



**HAL**  
open science

## Cristallogénèse déclenchée par impulsion laser

Jacqueline Belloni, Anne Spasojevic - de Biré, Sebastien Sorgues, Mehran Mostafavi, Philippe Scoufflaire, Nour-Eddine Ghermani

► **To cite this version:**

Jacqueline Belloni, Anne Spasojevic - de Biré, Sebastien Sorgues, Mehran Mostafavi, Philippe Scoufflaire, et al.. Cristallogénèse déclenchée par impulsion laser. *L'Actualité Chimique*, 2014, juil.-août-sept.-oct. 387-388-389, pp.77-84. hal-02307300

**HAL Id: hal-02307300**

**<https://hal.science/hal-02307300>**

Submitted on 24 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Cristallogenèse 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 cristallogénèse est de provoquer un 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 accréation 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** Transition de phase, Laser pulsé, Croissance cristalline, Nucléation, Solution sursaturée, Polymorphisme.

## Abstract

The principle of the crystallogenesis 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** Phase transition, Pulsed laser, Crystal growth, Nucleation, Supersaturated solution, Polymorphism.

La cristallogénèse 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,...).

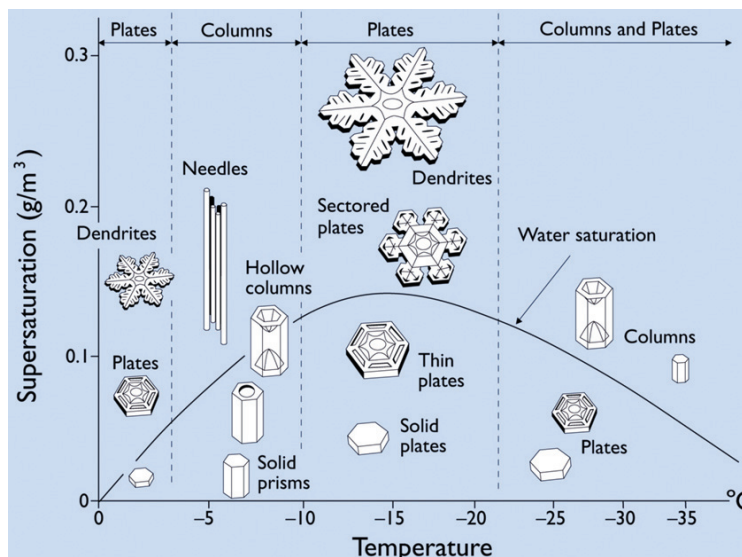


Figure 1 – Différents types de morphologie de flocons de neige formés dans l'air à pression atmosphérique en fonction de la température et de la sursaturation de l'eau, comparables aux conditions d'un nuage dense (d'après Libbrecht, 2005 [2]).



Figure 2 - Vasques de Pamukalle (Turquie).  
Dépôts de carbonate de calcium provenant de sources thermales (Photo JB).

Il est bien établi que la morphologie, la structure et la taille finale des cristaux dépendent essentiellement des conditions de leur naissance et de la vitesse de leur croissance, 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 cristallisation 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 d'électrons [3] ou par microfluidique [4], car ces réactions sont moins rapides que la cristallisation elle-même.



Une approche nouvelle pour étudier la dynamique de la cristallo-génèse, 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 [5,6] 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. Ils ont appelé cette méthode *Non-Photochemical 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 la cristallisation induite par laser permet 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 en couplant une impulsion laser unique avec une méthode de détection optique résolue en temps.

## ***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 précipite, 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 ...

Nous avons montré, dans un modèle moléculaire de la nucléation, que la métastabilité de l'état de monomères et sa cinétique de transition très ralentie par rapport à la transition inverse de l'état condensé résultaient en fait de l'augmentation, depuis le dimère, de l'énergie moyenne de liaison entre les monomères en fonction de la nucléarité de l'agrégat en construction, couplée avec la nécessité cinétique de construire l'agrégat d'abord par une dimérisation initiale de monomères [10,11]. La durée de la métastabilité avant cristallisation spontanée dépend alors de la probabilité d'amorcer cette dimérisation, grâce aux fluctuations locales de concentration, et de se poursuivre par addition de molécules sur le dimère jusqu'à la nucléarité critique, requise, selon la Théorie Classique de la Nucléation, pour une croissance spontanée.

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 d'autre part aux chocs qui favorisent les fluctuations locales de concentration.

## 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. 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  $\tau$ .

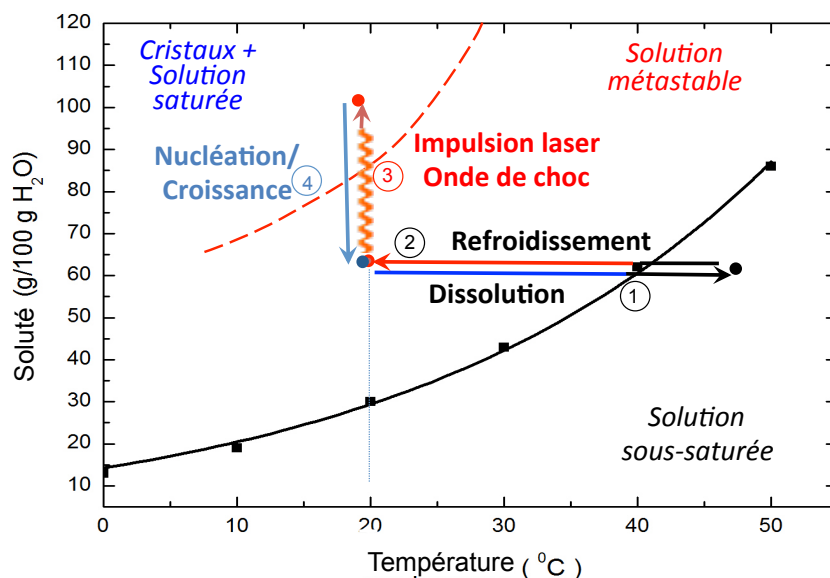


Figure 3 - Diagramme des phases stables et métastable de solutions d'un soluté dans l'eau et principe de l'expérience.

