

**UNIVERSITE DE LILLE 1**  
**UFR DE PHYSIQUE**

**Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux**  
**Moléculaires (UMR CNRS 8024)**

**THESE**

En vue d'obtenir le grade de Docteur en Molécules et Matière Condensée  
Présentée et soutenue publiquement par

**Anne-Amandine DECROIX**

Le 17 novembre 2009

**Stabilité Physique et Désordre Orientationnel dans**  
**un Cristal à Usage Thérapeutique : La Caféine**

Membres du jury :

M. Alexandre LEGRIS	Professeur, Université de Lille 1	Président
M. Gérard COQUEREL	Professeur, Université de Rouen	Rapporteur
M. Juergen SIEPMANN	Professeur, Université de Lille 2	Rapporteur
Mme Colette LACABANNE	Professeur, Université de Toulouse 3	Membre
M. Marc DESCAMPS	Professeur, Université de Lille 1	Directeur de Thèse
M. Laurent CARPENTIER	Maître de Conférences, Université de Lille 1	Directeur de Thèse

à ma fille, Louise

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Eléments bibliographiques sur le polymorphisme et la mobilité moléculaire.....</b>	<b>11</b>
A. Notion de polymorphisme.....	15
A.1. Historique et définition.....	15
A.2. Thermodynamique des phases polymorphiques.....	16
A.3. Mécanisme de transition entre deux phases polymorphiques : cas de la germination-croissance.....	20
A.4. Techniques expérimentales de caractérisation des polymorphes (DSC, diffraction des rayons X sur poudre et RMN solide).....	27
B. Mobilité moléculaire dans les cristaux présentant un désordre orientationnel.....	46
B.1. Systèmes à désordre dynamique : cas des liquides vitrifiables.....	46
B.2. Les cristaux à désordre orientationnel.....	51
B.3. Mobilité moléculaire dans les matériaux vitreux.....	55
B.4. Méthode de caractérisation de la mobilité moléculaire : Spectroscopie diélectrique et Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	60
<b>Chapitre II. La caféine : Présentation et propriétés.....</b>	<b>83</b>
A. Présentation de la caféine et de ses dérivés.....	87
A.1. Historique.....	87
A.2. Caractéristiques chimiques.....	87
A.3. Abondance naturelle de la caféine et de ces dérivés.....	89
A.4 : propriétés pharmacologiques.....	90
B. Propriétés structurales des différentes phases de la caféine.....	91
B.1. Phase hydrate.....	91
B.2. Phases anhydres.....	91
C. Caractéristiques thermodynamiques de la caféine anhydre.....	97
C.1. Comportement au chauffage de la caféine – Transition de la phase II vers la phase I.....	97
C.2. Transition de la phase I vers la phase II.....	102
C.3. Problèmes liés à la sublimation.....	105
D. Caractérisation par RMN et Rayons X des phases anhydres de la caféine.....	105
D.1. Origine du produit et méthode d'obtention des phases I et II pures.....	105
D.2. Spectres RMN des phases anhydres de la caféine.....	106
D.3. Spectres RX des phases anhydres de la caféine.....	115
E. Confrontation des structures cristallographiques des phases I et II de la caféine....	117

F. Mobilité moléculaire des phases I et II de la caféine.....	119
G. Conclusion.....	123
<b>Chapitre III. Mobilité moléculaire lente dans les phases cristallines de la caféine....</b>	<b>127</b>
A. Mise en évidence des mobilités moléculaires lentes par relaxation diélectrique....	132
A.1. Phase I : Existence de deux processus lents : $A_I$ et $B_I$ .....	132
A.2. Phase II : Existence d'un processus lent : $A_{II}$ .....	139
A.3. Dépendance en température des temps de relaxation .....	144
A.4. Comparaison de l'intensité des processus de relaxation $A_I$ et $A_{II}$ .....	146
A.5. Influence de la sublimation et de la transformation $I \rightarrow II$ sur l'intensité du facteur de perte dans les phases anhydres de la caféine.....	148
A.6. Corrélations entre les dipôles, facteur de Kirkwood.....	150
B. Analyse de la dynamique par RMN, mise en évidence de processus de relaxation supplémentaires.....	153
B.1. Conditions expérimentales .....	153
B.2. Dynamique des phases anhydres de la caféine.....	154
B.3. Dynamique de la phase hydrate de la caféine.....	158
B.4. Dynamique des composés voisins de la caféine : Théophylline et Xanthine.....	160
C. Comparaison des résultats obtenus par RMN et relaxation diélectrique.....	163
D. Discussion et Conclusion.....	166
D.1. Corrélation entre l'indice de fragilité et la non-exponentialité des relaxations.....	167
D.2. Analyse et interprétation de la dynamique moléculaire.....	173
<b>Chapitre IV. Etude des transitions solide-solide entre les deux phases anhydres de la caféine.....</b>	<b>177</b>
A. Transition de la phase I vers la phase II.....	181
A.1. Evolution du facteur de perte lors d'une transition isotherme $I \rightarrow II$ .....	181
A.2. Evolutions de la fraction transformée à 90°, 70°C et 60°C.....	183
A.3. Mécanisme de transition de la phase I vers la phase II.....	185
B. Transition de la phase II vers la phase I.....	190
B.1. Comportement au chauffage de la phase II .....	190
B.2. Influence du mode de préparation et du traitement thermique sur l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I.....	191
B.3. Hypothèse 1 : Existence de trois phases anhydres énantiotropes .....	200
B.4. Mise en évidence de composantes cinétiques lors de la transition $II \rightarrow I$ .....	209
C. Discussion des résultats obtenus, lien entre les mécanismes de transitions Proposées.....	224

---

C.1. Transition I→II.....	224
C.2. Transition II→I.....	226
C.3. Lien entre les mécanismes de transition proposés pour les transformations I→II et II→I.....	227
<b>Chapitre V. Réduction de la taille de cristallites et transformations de phases induites par broyage et cryobroyage dans les phases cristallines anhydres de la caféine.....</b>	<b>233</b>
A. Généralités sur le broyage et description des protocoles expérimentaux.....	237
A.1. Généralités sur le broyage.....	237
A.2. Description des appareils de broyage.....	238
A.3. Méthodes d'analyse des résultats obtenus par DSC et diffraction des rayons X après broyage.....	241
A.4. Broyage de la caféine : présentation des études antérieures.....	245
B. Broyage des phases anhydres de la caféine.....	246
B.1 Broyage de la phase II, influence de la taille des cristallites sur la température de transition II→I.....	246
B.2. Broyage de la phase I.....	249
C. Cryobroyage des phases anhydres de la caféine.....	254
C.1. Cryobroyage de la phase II, mise en évidence d'une transformation II→I.....	255
C.2. Influence d'un cryobroyage de faible intensité sur la phase I.....	259
D. Conclusion.....	261
<b>Conclusion.....</b>	<b>265</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>277</b>



# **Introduction**





La plupart des médicaments (substances actives et excipients) sont formulés à l'état cristallin. De part leur nature moléculaire, ces cristaux ont des propriétés physiques originales. Elles sont en partie dues à un contraste important entre des interactions intra moléculaires fortes (covalentes) et des liaisons intermoléculaires beaucoup plus lâches (Van der Waals ou liaisons hydrogènes). Ces propriétés physiques originales sont également associées à des symétries moléculaires et cristallines généralement basses. Il en résulte, en particulier, un polymorphisme cristallin souvent très riche. Ce polymorphisme et les métastabilités associées jouent un rôle très important en science pharmaceutique. Les différents polymorphes peuvent en effet présenter des solubilités différentes avec une incidence évidente sur la biodisponibilité. Par ailleurs les phases métastables ont des durées de vie plus ou moins limitées. Les cinétiques de transformation associées génèrent des évolutions des propriétés physiques dans le temps modifiant ainsi les performances thérapeutiques. Contrairement au domaine de la métallurgie [1], les transitions et transformations de phase des composés moléculaires ont été relativement peu étudiées dans l'optique d'une approche de la physique de l'état solide. Une meilleure compréhension de ce type de transformation est certainement nécessaire dans le domaine pharmaceutique pour maîtriser l'évolution des composés moléculaires solides. Par ailleurs leurs spécificités sont sans doute susceptibles d'élargir les champs d'exploration en physique des transitions elle-même.

Du fait de l'absence générale de relation de groupe à sous-groupe cristallographique entre les variétés polymorphiques, les transitions entre ces phases cristallines sont du premier ordre, «reconstructives», sans paramètre d'ordre. Dans le cas des transitions du second ordre, rencontrées dans les systèmes magnétiques ou certains alliages métalliques, et des phénomènes critiques, les études de physique fondamentale ont permis de dégager des comportements universels et de définir des classes d'universalité [2]. Par contre la recherche de comportements universels dans la description des transformations du premier ordre est une question largement ouverte [3]. Les difficultés sont multiples ; indépendamment de la nature éventuelle d'un paramètre d'ordre (conservé ou non conservé, avec ou sans diffusion) et de la possibilité de situations de monotropisme ou d'énantiotropisme, le processus de transformation implique des mécanismes initiaux de germination et croissance suivis d'étapes de coalescence. Ces mécanismes font eux même intervenir une compétition entre les forces motrices thermodynamiques de transition et les mobilités moléculaires dont il est important de pouvoir estimer les effets respectifs. La symétrie moléculaire étant basse et les effets stériques importants, la mobilité dans les cristaux moléculaires est généralement associée plus aux

effets des rotations moléculaires qu'aux effets de diffusion translationnelle. C'est là un des points les plus originaux de ce type de matériaux. Cette thèse est une contribution à la compréhension du rôle de la dynamique rotationnelle des molécules dans les mécanismes cinétiques de transition entre variétés polymorphes.

Les composés pharmaceutiques offrent un éventail de systèmes cristallins moléculaires extraordinairement riche. La littérature pharmaceutique décrit un nombre impressionnant de comportements cinétiques, métastabilités... Il y a là une source potentielle de systèmes modèles susceptibles de faire progresser la physique des transitions et en retour d'apporter plus de rationalité dans les formulations de la science pharmaceutique.

Notre intérêt, dans ce travail, s'est focalisé sur le cas d'un composé important de l'agrochimie et de la pharmacie : la caféine. La compréhension de l'état physique de la caféine solide a résisté à des années d'investigations en sciences pharmaceutiques. Il semble en effet impossible d'isoler des phases «cristallographiquement pures» de ce composé. Une telle situation est l'archétype des défis que doit surmonter la pharmacie au cours des formulations de médicaments à l'état solide avec implication directe sur la biodisponibilité. Notre objectif est d'améliorer la compréhension physique des états solides de la caféine, plus spécifiquement de ses formes anhydres. En 1980, Cesaro et Starec [4] ont montré que la caféine commerciale subit une transition de phase vers 150°C avant de fondre aux environs de 240°C. Cette transition, à signature endothermique, est anormalement étendue en température (près de 30°C à une vitesse de chauffe de 5°C.min<sup>-1</sup>). Elle marque le passage d'une phase cristalline (phase II) vers une autre phase cristalline (phase I) qui, sur la base de considérations calorimétriques, avait été supposée structurellement désordonnée.

La caféine se sublime aisément dès 170°C. La stabilité relative des phases cristallines anhydres a été étudiée à différentes températures par des analyses de pression de vapeur et d'énergie de sublimation par Griesser et al [5]. Il a également été montré la difficulté d'obtenir de la phase II parfaitement pure [6], une proportion variable de phase I semble toujours la contaminer. Des expériences de microcalorimétrie et de diffraction des rayons X [7,8] ont mis en évidence une transition très lente de la phase I sous-refroidie vers la phase II à des températures inférieures à 150°C. La difficulté d'isoler des phases pures rend difficile la résolution de la structure des différentes phases.

Après que différentes propositions de descriptions structurales de la phase I ont été faites dans la littérature [9], il a été montré au laboratoire très récemment, que la phase I est le siège d'un désordre dynamique des dipôles moléculaires avec une dynamique lente [10]. Par

ailleurs la structure de la phase I, a pu être résolue ab initio, par P. Derollez [11] à partir de diagramme de diffraction de poudre. Cette phase, hexagonale, présente une symétrie élevée. Cette symétrie ne peut être compatible avec la basse symétrie de la molécule de caféine qu'en admettant un désordre d'orientation de cette dernière qui rétablit une symétrie de site élevée. Une autre étude sur monocristal, plus récente [12], propose une légère modification du groupe d'espace (le groupe d'espace  $R3c$  devient  $R\bar{3}c$ ). Cela n'affecte pas le fait que la molécule est désordonnée sur son site: Elle prend six orientations différentes plutôt que trois.

La structure cristallographique de la phase II est également complexe [12,13], les mailles cristallographiques proposées sont très grandes (10 ou 20 molécules par maille) et la présence d'un désordre moléculaire y est également suspecté. L'existence d'une phase cristalline parfaitement ordonnée a été plusieurs fois discutée [5,14] et des structures possibles ont été générées par simulation numérique [14]. De telles structures n'ont jamais été observées expérimentalement.

La caféine présente donc tous les ingrédients d'une succession de phases telles qu'on la rencontre dans les «cristaux plastiques» (ou ODIC) [15-21]. La phase I de symétrie hexagonale, peut être vue comme résultant d'une « fusion rotationnelle » précédant la fusion réelle.

Au vu de ces résultats préalables il était naturel d'examiner de nouveau le polymorphisme de la caféine et en particulier les cinétiques de transition en relation avec la mobilité moléculaire. Nous avons donc, dans un premier temps, complété l'étude de cette mobilité afin, en particulier, de la caractériser dans le domaine d'équilibre de chaque phase. Des complexités avaient été suggérées préalablement [22] telles que l'existence de plusieurs mécanismes de relaxation. De même l'éventualité d'un désordre dynamique en phase II était une question ouverte qu'il convenait de clarifier. Cela peut aider à préciser si la phase « commerciale » (II) est oui ou non la phase ultimement stable de la caféine, ou s'il en existe une autre, ordonnée, non encore identifiée. Cette caractérisation de la dynamique est également un élément important pour situer le domaine de température où la dynamique est susceptible de « geler » sur l'échelle de temps expérimental, faisant de ce système un composé modèle pour étudier la transition vitreuse orientationnelle (« cristal vitreux »). Cette étude a été rendue particulièrement difficile par la présence d'une forte sublimation gênant considérablement l'analyse et pouvant interférer avec les phénomènes cinétiques intrinsèques, comme c'est souvent le cas pour les phases « plastiques » où la cohésion intermoléculaire est faible.

La caractéristique générale de ces dynamiques est leur extraordinaire lenteur. L'implication de ces très longues constantes de temps sur les instabilités observées depuis longtemps en science pharmaceutique a été l'objet de la suite de l'étude. Il s'agit, en termes de physique, de caractériser les cinétiques de transformation de phases. La transition de la phase I vers la phase II a été étudiée tout d'abord au refroidissement. C'est une situation à laquelle les pharmaciens ont été confrontés dans les formulations. Ces cinétiques ont été suivies sur l'évolution en temps réel des relaxations diélectriques elles-mêmes. C'est une technique très adaptée dans le cas de la caféine dont la molécule, dissymétrique, porte un moment dipolaire important. Ce type d'exploration devrait sans doute se généraliser dans le domaine pharmaceutique où les molécules sont de manière très générale à symétrie basse. La transition de la phase II vers la phase I a ensuite été suivie au chauffage. Cette dernière analyse a été menée dans le cadre d'une tentative plus large d'explication de l'extension anormale du processus endothermique. Cette extension posait naturellement la question du positionnement en température de la température de transition (II  $\leftrightarrow$  I) « idéale », c'est-à-dire correspondant au croisement des fonctions de Gibbs. Nous avons été confrontés au problème difficile de savoir si ce croisement se positionne dans le domaine des hautes températures de l'extension de l'endotherme - l'extension correspondrait alors à un décalage vers les basses températures, du à un effet de taille par exemple (Effet Gibbs Thomson) – ou, au contraire, si le croisement des fonctions de Gibbs est à situer à beaucoup plus basse température. Dans ce dernier cas le décalage vers les hautes températures aurait une toute autre origine. Ce sont donc des questions fondamentales qui se sont posées à ce niveau.

Ces analyses nous ont amené à proposer une explication des anomalies apparentes de transition en termes de microstructures. Nous avons donc cherché dans un dernier temps à contrôler ces microstructures, en particulier la taille des cristallites, par une investigation des effets du broyage mécanique, des phases I et II, sur la transition. En plus de conforter l'analyse précédente, cette dernière étude a révélé des possibilités assez extraordinaires de générer par broyage des transitions I  $\rightarrow$  II ou II  $\rightarrow$  I.

Ce mémoire est divisé en cinq chapitres et s'organise de la façon suivante :

- Le **chapitre I** est consacré à une étude bibliographique des différents aspects théoriques et pratiques répondant aux problématiques du polymorphisme de composés à usage thérapeutique et de la mobilité moléculaire. La première partie regroupe les différents aspects cinétiques et thermodynamiques des polymorphes et met notamment l'accent

sur les mécanismes de transition entre deux phases cristallines polymorphiques. Elle présente également les outils utilisés pour l'identification et la caractérisation de ces phases cristallines, soit la calorimétrie, la diffraction des rayons X sur poudre et la résonance magnétique nucléaire du solide (RMNS). La seconde partie décrit les caractéristiques dynamiques des liquides vitrifiables avant de définir la notion de désordre d'orientation dynamique au sein d'une phase cristalline et dans les matériaux vitreux. Elle présente ensuite les méthodes de caractérisation de la mobilité moléculaire, utilisées c'est-à-dire la relaxation diélectrique et la RMN.

- Le **chapitre II** présente le composé étudié dans cette thèse : la caféine. La première partie s'intéresse aux caractéristiques chimiques et aux propriétés pharmacologiques de la caféine mais aussi de ses dérivées. La deuxième partie rassemble les informations cristallographiques connues pour les différentes phases de la caféine. Ce chapitre évoque ensuite les caractéristiques thermodynamiques des phases anhydres de la caféine, les transitions de phases et les problèmes liés à la sublimation. La quatrième partie présente la caractérisation par RMN et diffraction des rayons X des phases anhydres de la caféine. Ensuite les structures cristallographiques des deux phases anhydres sont confrontées mettant ainsi en évidence leurs parentés. La dernière partie présente les différentes études réalisées sur la mobilité moléculaire des phases anhydres. Ce chapitre permet de mettre en évidence les différentes interrogations que suscite l'étude de ce composé, notamment en ce qui concerne sa mobilité moléculaire et ses transitions polymorphiques.
- Le **chapitre III** propose une étude détaillée de la mobilité moléculaire des deux phases cristallines anhydres de la caféine par relaxation diélectrique de  $10^{-2}$  Hz à  $10^5$  Hz. Cette analyse a été réalisée, malgré les difficultés liées à la présence d'une forte sublimation, dans le domaine de stabilité de la phase I, puis dans le domaine de stabilité de la phase II. L'investigation à hautes températures, qui n'avait encore jamais pu être menée, permet une analyse beaucoup plus complète des processus de relaxation, après une correction adaptée des résultats. Dans la deuxième partie, la dynamique a été étudiée par RMN par la mesure des différents temps de relaxation ( $T_2$ ,  $T_{1z}$ ,  $T_{1\rho}$  et  $T_{1D}$ ). Cette technique a permis d'étudier la dynamique de la phase hydrate de la caféine ce qui était impossible par relaxation diélectrique. Afin d'observer l'influence des groupements méthyles sur la dynamique, deux autres composés, la xanthine et la théophylline, seront également étudiés par RMN. Ce chapitre met en évidence la grande complémentarité de

ces deux techniques expérimentales et permet de différencier et de décrire les mouvements opérant dans les phases anhydres de la caféine.

- Le **chapitre IV** s'intéresse aux transitions polymorphiques entre les deux phases cristallines anhydres de la caféine. La transition de la phase I vers la phase II est étudiée, de par sa lenteur, par relaxation diélectrique. Dans la deuxième partie, la transition de la phase II vers la phase I est étudiée par DSC, et la forte influence du traitement thermique sur la forme de l'endotherme de transition permet d'envisager plusieurs hypothèses concernant le mécanisme opérant lors de la transformation. L'analyse des résultats permet de situer la transformation thermodynamique idéale.
- Le **chapitre V** montre l'effet du broyage mécanique et du cryobroyage sur les phases anhydres de la caféine. Avant d'exposer les résultats obtenus, nous présenterons quelques généralités sur le broyage et notamment son intérêt dans le domaine de la pharmacie, puis nous décrirons les appareils de broyage ainsi que les méthodes d'analyse des résultats.

## Références

1. D.A. Porter, K. E. Easterling, Phase transformation in metals and alloys, *VNR international*, (1988)
2. P. Papon, J. Leblond, H. E. Meyer, Physique des Transitions de Phases, *édition Dunod*, (2002)
3. J. D. Gunton, M. San Miguel, P. S. Sahni. The dynamics of first order phases transitions, *Phase transition academic press*, **8** (1983)
4. A.Cesaro, G. Starec, *J. Phys. Chem.*, **84** (1980), 1345
5. Y. J. Griesser, M. Szelagiewicz, U. Ch. Hofmeier, C. Pitt, S.Cianferani, *J. Therm. Anal. Cal.*, **57** (1999), 45
6. P. R. Muller, U. J. Griesser, *PhantTA7, 7th International Conference/ Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, 07-11.09.2003 in Innsbruck, Austria*, poster communication
7. V. P. Letho, E. Laine, *Thermochim. Acta*, **317** (1998), 47
8. M. Epple, H. K. Cammenga, S. M. Sarge, R. Dietrich, V. Balek, *Themochim. Acta*, **250** (1995), 29
9. H. G. M Edwards, E. Lawson, M. Matas, L. Shields, P. J. York, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2** (1997), 1985
10. M. Descamps, N. T. Correia, P. Derollez, F. Danede, F. Capet, *J. Phys. Chem.B.*, **109** (2005), 1609
11. P. Derollez, N. T. Correia, F. Danede, F. Capet, F. Affouard, J. Levebvre, M. Descamps, *Acta. Cryst. B*, **B61** (2005), 329
12. G. D. Enright, V. V. Terskikh, D. H. Brouwer, J. A. Ripmeester, *Crystal Growth and Design*, **vol 7, n°8** (2007), 1406

13. F. Stowasser, C. Lehmann, C. *Acta. Crystallogr.*, **A58**, (2002), (supplement) C265
14. L. Carlucci, A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.*, **11** (2005), 271
15. R. Brand, P. Lunkenheimer, A. Loidl, *Phys. Rev. B.*, **56** (1997), R5713
16. B. Kuchta, M. Descamps, F. Affouard, *J. Chem. Phys.*, **19** (1998), 6753
17. S. Benkhof, A. Kudlik, T. Blochowicz, E. Rössler, *J. Phys.: Condens. Matter*, **10** (1998), 8155
18. M. Jimenez-Ruiz, A. Criado, F. J. Bermejo, G. J. Cuello, F. R. Trouw, R. Fernandez-Perea, H. Löwen, C. Cabrillo, H. E. Fisher, *Phys. Rev. Lett.*, **83** (1999), 2757
19. R. Brand, P. Lunkenheimer, U. Schneider, A. Loidl, *Phys. Rev. Lett.*, **82** (1999), 1951
20. R. Böhmer, G. Diezemann, G. Hinze, E. Rössler, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **39** (2001), 191
21. R. Brand, P. Lunkenheimer, A. Loidl, *J. Chem. Phys.*, **116**, **23** (2002), 10386
22. J. J. Moura Ramos, N. T. Correia, H. P. Diogo, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B.* **110** (2006), 8268



**Chapitre I**  
**Eléments bibliographiques**  
**sur le polymorphisme**  
**et la mobilité moléculaire**



<b>A. Notion de polymorphisme.....</b>	<b>15</b>
<b>A.1. Historique et définition.....</b>	<b>15</b>
<b>A.2. Thermodynamique des phases polymorphiques.....</b>	<b>16</b>
Quelques définitions.....	16
Stabilité entre deux polymorphes.....	17
Notions d'énantiotropie et de monotropie.....	18
<b>A.3. Mécanisme de transition entre deux phases polymorphiques :</b>	
<b>cas de la germination-croissance.....</b>	<b>20</b>
Germination homogène.....	20
Croissance .....	22
Modèle d'Avrami.....	24
<i>Equation de Johnson-Mehl.....</i>	<i>24</i>
<i>Equation de Johnson-Mehl-Avrami.....</i>	<i>25</i>
Temps caractéristique de transformation.....	27
<b>A.4. Techniques expérimentales de caractérisation des polymorphes</b>	
<b>(DSC, diffraction des rayons X sur poudre et RMN solide).....</b>	<b>27</b>
La calorimétrie différentielle à balayage.....	29
Diffraction des rayons X sur poudre.....	29
<i>Définitions importantes (cristal, poudre, grains, cristallites).....</i>	<i>30</i>
<i>Principe de la diffraction des rayons X.....</i>	<i>31</i>
<i>Diffractomètres utilisés .....</i>	<i>33</i>
La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide.....	35
<i>Principe de la résonance magnétique nucléaire.....</i>	<i>35</i>
<i>RMN en mode pulsé.....</i>	<i>37</i>
<i>Signal d'induction libre : FID.....</i>	<i>38</i>
<i>La RMN du solide : les interactions et le MAS.....</i>	<i>38</i>
<i>Spectromètres utilisés.....</i>	<i>45</i>

<b>B. Mobilité moléculaire dans les cristaux présentant un désordre orientationnel.....</b>	<b>46</b>
<b>B.1. Systèmes à désordre dynamique : cas des liquides vitrifiables.....</b>	<b>46</b>
Conditions de vitrification.....	46
Caractéristiques dynamiques de la transition vitreuse.....	47
Paradoxe de Kauzmann.....	48
<b>B.2. Les cristaux à désordre orientationnel.....</b>	<b>51</b>
Définition.....	51
Cristal vitreux.....	52
<b>B.3. Mobilité moléculaire dans les matériaux vitreux .....</b>	<b>55</b>
Relaxation principale ou relaxation $\alpha$ .....	55
Relaxations secondaires.....	60
<b>B.4. Méthode de caractérisation de la mobilité moléculaire : Spectroscopie diélectrique et Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....</b>	<b>60</b>
Spectroscopie diélectrique.....	61
<i>Cas particulier : la relaxation monoexponentielle.....</i>	<i>64</i>
<i>Cas général : relaxation en « exponentielle étirée ».....</i>	<i>65</i>
<i>Appareil utilisé en relaxation diélectrique.....</i>	<i>68</i>
RMN.....	70
<i>Temps de relaxation .....</i>	<i>70</i>
<i>Mesure des temps de relaxation (<math>T_{1z}</math>, <math>T_{1\rho}</math>, <math>T_{1D}</math>).....</i>	<i>70</i>
<i>Modèle BPP de la diffusion rotationnelle isotrope.....</i>	<i>76</i>

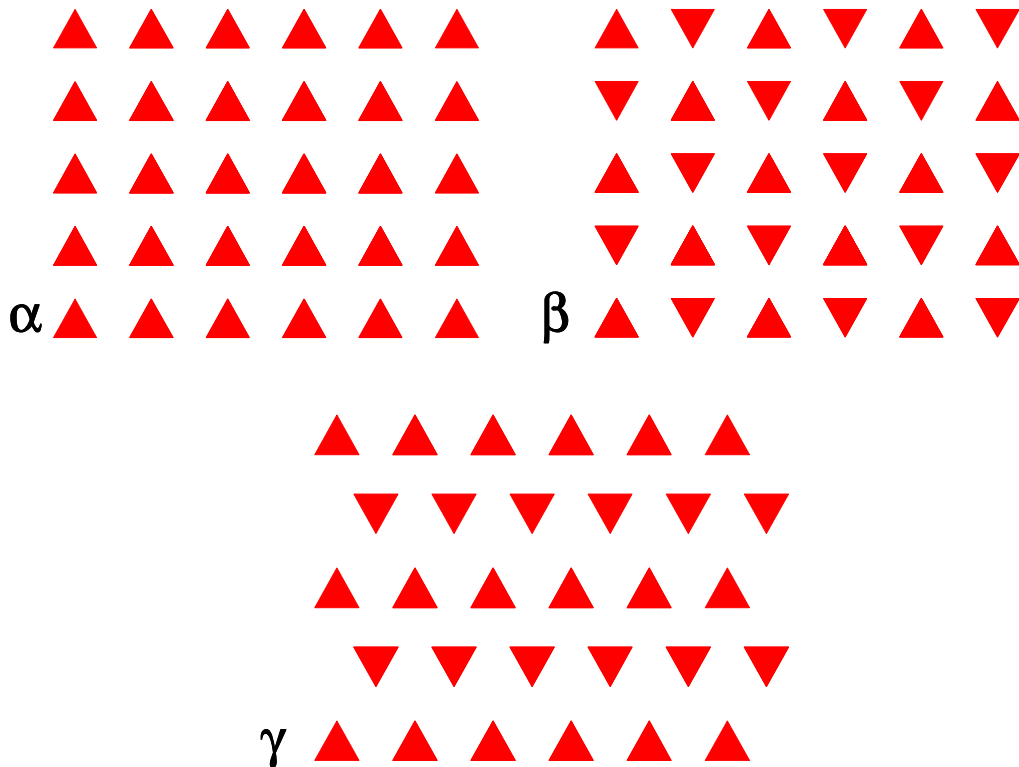
L'objectif de la première partie de ce chapitre est de définir la notion de polymorphisme et de présenter les aspects thermodynamiques des systèmes polymorphes et les mécanismes de transition d'une phase vers une autre. Elle présente ensuite les différentes techniques expérimentales de caractérisation des polymorphes : l'analyse thermique différentielle, la diffraction des rayons X et la RMN  $^{13}\text{C}$ . La seconde partie s'intéresse à la mobilité moléculaire dans les systèmes présentant un désordre dynamique, soit les liquides vitrifiables, les cristaux à désordre d'orientation et les cristaux vitreux. Une telle étude nécessite la maîtrise de techniques spectroscopiques comme l'analyse diélectrique ou la RMN.

## **A. Notion de polymorphisme**

### **A.1. Historique et définition**

Le **polymorphisme** tire son nom des racines grecques anciennes polloi (plusieurs) et morphos (forme). La notion de polymorphisme est apparue la 1<sup>ère</sup> fois en 1788. M. Klaproth observe que le carbonate de calcium  $\text{CaCO}_3$  cristallise sous deux formes différentes : l'aragonite et la calcite. En 1809, H. Davy suggère que le graphite et le diamant sont deux arrangements différents du carbone en phase solide [1]. D'un point de vue cristallographique, la définition du polymorphisme n'est vraiment introduite qu'en 1822 par Mitscherlich [2]. Il identifie différentes formes cristallines pour le monophosphate de sodium puis le soufre. Le 1<sup>er</sup> exemple de polymorphisme au sein d'une molécule organique fut découvert en 1832 par Wölmer et Liebig [3]. Ce n'est cependant qu'en 1965 que Mc Crone définit le polymorphisme de façon rigoureuse [4]. Depuis, le polymorphisme a fait l'objet de nombreuses études [5-7].

**Définition :** *Dans un système polymorphe, les molécules ont la possibilité d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes. Ces systèmes possèdent des états liquide et vapeur identiques.* Différentes phases cristallines polymorphiques d'un composé quelconques sont représentées schématiquement **figure I.1**.



*Figure 1.1 :*

*Représentation schématique des différentes phases cristallines polymorphiques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  d'un composé quelconque.*

Le polymorphisme concerne plus de 80% des molécules du domaine pharmaceutique. Les différentes propriétés physico-chimiques des polymorphes peuvent avoir des effets dramatiques en terme de biodisponibilité, stabilité ... L'industrie pharmaceutique porte donc un grand intérêt à la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et ses conséquences sur le comportement des principes actifs, la phase active n'étant pas forcément la phase la plus stable dans les conditions de stockage habituelles.

## **A.2. Thermodynamique des phases polymorphiques**

### ➤ **Quelques définitions**

Avant de comparer les propriétés thermodynamiques de phases polymorphiques, il est nécessaire de définir les termes suivants :

L'**entropie**  $S$  est une fonction d'état introduite en 1865 par Rudolf Clausius [8]. Elle mesure le degré de désordre d'un système au niveau microscopique. Plus l'entropie du système est élevée, moins ses éléments sont ordonnés, et plus grande est la part de l'énergie inutilisée ou utilisée de façon incohérente. Boltzmann a formulé une expression mathématique

de l'entropie statistique en fonction du nombre d'états microscopiques  $\Omega$  définissant l'état d'équilibre d'un système donné au niveau macroscopique :

$$S = k \cdot \ln(\Omega) \quad \text{I.1}$$

L'**enthalpie**  $H$  est une fonction d'état extensive dont la variation permet d'exprimer la quantité de chaleur mise en jeu pendant la transformation isobare d'un système thermodynamique au cours de laquelle celui-ci reçoit ou fournit un travail mécanique.

La **chaleur spécifique** ( $C_p$  à pression constante et  $C_v$  à volume constant) est la quantité de chaleur nécessaire pour élever de un degré la température d'un gramme de substance.

L'**énergie libre de Gibbs**  $G$  d'un système à une température  $T$  et sous une pression  $p$  est la partie de l'enthalpie  $H$  qui peut être échangée avec l'extérieur sous forme de travail. Elle caractérise directement la réactivité physico-chimique, c'est-à-dire la stabilité du système.

La relation fondamentale entre  $G$ ,  $H$ ,  $S$  et  $T$  se note à pression constante:

$$G(T) = H(T) - T \cdot S(T) \quad \text{I.2}$$

Cette relation se traduit de la façon suivante : l'énergie utilisable est égale à l'énergie totale moins l'énergie « perdue » ou non transformable.

### ➤ Stabilité entre deux polymorphes

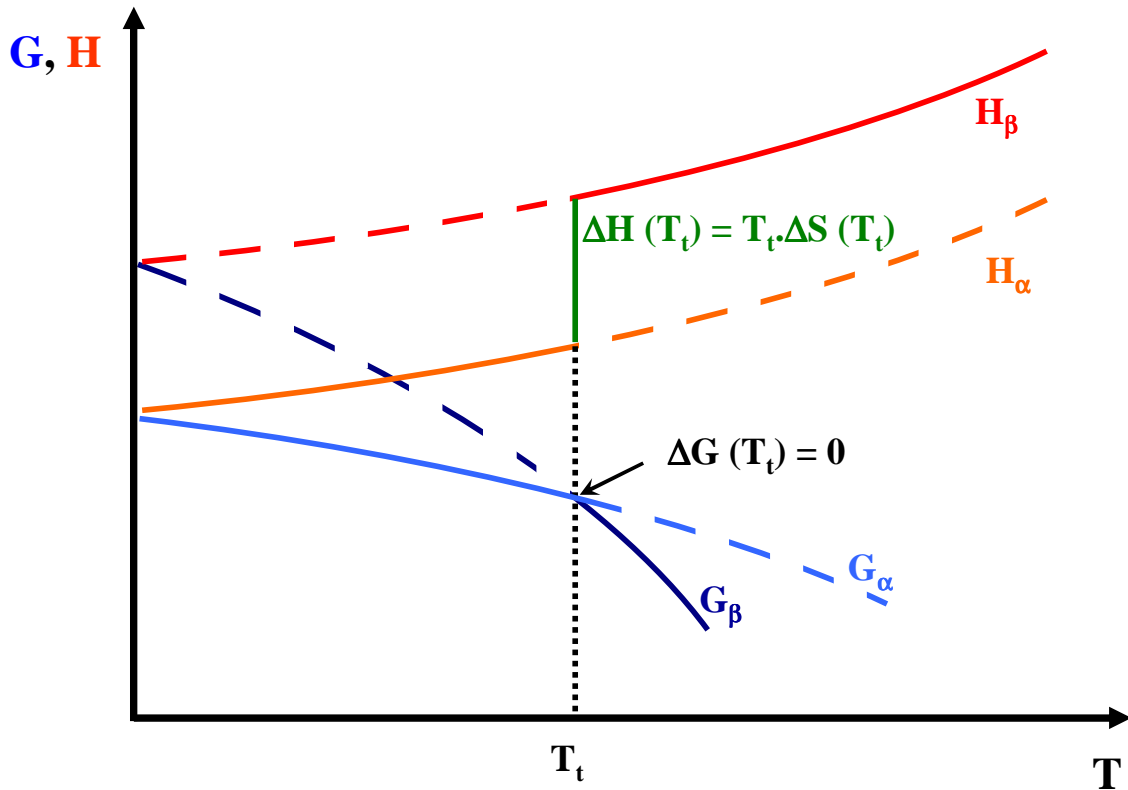
Pour déterminer la stabilité et le sens de la transformation entre deux phases polymorphiques  $\alpha$  et  $\beta$ , il faut étudier la variation de l'énergie libre de Gibbs donnée par la relation :

$$\Delta G_{\alpha,\beta}(T) = \Delta H_{\alpha,\beta}(T) - T \cdot \Delta S_{\alpha,\beta}(T) \quad \text{I.3}$$

Où  $\Delta G_{\alpha,\beta}$ ,  $\Delta H_{\alpha,\beta}$ ,  $\Delta S_{\alpha,\beta}$ , sont les variations respectives d'énergie libre, d'enthalpie et d'entropie :  $\Delta G_{\alpha,\beta} = G_\beta - G_\alpha$ ;  $\Delta H_{\alpha,\beta} = H_\beta - H_\alpha$ ;  $\Delta S_{\alpha,\beta} = S_\beta - S_\alpha$

Le polymorphe le plus stable est celui qui possède l'énergie libre de Gibbs  $G$  la plus faible, autrement dit, si  $\Delta G_{\alpha,\beta} > 0$ , le polymorphe  $\alpha$  est le plus stable.

La **figure I.2** représente les évolutions en température de l'enthalpie  $H$  et de l'énergie libre de Gibbs  $G$  à pression constante pour les deux phases polymorphiques  $\alpha$  et  $\beta$ .



*Figure I.2 :*

*Evolution en température de l'enthalpie  $H$  et de l'énergie libre  $G$  à pression constante d'un système constitué de deux phases polymorphiques  $\alpha$  et  $\beta$ .*

Les courbes d'énergie libre se croisent à la température de transition  $T_t$ . A cette température, les énergies libres sont identiques pour les deux polymorphes, ils sont donc à l'équilibre.  $H_\beta > H_\alpha$  à  $T_t$ , donc  $S_\beta(T_t) > S_\alpha(T_t)$ .

En dessous de la température de transition  $T_t$   $G_\alpha < G_\beta$ , la phase  $\alpha$  est donc la phase la plus stable. A  $T > T_t$ ,  $G_\beta < G_\alpha$  la phase  $\beta$  est la phase la plus stable. A une température  $T$  et à une pression  $p$  données il n'existe qu'une phase polymorphique stable. Les autres phases sont dites instables. Si la transition de la phase instable vers la phase stable est infiniment lente, la phase est dite « métastable ».

### ➤ Notions d'énantiotropie et de monotropie

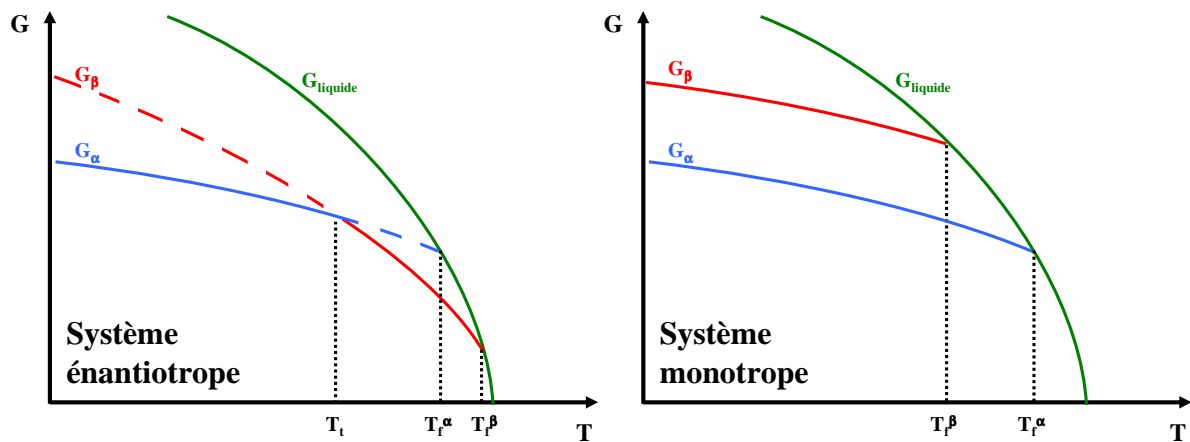
Dans la **figure I.2**, en dessous de la température de transition  $T_t$ , la phase  $\alpha$  est stable et au dessus de  $T_t$  c'est la phase  $\beta$  qui est la phase plus stable. Ces deux phases



polymorphiques sont dites **énantiotropes** ; chacune des phases possède un intervalle défini de stabilité.

Dans le cas de la **monotropie**, l'une des phases est stable sur tout le domaine de température, l'autre phase étant partout instable dans ce domaine. Les courbes d'énergie libre ne se croisent pas en dessous de la température de fusion.

La **figure I.3** représente l'évolution de l'énergie libre de Gibbs de deux polymorphes dans le cas de systèmes énantiotropes et monotropes.



*Figure I.3 :*

*Evolution en température de l'énergie libre de Gibbs dans le cas de 2 phases polymorphiques énantiotropes et monotropes.*

Afin de déterminer le caractère monotropique ou énantiotropique d'un système polymorphique, Burger et Ramberger [9, 10] ont proposé 4 règles thermodynamiques, les 2 règles les plus fréquemment utilisées sont résumées ci-dessous :

- *Règle des enthalpies de transition solide-solide* : si la transition au chauffage entre 2 polymorphes est endothermique, les deux polymorphes sont énantiotropes. Par contre, si la transition est exothermique, les deux polymorphes sont monotropes.
- *Règle des enthalpies de fusion* : Si la phase ayant la température de fusion la plus haute possède l'enthalpie de fusion la plus faible, les deux phases sont énantiotropes. Inversement, si la phase ayant la température de fusion la plus haute possède l'enthalpie de fusion la plus grande, les deux phases sont monotropes.

### **A.3. Mécanisme de transition entre deux phases polymorphiques : cas de la germination-croissance**

Dans un processus de germination-croissance, la transition d'une phase cristalline  $\alpha$  vers la phase cristalline la plus stable  $\beta$  est souvent amorcée par l'apparition de noyaux de la nouvelle phase  $\beta$  (processus de germination). Ces noyaux vont alors croître jusqu'à disparition de la phase  $\alpha$  (processus de croissance). On distingue deux types de germination, la germination homogène et la germination hétérogène, seule la germination homogène sera définie ici.

#### ➤ **Germination homogène [11]**

Dans une germination homogène, il y a une formation spontanée de noyaux de la nouvelle phase. Le passage d'atomes ou molécules vers la phase  $\beta$  va entraîner une variation de l'énergie libre par unité de volume  $\Delta G_v$ . La création de l'interface a un coût énergétique important. Les petits noyaux ayant un rapport surface sur volume important vont avoir tendance à disparaître. L'énergie libre de Gibbs associée à la formation d'un noyau  $\Delta g(r)$  résulte de la compétition de ces deux processus. En supposant que les noyaux formés sont sphériques de rayon  $r$ . On a alors :

$$\Delta g(r) = -\frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v + 4\pi r^2 \gamma \quad \text{I.4}$$

où  $\gamma$  est la tension de surface entre les phases  $\alpha$  et  $\beta$ .

Deux termes de signes opposés sont en compétition, un terme positif proportionnel à la surface des particules et un terme négatif proportionnel au volume. L'allure de la variation de  $\Delta g$  en fonction du rayon du noyau est présentée **figure I.4**. Pour que les noyaux de la nouvelle phase puissent se développer, il faut qu'ils atteignent un rayon  $r$  supérieur au rayon critique  $r^* = \frac{2\gamma}{\Delta G_v}$ . Ce rayon critique correspond à la valeur maximum de  $\Delta g$ ,

$$\Delta g(r^*) = \frac{16\pi \gamma^3}{3\Delta G_v^2} \quad \text{I.5}$$

Les noyaux de rayons  $r < r^*$  sont instables et se désintègrent spontanément puisqu'une augmentation de taille induit une augmentation de l'énergie libre. Par contre, quand le rayon d'un noyau atteint sa taille critique  $r^*$ , sa croissance est favorisée thermodynamiquement.

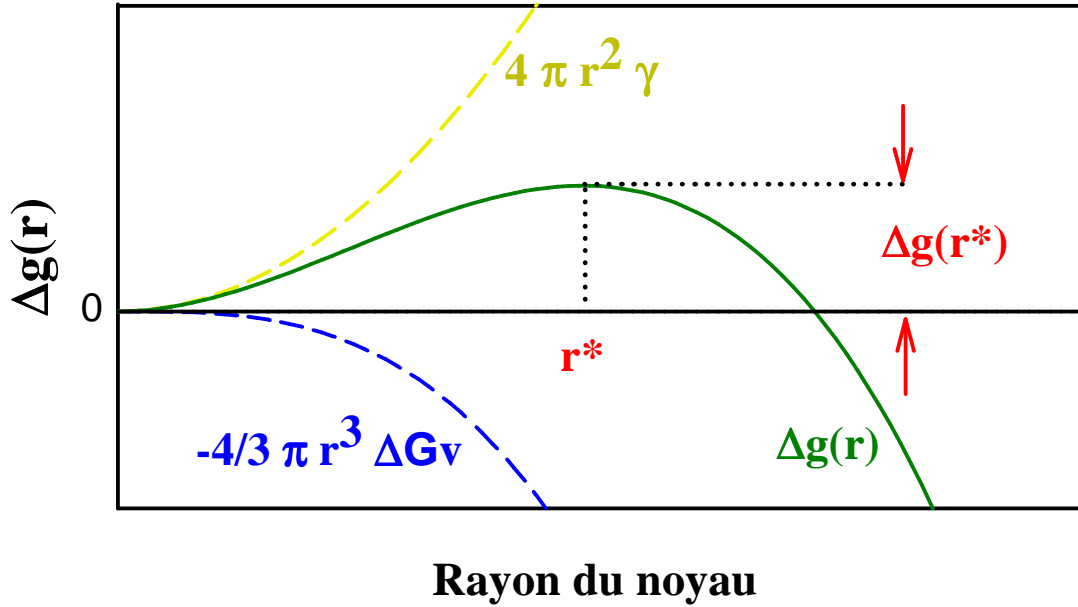


Figure I.4 :

Variation de  $\Delta g(r)$ , enthalpie libre de formation d'un noyau, en fonction du rayon du noyau

A l'équilibre, le nombre de noyaux de rayon  $r$  est proportionnel au facteur de Boltzmann avec  $n_0$  sites de germination par unité de volume.

$$n(r) = n_0 \cdot e^{\left[ \frac{-\Delta g(r)}{kT} \right]} \quad \text{I.6}$$

La vitesse de germination  $N$  est alors donnée par :

$$N = f_0 \cdot n_0 \cdot e^{\left[ \frac{-\Delta g(r^*)}{kT} \right]} \quad \text{I.7}$$

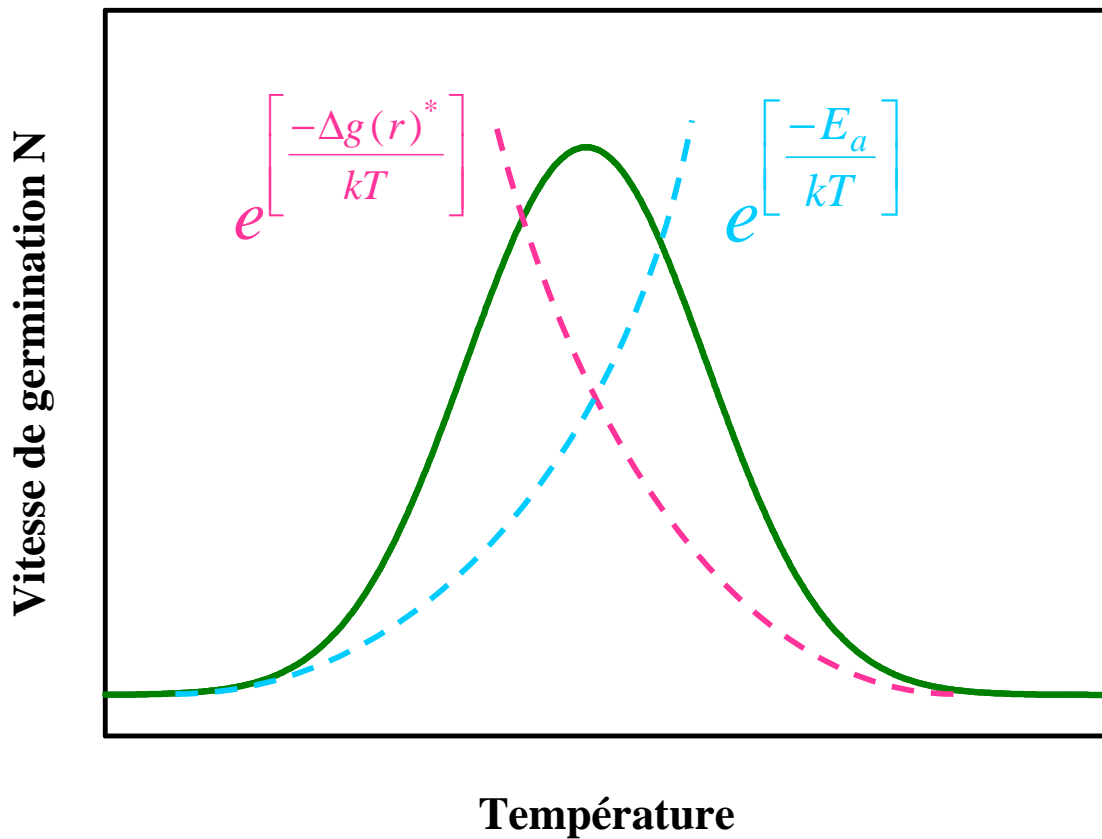
$f_0$  est la fréquence à laquelle on peut ajouter un atome au noyau. Soit  $E_a$  l'énergie d'activation nécessaire au déplacement d'une molécule à l'interface du noyau, la fréquence d'attachement peut alors s'écrire :

$$f_0 \propto e^{\left[ \frac{-E_a}{kT} \right]} \quad \text{I.8}$$

En conséquence, d'après les relations **I.7** et **I.8**, la vitesse de germination peut se réécrire :

$$N \propto n_0 \cdot e^{\left[ \frac{-E_a}{kT} \right]} \cdot e^{\left[ \frac{-\Delta g(r^*)}{kT} \right]} \quad \text{I.9}$$

La vitesse de germination est fonction de deux exponentielles évoluant différemment avec la température. Si l'on suppose que  $E_a$  ne varie pas avec la température, le premier terme croît avec la température alors que le deuxième terme diminue  $\left(\Delta g(r^*) \propto \frac{1}{\Delta T^2}\right)$ . Le produit de ces deux fonctions va passer par un maximum comme l'illustre la **figure I.5** représentant la variation du taux de germination  $N$  en fonction de la température.



*Figure I.5 :*

*Evolution de la vitesse de germination  $N$ , fonction de 2 exponentielles, en fonction de la température.*

### ➤ Croissance

Les noyaux ainsi formés vont croître au cours du temps. La théorie de la croissance a été développée par Turnbull [12], la transformation implique des sauts moléculaires à travers l'interface séparant les phases  $\alpha$  et  $\beta$  (**figure I.6**).

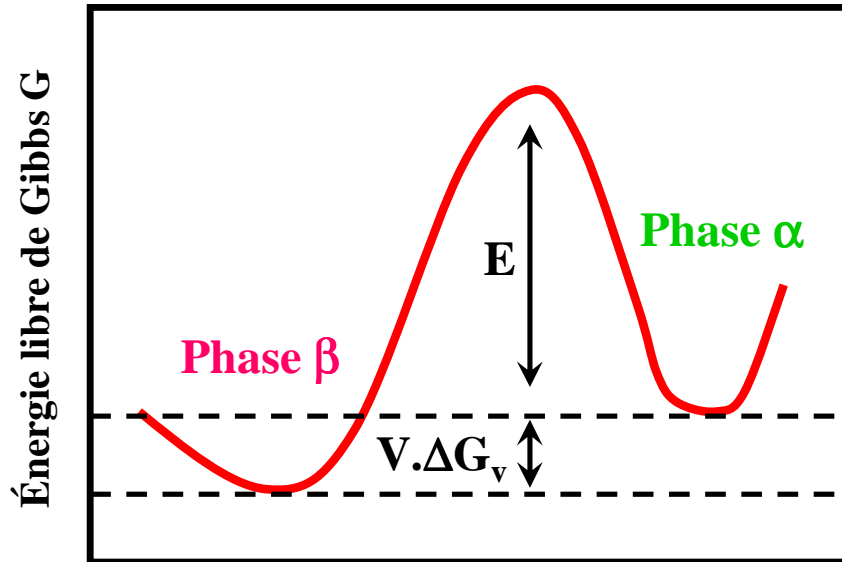


Figure I.6 :

Relation entre la barrière d'énergie d'activation à l'interface et la variation d'énergie libre.

Les fréquences des sauts moléculaires de la phase  $\alpha$  vers la phase  $\beta$  et de  $\beta$  vers  $\alpha$  suivent une loi d'Arrhenius et se notent :

$$f_{\beta \rightarrow \alpha} = f_0 \cdot e^{\left[ \frac{-(E+V \cdot \Delta G_v)}{k \cdot T} \right]} \quad f_{\alpha \rightarrow \beta} = f_0 \cdot e^{\left[ \frac{-E}{k \cdot T} \right]} \quad \text{I.10.a} \quad \text{I.10.b}$$

E est une barrière énergétique,  $V \cdot \Delta G_v$  est la force motrice de transformation et V le volume moléculaire.

La vitesse de croissance C est proportionnelle au bilan de ces deux mouvements.

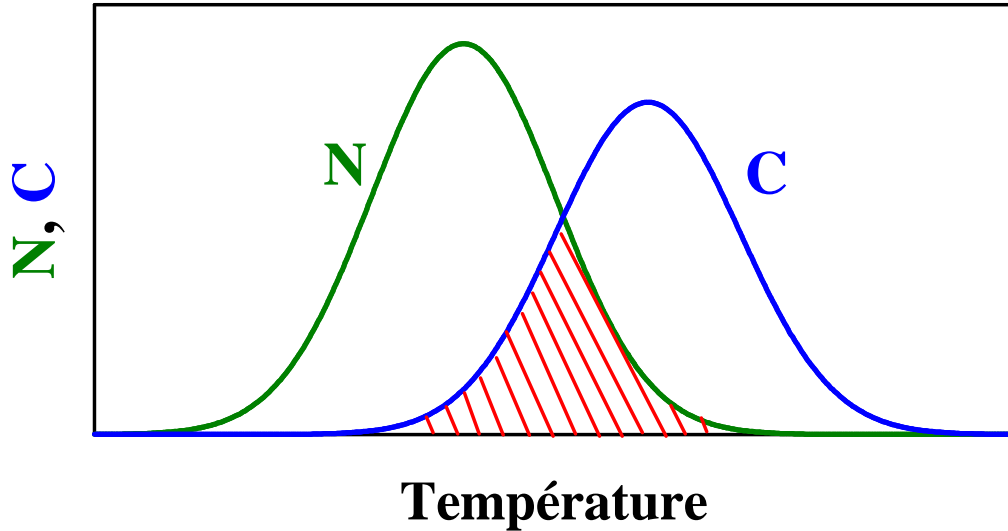
$$C \propto f_{\alpha \rightarrow \beta} - f_{\beta \rightarrow \alpha} \quad \text{I.11}$$

G se note alors sous la forme :

$$C = f_0 \cdot R \cdot p \cdot e^{\left[ \frac{-E}{k \cdot T} \right]} \left( 1 - e^{\left[ \frac{-(V \cdot \Delta G_v)}{k \cdot T} \right]} \right) \quad \text{I.12}$$

R représente le déplacement de l'interface après un saut moléculaire et p la probabilité pour qu'un saut moléculaire s'effectue dans le bon sens [2,3].

La force motrice  $V \cdot \Delta G_v$  varie fortement avec le sous-refroidissement  $\Delta T = T_l - T$ , G n'a pas non plus un comportement arrhenien. Les vitesses de germination et croissance évoluent de la même façon, elles présentent un maximum en fonction de la température (figure I.7).



*Figure I.7 :*

*Evolution des vitesses de germination et croissance en fonction de la température*

La zone de transition la plus favorable correspond au domaine d'intersection de ces deux courbes.

➤ **Modèle d'Avrami**

▪ Equation de Johnson-Mehl

Dans ce modèle, la vitesse de germination  $N$  est supposée constante et le rayon des noyaux ainsi formés augmente linéairement au cours du temps avec une vitesse  $C$ . On définit  $X_e$  comme la fraction volumique transformée après un temps  $t$  et on pose  $\tau$  le temps où a eu lieu la formation initiale du noyau.  $dX_e$  représente la fraction transformée entre un temps  $\tau$  et  $\tau + d\tau$ . Le rayon d'un agrégat s'écrit alors  $R = C \cdot (t - \tau)$ .

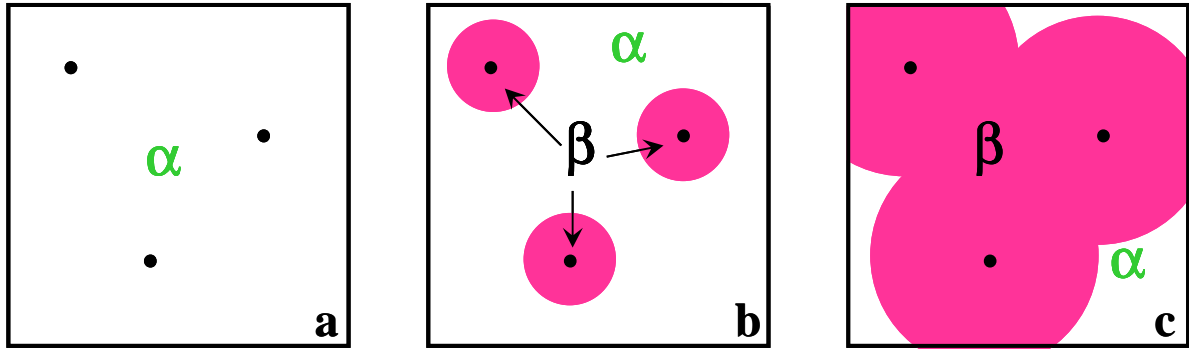
On a donc

$$dX_e = \frac{4}{3} \pi [C \cdot (t - \tau)]^3 N \cdot d\tau \quad \text{I.13}$$

Ce qui implique

$$X_e = \frac{4}{3} \pi \cdot C^3 \cdot N \int_0^t (t - \tau)^3 d\tau = \frac{\pi}{3} C^3 N \cdot t^4 \quad \text{I.14}$$

Dans cette équation, la fraction volumique transformée tend vers l'infini. En réalité, lorsque les noyaux grossissent, on aboutit vite à un encombrement stérique (**figure I.8**).



*Figure I.8 :*

*Schéma de croissance d'une phase*

*(a) Germination rapide de la phase  $\beta$  au sein de la phase initial  $\alpha$ .*

*(b) Croissance des noyaux de la phase  $\beta$ .*

*(c) « volume étendu » des noyaux  $\beta$  : leur croissance est gênée stériquement.*

La croissance ne peut se produire que dans les zones non transformées. Le taux de transformation  $dX$  s'écrit comme le produit du volume non transformé par  $dX_e$ .

$$dX = (1 - X) dX_e \quad \text{I.15}$$

d'où

$$X = 1 - e^{-X_e} = 1 - e^{\left[ \frac{-\pi}{3} C^3 N_e t^4 \right]} = 1 - e^{\left[ -\left( \frac{t}{\tau} \right)^4 \right]} \quad \text{I.16}$$

La fraction volumique transformée croît en  $t^4$  et tend vers 1 pour  $t$  grand [11,13].

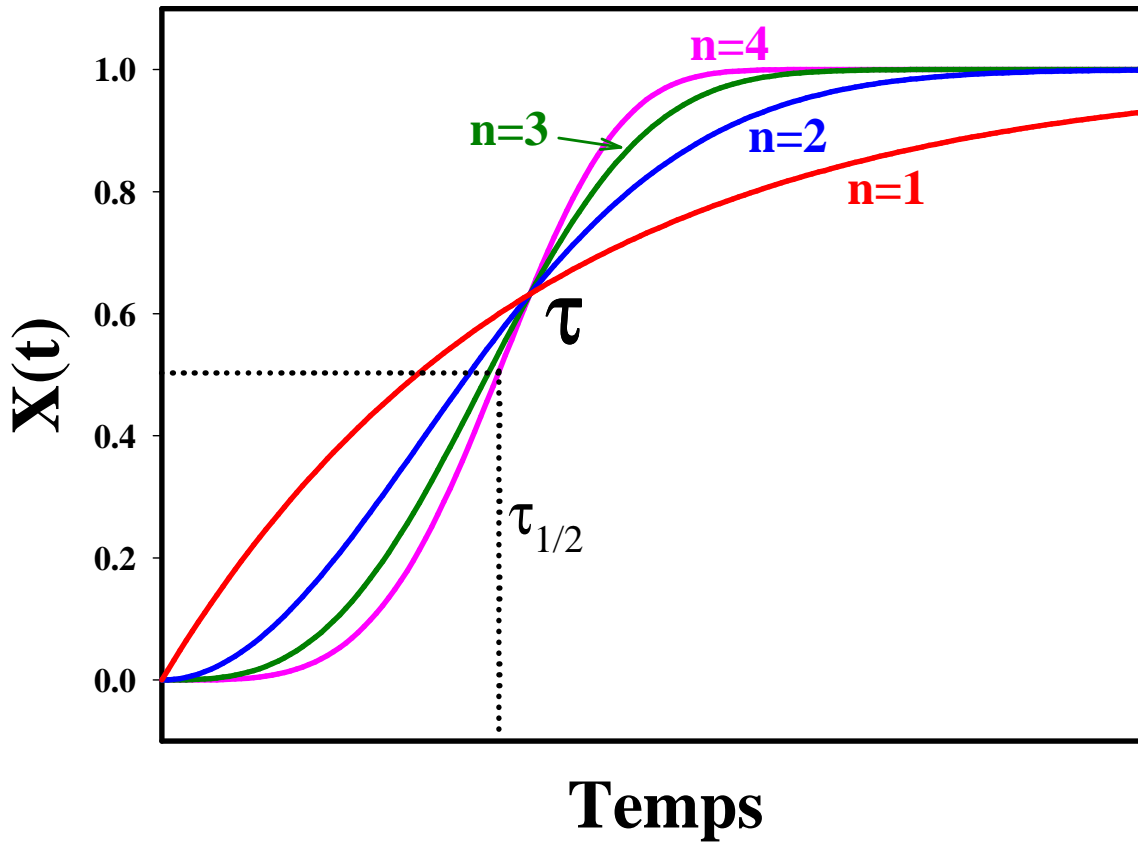
▪ Equation de Johnson-Mehl-Avrami

Dans la pratique, toutes les situations peuvent être envisagées : croissance sur des noyaux préexistants ( $N=0$ ), croissance anisotrope, plus rarement germination sans croissance... Avrami reprend alors l'équation de Johnson-Mehl avec une vitesse de germination  $N$  dépendant du temps. L'équation **I.16** se met alors sous la forme [13,14]:

$$X = 1 - e^{\left[ -\left( \frac{t}{\tau_A} \right)^n \right]} \quad \text{avec } 1 \leq n \leq 4 \quad \text{I.17}$$

L'exposant  $n$  est l'exposant d'Avrami, il est caractéristique du mode de croissance. La constante de temps  $\tau_A$  dépend des vitesses de germination et de croissance.

Les différentes évolutions en temps de la fraction transformée en fonction du coefficient d'Avrami sont présentées **figure I.9**.



*Figure I.9 :*

*Evolution de la fraction transformée en fonction du temps pour des coefficients d'Avrami variant de  $n=1$  à  $n=4$*

Pour  $n=4$ , cas d'une germination et croissance isotrope dans les trois directions de l'espace, l'évolution  $X(t)$  est sigmoïdale autour d'un point de demi-transformation. L'existence d'un plateau initial, assimilé à une durée de vie d'un état métastable, est une caractéristique générale des transitions du premier ordre.

Dans la pratique, d'autres situations peuvent être envisagées :

- Croissance sur des noyaux préexistants ( $N=0$ ),  $n=3$
- Croissance anisotrope,  $n=2,3$
- Plus rarement germination sans croissance,  $n=1$

Aux temps longs la cinétique est fortement ralentie pour deux raisons évidentes :

- Les grains ne croissent plus quand ils entrent en contact.
- Le volume disponible à la nucléation diminue.



➤ **Temps caractéristique de transformation**

Indépendamment de tout modèle, la cinétique globale de transformation dépend de :

- La vitesse de germination  $N$ , c'est-à-dire le nombre de noyaux nucléés par unité de temps et de volume.
- La vitesse de croissance  $C$ .

Ces quantités, dans un espace à  $d$  dimensions sont respectivement homogènes à une longueur et à un temps.

$$N = \tau^{-1} \cdot L^{-d} \qquad C = \tau^{-1} \cdot L$$

Par une simple analyse d'échelle, on peut écrire le temps caractéristique de la transformation  $\tau_A$  comme une combinaison linéaire de la vitesse de germination et la vitesse de croissance [15,16]:

$$\tau_A = \left[ N \cdot C^d \right]^{-\frac{1}{d+1}} \qquad \text{I.18}$$

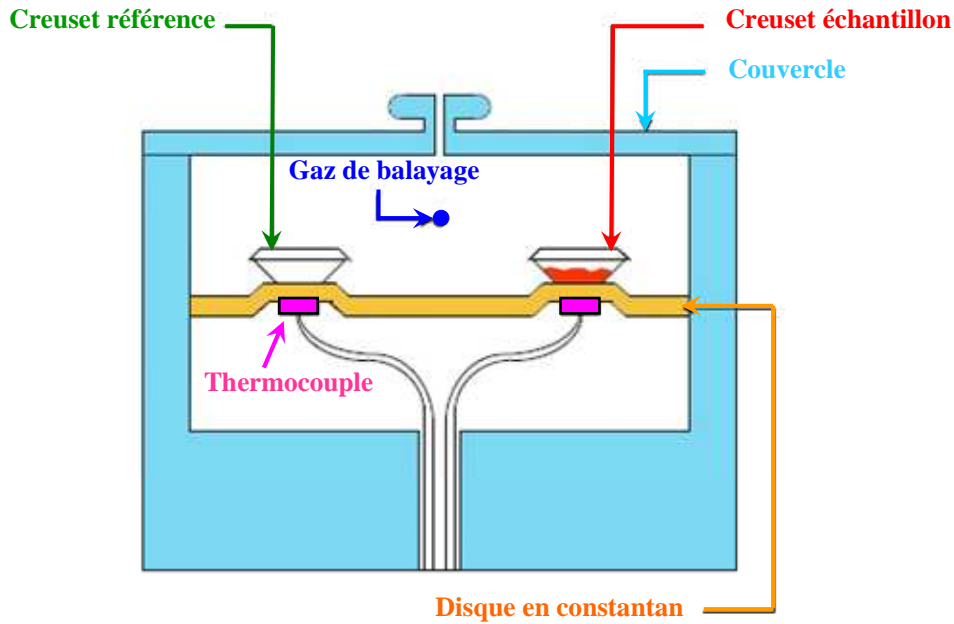
Il est important de noter que ce temps  $\tau_A$  est indépendant de la taille de l'échantillon.

**A.4. Techniques expérimentales de caractérisation des polymorphes (DSC, diffraction des rayons X sur poudre et RMN du solide)**

Les polymorphes diffèrent par leurs structures cristallines, mais aussi par leurs propriétés physico-chimiques. Les techniques d'analyse thermique, de diffraction des rayons X et de  $^{13}\text{C}$  RMN du solide, sont particulièrement adaptées pour les détecter et les caractériser. L'analyse thermique différentielle (DSC) permet de mesurer avec précision les chaleurs de réaction, de transition, de fusion ainsi que les températures associées. La diffraction des rayons X permet d'analyser la structure élémentaire du cristal. La RMN du solide donne des informations sur l'environnement de chaque atome au sein de la maille cristalline.

➤ **La calorimétrie différentielle à balayage**

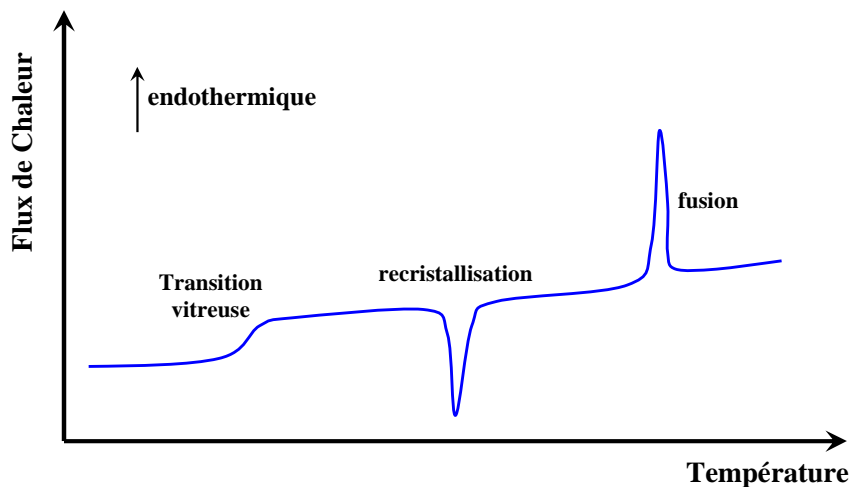
La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) permet de suivre en temps réel l'évolution des propriétés thermodynamiques d'un échantillon pendant un traitement thermique ou une isotherme. La cellule de mesure de la DSC est schématisée sur la **figure I.10**.



*Figure I.10 :*

*Représentation schématique de la cellule de mesure de la DSC.*

L'échantillon est placé dans un creuset en aluminium fermé hermétiquement. Un creuset vide, de même masse que le creuset échantillon tient lieu de référence. Ces deux creusets sont placés dans l'enceinte d'un même four, des capteurs thermiques situés sous chacun d'eux permettent de déterminer les différences entre la température du matériau analysé et de la référence, donc de mettre en évidence les transformations subies par l'échantillon (fusion, recristallisation, transition vitreuse...) comme l'illustre la **figure I.11**. Une circulation d'azote à l'intérieur du four permet de favoriser les transferts thermiques et de travailler sous atmosphère inerte.



*Figure I.11 :*

*Courbe de DSC représentant différentes transformations subies par un échantillon quelconque.*

Avant de commencer les mesures, la DSC est étalonnée. Une ligne de base est calibrée à four vide avec une vitesse de chauffe identique à celle de l'expérience. La température et l'enthalpie sont corrigées à l'aide d'un échantillon d'indium utilisé comme référence.

L'appareil utilisé est la DSC Q10 de TA Instruments, elle est équipée d'un compresseur réfrigérant permettant de réaliser des mesures entre  $-80^{\circ}\text{C}$  et  $550^{\circ}\text{C}$ . Les échantillons sont placés dans des creusets en aluminium fermés hermétiquement, la masse de produit est relativement faible : environ 5mg. Les résultats sont analysés à l'aide du logiciel Universal Analysis 2000 de TA Instruments.

### ➤ **Diffraction des rayons X sur poudre**

La diffraction des rayons X sur poudre est une méthode d'analyse des structures cristallines. Grâce aux progrès de ces dernières décennies, cette technique permet de caractériser le matériau étudié tant d'un point de vue quantitatif que d'un point de vue qualitatif.

- D'un point de vue qualitatif, la diffraction des rayons X permet :
  - D'identifier facilement les différentes phases cristallines présentes dans un échantillon en comparant le diagramme obtenu avec les diagrammes répertoriés dans une base de données (plus de 100 000 diagrammes de poudres sont aujourd'hui référencés).
  - De déceler la présence d'impuretés.
- Du point de vue quantitatif, elle permet :
  - D'étudier les paramètres de maille  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .
  - De déterminer dans les cas simples les positions atomiques et le groupe d'espace.
  - De déceler la présence d'un éventuel désordre structural.
  - De suivre l'évolution en température des paramètres de l'échantillon.

Dans cette thèse cette technique sera utilisée pour :

- Identifier les phases cristallines de l'échantillon
- Suivre l'évolution de la taille des cristallites durant le processus de broyage (cet aspect sera développé au chapitre V).

▪ Définitions importantes (cristal, poudre, grains, cristallites)

Un **cristal parfait** est une répétition tridimensionnelle d'un motif atomique donné. Une maille élémentaire constituant la base du réseau cristallin est définie. Cette base est caractérisée par le triplet  $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{c})$  et les angles entre les différents vecteurs  $\alpha = (\vec{b}, \vec{c})$ ,  $\beta = (\vec{a}, \vec{c})$  et  $\gamma = (\vec{a}, \vec{b})$ . A l'intérieur de la maille, la position de chaque atome du motif cristallin est repérée par le vecteur  $\vec{r}$ . La position de chaque motif est repérée par le vecteur  $\vec{R} = u\vec{a} + v\vec{b} + w\vec{c}$ , cette position constitue un nœud du réseau cristallin. Le cristal est entièrement décrit par des translations selon les trois vecteurs  $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{c})$  de la maille. Une représentation schématique d'un cristal parfait est présentée **figure I.12**.

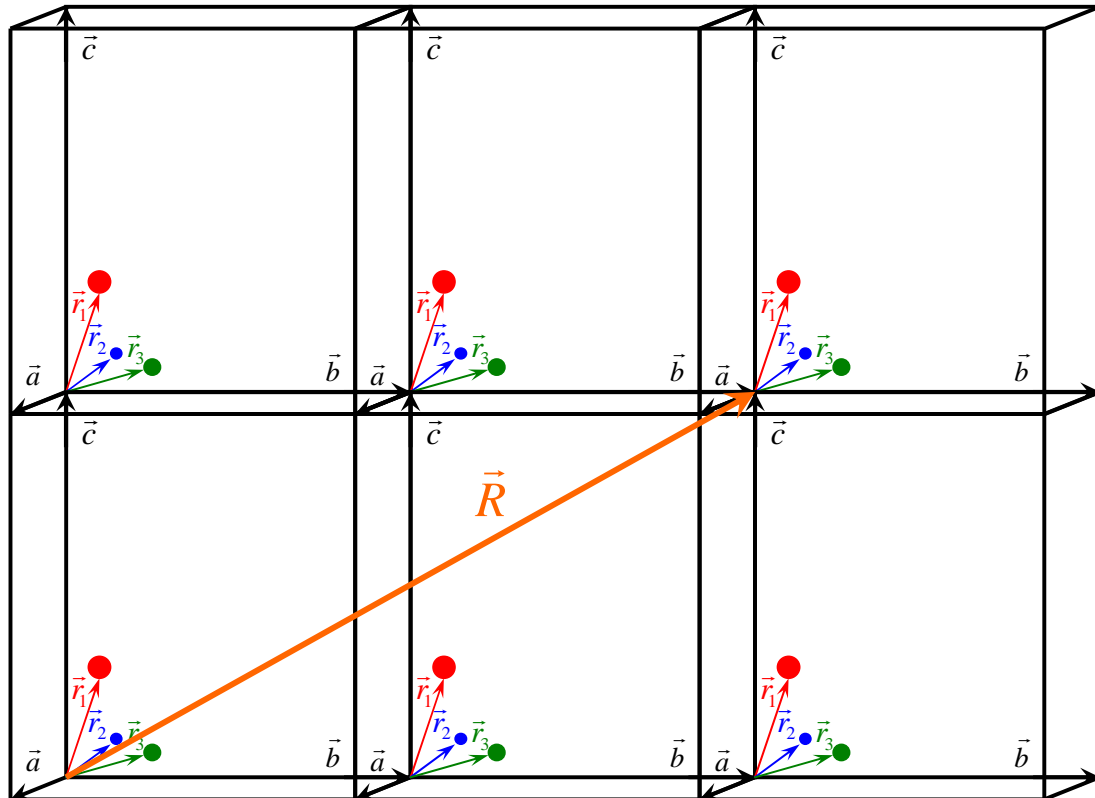
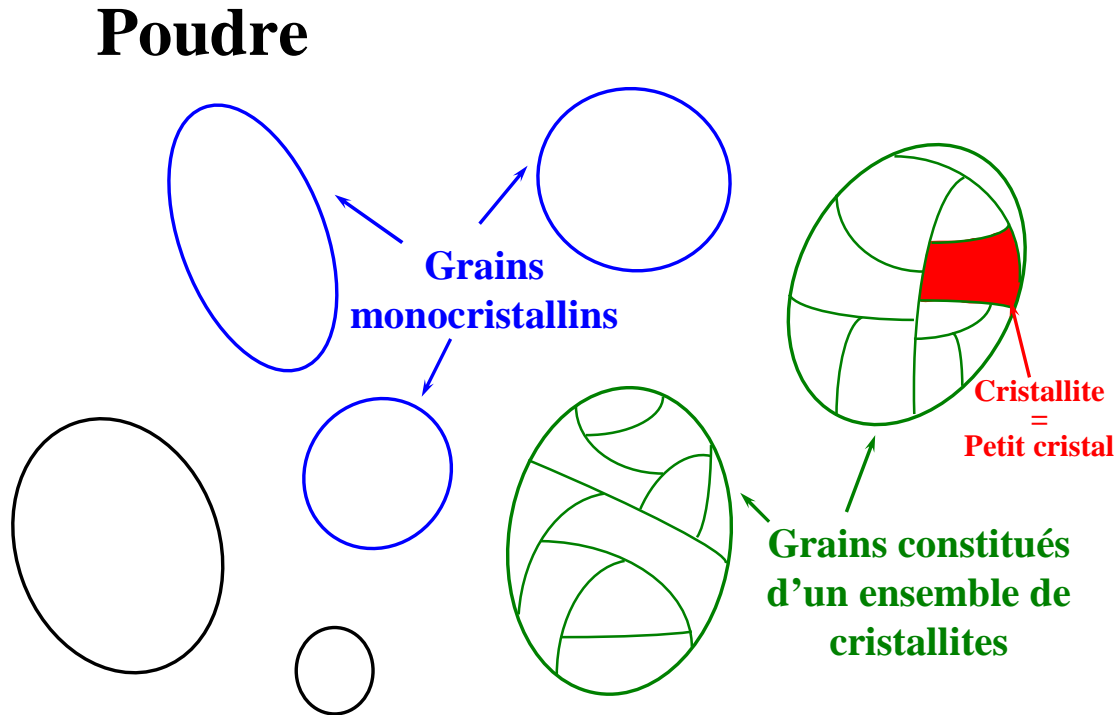


Figure I.12 :

Représentation schématique d'un cristal parfait quelconque.