1) Dissolution par chauffage au-delà de la courbe de solubilité de cristaux de KNO<sub>3</sub> 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  $\tau$  est inférieure.

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 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*). 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 [12], 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.

## Cristallogénèse 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) [13]. 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. 90 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).

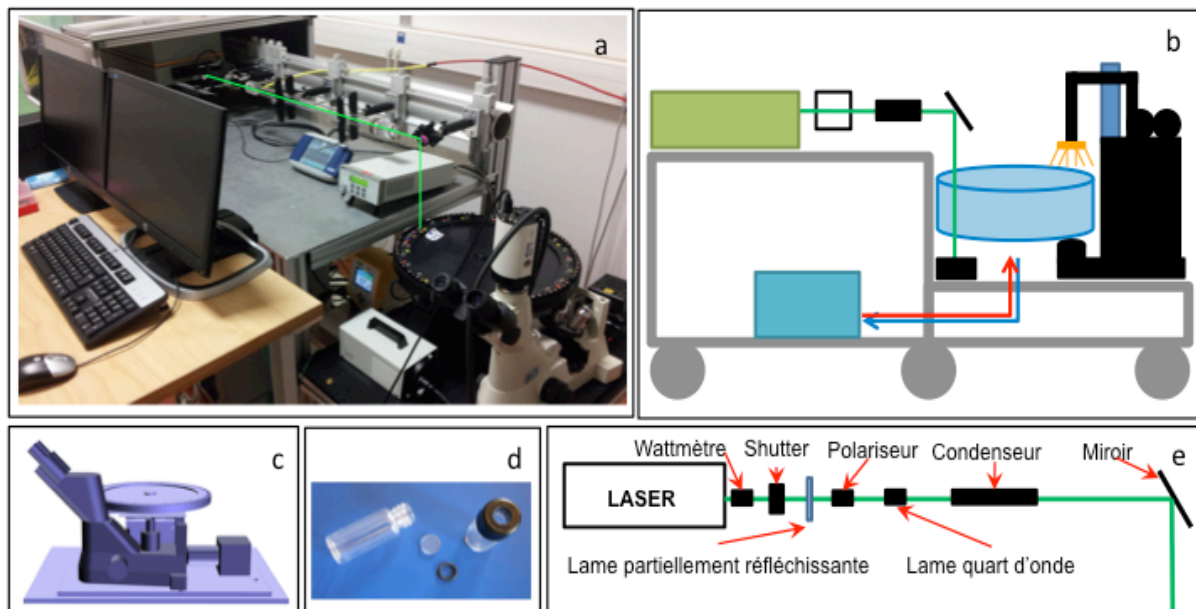


Figure 4 – Montage expérimental développé à l'Ecole Centrale Paris.

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 [14]. 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 [15]. 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 [16], dont six sont représentées sur la *figure b*. Les différents polymorphes présentent non seulement des formes différentes, 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 » [17]...

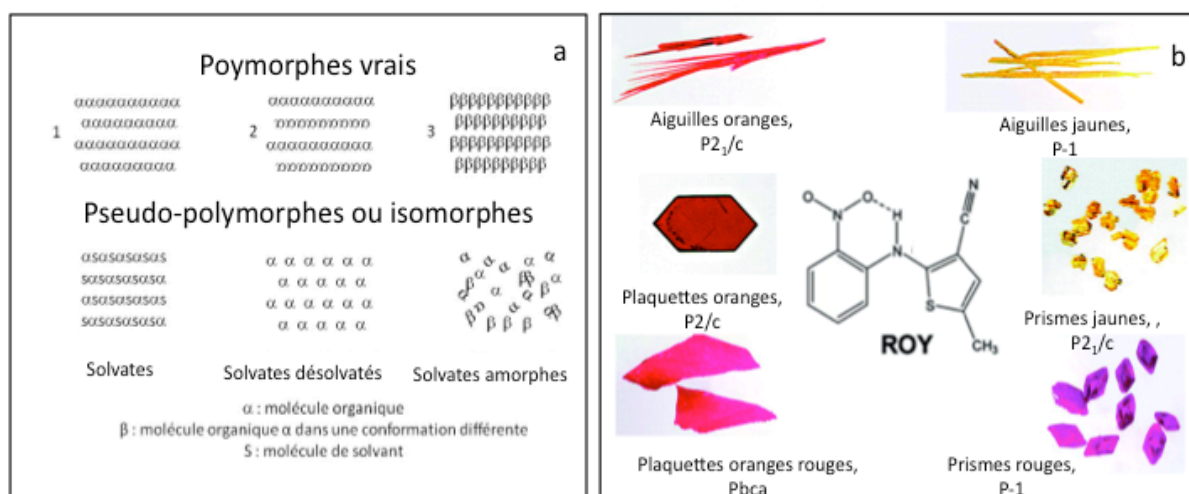


Figure – a) Représentation schématique de l'empilement cristallin de polymorphes et de pseudo-polymorphes. b) Différentes formes polymorphiques de la molécule ROY [15].



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 et en conséquence 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'au niveau 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 [18,19]. 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.

### *Nucléation induite par laser de la carbamazépine et de la glycine*

Pour démontrer l'impact du laser sur la nucléation, nous avons travaillé avec la carbamazépine [20] et la glycine [13]. L'anti-convulsant carbamazépine ( $C_{15}H_{12}N_2O$ ) 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 ( $NH_2CH_2COOH$ ) est un acide aminé pour lequel Zaccaro *et al.* [6] ont obtenu une nucléation de la forme  $\alpha$  ou de la forme  $\gamma$  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  $\tau$  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  $s_c(\tau)$  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 s'agissait bien de la glycine ou de la carbamazépine et d'une nucléation non-photochimique induite par laser.