Une **poudre** ou polycristal est composée d'une multitude de petits **grains**. Ces grains peuvent être monocristallins, c'est-à-dire formés d'un seul cristal, ou polycristallins et donc constitués de plusieurs domaines de cohérence différents nommés **cristallites** (figure I.13).



*Figure I.13 :*

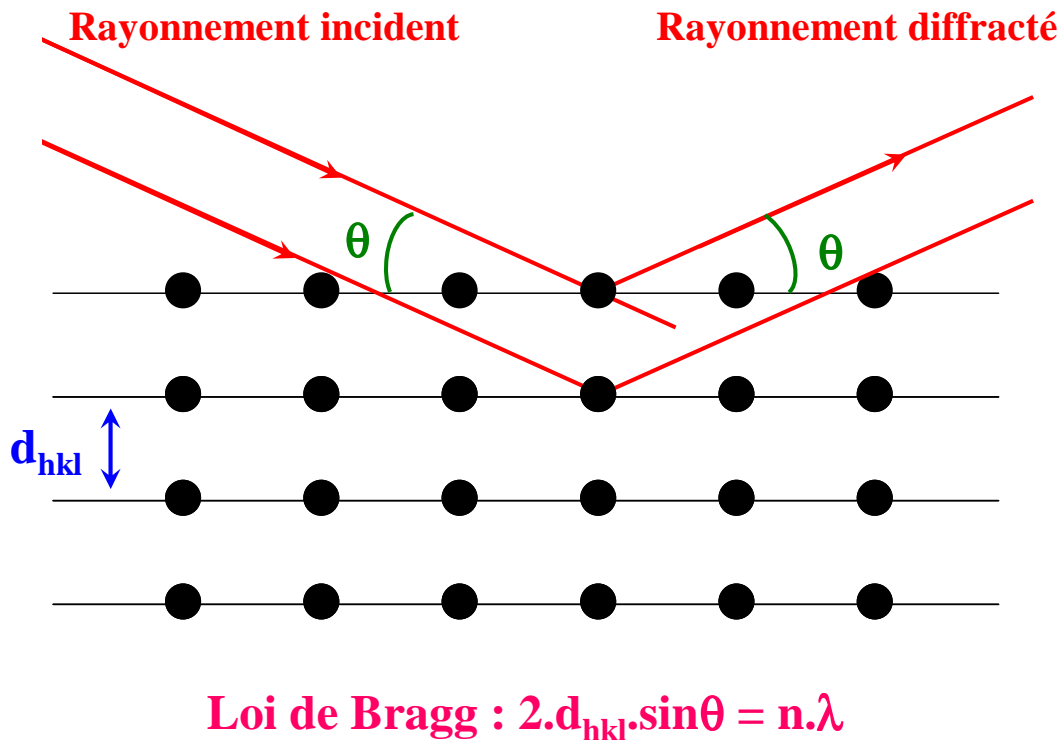
*Représentation schématique d'une poudre composée de grains monocristallins et de grains constitués d'un ensemble de cristallites (petits cristaux).*

▪ Principe de la diffraction des rayons X

L'état cristallin est caractérisé par la répartition tri périodique dans l'espace d'un motif atomique. Cette répartition ordonnée constitue des plans parallèles et équidistants que l'on nomme plans réticulaires (h,k,l). Les distances interréticulaires  $D_{hkl}$  sont constantes, caractéristiques du cristal, elles dépendent de la disposition et du diamètre des atomes dans le réseau cristallin.

Lorsqu'un faisceau de rayons X monochromatiques (longueur d'onde  $\lambda$  fixe) et parallèle frappe un cristal, il est ensuite diffracté dans une direction donnée par chacune des familles des plans réticulaires. Les conditions de diffraction sont les suivantes :

- Le faisceau incident fait un angle  $\theta$  avec le plan (h,k,l).
- Le faisceau diffracté, situé dans le plan contenant le faisceau incident et la normale commune aux plans diffractants, fait le même angle  $\theta$  avec plan (h,k,l).
- L'angle  $\theta$  satisfait la relation de Bragg :  $2 \cdot d_{hkl} \cdot \sin\theta = n \cdot \lambda$  (**figure I.14**)



*Figure I.14 :*

*Représentation schématique de la loi de Bragg.*

Un détecteur mesure l'intensité du rayonnement X diffracté en fonction des angles  $\theta$  de diffraction. Le cliché de RX obtenu est constitué d'une série de pics détectés pour chaque angle caractéristique. Ces angles et leurs intensités relatives peuvent être corrélés, à partir de la loi de Bragg, à l'espacement des plans cristallins afin de fournir une caractérisation cristallographique complète de l'échantillon.

Dans le cas d'un échantillon de poudre, ce sont les cristallites qui diffractent le faisceau incident de façon cohérente. Chacune d'entre elles diffracte le rayonnement selon un angle de Bragg fonction de son orientation par rapport au faisceau incident et de sa structure cristalline. Il est nécessaire d'avoir de nombreuses cristallites orientées aléatoirement afin d'avoir une répartition homogène dans toutes les directions de diffraction afin de minimiser l'effet des orientations préférentielles.

Si la source de rayonnement X était rigoureusement monochromatique, la figure de diffraction obtenue avec un cristal parfait de taille infinie serait constituée d'un ensemble de pics de Dirac. Un certain nombre d'aberrations propres à la géométrie du dispositif (divergence du faisceau, imperfections du monochromateur, largeur spectrale du rayonnement, ...) entraîne une déformation des raies. Elles sont dissymétriques, élargies ou

décalées par rapport à la position de Bragg. De plus, les cristaux réels ont une taille finie et les mailles peuvent subir des microdéformations. Ces défauts vont entraîner une modification du profil des raies, soit une distribution de l'intensité autour de la position de Bragg. Le profil des raies expérimentales résulte de la déconvolution du profil associé à l'échantillon et à ses imperfections auquel s'ajoute une fonction dérivant de la résolution instrumentale de l'appareil.

▪ Diffractomètres utilisés

Deux diffractomètres sont utilisés au cours de nos expériences :

- Le philips X-Pert
- Le diffractomètre à détecteur courbe INEL CPS 120

*Le philips X-Pert*

Le diffractomètre Panalytical X'Pert Pro commercialisé par Philips se caractérise par son système PreFix qui permet, grâce à des optiques pré-alignées et interchangeables, de changer rapidement de configurations (capillaire, plaquette...) sans avoir à réaligner l'instrument. Le rayonnement X est produit par un tube à rayons X en céramique à anticathode de cuivre et sa détection s'effectue par une nouvelle génération de détecteur appelée X' Celerator. Comparativement aux détecteurs conventionnels dont la technologie dépend du délai d'ionisation du gaz, le détecteur X'Celerator est ultra rapide grâce à sa technologie RTMS (Real Time Multiple Strip) qui met à disposition plus d'une centaine de capteurs travaillant simultanément sur le diffractomètre.

Le dispositif expérimental utilisé pour les analyses radiocristallographiques en capillaire est un montage de type Debye-Scherrer en transmission. L'échantillon est introduit dans un capillaire en verre de Lyndemann de diamètre 0,7 mm et est mis en rotation sur lui-même de façon à limiter les effets d'orientations préférentielles. Les fentes de divergence fixes permettent de réduire la divergence du faisceau. Le miroir parabolique permet de transformer le faisceau divergent en un faisceau parallèle et élimine la raie  $K_{\beta}$ . Le rayonnement contient alors les raies  $K_{\alpha 1}$  ( $\lambda_{K\alpha 1}=1,541 \text{ \AA}$ ) et  $K_{\alpha 2}$  ( $\lambda_{K\alpha 2}=1,544 \text{ \AA}$ ) (**figure I.15**).

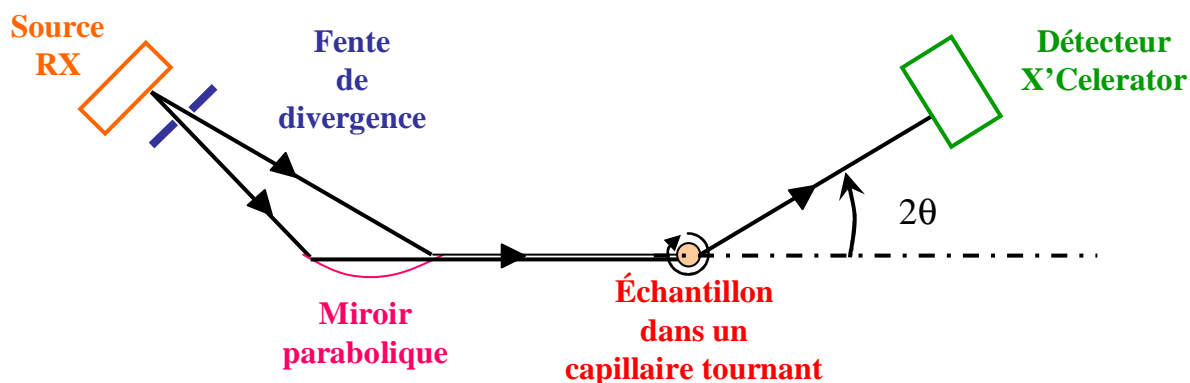


Figure I.15 :

Représentation schématique du diffractomètre Panalytical X'Pert Pro en configuration pour capillaires.

Dans le cas où l'échantillon est disposé sous forme de plaquette, le montage mis en œuvre est de type Bragg-Brentano en réflexion (figure I.16). L'échantillon est disposé sous forme de plaquette sur un support placé dans une chambre Anton Paar TTK 450 qui permet de faire varier la température de -193 °C à 450 °C.

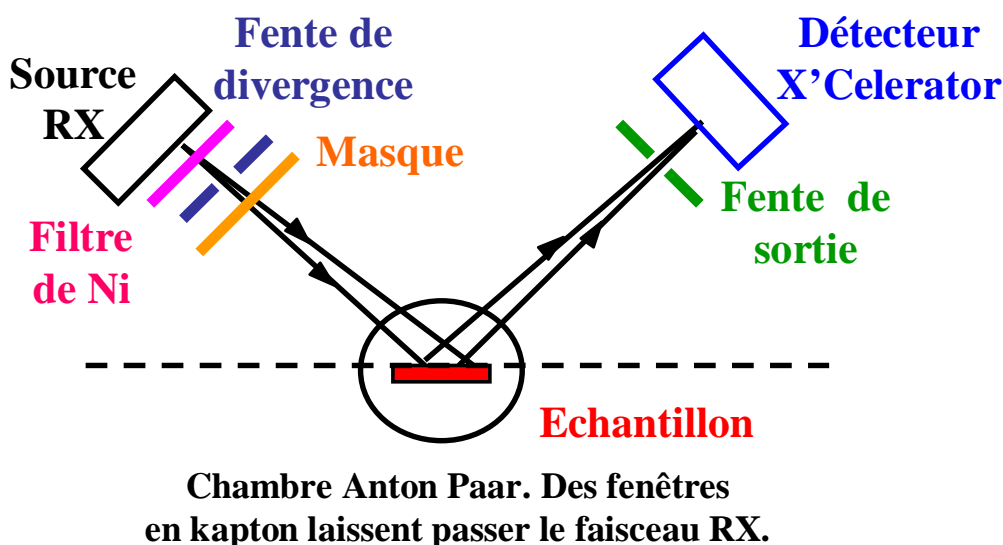


Figure I.16 :

Représentation schématique du diffractomètre Panalytical X'Pert Pro en configuration pour plaquettes.

Le filtre de nickel (Ni) permet d'éliminer la raie  $K_{\beta}$ . Le rayonnement contient alors les raies  $K_{\alpha 1}$  ( $\lambda_{K_{\alpha 1}}=1,541 \text{ \AA}$ ) et  $K_{\alpha 2}$  ( $\lambda_{K_{\alpha 2}}=1,544 \text{ \AA}$ ). Les fentes de divergence programmables et le masque permettent de délimiter la surface éclairée de l'échantillon. Les fentes qui limitent la diffusion par l'air permettent de réduire le bruit de fond.



*Le diffractomètre à détecteur courbe INEL CPS 12*

L'échantillon à analyser est introduit dans un capillaire en verre de Lyndemann de 0,7 mm de diamètre. Le dispositif expérimental utilisé est un montage de type Debye-Scherrer. Le rayonnement X du diffractomètre INEL CPS 12 est produit par un tube à anticathode de cuivre. Un monochromateur en graphite pyrolytique placé à la sortie du tube permet d'isoler la raie du cuivre  $K_{\alpha 1}$  ( $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ) et de focaliser le faisceau. L'intensité diffractée par l'échantillon est mesurée à l'aide d'un détecteur circulaire ayant un angle d'ouverture de  $120^\circ$  et un rayon de courbure de 250 mm. Il est divisé en 4096 canaux répartis sur  $120^\circ$ , soit une précision de  $0,029^\circ$  en échelle  $2\theta$  entre chaque point de mesure. Un étalonnage du détecteur est réalisé avec un échantillon de  $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$  (NAC) qui associe à chaque numéro de canal un angle de diffraction  $2\theta$ .

➤ **La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide**

La résonance magnétique nucléaire est une technique relativement récente (le premier signal a été observé fin 1945) capable de fournir des informations sur les propriétés dynamiques et structurales des matériaux.

▪ Principe de la résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire est une technique spectroscopique permettant de détecter les radiations électromagnétiques absorbées (ou émises) par les noyaux. Cependant seuls les noyaux possédant un moment cinétique de spin  $I$  non nul sont observables en RMN. Pour un noyau quelconque  ${}^A_Z X$  où  $A$  représente le numéro de masse atomique et  $Z$  le nombre de protons, le moment cinétique de spin obéit aux règles suivantes :

- $A$  impair :  $I$  est un demi entier
- $A$  pair et  $Z$  impair :  $I$  est un entier
- $A$  pair et  $Z$  pair :  $I = 0$

Les noyaux, chargés électriquement, possèdent un moment magnétique nucléaire  $\mu$  (une charge électrique en mouvement engendre un champ magnétique autour d'elle-même) colinéaire au moment cinétique de spin suivant la relation :

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \hbar \cdot \vec{I} \quad \text{I.19}$$

où  $\gamma$  est une constante caractéristique du noyau considéré, appelée rapport gyromagnétique et  $\hbar$  la constante de Planck réduite ( $\hbar = h/2\pi$ ).

Les noyaux peuvent donc être assimilés à des dipôles pouvant s'orienter sous l'action d'un champ magnétique extérieur.

En l'absence de champ magnétique extérieur, il n'y a aucune différence d'énergie entre les spins, les niveaux d'énergie sont dégénérés. L'application d'un champ extérieur  $\vec{B}_0$  parallèle à Oz va lever cette dégénérescence ; ce phénomène est connu sous le nom **d'effet Zeeman** [17]. Les spins se répartissent alors sur  $2I+1$  niveaux d'énergies en suivant une distribution de Boltzmann (la **figure I.17** illustre l'exemple d'un spin  $1/2$ ). L'écart entre deux niveaux d'énergie est égale à :

$$\Delta E = \gamma \hbar \cdot B_0 = \hbar \omega_L \quad \text{I.20}$$

où  $\omega_L = \gamma \cdot B_0$  est appelé pulsation de Larmor

La distribution de Boltzmann (équation I.22) favorise les niveaux de plus basse énergie :

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad \text{I.21}$$

où  $N_\alpha$  et  $N_\beta$  représente la probabilité pour que le spin soit dans l'état  $\alpha$  ou  $\beta$ .

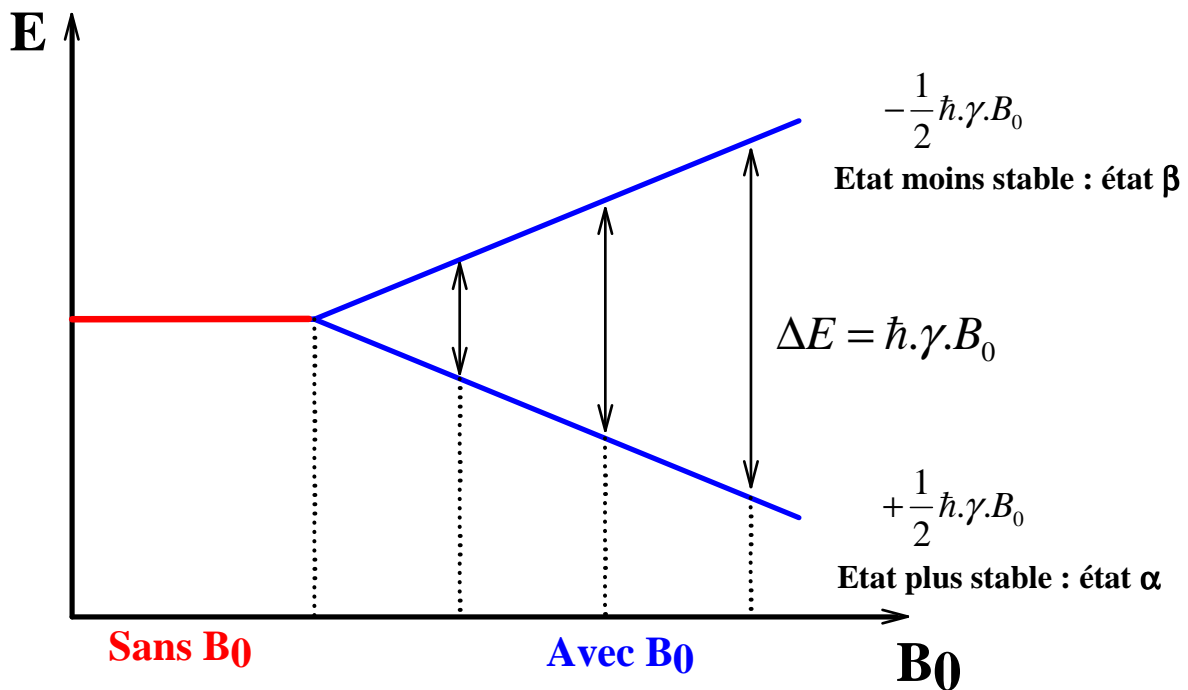


Figure I.17 :

Levée de dégénérescence des niveaux d'énergie d'un système de spins  $1/2$  en fonction du champ magnétique statique externe  $B_0$  : Effet Zeeman.

A l'équilibre il y aura un plus grand nombre de spins orientés parallèlement au champ  $\vec{B}_0$  que dans le sens contraire. De cette différence de population résulte l'existence d'une aimantation macroscopique  $\vec{M}_0$  (loi de Curie) :

$$\vec{M}_0 = \frac{N\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3kT} \cdot \vec{B}_0 \quad \text{I.22}$$

L'aimantation est proportionnelle au champ  $B_0$ , au rapport gyromagnétique et à  $1/T$ . Le mouvement de l'aimantation macroscopique dans le champ  $\vec{B}_0$  est décrit par les équations de Bloch [18]:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} \quad \text{I.23}$$

- RMN en mode pulsé

Le principe la RMN en mode pulsé consiste à induire des transitions entre les différents niveaux d'énergie Zeeman par absorption d'un rayonnement électromagnétique. Le système de spins est placé brutalement hors équilibre par l'application d'un champ magnétique  $\vec{B}_1$  tournant à la fréquence  $\nu = \omega/2\pi$  dans le plan x0y [19]. En réalité, ce champ  $\vec{B}_1$  est un champ oscillant longitudinal  $2B_1 \cos(2\pi\nu t)$  qui se décompose en deux composantes tournant autour de  $\vec{B}_0$  aux fréquences  $\pm\nu$  dont seule la composante tournant dans le même sens que l'aimantation est à prendre en compte.

La condition de résonance est remplie lorsque la pulsation du champ  $\vec{B}_1$  est égale à la pulsation de Larmor  $\omega_L$ . Si dans le référentiel tournant  $\vec{B}_1$  est selon Ox', le champ effectif  $\vec{B}_{eff} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1 - \frac{\omega}{\gamma} \vec{k}$  se trouve toujours dans le plan x'0z. A la résonance,  $\omega = \omega_L$ , le champ effectif s'aligne selon Ox' et induit des transitions entre les niveaux d'énergie Zeeman [20], ce qui fait basculer l'aimantation dans le plan x'0y'.

La **figure I.18** présente l'évolution de l'aimantation après l'application du champ radiofréquence  $\vec{B}_1$ . A l'équilibre, l'aimantation macroscopique  $\vec{M}_0$  est parallèle au champ magnétique  $\vec{B}_0$  (**figure I.18.a**). L'application d'une impulsion radiofréquence écarte  $\vec{M}_0$  de sa position d'équilibre (**figure I.18.b**). Cette aimantation nucléaire, notée  $\vec{M}$ , est animée d'un mouvement de précession autour de  $\vec{B}_0$ . Pour une durée d'impulsion de  $\pi/2$ ,  $\vec{M}$  sera alors située dans le plan transverse x'0y' perpendiculaire à  $\vec{B}_0$  (**figure I.18.c**).

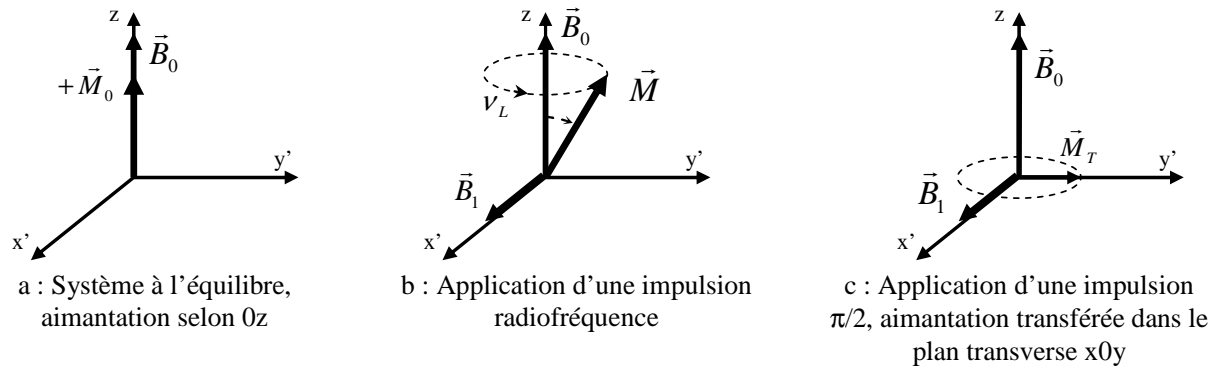


Figure I.18 :

Evolution de l'aimantation après application d'une impulsion radiofréquence ; b : quelconque, c :  $\pi/2$

- Signal d'induction libre : FID

Après l'impulsion radiofréquence, l'aimantation  $\vec{M}$  relaxe vers sa position d'équilibre suivant  $\vec{B}_0$ . Le signal retour à l'équilibre de l'aimantation est enregistré à l'aide d'une bobine réceptrice/émettrice située dans le plan  $x'Oy'$ . Ce signal temporel est appelé signal d'induction libre (free induction decay : FID). Le spectre RMN est obtenu en appliquant une transformée de Fourier de la FID (transformation du signal temporel en signal fréquentiel).

- La RMN du solide : les interactions et le MAS

Dans les liquides, les interactions étant moyennées par le mouvement Brownien, les formes de raies observées en RMN sont fines et peuvent être décrites par les équations de Bloch [18] (**figure I.19**).

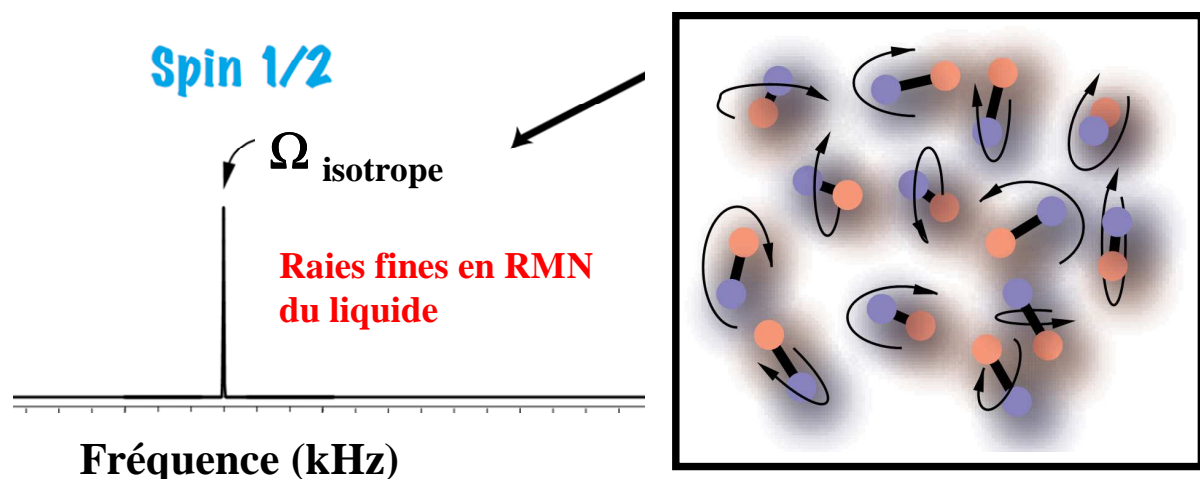
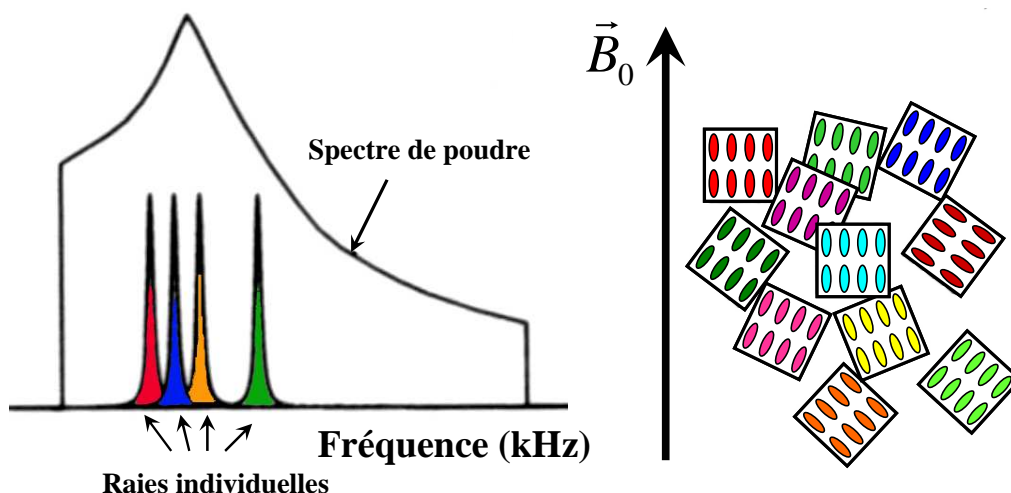


Figure I.19 :

Observation du mouvement Brownien des molécules dans un liquide, et influence de ce mouvement sur les raies observées en RMN.

En RMN du solide, les échantillons utilisés sont généralement sous forme de poudres, et donc constitués d'un ensemble de cristallites (cf. § I.A.4). Les interactions deviennent anisotropes et vont dépendre de l'orientation des cristallites par rapport au champ magnétique  $\vec{B}_0$ . Elles doivent être décrites par des tenseurs. Par conséquent, les spectres RMN d'échantillons de poudres seront constitués de raies de résonance larges résultant de la superposition des contributions liées à chacune des orientations des cristallites (**figure I.20**). L'étude des échantillons solides par RMN est compliquée par le manque de résolution des spectres.



*Figure I.20 :*

*Effet de l'orientation aléatoire des cristallites par rapport à  $\vec{B}_0$   
sur les interactions et donc sur l'allure du spectre RMN.*

En plus de l'interaction Zeeman, plusieurs types d'interactions sont rencontrés en RMN du solide, selon le spin et l'environnement électronique du noyau observé [17,21]. Les trois interactions à l'origine de la forme des raies dans les solides sont d'origines magnétiques ou électriques : le déplacement chimique, l'interaction dipolaire et l'interaction quadripolaire. L'interaction quadripolaire n'intervient que pour des noyaux de spin  $> 1/2$  ; cette étude s'intéressant uniquement aux noyaux de  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , elle ne sera pas détaillée.

#### *Le déplacement chimique*

Le déplacement chimique (Chemical Shift Anisotropy : CSA ) provient du couplage indirect du champ statique  $\vec{B}_0$  avec le nuage électronique entourant le noyau. En présence du

champ  $\vec{B}_0$ , les nuages électroniques créent un champ magnétique local, l'Hamiltonien d'interaction s'écrit :

$$H_{cs} = \gamma \sum B_l \quad \text{I.24}$$

$\gamma$  est le rapport gyromagnétique du spin I,  $\sum B_l$  représente le champ local ressenti par le spin I. Le noyau n'interagit donc plus avec le champ appliqué  $\vec{B}_0$ , mais avec un champ effectif  $\vec{B}_{eff}$

définit par la relation :

$$\vec{B}_{eff} = \left(1 - \overset{\bar{}}{\sigma}\right) \vec{B}_0 \quad \text{I.25}$$

$\overset{\bar{}}{\sigma}$  est appelé tenseur d'écrantage chimique.

Un déplacement de la fréquence de résonance  $\nu$  du noyau étudié est alors observé [22,23]. Ce déplacement est caractéristique de l'environnement électronique du noyau, il permet de distinguer dans une molécule les noyaux ayant des environnements chimiques différents.

Les variations de fréquence sont faibles, de l'ordre de quelques centaines de hertz en RMN du proton. Les signaux RMN sont caractérisés par le déplacement chimique mesuré par rapport à une référence en utilisant une échelle  $\delta$  qui présente l'avantage d'être indépendante du champ  $\vec{B}_0$  :

$$\delta(ppm) = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} 10^6 \quad \text{I.26}$$

$\nu$  est la fréquence de résonance mesurée expérimentalement et  $\nu_{ref}$  la fréquence de résonance de l'échantillon de référence. Le facteur  $10^6$  permet de manipuler des valeurs plus simples, par rapport à la fréquence du spectromètre. L'échantillon de référence en  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  est le Tetramethyl silane (TMS ;  $\text{SiC}_4\text{H}_{12}$ ) car il est soluble dans les principaux solvants organiques. De plus, il est inerte chimiquement et il possède 12 protons et 4 carbones équivalents.

Dans un solide, il est possible d'écrire le tenseur d'écran sous une forme diagonale ( $\sigma_{xx}$ ,  $\sigma_{yy}$ ,  $\sigma_{zz}$ ) avec  $\sigma_{xx} \geq \sigma_{yy} \geq \sigma_{zz}$  :

La trace de ce tenseur n'est pas nulle. Le déplacement chimique isotrope (qui est une grandeur scalaire) est donné par la relation :  $\sigma_{iso} = \frac{1}{3}(\sigma_{zz} + \sigma_{yy} + \sigma_{xx})$ . La forme de raie théorique en présence d'interaction CSA est illustrée **figure I.21**. Le tenseur d'interaction CSA est représenté en coordonnées sphériques **figure I.22**, ainsi que deux exemples de spectres expérimentaux en RMN du  $^{31}\text{P}$

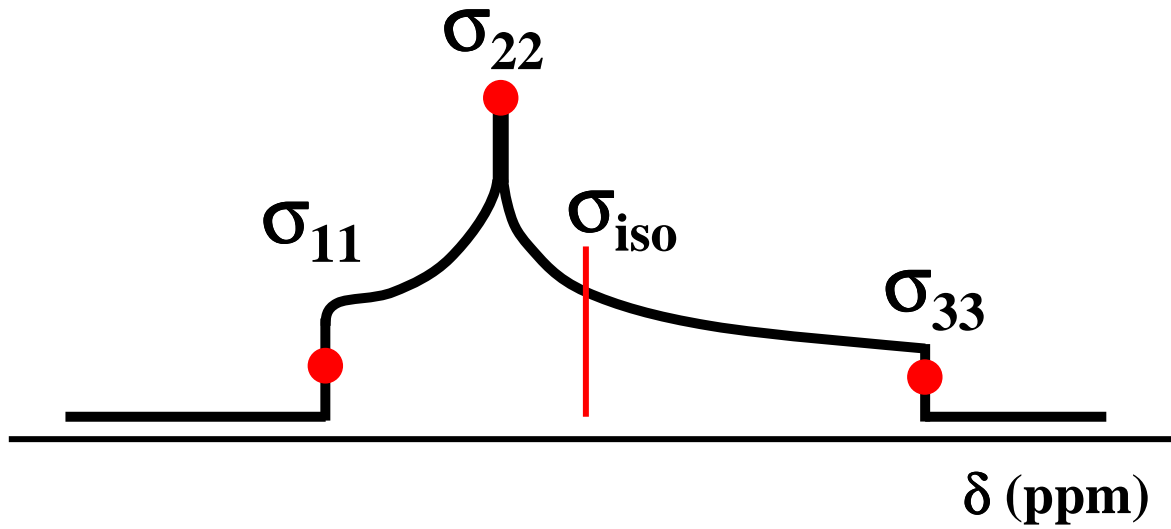


Figure I.21 :

Forme de raie théorique en présence d'interaction CSA.

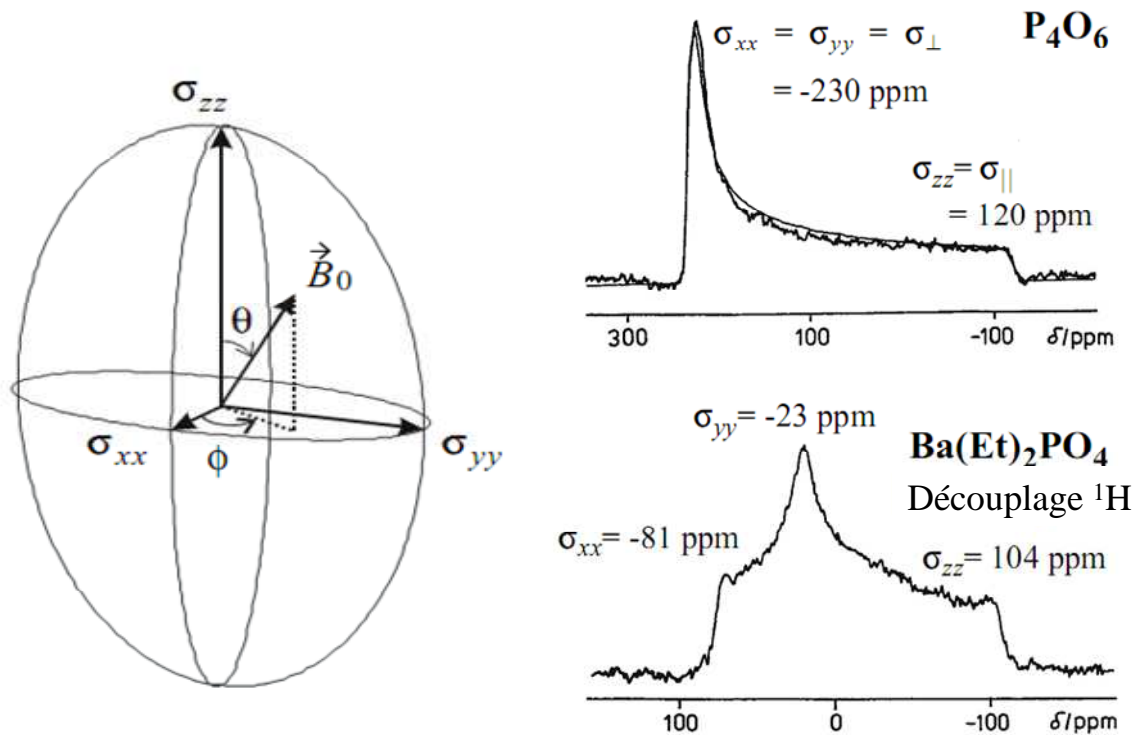


Figure I.22 :

Représentation en coordonnées sphériques des composantes du tenseur d'interaction CSA  $\sigma$ . Exemple de spectres expérimentaux en RMN du  $^{31}\text{P}$  dans le cas d'une symétrie axiale ( $\text{P}_4\text{O}_6$ ) et sans symétrie particulière ( $\text{Ba}(\text{Et})_2\text{PO}_4$ ) d'après [24].

*Interaction dipolaire*

L'interaction dipolaire résulte du couplage entre les moments magnétiques nucléaires d'atomes voisins séparés par une distance  $r$ . Le Hamiltonien d'interaction dipolaire entre 2 spins  $I$  et  $S$  s'écrit :

$$H_D = IDS \quad \text{I.27}$$

La trace du tenseur d'interaction dipolaire est nulle. De ce fait, et contrairement à l'interaction de déplacement chimique, dans les liquides les mouvements Browniens rapides des molécules vont moyennner à zéro l'interaction dipolaire. En solide, les interactions dipolaires peuvent induire des raies très larges parfois jusqu'à 100 kHz en RMN du proton en l'absence de mouvements moléculaires. L'existence d'une dynamique interne au sein de l'échantillon induit un rétrécissement des largeurs de raies permettant ainsi une étude qualitative de la mobilité moléculaire par l'analyse en température de la largeur à mi-hauteur (FWHM) de la raie d'absorption.

Dans le cas du carbone  $^{13}\text{C}$ , les interactions dipolaires  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  sont négligeables à cause de la faible abondance naturelle (1%) et de la faible valeur de  $\gamma$  ( $\gamma_{\text{C}}=1/4\gamma_{\text{H}}$ ). Seules les interactions hétéro nucléaires entre les  $^{13}\text{C}$  et les noyaux « forts » comme le proton  $^1\text{H}$  seront à prendre en compte. Les largeurs de raies statiques sont alors de l'ordre du kHz.

*Haute résolution en RMN du solide*

De nombreuses techniques de haute résolution se sont développées depuis quelques années pour tenter d'obtenir des raies fines dans le but de caractériser les déplacements chimiques d'un échantillon en phase solide. L'objectif de ces méthodes est d'annuler la partie anisotrope des interactions en moyennant soit la partie spatiale soit de celle des opérateurs de spin.

Chacune des interactions peut s'écrire sous la forme d'une partie isotrope et d'une partie anisotrope. La fréquence  $\nu$  se décompose alors :

$$\nu = \nu_{iso} + \nu_{aniso}(\alpha, \beta, \gamma) \quad \text{I.28}$$

La partie anisotrope dépend des angles d'Euler ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) permettant le passage du référentiel du laboratoire au référentiel propre à l'interaction (c'est-à-dire lié à l'orientation d'une interaction dans un cristallite).

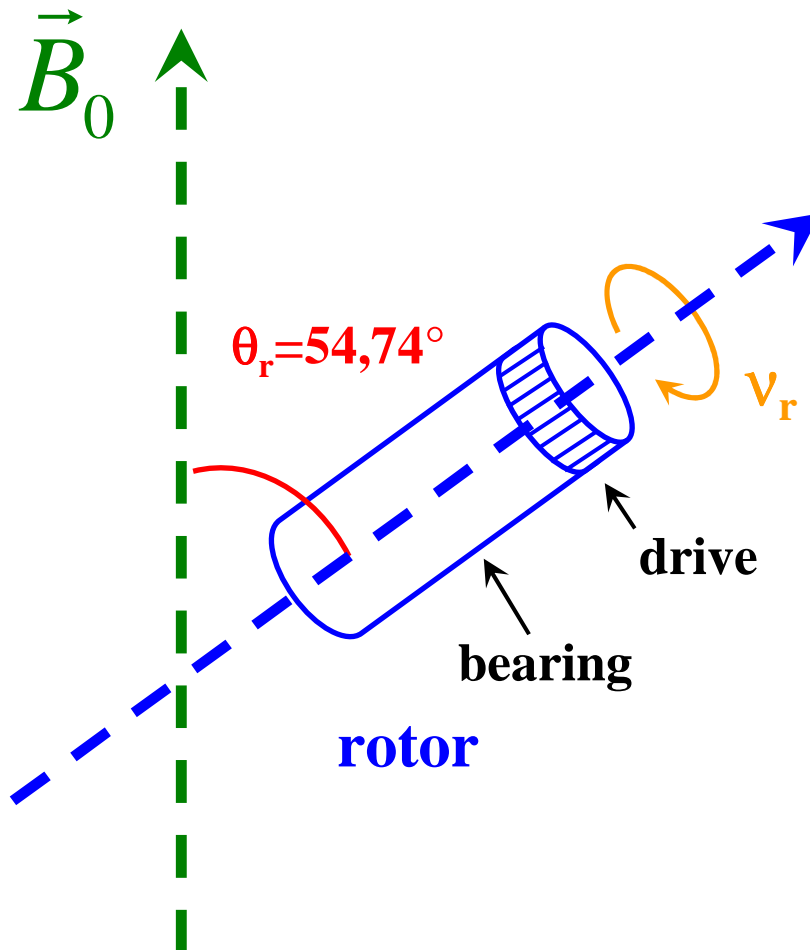
Dans les liquides, les mouvements moléculaires dus à l'agitation thermique sont suffisamment rapides pour moyennner les interactions. Les spectres obtenus sont constitués de raies de résonance fines (quelques Hz). En RMN du solide, l'orientation aléatoire des



cristallites par rapport à  $\vec{B}_0$  induit une forte largeur des raies et la partie spatiale est rarement moyennée par la dynamique. Des mouvements macroscopiques provoqués par la mise en rotation rapide de l'échantillon vont être utilisés. Les parties anisotropes des tenseurs étant proportionnelles au terme d'orientation, la fréquence de résonance en présence d'une interaction devient :

$$\nu = \nu_{iso} + \nu_{aniso}(\alpha, \beta, \gamma) * (3 \cos^2 \theta_r - 1) \quad \text{I.29}$$

$\theta_r$  est l'angle entre le champ  $\vec{B}_0$  et l'axe du rotor contenant l'échantillon. Le terme  $(3 \cos^2 \theta_r - 1)$  s'annule pour  $\theta_r = 54,74^\circ$ . La fréquence est alors égale à  $\nu_{iso}$ . L'angle  $\theta_r = 54,74^\circ$  est appelé **angle magique** (figure I.23).

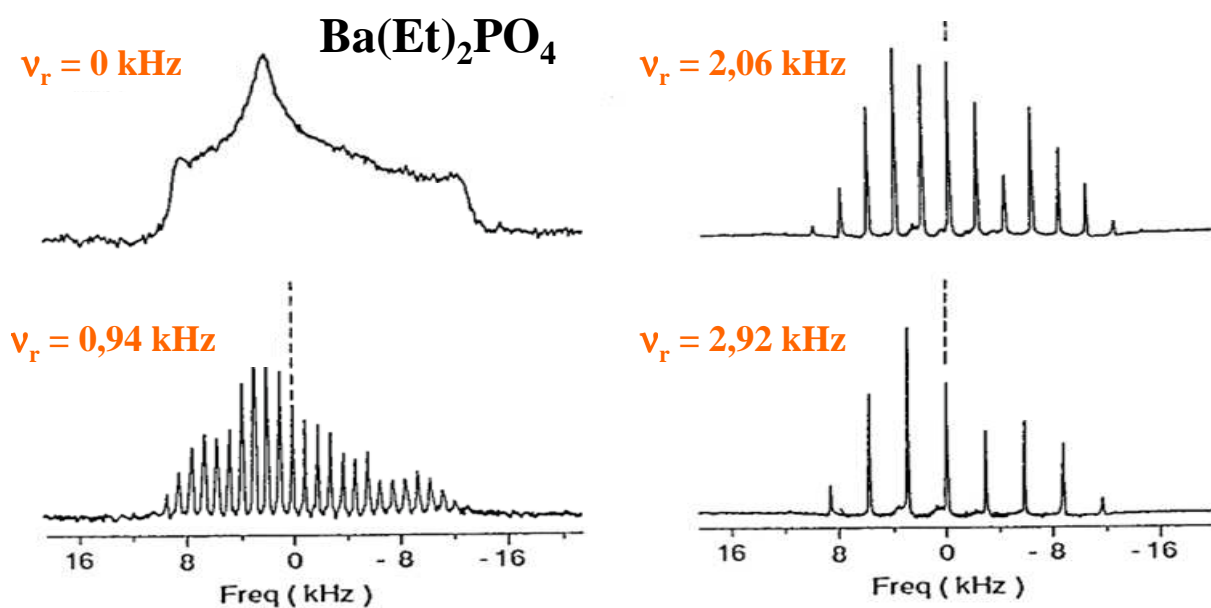


*Figure I.23 :*

*Rotation du rotor à une vitesse  $\nu_r$ , autour d'un axe incliné à l'angle magique  $\theta_r = 54,74^\circ$  par rapport à l'axe du champ magnétique statique  $\vec{B}_0$*

Si le rotor tourne suffisamment rapidement à vitesse  $\nu_r$ , la rotation à l'angle magique (MAS) [25,26] annule les termes anisotropes du 1<sup>er</sup> ordre (CSA, dipolaire et quadripolaire au 1<sup>er</sup> ordre). Ceci permet d'ajuster les raies de résonance, donc de simplifier l'analyse des spectres et de caractériser par RMN sous certaines conditions un échantillon solide.

En pratique, la résolution du spectre obtenu en MAS va dépendre de la vitesse de rotation de l'échantillon  $\nu_r$ . Cette vitesse doit être très supérieure à l'amplitude des interactions, c'est-à-dire à la largeur de raie statique de l'échantillon. Si la vitesse n'est pas assez élevée, des bandes de rotation (espacées tout  $\nu_r$ ), résultant des effets anisotropes résiduels vont apparaître sur le spectre MAS (**figure I.24**). C'est le cas, par exemple, du couplage dipolaire hétéro-nucléaire  $^1\text{H-X}$  qui peut aller jusqu'à 25 kHz ainsi que du couplage  $^1\text{H-}^1\text{H}$  (80-100kHz).



*Figure I.24 :*

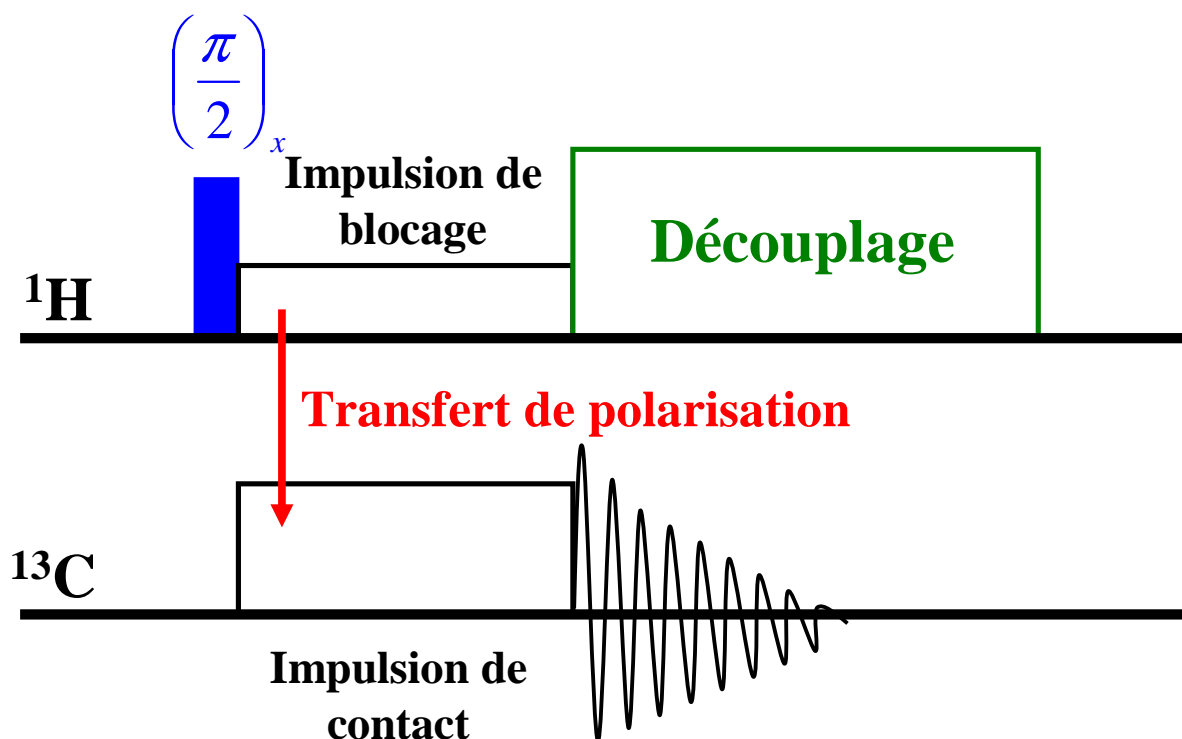
*Spectre RMN du  $^{31}\text{P}$  enregistré à différentes vitesses de rotation d'après [24].*

#### *Séquence de polarisation croisée*

Comme les fréquences actuelles de rotation (12-24 kHz en routine) ne sont généralement pas suffisantes, un découplage des protons est effectué pendant l'acquisition des signaux. C'est le cas en particulier pour la RMN du  $^{13}\text{C}$  ou une séquence de polarisation croisée (CP-MAS) est utilisée permettant en plus d'amplifier l'aimantation des carbones dans

un rapport (effet NOE :  $\eta=1+\gamma_H/\gamma_C$ ) [27]. Cette séquence permet de transférer la polarisation du noyau abondant ( $^1\text{H}$ ) vers le noyau peu abondant ( $^{13}\text{C}$ ) elle est schématisée sur la **figure**

**I.25**. Une première impulsion de  $\frac{\pi}{2}$  appliquée selon l'axe x bascule l'aimantation des  $^1\text{H}$  dans le plan (x0y). Immédiatement après cette impulsion, l'aimantation se trouve alignée selon l'axe y. Une impulsion de blocage ("spin lock")  $\vec{B}_1^{1\text{H}}$  alignée avec l'aimantation des  $^1\text{H}$  va maintenir cette aimantation selon l'axe y. Simultanément une impulsion, dite impulsion de contact, est appliquée au  $^{13}\text{C}$ . Si l'amplitude du champ  $\vec{B}_1^{13\text{C}}$  vérifie la condition de Hartmann-Hann ( $\gamma_{1\text{H}} B_1^{1\text{H}} = \gamma_{13\text{C}} B_1^{13\text{C}}$ ) [28], un transfert de polarisation du spin  $^1\text{H}$  vers le spin  $^{13}\text{C}$  va s'effectuer pendant le temps de contact  $t_{\text{CD}}$ . L'aimantation des carbones  $^{13}\text{C}$  est ensuite détectée en présence d'un découplage des protons.



*Figure I.25*

*Représentation schématique de la séquence de polarisation croisée permettant le transfert de la polarisation du noyau abondant ( $^1\text{H}$ ) vers le noyau peu abondant ( $^{13}\text{C}$ ).*

- Spectromètres utilisés

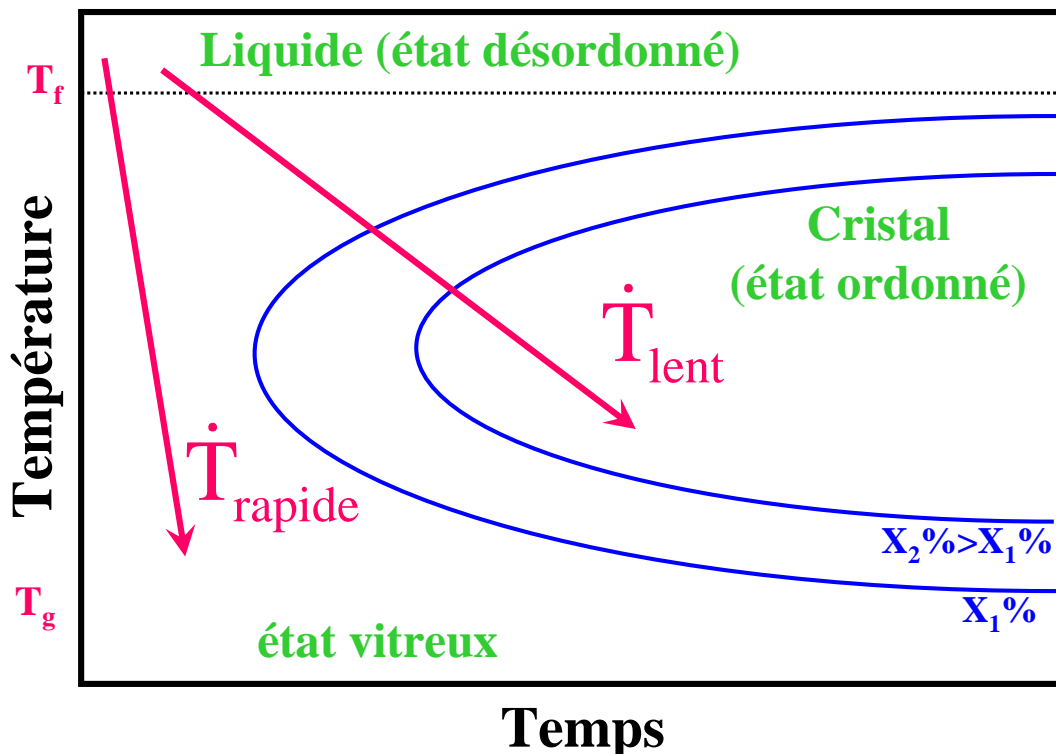
Les expériences de RMN du solide ont été réalisées avec un spectromètre Bruker Avance 800 MHz et les spectres RMN liquide sur un spectromètre Bruker avance 300MHz.

## B. Mobilité moléculaire dans les cristaux présentant un désordre orientationnel

### B.1. Systèmes à désordre dynamique : cas des liquides vitrifiables

#### ➤ Conditions de vitrification

Lorsque la température d'un composé à l'état liquide est diminuée lentement, une cristallisation se produit à une certaine température définissant la transition de phase liquide-solide ( $T_c$ ). Dans certains cas cette cristallisation peut être évitée, le composé présente alors une surfusion, c'est-à-dire un état liquide sous-refroidi en dessous de  $T_c$  jusqu'à une température dite de transition vitreuse  $T_g$  (glass transition). Ce comportement est schématiquement représenté sur le diagramme TTT (Température, Temps, Taux de transformation) de la **figure I.26**.



*Figure I.26 :*

Diagramme de Température-Temps-Taux de transformation. Les lignes courbes correspondent à un taux de transformation donné ( $X_1\%$ ,  $X_2\%$ ). Ce diagramme permet de situer la transition d'équilibre à  $T_f$ , le domaine de métastabilité et le domaine du verre. Pour atteindre l'état vitreux, il faut tremper la phase liquide suffisamment vite pour passer le « nez » ou la cristallisation est plus rapide.

La cristallisation n'est pas spontanée, elle implique le franchissement d'une certaine barrière énergétique ; l'aptitude d'un système à cristalliser résulte d'une compétition entre la force motrice de transformation  $\Delta G$  et la dynamique des molécules. On observe une prédominance du premier terme pour des sous-refroidissements importants et du deuxième terme pour des sous-refroidissements faibles.

En général, le liquide recristallise à une température inférieure à la température de fusion  $T_c$  par un mécanisme de germination-croissance de la phase basse température au sein du liquide sous-refroidi (cf. § I.A.3). Si la vitesse de refroidissement est suffisamment rapide, il est possible de passer au dessous de la courbe de cristallisation. Le système est alors maintenu dans un état hors équilibre appelé état vitreux ou « **verre** ».

### ➤ Caractéristiques dynamiques de la transition vitreuse

Au passage de la zone de transition vitreuse, la structure du système évolue peu alors que sa viscosité augmente rapidement parfois de plus de seize décades. L'état liquide est caractérisé par une grande mobilité translationnelle. La diminution de la température induit une diminution de l'énergie cinétique des molécules ; l'énergie thermique n'est alors plus suffisante pour franchir les barrières de potentiel caractéristiques des mouvements moléculaires. La mobilité prend un caractère coopératif impliquant un grand nombre de molécules en interaction. La transition vitreuse traduit le ralentissement critique de la mobilité translationnelle lié au « gel ou figeage » de la structure à l'échelle du temps d'observation. Pour une température inférieure à  $T_g$  le composé est dans un état hors-équilibre, sa structure évolue lentement et de façon spontanée vers un état d'équilibre stable. Cette évolution est appelée relaxation structurale ou vieillissement du verre.

Les temps caractéristiques des relaxations structurales sont typiquement de l'ordre de 100s à  $T_g$ . Les réarrangements structuraux nécessaires au maintien de l'équilibre interne du liquide ne sont plus possibles. Le système devient non-ergodique et passe à l'état de « **verre** ».

La **figure I.27** représente l'évolution de l'enthalpie  $H$  et de la chaleur spécifique  $C_p$  d'un liquide sous-refroidi en fonction de la température  $T$ , dans le cas où la cristallisation est évitée. Au refroidissement, l'enthalpie suit la courbe d'équilibre du liquide en dessous de la température de fusion  $T_f$ . Le composé est dans un état liquide sous-refroidi, métastable. La

diminution de température entraîne un ralentissement des mouvements de relaxation structurale, qui a pour conséquence une augmentation brutale de la viscosité. A la température de transition vitreuse  $T_g$ , les mouvements deviennent tellement lents qu'ils semblent gelés sur l'échelle de l'expérience. La viscosité d'un verre est similaire à celle d'un solide, de l'ordre de  $10^{13}$  poises. Cette transition se manifeste par une rupture de pente de l'enthalpie  $H$  et par un saut de la chaleur spécifique  $C_p$   $\left( C_p = \left( \frac{\partial H}{\partial T} \right)_p \right)$ .

Comme le verre n'est pas un état d'équilibre, il peut se présenter sous différents états configurationnels correspondant à différentes histoires thermiques. La transition vitreuse est donc un phénomène cinétique résultant de la compétition entre l'échelle des temps caractéristiques des relaxations structurales et celle propre à l'expérience. La température de transition vitreuse  $T_g$  dépend de la vitesse de refroidissement. Plus le liquide est refroidi lentement, plus il peut être maintenu en équilibre interne à basse température. En d'autres termes, plus la vitesse de refroidissement est lente, plus la valeur de  $T_g$  sera faible. La transition vitreuse n'est pas une transition de phase au sens classique de la thermodynamique ; c'est un phénomène cinétique qui marque le passage d'un état d'équilibre métastable (liquide sous-refroidi) à un état hors équilibre (verre). La température de transition vitreuse ne correspond pas à une température fixée mais plutôt à une zone de température dépendant de l'histoire de l'échantillon et des conditions expérimentales (vitesse de trempe ...) utilisées.

➤ **Paradoxe de Kauzmann**

L'évolution en température de l'entropie sur un système formateur de verre est schématisée sur la **figure I.28**. A la température de fusion  $T_f$ , l'entropie du liquide est supérieure à celle du cristal. La chaleur spécifique d'un liquide étant supérieure à celle d'un solide, lors d'un refroidissement l'entropie du liquide sous-refroidi décroît plus vite que celle du cristal  $(S = \int_0^T \frac{C_p}{T} dT)$ . Les courbes d'entropie du liquide et du cristal se croisent alors à une température appelée « température de Kauzmann »  $T_k$ . En dessous de cette température, l'entropie du liquide (état désordonné) devient inférieure à celle du cristal (état ordonné).

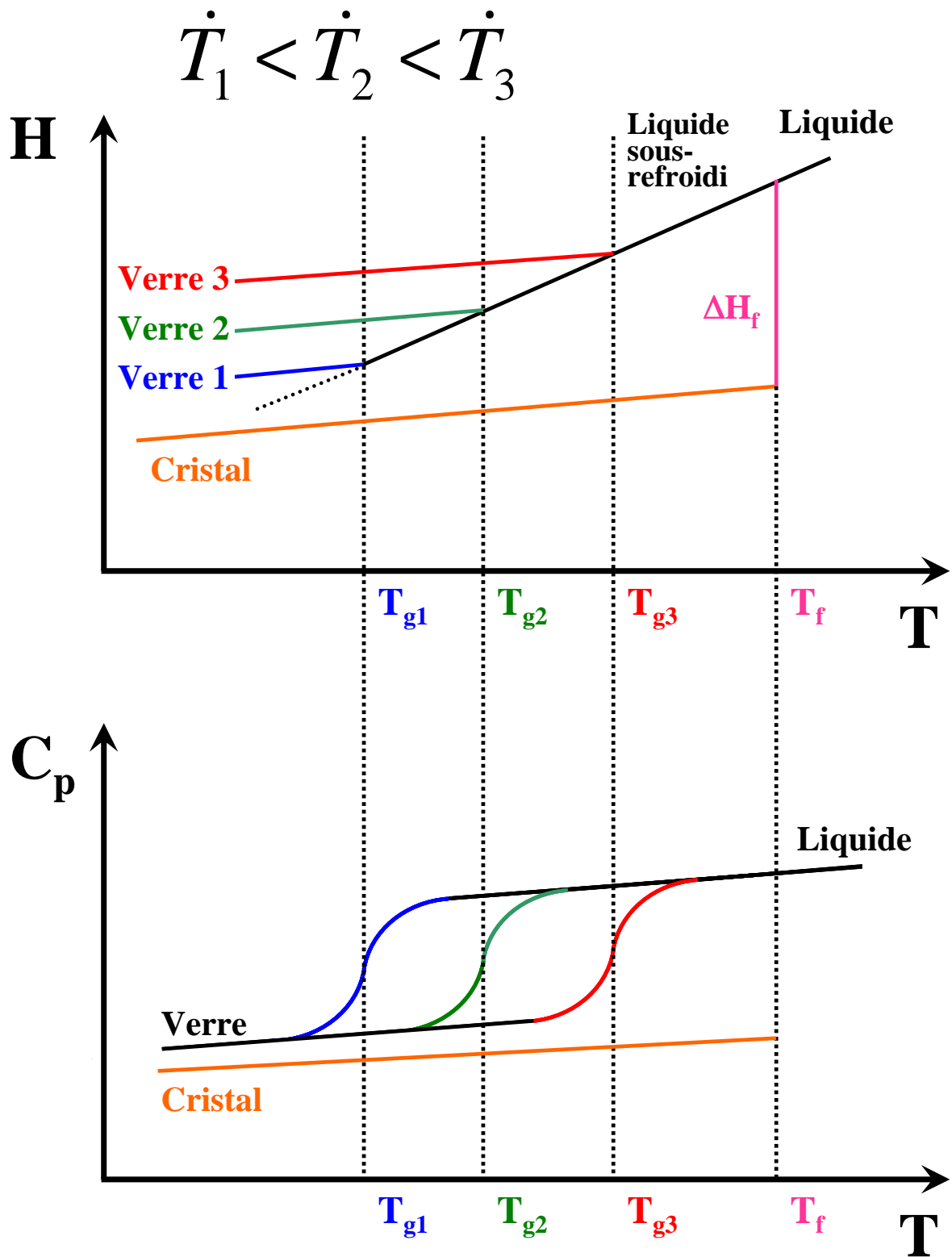
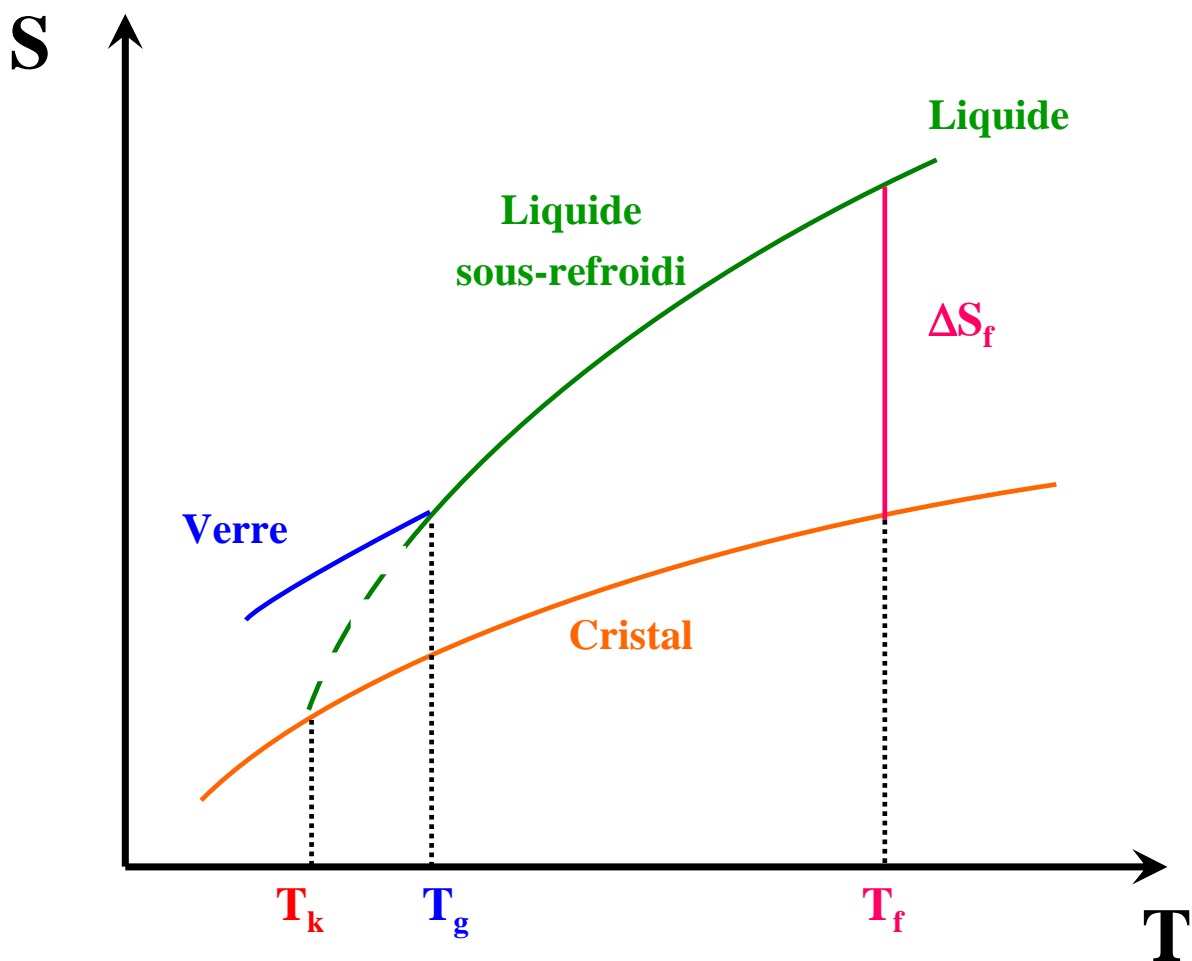


Figure I.27 :

Représentation schématique de l'évolution en température de l'enthalpie  $H$  et de la chaleur spécifique  $C_p$  d'un liquide refroidi à différentes vitesses. Cette figure met en évidence l'influence de la vitesse de refroidissement sur la valeur de la température de transition vitreuse  $T_g$ . ( $V_1 < V_2 < V_3$ ).

Cette situation est un désaccord avec les lois de la thermodynamique. La statistique de Boltzmann impose à l'entropie d'être toujours positive. L'entropie du cristal s'annulant à une température de 0K, l'entropie du liquide ne peut donc pas être inférieure à celle du cristal. Ce paradoxe a été mis en évidence en 1948 par Kauzmann [29] mais n'a toujours pas été résolu.

En pratique cette situation paradoxale ne peut pas se produire car le liquide sous-refroidi passe à l'état de verre à  $T > T_k$ .



*Figure I.28 :*

Représentation schématique de l'évolution en température de l'entropie d'un liquide et d'un cristal.  $\Delta S_f$  représente l'entropie de fusion. Les courbes d'entropie du liquide et du cristal se croisent à la température de Kauzmann  $T_k$ .



## **B.2. Les cristaux à désordre orientationnel**

### ➤ **Définition**

La notion de désordre orientationnel au sein d'une phase cristalline a été envisagée pour la première fois en 1923 par Simon et Von Simson [30]. L'augmentation de la chaleur spécifique observée lors de la transition solide-solide du chlorure d'hydrogène a suggéré que les molécules pouvaient présenter un mouvement de rotation autour d'un ou de plusieurs de leurs axes de symétrie. Cette idée, reprise par Pauling [31], a été développée dans les années 1930. Timmermans [32-34], en étudiant des composés organiques, observe que la phase cristalline stable a une texture « plastique » à des températures proches de la température de fusion. De plus il montre que ces composés possèdent une entropie de fusion relativement faible ( $\Delta S_f < 20 \text{ J.mol}^{-1}$ ). Les composés présentant ces caractéristiques sont depuis communément appelés **cristaux plastiques**, ce terme a été introduit pour la première fois par Timmermans.

Les cristaux plastiques ont suscité depuis une quinzaine d'années un intérêt considérable [35-43]. Ils sont généralement constitués de molécules de forme plus ou moins globulaire présentant un désordre dynamique. La forme des molécules entraîne l'existence d'un faible encombrement stérique certainement à l'origine des propriétés dynamiques et du comportement plastique de ces composés. Par abaissement de température, les cristaux plastiques présentent une transition de phase vers une phase de plus basse symétrie caractérisée par une dynamique moléculaire restreinte. Cette transition vers une phase généralement plus « ordonnée » est observée à une température relativement proche de la température de fusion  $T_f$ . Les exemples de cristaux plastiques les plus connus sont : le cyclohexanol, le cyclooctanol, l'éthanol, les carboranes, ....

Depuis la définition originelle de Timmermans, l'appellation originale de cristal plastique n'est plus restreinte aux cristaux moléculaires pouvant se déformer facilement mais concerne maintenant tous les matériaux cristallins possédant une phase caractérisée par un désordre orientationnel (ODIC : Orientationally Disordered In Crystals). Dans la suite de cette étude, le terme cristal à désordre orientationnel sera utilisé de préférence à celui de cristal plastique.

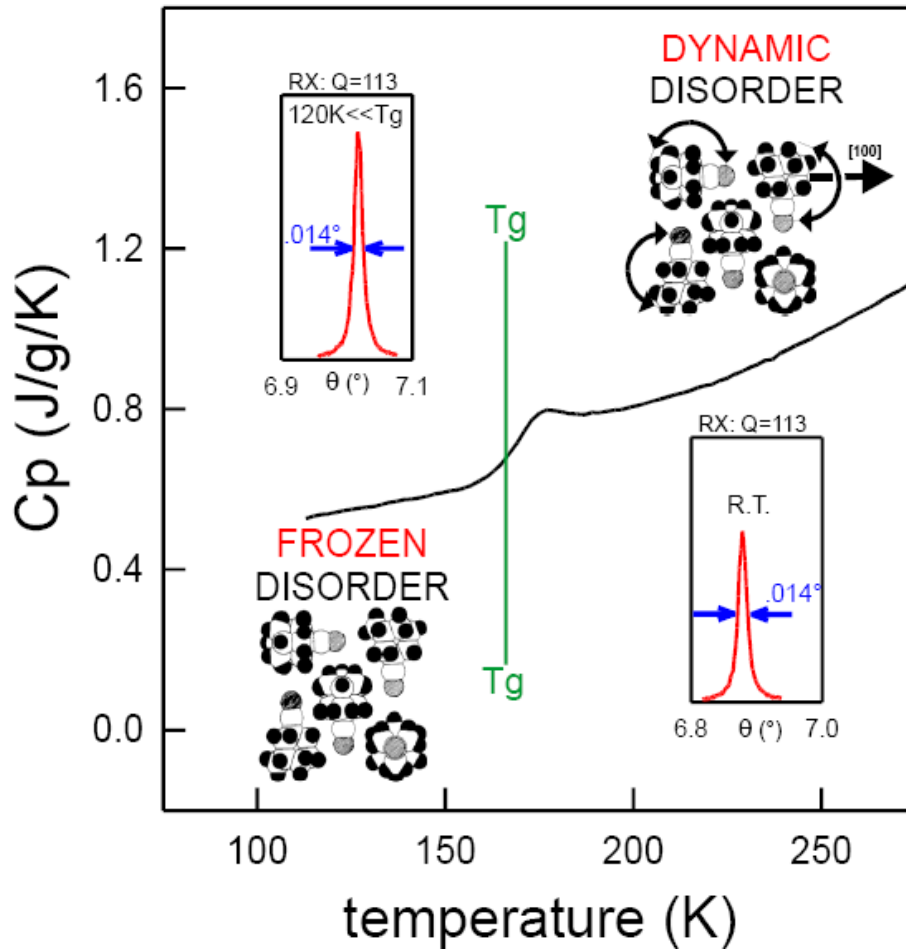
➤ **Cristal vitreux**

Lors d'un refroidissement rapide, d'un cristal à désordre orientationnel il est parfois possible d'éviter la transformation vers la phase cristalline stable. Dans le cas des molécules de haute symétrie comme le benzène, cet état défini comme « gelé » ne présente aucune différence avec l'état ordonné. Un autre exemple est le cyanoadamantane, ou il a été montré que lors d'une trempe de la phase plastique on observe un ralentissement du mouvement de basculement des molécules qui conduit vers un état dynamiquement désordonné qui apparaît statique à l'échelle de temps de l'expérimentateur. Par analogie avec le gel d'un liquide qui donne un état appelé « verre », le gel d'un cristal à désordre orientationnel conduit vers un état solide appelé « **cristal vitreux** », ce terme a été introduit par H Suga [44]. La température de transition entre l'état dynamiquement désordonné et l'état vitreux est appelée température de transition vitreuse, notée  $T_g$ . Cependant, contrairement à la transition liquide  $\rightarrow$  verre liée au gel des mouvements de rotation et de translation des molécules, la transition cristal à désordre orientationnel  $\rightarrow$  cristal vitreux n'est liée qu'au gel de degrés de liberté rotationnels. Comme pour un liquide la formation du verre s'obtient en évitant la transition de phase vers la phase stable, de plus le passage de l'état métastable sous-refroidi à l'état de verre se manifeste par un saut de chaleur spécifique à  $T_g$ , dépendant de la vitesse de refroidissement utilisée.

L'un des principaux intérêts des cristaux vitreux est d'apparaître comme les véritables analogues rotationnels des verres de liquide. Dans un cristal à désordre orientationnel le centre de masse des molécules forme un réseau cristallin périodique, autour duquel les molécules présentent un désordre d'orientation dynamique. A cause de l'existence d'un réseau support et donc d'une symétrie de translation, ces composés sont plus faciles à étudier tant d'un point de vue expérimental que par des méthodes de simulation numérique. C'est l'une des raisons pour laquelle, les cristaux à désordre orientationnel, sont généralement considérés comme des systèmes modèles pour l'étude des mécanismes gouvernant la transition vitreuse.

Le cyanoadamantane (**figure I.29**) est un composé étudié depuis de nombreuses années au laboratoire [45] qui présente une phase plastique à température ambiante de symétrie cubique. Le désordre dynamique est caractérisé par un mouvement de basculement

de l'axe dipolaire et une rotation uniaxiale plus rapide. La courbe de DSC illustre clairement le saut de chaleur spécifique à la température de transition vitreuse  $T_g$ .