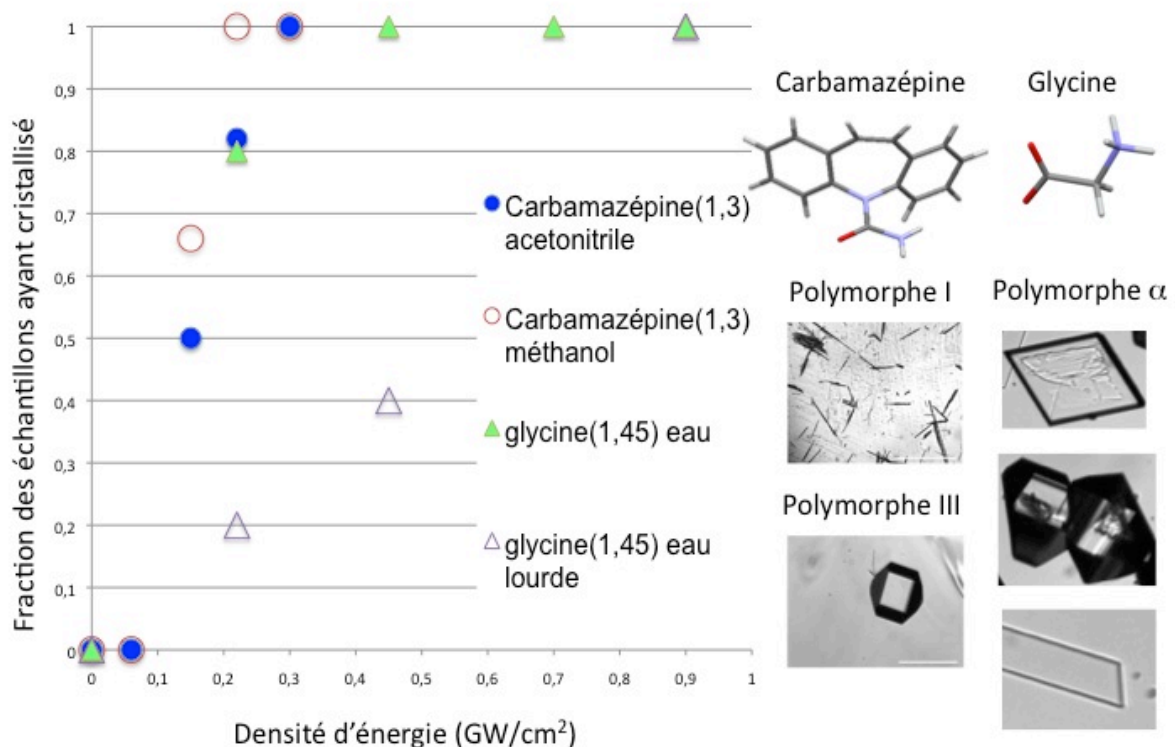
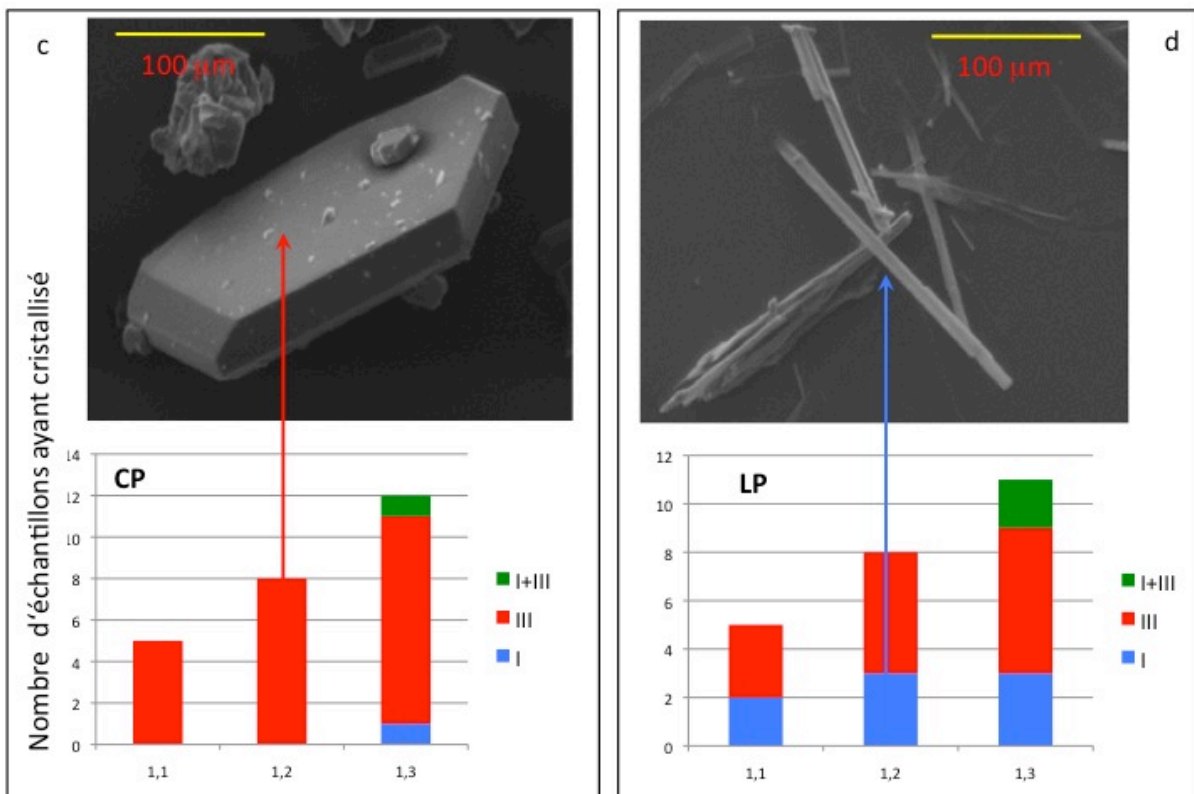


Figure 5 – Efficacité de la nucléation pour la carbamazépine ( $s = 1,30$ ) dans l'acétonitrile et le méthanol et pour la glycine ( $s = 1,45$ ) dans H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O en fonction de la densité d'énergie dans le cas d'une polarisation circulaire. Photos des cristaux générés par NPLIN.

*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 Zaccharo *et al.* [6], Sun *et al.* [21] avec un laser pulsé à 1064 et 532 nm et par Yuyama *et al.* [22] dans D<sub>2</sub>O avec un laser continu à 1064 nm. Les *figures 6 a* et *6 b* montrent la proportion des polymorphes  $\alpha$  et  $\gamma$  de la glycine dans H<sub>2</sub>O en fonction de la sursaturation et de la polarisation. A haute sursaturation, la proportion de glycine  $\gamma$  est plus importante sous polarisation circulaire, en cohérence avec les travaux antérieurs. En exposant une solution de carbamazépine dans l'acétanotriple à différentes concentrations pendant une minute à un faisceau laser polarisé circulairement, on obtient une majorité de polymorphe III (*figure 6 c*), alors qu'en utilisant un faisceau laser polarisé linéairement il est possible d'obtenir dans une partie des tubes la nucléation du polymorphe I (*figure 6 d*). Il s'agit de la première mise en évidence de l'effet de la polarisation sur un principe actif.



Sursaturation de la carbamazépine dans l'acétonitriple, 293 K

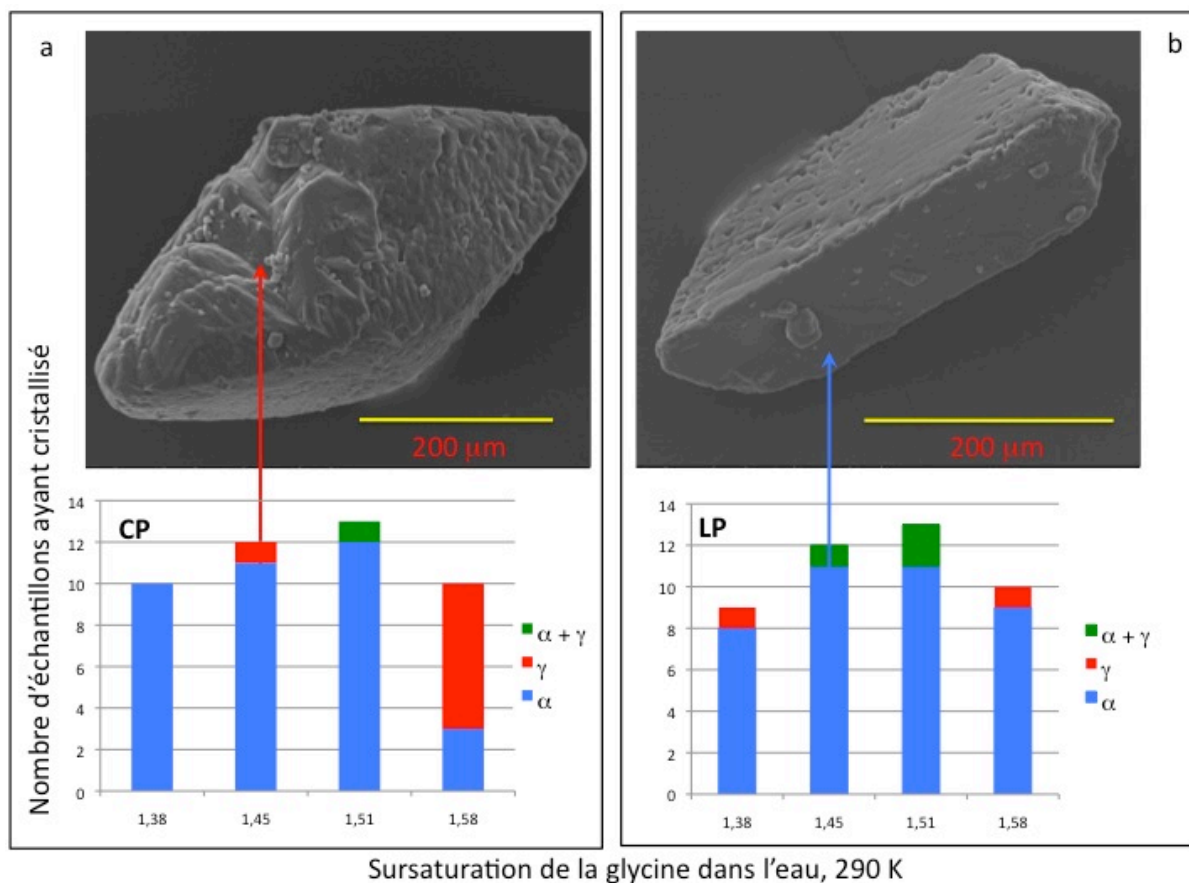


Figure 6 – Contrôle du polymorphisme *via* la polarisation du laser. a) et b) Glycine dans H<sub>2</sub>O [19], Densité d'énergie 0,9 GW.cm<sup>-2</sup>; c) et d) Carbamazépine dans l'acétonitrile [20], Densité d'énergie 0,3 GW.cm<sup>-2</sup>. Images des cristaux polymorphes prises au microscope électronique