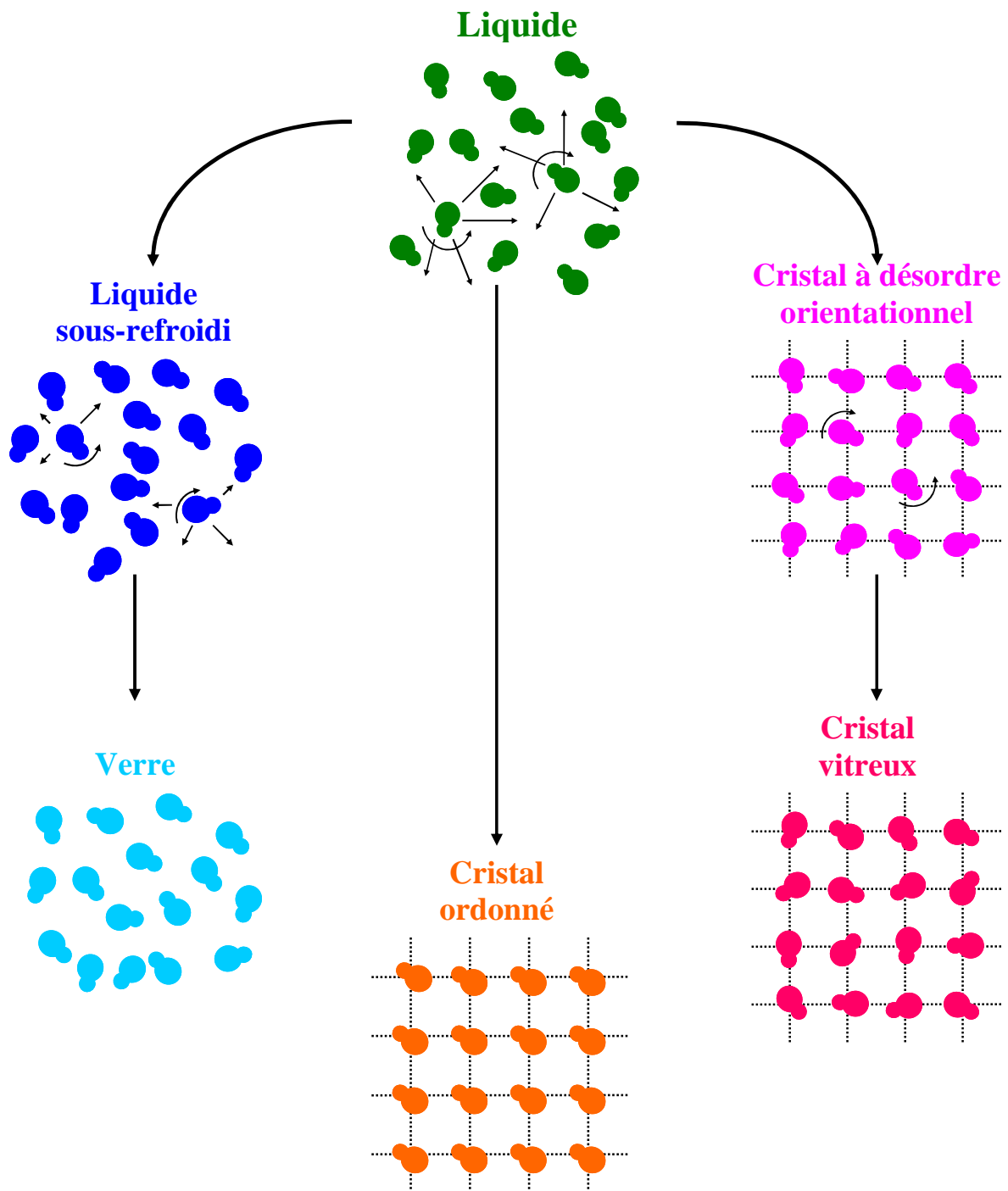


*Figure I.29 :*

*Formation d'un cristal vitreux au refroidissement de la phase plastique du cyanoadamantane d'après [45].*

- *Courbe de DSC montrant le saut de  $C_p$  à  $T_g$*
- *Pics de Bragg 113 enregistrés au synchrotron dans les phases plastique et vitreuse*
- *Exemples de configurations instantanées des molécules de cyanoadamantane dans les phases plastiques (désordre orientationnel dynamique) et vitreuse (désordre orientationnel figé).*

En résumé les différents états de la matière évoqués dans ce paragraphe sont illustrés schématiquement sur la **figure I.30**.



*Figure 1.30 :*

*Représentation schématique des transitions possibles d'un liquide constitué de molécules dipolaires vers différents états solides : verre, cristal à désordre orientationnel, cristal vitreux, cristal ordonné.*

### **B.3. Mobilité moléculaire dans les matériaux vitreux**

La mobilité moléculaire est un paramètre important dans les mécanismes gérant la formation d'un verre. Cette mobilité est caractérisée par une relaxation principale ( $\alpha$ -process) et par une relaxation secondaire qui peut apparaître sous  $T_g$  ( $\beta$ -process).

#### ➤ **Relaxation principale ou relaxation $\alpha$**

Dans les matériaux vitreux, les relaxations structurales dont les temps caractéristiques augmentent de manière critique lors du sous-refroidissement et gèlent à  $T_g$  sont appelées **relaxation principale** ou encore **relaxation  $\alpha$** . Elle présente généralement un comportement non-exponentiel. La relaxation suit alors un comportement dit en « exponentielle étirée » décrit par la fonction réponse  $\Phi(t)$  de Kohlrausch-Williams-Watts (KWW) [46]:

$$\Phi(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta_{KWW}}\right] \quad \text{I.30}$$

$\tau$  est le temps caractéristique de la relaxation et  $\beta_{KWW}$  un exposant qui permet d'évaluer la non exponentialité de la relaxation ( $0 < \beta_{KWW} \leq 1$ ). Plus l'exposant  $\beta_{KWW}$  sera faible, plus le caractère non exponentiel sera marqué. Ce comportement en exponentielle étirée est lié aux interactions entre les molécules qui vont provoquer des mouvements corrélés et donc ralentir les relaxations [47].

#### ▪ Evolution en température des temps de relaxations : diagramme d'Arrhenius

La variation en température des temps de relaxation caractéristiques des mouvements moléculaires sont, pour certains systèmes comme les verres d'oxydes, décrits par une loi d'Arrhenius :

$$\tau(T) = \tau_0 \cdot \exp\left(\frac{E_a}{T}\right) \quad \text{I.31}$$

où  $E_a$  est l'énergie d'activation du processus,  $\tau_0$  est le temps caractéristique des modes de vibration.

Cependant, dans les matériaux vitreux, un comportement non-Arrhenien des relaxations principales au dessus de  $T_g$  est généralement observé (matériaux organiques, polymères). L'évolution du temps de relaxation est alors caractérisée par une énergie

d'activation qui augmente au fur et à mesure que la température s'approche de  $T_g$ . Ce Comportement peut être décrit par la loi de Vogel-Fülcher-Tamman (VFT) [48] :

$$\tau(T) = \tau_0 \cdot \exp\left(\frac{B}{T - T_0}\right) \quad \text{I.32}$$

$B$  est une constante,  $T_0$  représente la température à laquelle les temps de relaxation semble diverger, et suggère l'existence d'une singularité dynamique à cette température. Pour  $T_0=0$  on retrouve la loi d'Arrhenius décrivant un processus thermiquement activé.

La dépendance en température des temps de relaxations est représentée dans un diagramme d'Arrhenius :  $\log[\tau(T)] = f[1000/T]$ . Le diagramme d'Arrhenius permet d'obtenir à partir d'une étude des propriétés dynamiques d'un verre, la température de transition vitreuse  $T_g$ , conventionnellement définie comme la température pour laquelle le temps de relaxation  $\tau(T_g)$  vaut 100s (cf § I.B.I).

Dans la classification proposée par Angell [49], les composés dont l'évolution en température du temps de relaxation suit une loi d'Arrhenius sont dits « forts ». Les autres, suivant l'importance de la déviation, sont dits intermédiaires ou fragiles et sont décrits par une loi type VFT. Cette classification, utilise un « indice de fragilité » noté  $m$  [50] qui représente la pente à  $T_g$  de la courbe d'évolution du temps de relaxations  $\tau(T)$  dans un diagramme d'Arrhenius en échelle  $T_g/T$  (**figure I.31**):

$$m = \left. \frac{d(\log \tau)}{d(T_g / T)} \right|_{T=T_g} \quad \text{I.33}$$

Dans le cas d'une évolution des temps de relaxations suivant une loi de VFT, l'indice de fragilité  $m$  peut se noter sous la forme :

$$m = \frac{B}{T_g} \left( \frac{1 - T_0}{T_g} \right)^{-2} \quad \text{I.34}$$

Les systèmes formateurs de verre dits « forts » se rapprochent d'un comportement arrhenien et possèdent un indice de fragilité faible :  $m \approx 16$ , ce sont par exemple des systèmes présentant un réseau de liaisons intermoléculaires fortes. Dans les systèmes dits « fragiles » la dynamique suit la loi de VFT et l'indice de fragilité est élevé (les verres les plus fragiles ont des valeurs de  $m$  de l'ordre de 200). Pour les liquides, les plus fragiles sont ceux dont les

évolutions structurales dans le liquide sous-refroidi sont les plus rapides. L'amplitude du saut de chaleur spécifique  $\Delta C_p$  lors de la transition vitreuse dépend du caractère fragile ou fort du composé. Ainsi, un liquide fragile présentera une amplitude de saut de  $C_p$  particulièrement marquée, alors qu'un liquide fort aura un saut de  $C_p$  beaucoup plus faible, parfois même quasiment inexistant (ex : iododoforme [51]).

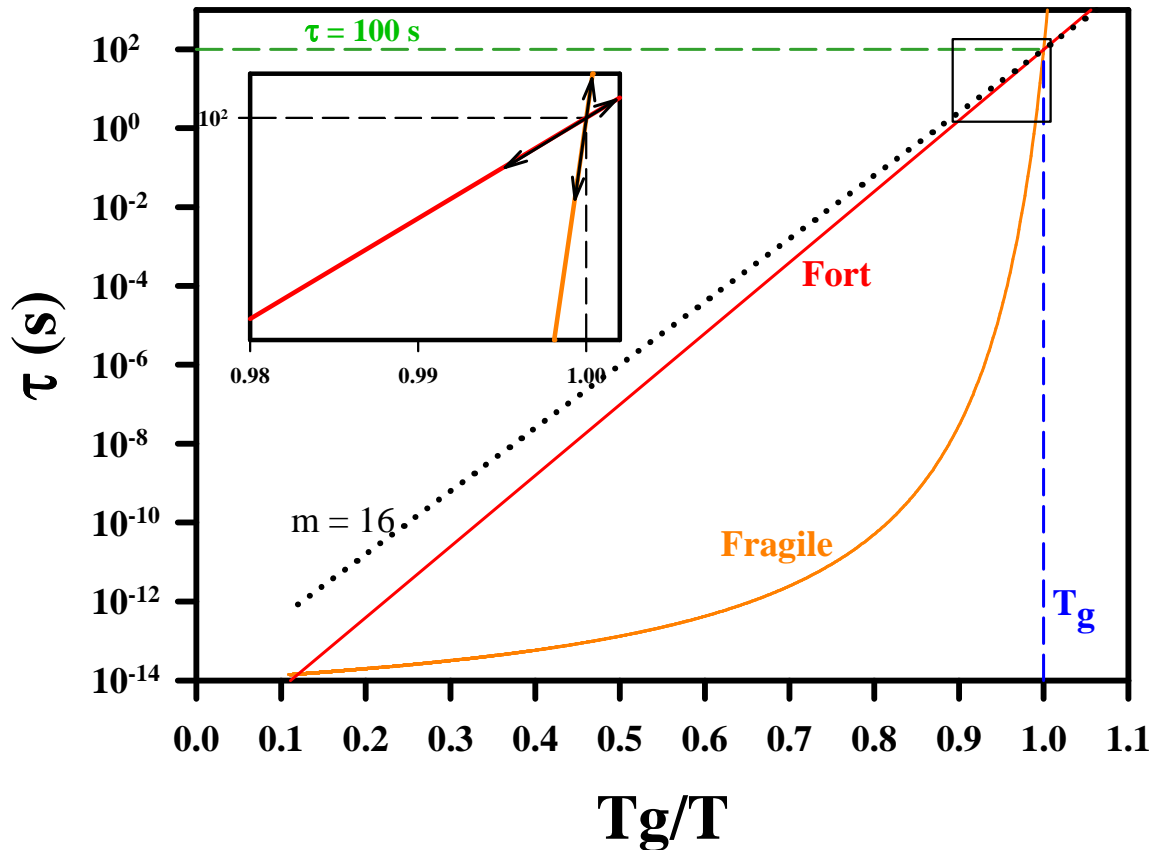


Figure I.31 :

Fragilité dans un diagramme d'Arrhenius normalisé à  $T_g$ . Mise en évidence des composés dits « fort » suivant la loi d'Arrhenius et de valeur  $m$  faible et des composés dits « fragile » suivant la loi de VFT et de valeur  $m$  élevée.

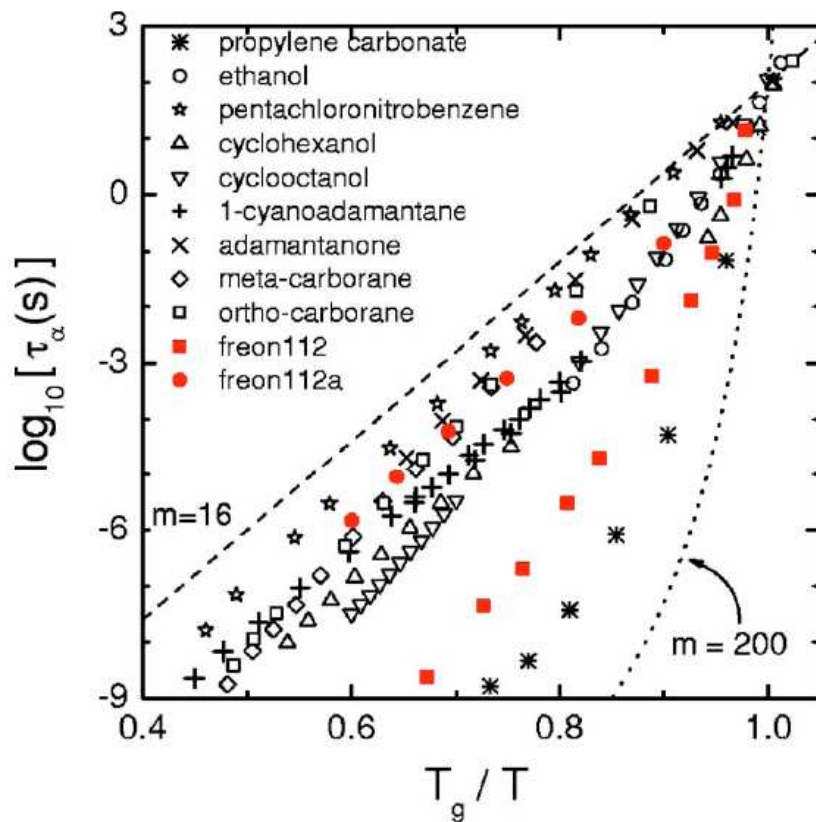
Les cristaux à désordre d'orientation sont généralement des systèmes forts (ex : adamantanone  $m=15$  [43]), ou des systèmes intermédiaires dans la classification fort/fragile (ex : cyclo-hexanol  $m=48$  [43]). Cette particularité est sans doute liée au fait que dans les cristaux plastiques, le centre de masse des molécules est fixe, ce qui limite les évolutions structurales induisant ainsi des indices de fragilité beaucoup plus faibles que dans les liquides. Les indices de fragilité  $m$  de quelques cristaux à désordre d'orientation sont regroupés dans le **tableau I.1**.

Composé	$T_g$ (°C)	m
Cyanoadamantane	-95	24
Adamantanone	-223	15
Pentachloronitrobenzene	-82	17
Cyclo-hexanol	-225	48
Ethanol	-174	38
Meta-carborane	-141	21

*Tableau I.1 :*

*Tableau récapitulatif de la température de transition vitreuse  $T_g$  et de l'indice de fragilité m de cristaux à désordre d'orientation d'après [43].*

La **figure I.32** présente l'évolution selon une échelle en  $T_g/T$  des temps de relaxations de différents cristaux à désordre d'orientation se distinguant par des comportements dynamiques très différents [52].



*Figure I.32 :*

*Diagramme d'Angel de cristaux à désordre d'orientation présentant des comportements dynamiques très différents d'après [52].*

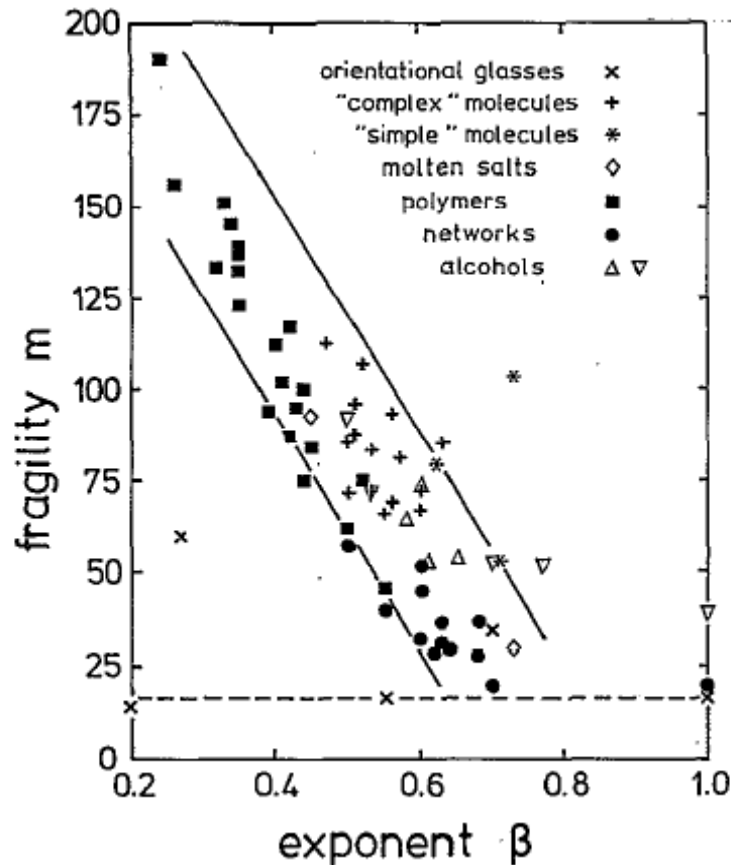


Böhmer et al [53] ont montré que pour de nombreux matériaux vitreux, il était possible de trouver une relation permettant de relier l'exposant de non-exponentialité  $\beta_{KWW}$  à l'indice de fragilité  $m$  :

$$m = m_0 + s \beta_{KWW} \quad \text{I.35}$$

avec  $m_0 = 250$  et  $s = 320$

Comme l'illustre la **figure I.33**, il est possible d'encadrer les résultats avec  $m_0 = \pm 30$ . Cette figure montre que, à part le cas singulier du carbonate de propylène, deux types de systèmes s'écartent de la tendance : les alcools aliphatiques monohydriques ( $\nabla$ ) et les cristaux à désordre orientationnel ( $\times$ ), c'est-à-dire les cristaux de types verres de spin et les ODIC.



*Figure I.33 :*

Représentation graphique de l'indice de fragilité  $m$  en fonction de l'exposant de non-exponentialité  $\beta_{KWW}$  pour un ensemble de systèmes formateurs de verre d'après [53]. L'indice de fragilité correspondant à la limite des verres forts ( $m=16$ ) est représenté en pointillés. Les lignes solides sont calculées à partir de l'équation I.35.

➤ **Relaxations secondaires**

En dessous de la température de transition vitreuse, le système semble gelé à l'échelle de temps de l'observateur. Pour de nombreux matériaux, une mobilité moléculaire persiste à  $T < T_g$ . Ces relaxations sont appelées **relaxations secondaires** ou **relaxations  $\beta$**  [54]. Ces relaxations peuvent avoir plusieurs origines. Elles peuvent être d'origine intramoléculaire comme dans les polymères ; les groupements de faibles poids moléculaire (groupements OH, méthyles...) sont animés de mouvements rapides [55]. Des mouvements moléculaires ont aussi été détectés dans des molécules rigides, le processus mis en jeu implique donc l'ensemble de la molécule [56]. Ces relaxations appelées relaxations de Johari-Goldstein sont des propriétés intrinsèques du verre. La dépendance en température des temps caractéristiques  $\tau$  des relaxations secondaires est arrhénienne et ces temps  $\tau$  sont souvent inférieurs à ceux de la relaxation principale. L'origine exacte des relaxations secondaires est encore sujette à controverse. Deux hypothèses principales ont été proposées : les îlots de mobilité [56] et la théorie des effets couplés [57].

**B.4. Méthode de caractérisation de la mobilité moléculaire :  
Spectroscopie diélectrique et Résonance Magnétique Nucléaire  
(RMN)**

L'aspect dynamique joue un rôle fondamental dans la transition vitreuse. Pour étudier la dynamique moléculaire il existe un certain nombre de techniques expérimentales dont la spectroscopie de diffusion incohérente quasi-élastique des neutrons (IQNS), la spectroscopie diélectrique et la résonance magnétique nucléaire.... L'utilisation conjointe de ces techniques permet de caractériser la dynamique dans une très large gamme de fréquences pouvant couvrir jusqu'à 14 décades.

Ce paragraphe présente les techniques utilisées dans ce travail : la spectroscopie diélectrique et la résonance magnétique nucléaire (RMN)

➤ **Spectroscopie diélectrique**

Un diélectrique est un matériau isolant, dont les charges sont très fortement liées aux atomes qui le constituent. Lorsqu'un matériau diélectrique comprenant des groupements polaires ou polarisables est soumis à un champ électrique, ce champ va créer une polarisation  $\vec{P}$  ou moment dipolaire induit par unité de volume :  $\vec{P} = \epsilon_0 \chi \vec{E}$  ;  $\chi$  est la susceptibilité linéaire.

L'excitation (ou déplacement) électrique est donné par :

$$\vec{D}(t) = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P}(t) = \epsilon_r \epsilon_0 \vec{E} \quad \text{I.36}$$

avec :  $\epsilon_0$  permittivité du vide,  $\epsilon_r$  permittivité relative et  $\epsilon$  permittivité ou constante diélectrique du matériau.

Si le champ électrique appliqué est un champ oscillant à la pulsation  $\omega$  ( $\vec{E}(t) = \vec{E}_0 e^{-i\omega t}$ ), la polarisation induite va suivre les oscillations du champ avec un certain déphasage. En notation complexe, la polarisation se note :

$$\vec{P}(t) = \epsilon_0 \chi^*(\omega) \vec{E}(t) \quad \text{I.37}$$

$\chi^*$  est la susceptibilité diélectrique complexe, reliée à la permittivité diélectrique complexe par :  $\chi^* = \epsilon^* - 1$ .

La permittivité diélectrique complexe  $\epsilon^*(\omega)$  ainsi obtenue s'écrit sous la forme :

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon'(\omega) - i\epsilon''(\omega) \quad \text{I.38}$$

- $\epsilon'(\omega)$  est la *permittivité relative*, elle représente la capacité d'un matériau à être polarisé par un champ électrique externe.
- $\epsilon''(\omega)$  est le terme d'absorption du matériau. Il caractérise les *pertes diélectriques* dans le matériau, c'est-à-dire sa capacité à transformer l'énergie électromagnétique sous forme de chaleur.

Plusieurs types de polarisations peuvent apparaître dans un diélectrique, elles sont illustrées sur la **figure I.34**.

- La **polarisation électronique** est présente dans tous les diélectriques. L'application d'un champ électrique va induire un déplacement du nuage électronique par rapport au noyau de l'atome, créant ainsi un dipôle. La polarisation électronique s'établi

rapidement dans un temps de l'ordre de  $10^{-15}$  secondes, correspondant au domaine de fréquence de l'ultra-violet. Cette polarisation disparaît dès que le champ électrique est supprimé. D'après les équations de Maxwell, la permittivité relative  $\epsilon'$  est égale au carré de l'indice de réfraction  $n$  du matériau [58]:  $\epsilon' = n^2$ .

- La **polarisation ionique** (ou polarisation atomique) résulte du déplacement des atomes liés par des liaisons ioniques sous l'application d'un champ électrique. En raison de l'inertie des ions relativement lourds, ce type de polarisation s'établit plus lentement que la polarisation électronique ( $\approx 10^{-13}$  s). Cette polarisation est rencontrée dans la plupart des matériaux céramiques [59].
- La **polarisation dipolaire** (ou polarisation d'orientation) concerne les molécules polaires, c'est-à-dire possédant un moment dipolaire permanent. L'application d'un champ électrique va orienter les dipôles dans le sens du champ. Cette polarisation intervient dans un domaine de fréquence inférieur à  $10^9$  Hertz.

**Remarque :** il existe d'autres types de polarisation, la polarisation d'électrode, la polarisation interfaciale, ... mais elles ne seront pas détaillées ici.

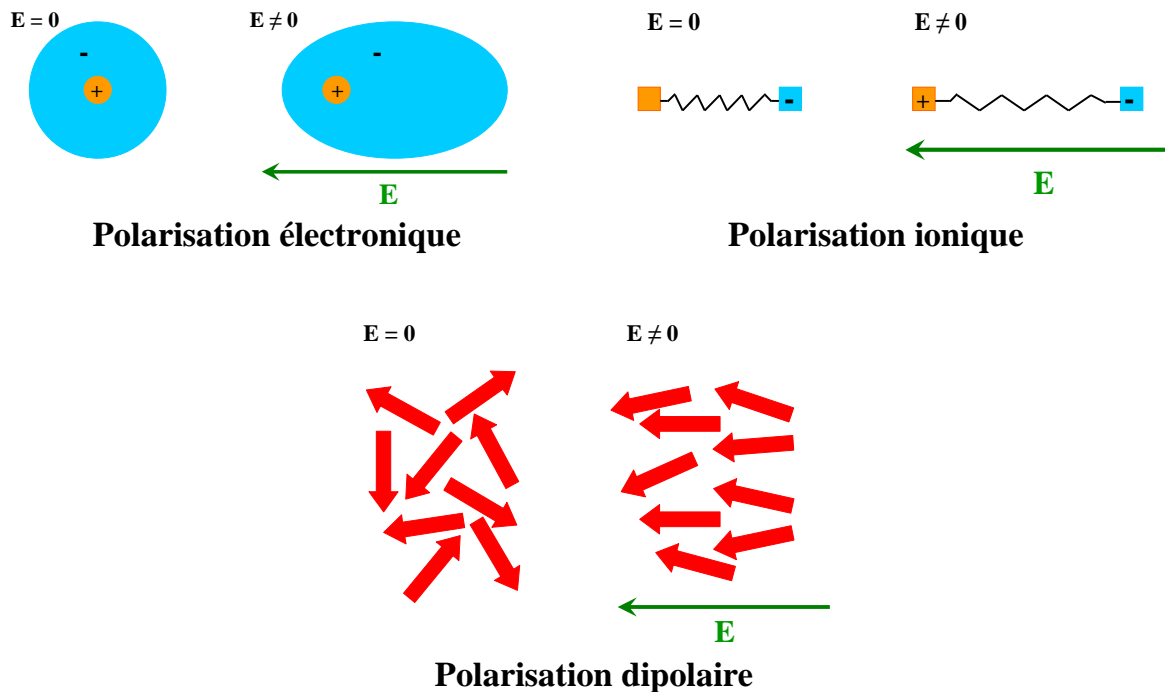
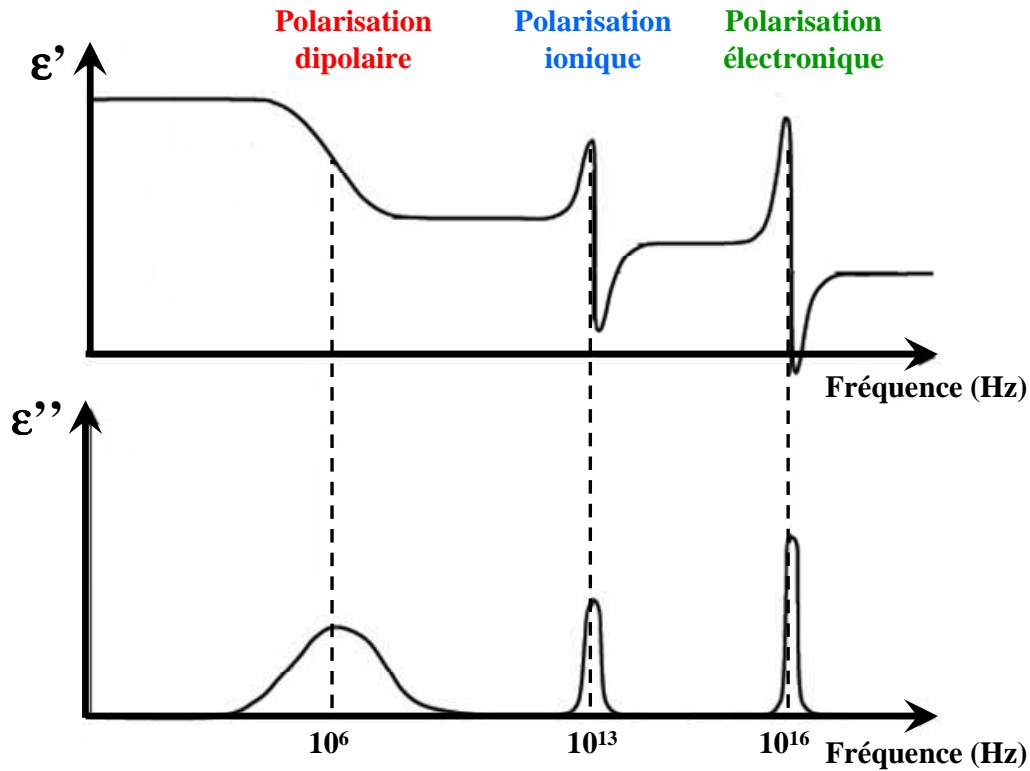


Figure I.34 :

Représentation schématique des polarisations électronique, ionique et dipolaire au sein d'un matériau diélectrique.

Les effets de la polarisation sur les parties réelles  $\epsilon'$  et imaginaires  $\epsilon''$  de la constante diélectrique complexe sont représentés en fonction de la fréquence sur la **figure I.35**. Comme l'illustre cette figure, une variation de la permittivité réelle induit un pic sur le facteur de perte diélectrique.



*Figure I.35 :*

*Evolution en fréquences des parties réelles et imaginaires de la constante diélectrique. Influence des différents types de polarisation.*

La spectroscopie diélectrique s'intéresse à la polarisation dipolaire, c'est-à-dire la polarisation induite par la rotation des molécules ou des groupements dipolaires qui viennent s'orienter selon la direction du champ. Cette polarisation concerne les fréquences les plus faibles, comprises entre 0 et  $10^9$  Hz.

En résumé, la relaxation diélectrique permet d'étudier la dynamique d'orientation des molécules possédant un moment dipolaire permanent. Suite à l'application d'un champ électrique oscillant, les molécules assimilables à des dipôles vont s'orienter dans la direction de ce champ. Le signal mesuré –la permittivité diélectrique complexe  $\epsilon^*(\omega)$ - traduit la réponse de l'échantillon à cette sollicitation extérieure, c'est à dire le retour de la polarisation vers sa position d'équilibre.

En général, la relaxation suit un comportement en « exponentielle étirée » décrit par la fonction réponse de Kohlrausch-Williams-Watts (KWW)  $\Phi(t)$  présentée au paragraphe précédant (équation **I.30**).

▪ Cas particulier : la relaxation monoexponentielle

La relaxation monoexponentielle correspond au cas particulier où  $\beta_{\text{KWW}}=1$  dans l'équation **I.30**. Elle est décrite par le **modèle de Debye** [60]. La permittivité diélectrique complexe est donnée par :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + i\omega\tau} \quad \text{I.39}$$

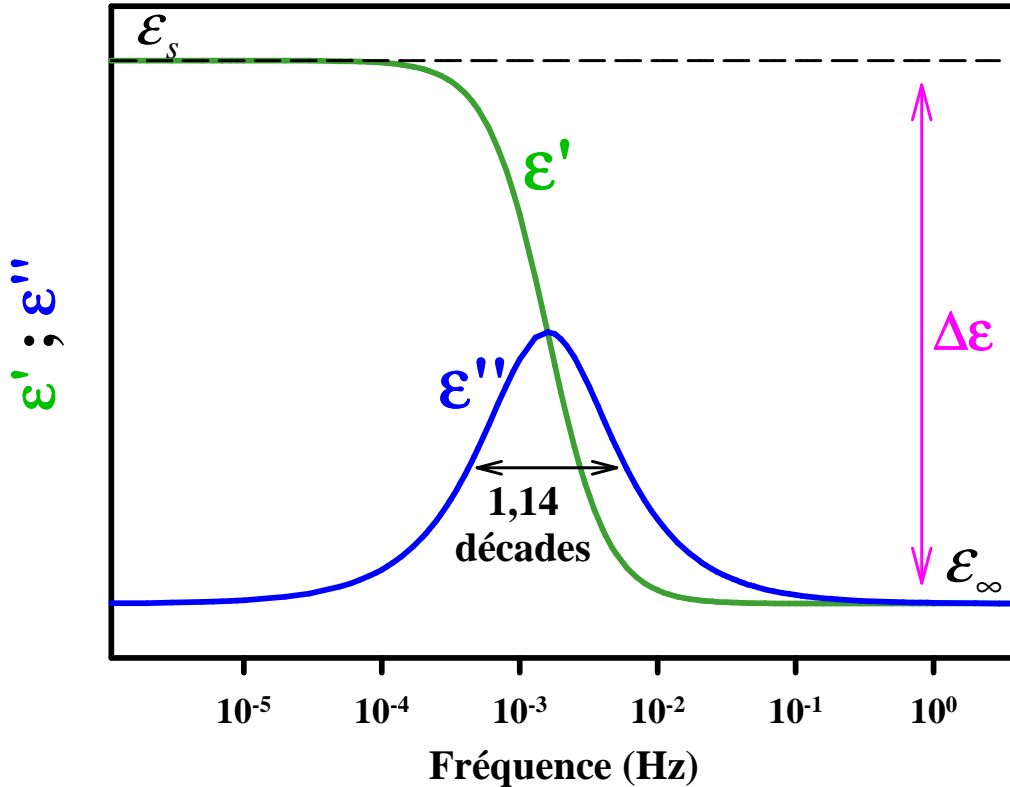
Les parties réelle et imaginaire de la permittivité prennent la forme suivante :

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + \omega^2\tau^2} \quad \text{I.40.a} \quad \text{et} \quad \varepsilon''(\omega) = (\varepsilon_s - \varepsilon_\infty) \frac{\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2} \quad \text{I.40.b}$$

- $\varepsilon_s$  est la permittivité statique du matériau soit la valeur de la permittivité quand  $\omega \rightarrow 0$ .
- $\varepsilon_\infty$  est la permittivité à fréquence infinie.
- $\varepsilon_s - \varepsilon_\infty$  est généralement noté  $\Delta\varepsilon$ .

Cette relaxation est qualifiée « d'idéale » car tous les dipôles ont le même temps de relaxation  $\tau$ . Ce comportement a été principalement observé dans des diélectriques liquides comme l'eau [59]. Dans les diélectriques solides il est plus rare d'observer un comportement de type Debye, les interactions entre les dipôles induisant une dispersion des temps de relaxation  $\tau$ .

La **figure I.36** illustre les évolutions en fonction de la fréquence des parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique complexe dans le cas particulier d'une relaxation monoexponentielle (modèle de Debye).



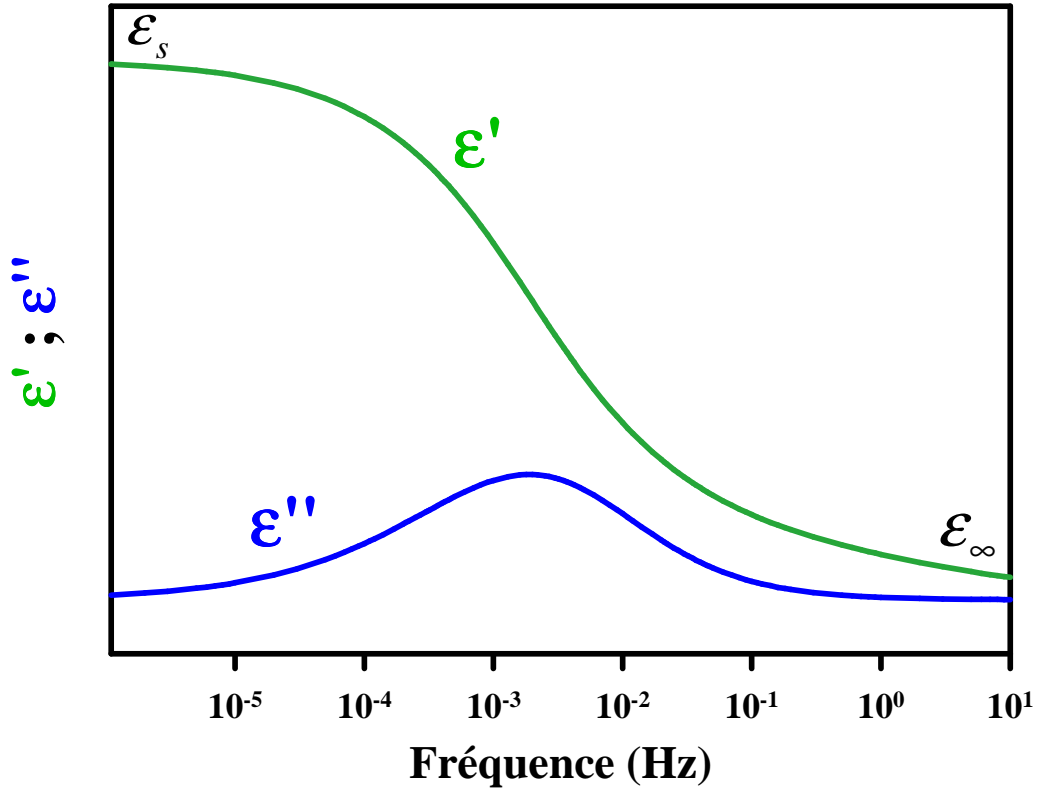
*Figure 1.36 :*

*Evolution en fréquence des parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique complexe dans le cas particulier d'une relaxation monoexponentielle (modèle de Debye).*

Comme le montre l'équation **I.39.b**, la courbe  $\epsilon''(\nu)$  est symétrique, sa largeur à mi-hauteur est égale à 1,14 décades dans une représentation à échelle logarithmique. La valeur maximale du facteur de perte vérifie la relation :  $\epsilon''_{\max}(\nu_{\max}) = \frac{\Delta\epsilon}{2}$ . Ce modèle permet d'accéder facilement au temps caractéristique de la relaxation  $\tau_{\max}$ , par la relation :  $\tau_{\max} = 1/(2 \cdot \pi \cdot \nu_{\max})$ .

- Cas général : relaxation en « exponentielle étirée »

Le modèle de Debye ne considère qu'un temps de relaxation et omet les interactions moléculaires. Expérimentalement, les diélectriques dipolaires suivent rarement ce modèle. Bien souvent, les diélectriques se caractérisent par plusieurs temps de relaxations ou une relaxation en exponentielle étirée ( $\beta_{\text{KWW}} \neq 1$ ). Dans ce cas, un seul pic de relaxation est toujours visible, les courbes de relaxations possèdent une largeur à mi-hauteur supérieure à 1,14 décades, et sont souvent asymétriques comme l'illustre la **figure I.37**.



*Figure I.37 :*

*Evolution en fréquence des parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique complexe dans le cas d'une relaxation en exponentielle étirée de type Havriliak-Negami pour laquelle  $\alpha_{HN}=0.6$  et  $\beta_{HN}=0.6$ .*

Il n'existe pas, dans ce cas, d'expression analytique de la permittivité diélectrique complexe directement dérivée de la fonction de Kohlrausch-Williams-Watts. Pour décrire un tel comportement, deux situations sont envisageables :

- soit une loi de distribution de temps de relaxation  $g(\tau)$  est introduite dans les relations du modèle de Debye,
- soit une démarche inverse est effectuée : la fonction réponse est décrite par l'exponentielle étirée de KWW au lieu d'utiliser une expression empirique de  $\epsilon^*(\omega)$ .

*Méthode empirique : distribution des temps de relaxations*

Plusieurs modèles empiriques peuvent être utilisées pour décrire l'allure des courbes de la permittivité diélectrique complexe [61]. Ces modèles sont tous dérivés de l'équation de Debye



Distribution de Cole et Cole [62] :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + (i\omega\tau_{cc})^\alpha} \quad \text{I.41}$$

Le coefficient  $\alpha$  ( $0 < \alpha \leq 1$ ) traduit l'élargissement des courbes de  $\varepsilon''$ . Cette relation permet d'avoir une réponse fréquentielle symétrique, mais plus aplatie que dans le modèle de Debye. Elle est utilisée, la plupart du temps, dans des diélectriques solides amorphes.

Distribution de Cole et Davidson [63]:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{(1 + i\omega\tau_{cd})^\beta} \quad \text{I.42}$$

Le coefficient  $\beta$  ( $0 < \beta \leq 1$ ) traduit l'asymétrie des courbes de  $\varepsilon''$ . Cette relation permet d'avoir une réponse fréquentielle asymétrique, qui suit la courbe de Debye dans les basses fréquences et qui a une pente plus faible dans les hautes fréquences. Elle est souvent utilisée dans des diélectriques liquides.

Distribution de Havriliak et Negami [64]:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{(1 + (i\omega\tau_{HN})^\alpha)^\beta} \quad \text{I.43}$$

Les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  ( $0 < \alpha, \beta \leq 1$ ) traduisent respectivement l'élargissement et l'asymétrie des courbes de  $\varepsilon''$ . Le grand nombre de paramètres ajustables de cette distribution, permet aux ajustements réalisés d'être en très bonne adéquation avec les courbes expérimentales. C'est cette distribution qui sera utilisée par la suite pour analyser nos résultats.

*Méthode directe : Expression de Kohlrausch-Williams-Watts*

Cette méthode est plus délicate, puisqu'elle nécessite de calculer préalablement numériquement les transformées de Laplace de l'expression de Kohlrausch-Williams-Watts pour toutes les valeurs de  $\beta_{KWW}$  et de déterminer ensuite quelle valeur de  $\beta_{KWW}$  s'ajuste le mieux avec les courbes expérimentales [65]. Cette approche, bien que plus difficile à mettre en œuvre que celle de Havriliak-Negami, présente le grand avantage de fournir les paramètres  $\beta_{KWW}$  et  $\tau_{KWW}$  décrivant les relaxations. Cette méthode est également la seule qui permette de déceler l'existence de relaxations secondaires au sein de l'échantillon.

La distribution d' Havriliak et Negami est une fonction en fréquence, bien adaptée aux courbes de relaxation diélectrique, la distribution de Kohlrausch-Williams-Watts est une fonction de temps. Ces deux fonctions ne sont pas reliées directement l'une à l'autre par une transformée de Fourier, aucune relation ne permet de relier les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  au coefficient de non exponentialité  $\beta_{KWW}$ . Une étude réalisée par Alvarez et al [66] permet de comparer les résultats obtenus par ces deux distributions et il apparait que le paramètre  $\beta_{KWW}$  joue aussi bien sur l'élargissement que sur l'asymétrie de la relaxation.

▪ Appareil utilisé en relaxation diélectrique

Les mesures diélectriques ont été réalisées avec l'analyseur DEA 2970 de TA Instruments couvrant un domaine de fréquence de 7 décades ( $3.10^{-3}$  à  $10^5$  Hz) et un domaine de température s'étendant de  $-150^{\circ}\text{C}$  à  $500^{\circ}\text{C}$  grâce à l'utilisation d'un système de refroidissement à l'azote liquide. Pendant l'expérience, l'échantillon est maintenu sous un flux d'air sec.

Au cours d'une mesure, l'échantillon placé en contact avec les électrodes d'une cellule est soumis à une tension sinusoïdale. La réponse à cette excitation est fonction du temps, de la température et de la fréquence.

Selon la nature physique des échantillons étudiés, deux types de cellules sont disponibles :

- Les *cellules interdigitées* sont utilisées pour l'analyse des composés liquides ou vitreux. Elles sont formées d'un quadrillage d'électrodes (**figure I.38**).

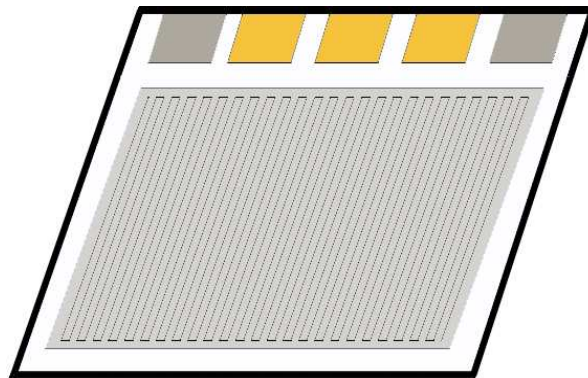
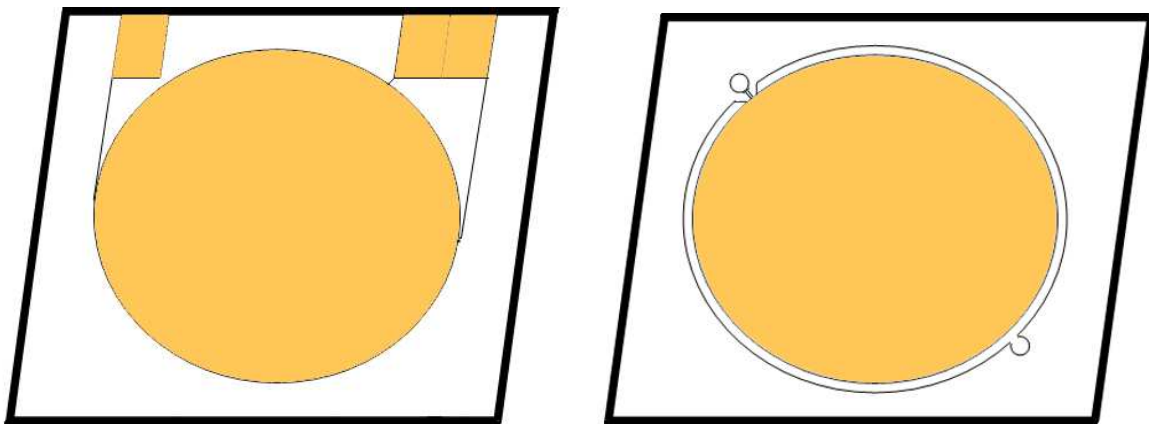


Figure I.38 :

*Représentation schématique d'une cellule interdigitée.*

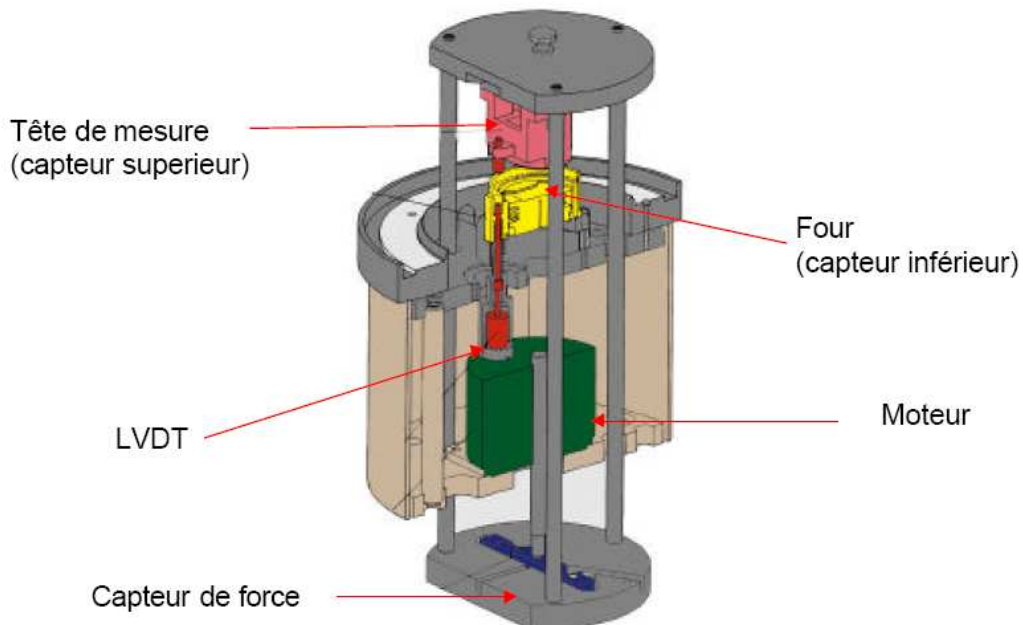
- Les *cellules de type condensateur plan* permettent l'analyse des échantillons solides. Elles se composent de deux électrodes en or montées sur un substrat métallique placées en vis à vis l'une de l'autre. L'échantillon sous forme de poudre est préalablement compacté à l'aide d'une presse hydraulique en pastilles homogènes puis est placé entre les électrodes (**figure I.39**).



*Figure I.39 :*

*Représentation schématique d'une cellule de type condensateur plan.*

L'ensemble du système de mesure est schématisé **figure I.40**.



*Figure I.40 :*

*Ensemble du système de mesure de l'appareil de relaxation diélectrique.*

La technique de relaxation diélectrique va permettre dans cette étude de caractériser la mobilité moléculaire des phases cristallines anhydres de la caféine ; les échantillons sont sous forme de poudre et les cellules de types condensateur plan seront alors utilisées. Pour former les pastilles placées entre les électrodes de la cellule, 1,3 grammes de poudre sont compactés sous une force de 50kN. Les pastilles obtenues ont une épaisseur de 2mm et un diamètre de 25mm (= diamètre des électrodes).

Les résultats des mesures de relaxation diélectrique sont ajustés à l'aide du logiciel WinFit de Novocontrol GmbH.

### ➤ RMN

Les principes de base de la RMN ont été présentés au paragraphe I.A.4. Cette section présente les différents temps de relaxation observables en RMN, caractéristiques de la dynamique du composé étudié.

#### ▪ Temps de relaxation

Bloch [18] introduit deux temps de relaxation pour caractériser le retour à l'équilibre de l'aimantation :

- $T_1$ , temps de relaxation longitudinal (ou spin-réseau), définit le retour à l'équilibre de la composante suivant  $\vec{B}_0$  de l'aimantation. Le terme réseau regroupe tous les degrés de liberté du système à l'exception de ceux concernant les spins. L'appellation spin-réseau rappelle que le mécanisme de relaxation fait intervenir un échange d'énergie entre les spins et le réseau. Ce phénomène se traduit en effet par une variation de l'énergie Zeeman du système et donc par un changement de population des niveaux d'énergie.
- $T_2$ , temps de relaxation transversal (ou spin-spin) définit l'évolution de l'aimantation dans le plan  $x'Oy'$ . Ce processus s'effectue sans échange d'énergie avec le réseau.

#### ▪ Mesure des temps de relaxation ( $T_{1z}$ , $T_{1\rho}$ , $T_{1D}$ )

*Temps de relaxation de l'énergie Zeeman :  $T_{1z}$*

La mesure du temps de relaxation  $T_{1z}$  se fait à l'aide de séquence d'impulsion afin de suivre l'évolution de l'aimantation macroscopique  $M_z$ .

**Séquence d'inversion-récupération**

La séquence RMN d'inversion-récupération, se résume de la façon suivante :

$$\left[ \left( (\pi, 0), \tau, \left( \frac{\pi}{2}, 0 \right), ACQ, 5 * T_{1z} \right) \right]_n \tag{I.44}$$

Une première impulsion  $(\pi)_x$  amène l'aimantation selon l'axe  $(-0z)$ . L'aimantation va alors relaxer vers sa valeur initiale  $(+\vec{M}_0)$  avec la constante de temps  $T_{1z}$  suivant l'équation :

$$M_z(t) = M_0 \left[ 1 - 2 \cdot \exp\left(\frac{-t}{T_{1z}}\right) \right] \tag{I.45}$$

Une seconde impulsion de  $(\pi/2)_x$  dite de lecture réalisée après un temps d'attente  $\tau$  permet d'amener l'aimantation dans le plan  $x0y$ . Cette opération est répétée plusieurs fois, pour différents temps d'attente  $\tau$ , afin de détecter l'aimantation longitudinale instantanée (**figure I.41**). L'intervalle entre deux mesures doit être au moins égale à  $d_1=5*T_{1z}$ , afin de permettre à l'aimantation de retourner vers son état d'équilibre  $+\vec{M}_0$ .

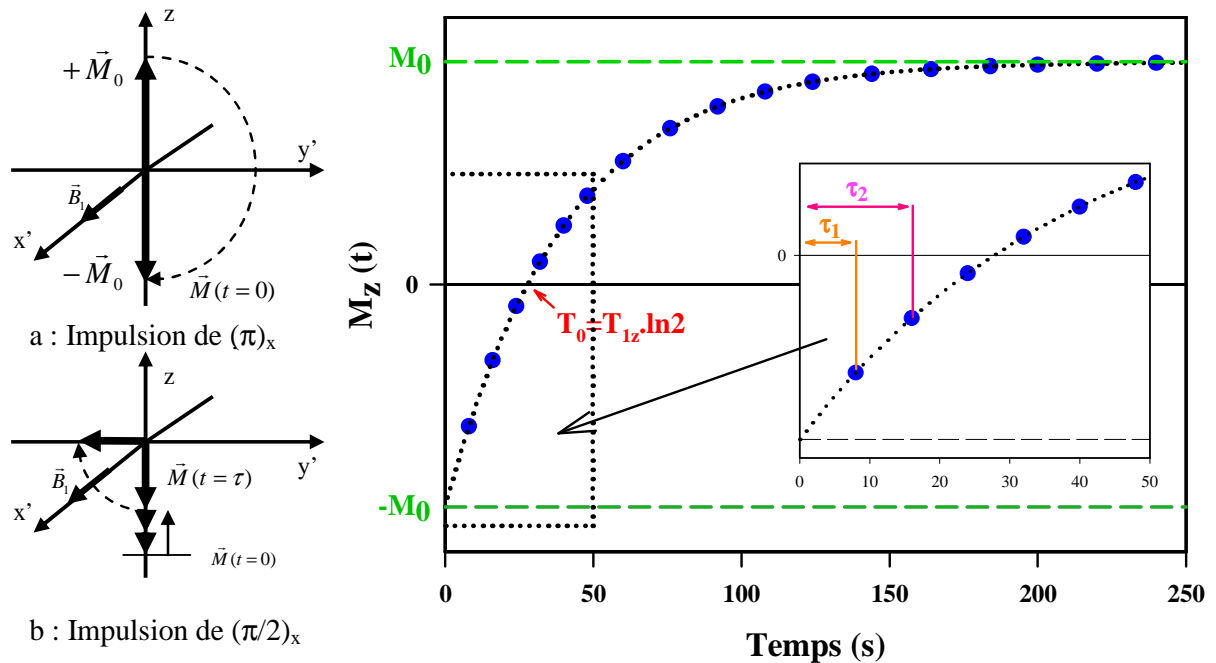


Figure I.41 :

Evolution de l'aimantation obtenue après différentes séquences d'inversion-récupération en faisant varier le temps d'attente  $\tau$  pour un composé de  $T_{1z}=40$  s.

Comme l'indique l'équation **I.45**, il est également possible d'obtenir la valeur du  $T_{1z}$  à partir du temps  $T_0$  caractérisant l'annulation de l'aimantation longitudinale :  $T_{1z} = \tau_0/\ln 2$ . Cette méthode, bien qu'ayant l'avantage d'être rapide, est imprécise ; si la valeur de l'aimantation après la première impulsion de  $(\pi)$  n'est pas exactement égale à  $-\vec{M}_0$ , la pente du graphe  $f(t) = \ln[M_0 - M_z(t)]$  donnera une valeur de  $T_{1z}$  exacte alors que le passage à zéro donnera une valeur erronée.

### Séquence de saturation-récupération

La séquence RMN **saturation-récupération**, se résume de la façon suivante :

$$\left( \left[ \left( \frac{\pi}{2}, 0 \right), \tau, \left( \frac{\pi}{2}, 0 \right), ACQ \right] \right)_n \quad \text{I.46}$$

Dans la séquence de **saturation-récupération**, une série d'impulsions de  $(\pi/2)_x$  permet de basculer l'aimantation dans le plan  $x'Oy'$ . Le système va relaxer selon l'axe  $Oz$  avec la constante de temps  $T_{1z}$  suivant l'équation :

$$M_z(t) = M_0 \left[ 1 - \exp\left(\frac{-t}{T_{1z}}\right) \right] \quad \text{I.47}$$

L'aimantation  $M_z(\tau)$  est mesurée après un temps d'attente variable  $\tau$  par l'application d'une impulsion de lecture  $(\pi/2)_x$  permettant d'enregistrer le FID. L'opération est répétée pour différents temps d'attente  $\tau$ . Cette séquence permet de gagner un temps précieux, puisqu'il n'est pas nécessaire d'attendre entre deux mesures que l'aimantation ait relaxé vers son état d'équilibre (pour la caféine,  $d1 \approx 200s$ ).

En résumé, le temps de relaxation  $T_{1z}$  peut être mesuré à l'aide de deux types de séquence :

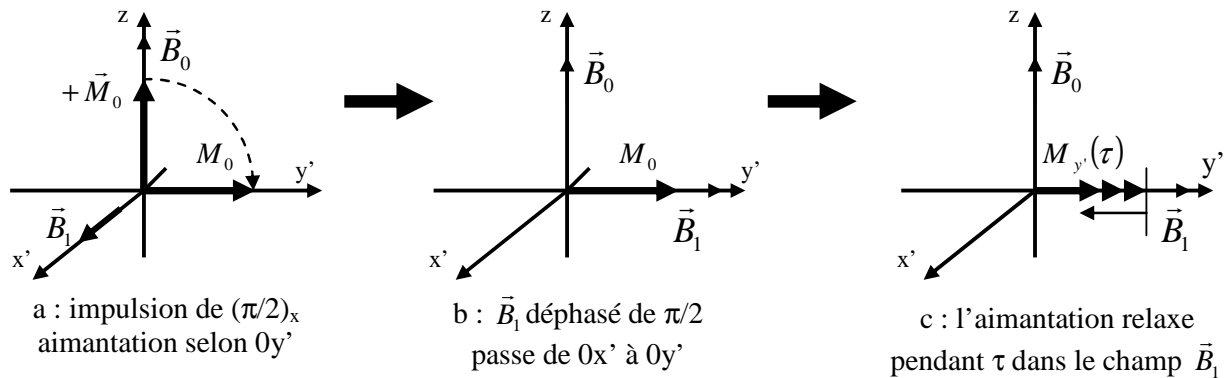
- la séquence d'inversion-récupération (pour les  $T_{1z}$  courts :  $T_{1z} \ll 10s$ ) et
- la séquence de saturation-récupération (pour les  $T_{1z}$  longs).

*Temps de relaxation dans le référentiel tournant :  $T_{1\rho}$*

La séquence RMN utilisée pour la mesure du temps de relaxation dans le référentiel tournant ou séquence de « spin-lock », se résume de la façon suivante :

$$\left( \left[ \left( \frac{\pi}{2}, 0 \right), \tau, ACQ, 5 * T_{1z} \right] \right)_n \quad \text{I.48}$$

Cette méthode schématisée **figure I.42** permet de mesurer la relaxation des niveaux d'énergie Zeeman dans le champ tournant  $\vec{B}_{eff} \equiv \vec{B}_1$ .



*Figure I.42 :*

*Représentation schématique des différentes étapes nécessaires à la détermination du temps de relaxation dans le référentiel tournant  $T_{1\rho}$*

Une première impulsion de  $(\pi/2)_x$  amène l'aimantation selon  $Oy'$ . Le champ radio fréquence  $\vec{B}_1$  est alors déphasé de  $\pi/2$ , il passe de  $Ox'$  à  $Oy'$  et se retrouve donc aligné avec l'aimantation. L'aimantation ne subissant aucun couple reste « bloquée » le long de  $\vec{B}_1$  ; cette séquence n'est utilisable que si le champ  $\vec{B}_1$  est très supérieur au champ local  $\vec{B}_l$ .

L'aimantation va décroître sous l'effet des couplages avec le réseau de relaxation dans le champ  $\vec{B}_l$  selon l'équation :

$$M_{y'}(t) = M_0 \exp\left(\frac{-t}{T_{1\rho}}\right) \quad \text{I.49}$$

$\vec{B}_1$  va jouer dans le référentiel tournant le même rôle que  $\vec{B}_0$  dans le référentiel du laboratoire lors des mesures de  $T_{1z}$ . Il n'est évidemment pas possible de détecter l'aimantation

pendant que le champ radio fréquence est appliqué. Ce champ  $\vec{B}_1$  est arrêté après un temps d'attente  $\tau$  variable afin de mesurer l'amplitude du signal ( $M_y(\tau)$ ). L'opération est répétée plusieurs fois afin de mesurer l'aimantation résultante pour différentes valeurs de  $\tau$ . Comme pour la mesure de  $T_{1z}$  par la séquence d'inversion-récupération, il est nécessaire d'attendre le retour à l'équilibre initial de l'aimantation macroscopique ( $M_z$ ) soit  $d1=5 \cdot T_{1z}$  entre deux mesures consécutives.

*Temps de relaxation de l'énergie dipolaire :  $T_{1D}$*

Dans un solide la description thermodynamique d'un système de spins placés dans un champ statique  $\vec{B}_0$  est complexe. En plus de l'énergie d'interaction Zeeman ( $E_Z$ ) représentant le couplage des spins avec le champ  $\vec{B}_0$  il existe un couplage de type spin-spin dont l'origine est l'interaction dipolaire ( $E_D$ ). L'énergie totale du système se note sous la forme :

$$E = E_D + \sum_i E_z^i \quad \text{I.50}$$

L'énergie dipolaire d'un système de spins à l'équilibre thermique est très faible donc difficilement mesurable. En effet, le champ local qui crée l'ordre dipolaire est faible ( $E_D \ll E_Z$ ) de plus, il n'a pas d'effet observable directement sur le signal de précession libre (FID). Pour étudier les propriétés de l'énergie dipolaire il faut transformer une partie de l'énergie Zeeman en énergie ou ordre dipolaire, ce dernier devenant alors plus facile à observer.

La méthode utilisée est donnée par la séquence Jeener et Brokaert [67] :

$$\left( \left[ \left( \frac{\pi}{2}, 0 \right), T, \left( 0, \frac{\pi}{2} \right) \right] \right)_n \quad \text{I.51}$$

Le principe de la séquence est décrit sur la **figure I.43**. A l'équilibre thermique dans le champ statique  $\vec{B}_0$ , l'état du système de spins correspond à un excès de spin up ( $\uparrow$ ) par rapport au spin down ( $\downarrow$ ) :  $M_z = M_0$ . Afin de créer un état d'ordre dipolaire à partir du réservoir d'énergie Zeeman, il faut que les spins animés d'une vitesse de rotation rapide autour de l'axe Oz soient dans l'état up ( $\uparrow$ ) (fast spin up) et soient majoritaires, les spins animés d'une vitesse de rotation lente sont alors dans l'état et down ( $\downarrow$ ) (slow spin down).



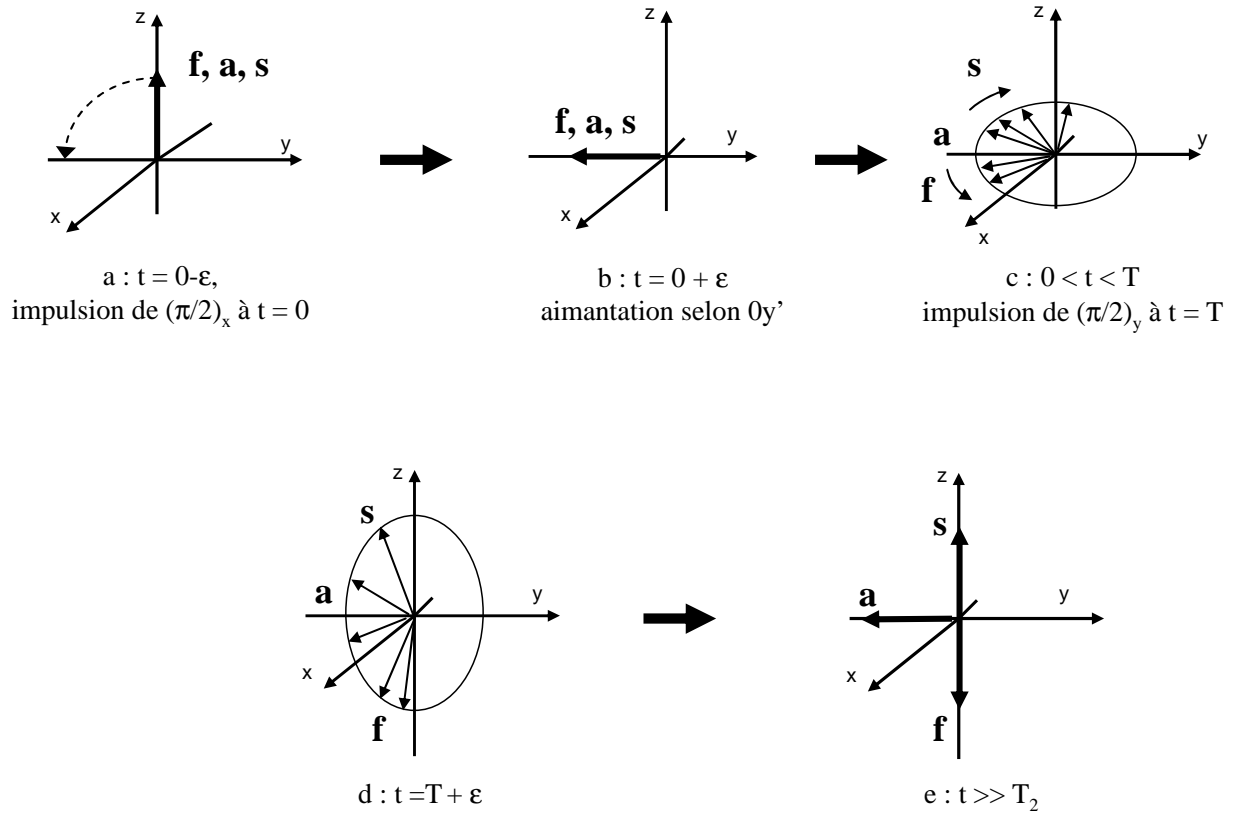


Figure I.43 :

Représentation schématique de la séquence de Jeener et Brokaert [68] permettant de calculer le temps de relaxation  $T_{1D}$ . Les spins animés de vitesses de rotation rapides, moyennes ou lentes autour de l'axe  $Oz$  sont notés respectivement  $f$ ,  $a$  et  $s$ .

- La première impulsion de  $(\pi/2)_x$  amène l'aimantation macroscopique dans le plan  $xOy$ . Dans le référentiel tournant les spins rapides ( $f$ ) tournent autour de l'axe  $Oz$  dans le sens positif tandis que les spins lents ( $s$ ) tournent dans le sens négatif. Après un temps  $T$  de l'ordre du  $T_2$  (ou  $T_2^*$ ), les spins rapides vont, en moyenne, pointer dans la direction  $+Ox$  et les spins lents dans la direction  $-Ox$ .
- Une seconde impulsion de  $(\pi/2)_y$  est appliquée, les spins rapides ( $f$ ) pointent alors dans la direction  $-Oz$  et les spins lents ( $s$ ) dans la direction  $+Oz$ . Un ordre purement dipolaire est alors créé.
- Une troisième impulsion de  $(\pi/4)_y$  (non schématisée sur la figure) transforme l'ordre dipolaire créé en ordre Zeeman permettant ainsi l'observation d'un signal d'écho communément appelé « écho de Jeener ». L'amplitude de cet écho décroît en fonction du temps avec la constante de temps  $T_{1D}$ .

**Remarque :** cette séquence de mesure ne marche que dans le cas où  $T_{1Z} \gg \gg T_2$ .

▪ Modèle BPP de la diffusion rotationnelle isotrope

Les évolutions en température des temps de relaxation (**figure I.44**) peuvent être interprétées par le modèle de la diffusion rotationnelle proposé par Bloembergen, Purcell et Pound (BPP) [68] en 1948. Ce modèle suppose que la molécule effectue des rotations isotropes d'amplitudes aléatoires. Ces amplitudes sont caractérisées par un temps de corrélation unique  $\tau$ . Les fonctions d'autocorrélations des fluctuations du champ local  $G(t)$  sont alors monoexponentielles :

$$G(t) \propto e^{\left(\frac{-t}{\tau}\right)} \quad \text{I.52}$$

Les densités spectrales  $J(\omega)$  sont les transformés de Fourier des fonctions d'autocorrélations :

$$J(\omega, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} G(t) e^{-i\omega t} dt = \frac{\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad \text{I.53}$$

Dans le cas d'une molécule effectuant une diffusion rotationnelle, les temps de relaxation peuvent se mettre sous la forme :

$$\frac{1}{T_{1z}} = K [J(\omega_0, \tau) + 4J(2\omega_0, \tau)] \quad \text{I.54}$$

$$\frac{1}{T_{1\rho}} = K \left[ J(2\omega_1, \tau) + \frac{5}{2} J(\omega_0, \tau) + J(2\omega_0, \tau) \right] \quad \text{I.55}$$

$$\frac{1}{T_{1D}} = K \left[ \frac{J(0, \tau)}{1 + \frac{2}{3} M_2 \tau^2} + \frac{8}{3} J(\omega_0, \tau) + \frac{16}{3} J(2\omega_0, \tau) \right] \quad \text{I.56}$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{K}{2} [3\tau + 5J(\omega_0, \tau) + 2J(2\omega_0, \tau)] \quad \text{I.57}$$

où  $K = \frac{2}{3} \Delta M_2$  dans le cas d'une interaction dipolaire,

$\Delta M_2 = M_{2R} - M_2$ ,  $M_{2R}$  et  $M_2$  sont respectivement les seconds moments des raies solides dans la phase ordonnée (R=Rigide) et dans la phase à désordre d'orientation,

$$\omega_0 = \gamma \mathcal{B}_0 \text{ et } \omega_1 = \gamma \mathcal{B}_1.$$

Les valeurs des temps de relaxations pour  $\omega_0\tau \ll 1$  et  $\omega_0\tau \gg 1$  ainsi que les valeurs de leur minimum sont indiquées sur la **figure I.44**.

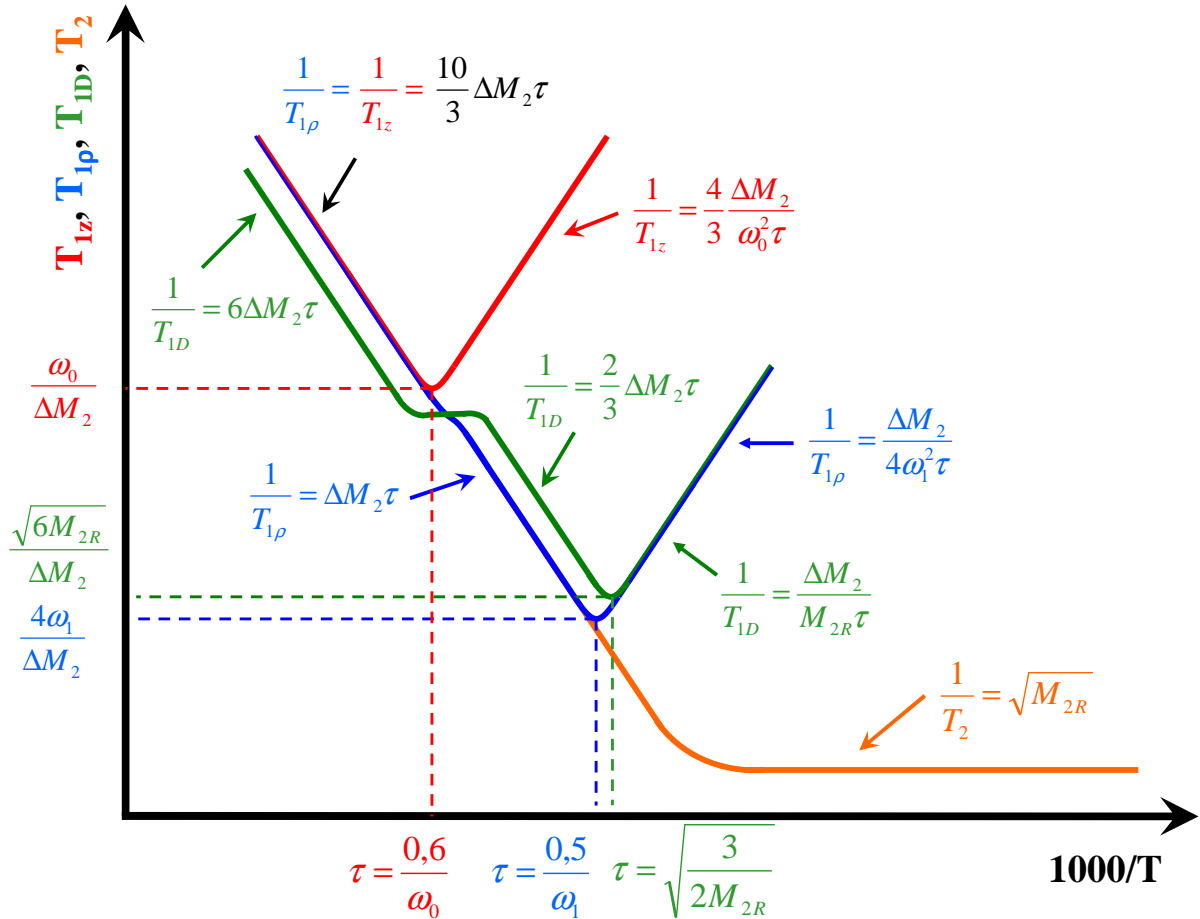


Figure I.44 :

Courbe typique de l'évolution en température des temps de relaxation  $T_{1z}$ ,  $T_{1p}$ ,  $T_{1D}$ ,  $T_2$ . Cette figure est réalisée à partir du modèle BPP avec une valeur du second moment  $M_{2R}$  pour une molécule fixe  $M_{2R}=4\omega$ .

Le temps de relaxation Zeeman  $T_{1z}$  permet d'étudier les mouvements « rapides » et le temps de relaxation dans le révérenciel tournant  $T_{1p}$  permet d'étudier les mouvements plus « lents ». Le temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$ , encore peu utilisée à cause de la complexité de son évaluation théorique, permet d'élargir considérablement la limite des fréquences accessibles dans l'étude des mouvements moléculaires (environ de l'ordre de 3 décades).



## Références

1. M. BAUER, *Techniques de l'ingénieur*, AF 3 640
2. E. Mitscherlich, *Annales de chimie et physique* 2, **Série 19** (1821), 350
3. J. Berstein, Polymorphism in molecular cristal, *Oxford University Press. New York USA* (2002)
4. J. Haleblian, W. McCrone, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58** (1969), 911
5. D. Giron, *Thermochimica Acta*, **248** (1995), 1
6. T. Threlfall, *a review. Analyst*, **120** (1995), 2453
7. M. R. Caira, *Topics in Current Chemistry*, **98** (1998), 163
8. R. Clausius, The Mechanical Theory of Heat – with its Applications to the Steam Engine and to Physical Properties of Bodies. *London: John van Voorst, 1 Paternoster Row. MDCCCLXVII* (1865)
9. A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochimica Acta*, **II** (1979), 259
10. A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochimica Acta*, **II** (1979), 273
11. P. Papon, J. Leblond, P. H. E. Meijer, Physique des transitions de phases, *Edition Dunod 2<sup>ème</sup> édition*
12. D. Turnbull, *Solid State Phys.*, **3** (1956), 225
13. K. A. Jackson, Kinetic Processes, *WILEY-VCH*
14. M. Avrami, *J. Chem. Phys.* **9** (1941), 177
15. J. D. Axe, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **24-2** (1985), 46
16. N. Yamada, Y. Hamada, J. D. Axe, S. M. Shapiro, *Phys. Rev. Lett*, **53** (1984), 1665
17. A. Abragam, The principles of nuclear magnetism, *Clarendo Press Oxford* (1961)
18. F. Bloch, *Phys. Rev.*, **70** (1960) 460
19. R. Ernst, *Adv. Magn. Reson*, **2** (1966) 1

20. I Rabi, J. Kellog, J. Zacharias, *Phys. Rev.*, **53** (1938), 318
21. M. Mehring, High resolution NMR spectroscopy in solids, *Springer-Verlag*, (1976)
22. W. Lamb, *Phys. Rev.*, **60** (1941), 817
23. N. Ramsey, *Phys. Rev.*, **78** (1950) 699
24. A.R, Grimmer, B. Blümich, Introduction to Solid-State NMR, NMR, Basic Principles and Progress, *Springer Verlag, Berlin, Vol. 30, Solid-State NMR I, Principles and Methods* (1994)
25. E.R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Eades, *Nature*, **182** (1958), 1659
26. I. Lowe, *J. Phys. Rev. Letters*, **2** (1959), 285
27. J. H. Noggle, R. E. Schirmer, The Nuclear Overhauser Effect, *Academic Press, New York* (1971)
28. S. R. Hartmann, E. L. Hahn, *Phys Rev*, **128** 5 (1962), 2042
29. W. Kauzmann, *Chem. Rev.*, **43** (1948), 219
30. F. Simon, C. von Simson, *Z. Physic*, **21** (1924), 168
31. L. Pauling, *Phys. Rev.*, **36** (1930), 430
32. J. Timmermans, *Bull. soc. chim. Belge*, **44** (1935), 17
33. J. Timmermans, *J. Chim. Phys.*, **35** (1938), 331
34. J. Timmermans, *J. Phys. and Chem. Solids*, **18** (1961), 1
35. D. L. Leslie-Peecky, N. O. Birge, *Phys. Rev, Lett*, **72** (1994), 1232
36. R. Brand, P. Lunkenheimer, A. Loidl, *Phys. Rev. B.*, **56** (1997), R5713
37. B. Kuchta, M. Descamps, F. Affouard, *J. Chem. Phys*, **19** (1998), 6753
38. S. Benkhof, A. Kudlik, T. Blochowicz, E. Rössler, *J. Phys.: Condens. Matter*, **10** (1998), 8155
39. M. Jimenez-Ruiz, A. Criado, F. J. Bermejo, G. J. Cuello, F. R. Trouw, R. Fernandez-Perea, H. Löwen, C. Cabrillo, H. E. Fisher, *Phys. Rev. Lett.*, **83** (1999), 2757

40. R. Brand, P. Lunkenheimer, U. Schneider, A. Loidl, *Phys. Rev. Lett*, **82** (1999), 1951
41. S. Benkhof, T. Blochowicz, A. Kudlik, C. Tschirwitz, E. Rössler, *Ferroelectrics*, **236** (2000), 193
42. R. Böhmer, G. Diezemann, G. Hinze, E. Rössler, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **39** (2001), 191
43. R. Brand, P. Lunkenheimer, A. Loidl, *J. Chem. Phys.*, **116**, **23** (2002), 10386
44. K. Adachi, H. Suga, S. Seki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968), 1073
45. J. F. Willart, M. Tetaert, M. Descamps, H. G. Krane, *Matériaux 2002*, 21-25.10.2002, Tours
46. G. Williams, *J. Non-Cryst. Solids*, **1-12** (1991), 131
47. K. L. Ngai, C. T. White, *Phys. Rev. B*, **20** (1979), 2475
48. G. Tamman, G. Hesse, *Z. Amorg. Allem. Chem*, **156** (1926), 245
49. C. A. Angell, *J. Non-Cryst. Solids*, **131-133** (1991) 13
50. R. Böhmer, K. L. Ngai, C. A. Angell, D. J. Plazek, *J. Chem. Phys.*, **99** (1993), 5, 4201
51. J. Boerio-Goates, B. Woodfield, *Can. J. Chem.* **66** (1988) 645
52. L. C. Pardo, P. Lunkenheimer, A. Loidl, *J. Chem. Phys.* **124** (2006), 124911
53. R. Böhmer, K. L. Ngai, C. A. Angell, D. J. Plazek, *J. Chem. Phys.*, **99**, 5 (1993), 4201
54. C. A. Angell, K. L. Ngai, G. B. McKenna, P. R. McMillan, S. W. Martin, *J. of Applied Physics*, **88**, 6 (2000), 3113
55. J. Einfeldt, D. Meibner, A. Kwasniewski, *Prog. Polym. Sci.*, **26** (2001), 1419
56. G. P. Johari, M. Goldstain, *J. Chem. Phys.*, **53** (1970), 2372
57. G. Williams, D. C. Watts, *Trans. Faraday Soc.*, **67** (1971), 1971
58. J. C. Maxwell, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **155** (1865), 459

59. A. K. Jonscher, Dielectric relaxation in solids, *Chelsea Dielectric Press, London* (1983)
60. P. Debye, Polar Molecules, *Dover, New York*, (1945)
61. R. Zorn, *J. Chem. Phys.*, **116**, 8 (2002), 3204
62. K. Cole, R. Cole, *J. Chem. Phys.*, **9** (1941), 341
63. D. Davidson, R. Cole, *J. Chem. Phys.*, **19** (1951), 1484
64. S. Havriliak, S. Negami, *Polymer*, **8** (1967), 161
65. K. L. Ngai, *J. Chem. Phys.*, **109**, 16 (1998), 6982
66. F. Alvarez, A. Alegria, J. Colmenero, *Phys. Rev. B*, **47** (1993) 125
67. J. Jeener, P. Brokaert, *Phys. Rev.* **157** **3** (1967), 157
68. N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound, *J. Chem. Phys.*, **73** (1948), 679



**Chapitre II**  
**La caféine :**  
**Présentation et propriétés**



<b>A. Présentation de la caféine et de ces dérivés.....</b>	<b>87</b>
A.1. Historique.....	87
A.2. Caractéristiques chimiques.....	87
A.3. Abondance naturelle de la caféine et de ses dérivés.....	89
A.4 : propriétés pharmacologiques.....	90
<b>B. Propriétés structurales des différentes phases de la caféine.....</b>	<b>91</b>
B.1. Phase hydrate.....	91
B.2. Phases anhydres.....	91
Phase I.....	91
Phase II.....	93
Hypothétique phase ordonnée.....	96
<b>C. Caractéristiques thermodynamiques de la caféine anhydre.....</b>	<b>97</b>
C.1. Comportement au chauffage de la caféine –	
Transition de la phase II vers la phase I.....	97
C.2. Transition de la phase I vers la phase II.....	102
C.3. Problèmes liés à la sublimation.....	105
<b>D. Caractérisation par RMN et Rayons X des phases anhydres</b>	
<b>de la caféine.....</b>	<b>105</b>
D.1. Origine du produit et méthode d'obtention des phases I et II pures.....	105
D.2. Spectres RMN des phases anhydres de la caféine.....	106
RMN du proton $^1\text{H}$ .....	106
RMN du carbone $^{13}\text{C}$ .....	108
D.3. Spectres RX des phases anhydres de la caféine.....	115
<b>E. Confrontation des structures cristallographiques des phases I</b>	
<b>et II de la caféine.....</b>	<b>117</b>
<b>F. Mobilité moléculaire des phases I et II de la caféine.....</b>	<b>119</b>
<b>G. Conclusion.....</b>	<b>123</b>



Ce chapitre est consacré à la présentation du composé utilisé dans cette étude : la caféine. Après une brève présentation du composé et de ses dérivés : historique, caractéristiques chimiques et propriétés pharmacologiques (section A), la section B détaillera les particularités structurales de ses différentes phases cristallines : la phase hydrate et les deux phases anhydres. Les caractéristiques thermodynamiques des phases anhydres sont résumées dans la section C, notamment les caractéristiques liées aux transitions entre ces phases et les problèmes consécutifs à la sublimation du composé. Les deux phases anhydres seront ensuite caractérisées par  $^{13}\text{C}$  RMN et diffraction des rayons X (section D). Les structures des 2 phases anhydres seront confrontées section E. La dernière section présentera l'ensemble des études réalisées sur la mobilité moléculaire de ces phases anhydres.

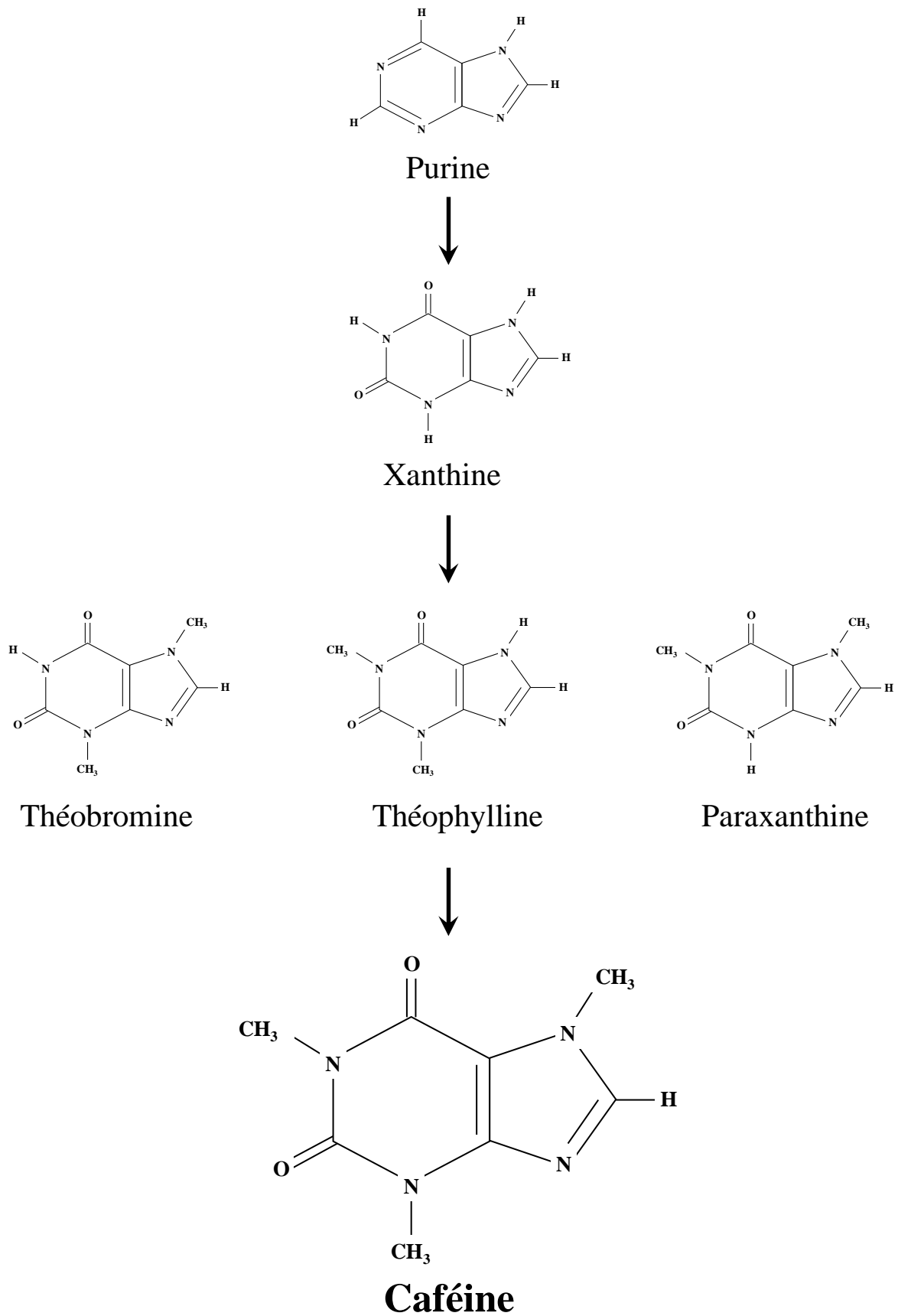
## **A. Présentation de la caféine et de ces dérivés**

### **A.1. Historique**

La caféine, anciennement appelé guaranine, fut découverte en 1819 par un chimiste allemand Friedrich Runge [1] et décrite en 1821 par les chimistes français Pierre Joseph Pelletier et Pierre Jean Robiquet. La caféine est aussi connue sous le nom de théine ; la théine a fait son apparition en 1827, et ce n'est que quelques années plus tard qu'il fut découvert que ces deux composés n'en formaient en vérité qu'un seul. Ces deux appellations continuent pourtant d'être utilisées de nos jours.

### **A.2. Caractéristiques chimiques**

La caféine (ou 1,3,7-tryméthylpurine-2,6-dione) est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines tout comme la théophylline, la théobromine et la paraxanthine. Ces trois molécules sont des dérivés de la xanthine, elle-même dérivée de la purine. Une représentation schématique de ces molécules est proposée sur la **figure II.1**.



*Figure II.1 :*

*Représentation schématique des molécules de purine, xanthine, théophylline, théobromine, paraxanthine et caféine.*

La **purine** ( $C_5H_4N_4$ ) est une molécule azotée hétérocyclique obtenue par réaction d'une molécule de pyrimidine et d'une molécule d'imidazole. Le terme général **purines** désigne aussi les dérivés de la purine et ses tautomères.

La **xanthine** ( $C_5H_4N_4O_2$ ) est une molécule de purine sur laquelle deux atomes d'oxygène s'ajoutent sur les carbones du cycle hexagonal.

La **théophylline**, la **théobromine** et la **paraxanthine** ( $C_7H_8N_4O_2$ ) sont des isomères de position. Ce sont des molécules de xanthine sur laquelle deux des trois atomes d'hydrogène accrochés aux atomes d'azote sont remplacés par un groupement méthyle.

Sur la molécule de **caféine** ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ) de masse molaire  $194,19 \text{ g.mol}^{-1}$ , les trois atomes d'azote portent un groupement méthyle.

### A.3. Abondance naturelle de la caféine et de ses dérivés

Les **purines** sont soit d'origine alimentaire soit synthétisées par l'organisme. Elles se trouvent en grandes quantités dans le foie et les reins.

La **xanthine** est présente essentiellement dans les tissus et fluides organiques.

La **théophylline** est la principale substance active des feuilles de thé, elle est présente également dans les grains de café et la graine de guarana.

La **théobromine**, contrairement à ce que suggère son nom, ne contient pas de brome. Elle tire son nom des racines grecques Théo (dieu) et Bromia (nourriture). La théobromine est la « nourriture des dieux » puisqu'on la trouve essentiellement dans le cacao et donc dans le chocolat.

La **paraxanthine** n'est pas présente dans les plantes mais uniquement dans les êtres vivants.

La présence de **caféine** a été détectée dans 63 espèces végétales comme le grain de café, le thé, le cacao, la noix de cola ou la graine de guarana. Elle fait partie de la composition de boissons comme bien évidemment le café, le thé, mais aussi le cola ou d'autres boissons énergisantes. La teneur moyenne en caféine dans les aliments et boissons est présentée dans le **tableau II.1**.

<b>Aliments et Boissons</b>	<b>Teneur moyenne en caféine (mg)</b>
100 ml de café espresso	170
100 ml de café filtre	145
100 ml de café instantané	56
100 ml de café décaféiné	2
100 ml de boisson énergisante (type Red Bull )	32
100 ml de thé	20
100 ml de cola	9,6
100 g de chocolat noir	72
100 g de chocolat au lait	23

*Tableau II.1 :**Teneur moyenne en caféine dans les aliments et boissons.*

#### **A.4. propriétés pharmacologiques**

Les **méthylxanthines** sont communément utilisés comme stimulants légers et pour leurs effets bronchodilatateurs, notamment dans le traitement de l'asthme.

La **théophylline** agit au niveau des mouvements intra-cellulaires du calcium. Elle a une action bronchodilatatrice, elle renforce les muscles respiratoires et possède une action cardiaque inotrope positive. En d'autres termes, elle excite le coeur, augmente le rythme et la force de contraction, accroît le débit et le travail cardiaques ; augmente le débit coronaire, mais accroît la consommation en oxygène myocardique. La théophylline a également une action diurétique provoquée par l'augmentation du débit sanguin rénal et la diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau.

La **théobromine** est un stimulant souvent confondu avec la caféine. Ses effets sur le corps humain sont pourtant très différents : c'est un stimulant doux, à effet durable, ayant une action positive sur l'humeur, alors que la caféine a un effet fort, immédiat et augmente la tension. La théobromine est utilisée comme diurétique, vasodilatateur et cardiostimulant, de plus elle améliore la digestion.

La **caféine** est un principe actif particulièrement connu pour ses propriétés de stimulant du système nerveux central, du système cardio-vasculaire, elle présente aussi des effets au niveau des systèmes respiratoire et gastro-intestinal. Elle produit notamment une accélération du rythme cardiaque provoquant ainsi une sensation de réveil, elle augmente la diurèse et provoque une dilatation des bronches. De plus, la caféine agit au niveau des muscles squelettiques, du flux sanguin rénal, de la glycogénolyse et de la lipolyse.



## **B. Propriétés structurales des différentes phases de la caféine**

Les études réalisées sur la caféine ont montré l'existence de trois phases cristallines : deux phases anhydres polymorphiques notées I et II, et une phase hydrate. Cette section présente les différentes structures cristallographiques proposées pour ces trois phases ainsi que la structure d'une éventuelle phase anhydre ordonnée, calculée ab-initio.

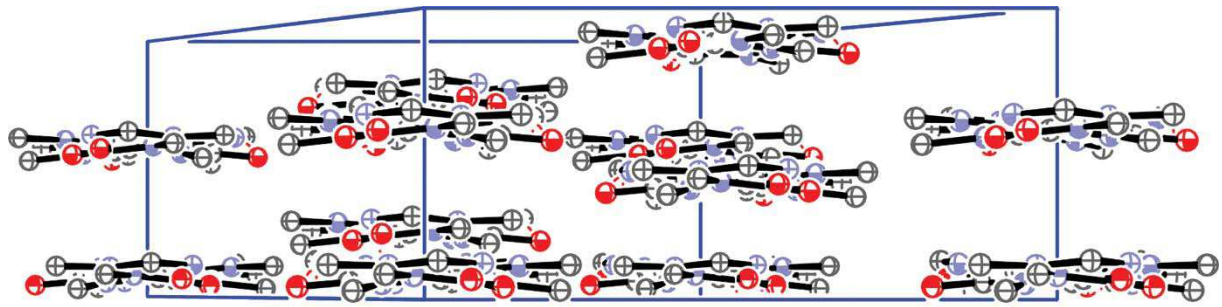
### **B.1. Phase hydrate**

La stœchiométrie de la phase hydrate a fait l'objet de plusieurs études, mais n'a toujours pas été déterminée avec précision. En 1946, il a été montré que la caféine hydrate, dans des conditions normales, possédait 5/6 de H<sub>2</sub>O pour une molécule de caféine [2]. En 1958, la structure de la caféine 0.81 ( $\approx 4/5$ ) hydrate est résolue sur monocristal [3], puis confirmée plus précisément en 1997 [4] : les paramètres de maille sont donnés dans le **tableau II.2**. Une étude de 1980 montre que la caféine ne pourrait exister que sous les formes 5/6 ou 4/5 d'hydrate [5]. L'étude de la phase hydrate est particulièrement difficile ; en effet, cette phase est métastable, elle se déshydrate aisément à température ambiante pour donner de la phase II

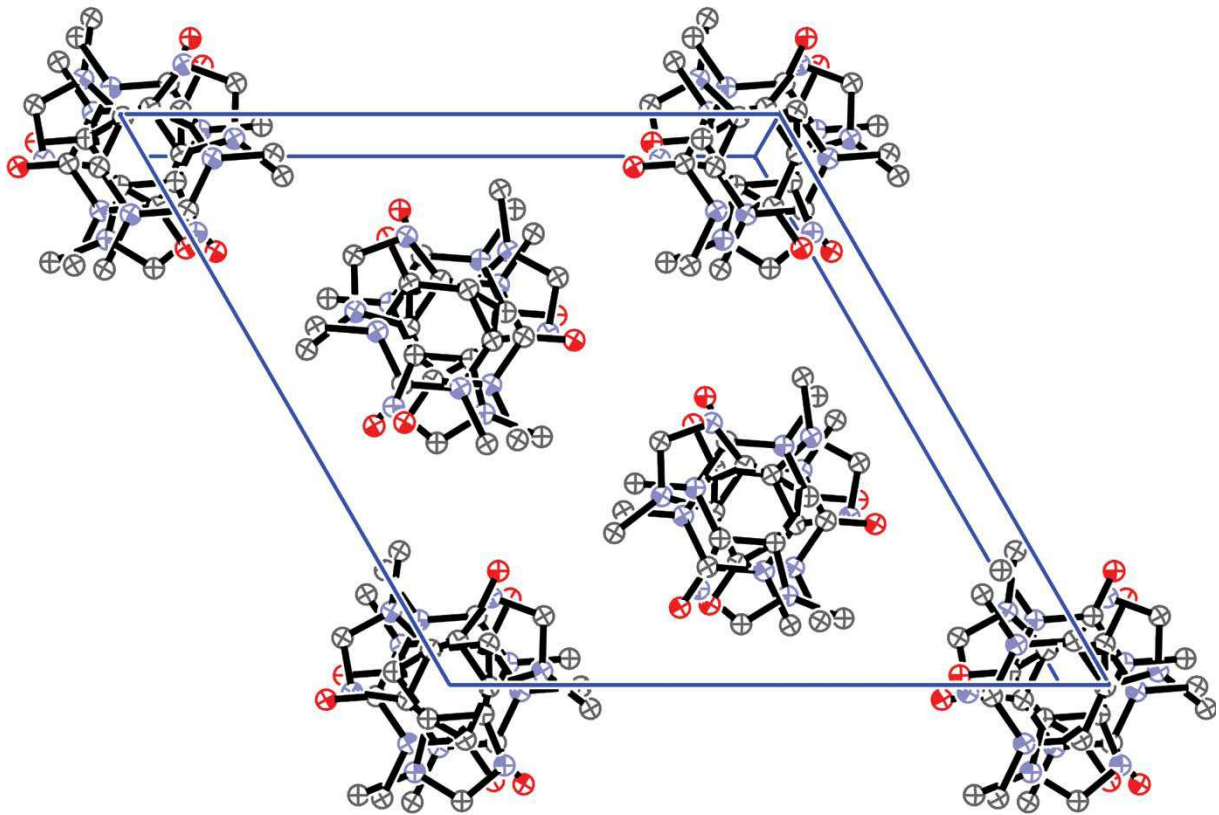
### **B.2. Phases anhydres**

#### ➤ **Phase I**

Une première structure cristallographique de **la phase I**, réalisée à partir d'un diagramme de poudre, a été proposée en 2005 [6]. Cette étude la présente comme une phase caractéristique d'une phase à désordre orientationnel (ie : les centres de masse des molécules forment un réseau périodique, mais celles-ci présentent un désordre d'orientation dynamique). Le diagramme de diffraction a été ajusté sur une maille hexagonale et un groupe spatial R3c avec six molécules par maille. Sur chaque site, les molécules sont en rotation autour de l'axe c et peuvent occuper trois orientations préférentielles avec la même probabilité (**figure II.2**).



(a)



(b)

*Figure II.2 :*

*Structure de la phase I de la caféine d'après [6].*

*a. Projection dans la direction [100]*

*b. Projection dans la direction [001]*

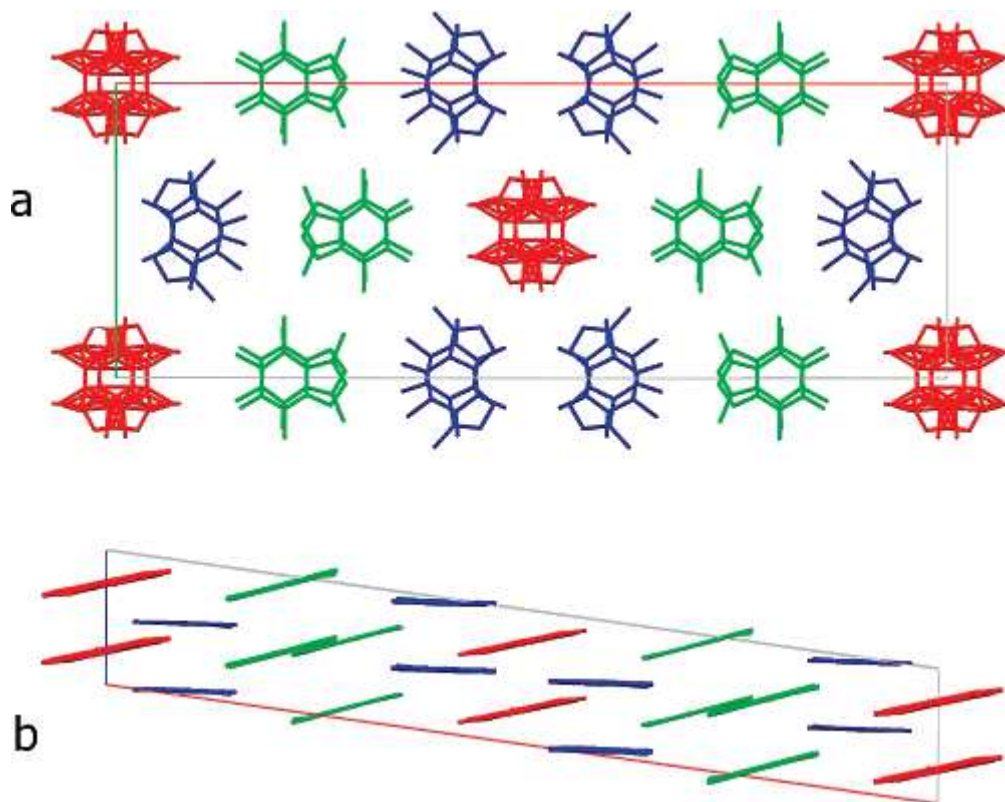
Une étude plus récente (2007) propose une structure légèrement différente pour décrire la phase I [7]. Cette nouvelle structure a été obtenue à partir d'un monocristal. La

maille proposée est la même, avec des paramètres similaires. La seule différence concerne le groupe d'espace ;  $R3c$  devient  $R\bar{3}c$ . Les molécules peuvent donc occuper six orientations préférentielles autour de l'axe  $c$  au lieu de trois précédemment. Les molécules sont empilées selon l'axe  $c$  et subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres. Le plan des molécules est décalé d'un angle de  $3^\circ$  par rapport au plan  $ab$ .

Les données cristallographiques obtenues dans ces deux études sont résumées dans le **tableau II.2**.

### ➤ **Phase II**

**La phase II**, décrite pour la première fois en 1979 [8], est stable à basse température. Bien que cette phase ait fait l'objet de nombreuses investigations [4,8-14], sa structure cristallographique suscite encore quelques interrogations. En 2002, Stowasser et Lehmann [9] suggèrent, à partir d'une analyse sur poudre par la méthode de Rietveld, une maille monoclinique de groupe d'espace  $Cc$  avec 20 molécules par maille et un volume de  $4454 \text{ \AA}^3$ . Une nouvelle structure relativement proche de la précédente, résolue sur monocristal, est proposée en 2007 par Enright [7]. La maille obtenue est monoclinique de groupe  $C2/c$ . Les paramètres de maille  $b$  et  $c$  obtenus sont équivalents à ceux de la phase I et le paramètre  $a$  est trois fois plus important (**figure II.3**). Les données cristallographiques sont présentées dans le **tableau II.2**. L'arrangement des molécules est plus complexe que dans la phase I ; bien que les molécules subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres selon l'axe  $c$ , la longueur du paramètre de maille  $a$  permet d'avoir des orientations différentes des molécules dans cette direction puisqu'il y en a quatre de plus que dans la phase I. Il y a 2,5 molécules de caféine par unité asymétrique distribuées selon 3 sites cristallographiques distincts, dont deux possédant un désordre statique (**figure II.4**). L'unité asymétrique est la plus petite région de l'espace qui, sous l'action de toutes les opérations du groupe d'espace, permet de reconstruire la structure cristalline. Les molécules du 1<sup>er</sup> site cristallographique sont organisées selon deux positions équiprobables 50:50 obtenues en retournant la molécule selon un axe dans le plan de la molécule (en rouge sur la figure II.3), leur plan est décalé d'un angle de  $11.6^\circ$  par rapport au plan  $ab$ . Dans le 2<sup>ème</sup> site cristallographique les molécules sont désordonnées selon deux positions de probabilité 65:35 (bleu). Le plan des molécules de la position 1 (65%) est décalé d'un angle de  $1.9^\circ$  par rapport au plan  $ab$ , ceux de la position 2 (35%) de  $4.7^\circ$ . Le 3<sup>ème</sup> site est ordonné (vert), le plan des molécules est décalé de  $14.6^\circ$  par rapport au plan  $ab$ .

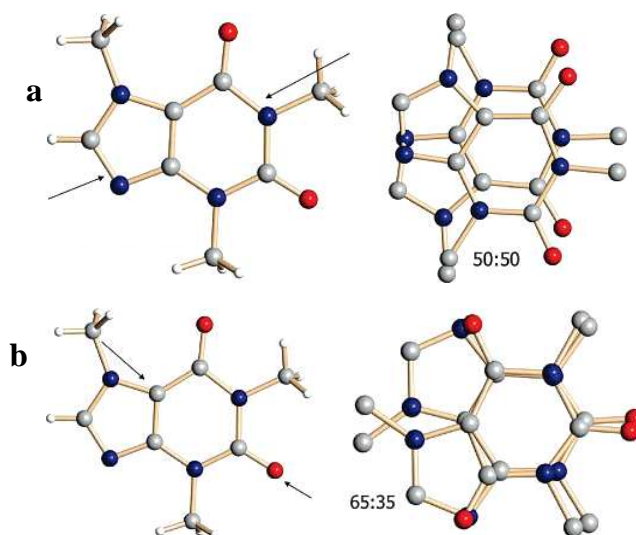


*Figure II.3 :*

*Structure de la phase II de la caféine selon [7]*

*a. Projection selon l'axe c avec l'axe a horizontal ; b. Projection selon l'axe b avec l'axe c vertical*

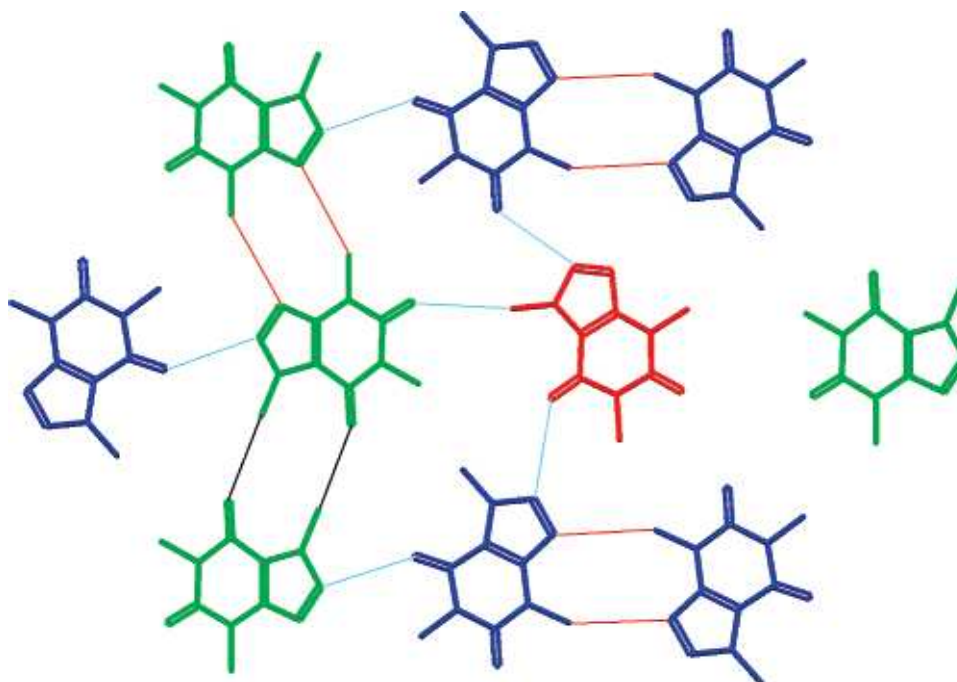
*Les trois couleurs correspondent aux trois sites cristallographiques. En bleu, les sites désordonnés 65:35 (les deux positions sont obtenus en retournant la molécule selon un axe dans le plan de la molécule) ; en rouge les sites désordonnés 50 :50 et en vert les sites ordonnés.*



*Figure II.4 :*

*Sites cristallographiques présentant un désordre (selon [7]); (a) selon deux positions équiprobables 50:50, (b) 65:35, correspondant à une rotation de la molécule selon un axe représenté par des flèches.*

La majorité des molécules appartenant aux sites désordonnés 65:35 (bleu) forment des dimères stabilisés par une paire de faibles interactions CH-N. Des interactions O-HC connectent les dimères aux sites ordonnés (vert). Les molécules appartenant aux sites désordonnés 50:50 (rouge) interagissent avec les dimères voisins par des liaisons CH-O, ainsi qu'avec les sites ordonnés par des liaisons CH-O et avec les autres dimères par des liaisons O-CH. Ces différentes liaisons au sein de la maille sont illustrées **figure II.5**.



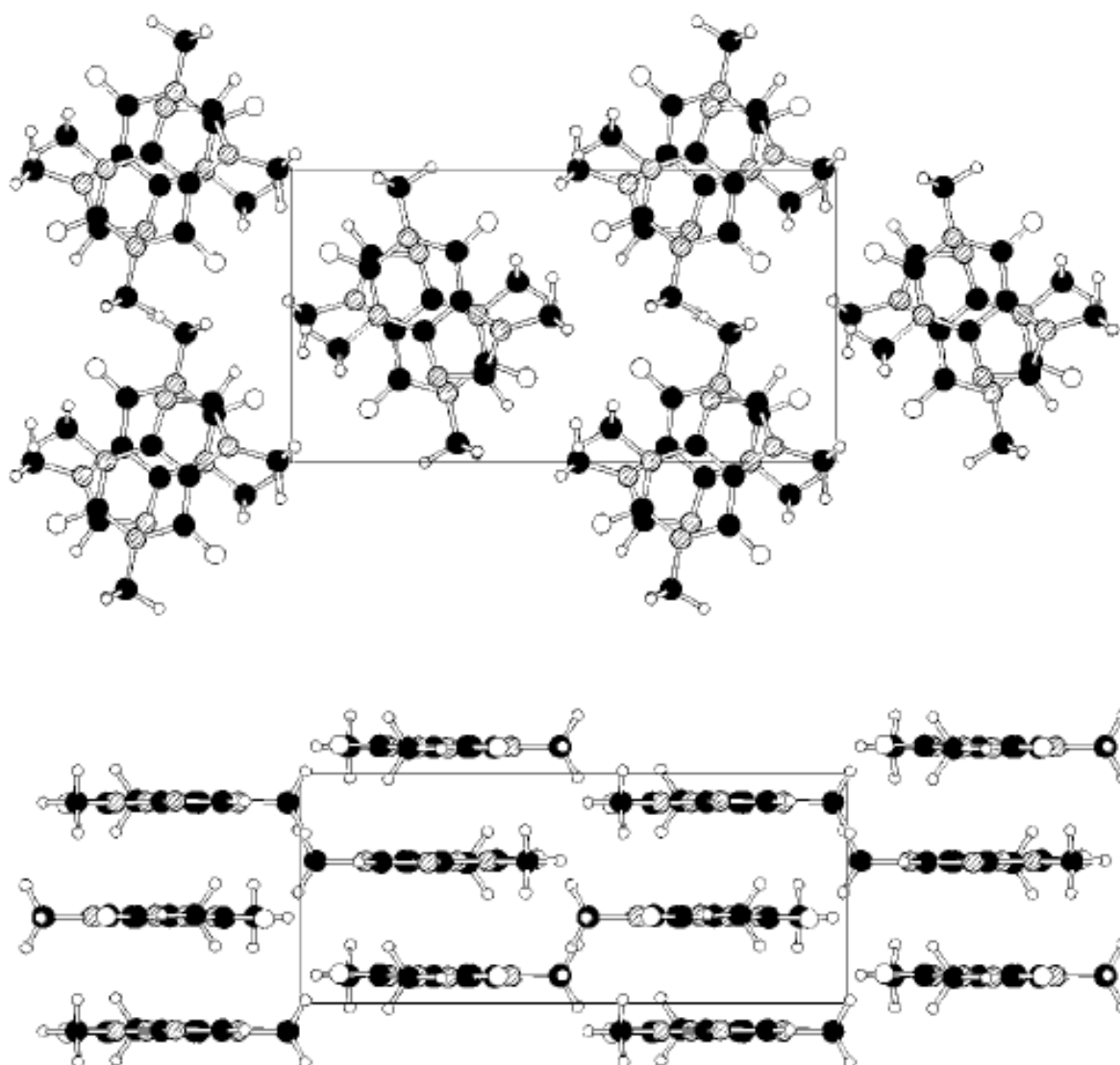
*Figure II.5 :*

*Projection selon l'axe c de la phase II de la caféine selon [7]. Cette figure indique les interactions principales entre les différentes molécules de caféine. Le code couleur utilisé est le même que celui de la figure II.3.*

Les phases I et II proposées par Enright [7] présentent de grandes similitudes. Les longueurs des paramètres de maille b et c ainsi que la densité sont identiques dans les deux phases. Le paramètre de maille a de la phase II est trois fois plus important que celui de la phase I. L'empilement des molécules se fait le long de l'axe c avec une distance intermoléculaire équivalente et les molécules subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres selon cet axe. La différence caractéristique entre les deux phases concerne la position des molécules les unes par rapport aux autres selon l'axe a. En effet, comme dans la phase II cet axe est beaucoup plus grand (\*3), les molécules peuvent occuper 3 sites cristallographiques différents (deux possédant un désordre statique 65:35 et 50:50 obtenus en retournant la molécule selon un axe dans le plan de la molécule et un ordonné). Les angles entre le plan des molécules et le plan ab sont également différents dans les deux phases.

➤ **Hypothétique phase ordonnée**

Aucune **phase cristalline ordonnée** de la caféine anhydre n'a été isolée [4]. L'existence d'une telle phase a pourtant été plusieurs fois discutée [10,11]. Des structures cristallines possibles ont été calculées ab-initio par Carlucci et Gavezotti [11]. Les paramètres de maille de la structure la plus stable ainsi calculés (illustrée **figure II.6**) sont donnés dans le **tableau II.2**. La maille est orthorhombique, les molécules sont empilées selon l'axe c et subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres. Le plan des molécules est confondu avec le plan ab.



*Figure II.6 :*

*Structure cristalline la plus stable de la caféine anhydre ordonnée d'après [11].*

Forme	Caféine	Caféine I		Caféine II		Hypothétique caféine ordonnée [11]
	Hydrate [4]	[6]	[7]	[9]	[7]	
Systeme	Monoclinique	Hexagonal	Hexagonal	Monoclinique	Monoclinique	Orthorhombique
a(Å)	14,800	14,9376	14,831	43,043	42,521	6,49
b(Å)	16,751	14,9376	14,831	15,067	14,948	8,28
c(Å)	3,9740	6,8979	6,7648	6,953	6,7923	15,4
$\alpha(^{\circ})$	90	90	90	90	90	90
$\beta(^{\circ})$	95,80	90	90	99,007	97,825	90
$\gamma(^{\circ})$	90	120	120	90	90	90
Groupe d'espace	P2 <sub>1</sub> /a	R3c	R $\bar{3}$ c	Cc	C2/c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Z	4	6	6	20	20	4
d(g.cm <sup>-3</sup> )	1,438	1,452	1,502	-	1,508	-
T (°C)	20	-5	-148	Tamb	-173	-

Tableau II.2.:

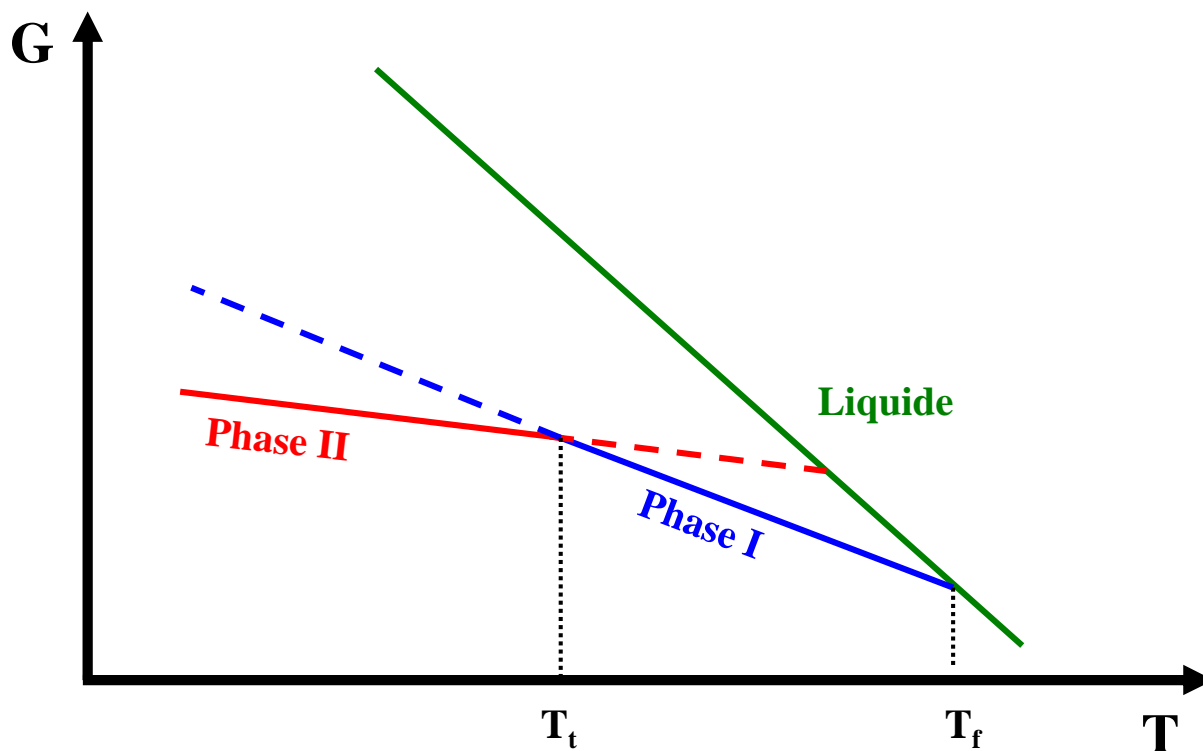
*Données cristallographiques des phases hydrate, I, II, et de l'hypothétique phase ordonnée calculée ab-initio, extraites des références [4], [6], [7], [9] et [11]*

## **C. Caractéristiques thermodynamiques de la caféine anhydre**

Cette section présente les caractéristiques thermodynamiques des phases anhydres de la caféine, notamment les caractéristiques concernant les transitions entre les phases I et II, les problèmes liés à la sublimation et les problèmes de pureté. En effet, bien que les propriétés physicochimiques de la caféine aient été intensivement étudiées dans de nombreux laboratoires, certaines données thermodynamiques sont encore peu précises.

### **C.1. Comportement au chauffage de la caféine - Transition de la phase II vers la phase I**

Les phases I et II de la caféine sont énantiotropes, comme l'illustre le diagramme de Gibbs schématique de la **figure II.7**. La phase II est stable à température ambiante et transite au chauffage vers la phase I ; la phase I fond ensuite aux environs de 235°C.



*Figure II.7 :*

*Représentation schématique du diagramme de Gibbs  $G(T)$  de la caféine anhydre.*

La transition de la phase II vers la phase I a été étudiée pour la première fois en 1979 [8] par calorimétrie. La phase II est chauffée à une vitesse de  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , la transition II $\rightarrow$ I est caractérisée par un pic endothermique et les valeurs obtenues pour sa température et son enthalpie sont respectivement de  $T_t=141^{\circ}\text{C}$  et  $\Delta H_t=20,8\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Les données correspondant à la fusion de la phase I sont également reportées, elles sont de  $T_f = 236,1^{\circ}\text{C}$  et  $\Delta H_f = 111,2\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ .

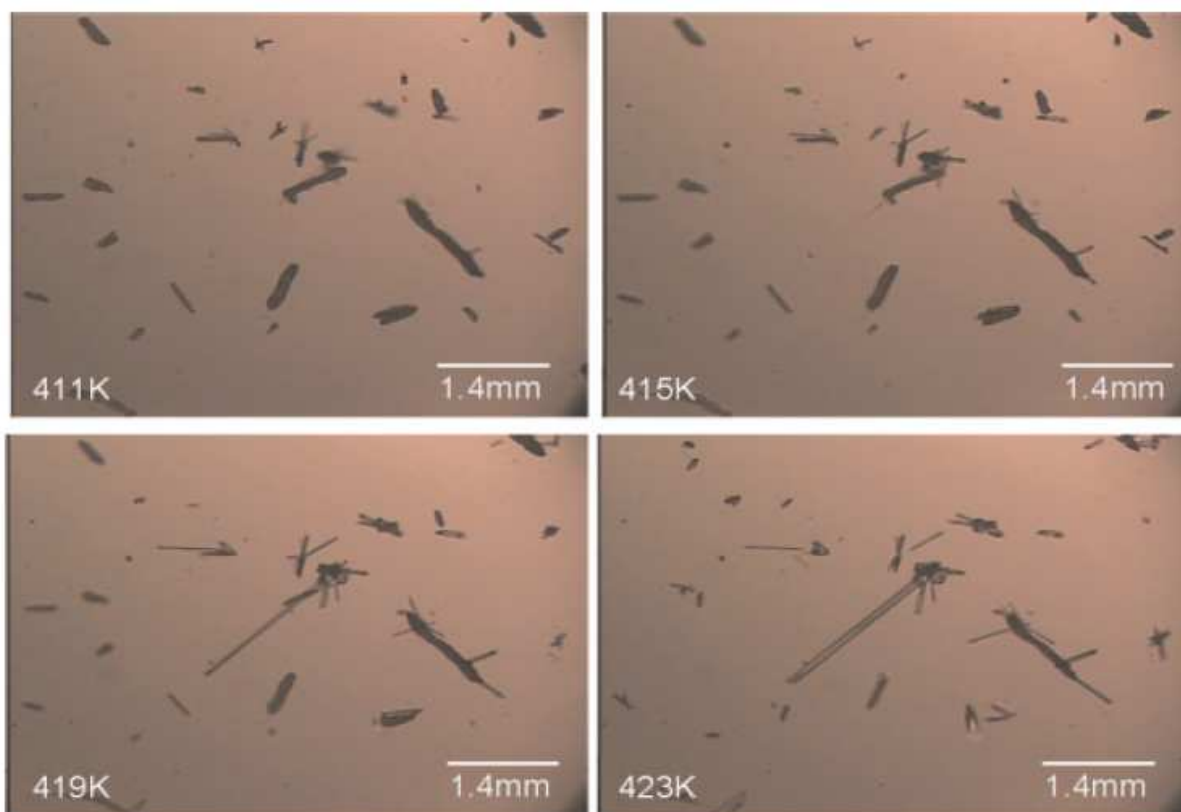
Une autre étude par calorimétrie de 1980 [12] situe la température de transition  $T_t$  à  $153^{\circ}\text{C}$  avec  $\Delta H_t=20,3\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$  et la température de fusion  $T_f$  à  $239^{\circ}\text{C}$  avec  $\Delta H_f = 120,76\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Une analyse par diffraction des rayons X [13] détecte une température de transition entre  $130$  et  $140^{\circ}\text{C}$ . Edwards et al [4], par calorimétrie, reportent une température de transition  $T_t$  de  $155^{\circ}\text{C}$  et une enthalpie  $\Delta H_t$  de  $18,5\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ .



La transition de la phase II vers la phase I a été également étudiée par Letho et al [14] par deux techniques expérimentales bien distinctes : la calorimétrie (DSC conventionnelle et microcalorimétrie) et la diffraction des rayons X. Une première expérience par DSC ( $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) permet de situer la température de transition II→I à une température inférieure à  $140^{\circ}\text{C}$  et de déterminer l'enthalpie de transition  $\Delta H_t = 16.4 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Une étude plus approfondie par microcalorimétrie situe cette température de transition entre  $130$  et  $135^{\circ}\text{C}$ .

Toujours par calorimétrie ( $1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ), Defossefont et al [15] obtiennent pour la transition II→I et la fusion de la phase I :  $T_t = 138,4^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H_t = 20,1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ,  $T_f = 234,1^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H_f = 93,7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ .

La transition II→I a fait l'objet d'une étude récente (2008) par Manduva et al [16]. Elle est tout d'abord suivie par microscopie optique (**figure II.8**).



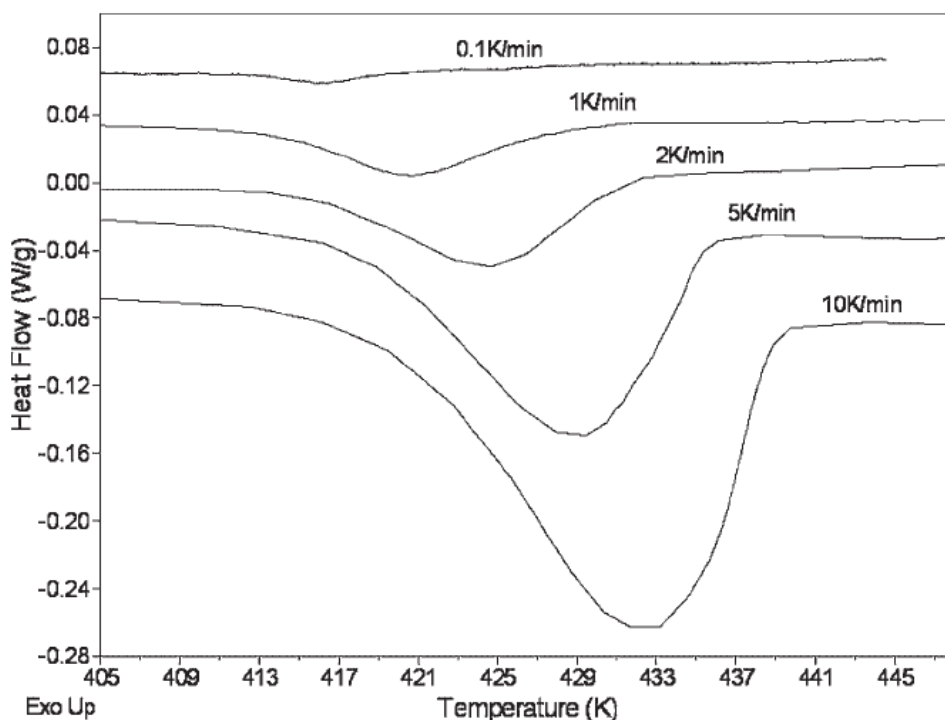
*Figure II.8 :*

*Transition de la phase II de la caféine vers la phase I observée par microscopie d'après [16].*

Au cours de la transformation, la forme des cristaux de phase II évolue ; ils prennent alors l'aspect d'aiguilles allongées. Des taches nuageuses sont également observées et sont

supposées être liées à la sublimation et à la condensation de la caféine. Cette observation suggère l'existence d'une phase intermédiaire gazeuse pendant la transition II→I ; en d'autres termes une contribution de la sublimation serait essentielle à la transition II→I.

La transition II→I et la fusion sont ensuite étudiées par DSC standard ( $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) et les valeurs suivantes sont reportées :  $T_t = 147^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H_t = 13,3 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ,  $T_f = 234,8^{\circ}\text{C}$ . Afin d'observer l'effet de la cinétique sur le pic de transformation, celui-ci est ensuite étudié à des vitesses de balayage variant de  $0,1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  à  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (**figure II.9**).

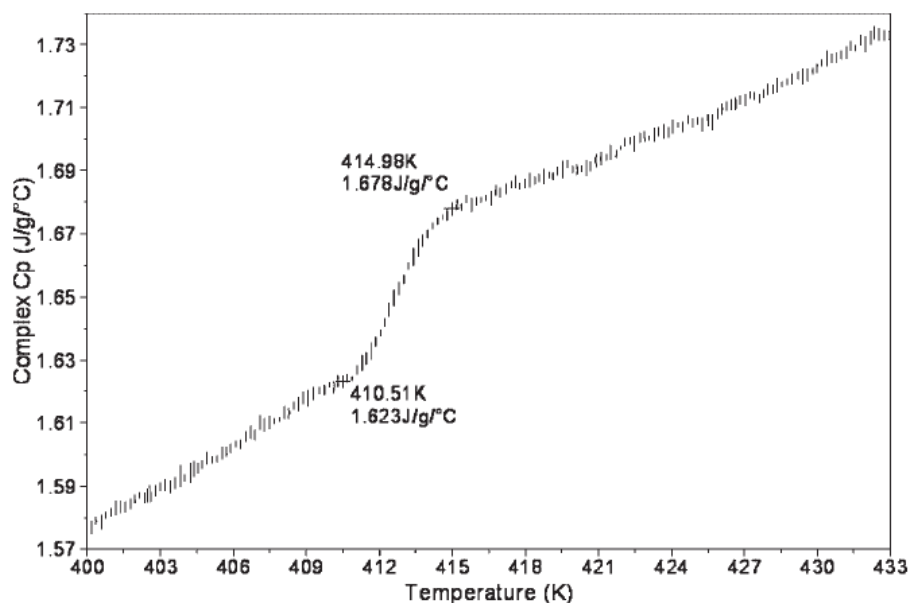


*Figure II.9 :*

*Thermogrammes DSC obtenus en chauffant de la caféine sous phase II à différentes vitesses de balayages, variant de  $0,1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  à  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  d'après [16].*

La température de l'onset est fortement dépendante de la vitesse de chauffe ; plus la vitesse est lente plus l'onset se décale vers les basses températures. La largeur du pic dépend également de la vitesse, elle augmente avec cette dernière. L'enthalpie de transition  $\Delta H_t$  reste constante. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus en DEA en 2005 [17], ils seront présentés au chapitre IV.

La transition est ensuite suivie par DSC à modulation de température (MTDSC) en mode quasi-isotherme (**figure II.10**), sa température se situe vers 137,5°C et cette technique expérimentale permet d'obtenir le  $\Delta C_p$  de la transition, soit  $\Delta C_p = 0,057 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{°C}^{-1}$ .



*Figure II.10 :*

*Thermogramme obtenu par DSC modulée en mode quasi-isotherme. La modulation en température est de  $\pm 0,7^\circ\text{C}$  avec une période de 80 s. Les périodes d'isothermes sont de 30 minutes avec un incrément en température de  $0,2^\circ\text{C}$  d'après [16].*

Müller et Griesser [18] étudient la transition II→I à partir d'échantillons de caféine ayant subi des traitements thermiques et des conditionnements différents et à partir de caféine cristallisée dans une trentaine de solvants comme le méthanol, la pyridine ou l'acétone. Les thermogrammes DSC obtenus en chauffant ces échantillons montrent des pics divisés en plusieurs composantes plus ou moins marquées selon le mode de préparation, avec des largeurs variant de 30 à 50°C. Pour certains échantillons, la transition commence à des températures particulièrement basses, de l'ordre de 120°C.

Ces différents résultats sont résumés dans le **tableau II.3**. Les données thermodynamiques relatives à la transition II→I sont très différentes d'une étude à l'autre. Selon les articles, la température de transition  $T_t$  varie de 130°C à 155°C et commence même à 120°C pour Müller et Griesser [18]. L'enthalpie  $\Delta H_t$ , quant à elle, possède des valeurs variant de 13,3 J.g<sup>-1</sup> à 20,8 J.g<sup>-1</sup>. Il est vrai que les conditions expérimentales sont différentes dans chacun des cas, mais cela ne permet pas d'expliquer ces différences de température et

d'enthalpie particulièrement importantes. La transition semble posséder les caractéristiques d'une transition du 1<sup>er</sup> ordre, cependant Manduva et al [16] fait référence à une contribution de la sublimation. Les variations de la largeur de l'endotherme de transition II→I ainsi que la disparité entre les températures de transition obtenues par calorimétrie selon les conditions expérimentales permettent de suggérer une forte influence de la cinétique.

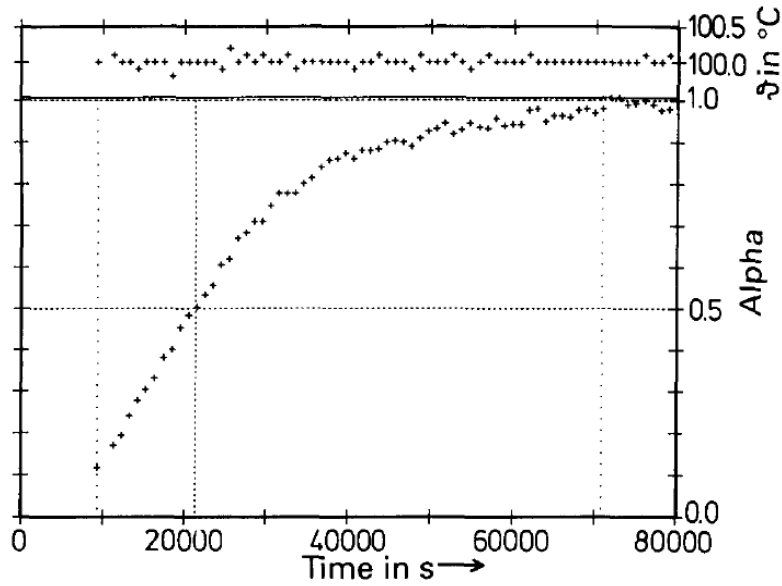
Références	Année	Technique Expérimentale	T <sub>t</sub> (°C)	ΔH <sub>t</sub> (J.g <sup>-1</sup> )	T <sub>f</sub> (°C)	Δh <sub>f</sub> (J.g <sup>-1</sup> )
[8]	1979	DSC 10°C.min <sup>-1</sup>	141	20,8	236,1	111,2
[12]	1980	DSC	153	20,3	239	120,7
[13]	1995	RX	130-140	-	-	-
[4]	1997	DSC	155	18,8	-	-
[14]	1998	DSC 10°C.min <sup>-1</sup>	<140	16,4	-	-
[14]	1998	Microcalorimétrie	130-135	-	-	-
[15]	2004	DSC 1°C.min <sup>-1</sup>	138,4	20,1	234,1	93,7
[16]	2008	DSC 10°C.min <sup>-1</sup>	147	13,3	238,8	-
[16]	2008	MTDSC	137,5	-	-	-

*Tableau II.3*

*Données thermodynamiques relatives à la transition II→I extraites  
des références [4], [8], [12], [13], [14], [15] et [16].*

## **C.2. Transition de la phase I vers la phase II**

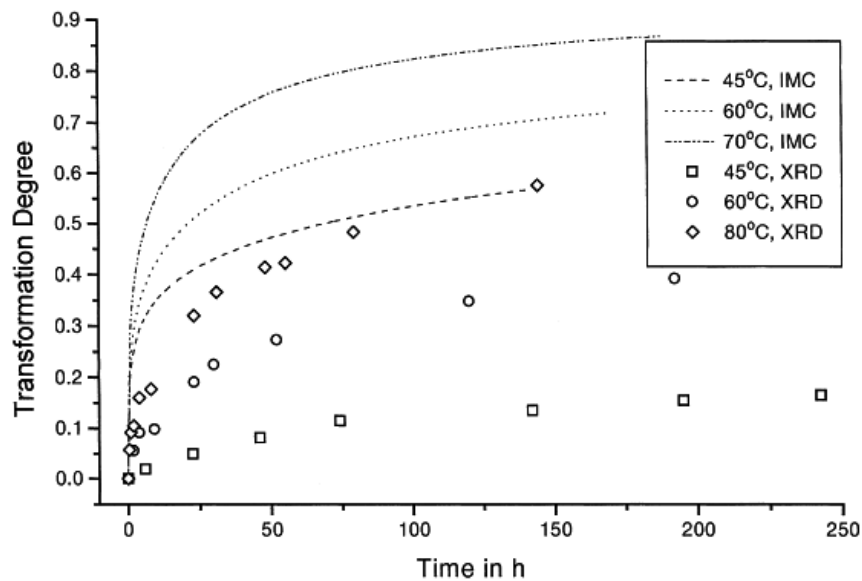
Au chauffage, la caféine sous phase II transite vers la phase I, par contre, si la phase I est refroidie dans le domaine de stabilité de la phase II, sa transformation ne sera pas instantanée et peut durer des semaines voir des mois à température ambiante pour être parfaitement achevée [13]. La cinétique de transformation s'accélère quand la température augmente. Epple et al [13] étudient la transition I→II à 100°C par diffraction des rayons X (**figure II.11**), cette dernière étant trop lente pour être suivie par calorimétrie. A cette température la transformation se termine au bout de 22 heures environ et présente un temps d'induction de presque 1,5 heures. Cet article suggère un mécanisme de transformation contrôlé par la nucléation.



*Figure II.11 :*

*Evolution de la fraction transformée au cours d'une transition isotherme (100°C) de la phase I vers la phase II étudiée par diffraction des rayons X d'après [13].*

La transition isotherme I→II est étudiée par diffraction des rayons X et microcalorimétrie à différentes températures par [14]. L'évolution de la fraction transformée est très différente de celle observée par Epple et al [13] puisqu'elle ne présente pas de temps d'induction et les cinétiques sont beaucoup plus lentes. Cette évolution est présentée sur la **figure II.12**.



*Figure II.12 :*

*Evolution de la fraction transformée en fonction du temps lors d'une transformation I→II à différentes températures par microcalorimétrie et diffraction des rayons X (d'après [14]).*

Les courbes obtenues montrent une vitesse de transition I→II très lente qui augmente avec la température de vieillissement. Elles ont été ajustées à l'aide de la loi d'Avrami, les valeurs de l'exposant  $n$  obtenues sont résumées dans le **tableau II.4**.

	RX			Microcalorimétrie		
T (°C)	45	60	80	45	60	70
n	0,4	0,37	0,47	0,24	0,33	0,37

Tableau II.4 :

*Valeurs des différents exposants  $n$  obtenues en ajustant les courbes de l'évolution isotherme de la fraction transformée lors d'une transition I→II à différentes températures étudiée par diffraction des rayons X et microcalorimétrie [14].*

Les valeurs de l'exposant  $n$  obtenues par un ajustement sur la loi d'Avrami sont particulièrement faibles. Si la transition était contrôlée par la diffusion avec une germination hétérogène à une dimension, l'exposant  $n$  aurait une valeur au minimum égale à 0,5. Dans sa conclusion, cet article [14] envisage l'existence « d'une forte inhomogénéité dans la microstructure, conduisant ainsi à une distribution des sites de germination et de l'énergie emmagasinée non aléatoire et à une vitesse de croissance diminuant avec le temps ».

Un thermogramme, obtenu par calorimétrie au chauffage de la phase I [19], montre l'existence d'un faible exotherme centré sur 90°C correspondant à la transition I→II. Cette courbe met de nouveau l'accent sur la lenteur de cette transition et montre que celle-ci s'accélère dans les environs de 90°C.

La transition I→II est particulièrement lente à température ambiante, sa vitesse augmente avec la température et est plus rapide pour des températures de l'ordre 90°C, une étude réalisée par diffraction des RX [13] montre même qu'elle s'accélère encore à une température de 100°C. En conséquence, il arrive souvent que les échantillons de caféine à température ambiante soient « empoisonnés » en proportion non négligeable par de la phase I. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour décrire la transformation, mais le mécanisme de transformation n'a pas encore été parfaitement identifié.

### **C.3. Problèmes liés à la sublimation**

La caféine anhydre se sublime aisément à haute température. Cesaro et al [12] parlent d'une influence importante de la sublimation pour des températures supérieures à 177°C. La sublimation est aussi évoquée par Edwards et al [4] et ils indiquent qu'elle intervient essentiellement à des températures appartenant au domaine de stabilité de la phase I. Pour Descamps et al [19], la sublimation se manifeste aux environs de 170°C. L'étude de la transition II→I par microscopie optique [16] présentée figure II.8 suggère l'apparition de cette sublimation dès 140°C.

Afin d'avoir des informations plus précises sur la sublimation de la caféine anhydre et donc de pouvoir anticiper et contrôler plus facilement ces effets, de la caféine est placée dans une étuve dont la température est augmentée régulièrement par pas de 5°C. Cette expérience permet d'observer une faible sublimation de la caféine dès 100-110°C. La sublimation devient de plus en plus importante quand la température croît et devient très forte vers 160-170°C. L'influence de la sublimation sera donc à prendre fortement en compte lors de nos études.

## **D. Caractérisation par RMN et Rayons X des phases anhydres de la caféine**

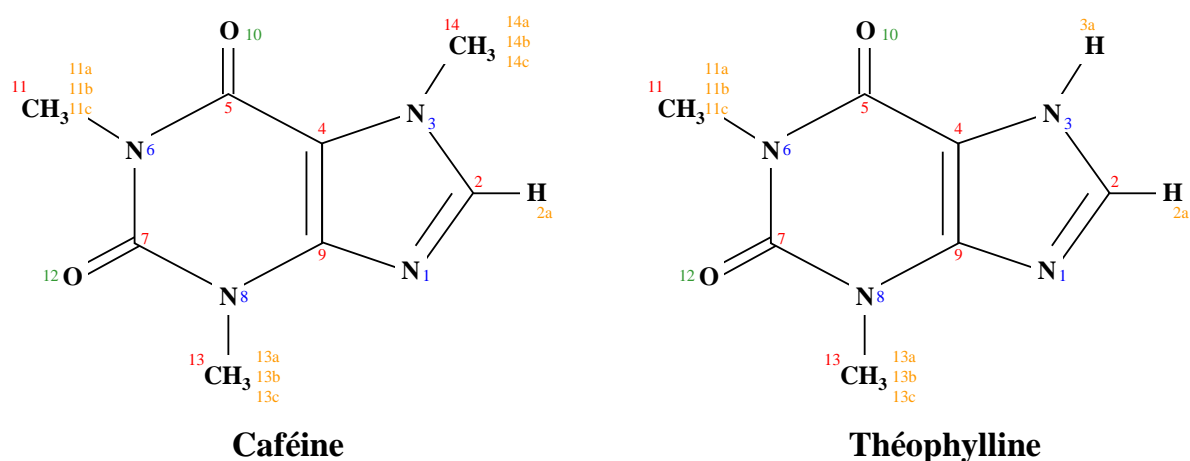
### **D.1. Origine du produit et méthode d'obtention des phases I et II pures.**

La caféine utilisée dans nos expériences est obtenue chez Agros Organic ; l'échantillon commercial possède une pureté supérieure à 98,5%. Afin d'augmenter la pureté du produit, ce dernier est purifié par une double sublimation. Une analyse par diffraction des rayons X du composé après purification montre qu'il est constitué d'un mélange des phases I et II. La caféine sera donc placée plusieurs mois dans une étuve à 90°C afin d'obtenir uniquement de la phase II ; le temps de vieillissement est suffisamment important pour garantir la transformation complète vers II de l'échantillon. La phase I est obtenue en chauffant plusieurs heures la phase II à 200°C. Une analyse par diffraction des rayons X de la caféine commerciale montre que celle-ci est dans la phase II.

## D.2. Spectres RMN des phases anhydres de la caféine

Les phases I et II de la caféine vont être étudiées par RMN liquide et solide du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$ , afin de vérifier et d'obtenir des informations complémentaires sur leurs structures cristallines et de vérifier la pureté de nos échantillons après la purification par sublimation.

La **figure II.13** illustre de façon schématique les molécules de caféine et de théophylline. Les atomes sont numérotés afin de pouvoir identifier lors des expériences de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  liquide et solide le déplacement chimique  $\delta$  correspondant à chacun d'eux.



*Figure II.13 :*

*Représentation schématique des molécules de caféine et de théophylline. Les atomes sont numérotés afin de pouvoir identifier par la suite le déplacement chimique  $\delta$  correspondant à chacun d'eux.*

### ➤ RMN du proton $^1\text{H}$

La **figure II.14** présente les spectres RMN  $^1\text{H}$  liquide et solide de la caféine et à titre de comparaison le spectre solide de la théophylline.

Le solvant utilisé pour la réalisation du spectre  $^1\text{H}$  liquide enregistré à température ambiante sur un spectromètre 300MHz est le  $\text{CDCl}_3$ . Aucune différence n'est observée pour les spectres liquides des phases I et II. Quatre raies se distinguent, elles correspondent aux quatre différents types de proton au sein de la molécule de caféine :  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{13}$  et  $\text{H}_{14}$ . Un premier massif de 3 raies, centré aux alentours de 3 ppm est associé aux protons des 3 méthyles. Une raie 3 fois plus petite à 8 ppm est associée au proton isolé  $\text{H}_2$ . L'indexation des raies a été effectuée après une simulation sur le logiciel ACDLABS.



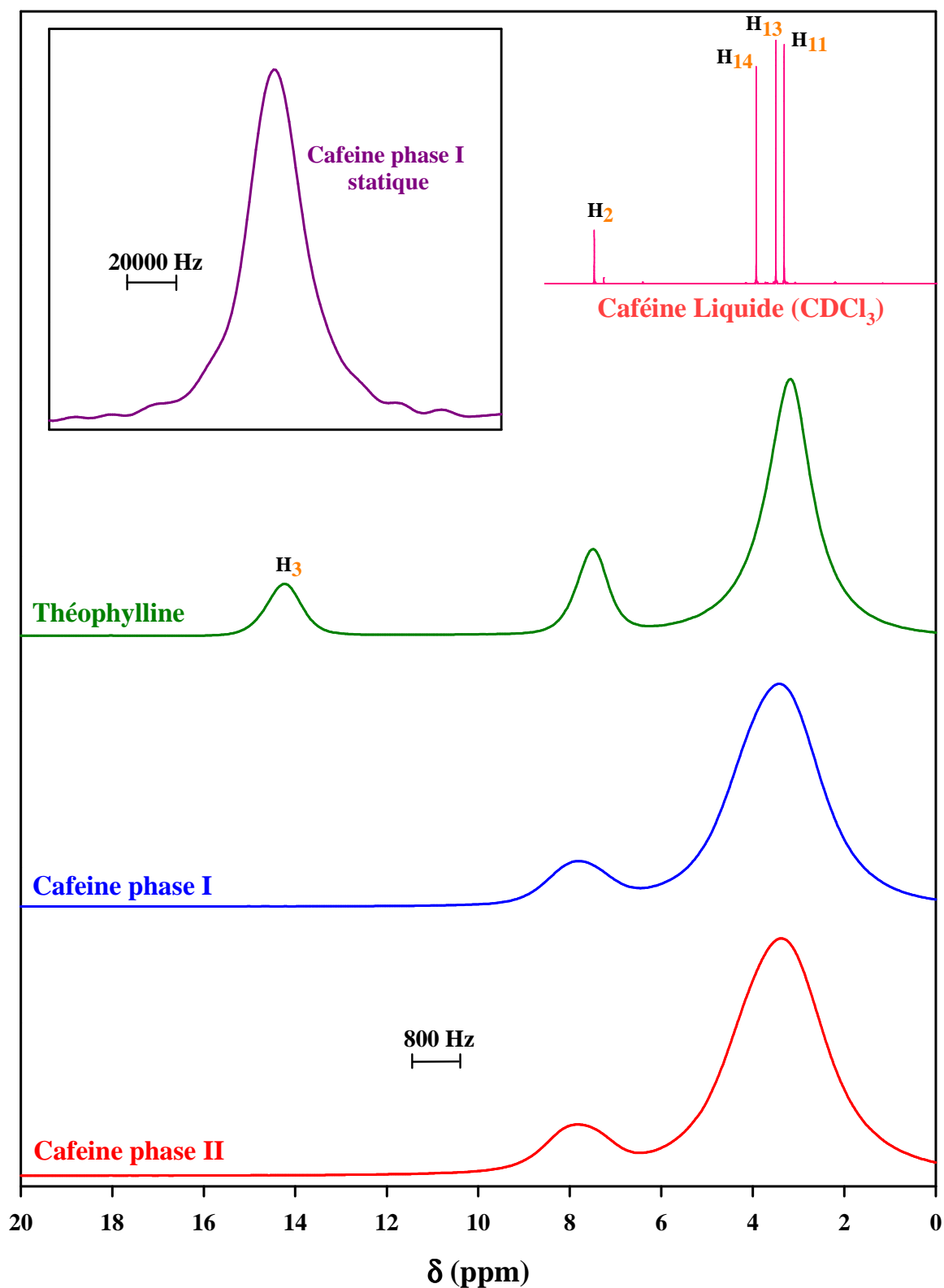


Figure II.14 :

Spectre  $^1\text{H}$  RMN de la caféine liquide dans du  $\text{CDCl}_3$ , enregistré à température ambiante sur un spectromètre 300MHz, spectre  $^1\text{H}$  solide statique de la phase I de la caféine enregistré à température ambiante sur un spectromètre 100MHz (insert) et spectres solides  $^1\text{H}$  CP MAS (24kHz) de la théophylline et des phases I et II de la caféine enregistrés à température ambiante sur un spectromètre 800MHz.

Le spectre en insert correspond à de la caféine solide en phase I. Il a été réalisé à température ambiante sur un spectromètre 100MHz en mode statique. Le spectre est très large, la largeur à mi-hauteur est de 29kHz. En effet, les déplacements chimiques des différents protons sont très faibles donc les raies individuelles sont très proches. De plus, comme les interactions proton-proton sont fortes, les raies sont par conséquent larges. Le spectre est inexploitable. Une solution pour réduire la largeur de raies est de basculer les échantillons à l'angle magique ( $54,74^\circ$ ) par rapport au champ magnétique statique  $\vec{B}_0$  et d'enregistrer les spectres RMN après une mise en rotation rapide (cf. chapitre I §I.A.4). Cette technique permet de moyennner ou du moins de réduire les élargissements dus à certaines interactions, notamment l'interaction dipolaire particulièrement importante ici.

Les spectres solides  $^1\text{H}$  de la théophylline et des phases I et II de la caféine sont enregistrés en CP MAS avec une vitesse de rotation de 24 kHz sur un spectromètre 800MHz. Les raies obtenues sont beaucoup plus fines qu'en mode statique. Les spectres des deux phases de la caféine ne présentent aucune différence. Deux massifs sont observés. Le premier, d'une largeur à mi-hauteur de 1600Hz centré vers 3 ppm, correspond aux protons des 3 groupements méthyles. Le second, d'une largeur de 800Hz centré vers 8 ppm, correspond au proton isolé  $\text{H}_2$ . Trois massifs se distinguent clairement sur le spectre de la théophylline. Le premier, plus fin que pour la caféine (1000 Hz) est centré autour des groupements méthyles  $\text{H}_{11}$  et  $\text{H}_{13}$  observé en liquide. Ce résultat est cohérent puisque dans la théophylline le groupement méthyle  $\text{H}_{14}$  de la caféine est remplacé par un proton  $\text{H}_3$ . Le deuxième massif plus fin que celui de la caféine est associé au proton isolé  $\text{H}_2$  et le troisième au proton isolé  $\text{H}_3$ .

### ➤ RMN du carbone $^{13}\text{C}$

La **figure II.15** présente les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  liquide et solide de la caféine et à titre de comparaison le spectre solide de la théophylline.

Comme pour la RMN du proton, le solvant utilisé pour la réalisation du spectre  $^{13}\text{C}$  liquide, enregistré à température ambiante sur un spectromètre 300MHz, est le  $\text{CDCl}_3$ . Aucune différence n'est observée pour les spectres liquides des phases I et II. L'indexation des raies a été effectuée après une simulation sur le logiciel ACDLABS. Vers 30 ppm, un premier massif de 3 raies est associé aux carbones des trois groupements méthyles. Les raies à

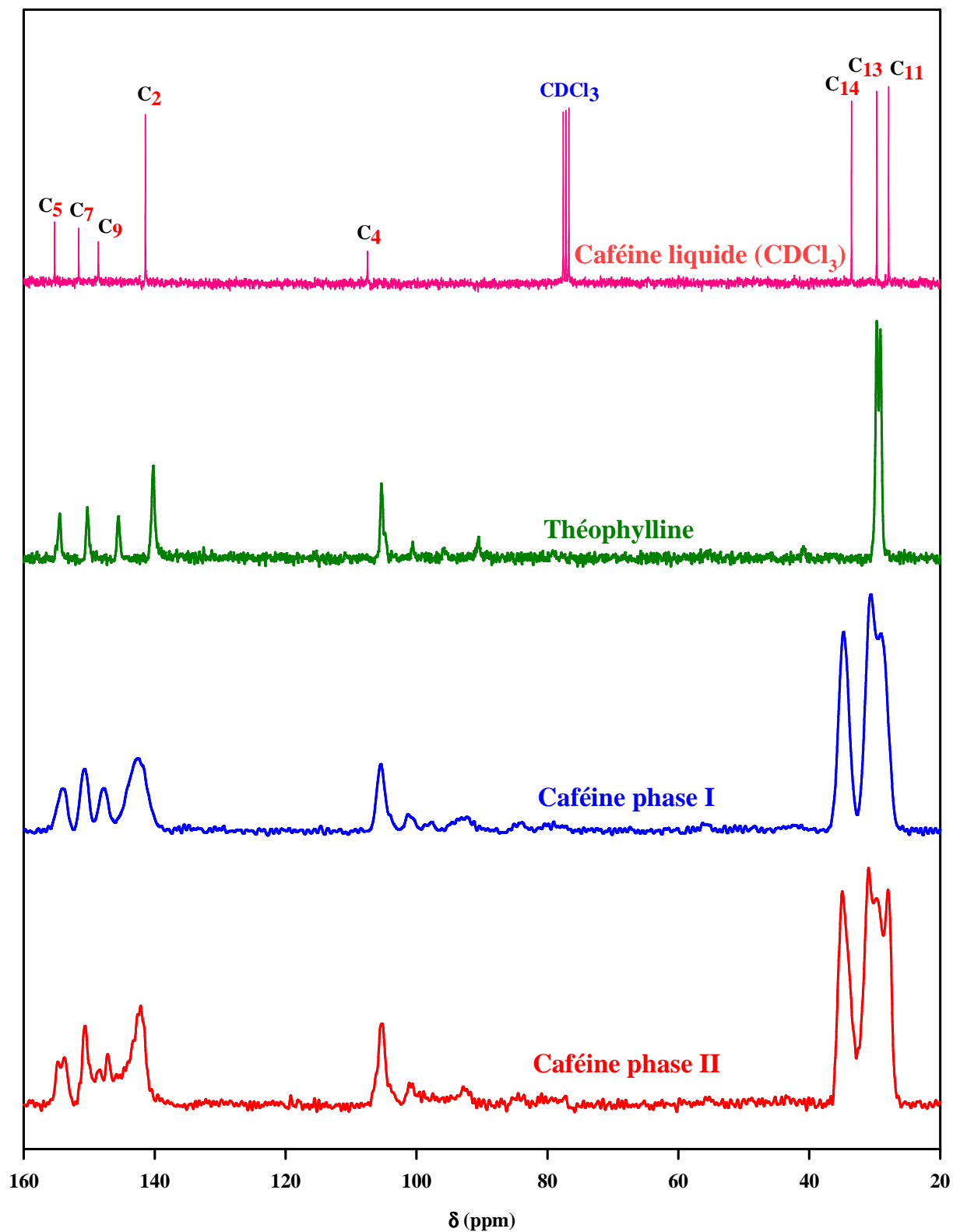


Figure II.15 :

Spectre  $^{13}\text{C}$  RMN de la caféine liquide dans du  $\text{CDCl}_3$ , enregistré à température ambiante sur un spectromètre 300MHz et spectres solides  $^{13}\text{C}$  CP MAS (10kHz) de la théophylline et des phases I et II de la caféine enregistrés à température ambiante sur un spectromètre 800MHz.