### *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  $\alpha$  ou  $\gamma$  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 pré-existence 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 ; 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*. Pour CBZ III, l'énergie d'interaction a également été déterminée précédemment par El Hassan *et al.* [23] à partir d'une étude expérimentale de la densité de charge. Pour une énergie d'interaction  $< - 64 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , les trois formes polymorphiques présentent des agrégats de type dimères. A ce niveau d'énergie on peut considérer qu'il n'y a pas de différence entre les trois polymorphes. Pour une énergie d'interaction  $< - 39 \text{ kJ mol}^{-1}$ , 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  $< - 28 \text{ kJ mol}^{-1}$ , 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  $< - 23 \text{ kJ mol}^{-1}$ , CBZ III est de symétrie 3-D en prenant en compte les quatre premières interactions. Il apparaît donc qu'à une énergie d'interaction  $< - 23 \text{ kJ mol}^{-1}$ , 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.

## 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 [24].

### *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 produire, 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 précipiter. Ainsi, ils restent distribués d'une manière homogène dans tout le volume. Le laser YAG-Nd 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  $5,7 \times 10^7 \text{ W cm}^{-2}$ . De plus le faisceau est focalisé par une lentille de focale 20 mm, portant cette densité à  $1,5 \times 10^{10} \text{ W cm}^{-2}$ . 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



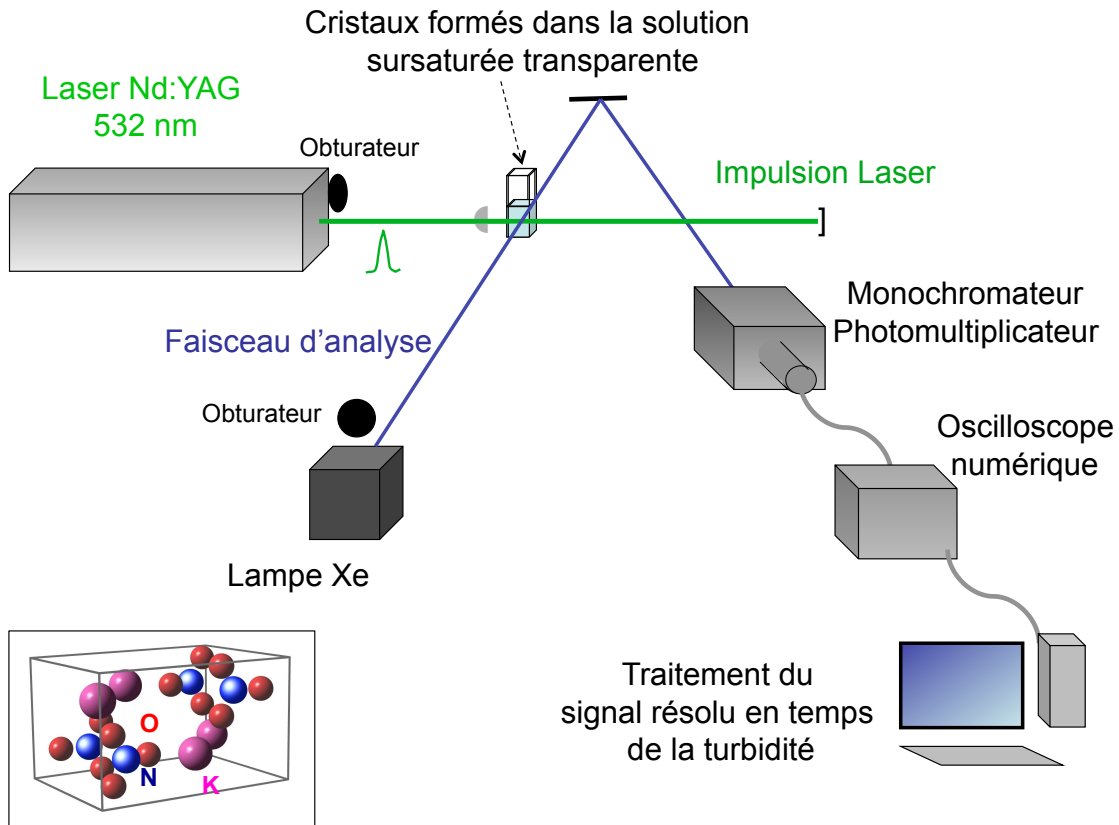


Figure 7 - Schéma du montage expérimental au Laboratoire de Chimie Physique.

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 cm<sup>3</sup>. Insert : Maille orthonombique de KNO<sub>3</sub> (a = 5,4142 Å, b = 9,1659 Å, c = 6,4309 Å) [25].

porté sur le sel très soluble de nitrate de potassium KNO<sub>3</sub>, 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  $c_{\text{sat}} = 2,7 \text{ mol L}^{-1}$ , et la sursaturation étudiée la plus élevée est de  $c_{\text{sursat}} = 5,3 \text{ mol L}^{-1}$ . Compte tenu des concentrations étudiées, les ions K<sup>+</sup> et NO<sub>3</sub><sup>-</sup> du sel sont appariés en molécules neutres KNO<sub>3</sub>. Dans les conditions de sursaturation la plus élevée, la métastabilité ne dure que  $\tau = 10$  minutes. 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  $Tu = \text{Ln}(I_0/I_t)/\ell$  (où  $I_0$  et  $I_t$  sont respectivement l'intensité de lumière transmise avant impulsion et au temps  $t$ , et  $\ell$  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 précipitation, ils sédimentent, et la solution redevient 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'oeil ressemblent à ceux de la littérature, mais la croissance n'est pas homogène dans tout le volume de la solution (la forme des