80 ppm correspondent au solvant  $\text{CDCl}_3$ . Les 5 raies suivantes sont associées aux carbones des 2 cycles de la caféine.

Les spectres solides  $^{13}\text{C}$  de la théophylline et des phases I et II de la caféine sont enregistrés à  $28^\circ\text{C}$  en CP MAS avec une vitesse de rotation de 10 kHz sur un spectromètre 800MHz.

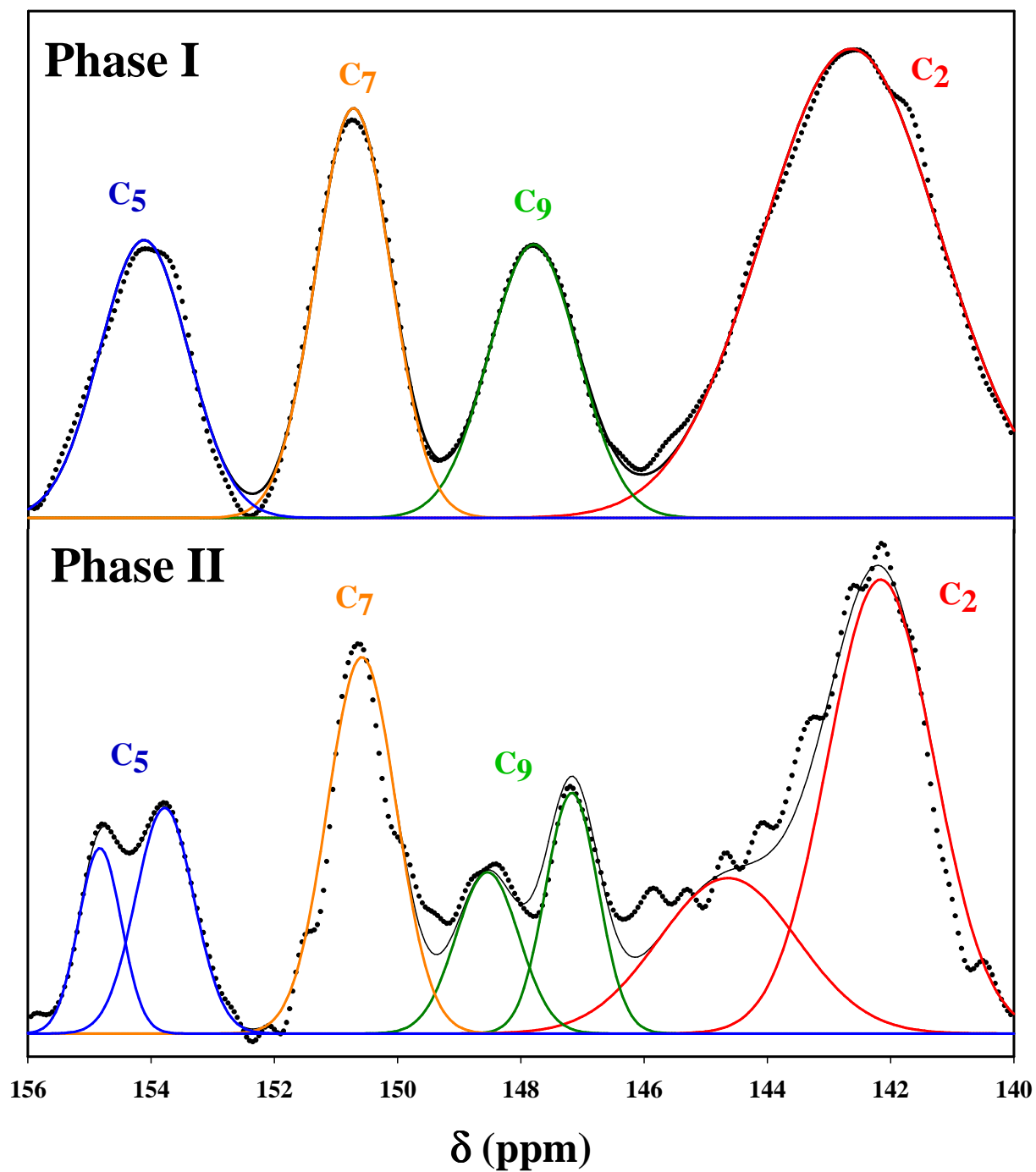
Plusieurs points importants sont à noter suite à l'observation de ces spectres.

- Le spectre de la théophylline est très proche de celui de la caféine liquide, à l'exception de la raie associée au groupement méthyle du carbone  $\text{C}_{14}$  présent uniquement dans la caféine.
- Les spectres des phases I et II possèdent une forte ressemblance ce qui suggère des organisations cristallines voisines.
- Les raies de la caféine sont beaucoup plus larges que celles de la théophylline. Dans la référence [7] cette largeur de raie dans la caféine est associée à une interaction entre les atomes de carbones  $^{13}\text{C}$  et les atomes d'azote  $^{14}\text{N}$ . Cependant si cet effet était lié à cette interaction  $^{13}\text{C}$ - $^{14}\text{N}$ , le spectre de théophylline aurait du présenter des raies de mêmes largeurs. Cette hypothèse est donc à exclure. L'élargissement est probablement lié à la présence d'un désordre structural évoqué au paragraphe B.2.
- Le spectre de la phase I est proche de celui de la caféine liquide, par contre ces raies sont très larges.
- Le spectre de la phase II est plus complexe, il possède des raies de résonances supplémentaires : notamment un pic vers 27 ppm qui permet de caractériser cette phase. Ce résultat est cohérent avec la structure proposée par [7] indiquant que les molécules de cette phase possèdent 3 sites cristallographiques distincts.
- Dans les phases I et II, la raie associée au carbone  $\text{C}_2$  possède une largeur plus importante que les autres raies, ce qui suggère que cet atome est particulièrement sensible au désordre structural.
- Entre 80 et 100 ppm il apparaît des pics supplémentaires dans les spectres qui correspondent à des bandes de rotation. Aucune raie supplémentaire autre que celles attendues pour la caféine ne se distingue. Les échantillons de caféine ne contiennent à priori aucune trace d'impureté. Une purification par double sublimation est donc suffisante.

- A première vue, la ressemblance des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  des 2 phases ne permet pas d'évaluer les pourcentages de phase I et II au sein d'un échantillon ni de s'assurer qu'un échantillon sous phase II ne contient pas un léger pourcentage de phase I.

Les spectres  $^{13}\text{C}$  sont déconvolués à l'aide de gaussiennes. Le déplacement chimique ainsi que les largeurs à mi-hauteur des gaussiennes obtenues sont reportés dans le **tableau II.5**. Les déconvolutions des carbones  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{13}$   $\text{C}_{11}$  des phases I et II sont présentées sur les **figures II.16** et **II.17**. Cette analyse va mettre en évidence les éclatements de raies associées à certains carbones des molécules de caféine de la phase II et donc éventuellement d'avoir plus d'informations au niveau de la structure des deux phases anhydre de la caféine.

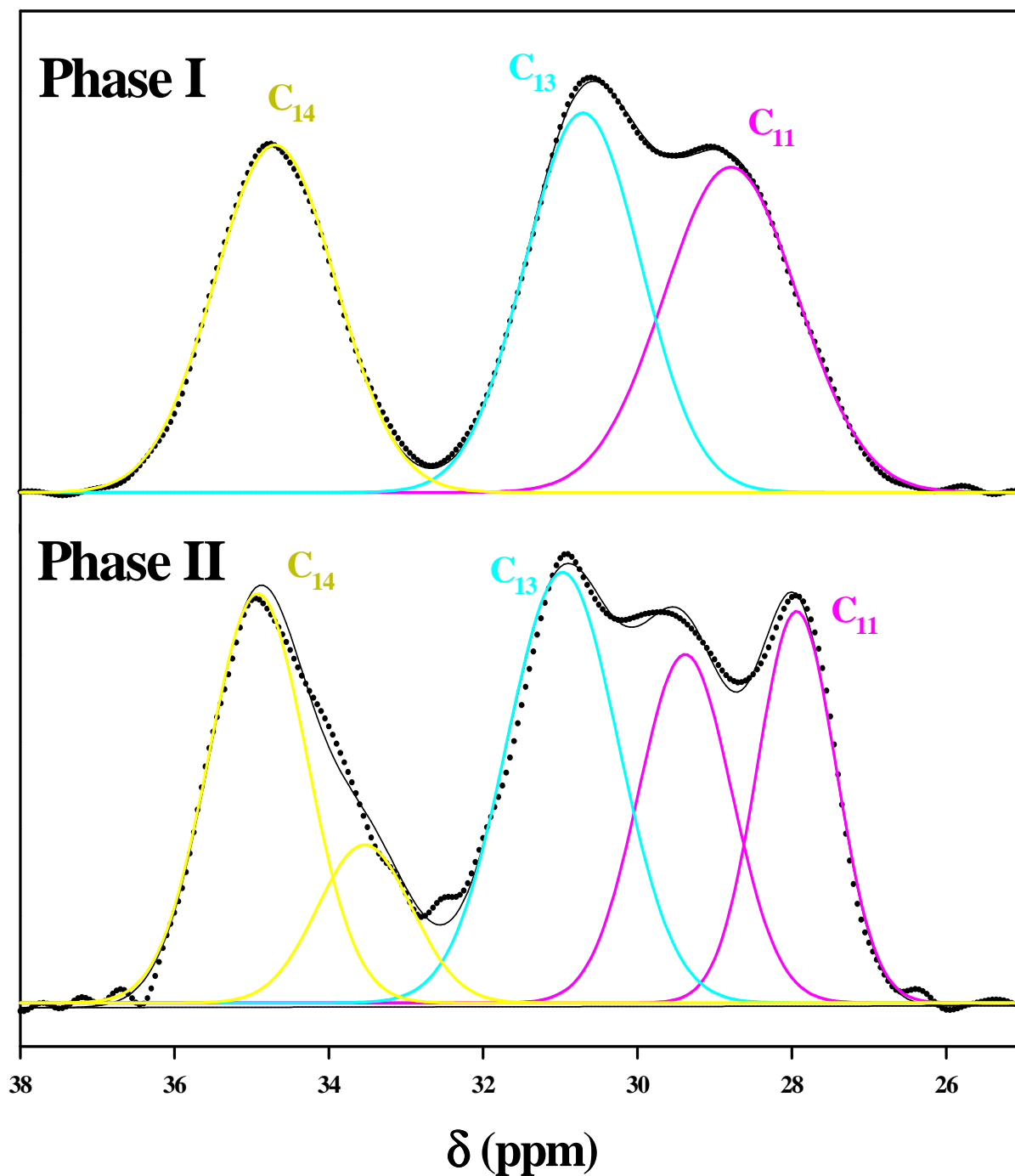
Les raies du liquide sont très fines, avec une largeur à mi-hauteur de quelques Hertz. La largeur des raies de la théophylline est de l'ordre d'une centaine de Hertz. Dans la phase I de la caféine, les raies sont beaucoup plus larges, de l'ordre de 300 Hz et jusqu'à presque 700 Hz pour le carbone  $\text{C}_2$ . Dans cette phase, selon la structure de [7] les molécules subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres selon l'axe c et chaque molécule peut occuper 6 orientations préférentielles. Il y a donc 12 positions possibles pour les carbones ce qui va entraîner un élargissement notable des raies. Si dans la phase I les raies peuvent être déconvoluées à l'aide d'une seule gaussienne, la multiplication des possibilités de sites cristallographiques différents évoquée par [7] entraîne l'apparition d'un spectre plus compliqué dans la phase II. Les raies associées à chaque carbone sont plus larges et la déconvolution avec une seule gaussienne est impossible pour les carbones  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_{11}$  et  $\text{C}_{14}$ . Sur la **figure II.4**, il apparaît nettement que les carbones  $\text{C}_9$  et  $\text{C}_{11}$  des molécules des sites désordonnés 50:50 possèdent une seule position équivalente par la rotation et les carbones  $\text{C}_5$   $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_{13}$  et  $\text{C}_{14}$  2 positions. Pour les sites désordonnés 65:35, les carbones  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_{14}$  possèdent une position équivalente et les carbones  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$  et  $\text{C}_{13}$  2 positions équivalentes. Tous les carbones ont donc plusieurs positions, donc plusieurs résonances, ce qui justifie la largeur et la forme des raies.



*Figure II.16 :*

*Déconvolution à l'aide de gaussiennes des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  des phases I et II de la caféine.*

*La zone étudiée correspond au déplacement chimique d des carbones  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_9$  et  $\text{C}_2$ .*



*Figure II.17 :*

*Déconvolution à l'aide de gaussiennes des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  des phases I et II de la caféine.*

*La zone étudiée correspond au déplacement chimique d des carbones  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{13}$  et  $\text{C}_{11}$ .*

		$\delta$ (ppm)	Largeur à mi-hauteur (Hz)
<b>Caféine Liquide (CDCl<sub>3</sub>)</b>	C <sub>5</sub>	155,3	4,4
	C <sub>7</sub>	151,6	4,5
	C <sub>9</sub>	148,6	6,1
	C <sub>2</sub>	141,4	5,4
	C <sub>4</sub>	107,5	7,2
	C <sub>14</sub>	33,6	4,2
	C <sub>13</sub>	29,7	6,3
	C <sub>11</sub>	27,9	4,1
<b>Théophylline</b>	C <sub>5</sub>	155,5	113,7
	C <sub>7</sub>	150,3	97,4
	C <sub>9</sub>	145,5	97,0
	C <sub>2</sub>	140,2	120,2
	C <sub>4</sub>	105,3	92,2
	C <sub>13</sub>	29,7	97,3
	C <sub>11</sub>	29,1	87,1
<b>Caféine Phase I</b>	C <sub>5</sub>	154,1	336,7
	C <sub>7</sub>	150,7	285,8
	C <sub>9</sub>	147,8	340,6
	C <sub>2</sub>	142,6	678,0
	C <sub>4</sub>	105,5	283,7
	C <sub>14</sub>	34,7	370,7
	C <sub>13</sub>	30,7	352,9
	C <sub>11</sub>	28,8	406,6
<b>Caféine Phase II</b>	C <sub>5</sub>	154,8	162,8
		153,8	221,5
	C <sub>7</sub>	150,6	262,2
	C <sub>9</sub>	148,5	240,5
		147,1	200,4
	C <sub>2</sub>	144,6	529,0
		142,2	406,2
	C <sub>4</sub>	105,34	255,8
	C <sub>14</sub>	34,9	298,1
		33,5	286,7
C <sub>13</sub>	31,0	339,7	
C <sub>11</sub>	29,4	284,3	
	27,9	239,2	

Tableau II.5 :

Tableau récapitulatif des déplacements chimiques et des largeurs à mi-hauteur des raies associées aux différents carbones de la caféine liquide dans du CDCl<sub>3</sub>, de la théophylline cristalline et des phases I et II de la caféine.



### **D.3. Spectres RX des phases anhydres de la caféine**

Dans la suite de cette étude, il sera souvent nécessaire de pouvoir identifier dans quelle(s) phase(s) se trouve notre échantillon après certains traitements thermiques ou mécaniques. La RMN  $^{13}\text{C}$  permet d'identifier les phases I et II de la caféine mais ne permet pas de vérifier que la phase II n'est pas « empoisonnée » par un peu de I. La diffraction des rayons X peut souvent se révéler comme une technique efficace pour différencier deux phases cristallines polymorphiques comme les phases I et II de la caféine.

La **figure II.18** présente les diagrammes de diffraction des rayons X des deux phases anhydres obtenus à partir de nos échantillons préparés selon le mode opératoire décrit au paragraphe D.1. Ces diagrammes sont ajustés à l'aide du logiciel Fullprof par la méthode de le Bail [20] avec les structures cristallines proposées par [7]. Ils ont été enregistrés à  $T=-5^\circ\text{C}$  pour la phase I et à température ambiante pour la phase II, sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre.

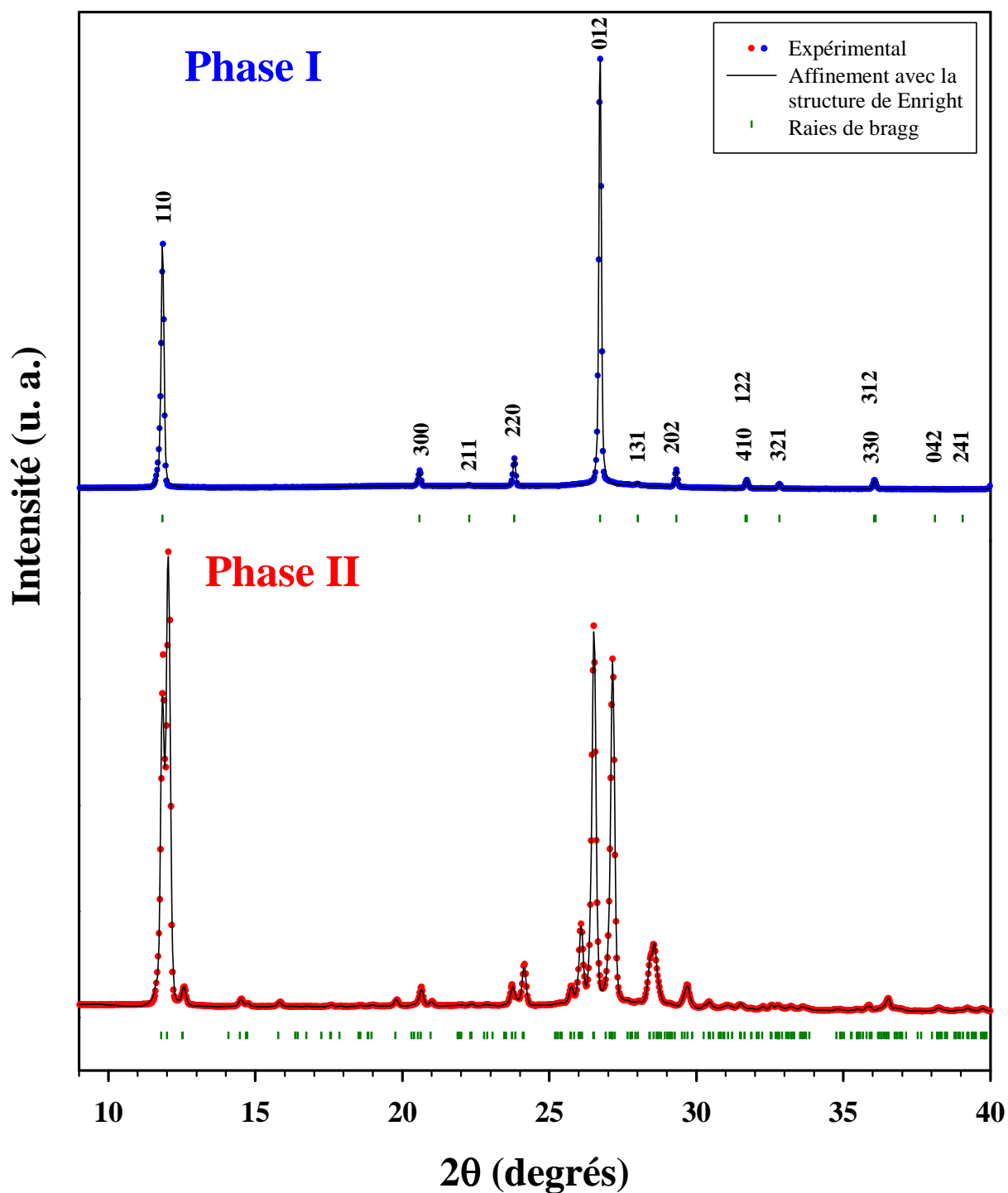
Afin de juger de la qualité de l'ajustement, le logiciel calcule le facteur de fiabilité  $R_{wp}$ . Il est calculé à partir de la différence entre les intensités mesurées et les intensités calculées en chaque point sur l'ensemble de l'intervalle angulaire considéré. Il est donc révélateur de l'écart entre les diagrammes observé et théorique.

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

où  $W_i$  est une fonction de poids,

$y_{oi}$  et  $y_{ic}$  correspondent aux intensités observées et calculées auxquelles est retirée la valeur du bruit de fond.

L'ajustement est en bonne adéquation avec les diagrammes expérimentaux, les facteurs de fiabilité  $R_{wp}$  sont très faibles ( $<6$ ), les structures proposées par Enright et al [7] sont en accord avec nos résultats. Les raies de la phase I sont ensuite indexées avec les indices hkl correspondant à chacune d'entre elles. Le nombre de raies de Bragg étant très élevé dans la phase II, leurs positions et leurs indices hkl sont reportés annexe.



*Figure II.18 :*

Diagrammes de diffraction des rayons X des deux phases anhydres obtenus à d'échantillons préparés selon le mode opératoire décrit au paragraphe D.1 et placés dans des capillaires tournant de 0,7 mm de diamètre. La phase I est enregistrée à  $-5^{\circ}\text{C}$  et la phase II à température ambiante. Ces diagrammes sont ajustés à l'aide du logiciel Fullprof par la méthode de le Bail avec les structures cristallines proposées par [7]

Une diminution du nombre de pics est observée dans la phase I par rapport à la phase II. La phase I est une phase possédant une symétrie plus importante que la II. Cette observation est en accord avec les structures de [7]. Les deux structures sont très proches, mais dans la phase II les molécules peuvent occuper 3 sites cristallographiques distincts. L'axe cristallographique a est trois fois plus important dans II que dans I, les molécules ont donc des orientations différentes dans cette direction.

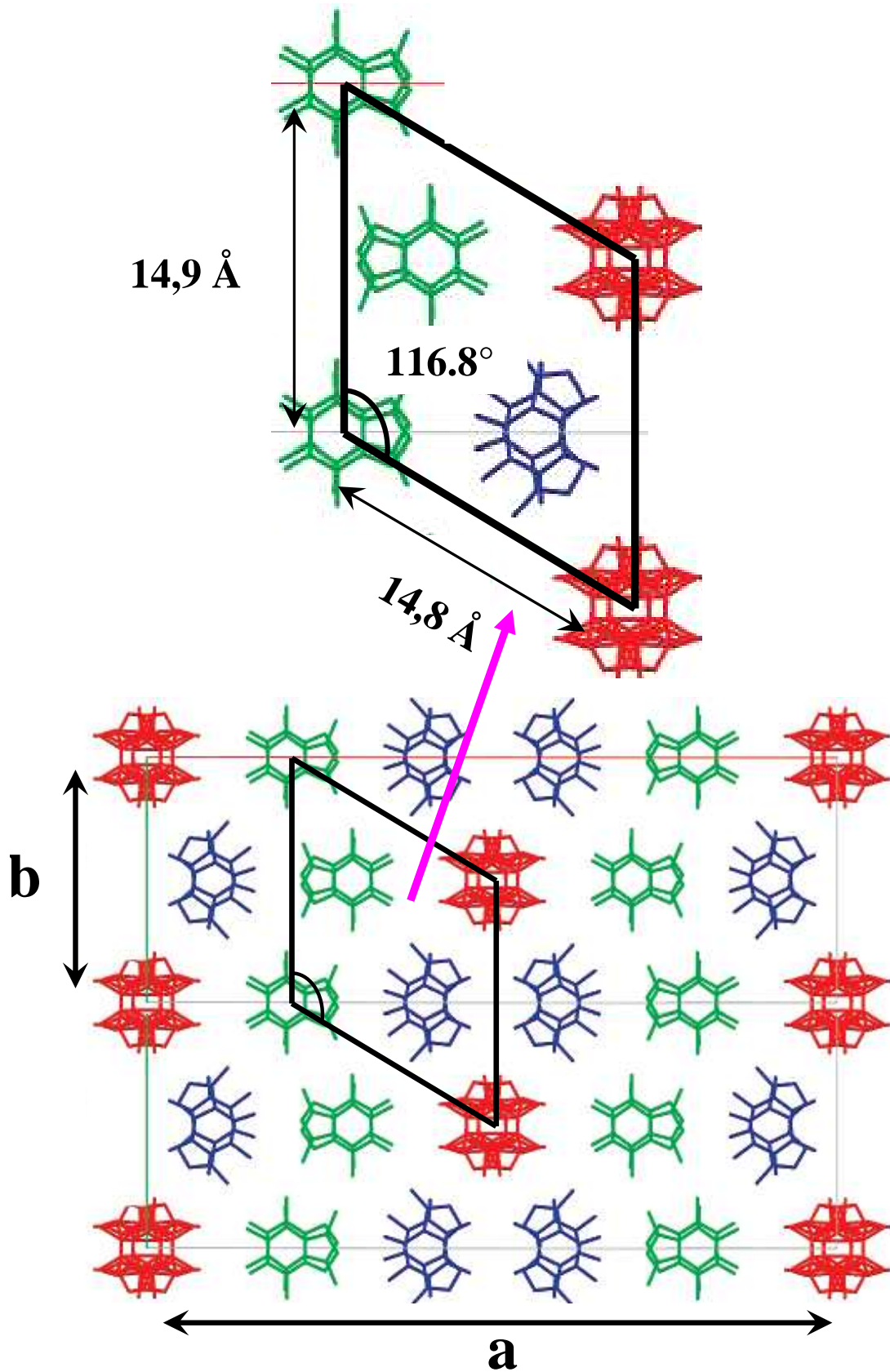
Les diagrammes de diffraction des rayons X des phases I et II sont proches l'un de l'autre. Comme pour la RMN, ils ne permettront donc pas facilement de s'assurer que les échantillons de phase II obtenus après des traitements thermiques ou mécaniques ne sont pas « empoisonnés » par un peu de phase I (ou inversement).

## **E. Confrontation des structures cristallographiques des phases I et II de la caféine**

Les résultats obtenus en RMN du  $^{13}\text{C}$  et l'ajustement réalisé sur les diagrammes de rayons X des deux phases anhydres de la caféine sont en très bon accord avec les structures cristallographiques proposées par Enright [7].

Les structures des phases I et II présentées au paragraphe B.2 présentent de grandes similitudes. La différence caractéristique entre ces deux phases concerne la position des molécules le long l'axe a. Comme cet axe est trois fois plus long dans la phase II, les molécules ont la possibilité d'occuper 3 sites cristallographiques distincts. Une autre différence concerne l'angle entre le plan des molécules et le plan ab. Il est de  $3^\circ$  dans la phase I et de  $11,6^\circ$ ,  $1,9^\circ$  et  $4,7^\circ$  pour les molécules des 3 sites cristallographiques de la phase II. Les longueurs des paramètres de maille b et c ainsi que la densité sont identiques. L'empilement des molécules se fait le long de l'axe c avec une distance intermoléculaire équivalente et les molécules subissent une rotation de  $\pi$  les unes par rapport aux autres selon cet axe.

La représentation schématique de [7] du plan ab de la maille de la phase II est présentée **figure II.19**.



*Figure II.19 :*

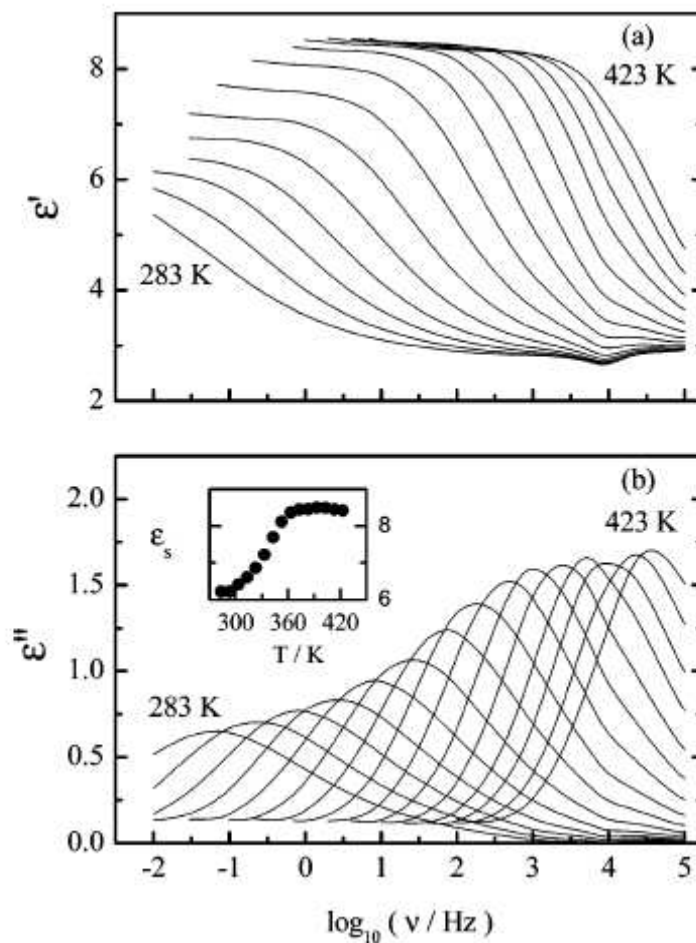
*Représentation schématique du plan ab de la maille cristallographique de la phase II d'après [7]. Il apparaît au sein de cette maille une maille très proche de celle de la phase I.*

Les paramètres de maille  $b$  et  $c$  sont identiques dans les deux phases. Comme l'illustre la figure II.17, il apparaît au sein de la maille cristallographique de la phase II une maille très proche de la phase I. En partant des données de la phase II de [7] obtenues à  $-173^{\circ}\text{C}$ , cette « pseudo phase I (pI) » aurait pour paramètres de maille  $a_{\text{pI}}=14,8\text{\AA}$ ,  $b_{\text{pI}}=14,9\text{\AA}$ ,  $c_{\text{pI}}=6,8\text{\AA}$ ,  $\alpha_{\text{pI}}=\gamma=90^{\circ}$  et  $\beta_{\text{pI}}=116,8^{\circ}$  soit  $a_{\text{pI}}\approx b_{\text{pI}}\approx 14,8\text{\AA}$  et un angle  $\beta_{\text{pI}}$  de presque  $120^{\circ}$  c'est-à-dire  $a_{\text{pI}}\approx b_{\text{pI}}\approx a_{\text{I}}=b_{\text{I}}$ ,  $\beta_{\text{pI}}\approx\beta_{\text{I}}$  pratiquement la maille hexagonale attendue. Les distances interatomiques sont les mêmes que dans la phase I.

Le passage de la phase II vers la phase I est lié à une réorientation des molécules, l'angle entre le plan des molécules et le plan  $ab$  devient le même pour toutes les molécules :  $3^{\circ}$ . Ces modifications s'accompagnent d'une légère distorsion du réseau pour permettre d'avoir des paramètres de maille  $a$  et  $b$  identiques et un angle  $\beta$  de  $120^{\circ}$ .

## **F. Mobilité moléculaire des phases I et II de la caféine**

La phase haute température (phase I) ainsi que son état métastable ont été étudiés par calorimétrie, diffraction des rayons X et spectroscopie diélectrique par Descamps et al [19]. Cette étude montre l'existence d'un processus dynamique dans la phase I et dans la phase I sous-refroidie, avec des temps de relaxation variant de  $10^{-6}\text{s}$  à  $150^{\circ}\text{C}$  à  $1\text{s}$  à température ambiante (**figure II.20**). Ces résultats, conjointement à ceux obtenus par diffraction des rayons X (résultats de RX développés dans l'article de Derollez et al [6] et au paragraphe B.2 de ce même chapitre), révèlent que cette phase présente un désordre d'orientation dynamique caractéristique de celui d'une phase plastique.



*Figure II.20 :*

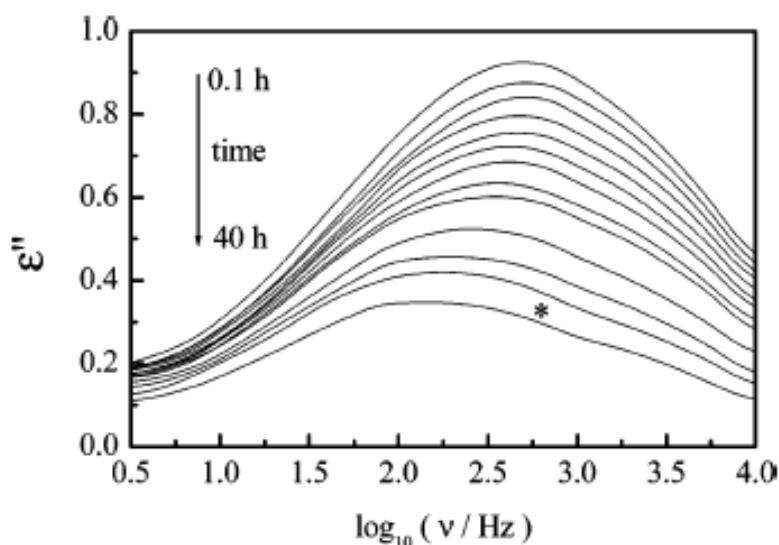
*Parties réelle (a) et imaginaire (b) de la fonction diélectrique isotherme de la caféine sous phase I obtenues pour des températures variant de 423K (150°C) à 283K (10°C) par pas de 10°C d'après [19].*

Le diagramme d'Arrhenius de la phase I révèle une évolution parfaitement arrhenienne des temps de relaxation ; l'extrapolation de cette droite donne une température de  $-13^{\circ}\text{C}$  pour un temps de relaxation de 100s. La température de transition vitreuse est généralement la température pour laquelle le temps de relaxation diélectrique est de l'ordre de 100s. Pour Descamps et al [19], la caféine est un nouvel exemple de composé présentant un état « cristal vitreux ».

Le suivi diélectrique de la phase I métastable, en plus de révéler le ralentissement du basculement dipolaire, a mis en évidence une diminution notable de la permittivité diélectrique quand la température décroît. Cela indique le développement d'une organisation

antiferroelectrique locale des dipôles moléculaires à l'approche de la transition vitreuse (Facteur de Kirkwood  $g \approx 0.15$  à  $T_g$ ).

Au cours d'un vieillissement de la phase I à  $90^\circ\text{C}$  (domaine de stabilité de la phase II), l'amplitude du facteur de perte observé par relaxation diélectrique diminue fortement (**figure II.21**). Après 40 heures, un signal diélectrique d'amplitude 3 fois plus faible que dans la phase I persiste et suggère l'existence d'un désordre d'orientation dynamique dans la phase II également.



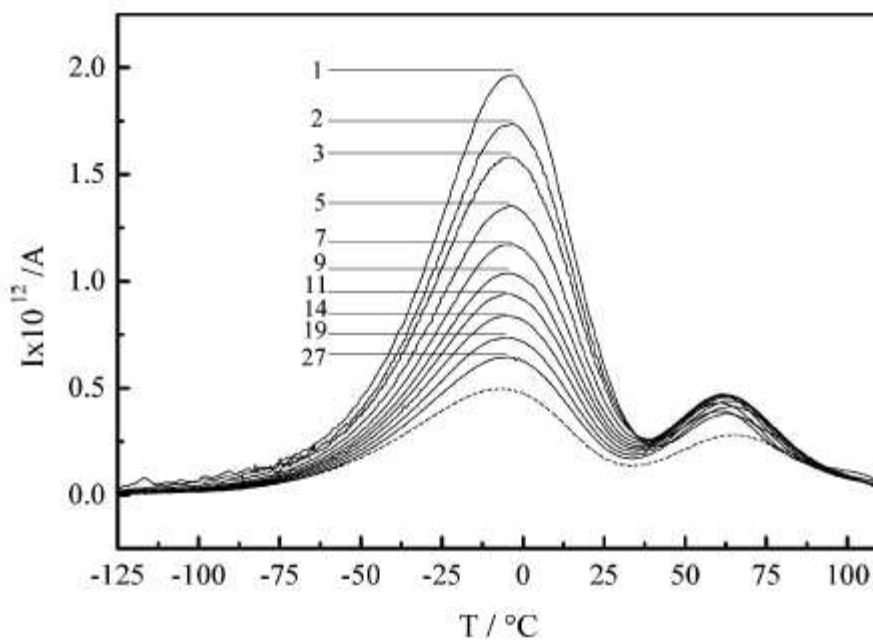
*Figure II.21 :*

*Evolution en temps de la partie imaginaire de la fonction diélectrique pendant une transformation isotherme à  $90^\circ\text{C}$  de I→II (d'après [19])*

Cet article [19] met donc en évidence les points suivants :

- La phase I présente un désordre d'orientation dynamique (encore appelé phase plastique).
- L'état désordonné peut être maintenu à basse température dans une situation métastable.
- Sous un refroidissement profond, la phase I présente vers  $-13^\circ\text{C}$  une transition vitreuse associée au gel des mouvements de réorientation des molécules autour de leur centre de masse.
- La phase II pourrait également présenter un désordre d'orientation dynamique. Les mesures diélectriques montrent que l'amplitude du facteur de perte est beaucoup plus faible dans la phase II que dans la phase I.

La mobilité moléculaire des phases I et II de la caféine a également été étudiée par Moura Ramos et al [20] par courant de dépolérisation thermostimulé (TSDC). Une première expérience présente l'évolution des courbes de relaxation au cours d'une transition de la phase I vers la phase II (**figure II.22**, le protocole expérimental est résumé dans la légende).



*Figure II.22 :*

*Expérience de TSDC au cours d'une transition I→II. Pour chaque courbe les conditions expérimentales sont identiques : champ de polarisation :  $E = 400 \text{ V.mm}^{-1}$  ; température de polarisation :  $T_p = 55^\circ\text{C}$  ; température de gèle :  $T_0 = -125^\circ\text{C}$  ; vitesse de la rampe en température :  $+10^\circ\text{C.min}^{-1}$  ; température final :  $110^\circ\text{C}$ . La courbe en pointillés (de plus faible intensité) correspond à la caféine commerciale (phase II essentiellement). Les lignes continues sont les résultats d'une série de 27 expériences identiques successives dont la 1<sup>er</sup> correspond à de la phase I pure (d'après [20]).*

La courbe 1 correspond à de la phase I pure, la courbe en pointillés (d'intensité la plus faible) correspond à de la caféine commerciale (essentiellement sous phase II). Ces résultats confirment l'existence d'un désordre d'orientation dynamique dans la phase I et semble bien montrer que la phase II est également dynamiquement désordonnée. Deux processus de relaxation sont clairement observés dans les deux phases.

- Le premier, de plus forte intensité, correspond à celui observé en relaxation diélectrique par Descamps et al [19]. Des mesures complémentaires réalisées sur de la phase I toujours par la même technique expérimentale révèlent que cette relaxation est



proéminente à  $-10^{\circ}\text{C}$ , température associée au gel des mouvements de réorientation des molécules. Cette température est proche de celle obtenue par Descamps et al [19], soit  $T_g = -13^{\circ}\text{C}$ .

- Le second, en raison d'une sublimation importante à haute température n'a pas pu être étudié en détail. Son origine n'est pas clairement identifiée, mais les mouvements sembleraient localisés, avec une faible énergie d'activation, et pourraient être attribués à des mouvements hors plan de la molécule de caféine.

Ces deux articles [19-20] révèlent l'existence d'un désordre d'orientation dynamique au sein de la phase I de la caféine. Un processus attribué à la rotation des molécules autour de l'axe c a clairement été identifié. L'existence d'un second processus de relaxation à plus basses fréquences est suggérée par [20], mais ce dernier n'a pas pu être étudié de façon précise. Son origine pourrait être attribuée à des mouvements hors plan de la molécule de caféine. La phase II semble elle aussi présenter un désordre d'orientation.

## **G. Conclusion**

Ce chapitre consacré à la présentation de la caféine résume les différents travaux réalisés sur ce composé, détaille le mode opératoire suivi pour obtenir les phases cristallines étudiées au cours de cette thèse et présente une caractérisation par RMN et rayons X des deux phases anhydres.

Les points suivant ont été mis en évidence:

- La caféine présente deux phases cristallines anhydres énantiotropes notées I et II. La phase II est stable à température ambiante et transite au chauffage vers la phase I.
- La phase I possède un désordre d'orientation dynamique, la molécule de caféine peut occuper 6 orientations préférentielles autour de l'axe c avec la même probabilité. L'existence d'un autre processus de relaxation attribué à des mouvements hors plan de la molécule est suggérée.

- La présence d'un désordre d'orientation est également évoquée au sein de la phase II mais l'amplitude du processus de relaxation semble avoir une amplitude beaucoup plus faible que celui de la phase I.
- Les résultats obtenus en caractérisant par RMN  $^{13}\text{C}$  et rayons X les deux phases anhydres de la caféine sont parfaitement cohérents avec les structures cristallines proposées par Enright et al [7].
- La confrontation des structures cristallographiques des phases I et II a mis en évidence des similitudes entre les deux phases. Les deux structures sont très proches, la phase I est une phase de plus haute symétrie.
- Les mécanismes de transitions de II $\rightarrow$ I et I $\rightarrow$ II bien qu'étudiés de nombreuses fois par diverses techniques expérimentales sont encore mal compris et suscitent de nombreuses interrogations. Ces études suggèrent cependant une forte influence de la cinétique.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse vont donc tenter de répondre aux diverses questions que suscitent ces différents points. Ils vont en particulier s'intéresser à la mobilité moléculaire des phases I et II, ces investigations seront réalisées par RMN et relaxation diélectrique (chapitre III). Le chapitre suivant est consacré à l'étude des transitions entre les deux phases cristallines anhydres de la caféine. Les expériences réalisées vont permettre de proposer des hypothèses pour décrire les mécanismes de transition entre les deux phases et d'étudier le rôle de la dynamique lente dans les cinétiques de transformation. Le chapitre V quant à lui va s'intéresser au broyage et au cryobroyage des phases I et II.

## Références

1. B. A. Weinberg, B. K. Bealer ; The World of Caffeine ; *Routledge* (2002)
2. K. L. Waters, G. D. Beal, *J. Amer. Pharm.*, **35** (1946), 12
3. D. J. Sutor, *Acta Cryst*, **11** (1958), 453
4. H. G. M Edwards, E. Lawson, M. Matas, L. Shields, P. J. York, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2** (1997), 1985
5. H. Bothe, H. K. Cammenga, *Thermochim. Acta*, **40** (1980), 29
6. P. Derollez, N. T. Correia, F. Danede, F. Capet, F. Affouard, J. Levebvre, M. Descamps, *Acta. Cryst. B*, **B61** (2005), 329
7. G. D. Enright, V. V. Terskikh, D. H. Brouwer, J. A. Ripmeester, *Crystal Growth and Design*, **vol 7, n°8** (2007), 1406
8. H. Bothe, H. K. Cammenga, *J. Thermal Anal*, **16** (1979), 267
9. F. Stowasser, C. Lehmann, C. *Acta. Crystallogr.*, **A58**, (2002), (supplement) C265
10. Y. J. Griesser, M. Szlagiewicz, U. Ch. Hofmeier, C. Pitt, S. Cianferani, *J. Therm. Anal, Cal.*, **57** (1999), 45
11. L. Carlucci, A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.*, **11** (2005), 271
12. A. Cesaro, G. Starec, *J. Phys. Chem.*, **84** (1980), 1345
13. M. Epple, H. K. Cammenga, S. M. Sarge, R. Dietrich, V. Balek, *Thermochim. Acta*, **250** (1995), 29
14. V. P. Letho, E. Laine, *Thermochim. Acta*, **317** (1998), 47
15. A. Defossefont, S. L. Randzio, B. Legendre, *Crystal Growth and Design*, **vol 4, n°6** (2004), 1169
16. R. Manduva, V. L. Kett, S. R. Banks, J. Wood, M. Reading, D. Q. M. Craig, *J. of Pharm. Sciences*, **vol 97, n°3** (2008), 1285

17. A.A. Decroix, Etude de la transition solide-solide de la caféine, *DEA Lille 1* (2005)
18. P. R. Muller, U. J. Griesser, *PhantTA7, 7th International Conference/ Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, 07. -11.09.2003 in Innsbruck, Austria*, poster communication
19. M. Descamps, N. T. Correia, P. Derollez, F. Danede, F. Capet, *J. Phys. Chem.B.*, **109** (2005), 16092
20. J. J. Moura Ramos, N. T. Correia, H. P. Diogo, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B.* **110** (2006), 8268

**Chapitre III**  
**Mobilité moléculaire lente dans les  
phases cristallines de la caféine**



<b>A. Mise en évidence des mobilités moléculaires lentes par relaxation diélectrique.....</b>	<b>132</b>
<b>A.1. Phase I : Existence de deux processus lents : <math>A_I</math> et <math>B_I</math>.....</b>	<b>132</b>
Domaine de stabilité de la phase I.....	132
Phase I sous-refroidie.....	134
Analyse des résultats .....	134
<i>Evolution en température de l'intensité du facteur de perte <math>\epsilon''(\nu)</math>.....</i>	<i>134</i>
<i>Ajustement des courbes.....</i>	<i>135</i>
<b>A.2. Phase II : Existence d'un processus lent : <math>A_{II}</math> .....</b>	<b>139</b>
Description des résultats.....	139
Ajustement des courbes et analyse des résultats.....	141
<i>Evolution en température de l'intensité du facteur de perte <math>\epsilon''(\nu)</math>...</i>	<i>141</i>
<i>Discussion de l'existence éventuelle d'un processus <math>B_{II}</math> à plus basses fréquences.....</i>	<i>141</i>
<i>Ajustement des courbes.....</i>	<i>141</i>
<b>A.3. Dépendance en température des temps de relaxation .....</b>	<b>144</b>
<b>A.4. Comparaison de l'intensité des processus de relaxation <math>A_I</math> et <math>A_{II}</math>.....</b>	<b>146</b>
<b>A.5. Influence de la sublimation et de la transformation I→II sur l'intensité du facteur de perte dans les phases anhydres de la caféine.....</b>	<b>148</b>
<b>A.6. Corrélations entre les dipôles, facteur de Kirkwood.....</b>	<b>150</b>
Rappels théoriques sur le facteur de Kirkwood (g).....	150
Détermination du facteur de Kirkwood dans les phases I et II de la caféine.....	151

<b>B. Analyse de la dynamique par RMN, mise en évidence de processus de relaxation supplémentaires.....</b>	<b>153</b>
<b>B.1. Conditions expérimentales .....</b>	<b>153</b>
<b>B.2. Dynamique des phases anhydres de la caféine.....</b>	<b>154</b>
<b>B.3. Dynamique de la phase hydrate de la caféine.....</b>	<b>158</b>
<b>B.4. Dynamique dans des composés voisins de la caféine : la Théophylline et la Xanthine.....</b>	<b>160</b>
<b>C. Confrontation des résultats obtenus par RMN et relaxation diélectrique.....</b>	<b>163</b>
<b>D. Discussion et Conclusion.....</b>	<b>166</b>
<b>D.1. Corrélation entre l'indice de fragilité et la non-exponentialité des relaxations.....</b>	<b>167</b>
Arrangement antiferroélectrique des molécules dans la caféine cristalline anhydre.....	171
<b>D.2. Analyse et interprétation de la dynamique moléculaire.....</b>	<b>173</b>



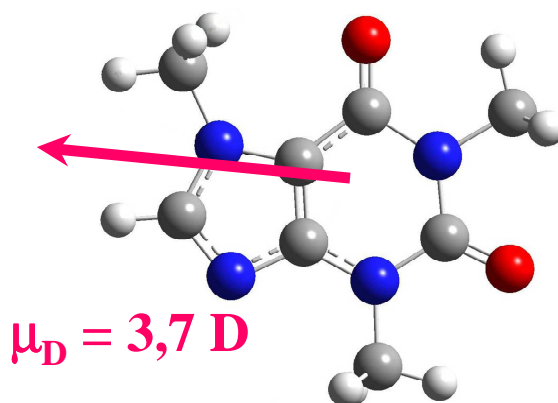
La mobilité moléculaire de la caféine a déjà fait l'objet de plusieurs investigations [1,2]. Une étude par relaxation diélectrique [1] a montré que la phase I sous-refroidie présentait un désordre orientationnel avec des temps de relaxations variant de  $10^{-6}$ s à  $150^{\circ}\text{C}$  à 100s à  $-13^{\circ}\text{C}$ . Cette étude suggère l'existence d'un désordre dynamique dans la phase II. Une analyse par courant de dépolarisation thermostimulé (TSDC) [2] confirme ce résultat et suggère la présence dans les deux phases d'un processus de relaxation supplémentaire à plus basses fréquences pour lequel une étude complète n'a pas pu être réalisée à cause des effets importants de la sublimation intervenant à des températures supérieures à  $140^{\circ}\text{C}$ . De plus, les travaux réalisés sur la transformation de la phase I vers la phase II [3] montrent une cinétique de transition particulièrement lente pouvant être le résultat de l'existence d'un processus dynamique très lent dans la caféine anhydre. Ces divers points détaillés au chapitre II montrent que la mobilité moléculaire de la caféine anhydre est complexe et que sa compréhension nécessite des expériences complémentaires.

Ce chapitre est consacré à une étude détaillée de la mobilité moléculaire des deux phases anhydres de la caféine, réalisée par spectroscopie diélectrique et résonance magnétique nucléaire. Son objectif est de mettre en évidence et de comprendre les processus dynamiques opérants dans la caféine anhydre ce qui permettra par la suite d'étudier leur rôle dans les cinétiques de transformation. La section A présente les résultats obtenus par spectroscopie diélectrique sur la phase I de la caféine ; une telle investigation directe de la phase I n'avait pu être menée jusqu'alors. Le domaine de fréquence accessible par notre instrument ne permettant pas d'observer l'intégralité des processus dynamiques dans le domaine de stabilité de la phase I, la phase I sous-refroidie est également analysée permettant une analyse complète des processus de relaxation. Cette section s'intéresse ensuite à la mobilité moléculaire de la phase II. Les temps de relaxation pour les différents processus mis en évidence, obtenus après un ajustement des résultats, sont reportés dans un diagramme d'Arrhenius. Les intensités des processus dynamiques obtenus pour les phases I et II de la caféine sont ensuite comparées. La sublimation intervenant pour des températures supérieures à  $100^{\circ}\text{C}$  ainsi que la transformation lente de la phase I vers la phase II pouvant fausser les résultats obtenus, leur influence sera discutée au paragraphe suivant. La section B présente les résultats de l'étude de la dynamique par RMN des deux phases anhydres de la caféine ainsi que ceux de la caféine hydrate, cette dernière n'ayant pas pu être étudiée par relaxation diélectrique puisqu'elle se déshydrate à température ambiante. La dynamique moléculaire va être également étudiée par RMN pour deux composés similaires à la caféine : la théophylline et la xanthine. La différence entre ces trois molécules est le nombre de leurs groupements  $\text{CH}_3$ .

Les résultats obtenus par relaxation diélectrique et RMN sont confrontés dans la section C ce qui permettra de confirmer l'intérêt de la mesure du temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$  pour l'étude de la dynamique des mouvements lents par RMN et la présence d'un autre mouvement dans la caféine anhydre sera envisagée. La section D conclura l'ensemble de ce chapitre.

## **A. Mise en évidence des mobilités moléculaires lentes par relaxation diélectrique**

Le moment dipolaire permanent ( $\mu_D=3.70$  Debye) résultant de la faible symétrie de la molécule de caféine [4], fait de la relaxation diélectrique une technique particulièrement adaptée à l'étude de la mobilité moléculaire de ce composé dans ces différentes phases. Le moment dipolaire de la molécule est schématisé sur la **figure III.1**.



*Figure III.1 :*

*Représentation schématique du moment dipolaire de la molécule de caféine, représenté par une flèche sur la figure.*

### **A.1. Phase I : Existence de deux processus lents : A<sub>I</sub> et B<sub>I</sub>**

#### **➤ Domaine de stabilité de la phase I**

La **figure III.2** représente l'évolution des parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique complexe  $\epsilon'(v)$  et  $\epsilon''(v)$  en fonction du logarithme de la fréquence. Les spectres ont été enregistrés de 188°C à 150°C par paliers de 2°C, dans le domaine de stabilité de la phase I. La durée du balayage en fréquence pour une isotherme est de 25 minutes, et le temps d'équilibre entre deux températures est de 5 minutes. Dans le domaine de température étudiée, une sublimation forte se produit, ses effets seront discutés au paragraphe III.A.5. Aucune

conductivité ne se manifeste dans le domaine de température et de fréquence étudié, il est probable qu'elle apparaisse à des fréquences plus basses.

Deux processus de relaxation sont clairement observés : le processus haute fréquence qui sera noté  $A_I$  par la suite et un processus de relaxation d'intensité beaucoup plus importante qui apparaît à plus basse fréquence (noté  $B_I$ ). Suite à une diminution de la température une décroissance du facteur de perte est également observée. La limite dans les basses fréquences de l'analyseur diélectrique ne permet pas d'observer correctement l'évolution de  $\epsilon_s$ , par la suite les analyses porteront essentiellement sur l'évolution de  $\Delta\epsilon$  obtenue après un ajustement du facteur de perte par une loi d'Havriliak-Negami (cf. §I.B.4).

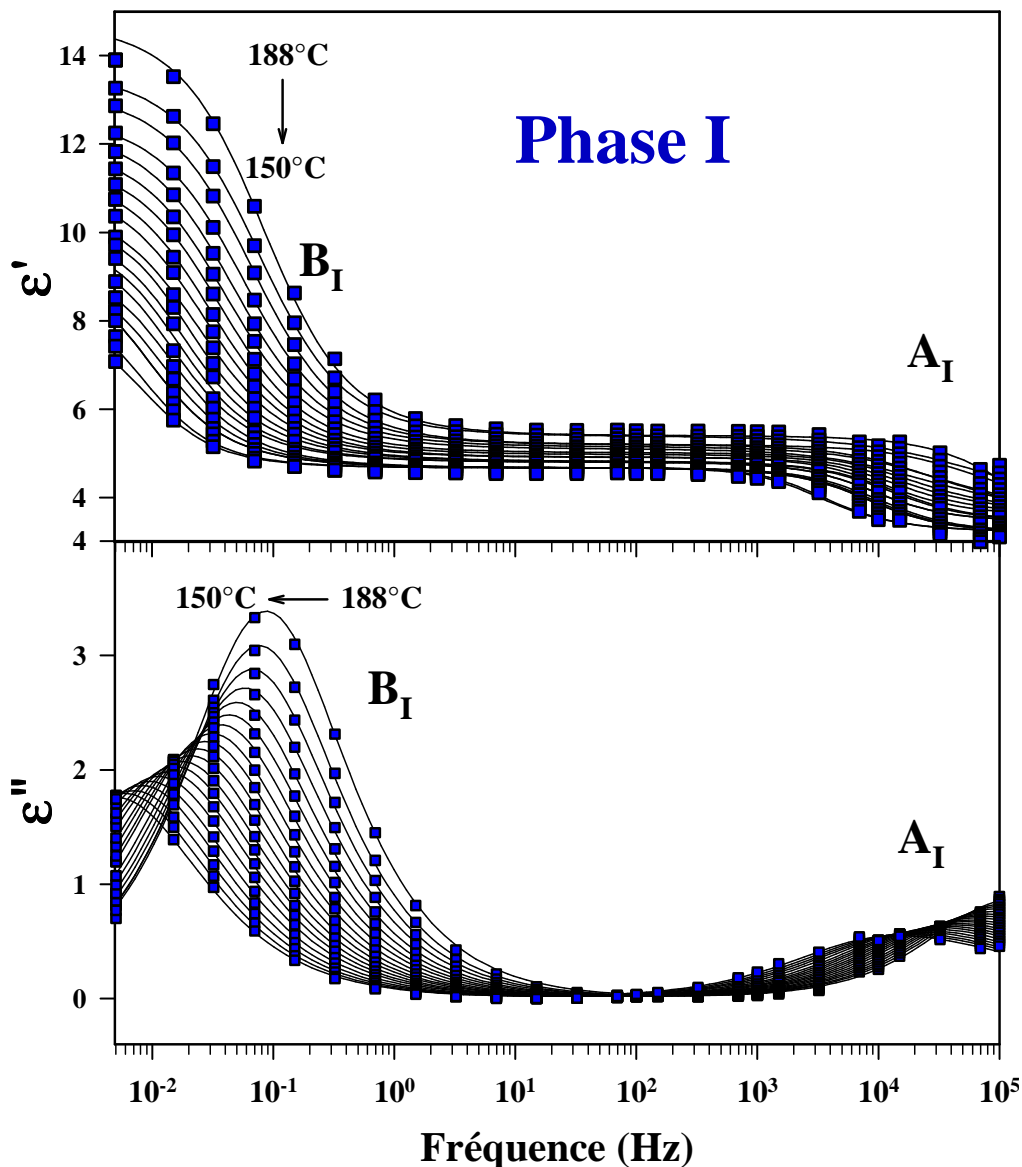


Figure III.2 :

Parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique de la caféine sous phase I. Les points expérimentaux ont été enregistrés au cours d'isothermes variant de 188°C à 150°C (domaine de stabilité de la phase I) par paliers de 2°C. Les ajustements des spectres ont été réalisés sur une loi d'Havriliak-Negami.

### ➤ Phase I sous-refroidie

Dans le domaine de stabilité de la phase I il est impossible de caractériser parfaitement le processus  $A_I$  à cause de la limite dans les hautes fréquences ( $10^5$  Hz) de l'analyseur diélectrique. Il a été possible de suivre l'évolution de ce processus dans le domaine de sous-refroidissement de la phase I (cf § II.C.2), cela a offert la possibilité de l'analyser plus précisément. La **figure III.3** représente les évolutions de la permittivité et du facteur de perte enregistrées sur le même échantillon pour des températures variant de  $125^\circ\text{C}$  à  $55^\circ\text{C}$  par paliers de  $5^\circ\text{C}$ . La durée du balayage en fréquence pour une isotherme est de 18 minutes, et le temps d'équilibre entre deux températures est de 5 minutes. Une baisse de l'amplitude du signal avec la température est également observée. Aux températures étudiées, il n'est pas possible d'observer le processus  $B_I$ , situé à des fréquences trop basses pour être détecté par notre appareil de mesure.

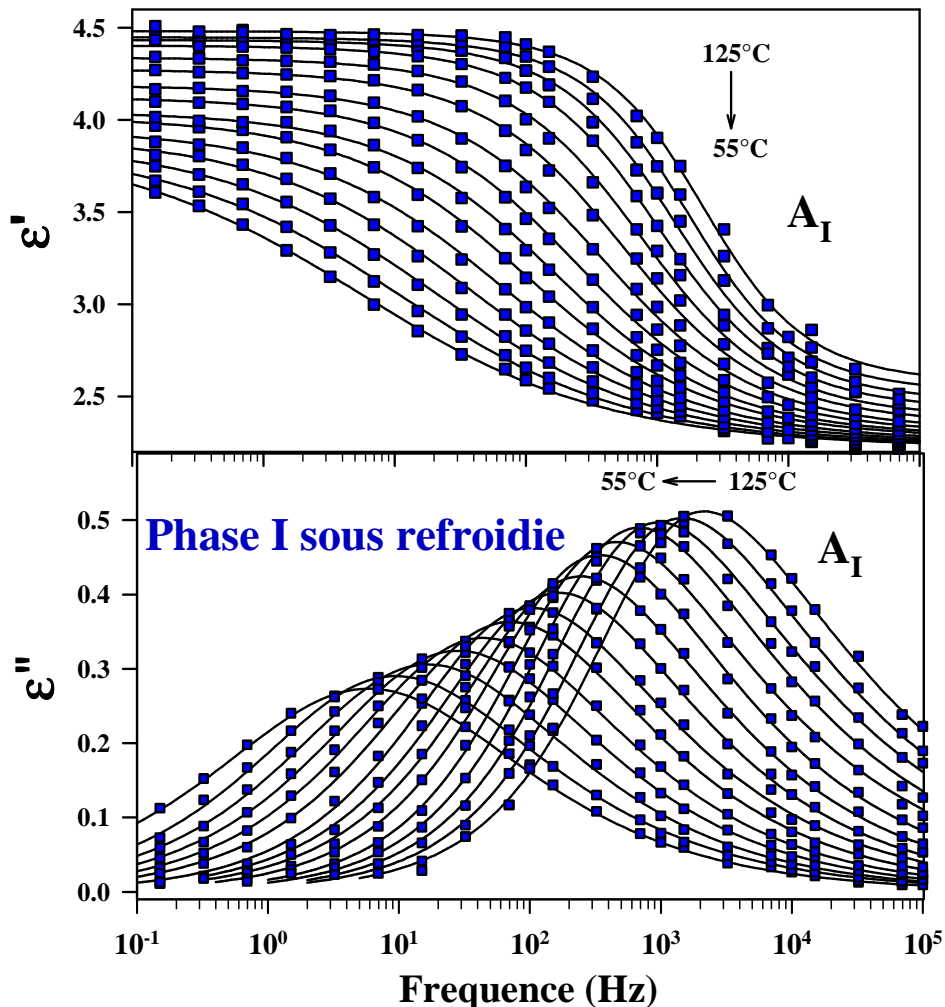


Figure III.3 :

Parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique du processus  $A_I$  de la caféine sous phase I sous refroidie. Les points expérimentaux ont été enregistrés au cours d'isothermes variant de  $125^\circ\text{C}$  à  $55^\circ\text{C}$  par paliers de  $5^\circ\text{C}$ . Les ajustements des spectres ont été réalisés sur une loi d'Havriliak-Negami.

➤ **Analyse des résultats**

▪ **Evolution en température de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$**

Dans la phase I et dans la phase I sous-refroidie, lorsque la température décroît, une diminution de l'intensité du facteur de perte est observée. Une étude précise de cette évolution dans le domaine de stabilité de la phase I est difficile car dans cette gamme de température la caféine se sublime aisément (cf. §II.C.3) induisant une perte de masse de l'échantillon qui est susceptible d'entraîner une diminution de l'intensité du signal. Une telle diminution au cours des balayages successifs est visible en phase I au niveau du signal  $A_I$  et  $B_I$ . Il se pose alors la question de savoir si la diminution observée est entièrement attribuable à la sublimation ou si elle est aussi plus ou moins partiellement due à un facteur intrinsèque au processus de relaxation. De plus, il n'y a pas de recouvrement des  $\epsilon_\infty$  pour le processus  $B_I$ , ce qui semble bien affirmer l'existence d'une forte contribution de la sublimation.

Dans le domaine de température de la phase I sous-refroidie, la sublimation étant très faible, elle ne peut en aucun cas influencer l'allure du signal. Par contre, bien que la phase I puisse être maintenue dans un état métastable à des températures inférieures à la température de transition de II→I, une faible quantité de caféine en phase I va tout de même transiter vers la phase II au cours de l'expérience. Il n'est pas à exclure que cette transformation puisse jouer un rôle dans l'évolution de l'intensité du facteur de perte.

L'influence de la sublimation et de la transformation I→II sur l'intensité du facteur de perte sera discutée en détail au paragraphe A.5.

▪ **Ajustement des courbes**

Les spectres associés au processus  $B_I$  sont symétriques contrairement à ceux à du processus  $A_I$  tel que l'on peut l'observer dans la phase I sous-refroidie. La largeur à mi-hauteur des processus  $A_I$  et  $B_I$  est supérieure aux 1,14 décades prévues par le modèle de Debye (§I.B.4). Ces résultats montrent que les relaxations ne sont pas monoexponentielles [5], le processus de relaxation  $A_I$  doit être décrit soit par une distribution des temps de relaxation (distribution de Havriliak-Negami), soit par l'exponentielle étirée de Kohlrausch-Williams-Watts (KWW) (cf § I.B.4) alors que le processus  $B_I$ , symétrique, ne peut être décrit que par la distribution de Cole et Cole (cas particulier de la distribution de Havriliak-Negami avec  $\beta_{HN}=1$ , cf §I.B.4)

### Ajustement d'Havriliak-Negami

L'ajustement Havriliak-Negami permet de localiser le temps caractéristique des relaxations  $\tau_{\max} = 1/(2\pi\omega_{\max})$  et le temps de relaxation  $\tau_{\text{HN}}$  défini dans la formule **I.42** (§I.B.4) (on retrouve évidemment  $\tau_{\max} = \tau_{\text{HN}}$  pour  $\beta_{\text{HN}} = 1$ ). La dépendance en température des temps de relaxation déduit de l'ajustement est étudiée dans la section A.3.

Les ajustements des résultats expérimentaux sur la loi d'Havriliak-Negami sont reportés en traits pleins sur les **figures III.2** et **III.3**. Les trois paramètres variables permettent un ajustement en parfaite adéquation avec les résultats expérimentaux. Les paramètres  $\tau_{\max}$ ,  $\tau_{\text{HN}}$ ,  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  sont reportés pour quatre températures dans le **tableau III.1**. Pour le processus  $B_I$ , on retrouve  $\beta_{\text{HN}} = 1$ , ce qui correspond bien à une distribution de Cole et Cole.

Température (°C)		$\tau_{\max}$ (s)	$\tau_{\text{HN}}$ (s)	$\alpha_{\text{HN}}$	$\beta_{\text{HN}}$
<b>Processus <math>B_I</math> (Phase I)</b>	188	1,83		0,81	1
	176	4,28		0,80	1
	164	10,41		0,78	1
	150	31,56		0,76	1
<b>Processus <math>A_I</math> (Phase I sous-refroidie)</b>	125	$7,40 \cdot 10^{-5}$	$1,94 \cdot 10^{-4}$	0,76	0,44
	100	$4,63 \cdot 10^{-4}$	$9,43 \cdot 10^{-4}$	0,71	0,57
	75	$3,58 \cdot 10^{-3}$	$5,43 \cdot 10^{-3}$	0,61	0,76
	55	$2,71 \cdot 10^{-2}$	$3,51 \cdot 10^{-2}$	0,53	0,86

*Tableau III.1 :*

*Paramètres d'ajustement pour quatre températures des courbes de relaxation diélectrique de la phase I de la caféine sur la loi de Havriliak-Negami. Les paramètres du processus  $B_I$  sont obtenus dans le domaine de stabilité de la phase I et ceux du processus  $A_I$  sur de la phase I sous-refroidie.*

Les évolutions en température des paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  obtenus pour les processus à  $A_I$  et  $B_I$  sont présentés **figure III.4**.

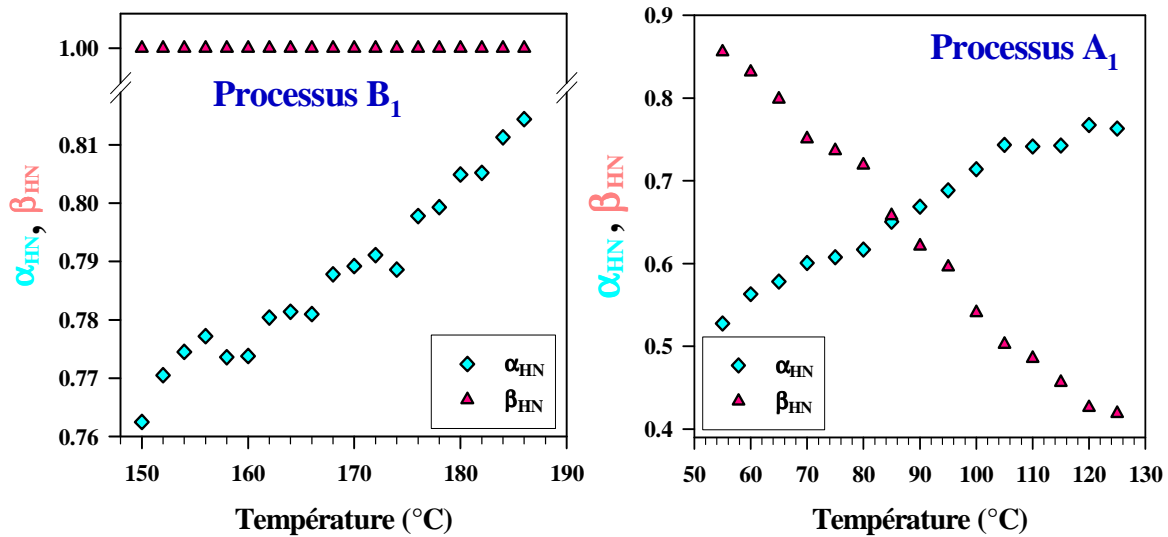


Figure III.4 :

Evolution en température des paramètres  $\alpha_{HN}$  et  $\beta_{HN}$  obtenus par ajustement sur la loi d'Havriliak-Negami des processus  $A_1$  et  $B_1$  de la phase I. Les paramètres du processus  $B_1$  sont obtenus dans le domaine de stabilité de la phase I et ceux du processus  $A_1$  sur de la phase I sous-refroidie.

Les paramètres  $\alpha_{HN}$  et  $\beta_{HN}$  traduisent respectivement l'élargissement et l'asymétrie des courbes de  $\epsilon''(\nu)$  par rapport à la relaxation exponentielle du modèle de Debye. Leurs valeurs sont inférieures à l'unité, traduisant ainsi la non exponentialité des relaxations.

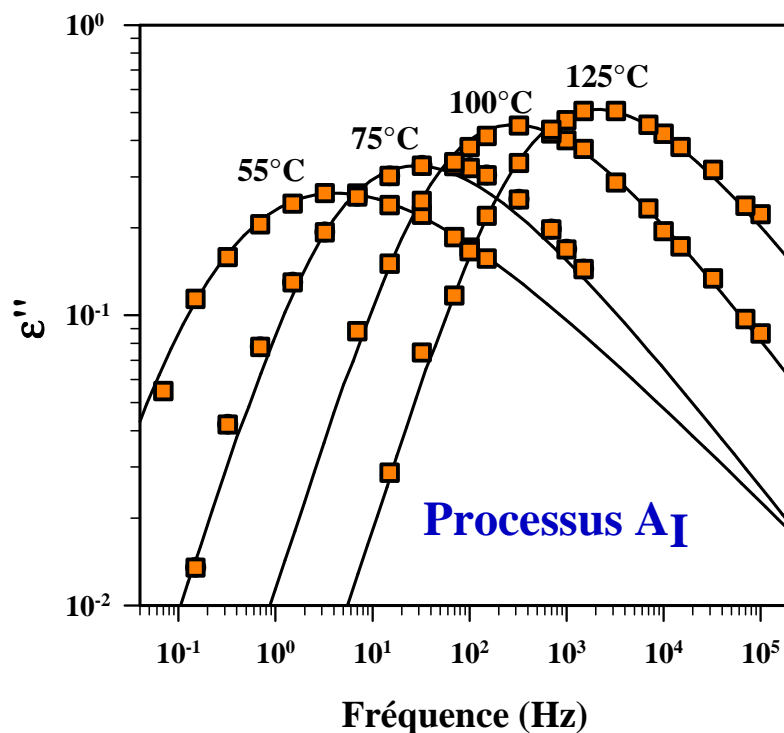
- **Pour le processus  $B_1$ ,**  $\beta_{HN}$  est constant et égale à 1. La distribution des temps de relaxation est symétrique quelque soit la température, elle suit ici le modèle de Cole et Cole (§I.B.4 équation I.41). La valeur du paramètre  $\alpha_{HN}$  diminue avec la température : les courbes s'élargissent, il y a une forte distribution des temps de relaxation. Il faut rappeler que la sublimation forte intervenant à hautes températures entraîne certainement une diminution de l'intensité de  $\epsilon''(\nu)$  particulièrement aux basses fréquences, c'est-à-dire là où le temps d'exposition est le plus long. Si la sublimation intervenait fortement sur la forme des courbes de  $\epsilon''(\nu)$ , elle induirait une augmentation de l'asymétrie, ce qui montre bien que la symétrie du processus  $B_1$  est réelle et n'est en aucun cas une conséquence de la sublimation.
- **Pour le processus  $A_1$ ,** une diminution de la température entraîne une diminution du paramètre  $\alpha_{HN}$  et une augmentation du paramètre  $\beta_{HN}$ , ce qui indique que les courbes s'élargissent et deviennent plus symétriques.

L'évolution en température des paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  donne une information globale sur l'allure des relaxations, mais ne permet pas de caractériser de façon précise leur non-exponentialité. Les résultats, pour le processus  $A_I$ , sont donc analysés également par une autre méthode: l'expression de Kohlrausch-Williams-Watts.

#### *Expression de Kohlrausch-Williams-Watts*

L'expression de Kohlrausch-Williams-Watts (§I.B.3 équation I.30) utilise directement la forme de la fonction réponse de l'échantillon puisqu'elle permet de fournir directement les paramètres  $\beta_{\text{KWW}}$  (traduisant la non-exponentialité) et  $\tau_{\text{KWW}}$ .

La **figure III.5** montre les ajustements réalisés sur le processus  $A_I$  de la phase I de la caféine.



*Figure III.5 :*

*Ajustement du processus de relaxation  $A_I$  de la phase I de la caféine sur la fonction de relaxation de Kohlrausch-Williams-Watts, étudié dans la phase I sous-refroidie*

Les résultats expérimentaux s'ajustent bien avec les courbes théoriques, tout du moins dans le domaine de fréquence étudié. Les paramètres obtenus sont reportés dans le **tableau III.2**.



Température (°C)		$\tau_{\text{KWW}}$ (s)	$\beta_{\text{KWW}}$
<b>Pic A<sub>I</sub></b>	125	$5,65 \cdot 10^{-5}$	0,45
<b>(Phase I sous-refroidie)</b>	100	$4,00 \cdot 10^{-4}$	0,45
	75	$4,00 \cdot 10^{-3}$	0,43
	55	$2,52 \cdot 10^{-2}$	0,34

*Tableau III.2 :*

*Paramètres d'ajustement des courbes de relaxation diélectrique du processus A<sub>I</sub> de la phase I de la caféine obtenus par l'expression de Kohlrausch-Williams-Watts*

Le  $\beta_{\text{KWW}}$  des relaxations associé au processus A<sub>I</sub> diminue avec la température (0,45 (125°C) → 0,34 (55°C)) ; les relaxations sont fortement non-exponentielles. Cela semble traduire que les corrélations dynamiques se développent à basse température.

## **A.2. Phase II : Existence d'un processus lent : A<sub>II</sub>**

Cette section présente une étude de la mobilité moléculaire de la phase II. L'échantillon de phase II utilisé est obtenu à l'aide de caféine initialement purifiée placée 12 mois à 90°C, soit dans le domaine de température où la transition I→II est plus rapide (cf. §II.C.2).

### **➤ Description des résultats**

La **figure III.6** représente l'évolution des parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique complexe en fonction du logarithme de la fréquence. Les spectres ont été enregistrés de 30°C à 130°C par paliers de 2°C, dans le domaine de stabilité de la phase II. La durée du balayage en fréquence pour une isotherme est de 25 minutes, et le temps d'équilibre entre deux températures est de 5 minutes.

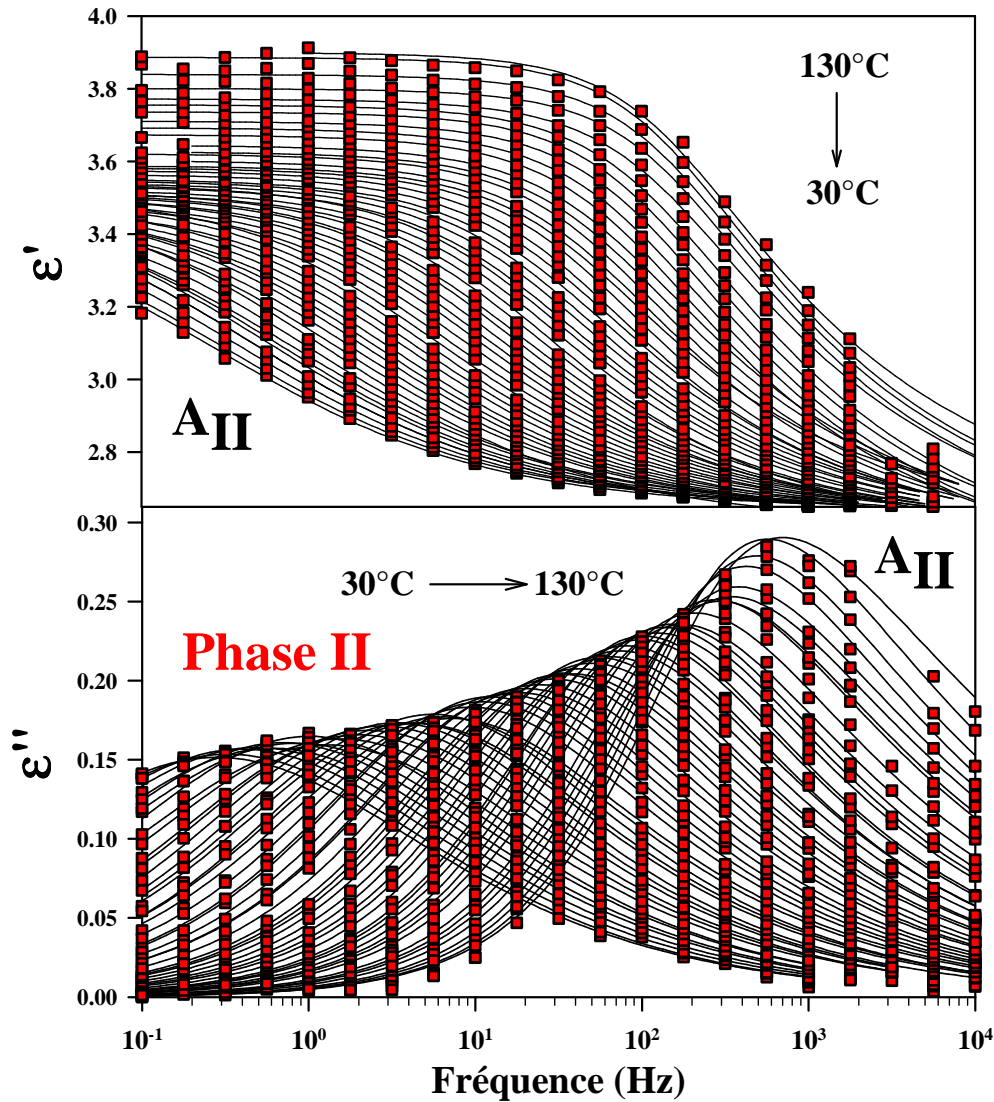


Figure III.6 :

Parties réelle et imaginaire de la permittivité diélectrique de la caféine sous phase II. Les points expérimentaux ont été enregistrés au cours d'isothermes variant de 30°C à 130°C (domaine de stabilité de la phase II) par paliers de 2°C. Les ajustements des spectres ont été réalisés sur une loi d'Havriliak-Negami.