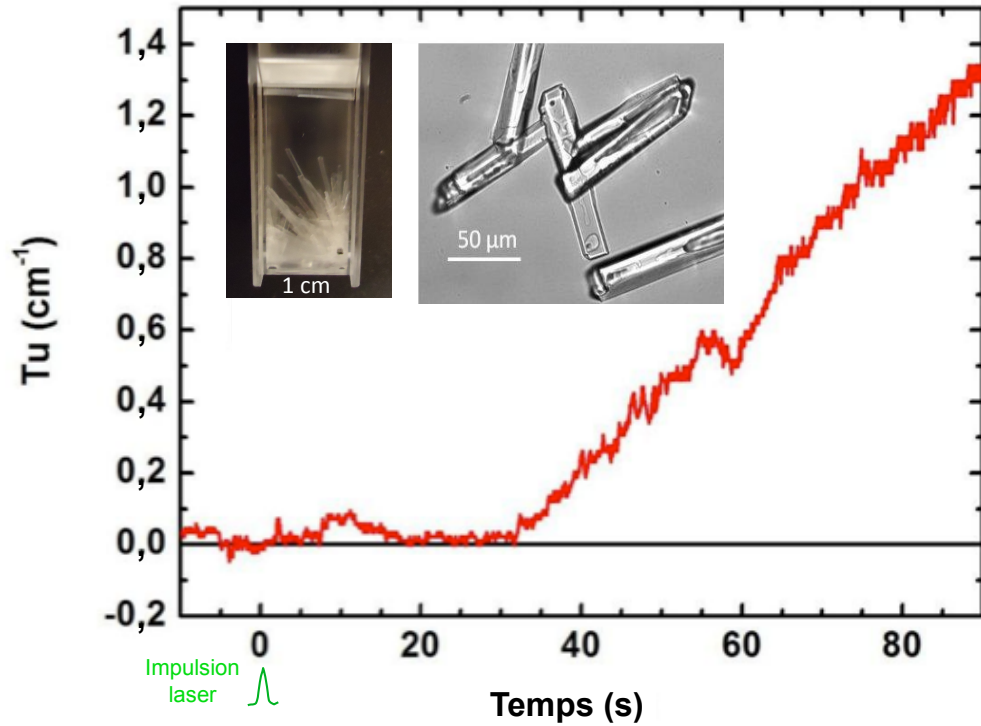


Figure 8 - Variation de la turbidité en fonction du temps dans une solution sursaturée de  $\text{KNO}_3$  à  $4,35 \text{ mol L}^{-1}$ , après une impulsion laser avec une densité de puissance de  $7 \times 10^9 \text{ W cm}^{-2}$ . Inserts : Aiguilles de  $\text{KNO}_3$  formées finalement et image en microscopie optique.

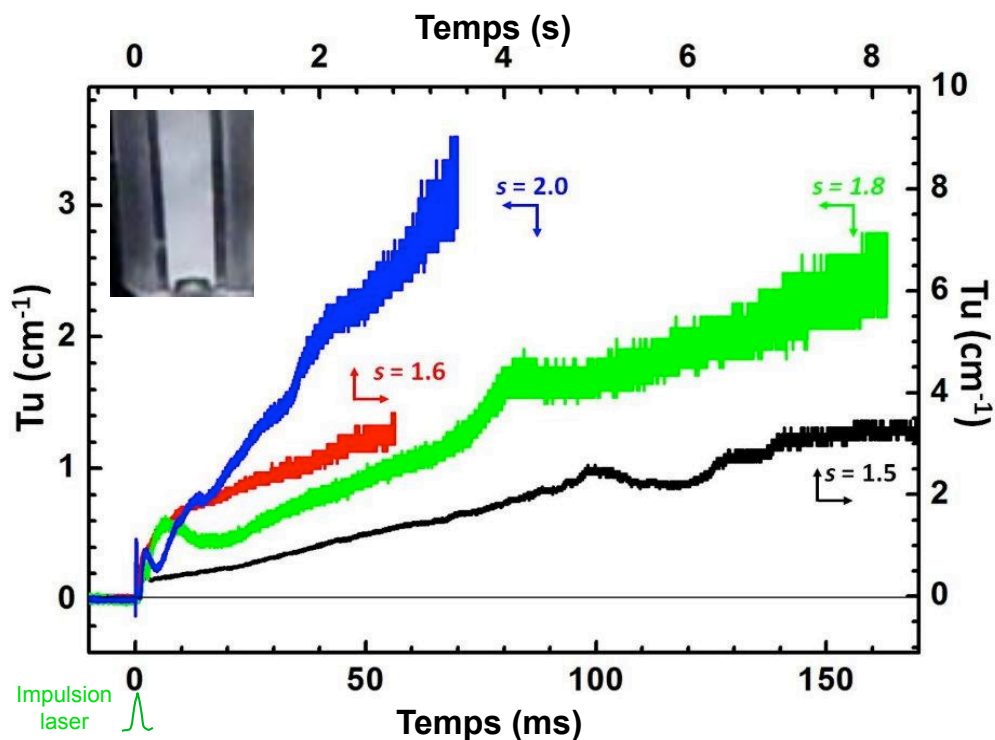
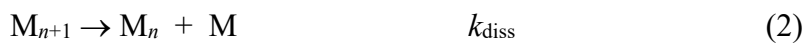


Figure 9 - Evolution en fonction du temps de la turbidité des cristaux de  $\text{KNO}_3$  après l'onde de choc d'une impulsion laser de  $1,5 \times 10^9 \text{ W cm}^{-2}$  dans des solutions sursaturées avec divers indices de sursaturation  $s = c_{\text{sursat}}/c_{\text{sat}}$ . Notez que l'échelle 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.

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 précipiter. Finalement, ils restent en suspension figée, séparés par un très mince film de solution saturée, comme dans une sorte de gel (*figure 9, insert*).

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 initiaux est très faible par rapport à celle des molécules et que la probabilité de coalescence entre deux noyaux doit être négligée. La croissance se produit donc par accrétions successives de molécules avec la vitesse  $k_{acc}$ , coexistant avec des pertes partielles par dissolution avec la vitesse  $k_{diss}$  jusqu'à l'équilibre  $c_{sat} = k_{diss} / k_{acc}$ :



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

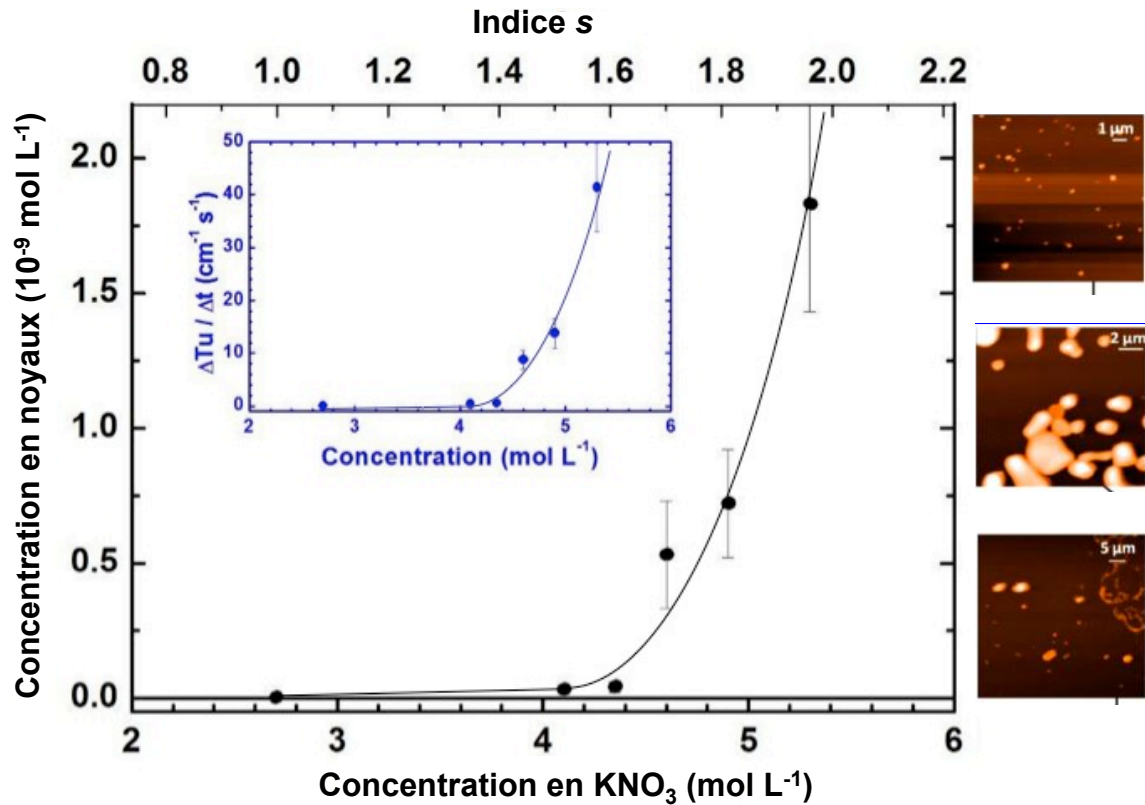


Figure 10 – Variation en fonction de l’index de sursaturation  $s = [\text{KNO}_3]_{\text{sursat}} / [\text{KNO}_3]_{\text{sat}}$  de la concentration en noyaux critiques. Inserts : Images AFM des cristaux en fin de croissance pour  $s = 1,6$  (1800 nm),  $s = 1,8$  (800 nm) et  $s = 1,95$  (600 nm).

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  $(600 \pm 100)$  nm en diamètre moyen,  $n_f = (1,4 \pm 3) \times 10^9$  molécules par cristal et  $c_n = (1,8 \pm 1) \times 10^{-9}$  mol L<sup>-1</sup>. En fin de croissance, l’épaisseur moyenne du film de solution saturée séparant les cristallites est estimée 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  $c_{\text{sursat}}$  de  $M$  dans les équations (1) et (2), on peut, pour la première fois, déterminer les vitesses d’accrétion d’une molécule sur un cristal en croissance  $k_{\text{acc}} = (3,0 \pm 0,6) \times 10^8$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> et de dissolution  $k_{\text{diss}} = (8 \pm 2) \times 10^8$  mol L<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>. Ces valeurs sont plus

faibles que la limite de diffusion et suggèrent une énergie d'activation nécessaire pour la reorientation favorable 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 qu'au cours de la cinétique observée la taille des cristaux augmente beaucoup, 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 critique se produit ensuite pendant la relaxation par accrétions 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 cristallogénèse, soit qu'on s'intéresse à la structure des cristaux 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 [26].