Un processus de relaxation est observé. Il se situe dans le même domaine de fréquence où le processus  $A_I$  a été observé et sera noté  $A_{II}$ .

Les courbes de relaxation diélectrique  $\epsilon''(\nu)$  ne sont pas symétriques et leur largeur à mi-hauteur s'écarte des 1,14 décades du modèle de Debye. La relaxation peut donc être décrite soit par la distribution de Havriliak-Negami soit par l'exponentielle étirée de Kohlrausch-Williams-Watts

➤ **Ajustement des courbes et analyse des résultats**

▪ **Evolution en température de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon(v)$**

Dans la phase II, comme dans la phase I et dans la phase I sous-refroidie, lorsque la température diminue, une baisse de l'amplitude du facteur de perte est observée. Dans le domaine de température étudié, la sublimation devient très faible en dessous de 100°C et ne va donc pas influencer l'allure du signal. De plus les expériences sont réalisées dans le domaine de stabilité de la phase II, aucune transformation de phase ne va donc perturber nos mesures. La décroissance de l'intensité du facteur de perte avec la température est une propriété intrinsèque de l'échantillon.

▪ **Discussion de l'existence éventuelle d'un processus  $B_{II}$  à plus basses fréquences**

Contrairement aux résultats obtenus lors de l'étude de la phase I, les courbes de relaxation diélectriques obtenues sur la phase II ne révèlent aucun processus de relaxation à plus basses fréquences. Cependant il semble que l'existence d'un tel processus a été révélée par Moura Ramos et al [2]. Ce processus étant observé dans la phase I à des fréquences inférieures à 1Hz pour des températures supérieures à 150°C et les spectres se décalant vers les basses fréquences quand la température diminue il ne peut être observé par notre appareil de mesure dans le domaine de stabilité de la phase II. En effet, la limite dans les basses fréquences de l'appareil de relaxation diélectrique est de 0,03Hz (cf. §I.B.4).

▪ **Ajustement des courbes**

*Ajustement d'Havriliak-Negami*

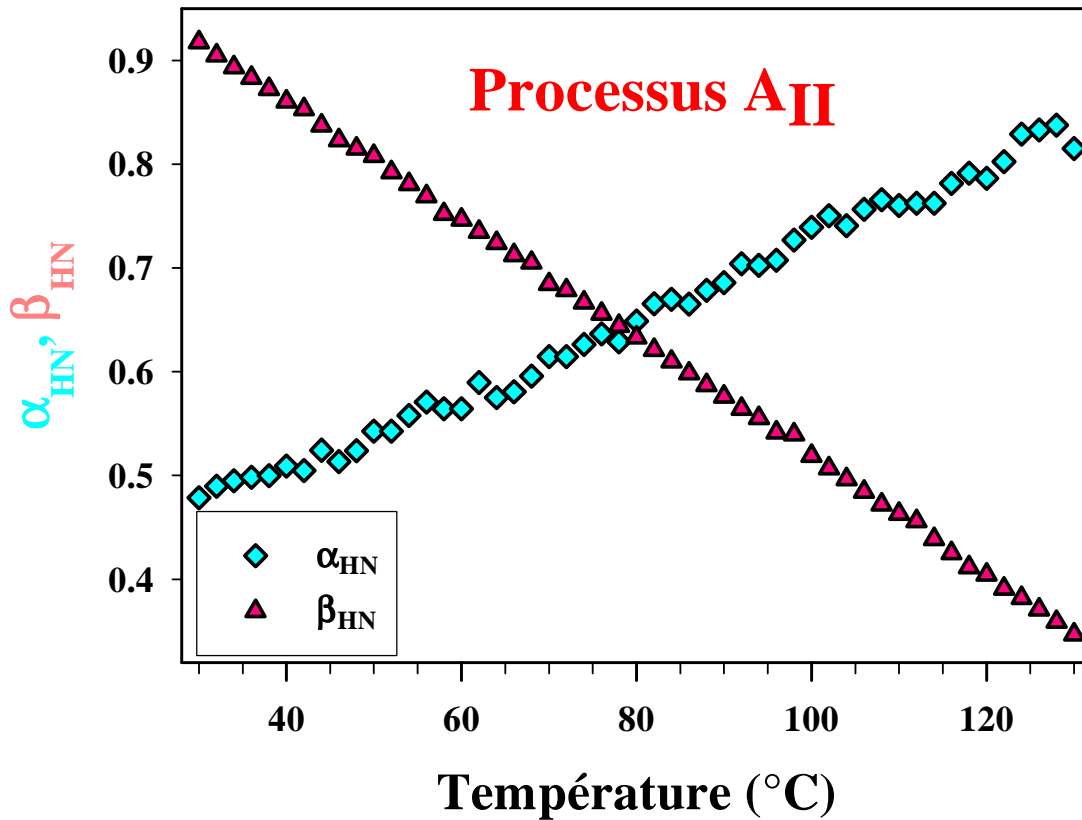
Les ajustements des résultats expérimentaux sur la loi d'Havriliak-Negami sont reportés en traits pleins sur la **figure III.6**. Les paramètres  $\tau_{max}$ ,  $\tau_{HN}$ ,  $\alpha_{HN}$  et  $\beta_{HN}$  sont reportés pour quatre températures dans le **tableau III.3**.

Température (°C)		$\tau_{max}$ (s)	$\tau_{HN}$ (s)	$\alpha_{HN}$	$\beta_{HN}$
<b>Pic <math>A_{II}</math> Phase II</b>	36	0,33	0,41	0,50	0,88
	66	$2,19 \cdot 10^{-2}$	$3,77 \cdot 10^{-2}$	0,58	0,71
	96	$2,14 \cdot 10^{-3}$	$4,65 \cdot 10^{-3}$	0,71	0,54
	126	$3,27 \cdot 10^{-4}$	$9,16 \cdot 10^{-4}$	0,83	0,37

*Tableau III.3 :*

*Paramètres d'ajustement des courbes de relaxation diélectrique de la phase II de la caféine sur la loi de Havriliak-Negami.*

Les évolutions en température des paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  obtenus de l'ajustement de Havriliak-Negami pour le processus à  $A_{\text{II}}$  sont présentées **figure III.7**.



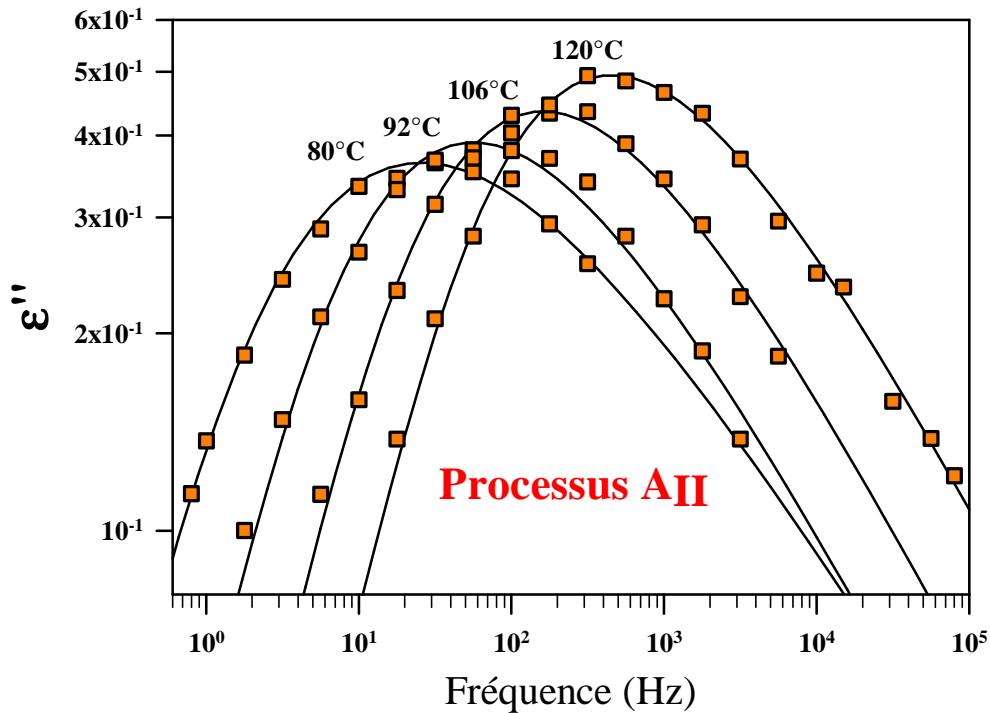
*Figure III.7 :*

*Evolution en température des paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  obtenus par ajustement sur la loi d'Havriliak-Negami du processus  $A_{\text{II}}$  de la phase II.*

L'évolution en température des paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  est proche de celle observée pour les paramètres du processus de relaxation  $A_{\text{I}}$  de la phase I. Une augmentation de la température entraîne une augmentation du paramètre  $\alpha_{\text{HN}}$  et une diminution du paramètre  $\beta_{\text{HN}}$  : les courbes deviennent plus étroites et moins symétriques.

#### *Expression de Kohlrausch-Williams-Watts*

De la même façon que pour la phase I, les courbes associées au processus  $A_{\text{II}}$  sont ajustées à l'aide de l'expression de Kohlrausch-Williams-Watts afin de caractériser plus précisément la non-exponentialité des relaxations. Les résultats de ces ajustements sont présentés pour quatre températures sur la **figure III.8**.



*Figure III.8 :*

*Ajustements des relaxations de la phase II de la caféine sur la fonction de relaxation de Kohlrausch-Williams-Watts*

Les résultats obtenus sont reportés dans le **tableau III.4**.

Température (°C)		$\tau_{\text{KWW}}$ (s)	$\beta_{\text{KWW}}$
<b>Pic A<sub>II</sub></b> <b>Phase II</b>	80	$4,28 \cdot 10^{-3}$	0,38
	92	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,44
	106	$7,11 \cdot 10^{-4}$	0,45
	120	$2,52 \cdot 10^{-4}$	0,45

*Tableau III.4 :*

*Paramètres d'ajustements des courbes de relaxation diélectrique de la phase II de la caféine obtenus par l'expression de Kohlrausch-Williams-Watts.*

Les valeurs du paramètre  $\beta_{\text{KWW}}$  montrent bien la non-exponentialité des relaxations. Comme pour les relaxations A<sub>I</sub> de la phase I, cette non-exponentialité est plus importante quand la température diminue, indiquant l'augmentation des corrélations entre les molécules.

### A.3. Dépendance en température des temps de relaxation

L'ajustement d'Havriliak-Negami donne accès à deux valeurs de temps de relaxation :  $\tau_{\max} = 1/(2\pi\omega_{\max})$  et  $\tau_{\text{HN}}$  défini dans l'expression I.42 (§I.B.4). Les paramètres  $\alpha_{\text{HN}}$  et  $\beta_{\text{HN}}$  étant différents pour chaque température, les temps de relaxations  $\tau_{\text{HN}}$  ne sont pas comparables les uns par rapport aux autres. La **figure III.9** représente donc la dépendance en température du temps caractéristique le plus probable de la relaxation  $\tau_{\max}$  obtenu pour les différents processus dynamiques des phases I et II de la caféine.

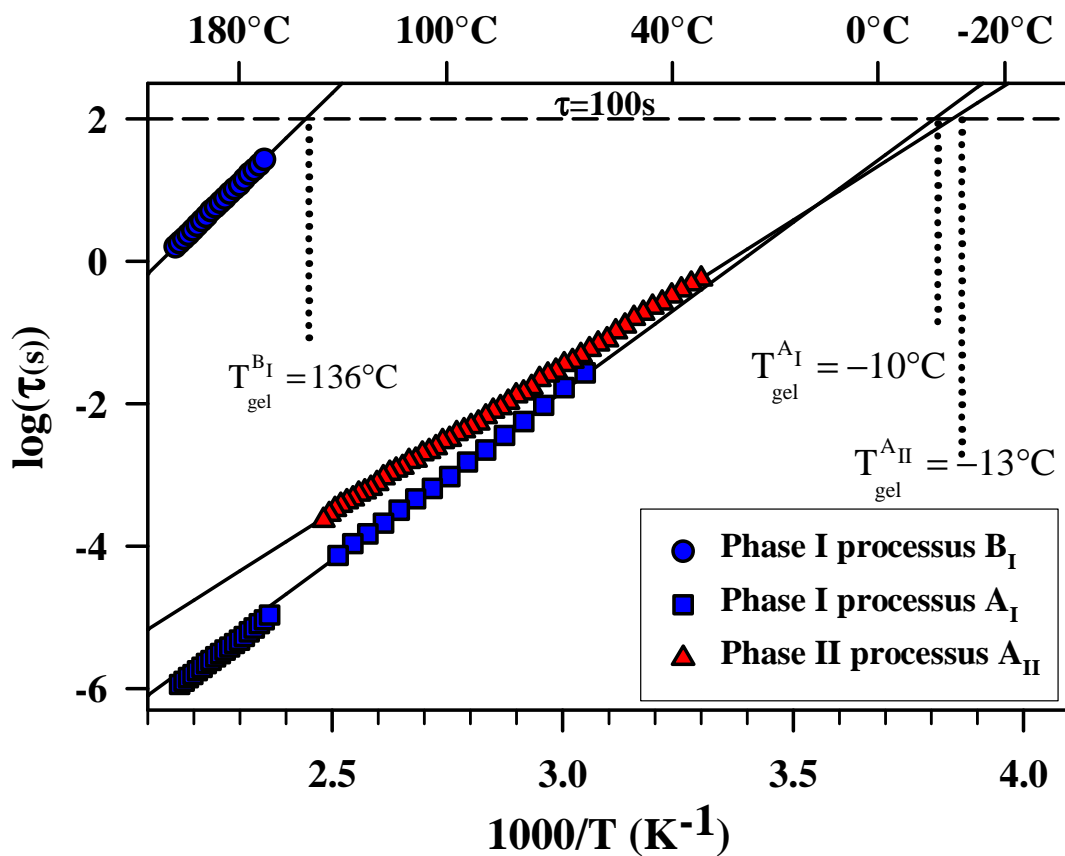


Figure III.9 :

Dépendance en température du temps caractéristique le plus probable de la relaxation  $\tau_{\max}$  obtenu pour les différents processus dynamiques des phases I et II de la caféine. Les courbes représentent l'ajustement des résultats expérimentaux sur la loi d'Arrhenius. La droite en tirets représente la valeur de  $\tau = 100$  s.

La dépendance en température des temps de relaxation des phases I et II suit la loi d'Arrhenius présenté au chapitre I (§I.B.3 équation I.31). Les paramètres  $\tau_0$  et  $E_a$  obtenus après un ajustement selon cette loi sont donnés dans le **tableau III.5**.

Les temps de relaxations obtenus et l'ajustement par la loi d'Arrhenius permet de montrer que le processus dynamique  $A_I$  correspond à celui étudié par Descamps et al [1]. Moura Ramos et al [2] suggère l'existence d'un autre processus de relaxation, en raison d'une sublimation importante il n'a pas pu être étudié en détail, mais il est fort probable qu'il corresponde au processus  $B_I$  observé par relaxation diélectrique.

Le diagramme d'Arrhenius permet d'accéder directement à la température pour laquelle le mouvement gèle à l'échelle de temps de l'observateur, conventionnellement définie comme la température à laquelle le temps de relaxation  $\tau$  vaut 100s. La valeur de  $\tau=100s$  est signalée par une droite en tirets sur la **figure III.6**. Dans la phase I, le mouvement  $A_I$  gèle à  $T_{gel}^{A_I} = -10^\circ C$  ; ce résultat est en accord avec les études antérieures [1,2]. Le mouvement de la phase II gèle à une température très proche :  $T_{gel}^{A_{II}} = -13^\circ C$ . Pour la relaxation  $B_I$  de la phase I la température pour laquelle  $\tau=100s$  est beaucoup plus élevée :  $T_{gel}^{B_I} = 136^\circ C$  (ces valeurs sont résumées dans le **tableau III.5**).

Le **tableau III.5** regroupe également les différents indices de fragilité  $m$  représentant la pente à  $T_{gel}$  de la courbe d'évolution du temps de relaxation  $\tau(T)$  dans un diagramme d'Arrhenius en échelle  $T_{gel}/T$  (§ I.B.3). La dépendance en température des temps de relaxation des phases I et II suit la loi d'Arrhenius et les valeurs de  $m$  obtenues sont très faibles ( $\approx 16$ ).

	Processus ( $A_I$ et $A_{II}$ )				Processus ( $B_I$ )			
	$\tau_0$ (s)	Ea (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$T_{gel}A$ (°C)	m	$\tau_0$ (s)	Ea (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$T_{gel}B$ (°C)	m
<b>Phase I</b>	$9,7 \cdot 10^{-17}$	90,5	-10	19,4	$3,1 \cdot 10^{-14}$	122	136	16
<b>Phase II</b>	$1,5 \cdot 10^{-14}$	78,8	-13	16	-	-	-	-

*Tableau III.5 :*

*Paramètres des processus dynamiques de la caféine (des phases I et II) obtenus après un ajustement des courbes des temps de relaxation.*

Les indices de fragilité  $m$  des processus  $A_I$  et  $A_{II}$  correspondent à ceux des systèmes vitrifiables qualifiés de fort dans la classification d'Angell (§ I.B.3).

#### **A.4. Comparaison de l'intensité des processus de relaxation $A_I$ et $A_{II}$**

La phase I de la caféine présente un désordre d'orientation dynamique, les résultats présentés ci-dessus supposent que la phase II est également le siège d'un désordre dynamique. La phase I présente deux processus de relaxation bien distincts à hautes et basses fréquences ( $A_I$  et  $B_I$  respectivement) alors que les conditions expérimentales ne permettent d'observer qu'un seul processus de relaxation dans la phase II (noté  $A_{II}$ ), situé dans la même gamme de fréquence que le processus  $A_I$  de la phase I. De plus, les évolutions des paramètres  $\alpha_{HN}$  et  $\beta_{HN}$  obtenus après un ajustement par la loi d'Havriliak-Negami sont similaires, il est donc logique de supposer que les processus de relaxation  $A_I$  et  $A_{II}$  correspondent à un mouvement des dipôles similaire dans les deux phases.

Les résultats présentés aux paragraphes A.1, A.2 et A.3 permettent de comparer la non-exponentialité des processus relaxations et leurs temps caractéristiques mais ne permettent pas de comparer leurs intensités. En effet, bien que les pastilles de caféine utilisées dans les expériences de relaxation diélectrique soient réalisées exactement de façon équivalente (même quantité de produit, même force de compression, même épaisseur), l'échantillon utilisé pour caractériser la relaxation  $A_I$  de la phase I sous-refroidie est d'abord resté une dizaine d'heures dans le domaine de stabilité de la phase I (cf **figure III.2**) soit à des températures où la caféine se sublime aisément. Les spectres de relaxation diélectrique du pic  $A_I$  de la phase I et du pic  $A_{II}$  de la phase II n'ont donc pas été réalisés avec la même quantité de caféine ; l'amplitude du signal étant proportionnelle au nombre de dipôles qui relaxent cette dernière ne peut donc pas être comparée pour les relaxations des phases I et II telles qu'elles apparaissent sur les figures III.3 et III.6 respectivement.

Afin de comparer les intensités des processus de relaxation  $A_I$  et  $A_{II}$  des phases I et II, la transition I $\rightarrow$ II est suivie par relaxation diélectrique de façon isotherme. De la caféine initialement en phase I est vieillie pendant une semaine à 90°C, soit à une température



appartenant au domaine de stabilité de II et où la transition II→I est plus rapide (§II.C.2). La **figure III.10** représente l'évolution en fréquence du facteur de perte  $\epsilon''(\omega)$  au temps  $t=0$  de l'expérience (c'est-à-dire le processus de relaxation  $A_I$  de la phase I), et l'évolution en fréquence de  $\epsilon''(\nu)$  à la fin de l'expérience. Cette figure met en évidence la lenteur de la transformation I→II, une étude détaillée de la cinétique d'évolution isotherme du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$  sera proposée au chapitre IV.

L'intensité du processus de relaxation diminue fortement lors de la transition I→II, le signal est divisé par quatre après 167 heures d'isotherme. Après une première observation des résultats, il est logique de se demander si la phase II présente vraiment un désordre d'orientation dynamique ou si après une isotherme suffisamment longue le système évolue vers une phase parfaitement ordonnée. Dans ce cas la courbe en rouge correspondrait à un mélange biphasé constitué de 25% de phase I et de 75% de phase II. Des mesures réalisées sur de la caféine en phase II (caféine vieillit 12 mois à 90°C (§III.A.2)) montrent l'existence d'un processus de relaxation dans la même gamme de fréquence que le processus observé après 167 heures d'isotherme à 90°C sur la **figure III.10**. De plus, si l'on fait l'hypothèse que la phase II est parfaitement ordonnée et ne présente donc pas de réponse diélectrique, cela signifierait qu'il resterait encore environ 25% de phase I après 167 heures de vieillissement. Des expériences de diffraction des rayons X ont permis d'écarter cette éventualité. Ces résultats démontrent que la phase II est également le siège d'un désordre d'orientation dynamique très lent, avec un signal quatre fois plus faible que dans la phase I.

On peut remarquer que, à 90°C, la fréquence correspondant à la valeur maximale de  $\epsilon''(\nu)$  (notée  $f_{\max}$ ) du processus  $A_I$  est supérieur à la fréquence  $f_{\max}$  du processus  $A_{II}$ . Ce résultat est cohérent avec les résultats présentés sur la **figure III.9** : à 90°C, le temps de relaxation  $\tau_{\max}$  du processus de relaxation  $A_{II}$  est légèrement supérieur à celui du processus  $A_I$ .

La phase II est donc le siège d'un désordre d'orientation dynamique similaire à celui de la phase I, et une interprétation de ce résultat propose que quatre fois moins de dipôles participant à la relaxation.

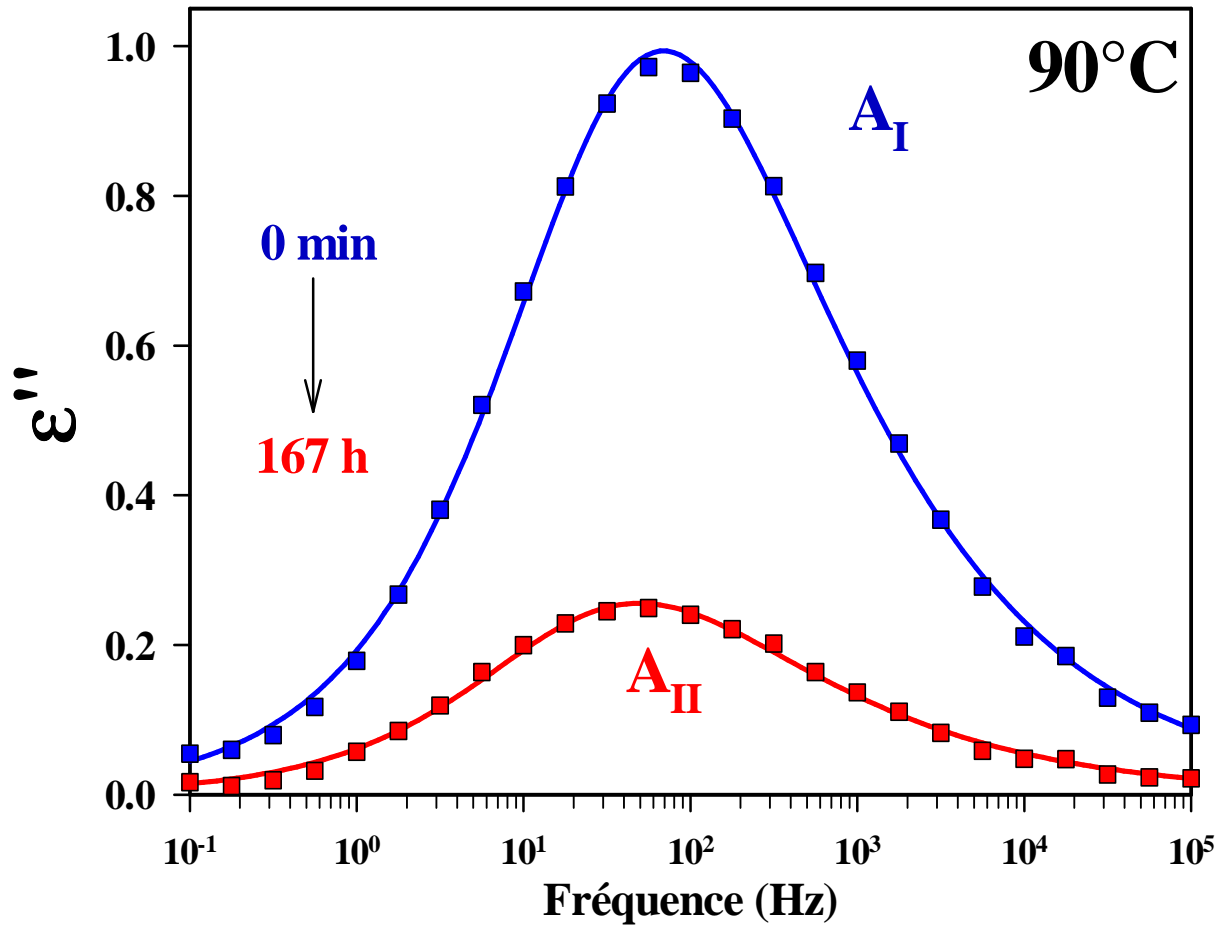


Figure III.10 :

Evolution du facteur de perte  $\epsilon''(\omega)$  lors d'une transformation isotherme à  $90^\circ\text{C}$  de la phase I vers la phase II (température ou la transition I→II est la plus rapide). La figure présente uniquement le processus de relaxation au temps  $t=0$  de l'expérience (processus  $A_I$  de la phase I) et le processus de relaxation à la fin de la transition (processus  $A_{II}$  de la phase II). Les carrés représentent les points expérimentaux et la ligne continue les points obtenus après un ajustement par la loi d'Havriliak-Negami.

### A.5. Influence de la sublimation et de la transformation I→II sur l'intensité du facteur de perte dans les phases anhydres de la caféine

Dans les paragraphes III.A.1 et III.A.2, une baisse de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$  est observée lorsque la température diminue pour les processus de relaxation  $A_I$ ,  $A_{II}$  et  $B_I$  des phases I et II.

Dans la phase I, l'évolution en température de  $\epsilon''(\nu)$  des processus de relaxation  $A_I$  et  $B_I$  est difficile à analyser pour les raisons suivantes :

- Dans le domaine de stabilité de la phase I, l'évolution en température de l'intensité de  $\epsilon''(\nu)$  des processus de relaxation  $A_I$  et  $B_I$  est influencée par la présence d'une forte sublimation qui va induire une perte de masse de l'échantillon et donc une baisse du signal. La sublimation est d'autant plus importante que le temps de balayage en fréquences entre deux isothermes est de l'ordre d'une demi-heure (§III.A.I).
- Le processus  $A_I$  est étudié plus en détail dans le dans le domaine de stabilité de la phase II. La phase I peut aisément être sous-refroidie en dessous de la température de transition II→I, cependant, il n'est pas à exclure qu'une proportion de phase I transite en II pendant l'expérience. Au paragraphe III.A.4, il a été montré que l'intensité du processus de relaxation  $A_{II}$  est 4 fois plus faible que celle de  $A_I$ . La décroissance de  $\epsilon''(\nu)$  au cours de l'expérience peut donc être le résultat d'une transformation de la phase I vers la phase II.

Le processus  $A_{II}$  est étudié dans le domaine de stabilité de la phase II et à des températures où la sublimation est très faible ou inexistante. La décroissance de  $\epsilon''(\omega)$  avec la température est, comme il l'a été remarqué au paragraphe III.A.2, une propriété intrinsèque de l'échantillon.

Afin d'avoir une idée plus précise de la dépendance en température de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$  pour les processus de relaxation de la phase I, l'expérience suivante est réalisée : de la caféine sous phase I est étudiée par relaxation diélectrique pour 3 températures couvrant l'intervalle étudié précédemment. Le domaine balayé se situe dans les hautes fréquences (de 1 à  $10^5$ Hz), permettant ainsi d'avoir une durée de balayage minimum. La durée du balayage en fréquence pour une isotherme est de 3 minutes, et le temps d'équilibre entre deux températures est de 5 minutes. Le résultat est présenté sur la **figure III.11**, la gamme de fréquence utilisée ne nous permet d'observer que le processus de relaxation  $A_I$ .

Une diminution de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$ , donc de  $\Delta\epsilon$ , est de nouveau observée lorsque la température décroît. La durée de l'expérience est très courte, ce qui permet d'affirmer que les contributions de la sublimation et de la transformation I→II sont très faibles. Comme pour le processus  $A_{II}$  de la phase II, cette décroissance de  $\epsilon''(\nu)$  avec la température est une propriété intrinsèque de l'échantillon.

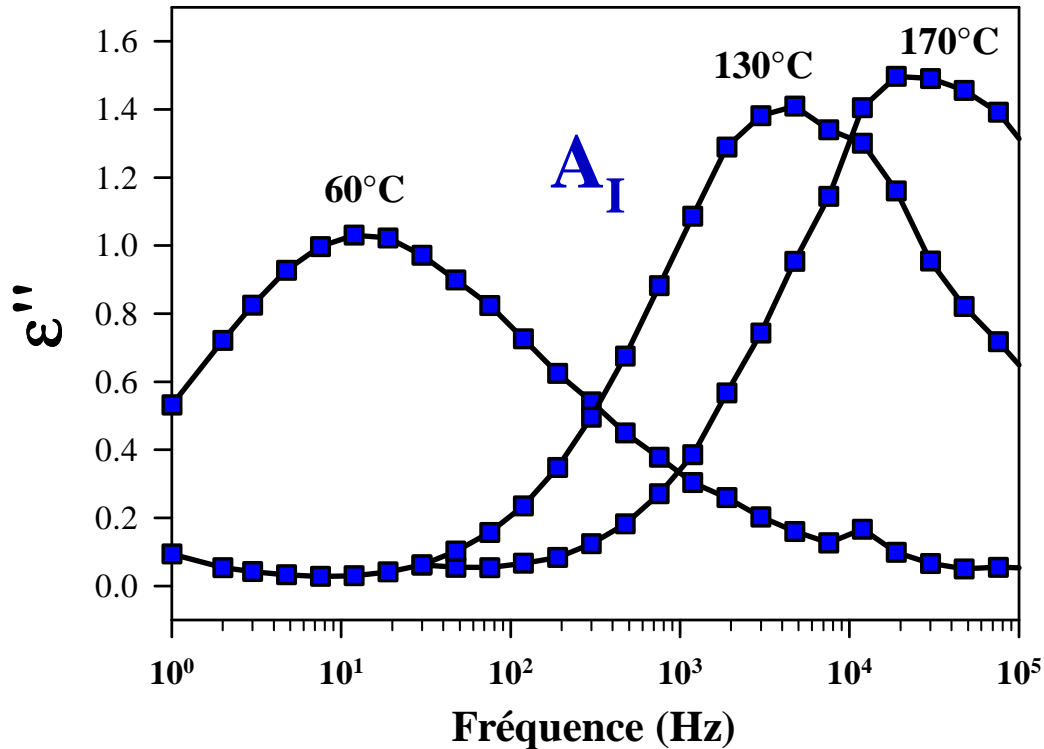


Figure III.11 :

Partie imaginaire de la permittivité diélectrique de la caféine sous phase I. Les points expérimentaux ont été enregistrés pour trois isothermes 170°C, 130°C et 60°C (domaines de stabilité de la phase I et de la phase I sous-refroidie)

Cette expérience ne permet pas, par contre, de déterminer la dépendance en température de l'intensité du facteur de perte  $\epsilon''(\nu)$  pour le processus de relaxation  $B_I$ . Sur la **figure III.2**, la diminution de  $\epsilon''(\nu)$  avec la température est beaucoup plus importante pour le processus  $B_I$  que pour le processus  $A_I$ . Cependant, le temps d'acquisition est beaucoup plus important dans le domaine de fréquence du processus  $B_I$ , la contribution de la sublimation est donc plus forte. Il est de ce fait impossible de déterminer les évolutions en température de  $\epsilon''(\nu)$  pour  $B_I$ .

## A.6. Corrélations entre les dipôles, facteur de Kirkwood

### ➤ Rappels théoriques sur le facteur de Kirkwood (g)

En prenant uniquement en compte les interactions dipolaires entre les plus proches voisins, le facteur de corrélation de Kirkwood  $g$  dans un système isotrope peut s'écrire sous la forme :

$$g = 1 + z \cdot \langle \cos \theta_{ij} \rangle \quad \text{III.1}$$

où  $z$  est le nombre de premier voisin et  $\theta_{ij}$  l'angle entre les orientations des dipôles  $i$  et  $j$ .

La formule **III.1** montre que si l'orientation des dipôles entre eux est parallèle,  $\langle \cos \theta_{ij} \rangle$  est positif et  $g$  sera supérieur à 1. Au contraire, une orientation antiparallèle des dipôles induira un  $g$  inférieur à 1.

Le facteur de Kirkwood  $g$  peut se calculer à l'aide de la relation suivante :

$$\epsilon_s - \epsilon_\infty = \left( \frac{\epsilon_s}{2\epsilon_s + \epsilon_\infty} \right) \left( \frac{\epsilon_\infty + 2}{3} \right)^2 \left( \frac{dD^2}{\epsilon_0 kT} \right) \cdot g \quad \text{III.2}$$

où  $d$  est le nombre de dipôles par unité de volume,

$D$  est le moment dipolaire de la molécule,

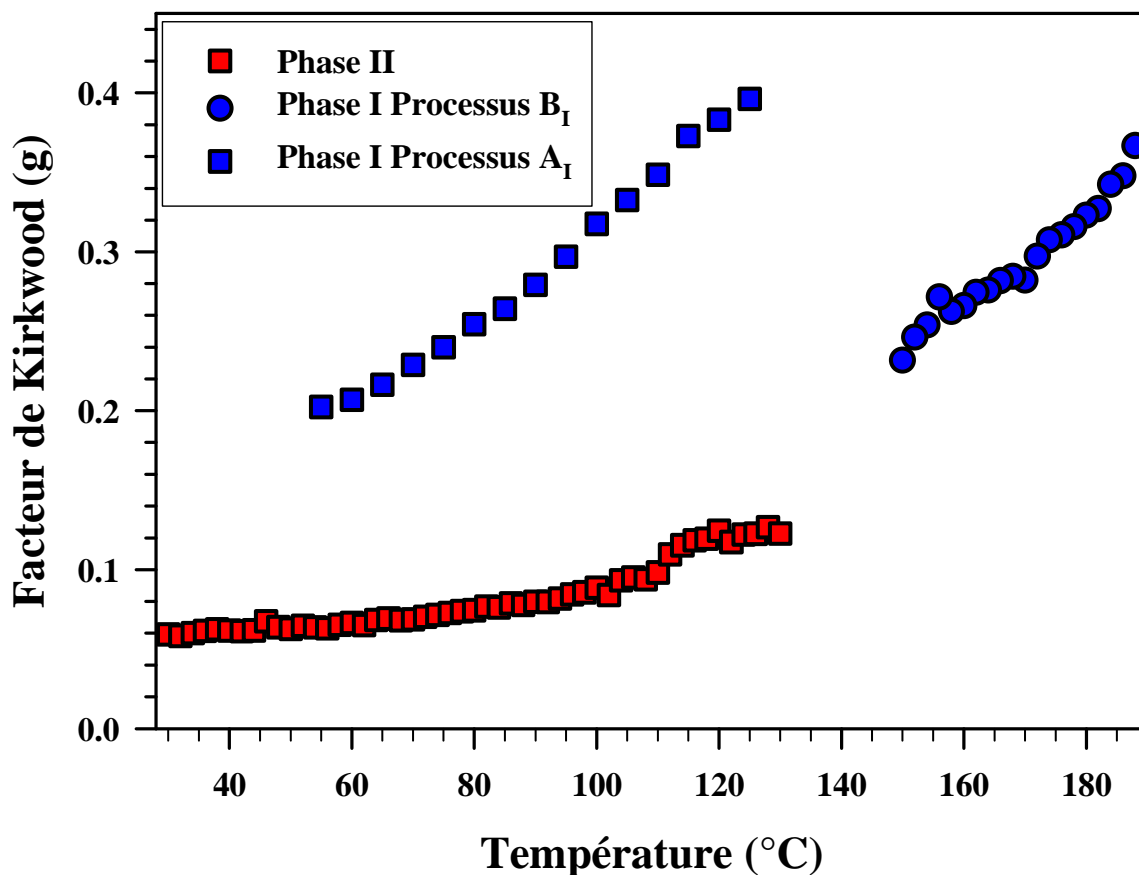
$\epsilon_0$  est la permittivité diélectrique du vide.

### ➤ Détermination du facteur de Kirkwood dans les phases I et II de la caféine

Les mesures de relaxation diélectrique sont réalisées sur des échantillons de caféine préalablement comprimés. L'épaisseur et le diamètre des pastilles étant connus avec précision, il est possible de déterminer le nombre de dipôle par unité de volume  $d$ . Les paramètres  $\epsilon_s$  et  $\epsilon_\infty$  sont obtenus à partir de l'ajustement d'Havriliak-Negami (§I.B.4).

En ce qui concerne le processus  $B_I$  de la phase I, la contribution de la sublimation est très importante, les paramètres  $\epsilon_s$  et  $\epsilon_\infty$  obtenus par ajustement des courbes de la **figure III.2** ne sont pas corrects. Ils sont donc corrigés en supposant que, en l'absence de sublimation, les paramètres  $\epsilon_\infty$  du processus de relaxation obtenus pour chaque température sont confondus. Pour le processus  $A_I$  de la phase I sous-refroidie, ces paramètres peuvent être faussés par une influence de la transformation  $I \rightarrow II$  intervenant très lentement dans ce domaine de température, mais il est difficile de la quantifier. Les paramètres obtenus pour le paramètre  $A_{II}$  de la phase II ne sont pas influencés par une éventuelle transformation de phase ou une contribution de la sublimation, les résultats obtenus pour le facteur  $g$  sont donc directement exploitables.

Les valeurs du facteur de Kirkwood  $g$  ainsi obtenues pour les processus  $A_I$ ,  $A_{II}$  et  $B_I$  des phases I et II de la caféine sont reportées sur la **figure III.12**.



*Figure III.12 :*

*Evolution du facteur de corrélation de Kirkwood  $g$  en fonction de la température obtenu pour le processus  $A_{II}$  de la phase II de la caféine à partir de l'équation III.2.*

L'évolution en température du facteur de Kirkwood  $g$  a été calculée pour le processus  $A_I$  par Descamps et al [1] et elle est similaire à celle observée ici. Les valeurs du facteur de corrélation de Kirkwood sont très inférieures à l'unité. Les dipôles s'orientent anti-parallèlement entre eux. L'accroissement de  $g$  avec la température montre que cette orientation anti-parallèle s'accroît quand la température diminue ; ce système s'approche ainsi d'une très forte instabilité antiferroélectrique (une orientation parfaitement anti-parallèle des dipôles correspondrait à une valeur nulle du facteur  $g$ ). L'ensemble de ces résultats sera discuté dans la dernière partie.

## **B. Analyse de la dynamique par RMN, mise en évidence de processus de relaxation supplémentaires**

La RMN par impulsions est une méthode qui permet de caractériser les mouvements moléculaires dans une très large gamme de fréquences. Les temps de corrélation caractéristiques des mouvements sont déterminés à partir de l'évolution en température des temps de relaxation RMN. En général deux temps de relaxation sont utilisés pour étudier les mouvements des molécules : le temps de relaxation Zeeman  $T_{1z}$  qui permet d'étudier les mouvements « rapides » et le temps de relaxation dans le référentiel tournant  $T_{1\rho}$  qui permet d'étudier les mouvements plus « lents ». Un troisième temps de relaxation, le temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$ , encore peu utilisée à cause de la complexité de son évaluation théorique, permet d'élargir considérablement la limite des fréquences accessibles dans l'étude des mouvements moléculaires (environ de l'ordre de 3 décades). Cette partie présente les résultats de l'étude de la dynamique par RMN des deux phases anhydres de la caféine et de la caféine hydrate ainsi que les résultats de mesures préliminaires effectués sur la théophylline et la xanthine.

### **B.1. Conditions expérimentales**

Les temps de relaxation  $T_2$ ,  $T_{1z}$ ,  $T_{1\rho}$  et  $T_{1D}$  sont mesurés à l'aide des séquences d'impulsions décrites au chapitre I sur un spectromètre Bruker AVANCE opérant à une fréquence de 100MHz. Sur cet appareil, le temps correspondant à une impulsion de  $\pi/2$  est de 3,25  $\mu\text{s}$  et le temps mort est approximativement de 6-8  $\mu\text{s}$ . Pour l'acquisition du signal d'induction libre (FID), le temps d'échantillonnage utilisé est de 0,5  $\mu\text{s}$ . Ceci correspond à une fenêtre en fréquence de  $50 \cdot 10^4$  Hz en enregistrant 512 points ( $AQ \approx 3 \cdot 10^{-4}$  s).

- **Le temps de relaxation  $T_2$**  est estimé directement à partir de la largeur à mi-hauteur de la raie obtenue après la transformée de Fourier du FID.
- **La valeur du  $T_{1z}$**  étant importante ( $\approx 40\text{s}$ ), sa mesure est réalisée en utilisant la séquence de saturation-récupération (§I.B.4) afin de minimiser le temps de l'expérience.

Huit scans sont enregistrés avec 12 à 14 valeurs de  $\tau$  et le temps de recyclage (D1) est fixé à 20s.

- **Pour la mesure de  $T_{1\rho}$**  le champ de blocage est fixé à 15G, afin de réaliser une irradiation complète de la raie de résonance ( $B_1 >$  champ local).
- **Le temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$**  est mesuré par la méthode de Jeener et Brokaert décrite au chapitre I §B.4 en utilisant un temps  $\tau$  de l'ordre de  $T_2$ .
- **Pour la mesure de  $T_{1\rho}$  et  $T_{1D}$** , afin de laisser le temps à l'aimantation macroscopique de revenir à sa valeur initiale, le temps de recyclage (D1) est fixé de à  $5 * T_{1z} \approx 250-300s$ .

Les mesures sont effectuées sur des échantillons purifiés (§II.D.1) placés dans des tubes scellés sous vide. La gamme de température étudiée est comprise entre  $-160^\circ\text{C}$  et  $180^\circ\text{C}$  et la température est mesurée avec une précision de  $\pm 0,1^\circ\text{C}$  à l'aide d'une régulation de température Bruker BVT1000. La précision des mesures est estimée à  $\pm 15\%$  pour le temps de relaxation spin-spin  $T_2$  et à  $\pm 5\%$  pour les temps de relaxation spin-réseau.

## **B.2. Dynamique des phases anhydres de la caféine**

Les résultats des mesures de RMN effectuées sur la caféine dans les phases I et II sont représentées sur la **figure III.13**.

Dans tout le domaine de température étudiée une raie de résonance de type Gaussienne est observée. A température ambiante, sa largeur à mi-hauteur est relativement importante ( $\text{FWHM} = 29\text{KHz}$ ). Cette valeur évolue très peu en température dans les deux phases anhydres de la caféine. Comme le montre la **figure III.13**, le temps de relaxation spin-spin  $T_2$  correspondant est pratiquement constant de  $-160^\circ\text{C}$  jusqu'à  $140^\circ\text{C}$ . Ce résultat indique qu'il n'existe pas dans la zone basse température de changement important de la dynamique. En particulier qu'il n'apparaît pas de mouvement supplémentaire dont le temps de résidence est suffisamment rapide ( $\tau < 10^{-5}s$ ) pour avoir un effet sur la raie de résonance. Au dessus de cette température, un début de rétrécissement de la raie d'absorption lié à une accélération des mouvements moléculaires se distingue.



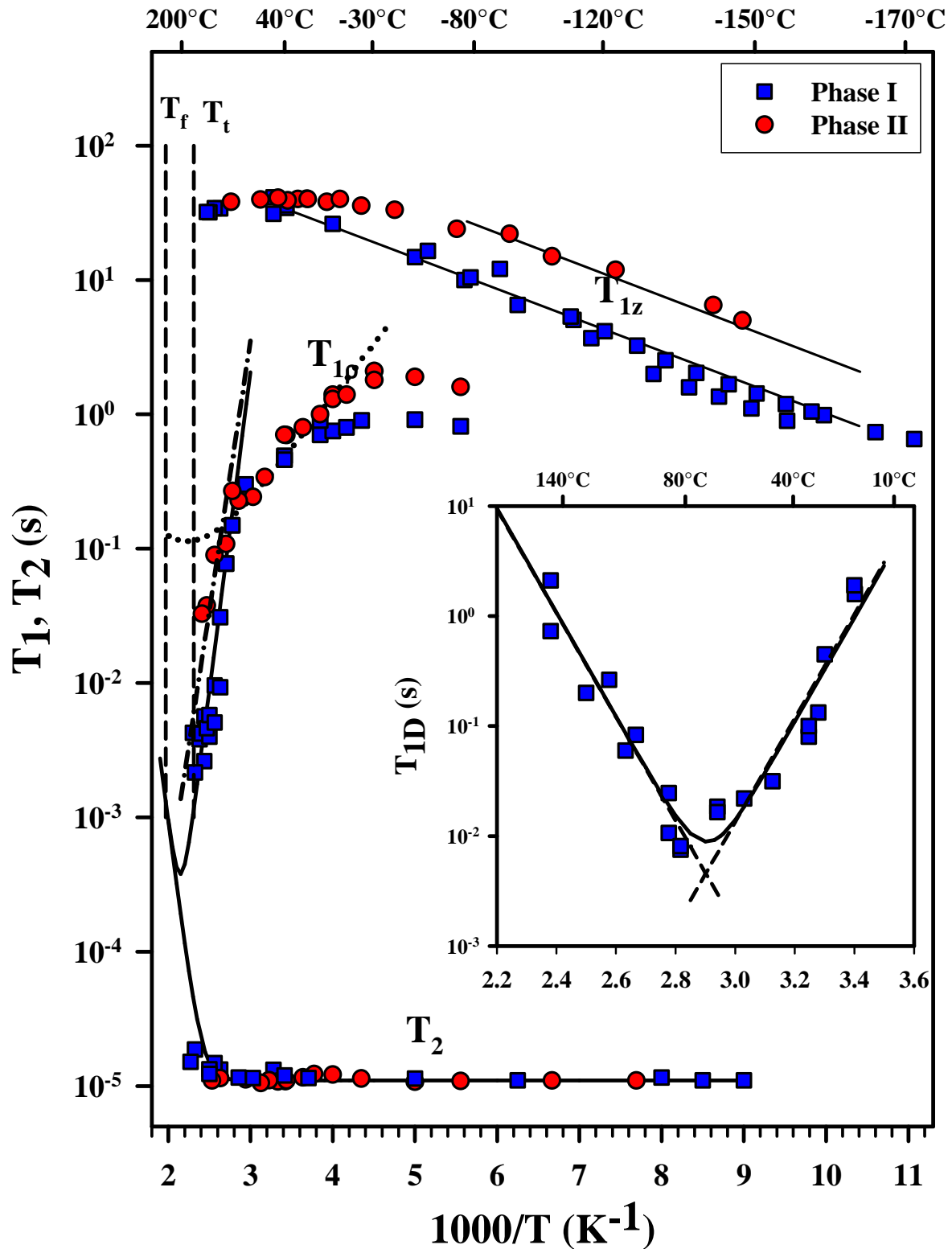


Figure III.13.:

Evolution en fonction de  $10^3/T$  des temps de relaxation  $T_2$ ,  $T_{1z}$ ,  $T_{1D}$  et  $T_{1p}$  des phases I et II de la caféine, déterminé par RMN sur un spectromètre Bruker AVANCE opérant à une fréquence de 100MHz. Les conditions expérimentales sont détaillées au paragraphe B.1.

Dans les deux phases le temps de relaxation Zeeman  $T_{1z}$  mesuré est relativement long à température ambiante ( $T_a = 293\text{K}$  ;  $T_{1z}^I = 36\text{s}$  ;  $T_{1z}^{II} = 40\text{s}$ ) et il est pratiquement constant de  $T_a$  jusque la température de fusion  $T_f$ . Par contre,  $T_{1z}$  décroît linéairement en fonction  $10^3/T$  en dessous de la température ambiante  $T_a$ . Les valeurs de  $T_{1z}$  indiquent clairement une différence de la dynamique dans les phases I et II de la caféine puisque  $T_{1z}^{II} > T_{1z}^I$ . Par contre, la pente de la courbe ( $T_{1z} = f[1000/T]$ ) est la même dans les deux phases, ce qui permet d'affirmer que le mouvement qui contrôle la relaxation dans la phase I est identique à celui de la phase II. L'énergie d'activation de ce mouvement est de  $E_a \approx 5.4\text{ kJ.mol}^{-1}$ . Cette valeur correspond à celle généralement observée pour un mouvement de rotation des  $\text{CH}_3$  dans des composés similaires [6-8]. Dans ce domaine de température la dynamique est contrôlée par processus de relaxation (noté C) non observé par relaxation diélectrique correspondant à la rotation des méthyles. Ce mouvement étant très rapide, il doit entraîner l'existence à plus basses températures d'un minimum en  $T_{1z}$ . Ce résultat a été confirmé par RMN du deutérium ou le minimum associé à la rotation des méthyles est observé vers  $T \approx -230^\circ\text{C}$  [9].

Le temps de relaxation  $T_{1\rho}$ , qui est plus sensible aux mouvements lents, présente un comportement en température très différent de celui du  $T_{1z}$ . Entre  $-70^\circ\text{C}$  et  $-20^\circ\text{C}$  il est pratiquement constant avec comme pour le  $T_{1z}$  :  $T_{1\rho}^{II} > T_{1\rho}^I$ . Dans ce domaine de température la dynamique est contrôlée par le processus de relaxation C. Au dessus de  $-20^\circ\text{C}$ ,  $T_{1\rho}$  décroît rapidement dans les deux phases. Comme le montre la pente de la courbe pour  $T > 80^\circ\text{C}$  ( $E_a \approx 90\text{ kJ/mol}$ ), cette décroissance est liée aux mouvements correspondant aux processus  $A_I$  et  $A_{II}$  observés en relaxation diélectrique. Ce mouvement est lent et il n'a par conséquent aucun effet sur le  $T_{1z}$  qui est sensible aux mouvements « rapides » ( $\tau \approx 10^{-8} - 10^{-9}\text{ s}$ ). Sur l'appareil de mesure utilisé la température maximale accessible est de l'ordre de  $180^\circ\text{C}$ , ce qui rend impossible l'observation du minimum associé à ce mouvement. Les résultats expérimentaux ont été ajustés à l'aide d'un modèle BPP décrit à la fin du chapitre I (§I.B.4). A cause de l'absence de minimum, la variation de second moment  $\Delta M_2$  a été fixée à une valeur déterminée à partir de la relation donnant le minimum du  $T_{1\rho}$  (**figure I.43** :  $\omega\tau = 0.5$ ) en utilisant les résultats de relaxation diélectrique. Les paramètres obtenus pour les phases I et II sont rassemblés dans le **tableau III.6**. Comme il l'a été observé précédemment par relaxation diélectrique, le temps caractéristique du mouvement observé dans la phase II est sensiblement différent de celui de la phase I. Cependant, comme l'échantillon transite vers la phase I vers  $\approx 140^\circ\text{C}$ , le domaine d'étude accessible par RMN est restreint et le  $T_{1\rho}$  de la

phase II ne peut pas être analysé de façon précise. En observant de façon plus précise la **figure III.13**, il apparaît que notre description de la dynamique ne permet de décrire correctement l'évolution du  $T_{1\rho}$  que pour des températures comprises entre 80°C et 140°C. A plus basses températures, ce modèle à un seul processus de relaxation (processus A) ne marche plus, ce qui laisse supposer l'existence d'un processus supplémentaire de relaxation. Cette hypothèse semble confirmée par le fait que l'égalité ( $T_{1z} \approx T_{1\rho}$ ) prévue pour la rotation des méthyles par le modèle BPP (**figure I.43**) ne semble pas pouvoir être vérifiée dans la zone basse température ( $T < -70^\circ\text{C}$ ). La courbe représentée en pointillés sur la courbe du  $T_{1\rho}$  qui détaillée au paragraphe C représente une tentative d'ajustement en considérant un processus supplémentaire.

Phase	$\tau_0$ (s)	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta M_2$ (G <sup>2</sup> )
I	$9.10^{-17}$	90	6
II	$2.10^{-14}$	77	6

*Tableau III.6.:*

*Paramètres du  $T_{1\rho}$  obtenus pour les phases I et II de la caféine après un ajustement par un modèle BPP.*

Le temps de corrélation calculé par RMN permet d'obtenir à l'aide de l'équation **I.54** à température ambiante une valeur de  $T_{1z} = 35000\text{s}$  dans la phase I. Ce résultat confirme que le mouvement observé en  $T_{1\rho}$  n'a aucune influence sur le  $T_{1z}$ . Comme le montre la **figure III.13**, le temps de relaxation spin-spin  $T_2$  est lui aussi parfaitement décrit à l'aide de l'équation **I.57** en utilisant le temps de corrélation de la phase I (**tableau III.6**).

Ce mouvement basses fréquences étant très lent, il a également été caractérisé à partir de l'étude du temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$ . Devant la longueur du temps de mesure ( $t_{\text{mesure}} > 12$  heures) liée à la valeur importante de  $T_{1z}$  seule la phase I a été étudiée dans la zone de température restreinte variant de la température ambiante à 140°C. Les résultats sont présentés en insert sur la **figure III.13**. Dans cette région, en augmentant la température, une forte variation du  $T_{1D}$  est observée. La courbe présente une allure générale en V symétrique et possède un minimum au voisinage de à  $T = 72^\circ\text{C}$  correspondant approximativement à  $\tau \approx 10^{-5}\text{s}$ . L'énergie d'activation calculée à partir de la pente de la courbe est sensiblement égale à celle mesurée par l'étude du  $T_{1\rho}$ . En accord avec le modèle

proposé par Ailion et Slichter [10], en dessous du minimum, les mesures se situent dans le domaine des collisions fortes ( $\omega\tau \gg 1$ ) où la valeur des temps de corrélation peut très simplement être déduite des résultats expérimentaux par la relation :

$$T_{1D} = p \tau \quad \text{III.3}$$

$p$  est une constante géométrique, de l'ordre de l'unité [11], qui dépend de l'environnement moléculaire.

Au dessus de la température du minimum, il faut utiliser le modèle des collisions faibles [10,11], l'expression du  $T_{1D}$  devient :

$$\frac{1}{T_{1D}} = \frac{2}{3} \Delta M_2 \tau = k \tau \quad \text{III.4}$$

A l'aide des expressions (III.3 et III.4), et en utilisant le temps de corrélation déduit de l'analyse du  $T_{1\rho}$  (tableau III.6), Le  $T_{1D}$  calculé, représenté en trait pointillés sur la figure III.13, est en excellent accord avec les résultats expérimentaux. Sur cette figure, la courbe en trait continu représente le résultat d'un ajustement réalisé à l'aide de l'équation I.55 en utilisant le même temps de corrélation. Ce modèle BPP, qui permet de décrire correctement les résultats, présente l'inconvénient de devoir introduire des paramètres supplémentaires dans l'ajustement (équation I.56).

### **B.3. Dynamique de la phase hydrate de la caféine**

L'étude de la dynamique par RMN a également été effectuée sur la caféine hydrate dans un domaine de température variant de  $-140^\circ\text{C}$  à  $180^\circ\text{C}$ . L'étude de cette phase hydrate n'a pas pu être réalisée par relaxation diélectrique car le composé est métastable, il se déshydrate très rapidement à température ambiante pour donner de la phase II (cf §II.B.1). L'utilisation de tubes scellés permet de travailler en RMN sur la phase hydrate sans risque de transformation de phase. La figure III.14 représente les évolutions en température des  $T_{1z}$ ,  $T_{1\rho}$  et  $T_{1D}$  mesurés dans les mêmes conditions expérimentales que les phases anhydres de la caféine, soit celles présentées au paragraphe III.B.1. Afin de comparer les résultats obtenus sur la caféine hydrate et la caféine anhydre, quelques valeurs du  $T_{1z}$  de phase II ainsi que les courbes obtenues par ajustement du  $T_{1\rho}$  et du  $T_{1D}$  de la phase I (§ III.B.2) sont également reportées sur cette figure.

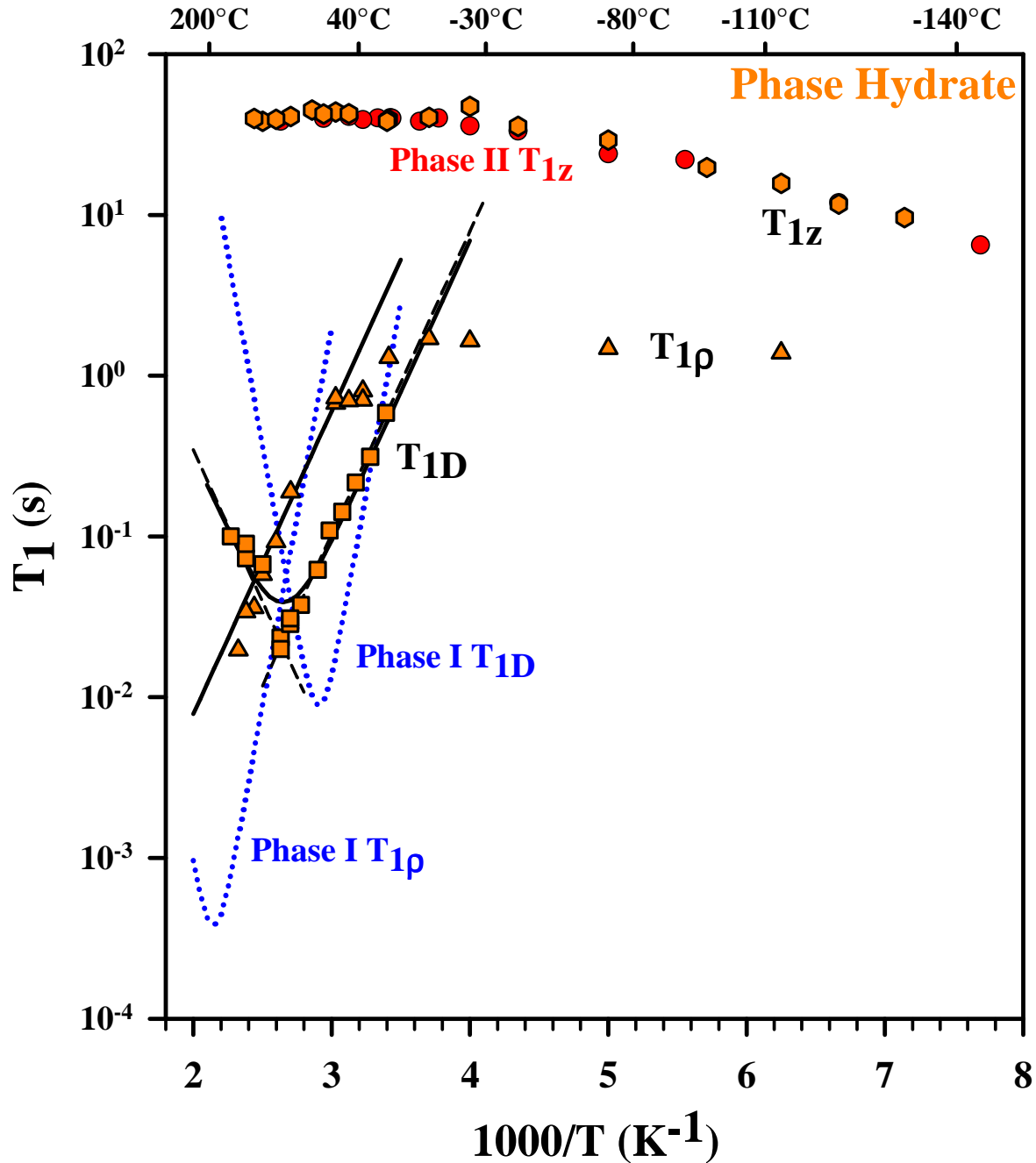


Figure III.14.:

Evolution en fonction de  $10^3/T$  des temps de relaxation  $T_{1z}$ ,  $T_{1D}$  et  $T_{1\rho}$  de la phase hydrate de la caféine, déterminée par RMN sur un spectromètre Bruker AVANCE opérant à une fréquence de 100MHz. Les conditions expérimentales sont détaillées au paragraphe B.1. Quelques valeurs du  $T_{1z}$  de phase II de la caféine ainsi que les courbes obtenues par ajustement du  $T_{1\rho}$  et du  $T_{1D}$  de la phase I de la caféine sont également reportées sur la figure.

Comme le montre la **figure III.14**, dans tout le domaine de température étudié, le temps de relaxation Zeeman  $T_{1z}$  de la caféine hydrate est identique à celui de la caféine pure en phase II.  $T_{1z}$  est de l'ordre de 40 secondes à température ambiante  $T_a$  et est constant

jusqu'à la température de 180°C. En dessous de  $T_a$ ,  $T_{1z}$  décroît linéairement en fonction de  $10^3/T$  sous l'influence du mouvement de rotation des méthyles. L'énergie d'activation de ce mouvement rapide est la même que celle de la phase II.

Par contre, l'évolution en température du temps de relaxation  $T_{1\rho}$  est différente. A basses températures (entre -5°C et -110°C),  $T_{1\rho}$  varie peu. Dans ce domaine de température le mouvement de rotation des méthyles est trop rapide pour avoir une influence importante sur le  $T_{1\rho}$  (**figure I.44**). Au dessus de -5°C,  $T_{1\rho}$  décroît linéairement en fonction de  $10^3/T$  indiquant l'existence d'un mouvement relativement lent ( $\tau \approx 10^{-6}$  s). Cette décroissance est beaucoup moins importante que dans les phases I et II puisqu'elle correspond à une énergie d'activation de 36 kJ.mol<sup>-1</sup>. Comme pour la caféine anhydre, il n'est pas possible d'observer sur le  $T_{1\rho}$  le minimum associé à ce mouvement.

Afin de caractériser plus en détail ce mouvement, le temps de relaxation de l'énergie dipolaire  $T_{1D}$  est également étudié dans la phase hydrate de 20°C à 160°C. Contrairement au  $T_{1\rho}$ , la dépendance en température du  $T_{1D}$  permet d'observer un minimum à la température  $T \approx 110^\circ\text{C}$ . Au dessus et en dessous de ce minimum, la pente est identique que celle du  $T_{1\rho}$ , donnant la même énergie d'activation ( $E_a = 36$  kJ.mol<sup>-1</sup>).

Un ajustement à l'aide d'un modèle BPP (équations **I.55** et **I.56**), représenté en trait continu sur la **figure III.14**, permet dans les deux cas de décrire correctement les résultats expérimentaux en utilisant une loi d'Arrhenius avec  $\tau_0 = 2,3 \cdot 10^{-7}$  s. Les paramètres obtenus confirment que dans la zone de température étudiée ce mouvement est trop lent pour influencer le  $T_{1z}$ .

#### **B.4. Dynamique dans des composés voisins de la caféine : la Théophylline et la Xanthine**

Dans le but de mieux comprendre et de faciliter l'analyse des résultats expérimentaux, la dynamique moléculaire va être également étudiée par RMN pour deux composés similaires à la caféine : la théophylline et la xanthine (cf chapitre II §II.A.2). La différence entre ces trois molécules est le nombre de leurs groupements CH<sub>3</sub>. La caféine est une molécule plane qui

comporte 3 groupements méthyles. La molécule de théophylline contient un groupement méthyle de moins que celle de la caféine et la xanthine, quant à elle, n'en contient aucun (cf chapitre II §II.A.2). Les évolutions en températures des  $T_{1z}$ ,  $T_{1p}$  et  $T_{1D}$  de la théophylline et de la xanthine sont présentées sur la **figure III.15**. Ces temps de relaxation sont obtenus dans les mêmes conditions expérimentales que les phases anhydres de la caféine (§III.B.1). Afin de pouvoir comparer la dynamique de ces composés avec celle de la caféine, quelques valeurs du  $T_{1z}$  (phase II) et les courbes obtenues par ajustement du  $T_{1p}$  et du  $T_{1D}$  sous (phase I) provenant de la **figure III.13** sont également représentées sur cette figure.

La théophylline présente aussi un polymorphisme intéressant. Plusieurs formes ont été répertoriées dans la littérature [12]. La théophylline présente la séquence de transition de phases suivante : transition de la phase II vers la phase I à  $T_t = 264^\circ\text{C}$  et fusion de la phase I à  $T_f = 273^\circ\text{C}$  [13]. Dans la suite, après vérification par diffraction des rayons X, nous avons étudié la phase I. Comme le montre la **figure III.15**, dans tout le domaine de température étudié, le  $T_1$  de la théophylline présente un comportement très similaire à celui de la caféine anhydre. A température ambiante ( $T_a$ ) le  $T_{1z}$  de la théophylline est légèrement plus important ( $T_{1z} = 75$  s) et ne varie pratiquement pas jusqu'à la température de  $100^\circ\text{C}$ . Le  $T_{1p}$  n'a été mesuré que pour deux températures ( $20^\circ\text{C}$  et  $87^\circ\text{C}$ ), où il a pu être vérifié que les valeurs obtenues sont rigoureusement identiques à celle de la caféine pure. Au dessus de  $T_a$ , la dépendance en température du  $T_{1D}$  est pratiquement identique à celle de la caféine pure ( $E_a = 90,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). La position ainsi que l'amplitude du minimum observée à  $T = 60^\circ\text{C}$  sont différentes. De plus, pour des températures supérieures à celle du minimum, les valeurs du  $T_{1D}$  mesurées sont légèrement supérieures dans la théophylline. Ces deux particularités résultent d'une différence entre les interactions intermoléculaires dans les deux composés. Sur la **figure III.15**, le modèle BPP (équations **I.55** et **I.56**) permet une description des résultats expérimentaux en utilisant les paramètres déduits de l'analyse de la caféine:  $E_a = 90,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  et  $\tau_0 = 9 \cdot 10^{-17} \text{ s}$ . Les résultats de RMN montrent que la théophylline possède un comportement dynamique très similaire à celui de la caféine.

Les analyses sur la xanthine sont plus rares et la séquence de transition de phases de ce composé est encore assez mal connue. Dans notre travail, nous avons utilisé directement le produit fourni par Aldrich. L'évolution en température du  $T_{1z}$  de la xanthine (**figure III.15**) est identique, aux erreurs de mesures près, à celui de la phase I de la caféine. Par contre, la variation du  $T_{1p}$  et du  $T_{1D}$  est très différente. Dans le cas du  $T_{1D}$  un minimum est observé à la température de  $60^\circ\text{C}$  dont l'amplitude se situe pratiquement une décade au dessus de celui

observé pour la caféine. L'amorce d'un minimum est aussi détectée sur le  $T_{1\rho}$ , confirmant l'existence d'un mouvement lent dans ce domaine de température. Un ajustement à l'aide d'un modèle BPP (équations I.55 et I.56), représenté en trait continu sur la **figure III.15**, permet dans les deux cas de décrire correctement les résultats expérimentaux en utilisant une loi d'Arrhénius avec :  $E_a = 24,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$  et  $\tau_0 = 2,3 \cdot 10^{-7} \text{ s}$ .

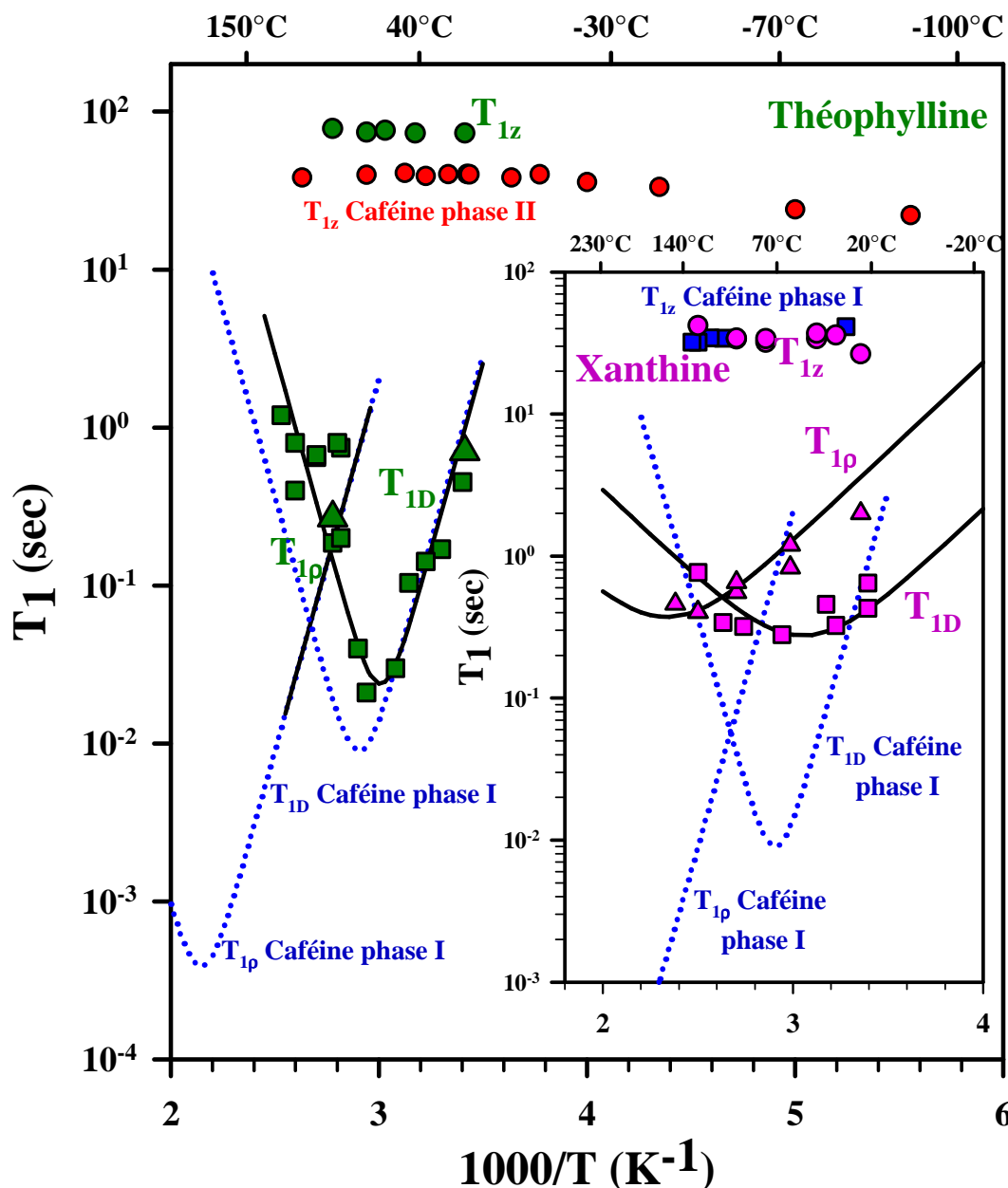


Figure III.15 :

Evolution en fonction de  $10^3/T$  des temps de relaxation  $T_{1z}$ ,  $T_{1D}$  et  $T_{1\rho}$  de la théophylline et de la xanthine, déterminé par RMN sur un spectromètre Bruker AVANCE opérant à une fréquence de 100MHz. Les conditions expérimentales sont détaillées au paragraphe B.1. Quelques valeurs du  $T_{1z}$  de la caféine anhydre ainsi que les courbes obtenues par ajustement du  $T_{1\rho}$  et du  $T_{1D}$  de la phase I de la caféine sont également reportées sur la figure.



## C. Confrontation des résultats obtenus par RMN et relaxation diélectrique

Les différents paramètres obtenus par RMN et relaxation diélectrique pour les différents processus de relaxation des phases anhydres et de la phase hydrate de la caféine, la théophylline et la xanthine sont regroupés dans le **tableau III.7**.

Echantillon	$\tau_0$ (s)	$E_a$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	Processus de relaxation	Techniques expérimentales
<b>Caféine anhydre phase I</b>	$9,10^{-17}$	90,5	A <sub>I</sub>	RMN
	$5,5.10^{-18}$	90,5	A <sub>I</sub>	Diélectrique
	$3,1.10^{-14}$	122	B <sub>I</sub>	Diélectrique
	$3.10^{-13}$	5,2	C	RMN
	$1,4.10^{-9}$	22,4	?	RMN
<b>Caféine anhydre phase II</b>	$2.10^{-14}$	77	A <sub>II</sub>	RMN
	$1,5.10^{-14}$	78,8	A <sub>II</sub>	Diélectrique
<b>Caféine Hydrate</b>	$2.3.10^{-7}$	36	?	RMN
<b>Théophylline</b>	$9.10^{-17}$	90,5	A	RMN
<b>Xanthine</b>	$1,4.10^{-9}$	24,1	?	RMN

*Tableau III.7 :*

*Tableau récapitulatif des paramètres obtenus par RMN et relaxation diélectriques pour les différents processus de relaxation des phases anhydres et de la phase hydrate de la caféine, la théophylline et la xanthine.*

Les temps de corrélations mesurés par RMN et par relaxation diélectrique pour les différents composés étudiés sont représentés sur un diagramme d'Arrhenius sur la **figure III.16**.

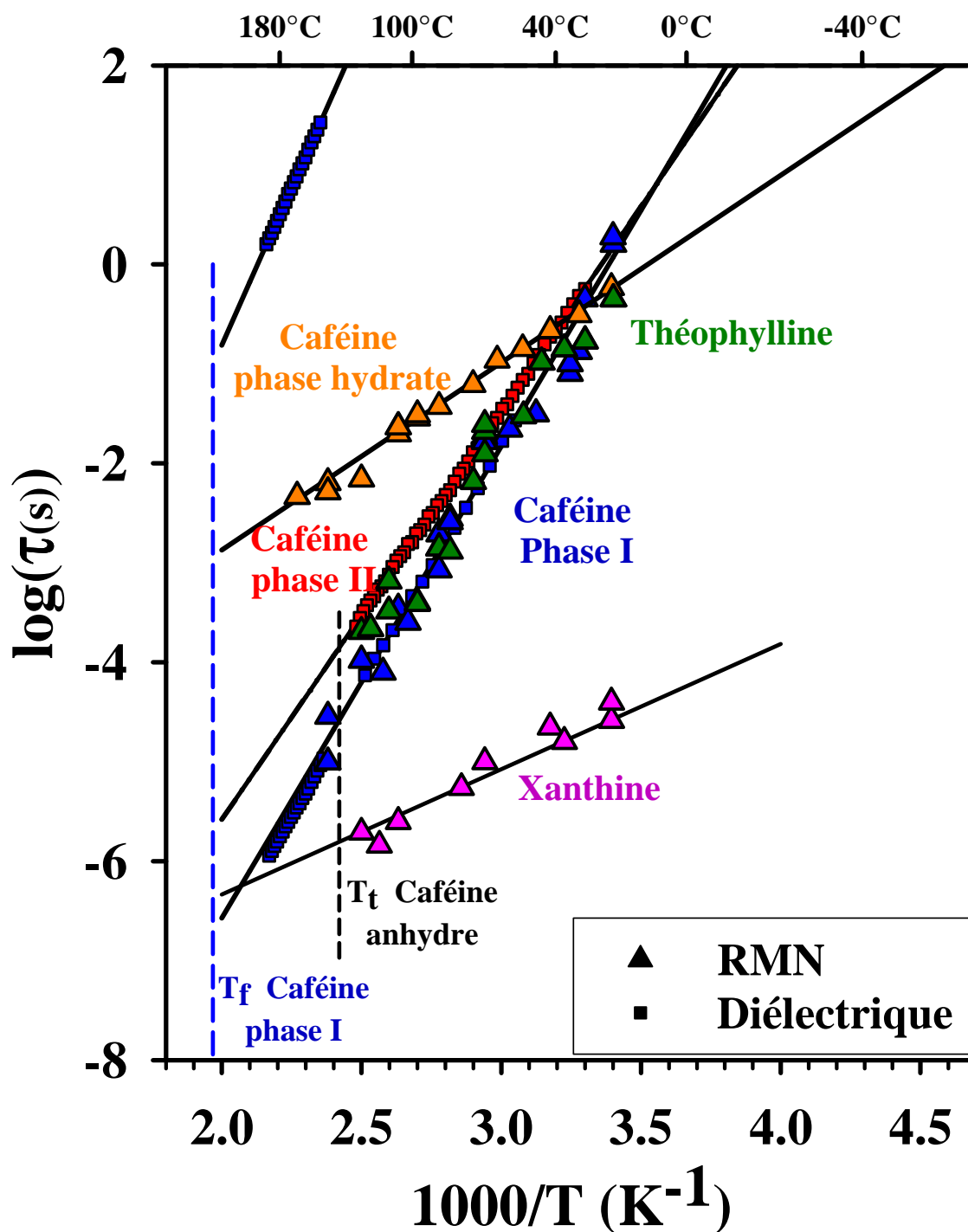


Figure III.16 :

Diagramme d'Arrhenius des différents temps caractéristiques obtenus par RMN et relaxation diélectrique pour les phases anhydres et la phase hydrate de la caféine, la théophylline et la xanthine.

Pour tous les composés étudiés comportant des méthyles, le mouvement de rotation de ces groupements qui n'est pas visible en relaxation diélectrique apparaît comme très rapide avec une énergie d'activation relativement faible ( $E_a = 5,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).

A l'exception du mouvement des groupements  $\text{CH}_3$  qui est très rapide et qui n'est pas représenté sur la **figure III.16**, les processus étudiés se situent tous dans le domaine de fréquence des mouvements relativement lents ( $\tau < 10^{-6}$  s). La transformation de phase II $\rightarrow$ I de la caféine anhydre est observée pour une valeur correspondant à  $\tau_{A_{II}}^{T_i} \approx 10^{-4}$  s. Par extrapolation des paramètres obtenus à partir de la loi d'Arrhenius, la fusion de la caféine anhydre est observée pour  $\tau_{A_I}^{T_f} \approx 10^{-7}$  s. Ces valeurs seront discutées dans la section D.

En dépit d'une certaine dispersion, les temps caractéristiques des processus de relaxation  $A_I$  et  $A_{II}$  issus de la RMN sont en bon accord avec ceux de diélectrique. Les résultats confirment donc l'intérêt de la mesure du  $T_{1D}$  pour l'étude de la dynamique des mouvements lents par RMN. A l'aide de cette méthode le processus  $A_I$  a pu être étudié de façon précise alors qu'il est sans influence sur le temps de relaxation de l'énergie Zeeman. Par contre le processus  $B_I$  apparaît comme étant beaucoup trop lent dans la gamme de température accessible par l'appareil pour être suivi par cette méthode. L'étude par RMN montre que ce mouvement est également présent dans la théophylline avec la même énergie d'activation ( $E_a = 90,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) et un temps caractéristique situé dans la même gamme de fréquences. Par contre ce processus de relaxation n'est pas observé dans la xanthine ou il existe un mécanisme différent caractérisé par une énergie d'activation beaucoup plus faible ( $E_a = 24,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). La caféine hydrate possède également un processus de relaxation avec une énergie d'activation du même ordre de grandeur (**figure III.14** ;  $E_a = 36 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). Ce résultat pourrait indiquer l'existence d'un mouvement identique dans ces deux composés. Ce mouvement apparaîtrait beaucoup plus lent dans la phase hydrate de la caféine (3 décades), sans doute à cause des liaisons hydrogènes résultant de la présence de molécules d'eau. L'éventuelle existence de ce mouvement supplémentaire n'a pour l'instant jamais été prise en compte lors des ajustements effectués dans le cas de la caféine. Cependant, un examen approfondi de la **figure III.13** montre un désaccord entre les résultats expérimentaux et le modèle proposé dans la zone de température variant de la température ambiante  $T_a$  à  $140^\circ\text{C}$ . Dans cette zone, un calcul de la pente de la courbe  $T_{1\rho}$  en fonction de  $1000/T$  donne une énergie d'activation comparable ( $E_a = 22\text{-}24 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) à celle obtenue pour le processus observé dans la xanthine et dans la caféine hydrate. La courbe (**figure III.13**) semble, de plus, présenter un minimum à la température de  $60^\circ\text{C}$  ce qui correspond rigoureusement à la température où il est observé pour la xanthine. Il est donc envisageable que ce processus existe également dans la caféine anhydre. Une courbe en pointillés, calculée en utilisant la relation **I.55** représentant la contribution de ce processus ( $E_a = 22,4 \text{ kJ/mol}$ ,  $\tau_0 = 1,4 \cdot 10^{-9}$  s) au temps de relaxation  $T_{1\rho}$  a

ainsi été ajoutée sur la **figure III.13**. Cette courbe s'ajuste parfaitement avec les points expérimentaux du  $T_{1\rho}$  de la phase I de la caféine, permettant de décrire correctement la dépendance en température du  $T_{1\rho}$  dans un plus large domaine. Ce résultat qui nécessite d'être confirmé par d'autres techniques expérimentales, semble en accord avec l'hypothèse de l'existence d'un processus de relaxation supplémentaire dans la caféine. Ce processus de relaxation, qui serait commun à tous les composés doit certainement être lié à un mouvement de l'ensemble de la molécule. Ce mouvement apparaîtrait plus ou moins rapide en fonction du ou des substituants (ici des  $\text{CH}_3$ ) ajoutés sur le squelette de base correspondant à la molécule de xanthine.

## D. Discussion et Conclusion

Les résultats obtenus dans ce chapitre montrent donc que la caféine anhydre, que ce soit en phase I ou en phase II, est le siège d'un désordre dynamique extrêmement lent des molécules. Dans la phase I, deux processus de relaxation ont été observés ( $A_I$  et  $B_I$ ) et nous avons montré dans la phase II l'existence d'un processus dynamique analogue à celui observé dans la phase I (le processus est alors noté  $A_{II}$ ). Une étude approfondie par RMN a permis d'une part de confirmer ces résultats et de mettre en évidence un processus supplémentaire associé à la rotation des méthyles et suggère d'autre part l'existence d'un autre processus au dessus de la température ambiante. La dépendance en température des temps de relaxation des processus de relaxation étudiés suit la loi d'Arrhenius. De part nos résultats, la caféine peut être rattachée à la catégorie des ODIC (« Orientational Disorder In Crystals », cf. §I.B.2). Comme le montre la **figure III.16**, la fusion de la caféine anhydre est observée pour  $\tau_{A_i}^{T_f} \approx 10^{-7}$  s. Cette valeur est relativement faible comparée à celles mesurées dans les cristaux plastiques comme par exemple le cyclohexane et l'adamantane ( $\tau_{T_f} \approx 6.10^{-11}$  s) [14]. Elle est plus proche de celles observées dans des cristaux plastiques présentant des liaisons hydrogènes fortes comme le cyclohexanol ( $\tau_{T_f} \approx 10^{-8}$  s) [15].

La dynamique orientationnelle très lente des processus  $A_i$  donne lieu à des temps caractéristiques de l'ordre de 100 secondes un peu en dessous de la température ambiante. Ces

temps sont caractéristiques des systèmes vitrifiables au voisinage de leur transition vitreuse calorimétrique. De tels comportements de verre ont été observés sur un certain nombre d'ODIC, soit sur des composés purs après un sous refroidissement profond (ex : le cyanoadamantane, le cyanure de Rubidium, le néohexanol) soit dans le cas d'un mélange chimique (ex :  $K_{0,967}Li_{0,0333}TaO_3$ ,  $(KBr)_{0,47}(KCN)_{0,53}$ , BPI), ces derniers étant en grande partie assimilable à des systèmes de types verres de spin [16]. Ces verres orientationnels sont des systèmes vitreux potentiellement très intéressants puisque le désordre qui gèle est limité aux seuls degrés de liberté orientationnels. L'étude de ces systèmes « modèles » peut ainsi permettre d'obtenir des informations sur la physique des matériaux vitreux ou sur le phénomène de la vitrification en général.

Il a été observé que ces ODIC peuvent présenter des comportements dynamiques originaux ; les caractéristiques dynamiques de la caféine vont donc être comparées à celles des verres traditionnels (issus de liquides) ainsi qu'à ceux des ODIC. Cette discussion portera sur deux points :

- Dans un premier temps la relation entre la fragilité  $m$  et la non-exponentialité des relaxations sera abordée.
- Dans un second temps, la discussion portera sur la nature des mouvements moléculaires eux-mêmes, de leurs temps caractéristiques et des énergies d'activations associées.

### **D.1. Corrélation entre l'indice de fragilité et la non-exponentialité des relaxations**

Il est connu que les systèmes vitrifiables possèdent des comportements dynamiques spécifiques qui se caractérisent par : une évolution non-arrhénienne des temps de relaxation avec la température, une évolution temporelle non-exponentielle de la fonction de relaxation et un caractère non linéaire de la dynamique dans l'état vitreux.[17] C'est dans la compréhension de ces comportements que réside la problématique générale des verres. Un certain nombre de corrélations ont été observées, elles sont résumées par Böhmer et al [16].

De manière générale, il apparaît que les systèmes vitrifiables conventionnels (liquides) les plus fragiles sont aussi ceux qui manifestent les relaxations les moins exponentielles. Ce type de corrélation est résumé sur la **figure III.17** (déjà présentée §I.B.3) [16]. Nos résultats

expérimentaux permettent de situer les caractéristiques de la relaxation la plus rapide observée pour la caféine (type A en phases I et II).

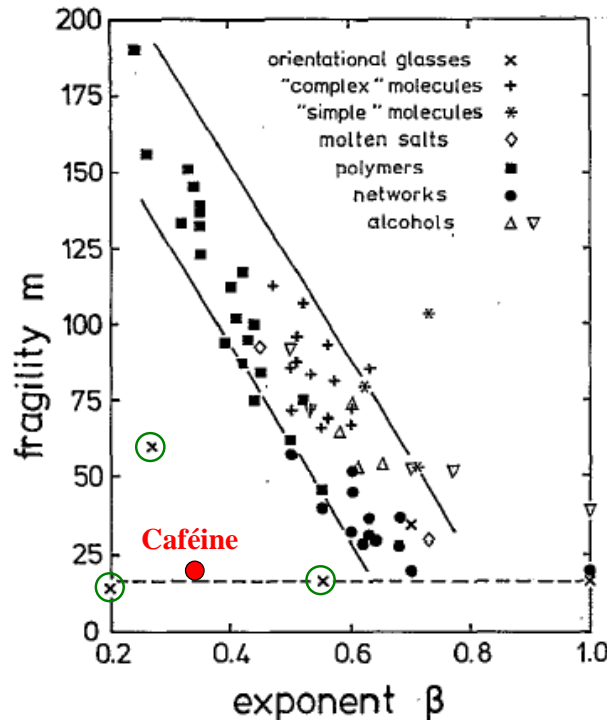


Figure III.17 :

Représentation graphique de l'indice de fragilité  $m$  en fonction de l'exposant de non-exponentialité  $\beta_{KWW}$  pour un ensemble de systèmes formateurs de verre d'après [16]. L'indice de fragilité correspondant à la limite des verres forts ( $m=16$ ) est représenté en pointillés. La dynamique du processus de relaxation A de la caféine est représentée en rouge sur la figure. Les ODIC présentant un désordre chimique ( $K_{0,967}Li_{0,0333}TaO_3$ ,  $(KBr)_{0,47}(KCN)_{0,53}$  et BPI) sont entourés en vert.

Les indices de fragilité  $m$  obtenus sont très faibles ( $\approx 16$ ), les relaxations sont caractéristiques d'un système fort et sont par ailleurs extrêmement non-exponentielles. Très clairement, la caféine s'écarte de la tendance générale développée par Böhmer et al. Pour la fragilité mesurée, un coefficient  $\beta_{KWW}$  beaucoup plus élevé que celui mesuré, de l'ordre de 0,7-0,8 au lieu de 0,35 serait attendu. Un certain nombre d'exceptions à la corrélation ont été relevées. Elles sont justement les plus notables dans le cas des ODIC.

Les ODIC sont de deux types :

- Il y a les composés purs présentant une phase à désordre orientationnel dynamique, phase pouvant être sous-refroidie ; comme dans le cas des « verres de liquides » ce

sous-refroidissement conduit à une transition vitreuse à température assez basse. Les exemples typiques sont le cyclohexanol, l'éthanol, le néohexanol, le cyanoadamantane. La caféine, composé chimiquement pur, se rattache à ce type d'ODIC.

- Il y a par ailleurs ce que l'on nomme habituellement les « verres orientationnels » qui sont des composés moléculaires présentant un désordre chimique. Il s'agit en fait de composés mixtes du type  $(\text{KBr})_{0,47}(\text{KCN})_{0,53}$  où l'un des élément (ici CN) est capable d'effectuer des mouvements de rotation à l'état solide. On a ce que l'on appelle un « verre dipolaire ». Du fait de la dilution, ces composés sont le siège de frustrations structurales qui induisent un gel orientationnel. Le processus est alors voisin de celui rencontré pour les verres de spin.

Il a été observé que les composés mixtes (verres orientationnels) présentent des relaxations fortement non-exponentielles malgré un indice de fragilité faible (ex :  $\text{K}_{0,967}\text{Li}_{0,0333}\text{TaO}_3$ ,  $(\text{KBr})_{0,47}(\text{KCN})_{0,53}$  et BPI entourés en vert sur la **figure III.17**). Ce faible indice de fragilité semble être cohérent avec l'absence de saut de chaleur spécifique au voisinage de la transition vitreuse. Il a été suggéré que l'écart au comportement de Debye est du au désordre chimique et donc à la grande variété des environnements ressentis par les dipôles moléculaires. Il en résulte une distribution des énergies d'activation et donc une distribution importante des temps de relaxation.

Il a été observé par contre que les ODIC chimiquement purs suivent la corrélation attendue entre  $m$  et  $\beta_{\text{KWW}}$ . C'est le cas en particulier du cyanure de Rubidium et du néohexanol. Un comportement quasi-idéal est alors observé avec un indice de fragilité  $m \approx 16$  et un coefficient de non-exponentialité  $\beta_{\text{KWW}} = 1$ .

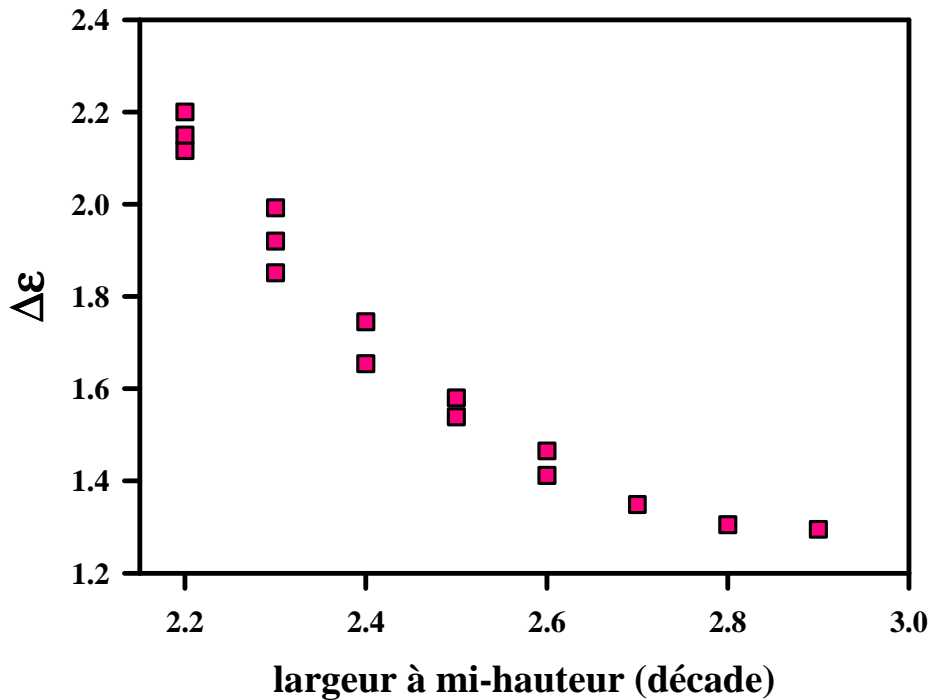
Très curieusement la caféine, qui est un composé pur, présente un comportement anormal qui est du type rencontré dans les verres à dilution. A ce niveau il est utile de mentionner l'autre catégorie de composés présentant des tendances à s'écarter de la corrélation de Böhmer. Il s'agit des alcools liquides à liaisons hydrogènes. Les alcools monohydriques en particulier présentent des relaxations strictement exponentielles. C'est le cas du 1-propanol [18] dont l'indice de fragilité est pourtant de l'ordre de  $m \approx 33-40$  [16], ce qui le situe dans un domaine intermédiaire, entre fort et fragile. Les alcools s'écarteront donc de la corrélation (cf. **figure III.17**) mais en sens inverse des verres orientationnels par rapport à la direction moyenne de corrélation. Il a été observé également pour ce type de composé un découplage des relaxations : les réponses aux perturbations électriques sont plus longues que

les réponses aux perturbations mécaniques [19]. L'explication proposée est que la relaxation exponentielle est une conséquence naturelle du temps de relaxation long car il se forme des dipôles massifs associés à la formation de clusters de molécules reliées par des liaisons hydrogènes. Un découplage important ( $\approx 5$  ordre de grandeur) est également observé dans le cas de l'eau [19]. Dans le cas de l'eau, comme dans le cas du 1-propanol,  $\Delta\epsilon$  varie en sens contraire de la température selon la théorie d'Onsager [20] définie par :

$$\Delta\epsilon = \frac{3\epsilon_s}{2\epsilon_s + \epsilon_\infty} \frac{4\pi N}{V} \frac{g_k \langle \mu^2 \rangle}{3kT} \quad \text{III.5}$$

Pour l'eau, le facteur de Kirkwood  $g_k \approx 3 \gg 1$  indique un couplage ferroélectrique fort. Autrement dit, le dipôle effectif est plus grand que le dipôle individuel ( $\mu_{eff} = g_k \langle \mu^2 \rangle$ ). Dans le cas de la caféine nous avons observé que les relaxations ont un comportement arrhénien en température (composé fort) mais sont strictement non-exponentielles (coté gauche de la **figure III.16**). Par ailleurs, le  $\Delta\epsilon$  diminue quand la température diminue contrairement au cas des alcools. Cela indique le développement de corrélations antiferroélectriques des dipôles (cf. §III.A.6). Le facteur de Kirkwood pour le processus  $A_I$  de la phase I décroît de  $g_k = 0,42$  à  $g_k = 0,19$  quand la température varie de  $125^\circ\text{C}$  à  $55^\circ\text{C}$ . Les corrélations antiparallèles des dipôles sont donc certainement très fortes. Contrairement au cas des alcools, le développement des clusters moléculaires n'est donc pas associé à une augmentation super arrhénienne des temps caractéristiques eux-mêmes, il n'est pas non plus associé à un comportement mono-exponentiel de Debye des relaxations. L'origine de ce comportement opposé à celui des alcools est probablement associée à la nature antiferroélectrique des corrélations. La technique diélectrique ne ressent pas la formation d'un dipôle effectif devenant de plus en plus « massif » du fait des corrélations. Dans le cas présent l'expérience diélectrique mesure les temps dipolaires individuels. Ces dipôles eux-mêmes étant désordonnés par l'application du champ, ce qui donne lieu à l'évolution particulière de  $\Delta\epsilon(T)$ . **La figure III.18** illustre la corrélation entre la largeur à mi-hauteur et le  $\Delta\epsilon$  des courbes représentant l'évolution du facteur de perte du processus de relaxation  $A_I$  de la phase I (**figure III.3**).





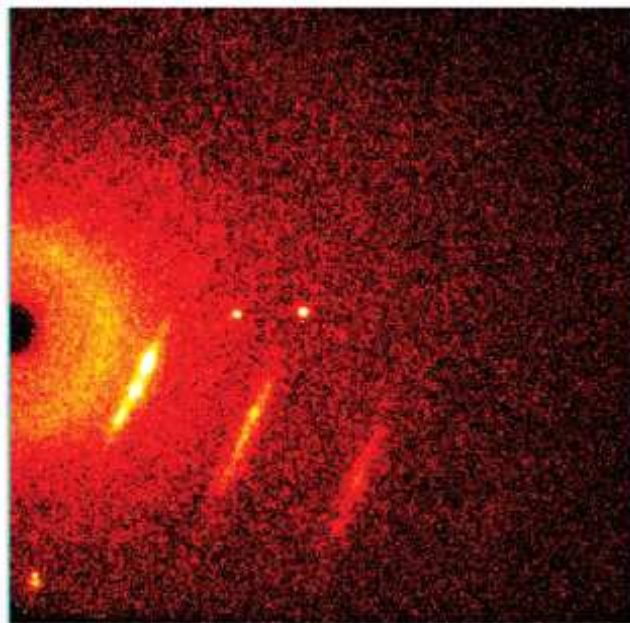
*Figure III.18 :*

*Corrélation entre la largeur à mi-hauteur et le  $\Delta\epsilon$  des courbes représentant l'évolution du facteur de perte du processus de relaxation  $A_1$  de la phase I.*

Contrairement au cas des alcools, la formation de clusters est, semble t'il, source d'augmentation de la distribution des temps dipolaires individuels eux-mêmes. Cela est également à attribuer au fait que, dans le cas des corrélations antiferroélectriques, la taille des clusters n'est pas à mettre en relation avec une augmentation du caractère mono-exponentiel de celles-ci. Il reste à expliquer pourquoi on met en évidence une relation opposée dans le cas de la caféine. L'origine de la distribution des temps n'est pas aussi évidente que dans le cas des verres à dilution. Il est à noter que pour ces derniers, l'évolution de  $\Delta\epsilon(T)$  suit un comportement en  $1/T$  prévu par la loi d'Onsager et contraire à celui de la caféine.

#### ➤ **Arrangement antiferroélectrique des molécules dans la caféine cristalline anhydre**

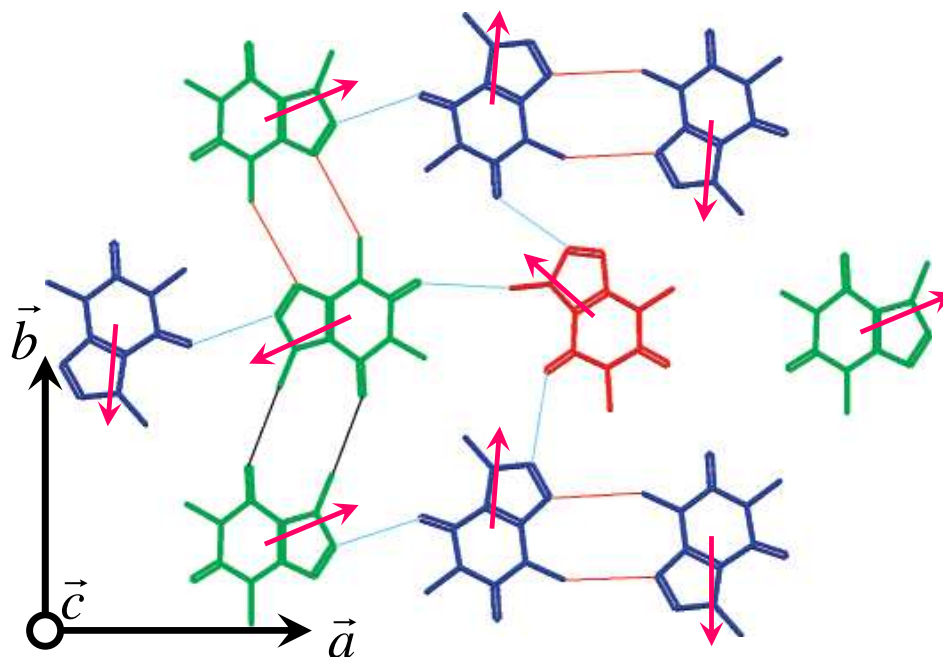
Le calcul du facteur de Kirkwood  $g_k$  montre que le système possède un fort arrangement antiferroélectrique. Une étude de la diffusion diffuse permettrait d'obtenir des informations sur ces corrélations antiferroélectriques. Des bandes de diffusion diffuses ont été observées par Enright et al [21] dans la phase I comme l'illustre la **figure III.19**.



*Figure III.19 :*

*Diffraction des rayons X de la phase I d'après [21]. Des bandes de diffusions diffuses sont clairement observées*

Ces bandes de diffusion diffuses sont observées à des angles qui correspondent à des plans interréticulaires de 3,4 Å, 1,7 Å et 1,13 Å. Le paramètre de maille  $c$  dans la phase I est de 6,8 Å, la distance de 3,4 Å correspond à la moitié de ce paramètre de maille. Sachant qu'il y a deux molécules par maille le long de l'axe  $c$ , des molécules avec un arrangement antiferroélectrique le long de l'axe  $c$  donneraient des bandes de diffusion à une distance égale à celle du paramètre  $c$ , soit le double de celle observée. Ce résultat semble montrer que les molécules ont une organisation ferroélectrique selon l'axe  $c$ . Or la valeur du facteur de Kirkwood montre de fortes corrélations antiferroélectriques dans la caféine anhydre ; si les molécules ont une orientation antiferroélectrique, cette orientation se fait selon les molécules appartenant à des plans parallèles à l'axe  $c$ , soit selon le plan  $ab$ . La **figure III.20** présente une projection selon l'axe  $c$  de la structure de la phase II de la caféine proposée par Enright et al [21], le moment dipolaire est indiqué par une flèche sur la figure. Cette figure est détaillée au paragraphe II.B.2 du chapitre II. Il apparaît de façon claire que les molécules appartenant au même site cristallographique ont un arrangement antiferroélectrique les unes par rapport aux autres. Les structures des phases I et II étant très proches, il est possible qu'un arrangement similaire soit présent dans la phase I.



*Figure III.20 :*

*Projection selon l'axe c de la phase II de la caféine selon [21]. Le code couleur utilisé est le même que celui de la figure II.3 du chapitre II. Le moment dipolaire de la molécule est schématisé par une flèche.*

## **D.2. Analyse et interprétation de la dynamique moléculaire**

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées en ce qui concerne la nature de ces différents processus dynamiques observés dans ce chapitre :

- La première possibilité à envisager serait que les processus  $A_i$  soient attribués à un processus d'autodiffusion des molécules comme il en existe généralement au voisinage de la fusion dans les cristaux plastiques [14]. En effet, leur énergie d'activation  $E_a$  apparaît proche de celle mesurée pour un processus d'autodiffusion dans des composés plastiques comme l'adamantane ( $E_a \approx 138 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) ou l'acide pivalique ( $E_a \approx 91 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) [14]. Pour expliquer la différence observée sur le facteur de perte  $\Delta\varepsilon$  qui est quatre fois plus faible dans la phase II, il faut alors supposer quatre fois moins de molécules participant à ce processus d'autodiffusion. Cette hypothèse, bien que le temps de relaxation mesuré par RMN au voisinage de la fusion soit compatible avec un processus d'autodiffusion, pose plusieurs problèmes. Une étude par diffraction des rayons X [22] montre une cassure évidente dans l'évolution des paramètres de maille à

la température correspondant à la transition vitreuse dynamique, obtenue à partir du diagramme d'Arrhénius. Si il s'agit d'un processus d'autodiffusion, il ne peut pas exister de transition vitreuse et donc pas de cassure dans l'évolution des paramètres de maille.

- La seconde possibilité suggère, en accord avec les résultats publiés précédemment par Descamps et al [1] et Moura Ramos et al [2] sur la dynamique de la phase I, que les processus de relaxation  $A_i$  sont reliés à un mouvement de réorientation des molécules autour de l'axe c. Dans ce cas, la différence observée sur le facteur de perte pourrait s'expliquer en considérant que seulement un quart des molécules suivent ce mouvement dans la phase II. Si on considère les énergies d'activation obtenues pour les processus  $A_i$ , les valeurs mesurés sont relativement importantes ( $E_a \approx 90 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). En présence de réorientations endosphériques ou quasi isotrope on obtient des valeurs généralement plus faibles dans les phases plastiques de composé globulaire comme l'adamantane ( $E_a \approx 12,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) ou pour l'acide pivalique ( $E_a \approx 36 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) [14]. Par contre les énergies mesurés se rapprochent de l'énergie d'activation obtenue pour des molécules planes comme le naphthalène ( $C_{10}H_8$  :  $E_a = 108 \text{ kJ.mol}^{-1}$  [23]) ou le dimethylnaphthalène ( $C_{12}H_{12}$  :  $E_a = 180 \text{ kJ.mol}^{-1}$  [24]). Ce résultat, puisque la géométrie de la molécule de naphthalène se rapproche fortement de celle de la molécule de caféine, semble bien confirmer la nature des processus  $A_i$ . Dans ce cas, le processus de relaxation  $B_1$  ( $E_a=122\text{kJ.mol}^{-1}$ ), particulièrement lent, avec un  $\Delta\varepsilon$  très important par rapport aux processus  $A_i$  pourrait être lié à un mouvement d'ensemble des molécules (c'est-à-dire de l'autodiffusion) comme on peut l'observer dans les alcools où la présence de liaisons hydrogènes entraîne la formation de clusters [16].

## Références

1. M. Descamps, N. T. Correia, P. Derollez, F. Danede, F. Capet, *J. Phys. Chem.B.*, **109** (2005), 16092
2. J. J. Moura Ramos, N. T. Correia, H. P. Diogo, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B.* **110** (2006), 8268
3. V. P. Letho, E. Laine, *Thermochim. Acta*, **317** (1998), 47
4. C. Parkenyi, C. Boniface, J. Aaron, M. Bulaceanu-MacNair, M. Dakkouri, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **67** (2002), 1109
5. C. A. Angell, *J. Non-Cryst. Solids*, **131-133** (1991) 13
6. S. Albert, H. S. Gutowski, J. A. Ripneester, *J. Chem. Phys.*, **56** (1972), 1332
7. S. Albert, J. A. Ripneester, *J. Chem. Phys.*, **69** (1978), 3967
8. I. Besson, E. C. Reynhardt, *J. Chem. Phys.*, **97** (1992), 1287
9. T. El Goresy, R. Nath, B. Geil, A. Nowaczyk, J. Lambert, R. Böhmer, *4<sup>th</sup> workshop on non-equilibrium phenomena in supercooled fluids, glasses and amorphous materials*, 11-22 September 2007, Pise, Italia, poster communication
10. C. P. Slichter, D. Ailion, *Phys. Rev.*, **135**, **4A** (1964), A1099
11. D. Ailion, P. Ho, *Phys. Rev.*, **168**, **3** (1968), 662
12. N.V. Phadnis, R. Suryanarayanan, *J. of pharmaceutical sciences*, **86**, 11 (1997) 1257
13. B. Legendre, S. L. Randzio, *Int. J. of Pharmaceutics*, **343** (2007) 41
14. J. N. Sherwood, *The Plastically Crystalline State*, John Wiley and Sons
15. P. L. Kuhns, M. S. Conradi, *J. Chem. Phys.*, **80** 11 (1984), 5851
16. R. Böhmer, K. L. Ngai, C. A. Angell, D. J. Plazek, *J. Chem. Phys.*, **99**, 5 (1993), 4201
17. J. C. Dyre, *Rev. Mod. Phys.*, **78** (2006), 953 ; *J. Phys. Condens. Matter*, **19** (2007), 1 ; *Phys. Condens. Matter*, **15** (2003), S955

18. B. Schirner, R. Böhmer, *J. of non crystalline solids*, 182 (1995), 180
19. M.A. Floriano, C. A. Angell, *J. Chem. Phys.*, 91, 4 (1989), 2537
20. L. Onsager, *Phys. Rev.*, **37** (1931), 405
21. G. D. Enright, V. V. Terskikh, D. H. Brouwer, J. A. Ripmeester, *Crystal Growth and Design*, **vol 7, n°8** (2007), 1406
22. P. Derollez, N. T. Correia, F. Danede, F. Capet, F. Affouard, J. Lefebvre, M. Descamps, *Acta. Cryst. B*, **B61** (2005), 329
23. S. McGuigan, J. H. Strange, J. M. Chezeau, *Molecular Physics*, **49**, 2 (1983), 275
24. A. Gavezotti, M. Simonetta, *Acta Cryst.*, **A31** (1975), 645

**Chapitre IV**  
**Etude des transitions solide-solide entre les  
deux phases anhydres de la caféine**





<b>A. Transition de la phase I vers la phase II.....</b>	<b>181</b>
<b>A.1. Evolution du facteur de perte lors d'une transition isotherme</b>	
<b>de la phase I vers la phase II.....</b>	<b>181</b>
<b>A.2. Evolutions de la fraction transformée à 90°, 70°C et 60°C.....</b>	<b>183</b>
<b>A.3. Mécanisme de transition de la phase I vers la phase II.....</b>	<b>184</b>
Influence de la taille de l'échantillon sur l'évolution de X(t).....	184
Analyse des résultats.....	187
<b>B. Transition de la phase II vers la phase I.....</b>	<b>190</b>
<b>B.1. Comportement au chauffage de la phase II .....</b>	<b>190</b>
<b>B.2. Influence du mode de préparation et du traitement thermique sur</b>	
<b>l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I.....</b>	<b>191</b>
Influence du mode de préparation sur le pic de transition II→I,	
résultats obtenus par Müller et Griesser .....	191
Influence du traitement thermique préalable sur l'endotherme de	
transition II → I.....	193
<i>Influence d'un traitement thermique isotherme à 90°C sur</i>	
<i>l'endotherme de transition II→I.....</i>	<i>193</i>
<i>Influence de la température de vieillissement sur</i>	
<i>l'endotherme de transition II→I.....</i>	<i>196</i>
<i>Analyse détaillée de l'endotherme de transition après</i>	
<i>des traitements thermiques appropriés, mise en évidence</i>	
<i>d'un pic de transition unique et fin.....</i>	<i>198</i>
<b>B.3. Hypothèse 1 : Existence de trois phases anhydres énantiotropes .....</b>	<b>200</b>
Résultats compatibles avec l'hypothèse de trois phases	
anhydres énantiotropes.....	202
Résultats en désaccord avec l'hypothèse de 3 phases anhydres	
énantiotropes.....	204
Recherche d'une signature structurale de polymorphisme.....	205
Discussion.....	206
<i>Validité de l'hypothèse des trois phases anhydres énantiotropes...</i>	<i>206</i>
<i>Contribution d'origine thermodynamique dans</i>	
<i>l'endotherme de transition II→I – Effet Gibbs Thomson.....</i>	<i>207</i>

**B.4. Mise en évidence de composantes cinétiques lors de la transition II→I... 209**

Influence de la vitesse de balayage et contributions cinétiques dans l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I.....	209
<i>Influence de la vitesse de balayage.....</i>	209
<i>Etude des contributions cinétiques isothermes dans la zone de transformation de la phase II vers la phase I.....</i>	213
Analyse de la contribution cinétique par la méthode de Kissinger.....	217
<i>Rappels théoriques sur la méthode de Kissinger.....</i>	217
<i>Analyse des résultats par la méthode de Kissinger.....</i>	218
Influences possible de la microstructure sur la cinétique de transformation.....	221
<i>Lien possible entre taille d'échantillon et vitesse de transformation.....</i>	221
<i>Analyse des thermogrammes de DSC dans l'hypothèse d'une influence de la taille de l'échantillon et d'une cinétique de transition très lente.....</i>	222

**C. Discussion des résultats obtenus, lien entre les**

<b>mécanismes de transitions proposées .....</b>	<b>224</b>
<b>C.1. Transition I→II.....</b>	<b>224</b>
Récapitulatif.....	224
Confrontation des résultats obtenus pour la transition I→II avec les investigations antérieures.....	225
<b>C.2. Transition II→I.....</b>	<b>226</b>
Récapitulatif.....	226
Confrontation des résultats obtenus pour la transition II→I avec les investigations antérieures.....	227
<b>C.3. Lien entre les mécanismes de transition proposés pour les transformations I→II et II→I.....</b>	<b>227</b>

Dans le chapitre II, consacré à la présentation de la caféine, il a été montré que ce composé possède deux polymorphes anhydres notés I et II ainsi qu'une phase hydrate (§II.B). Les mécanismes opérant lors des transitions II→I et I→II ont fait l'objet de nombreuses études utilisant diverses techniques expérimentales mais ces mécanismes restent encore mal compris (cf. §II.C.I et II.C.II). La phase II, qui est la phase stable à température ambiante, transite au chauffage vers la phase I à une température d'environ 155°C. La transition de la phase I vers la phase II est plus complexe à décrire. Elle est très lente à température ambiante, pouvant même durer des semaines voir des mois avant d'être complètement achevée. Par contre, la cinétique de transformation s'accélère quand la température augmente (cf. §II.C.2). De plus il a été mis en évidence dans le chapitre précédent que les deux phases cristallines anhydres de la caféine sont le siège d'un désordre d'orientation dynamique extrêmement lent et qu'il n'est pas à exclure que la mobilité associée à ce désordre joue un rôle important dans les cinétiques de transformation. Ces observations ont motivé une étude approfondie des mécanismes opérant lors de la transition entre les deux phases solides de la caféine. La première partie de ce chapitre va s'intéresser à la transition de la phase I vers la phase II, et la deuxième à la transition de la phase II vers la phase I. Les résultats obtenus seront confrontés et discutés dans la dernière partie.

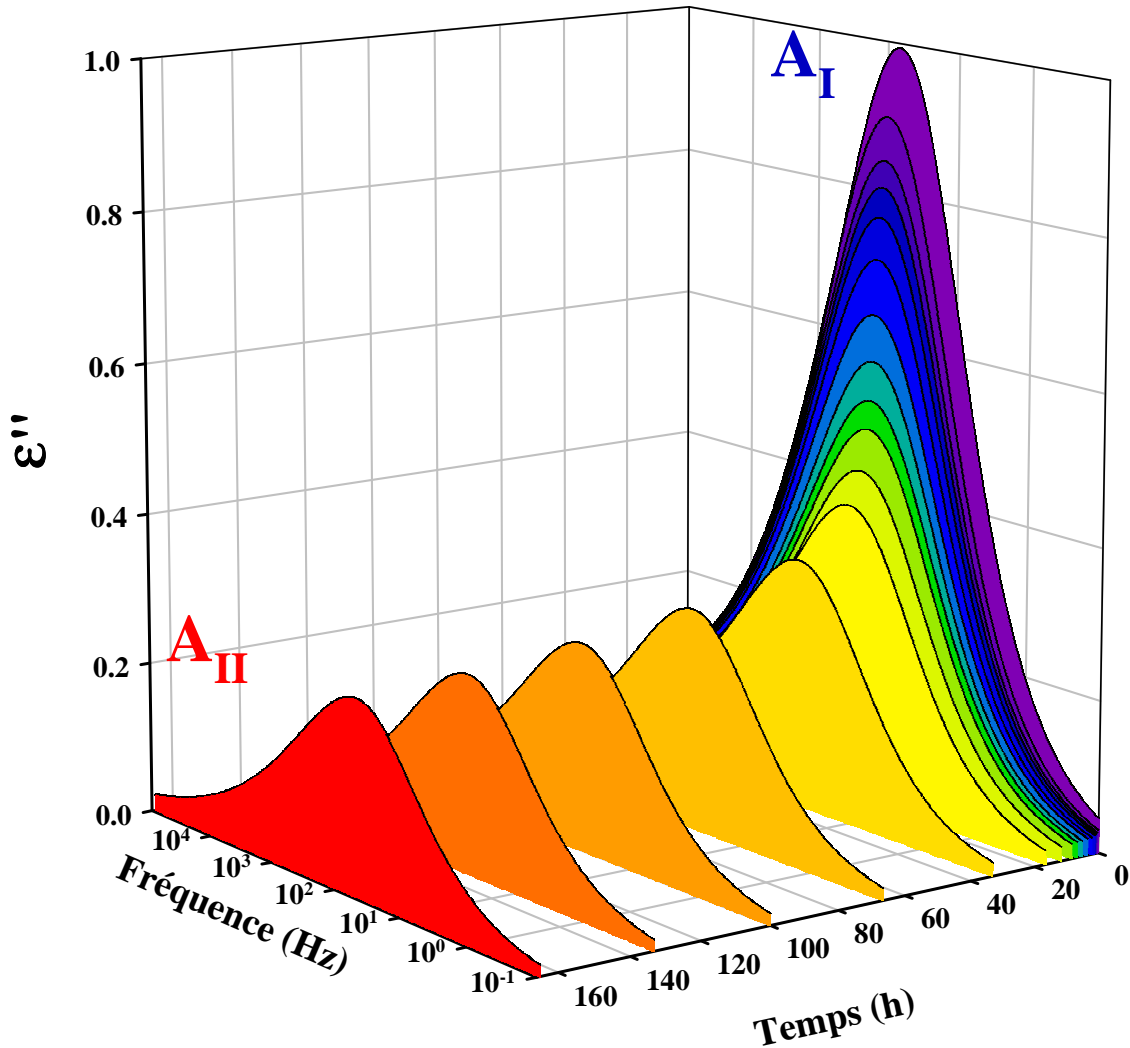
## **A. Transition de la phase I vers la phase II**

### **A.1. Evolution du facteur de perte lors d'une transition isotherme de la phase I vers la phase II**

Dans cette section, la transition de la phase I vers la phase II est étudiée par spectroscopie diélectrique. Le chapitre précédent a montré que les phases I et II de la caféine présentaient un désordre d'orientation dynamique. Dans la phase I deux processus de relaxation bien distincts ont été observés à haute et basse fréquences (noté respectivement  $A_I$  et  $B_I$ ). Par contre, les conditions expérimentales ne permettent de voir qu'un seul processus de relaxation dans la phase II (noté  $A_{II}$ ). Il se situe dans la même gamme de fréquence que le processus  $A_I$  de la phase I et son intensité est quatre fois plus faible (§III.A.4). C'est donc l'évolution au cours du temps de ce processus de relaxation, qui va nous permettre de suivre la transformation (I→II).

La transition (I→II) étant très lente à température ambiante, elle sera étudiée dans un domaine de température où elle est plus rapide, soit à des températures proches de 90°C. La transition est donc suivie par relaxation diélectrique à trois températures : 90°C, 70°C et 60°C. Des expériences à des températures plus élevées ne sont pas réalisables à cause de l'influence de la sublimation.

L'évolution du facteur de perte en fonction du temps pour le vieillissement à 90°C est présentée sur la **figure IV.1**.



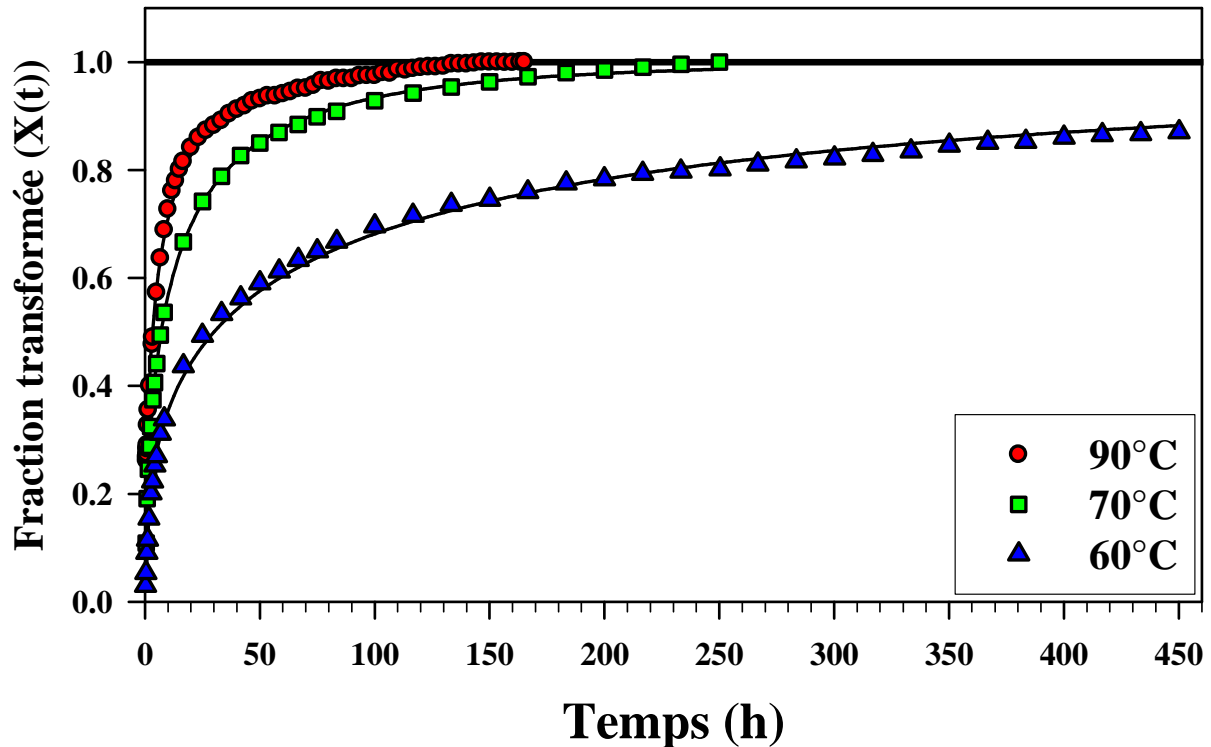
*Figure IV.1 :*

*Evolution du facteur de perte observé lors d'une transition de la phase I vers la phase II à une température de 90°C (température où la transition I→II est plus rapide).*

En accord avec les résultats du chapitre III (§III.A.4), une forte diminution de l'intensité du facteur de perte est observée au cours de la transition.  $\epsilon''(\omega)$  est divisé par approximativement un facteur quatre après une isotherme de 170 heures, ce qui indique que l'échantillon a entièrement transité vers la phase II.

## A.2. Evolutions de la fraction transformée à 90°, 70°C et 60°C

Les évolutions de la fraction de phase I transformée en II aux cours des isothermes à 90°C, 70°C et 60°C ont été déterminées à partir de l'évolution de  $\Delta\epsilon(t)$ . Les résultats sont présentés **figure IV.2**.



*Figure IV.2 :*

*Evolution en temps de la fraction transformée caractérisant la transition isotherme I→II, calculées à partir de la diminution de  $\Delta\epsilon(t)$  à 90°C, 70°C et 60°C.*

La transition est beaucoup plus rapide à 90°C, après 50 heures près de 95% de l'échantillon a transité vers II alors qu'à 60°C, après 50h, seulement 55% de l'échantillon s'est transformé vers la phase basse température. Une accélération de la cinétique de transformation est bien observée quand la température augmente.

Comme le montre la **figure IV.2**, l'évolution en temps de la fraction transformée  $X(t)$  ne présente pas de plateau initial caractéristique des transitions du premier ordre. Elle ne peut donc pas être ajustée à l'aide de la loi d'Avrami présentée au chapitre I (§I.A.3). Dans ce cas une forme en exponentielle étirée est utilisée :

$$X(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^n} \quad n \leq 1 \quad \text{IV.1}$$

Le résultat des ajustements est représenté par un trait plein sur la **figure IV.2**. Les valeurs de l'exposant  $n$  obtenues ainsi que les temps caractéristiques  $\tau$  caractérisant la transformation sont regroupés dans le **tableau IV.1**.

Température	$n$	$\tau$ (h)
90°C	0,51	6,5
70°C	0,50	13,8
60°C	0,42	72,1

*Tableau IV.1*

*Paramètres obtenus après ajustement par une exponentielle étirée de l'évolution en temps de la fraction transformée au cours d'une transition isotherme de I vers II.*

Pour les trois températures étudiées, les exposants obtenus sont inférieurs à l'unité et proches de 0,5. Le temps caractéristique  $\tau$  diminue avec l'augmentation de la température, ce qui est directement relié au fait que la vitesse de transformation augmente avec la température.

### **A.3. Mécanisme de transition de la phase I vers la phase II**

#### **➤ Influence de la taille de l'échantillon sur l'évolution de X(t)**

L'évolution temporelle de la fraction transformée obtenue lors de la transition (I→II) montre que le mécanisme de transformation ne peut pas être décrit par une simple loi d'Avrami. Cette partie va tenter de proposer un autre mécanisme afin de rendre compte des résultats obtenus.

Le modèle d'Avrami, qui est le modèle généralement utilisé pour décrire une germination-croissance, ne fait pas directement référence à la taille de l'échantillon (L).

Une longueur intrinsèque  $\xi$  est introduite, définie par la relation [1-4] :

$$\xi = \left[ \frac{C}{N} \right]^{\frac{1}{d+1}} \quad \text{IV.2}$$

La **figure IV.3** représente un processus de germination-croissance pour deux échantillons de même taille en utilisant des paramètres  $N$  et  $C$  identiques : le premier correspond à un monocristal ( $L \gg \xi$ ) et le second à un ensemble de très petits cristallites de dimension  $L \ll \xi$ . Dans le cas de l'échantillon de longueur  $L \gg \xi$ , l'évolution de  $X(t)$  va suivre le modèle d'Avrami. Par contre pour l'échantillon de petite taille  $L \ll \xi$  une évolution très différente sera observée [5]. En effet, de part leur très petite taille, les cristallites porteurs d'un germe critique vont immédiatement être transformés par croissance, cette dernière s'arrêtant aux frontières du cristallite.

Dans le cas particulier ou  $L \ll \xi$ , et en considérant que la croissance est instantanée, la fraction transformée  $X(t)$  va correspondre à la fraction de cristallites nucléés au temps  $t$  :

$$X(t) = \frac{n(t)}{N_g} \quad \text{IV.3}$$

où  $n(t)$  est le nombre de cristallites nucléés et  $N_g$  le nombre total de cristallites dans l'échantillon.

La proportion de cristallites nucléées pendant un intervalle de temps  $dt$  sera :

$$dn(t) = (N_g - n)L^d N dt \quad \text{IV.4}$$

où  $(N_g - n)L^d$  représente le volume libre à la germination et  $N$  la vitesse de germination.

On a alors :

$$dX = (1 - X)L^d N dt \quad \text{IV.5}$$

La fraction transformée  $X(t)$  est donnée par ( $L < \xi$ ) :

$$X(t) = 1 - e^{-\left[ \frac{-t}{(NL^d)^{-1}} \right]} = 1 - e^{-\left[ \frac{-t}{\tau_n} \right]} \quad \text{IV.6}$$

Cette expression permet de définir un temps caractéristique  $\tau_n = (NL^d)^{-1}$  fonction de la vitesse de germination  $N$  et de la taille de l'échantillon  $L$ . Le temps caractéristique  $\tau_A$  de la loi d'Avrami n'est quant à lui fonction que de  $N$  et  $C$  (§I.A.3).

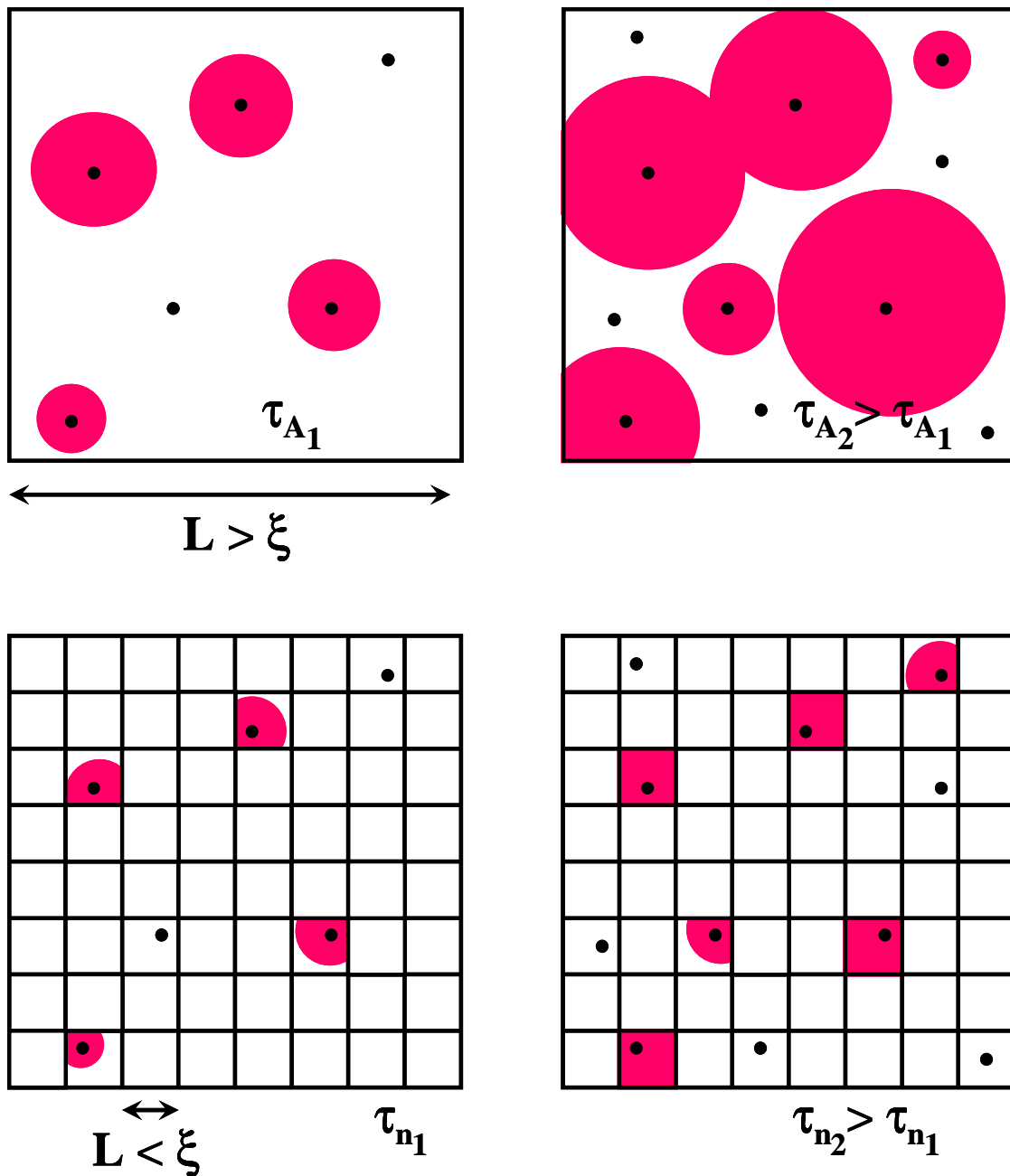


Figure IV.3 :

Germination-croissance au sein de deux échantillons différents

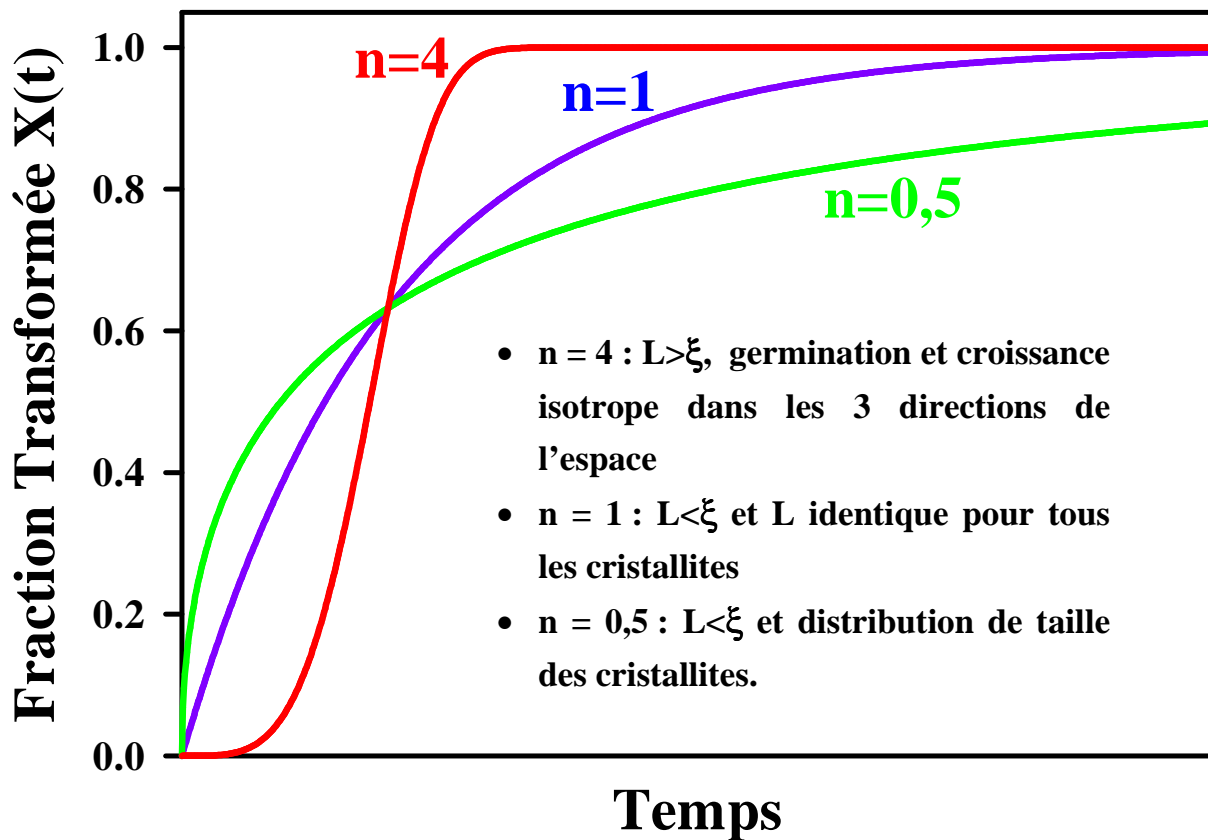
- Un monocristal de longueur  $L$  supérieure à la longueur critique  $\xi$
- Un échantillon poudreux dont la taille des cristallites est inférieure à la longueur critique  $\xi$ .

**Remarque :** Les cinétiques d'Avrami ne sont en fait pas rigoureusement valables pour des systèmes où  $L \gg \xi$ . Après un certain temps, en fin de transformation, les parties non transformées de l'échantillon seront subdivisées en microzones dont la taille sera inférieure à  $\xi$ . L'évolution de la fraction transformée va passer d'un régime sigmoïdale d'Avrami au régime exponentiel décrit précédemment.



➤ **Analyse des résultats**

Les différentes évolutions de la fraction transformée dans le cas où  $L \gg \xi$  et  $L \ll \xi$  sont présentées sur la **figure IV.4**. Un échantillon composé de cristallites de longueurs identiques et inférieures à la longueur critique  $\xi$  aurait un comportement purement exponentiel (équation IV.6). S'il y a une distribution de taille de cristallites au sein de l'échantillon et que les tailles de ces cristallites sont toutes inférieures à  $\xi$ , les germes de la nouvelle phase apparaîtront plus rapidement dans les cristallites les plus grands et ces derniers transiteront donc plus rapidement. L'évolution dans le temps de la fraction transformée sera donc une combinaison d'exponentielles simples, chacune associée à une taille de cristallite,  $X(t)$  aura dans ce cas, un comportement en exponentielle étirée similaire à celui observé sur la **figure IV.2**.



*Figure IV.4 :*

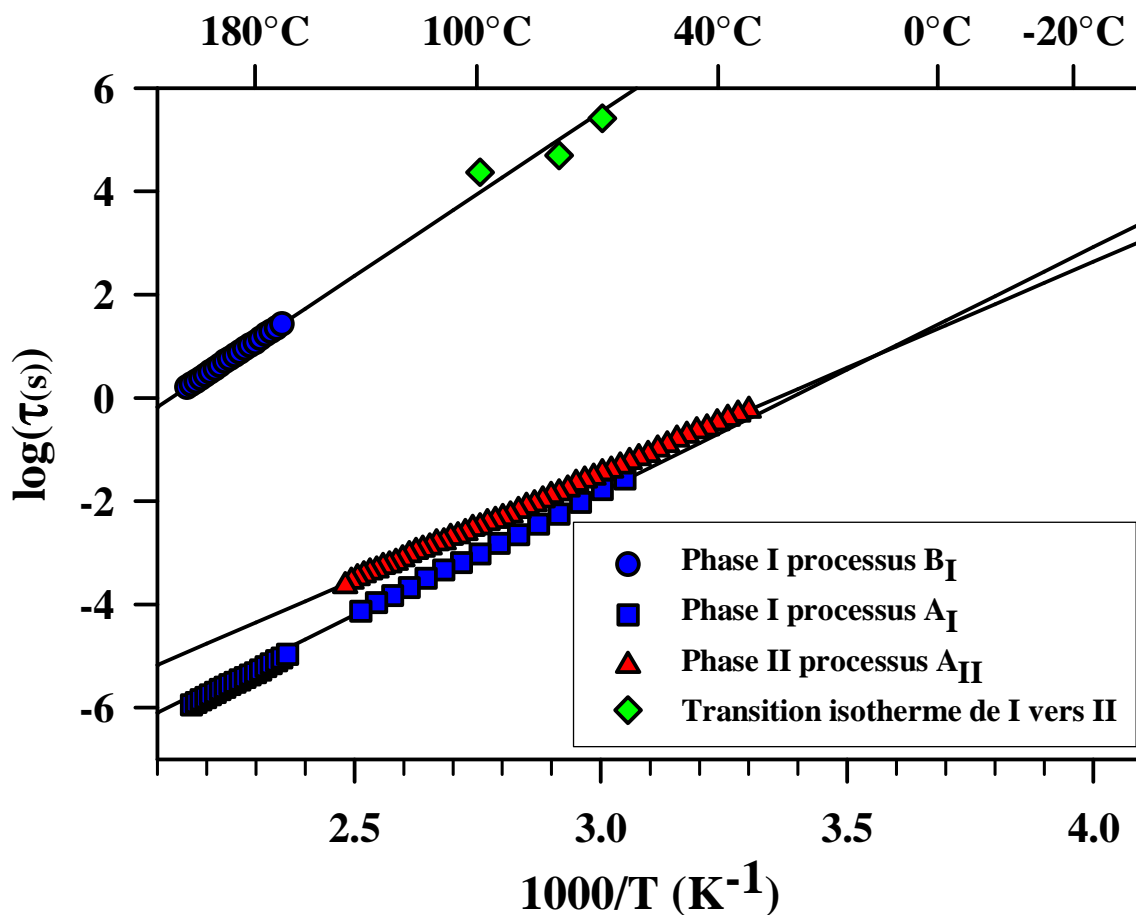
*Evolution dans le temps de la fraction transformée dans le cas :*

- D'un échantillon de longueur  $L > \xi$  avec une germination et une croissance isotrope dans les 3 directions de l'espace,  $X(t)$  suit une loi d'Avrami avec  $n=4$ .
- D'un échantillon constitué de cristallites de même longueur  $L < \xi$ ,  $X(t)$  est une fonction purement exponentielle,  $n=1$ .
- D'un échantillon constitué de cristallites de longueurs différentes et inférieures à  $\xi$ ,  $X(t)$  est une exponentielle étirée, ici  $n=0,5$ .

Un exposant  $n$  de 0,5 peut donc correspondre à une distribution de taille de cristallite de longueur inférieure à la longueur intrinsèque  $\xi$  ou du moins à une distribution de taille des cristallites dont la grande majorité est inférieure à  $\xi$ .

Dans le cadre de notre modèle, afin d'extraire un temps caractéristique  $\tau_n$  à partir de l'équation V.6, l'exposant  $n$  a été fixé à  $n=0,5$  pour les 3 températures d'isotherme. Comme l'illustre la **figure IV.5**, les temps ainsi obtenus sont reportés sur le diagramme d'Arrhenius obtenus par relaxation diélectrique (**figure III.9** au chapitre III).

Les temps caractéristiques  $\tau_n$  déduit de l'analyse de la transition isotherme (I→II) s'ajustent parfaitement sur le prolongement de l'ajustement par une loi d'Arrhenius des temps de relaxation du processus  $B_I$  de la phase I.



*Figure IV.5 :*

Diagramme d'Arrhenius des phases cristallines anhydre de la caféine. Les courbes représentent l'ajustement des résultats expérimentaux sur la loi d'Arrhenius. Les (■) représentent les temps de relaxations du processus  $A_I$  de la phase I, les (▲) les temps de relaxation du processus  $A_{II}$  de la phase II, les (●) les temps de relaxations du processus  $B_I$  de la phase I et les (◆) les temps caractéristique  $\tau_n$  obtenus par ajustement de l'évolution de la fraction transformée lors d'une transition isotherme I→II.

Cette similitude suggère que la vitesse de germination contrôle la cinétique de la transformation du 1<sup>er</sup> ordre de la phase I vers la phase II et donc que la dynamique par l'intermédiaire du processus B<sub>I</sub> en est un facteur déterminant.

La vitesse de germination résulte de la compétition de deux exponentielles conditionnant l'évolution en température du temps caractéristique de transformation (chapitre I §I.A.3):

$$N \propto n_0 \cdot e^{\left[ \frac{-E_a}{kT} \right]} \cdot e^{\left[ \frac{-\Delta g(r)^*}{kT} \right]} \quad \text{IV.7}$$

où  $\Delta g^*$  représente l'énergie nécessaire pour former un germe de rayon critique  $r^*$  et  $E_a$  l'énergie d'activation nécessaire au déplacement d'une molécule à l'interface du noyau. Dans ce cas de figure, la gamme de température où les transitions ont été suivies est située à des températures inférieures à celle où la vitesse de germination est maximale (cf. **figure I.5** au §I.A.3),  $N$  est donc déterminée par la première exponentielle de l'équation IV.7. La **figure IV.5** montre que l'énergie d'activation  $E_a$  de la transformation déduite à partir des temps caractéristiques de la transformation est tout à fait comparable avec celle obtenue par relaxation diélectrique pour le processus B<sub>I</sub>.

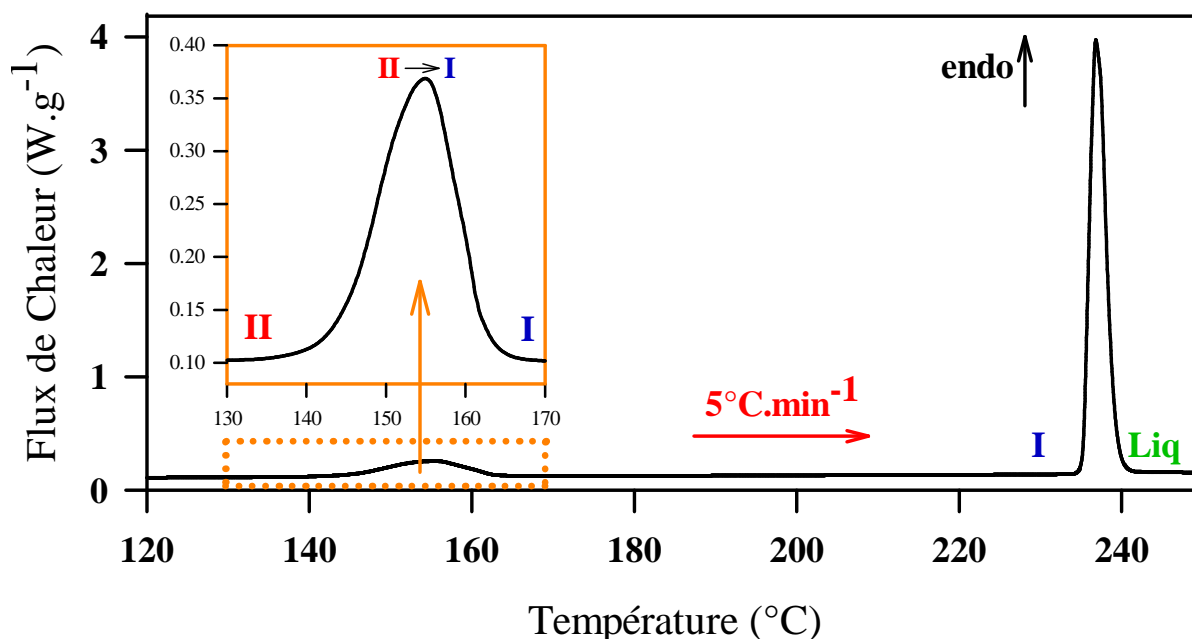
En supposant que le mécanisme proposé pour décrire la transformation I→II soit correct, l'évolution de la fraction transformée  $X(t)$  présenterait un comportement totalement différent pour une température de transition supérieure à la température où la vitesse de germination est la plus rapide. Dans cette gamme de température, la vitesse de germination doit être contrôlée par le second terme de l'équation **IV.8**, c'est à dire par  $\Delta g^*$ . Malheureusement il est impossible d'étudier la transformation à des températures plus élevées et donc de vérifier cette hypothèse, à cause de la sublimation qui influence fortement l'évolution du signal observé par relaxation diélectrique.

## B. Transition de la phase II vers la phase I

### B.1. Comportement au chauffage de la phase II

Le comportement au chauffage de la phase II a déjà été étudié par DSC, microcalorimétrie et diffraction des rayons X (§II.C.1). Les écarts entre les températures de transition et les enthalpies de transition obtenues sont particulièrement importantes (cf. **tableau II.3** §II.C.1).

La **figure IV.6** présente le thermogramme obtenu par DSC en chauffant de la « caféine commerciale » (phase II cf. §II.D.1) à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Le terme « caféine commerciale » concerne la caféine provenant d'Agros Organic utilisée sans purification complémentaire.



*Figure IV.6 :*

*Thermogramme DSC de la caféine commerciale chauffée à  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .*

*Mise en évidence de la transition II  $\rightarrow$  I et fusion de la phase I.*

Le pic endothermique observé vers 235  $^{\circ}\text{C}$  correspond à la fusion de la phase I. Le pic endothermique, qui correspond à la transition II  $\rightarrow$  I, s'étend de 135  $^{\circ}\text{C}$  à 165  $^{\circ}\text{C}$  et la température de son maximum se situe à  $T_{\text{max}} = 155^{\circ}\text{C}$ . L'enthalpie de transformation associée

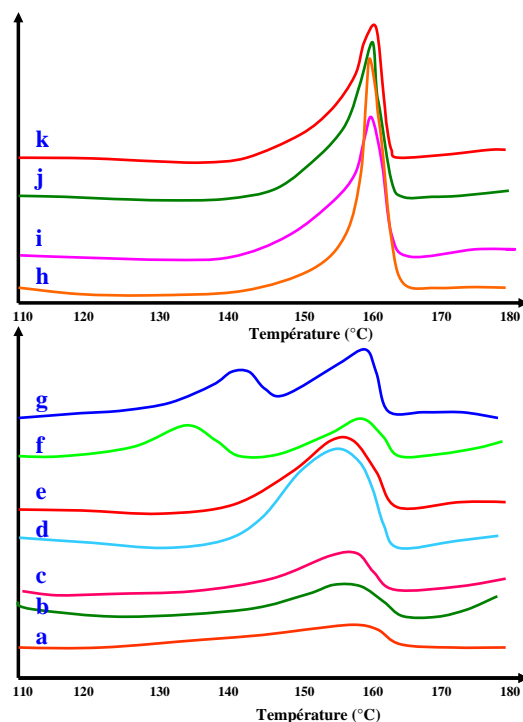
est de  $19.7 \text{ J.g}^{-1}$ . Le pic de transition est anormalement large comparé à celui d'autres transitions solide-solide entre une phase ordonnée et une phase plastique de composés moléculaires comme par exemple dans le cas de l'adamantane où un pic de transition d'une largeur de  $5^\circ\text{C}$  est observé dans des conditions expérimentales similaires [6].

Comme il l'a été indiqué au chapitre II (§II.C.3), la caféine se sublime aisément dans le domaine de température de la transition de la phase II vers la phase I. Des diffusions de matière interne à la capsule de DSC pourraient influencer l'allure du thermogramme. Pour tester ces effets, une expérience est réalisée dans un premier temps avec une capsule à moitié remplie puis, dans un second temps avec une capsule remplie au maximum afin de minimiser les effets induits par la sublimation. Aucune différence n'a été constatée entre ces deux enregistrements, ce qui permet de conclure que la sublimation n'intervient pas ou peu pendant cette transformation de la phase II vers la phase I.

## **B.2. Influence du mode de préparation et du traitement thermique sur l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I**

### **➤ Influence du mode de préparation sur le pic de transition II→I, résultats obtenus par Müller et Griesser [7]**

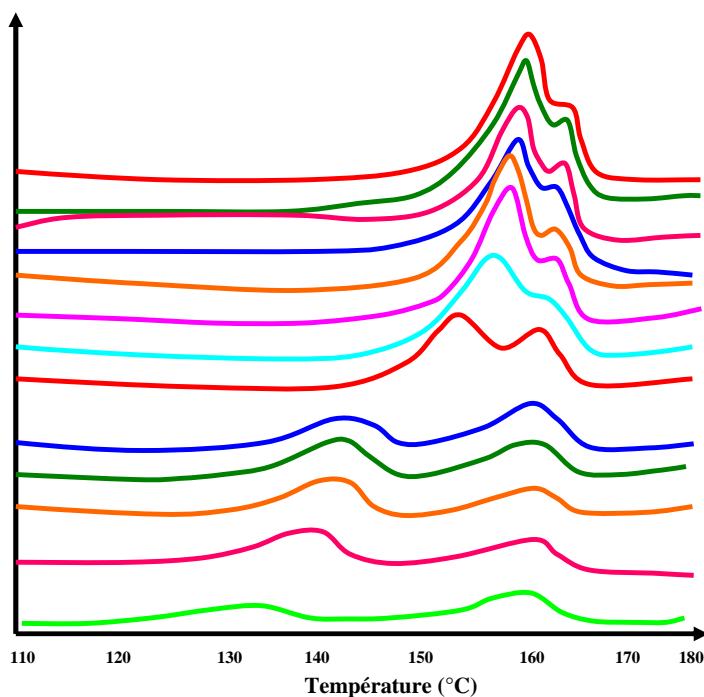
Une structuration de l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I avec l'apparence d'un éclatement en deux pics a été signalée par Griesser et al [7] (cf. §II.C.1). Cette structuration dépend du mode de cristallisation de la phase II et en particulier du solvant de cristallisation (méthanol, pyridine, l'acétone...) ainsi que du traitement thermique préalable (**figure IV.7** et **figure IV.8**). L'objectif de ce chapitre est grande partie d'étudier l'origine possible de cette structuration.



- A. Phase I produite à 200°C vieillie 3 ans
- B. Phase I produite à 200°C vieillie 4 ans
- C. Phase I produite à 200°C vieillie 9 ans
- D. Echantillon de caféine commerciale (APOKA 1992)
- E. Echantillon de caféine commerciale vieillie environ 40 ans
- F. Phase I vieillie 4 jours à 90°C puis vieillie 4 ans
- G. Caféine sublimée vieillie 10 ans
- H. Caféine cristallisée dans du Nitrométhane
- I. Caféine commerciale
- J. Température de fusion USP, référence standard
- K. Caféine vieillie 40 ans

*Figure IV.7 :*

Thermogrammes DSC représentant la transition de la phase II vers la phase I de la caféine pour différents échantillons ayant subi des traitements thermiques et des conditionnements différents et à partir de caféine cristallisée dans des solvants retracé d'après les données de [7].



*Figure IV.8 :*

Thermogrammes DSC représentant la transition de la phase II vers la phase I de la caféine pour différents échantillons initialement en phase I ayant subi des vieillissements de 1 à 12 jours à 90°C et 120°C retracé d'après les données de [7].

Les thermogrammes DSC obtenus en chauffant ces échantillons montrent des endothermes divisés en plusieurs composantes plus ou moins marquées selon le mode de préparation, avec des largeurs variant de 30 à 50°C. Pour certains échantillons, la transition commence à des températures particulièrement basses, de l'ordre de 120°C.

Pour certains thermogrammes, la décomposition de l'endotherme est particulièrement marquée, comme dans le cas de la courbe F de la **figure IV.7**, et dans le cas de l'ensemble des courbes de la **figure IV.8**. Ces thermogrammes correspondent aux échantillons vieillis à 90°C ou 120°C pendant différents temps.

Müller et Griesser [7] interprètent ces résultats en supposant qu'il y a « différents états d'ordre dans le cristal » et que la forme complexe du pic de recristallisation résulte d'un « mélange de polymorphes ».

#### ➤ **Influence du traitement thermique préalable sur l'endotherme de transition II → I**

Les résultats obtenus par Müller et Griesser [7], c'est-à-dire la décomposition de l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I en plusieurs composantes, nous conduisent à mener une investigation systématique de la forme de cet endotherme en fonction du traitement thermique préalable. Nous allons donc étudier dans un premier temps l'influence du temps de vieillissement pour une température de vieillissement fixe (90°C) et dans un second temps l'influence de la température de vieillissement pour un temps de vieillissement fixe (10 heures), s'ajouteront ensuite quelques expériences spécifiques dans la zone de transition elle-même.

##### ▪ **Influence d'un traitement thermique isotherme à 90°C sur l'endotherme de transition II→I**

Il a été montré précédemment (cf. §II.C.2) que la cinétique de transformation est plus rapide vers 90°C. Dans l'expérience suivante, de la caféine en phase I est vieillie à 90°C pendant une durée variant de 10 minutes à 1 an afin d'étudier l'influence du développement initial de la phase II au sein de la phase I sur la transformation ultérieure de la phase II vers la phase I. La **figure IV.9** présente les thermogrammes correspondants, obtenus à une vitesse de chauffe de 5°C.min<sup>-1</sup>. A titre comparatif, le thermogramme de la caféine commerciale est aussi représenté sur cette figure. On peut remarquer que la forme de l'endotherme de la caféine commerciale est inhabituelle. En plus d'être large, il présente deux légers épaulements ; l'un vers 152°C et l'autre vers 160°C (indiqués par des flèches sur la figure).