## Références

- [1] Furukawa Y., Fascination of Snow Crystals: How Are Their Beautiful Patterns Created? <http://www.lowtem.hokudai.ac.jp/ptdice/english/aletter.html>.
- [2] Libbrecht K.G., The physics of snow crystals, *Rep. Prog. Phys.*, **2005**, *68*, p. 855-895.
- [3] Belloni J., Mostafavi M. In *Studies in Physical and Theoretical Chemistry 87. Radiation Chemistry: Present Status and Future Trends*; Jonah C. D., Rao B. S. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 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., Nonphotochemical, polarization-dependent, laser-induced nucleation in supersaturated aqueous urea solutions, *Phys. Rev. Lett.*, **1996**, *77*, p. 3475-3476.
- [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. 5-8.
- [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. 869-883
- [8] Yoshikawa H., Y., Murai, R., Adachi H., Sugiyama, S., Maruyama, M., Takahashi, Y., Takano, K., Matsumura, H., Inoue, T., Murakami, S., Masuhara, H., Mori, Y.. Laser ablation for protein crystal nucleation and seeding *Chem Soc Rev.*, **2014**, *43*, p. 2147-2158.
- [9] Alexander A. J., Camp P. J., Single pulse, single crystal laser-induced nucleation of potassium chloride, *Crystal Growth & Design*, **2009**, *9*, p. 958-963.
- [10] 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*, <sup>[1]</sup> p. 7299.
- [11] Belloni J., Mostafavi M., Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Actualité Chimique*, **2011**, *348*, p. 13-20.
- [12] Zeldovitch J.B., *Acta Physicochim. (Russian)*, **1943**, *18*, p. 1-22.
- [13] Clair B., Ikni A., Scouflaire 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**, in press, doi:10.1107/S160057671401098X.
- [14] Bernstein J. *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon, Oxford, 2002.
- [15] 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. 396-402.
- [16] Yu L. Color Changes Caused by Conformational Polymorphism: Optical Crystallography, Single-Crystal Spectroscopy, and Computational Chemistry, *J. Phys. Chem.* **2002**, *A106*, p. 544-550.
- [17] McCrone WC. Polymorphism. In *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, ed. D Fox, MM Labes, A Weissberger, New York: Wiley Intersci., **1965**, *2*, p. 725-767.
- [18] Rodriguez-Spons B., Price C., Jayasankar A., Matzger A.J., Rodriguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2004**, *56*, p. 241-274.
- [19] Huang L.F., Tong W. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2004**, *56*, p. 241-274.
- [20] Ikni A., Clair B., Scouflaire P., Veesler S., Gillet J-M., El Hassan N., Dumas F., Spasojević - De Biré A. Experimental demonstration of the carbamazepine crystallization

---

from Non-Photochemical LASER-Induced Nucleation in acetonitrile and methanol. *Cryst. Growth & Design*, **2014** dx.doi.org/10.1021/cg500163c, in press.

[21] Sun X., Garetz B.A. Supersaturation and Polarization Dependence of Polymorph Control in the Nonphotochemical Laser-Induced Nucleation (NPLIN) of Aqueous Glycine Solutions; *Cryst. Growth & Design*, **2006**, *6*, p. 684-689.

[22] Yuyama K, Rungsimamon T., Sugiyama T., Masuhara H. Selective Frabrication of  $\alpha$  and  $\gamma$  Polymorph of Glycine by Intense Polarized Continuous Wave Laser Beams; *Cryst. Growth & Design*, **2012**, *12*, p. 2427-2434.

[23] El Hassan N., Ikni A., Gillet J-M., Spasojević-de Biré A., Ghermani N.E Electron properties of Carbamazepine drug in form III, *Cryst. Growth & Design*, **2013**, *13*, p. 2887-2896

[24] 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*, 5980-5985.

[ 25 ] American Mineralogist Crystal Structure Database (<http://rruff.geo.arizona.edu/AMS/result.php?mineral=Niter>)

[27] Spasojević-de Biré, A., Learning about crystal formation, *International innovation*, **2013**, sept, p. 44-46.



Jacqueline Belloni est Directeur de recherche émérite au Laboratoire de Chimie Physique (UMR CNRS/UPS 8000) à l'Université Paris-Sud, Orsay. [Jacqueline.Belloni@u-psud.fr](mailto:Jacqueline.Belloni@u-psud.fr)\*



Anne Spasojević-de Biré est Professeur au Laboratoire Structures et Propriétés et Modélisation des Solides (UMR CNRS/ECP 8580) à l'Ecole Centrale Paris et Directrice des Etudes de l'Ecole Centrale Pékin. [Anne.Spasojevic@ecp.fr](mailto:Anne.Spasojevic@ecp.fr)\*\*

Sébastien Sorgues est Maître de Conférences au Laboratoire de Chimie Physique (UMR CNRS/UPS 8000) à l'Université Paris-Sud, Orsay. [Sebastien.Sorgues@u-psud.fr](mailto:Sebastien.Sorgues@u-psud.fr) \*



Mehran Mostafavi est Professeur au Laboratoire de Chimie Physique (UMR CNRS/UPS 8000) à l'Université Paris-Sud, Orsay. [Mehran.Mostafavi@u-psud.fr](mailto:Mehran.Mostafavi@u-psud.fr)\*



Philippe Scoufflaire est Ingénieur de recherche au Laboratoire d'Énergétique Moléculaire et Macroscopique, Combustion, (UPR CNRS 288) à l'École Centrale Paris [Philippe.Scoufflaire@ecp.fr](mailto:Philippe.Scoufflaire@ecp.fr)\*\*\*



Nour-Edine Ghermani est Professeur à l'Institut Gallien (UMR CNRS/UPS 8612) à l'Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie [Nour-Eddine.gGhermani@u-psud.fr](mailto:Nour-Eddine.gGhermani@u-psud.fr)\*\*\*\*

\*Laboratoire de Chimie Physique, UMR 8000, Bât. 349, Université Paris-Sud, 91405 Orsay.

\*\* Laboratoire Structures Propriétés et Modélisation des Solides (SPMS), UMR 8580 du CNRS, Ecole Centrale de Paris, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry Cedex

\*\*\* Laboratoire d'Énergétique Moléculaire et Macroscopique, Combustion, EM2C, (UPR CNRS 288), Ecole Centrale Paris, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry Cedex

\*\*\*\* Institut Gallien (UMR CNRS/UPS 8612), Université Paris-Sud, Faculté Pharmacie Paris-Sud, 5, rue J-B Clément, 92290 Châtenay-Malabry