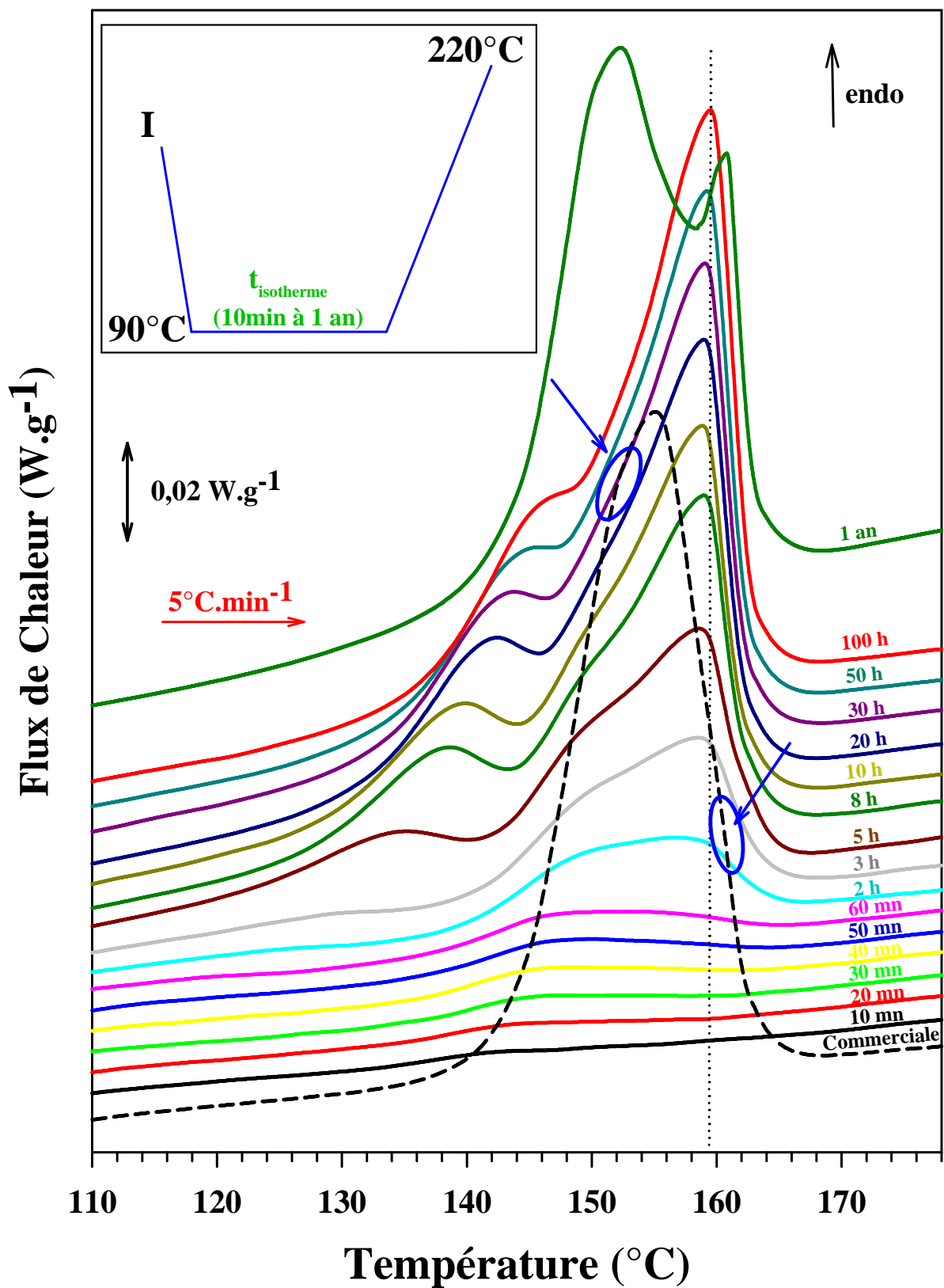


Figure IV.9 :

Thermogramme enregistré à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C.min}^{-1}$  de la caféine commerciale et thermogrammes enregistrés à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C.min}^{-1}$  de caféine sous phase I purifiée, puis retransformé en II pendant des isothermes de différents temps (de 10 min à 1 an) à  $90^{\circ}\text{C}$ . Le protocole expérimental est résumé dans l'insert.



Les différents thermogrammes ne correspondant pas à la même fraction d'échantillon à transformer. En accord avec les résultats de relaxation diélectrique, la proportion de caféine qui se transforme en phase II dépend de la durée de l'isotherme à 90°C. L'analyse de l'endotherme portera donc sa forme et non sur son « intensité ».

- **Influence de recuits isothermes courts à 90°C (10 minutes à 60 minutes).** Les thermogrammes DSC mesurés au chauffage présentent un faible endotherme dans la zone de transition II→I observée par ailleurs lors du réchauffage de la caféine commerciale avec un maximum autour de 148-150°C. A la fin des isothermes, la proportion de phase II au sein de l'échantillon est très faible, en raison de la lenteur des cinétiques de transformation déjà évoquée (cf. §II.C.1).
- **Effet d'un recuit isotherme de 3 heures.** Le thermogramme montre un très faible accident endothermique qui s'étend de 120°C à 135°C ; endotherme qui n'était pas discernable suite à des recuits plus courts. Un large endotherme est toujours observé entre 135°C et 165°C. Il semble par contre se structurer en 2 composantes, une première centrée sur 150°C et la deuxième sur 160°C.
- **Suite à des recuits isothermes variant de 5 heures à 100 heures,** la structuration de l'endotherme observé entre 135°C et 165°C s'accroît, trois pics sont maintenant observés. L'amplitude du premier pic et du deuxième pic augmente et le maximum se décale vers les hautes températures lorsque la durée de l'isotherme augmente. La température de la composante de plus haute température, indiquée en pointillés sur la figure, est constante : 160°C environ. Son amplitude croît beaucoup plus vite que celle des autres composantes avec la durée de l'isotherme. Après 20 heures d'isotherme à 90°C, la deuxième composante est masquée par le pic endothermique qui culmine à 160°C et devient difficile à distinguer.
- **Effet d'un recuit de 1 an.** En raison de la durée importante du vieillissement, le recuit d'un an est effectué dans un four parfaitement étalonné. L'endotherme de la caféine vieillie un an à 90°C est structuré en deux composantes. La première dont le maximum se situe à la température de 152°C est beaucoup plus large que la seconde qui présente un maximum à 161°C. Cet endotherme apparaît plus fin, la partie basse température se décale vers les hautes températures par rapport à celui observé sur le thermogramme obtenu après une isotherme de 100h.

Les thermogrammes de la **figure IV.9** sont complexes et difficile à interpréter. Par comparaison avec le thermogramme de la caféine commerciale, on observe deux différences importantes révélées après 3 heures de recuit isotherme : un élargissement de la zone de transition et une décomposition des thermogrammes en deux massifs très étalés. Le maximum du premier massif se décale vers les hautes températures quand la durée de l'isotherme augmente. Le deuxième endotherme se structure en deux composantes, la température du maximum de la composante haute température apparaît être indépendante du traitement thermique préalable (160°C). Il faut remarquer que des structurations analogues du pic de transformation II→I avaient déjà été observées par Müller et Griesser [7].

▪ Influence de la température de vieillissement sur l'endotherme de transition II→I

Cette partie va analyser l'influence de la température d'un vieillissement isotherme de 10 heures sur la forme de l'endotherme de transition II→I. Dans l'expérience suivante, la caféine en phase I est vieillie à différentes températures appartenant au domaine de stabilité de la phase II (variant de 80°C à 120°C) pendant une durée constante de 10 heures. La **figure IV.10** présente les thermogrammes DSC de caféine chauffée à une vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup> après ces différents traitements thermiques.

- **Influence de recuits à 80°C, 90°C et 100°C.** L'endotherme de transition est structuré en plusieurs composantes. La 1<sup>ère</sup> se décale vers les hautes températures (127°C, 138°C, et 146°C respectivement) et son intensité croît quand la température de vieillissement augmente. L'isotherme à 90°C, déjà détaillée à la figure précédente présente une deuxième composante centrée vers 150°C. La position de la dernière composante ne varie pas pour les trois thermogrammes, elle reste centrée sur 160°C.
- **Influence d'un recuit à 105°C.** L'endotherme est structuré en deux composantes très rapprochées l'une de l'autre. La première centrée sur 153°C à une intensité plus importante que la seconde, toujours centrée sur 160°C.
- **Influence d'un recuit à 110°C et 120°C.** L'endotherme de transition est constitué d'un seul pic large, centré à 153°C et 157°C respectivement. L'endotherme obtenu pour une isotherme à 110°C présente un léger épaulement vers 162°C.

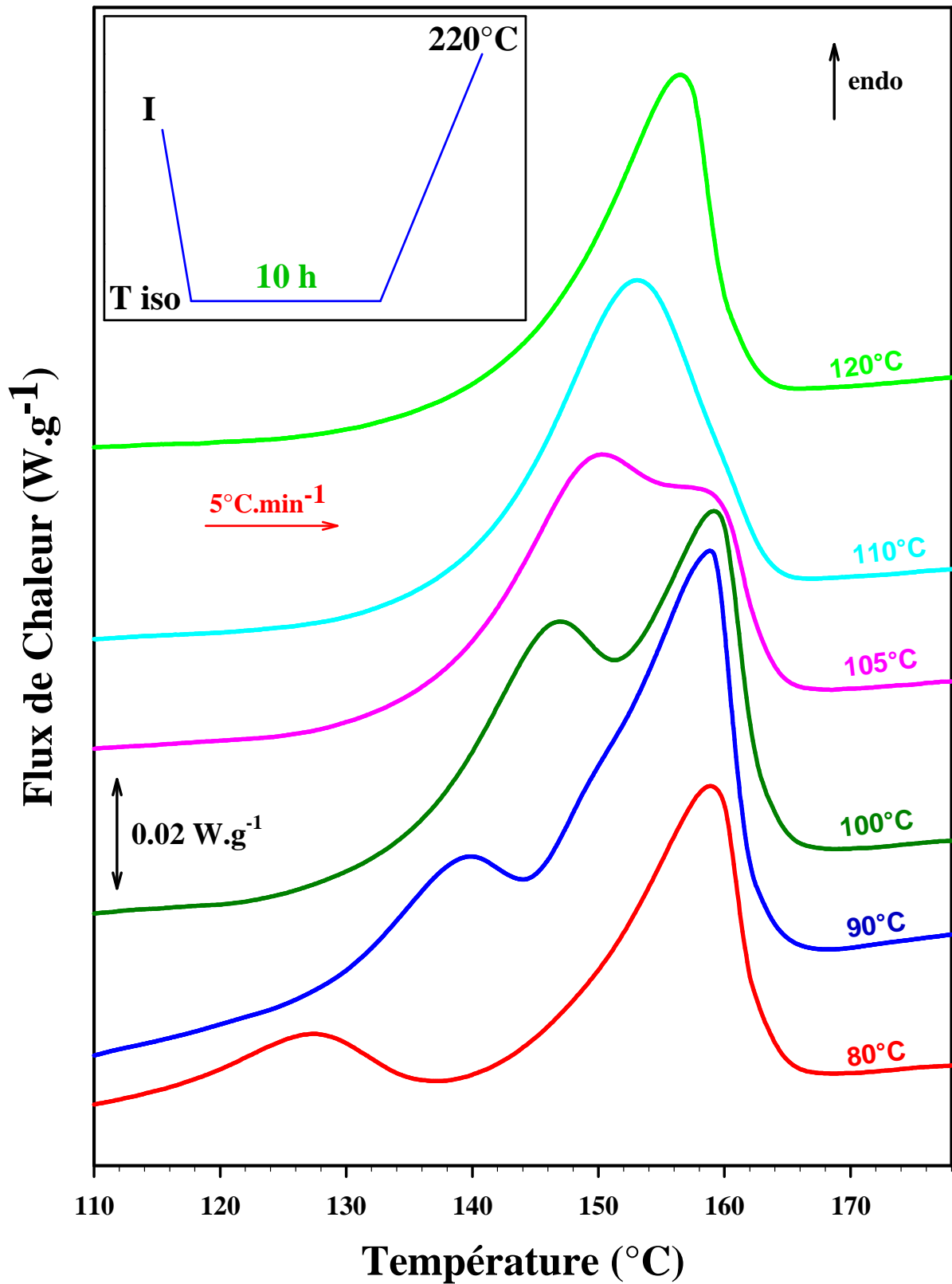


Figure IV.10.:

Thermogrammes enregistrés à une vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup> de caféine sous phase I purifiée, puis retransformé en II pendant des isothermes de 10 heures à différentes températures (80°C à 120°C). Le protocole expérimental est résumé dans l'insert.

- Analyse détaillée de l'endotherme de transition après des traitements thermiques appropriés, mise en évidence d'un pic de transition unique et fin

Les thermogrammes de DSC, obtenus au chauffage, représentant l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I d'échantillons de caféine ayant subis des traitements thermiques particuliers possèdent une structuration particulière. L'endotherme de transition obtenu après un recuit de 10 heures à 90°C (**courbe a de la figure IV.11**) est analysé plus en détail. L'expérience suivante propose un traitement thermique supplémentaire détaillé ci-dessous. Le thermogramme obtenu est présenté sur la **courbe b de la figure IV.11**.

- une isotherme de 10 heures à 90°C sur un échantillon initialement en phase I transforme une partie de la caféine en phase II.
- L'échantillon est ensuite chauffé jusqu'à 138°C (température du sommet du premier pic obtenu sur la **courbe a**), puis maintenu à cette température pendant 48 heures.
- La caféine est ensuite refroidie jusqu'à 90°C puis chauffée à la vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup>. Le protocole expérimental est résumé en insert.

Le **thermogramme IV.11.b** présente un pic unique dont le maximum se situe vers 160°C, c'est-à-dire au niveau de la dernière composante de l'endotherme de la **courbe IV.11.a**. On remarque un léger épaulement dans la base du pic.

Ce résultat nous conduit à mener une expérience similaire, mais en partant cette fois-ci d'un échantillon de caféine sous phase II. Le protocole expérimental est résumé ci-dessous :

- La caféine utilisée a été purifiée et conservée 12 mois à 90°C pour s'assurer que tout l'échantillon est dans la phase II.
- L'échantillon est ensuite chauffé jusqu'à 138°C puis maintenu à cette température pendant 48 heures. La **figure IV.11.c** représente le thermogramme enregistré au chauffage de 120°C à 180°C à une vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup>. Le protocole expérimental est résumé en insert.

Un pic endothermique fin est observé. Il se situe dans le même domaine de température que le **thermogramme IV.11.c**, mais son enthalpie est plus importante, elle est de 10 J.g<sup>-1</sup>.

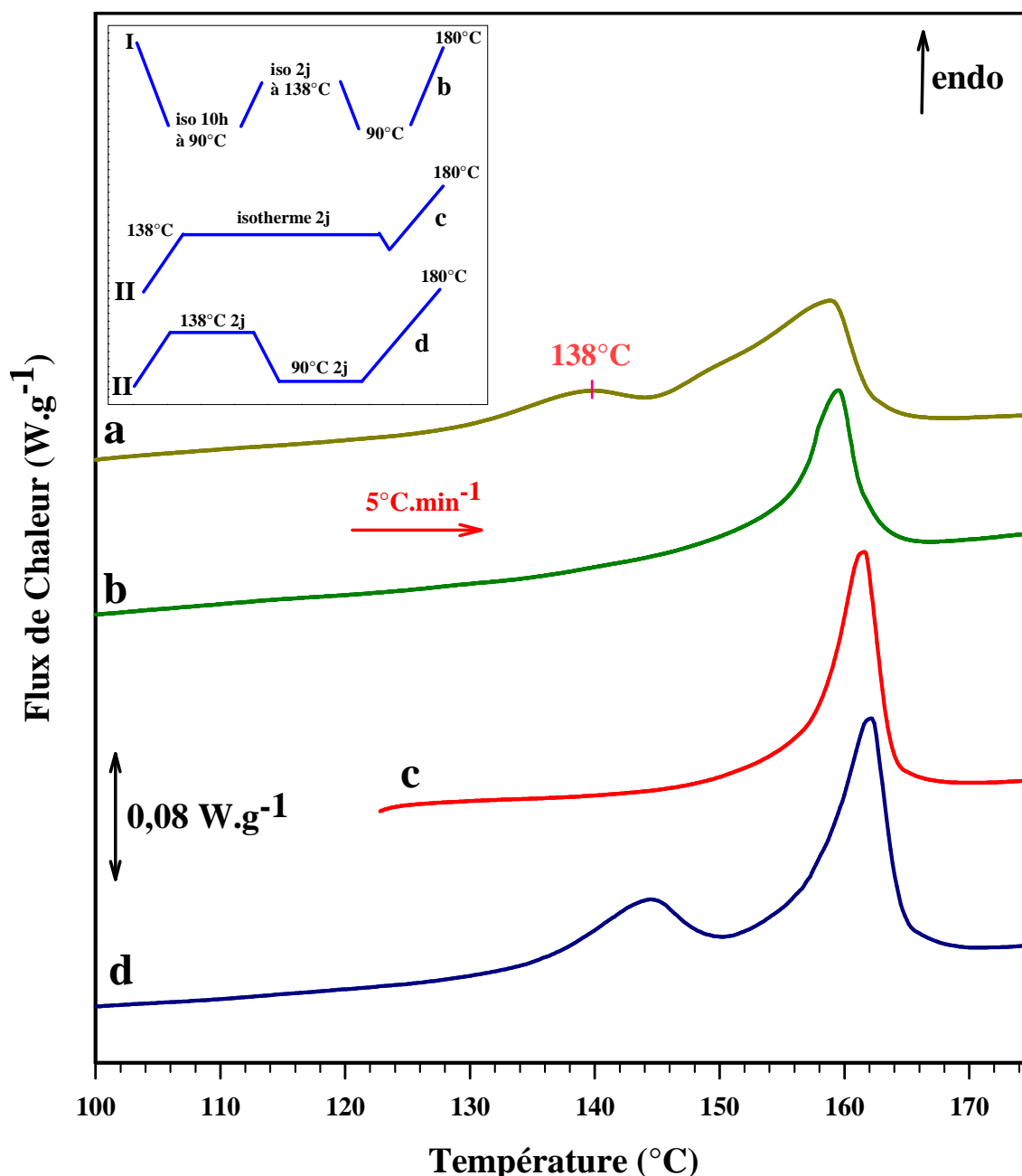


Figure IV.11.:

- thermogramme enregistré à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de caféine purifiée préalablement transformée en I, puis retransformé en II pendant une isotherme de 10 heures à  $90^{\circ}\text{C}$
- caféine purifiée préalablement transformée en I, retransformé en II pendant une isotherme de 10 heures à  $90^{\circ}\text{C}$ . Une isotherme de 10 heures a ensuite été effectuée à  $138^{\circ}\text{C}$ . La figure représente le thermogramme, enregistré à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , de l'échantillon ainsi obtenu
- caféine en phase II (purifiée et conservée 12 mois à  $90^{\circ}\text{C}$ ), chauffé jusqu'à  $138^{\circ}\text{C}$  puis est maintenu à cette température pendant 2 jours. La figure représente le thermogramme enregistré au chauffage de  $120^{\circ}\text{C}$  à  $180^{\circ}\text{C}$  à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .
- caféine en phase II (purifiée et conservée 12 mois à  $90^{\circ}\text{C}$ ), chauffé jusqu'à  $138^{\circ}\text{C}$ , maintenu à cette température pendant 2 jours puis refroidi à  $90^{\circ}\text{C}$  pendant 2 jours. La figure représente le thermogramme enregistré au chauffage à une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Une troisième expérience, inspirée de résultats obtenus sur la **courbe IV.11.c** est ensuite réalisée : un échantillon de caféine initialement sous phase II (vieillessement de 12 mois à 90°C) va subir les traitements thermiques suivants :

- De la caféine sous phase II est maintenue deux jours à 138°C, puis vieillie 2 jours à 90°C
- L'échantillon est ensuite chauffé à une vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup> comme l'illustre la **figure IV.11.d**.

Le pic fin centré vers 160°C, similaire à celui de la **courbe IV.11.c** est observé. Par contre un autre pic se distingue, à plus basse température, centré vers 142°C, il est plus large et son amplitude est plus faible. L'allure de ce thermogramme se rapproche fortement de celle observée sur la **courbe IV.11.a**, soit sur l'échantillon initialement en phase I vieilli 10 heures à 90°C. Une structuration supplémentaire se distingue vers 150°C sur la **courbe IV.11.a**.

### **B.3. Hypothèse 1 : Existence de trois phases anhydres énantiotropes**

La forme des thermogrammes des **figure IV.9 IV.10 et IV.11** (en particulier l'existence de plusieurs accidents endothermiques bien séparés et l'existence d'un pic unique et fin obtenu après un traitement thermique adapté) permet d'envisager l'existence d'une autre phase polymorphique intermédiaire de la caféine (noté II<sub>b</sub>). Un diagramme de Gibbs représenté **figure IV.12** permet de situer les domaines de stabilité des phases hypothétiques et de mieux comprendre le raisonnement qui va suivre. Les températures indiquées sur le diagramme, obtenues par simple observation des expériences exposées ci-dessus, sont approximatives.

Le diagramme de Gibbs proposé suppose que les trois phases, II, II<sub>b</sub> et I sont énantiotropes. En effet, si l'on se réfère aux règles thermodynamiques énoncées par Burger et Ramberger (cf. §I.A.2), la transition au chauffage entre deux phases énantiotropes est

endothermique alors que pour deux phases monotropes elle est exothermique. Les thermogrammes obtenus au chauffage après différents traitements thermiques présentent uniquement des événements endothermiques, excluant ainsi la possibilité d'avoir un système monotrope.

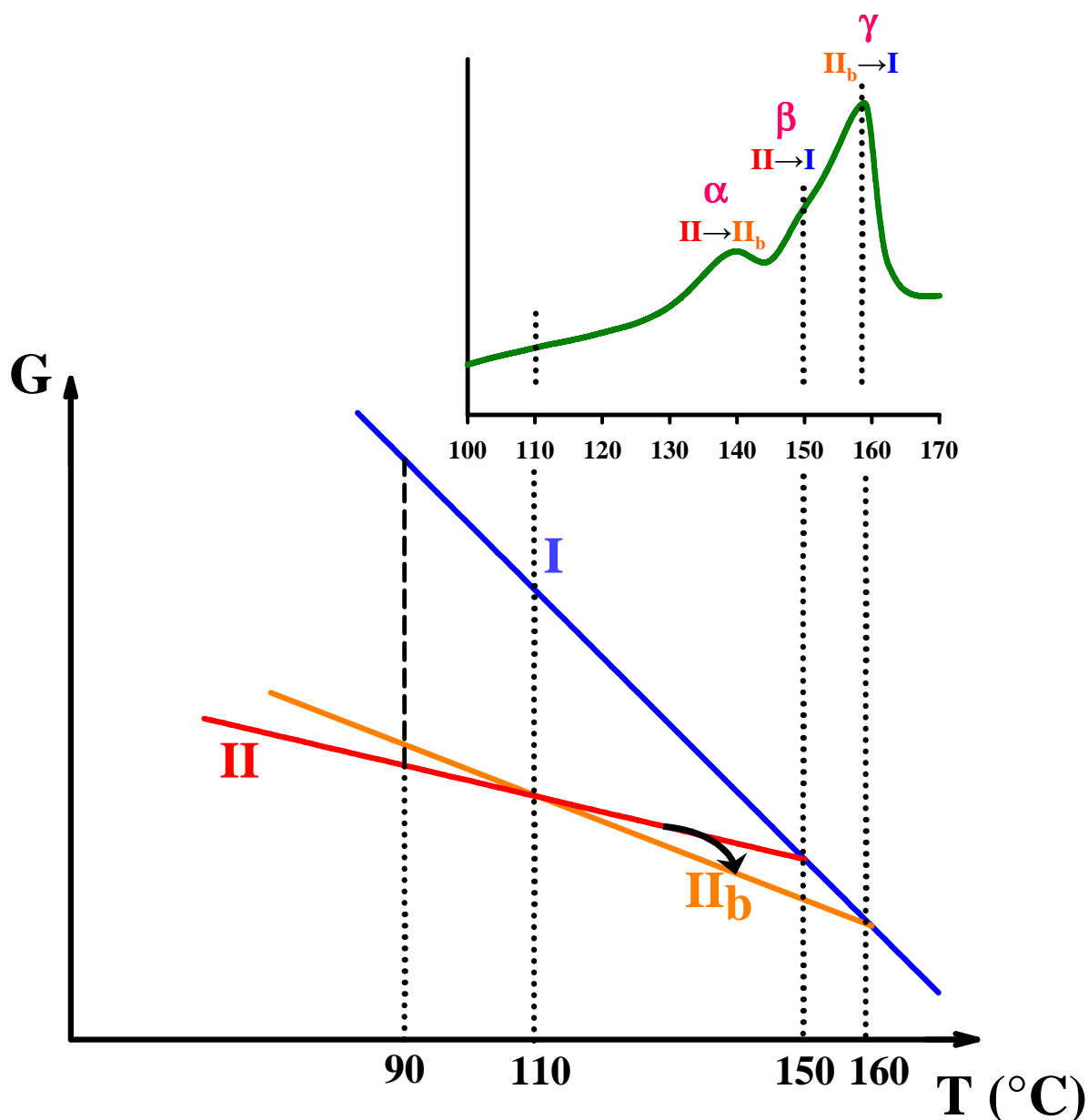


Figure IV.12 :

Représentation schématique d'un diagramme de Gibbs  $G(T)$  éventuel dans le cadre de l'hypothèse de l'existence de trois phases anhydres énantiotropes. Le thermogramme DSC obtenu au chauffage sur un échantillon de phase I vieillie à 90°C 10 heures est également représenté afin de mieux comprendre les éventuelles transitions.

➤ **Résultats compatibles avec l'hypothèse de trois phases anhydres énantiotropes**

En supposant que l'hypothèse qui vient d'être formulée est correcte, il faut à présent vérifier qu'elle est en accord avec l'ensemble des expériences qui ont été réalisées. Les thermogrammes cohérent avec un éventuel système constitué de trois phases énantiotropes sont les suivants :

Les thermogrammes de la **figure IV.9**, c'est-à-dire obtenus en chauffant un échantillon de caféine initialement en phase I après des recuits de différentes durées à 90°C peuvent s'interpréter de la façon suivante : pendant l'isotherme à 90°C, la phase II est la phase la plus stable. Les phases « II<sub>b</sub> » et I serait alors dans un état métastable. La caféine en phase I transiterait alors vers un état de plus faible enthalpie, la « phase II<sub>b</sub> » puis vers la phase II.

- **Recuit de 3 heures.** Pendant le recuit à 90°C, la caféine commencerait à se transformer vers un état thermodynamiquement plus stable, c'est-à-dire « l'état II<sub>b</sub> », sans avoir le temps de transiter entièrement vers la phase II. A la fin de l'isotherme, l'échantillon serait composé d'un mélange de I, de « II<sub>b</sub> » et de très peu de II. Au chauffage, lorsque la température dépasserait la température d'équilibre des phases « II<sub>b</sub> » et II (le produit serait alors dans la zone de stabilité de « II<sub>b</sub> »), la caféine dans la phase II transiterait vers « II<sub>b</sub> ». Ceci se traduit en DSC par le premier pic endothermique (noté  $\alpha$  sur la **figure IV.12** représentant le diagramme de Gibbs éventuel). Vers 150°C, la faible quantité de caféine encore en II se transformerait en I (étape  $\beta$ ) et vers 160°C, la caféine sous « phase II<sub>b</sub> » va transiter vers I (étape  $\gamma$ ), ce qui se traduit par les deux endothermes à 150 et 160°C observés sur le thermogramme.
- **Recuit variant de 5 heures à 100 heures.** La caféine transiterait pendant le recuit à 90°C de I vers « II<sub>b</sub> », puis de « II<sub>b</sub> » vers II. A la fin de l'isotherme, l'échantillon de caféine contiendrait une faible quantité de phase I, de la « phase II<sub>b</sub> » et de la phase II. Au chauffage, au dessus de 110°C, la caféine en II transiterait vers « II<sub>b</sub> » (étape  $\alpha$ ). La proportion de II est plus importante que pour les courtes isothermes, la durée de la transformation (II<sub>b</sub> → II) serait plus lente induisant un décalage de l'endotherme vers les hautes températures. Les deux autres pics centrés sur 150°C et 160°C serait associés aux transitions « II → I » (étape  $\beta$ ) et « II<sub>b</sub> → I » (étape  $\gamma$ ).
- **Recuit de 1 an.** Après un recuit d'un an à 90°C, la caféine aurait entièrement transité vers la phase II. Au chauffage, seulement une faible proportion de caféine en phase II transiterait à une température élevée vers la phase « II<sub>b</sub> » (étape  $\alpha$ ), puis la caféine



encore en phase II transiterait en I vers 150°C (étape  $\beta$ ). L'allure des thermogrammes suppose que ces deux étapes s'effectueraient à des températures très voisines, ne donnant ainsi au chauffage qu'un seul pic endothermique relativement large. La caféine en phase «  $\text{II}_b$  » transiterait ensuite en I vers 160°C (étape  $\gamma$ ) comme le suggère le second pic.

Les thermogrammes de la **figure IV.10**, sont obtenus en chauffant un échantillon de caféine initialement en phase I vieilli 10 heures à différentes températures.

- **Recuit à 80°C et 90°C.** Le thermogramme obtenu après un recuit à 90°C est détaillé précédemment. L'interprétation de la courbe obtenue après le recuit à 80°C serait sensiblement identique, bien que l'étape  $\beta$  soit difficilement observable. Il semblerait que les deux dernières étapes,  $\beta$  et  $\gamma$  ne forment au réchauffage qu'un seul endotherme.
- **Recuit à 100°C et 105°C.** Pour ces deux températures, l'endotherme de transition n'est formé que de deux composantes. Pour le recuit à 105°C ces deux composantes se situeraient aux températures des étapes  $\beta$  et  $\gamma$ . Il est possible que l'étape  $\alpha$  soit masquée par la première composante de l'endotherme. Pour le recuit à 100°C, la première composante vers 146°C correspondrait à l'étape  $\alpha$  et la seconde à l'étape  $\gamma$ . Deux explications seraient envisageables, la première suppose que l'intégralité de l'échantillon en phase II ait transité vers  $\text{II}_b$  pendant l'étape  $\alpha$  et la seconde que l'étape  $\beta$  soit masquée par l'une des deux composantes.

La présence de trois phases anhydres énantiotropes à basse température permettrait également d'expliquer le thermogramme de la **figure IV.11.b**. L'échantillon est initialement sous la phase I. Pendant l'isotherme de 10 heures à 90°C, il transiterait vers «  $\text{II}_b$  » puis en partie vers II. La caféine est ensuite chauffée jusqu'à 138°C, c'est-à-dire dans l'hypothétique domaine de stabilité de la « phase  $\text{II}_b$  ». A la fin de l'isotherme l'échantillon serait donc en partie sous phase I et sous « phase  $\text{II}_b$  ». Le pic observé correspondrait à une « transition  $\text{II}_b \rightarrow \text{I}$  ». Un faible épaulement au niveau de la base se distingue. Le thermogramme a été enregistré de 40 à 180°C. L'échantillon se serait donc trouvé pendant un temps relativement court dans le domaine de stabilité de la phase II. L'épaulement pourrait donc être associé à une transition  $\text{II} \rightarrow \text{I}$  ou/et  $\text{II} \rightarrow \text{II}_b$ .

De même, la **courbe IV.11.c** serait en parfait accord avec cette hypothèse. En effet, la caféine sous phase II est maintenue deux jours dans le domaine de stabilité de l'hypothétique « phase II<sub>b</sub> » ; à la fin de l'isotherme, l'intégralité de l'échantillon serait alors sous « phase II<sub>b</sub> ». Le pic observé au chauffage correspondrait donc au pic de « transition II<sub>b</sub>→I ». L'enthalpie de cette transition serait alors de 10 J.g<sup>-1</sup>.

**Remarque :** Les résultats expérimentaux obtenus par Griesser et Müller [7] semblent être en bon accord avec cette hypothèse. La caféine, se trouverait sous les phases I, « II<sub>b</sub> » et II dans des proportions variables après des traitements thermiques, des conditionnements différents et certains modes de préparation.

➤ **Résultats en désaccord avec l'hypothèse de 3 phases anhydres énantiotropes**

- **Caféine commerciale.** L'endotherme de transition obtenu à partir de la caféine commerciale possède une forme inhabituelle avec deux épaulements, un sur l'aile basse température et l'autre sur l'aile haute température. Cette forme ne semble pas en accord avec l'hypothèse des trois phases énantiotropes. En effet, le pic culmine à 155°C, donc à une température qui ne correspond à aucun des points de croisement du diagramme de Gibbs.
- **Recuit à 110°C et 120°C pendant 10 heures.** Ces deux thermogrammes sont plus difficiles à décrire dans la mesure où, si l'hypothèse est correcte, la température de croisement entre les domaines de stabilité des phases II et II<sub>b</sub> n'est pas connue avec précision. Un seul pic large est visible pour ces courbes, il ressemble fortement à celui obtenu pour la caféine commerciale.
- **Recuit de 10 minutes à 60 minutes à la températures de 90°C.** L'hypothèse de deux phases basse température ne permettrait pas d'expliquer l'allure des thermogrammes. En effet, après une isotherme courte, l'échantillon devrait se trouver essentiellement dans la phase I et un peu dans la « phase II<sub>b</sub> ». Le thermogramme devrait donc présenter un faible endotherme caractéristique de la transition « II<sub>b</sub>→I » vers 160°C. Or un seul endotherme est observé, à des températures beaucoup plus basses : de 140°C à 150°C.
- **Recuit de deux jours à 138°C puis de deux jours à 90°C.** Sur la **courbe IV.11.d**, l'échantillon initialement en phase II se serait converti en « phase II<sub>b</sub> » pendant le recuit

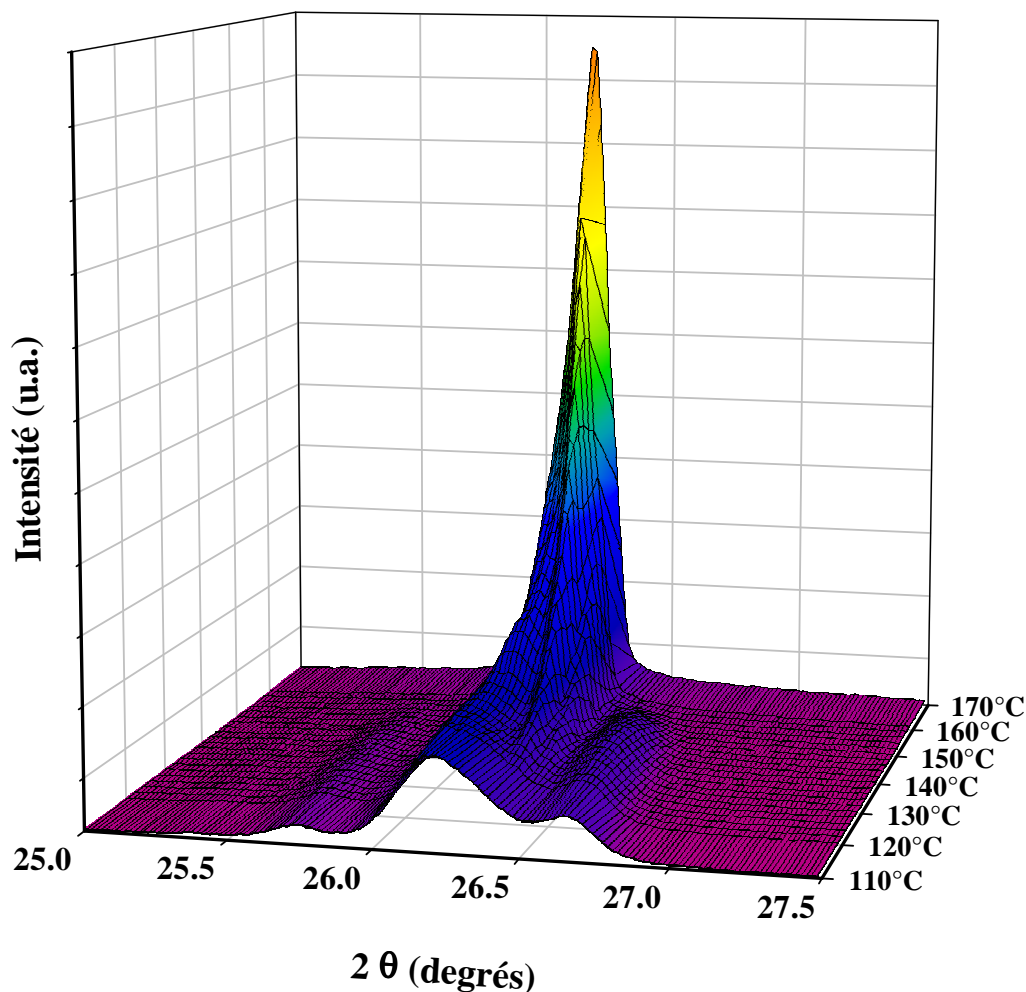
de deux jours à 138°C, puis de nouveau converti en phase II pendant le recuit à 90°C. L'endotherme correspondant à une « transition II→II<sub>b</sub> » est bien observé sur la figure. Pendant l'isotherme à 90°C, l'échantillon sous « phase II<sub>b</sub> » se serait bien converti en phase II. Par contre aucun pic associé à une transition II→I ne se distingue vers 150°C. Ce qui supposerait que tout l'échantillon sous phases II se soit converti en « II<sub>b</sub> » pendant la montée en température. Ce qui n'est pas en accord avec les autres thermogrammes obtenus après des vieillissement à 90°C (**figure IV.9**).

L'hypothèse de l'existence de trois phases anhydres énantiotropes permet une interprétation relativement cohérente de la majorité des expériences de DSC réalisées précédemment, bien que certains thermogrammes soient difficiles à interpréter. Elle nécessite néanmoins de réaliser des expériences par diffraction des rayons X afin d'être vérifiée.

#### ➤ **Recherche d'une signature structurale de polymorphisme**

Deux phases cristallines différentes présentent des diagrammes de diffraction des rayons X différents. Cette technique expérimentale semble donc la plus appropriée pour vérifier l'hypothèse de trois phases anhydres énantiotropes. La **figure IV.13** représente l'évolution d'un diagramme de RX de caféine purifiée placée 12 mois à 90°C (phase II) chauffée de 110°C à 170°C. Les diagrammes sont enregistrés tous les 2°C. Par soucis de clarté, la figure montre uniquement les pics de diffraction obtenus entre 25 et 27.5°.

A 110°C ; le diagramme est caractéristique de celui de la phase II présenté au chapitre II. Au cours du chauffage, le pic de Bragg associé à la phase I apparaît progressivement pour l'angle de Bragg  $2\theta = 26,2^\circ$  à partir de la température de 120°C, c'est-à-dire à la température la plus basse où l'endotherme de transition commence sur les thermogrammes de DSC. A 170°C tout l'échantillon est sous phase I. Aucune structure intermédiaire n'est observée dans l'hypothétique domaine de stabilité de la « phase II<sub>b</sub> ».



*Figure IV.13 :*

*Diagrammes de diffraction des rayons X de caféine purifiée vieillie 12 mois à 90°C. L'échantillon est chauffé de 110°C à 170°C. Un diagramme est enregistré tous les 2°C. La figure représente uniquement les pics de Bragg compris entre 25 et 27.5°.*

### ➤ Discussion

- Validité de l'hypothèse des trois phases anhydres énantiotropes

Les résultats obtenus par calorimétrie sont pour la plupart compatibles avec l'existence de trois phases anhydres énantiotropes. Cependant, certains thermogrammes, détaillés précédemment, ne sont pas en accord avec cette hypothèse, notamment les thermogrammes correspondant à des recuits courts à 90°C (**figure IV.9**) et celui de la caféine commerciale. L'expérience de diffraction des rayons X de la **figure IV.13** ne montre aucune différence entre les diagrammes obtenus dans le domaine de stabilité de la phase II et dans le domaine de

stabilité de la «phase II<sub>b</sub> », ce qui exclut la possibilité d’avoir cette phase supplémentaire. De plus, dans la première partie de ce chapitre, l’étude par spectroscopie diélectrique de la transition I→II ne permet pas d’envisager la présence d’une phase intermédiaire (phase II<sub>b</sub>), puisque aucune signature ne se distingue dans son hypothétique domaine de stabilité. L’existence de deux phases basses températures II et « II<sub>b</sub> » est par conséquent exclue.

- Contribution d’origine thermodynamique dans l’endotherme de transition II→I – Effet Gibbs Thomson.

La présence d’une phase anhydre supplémentaire étant exclue, on est conduit à envisager l’influence de la microstructure sur la forme de l’endotherme de transition de la phase II vers la phase I obtenu au chauffage. La mise en évidence après un traitement thermique approprié (recuit long à 138°C, **figure IV.11**) d’un pic de transition fin à haute température pourrait faire penser à un effet de taille de type Gibbs Thomson. Cette hypothèse suggérerait que la transition thermodynamique réelle soit située dans le domaine des plus hautes températures, correspondant à la température du pic, donc vers 160°C.

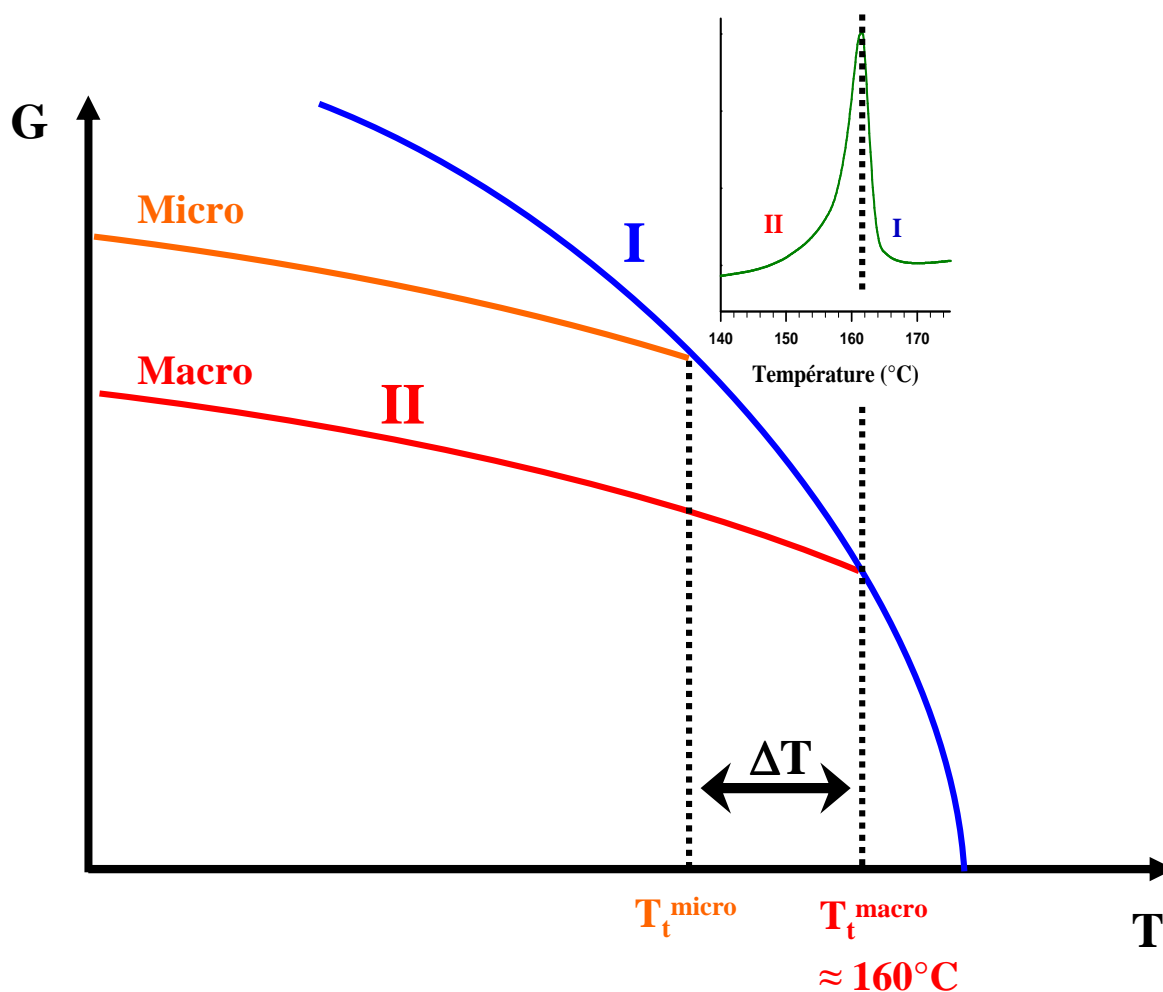
L’effet Gibbs Thomson est dû à la réduction de la taille des grains qui provoque, du fait de la courbure de l’interface, une surpression  $\Delta P$  dans le grain donnée par la relation :

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r} \quad \text{IV.8}$$

où  $\gamma$  est la tension interfaciale et  $r$  le rayon de l’agrégat.

La surpression augmente l’énergie libre de l’agrégat, ce qui a pour conséquence de réduire la température de transition comme l’illustre la **figure IV.14**.

En fonction du traitement thermique appliqué, une partie des cristallites de phase II au sein de l’échantillon pourraient être de très petite taille et donc transiter vers la phase I à des températures bien inférieures à leur température de transition, supposée être proche de 160°C. Suivant leur taille, les cristallites transiteraient donc à des températures différentes donnant ainsi à l’endotherme de transition sa forme et sa structuration particulière.



*Figure IV.14 :*

Diagramme de Gibbs représentant l'énergie libre  $G(T)$  pour un cristal macroscopique et un agrégat microscopique. L'interface plus importante dans le cas de l'agrégat perturbe l'énergie libre et décale la transition vers des températures plus basses.

En réalité, dans le paragraphe suivant nous allons montrer que la transition est très sensible à la cinétique, en particulier l'extension du domaine de transition, ce qui ouvrira d'autres perspectives. Cela aura pour conséquence de démontrer que, contrairement à ce qui serait déduit d'une analyse en termes d'effet Gibbs Thomson, la transition thermodynamique « réelle » (correspondant au croisement des courbes de Gibbs) serait à rechercher dans le domaine des plus basses températures où la transition commence à être détectable en DSC.

## **B.4 Mise en évidence de composantes cinétiques lors de la transition**

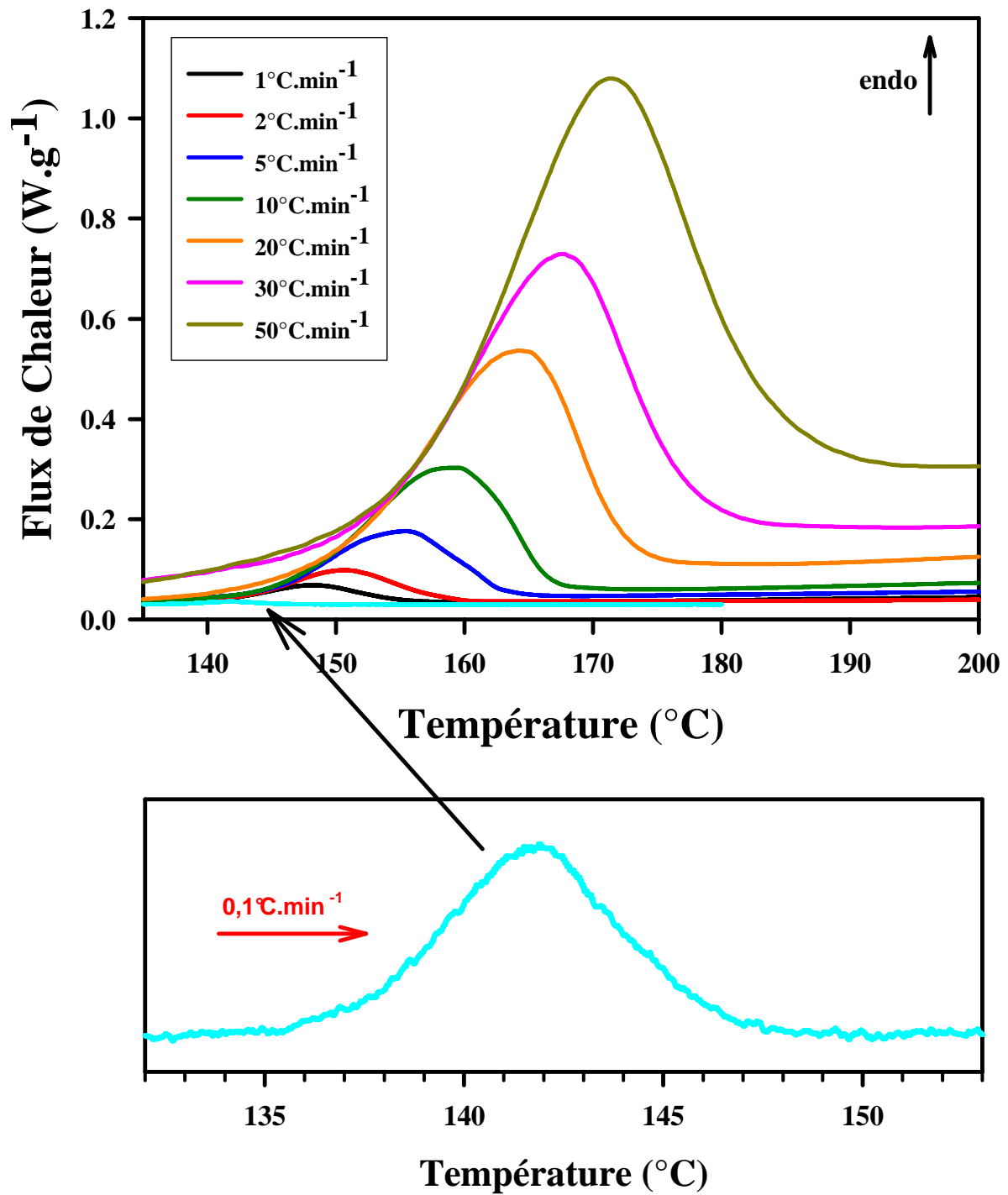
### **II→I**

#### ➤ **Influence de la vitesse de balayage et contributions cinétiques dans l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I**

- **Influence de la vitesse de balayage**

Les résultats présentés sur la **figure IV.9** montrent que le traitement thermique appliqué à l'échantillon de caféine a une forte influence sur la forme de l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I. Dans leur étude, Müller et Griesser montrent que cette forme dépend également du mode de conditionnement du solvant dans lequel la caféine est cristallisée (méthanol, pyridine, acétone...) [7]. Les résultats obtenus en DEA en 2005 [8] ainsi que l'étude de Manduva et al [9] présentée au chapitre II (§II.C.1) montrent que la largeur de l'endotherme dépend fortement de la vitesse de chauffe comme l'illustre la **figure IV.15**. Pour une telle investigation de l'influence de la vitesse sur la position de l'endotherme de transition il est important d'étalonner de façon appropriée la DSC.

Bien que l'enthalpie de transition reste constante  $\Delta H_t$ , la largeur du pic de transition augmente fortement avec la vitesse de chauffe. Elle est de moins de 15°C à 0,1°C.min<sup>-1</sup> et de 50°C à 50°C.min<sup>-1</sup>. La température de l'onset se décale également vers les hautes températures, 142°C à 0,1°C.min<sup>-1</sup> et 173°C à 50°C.min<sup>-1</sup>. Des « accidents » sont observables le long de l'endotherme obtenu à une vitesse de chauffe de 0,1°C.min<sup>-1</sup>. La faible vitesse de la rampe peut induire des effets parasites. Ces effets se produisant avec régularité, ils peuvent être associés à une propriété caractéristique liée au changement de vitesse de balayage.



*Figure IV.15 :*

*Thermogrammes DSC obtenus en chauffant de la caféine commerciale (phase II) à différentes vitesses de balayages, variant de 0,1°C.min<sup>-1</sup> à 50°C.min<sup>-1</sup>.*



Afin de vérifier et d'approfondir ces premières observations, il faut réaliser une expérience similaire à une vitesse beaucoup plus lente, ce qui n'est pas réalisable avec la DSC. Pour contourner ce problème, une série d'isothermes tout les 1°C a été effectuée. La **figure IV.16** représente le thermogramme obtenu à partir de la caféine commerciale. Les différents paliers isothermes de 20 minutes sont atteints à l'aide d'une rampe de 20°C.min<sup>-1</sup>.

Les étapes isothermes sont séparées par des pics intenses. L'existence et les caractéristiques de ces pics peuvent être expliquées à partir du mode opératoire propre de la DSC. En effet, lors d'une rampe linéaire, le signal obtenu est le flux de chaleur  $\frac{\delta Q}{\delta t}$  or :

$$\frac{\delta Q}{\delta t} = \frac{\delta Q}{\delta T} \frac{\delta T}{\delta t} = C_p \cdot q \quad \text{IV.9}$$

$C_p$  est la chaleur spécifique du composé et  $q$  la vitesse de chauffe, ici 20°C.min<sup>-1</sup>.

Ces pics sont associés à la vitesse importante de chauffage ( $q$ ) séparant chaque isotherme.

La largeur effective du domaine de transformation s'étend de 135°C à 145°C. Des composantes cinétiques sont clairement observées lors des isothermes, mais sont difficiles à analyser car partielles. La position de départ intègre déjà des étapes de transformation mais semble révéler des évolutions des temps caractéristiques de transformation.

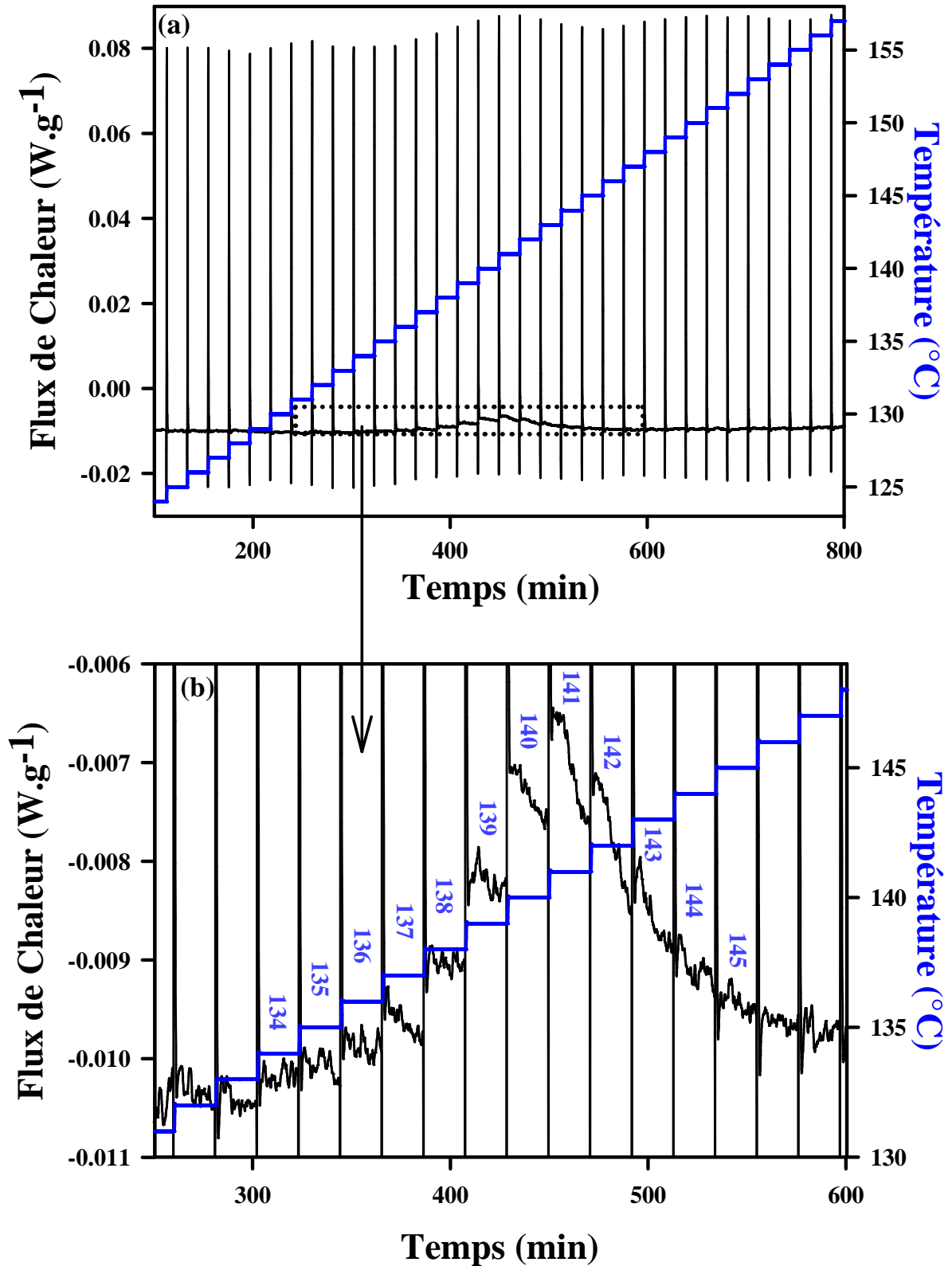


Figure III.16 :

a. Série d'isothermes de 20 min dans la zone de transition II→I à partir de la caféine commerciale. Les isothermes sont enregistrées tous les 1°C. Entre chaque température, on réalise des rampes de  $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .  
 b. Zoom sur le pic de transformation II→I obtenu en (a), mise en évidence de contributions cinétiques lors des isothermes d'après [8].

▪ Etude des contributions cinétiques isothermes dans la zone de transformation de la phase II vers la phase I

La présence de contributions cinétiques dans la zone de transformation de la phase II vers la phase I, mise en évidence en particulier lors du traitement isotherme à différentes températures, nous conduit à mener une investigation systématique des processus cinétiques dans le domaine de la transformation. En effet, comme il l'a déjà été évoqué, les contributions cinétiques observées précédemment (**figure III.16**) ne sont que partielles.

*Protocole expérimental*

Le protocole expérimental suivi afin d'obtenir des informations sur la nature des phénomènes cinétiques étudiés est décrit ci-dessous :

- Une rampe de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à la température de l'isotherme
- Une isotherme suffisamment longue pour observer la cinétique dans son intégralité
- Une rampe de  $-5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à  $80^{\circ}\text{C}$  puis une nouvelle rampe de  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à  $180^{\circ}\text{C}$  pour vérifier que l'intégralité de l'échantillon en phase II a bien transité vers la phase I pendant l'isotherme.

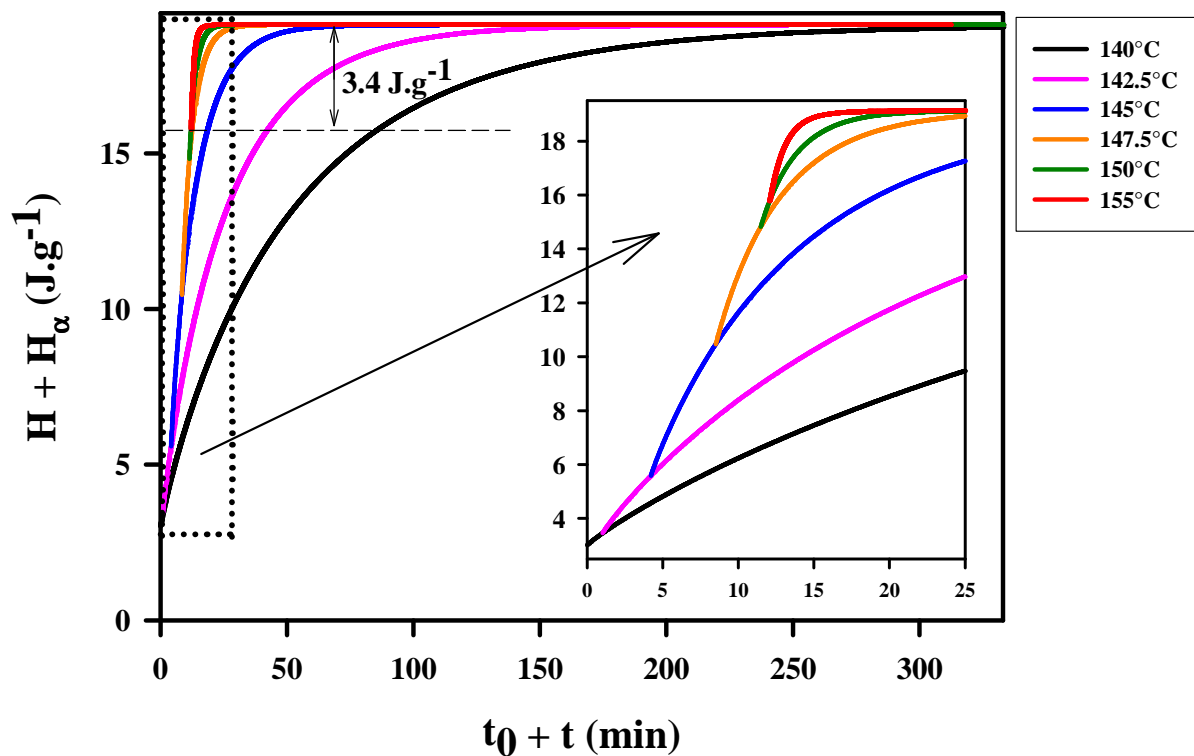
Les cinétiques étudiées ne couvrent pas un domaine de transformation identique. Plus la température est élevée, plus elles explorent un taux de transformation faible. En effet une partie de l'échantillon transite pendant la rampe à  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , et une autre partie transite pendant que l'isotherme se stabilise.

Les isothermes n'ont pu être réalisées que dans une gamme de température variant de  $140^{\circ}\text{C}$  à  $155^{\circ}\text{C}$ . En dessous de  $140^{\circ}\text{C}$ , la cinétique est trop lente pour être observée en DSC, le signal contient trop de contributions parasites. Pour les isothermes obtenues à des températures supérieures à  $155^{\circ}\text{C}$  le temps que l'isotherme se stabilise, la quasi-totalité de l'échantillon s'est déjà transformée en phase I.

L'évolution temporelle de l'enthalpie, pour chaque température, est obtenue en intégrant le signal DSC. Comme chaque isotherme correspond à un taux de transformation différent, un changement d'échelle a été effectué pour permettre une représentation simultanée de l'ensemble des courbes :

- A l'enthalpie  $H$  est ajoutée l'enthalpie correspondant à la fraction d'échantillon transformée avant le début de l'isotherme  $H_{\alpha}$ .
- Au temps  $t_0$  définissant le début de l'isotherme est ajouté un temps  $t$ . Ce temps  $t$  est défini de façon à ce que chaque isotherme débute au temps où l'isotherme précédente contient la même fraction d'échantillon à transformer, donc possède la même valeur de  $H + H_{\alpha}$ . Le temps initial ne possède aucune signification physique. Il permet seulement une observation plus facile de l'intégralité des isothermes, et en particulier d'avoir un aperçu intuitif de l'évolution des temps caractéristiques.

La figure obtenue après ces modifications est représentée sur la **figure IV.17**.



*Figure IV.17 :*

*Ensemble des différentes isothermes obtenues à des températures variant de 140°C à 155°C. Le changement d'échelle a été effectué afin de permettre une représentation simultanée des isothermes.*

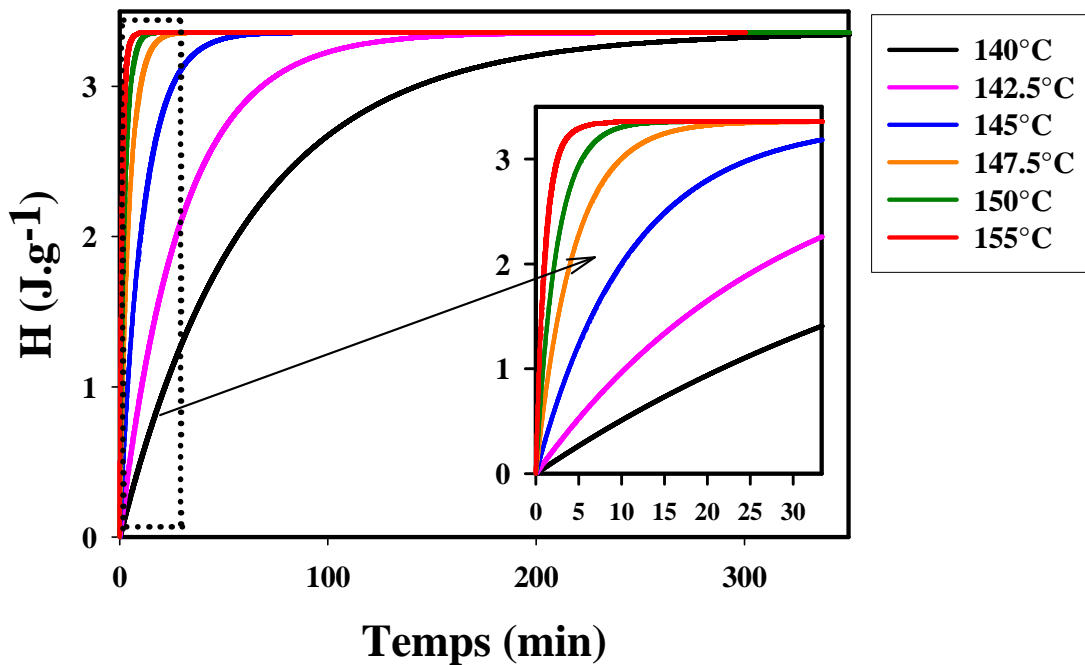
### Résultat

Le domaine de transformation étant différent pour chaque isotherme, il est difficile de pouvoir les comparer. Les points suivants peuvent cependant être mis en évidence.

- Les isothermes ont globalement la même allure, avec une évolution monotone de type exponentiel. Elles ne présentent pas de palier initial, ce qui donnerait aux courbes une forme sigmoïdale.
- La vitesse de transformation augmente considérablement avec la température.

*Confrontation des parties finales et mise à l'échelle*

Seules les parties finales des courbes, couvrant un même intervalle de transformation ( $\Delta H = 3,4 \text{ J.g}^{-1}$ ), peuvent être confrontées. Elles sont représentées sur la **figure IV.18**. Le temps défini comme origine  $t_0$  est celui pour lequel  $\Delta H_{\infty} = 3,4 \text{ J.g}^{-1}$ .

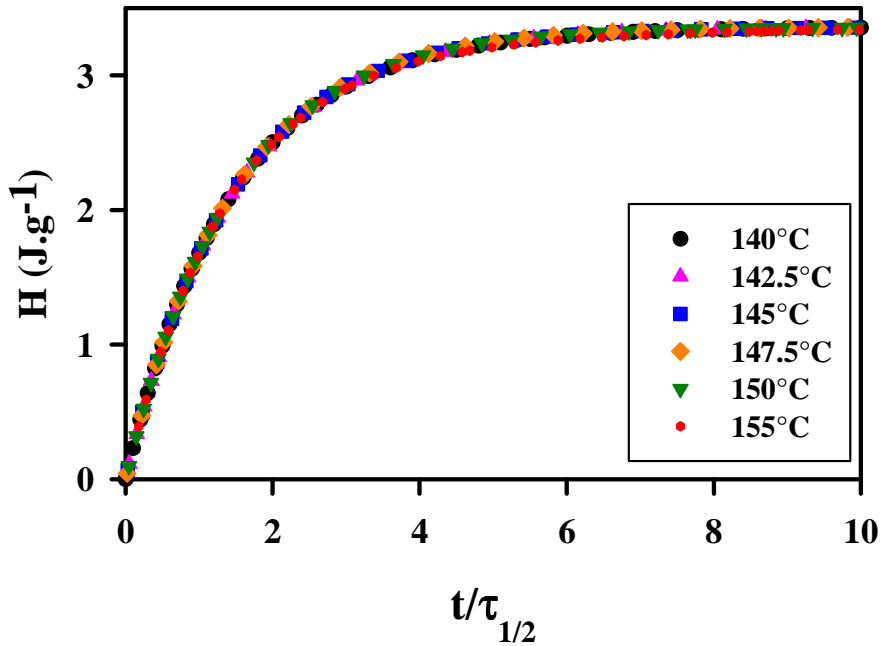


*Figure IV.18 :*

*Enthalpie en fonction du temps des isothermes. Fin des courbes, correspondant à une variation d'enthalpie de  $3,4 \text{ J.g}^{-1}$ .*

Les courbes présentées sur cette figure ont la même allure. Pour pouvoir déterminer si une loi unique décrit le processus cinétique sur tout l'intervalle de température analysé, une analyse d'échelle a été réalisée. Nous avons cherché si les différentes évolutions de fractions transformées  $X(T,t)$  correspondent en fait à une même fonction homogène où la dépendance en température n'apparaît que dans l'évolution d'un temps caractéristique  $\tau(T)$ .  $X(T,t)$  aurait

alors la même forme une fois représentée en échelle réduite  $\left(\frac{t}{\tau}\right)$ . Un temps de demi-transformation  $\tau_{1/2}$  est défini pour chaque isotherme. Ce temps  $\tau_{1/2}$  correspond à une valeur d'enthalpie  $H = 3,4/2 \text{ J.g}^{-1} = 1,7 \text{ J.g}^{-1}$ . La **figure IV.19** représente l'enthalpie des isothermes en fonction de  $\frac{t}{\tau_{1/2}}$ .



*Figure IV.19 :*

Mise à l'échelle de la partie finale des isothermes correspondant à un même intervalle de transformation (3,4 J.g<sup>-1</sup>). On exprime l'enthalpie  $H$  en fonction de  $\frac{t}{\tau_{1/2}}$  ou  $\tau_{1/2}$  est le temps de demi transformation.

Toutes les isothermes se superposent parfaitement. L'analyse d'échelle définit une loi unique d'évolution de la fraction transformée.

*Ajustement des courbes par une évolution de type exponentiel*

Pour caractériser plus précisément cette loi, un ajustement des courbes a été réalisé. Les courbes présentent une évolution de type exponentiel,  $H$  peut alors être exprimé sous la forme :

$$H(t) = \Delta H_{\infty} \left[ 1 - \exp \left[ - \left( \frac{t}{\tau} \right)^n \right] \right] \quad \text{IV.10}$$

$\Delta H_\infty$  correspond à l'enthalpie totale au cours de la transformation isotherme, n est un exposant de non-exponentialité et  $\tau$  un temps caractéristique de transformation.

L'ajustement a été réalisé dans un premier temps sur l'ensemble des isothermes, puis sur les parties finales ( $\Delta H = 3,4 \text{ J.g}^{-1}$ ). Plusieurs mesures ont été effectuées pour chaque température, elles ont permis d'estimer les erreurs sur les coefficients. n est obtenu avec une précision de  $\pm 0,03$ .

L'exposant n est pratiquement constant, comme démontré par l'analyse d'échelle, et il est égal à 1.

➤ **Analyse de la contribution cinétique par la méthode de Kissinger**

L'analyse d'échelle réalisée lors de l'étude par calorimétrie a permis de définir une loi d'évolution unique de la fraction transformée. Cette loi est une fonction exponentielle du temps, c'est à dire une limite triviale de la fonction d'Avrami avec  $n = 1$  (cf. §I.A.3). Ce résultat va nous permettre d'analyser les courbes de la **figure IV.15**, c'est-à-dire les thermogrammes DSC obtenus en chauffant de la caféine commerciale (phase II) à différentes vitesses de balayages par la méthode de Kissinger [10].

▪ **Rappels théoriques sur la méthode de Kissinger**

La vitesse d'une transformation est généralement exprimée selon :

$$\frac{dX}{dt} = f(X)A \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \quad \text{IV.11}$$

où X(t) représente la fraction transformée,  $E_a$  l'énergie d'activation et  $\Delta G$  la force motrice de transformation.

Kissinger [10] admet un modèle cinétique particulier dans lequel, si un nombre i d'expériences de DSC est effectué à différentes vitesses de chauffe  $q_i$ , alors la vitesse de transformation passe par un maximum  $X_{\max}$  à une température  $T_{\max}$  et la fonction f(X) prend la forme  $f(X) = (1-X)^n$  ou n est le coefficient d'Avrami, donc égal à 1 dans notre cas. L'équation **IV.11** prend alors la forme suivante :

$$\frac{dX}{dt} = (1 - X)A \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \quad \text{IV.12}$$

En introduisant la vitesse de chauffe  $q$  et en différentiant par rapport au temps on obtient :

$$\frac{d^2X}{dt^2} = \frac{dX}{dt} \left[ \frac{E_a}{RT^2} - \frac{1}{q} A \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \right] \quad \text{IV.13}$$

Cette dérivée seconde s'annule au maximum du pic, donc à la température  $T_{\max}$  et au degré d'avancement  $X_{\max}$  et comme la vitesse de transformation n'est pas nulle on aura :

$$\frac{E_a}{RT_{\max}^2} = \frac{1}{q} A \cdot \exp\left(\frac{-E_a}{RT_{\max}}\right) \quad \text{IV.14}$$

En utilisant une approximation pour calculer le degré d'avancement, il est possible de calculer  $X_{\max}$  à partir de l'équation IV.12 :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - X}\right) = \frac{ART^2}{E_a} \exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right) \left(1 - \frac{2RT}{E_a}\right) \quad \text{IV.15}$$

En combinant cette équation avec l'équation IV.14, Kissinger obtient une équation qui n'est pas fonction de  $q$  et conclut que le degré d'avancement au maximum du pic  $X_{\max}$  ne dépend pas de la vitesse de chauffe. Il réécrit l'équation IV.15 sous la forme :

$$\frac{d\left(\ln \frac{q_i}{T_{\max}^2}\right)}{d\left(\frac{1}{T_{\max}}\right)} = \frac{-E_a}{R} \quad \text{IV.16}$$

Cette équation s'écrit sous forme intégrée :

$$\ln\left(\frac{q_i}{T_{\max}^2}\right) = \frac{-E_a}{RT_{\max}} + \ln \frac{AR}{E_a} \quad \text{IV.17}$$

▪ Analyse des résultats par la méthode de Kissinger

A partir de cette équation, il est donc possible d'analyser les thermogrammes DSC obtenus en chauffant de la caféine commerciale (phase II) à différentes vitesses de balayages (figure IV.20). La figure IV.21 présente l'évolution de la courbe de Kissinger obtenue à partir des figures IV.15 et IV.16.



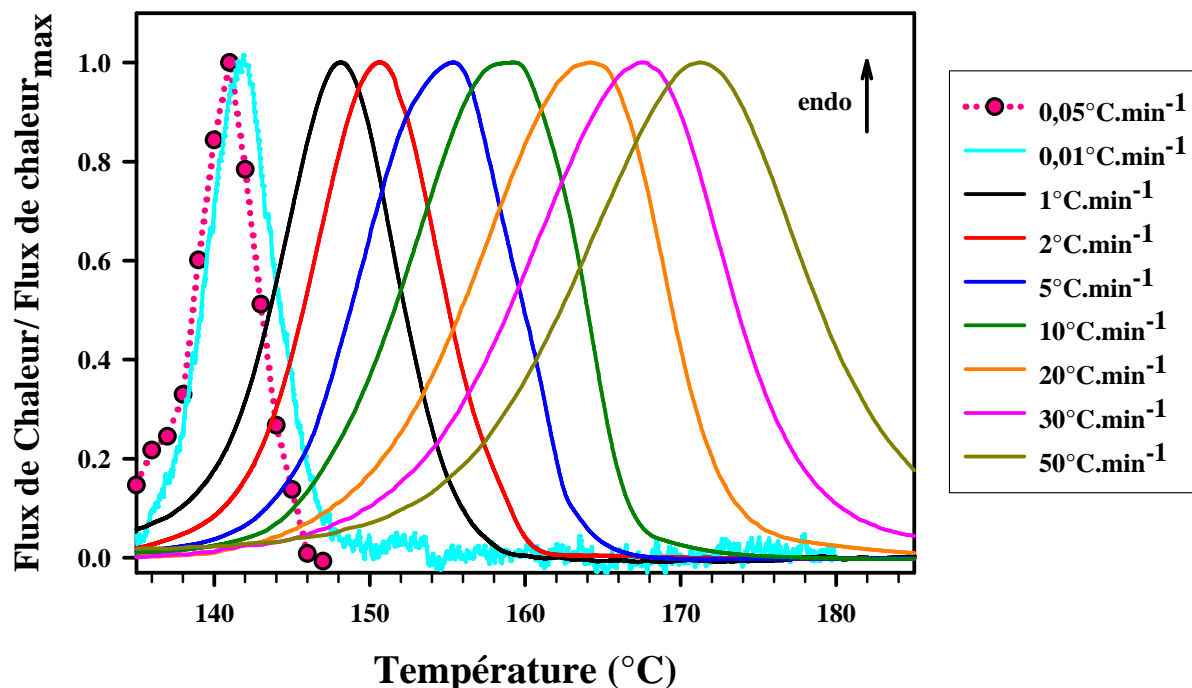


Figure IV.20 :

Thermogrammes DSC normalisés, obtenus en chauffant de la caféine commerciale (phase II) à différentes vitesses de balayages, variant de  $0,1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  à  $50^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

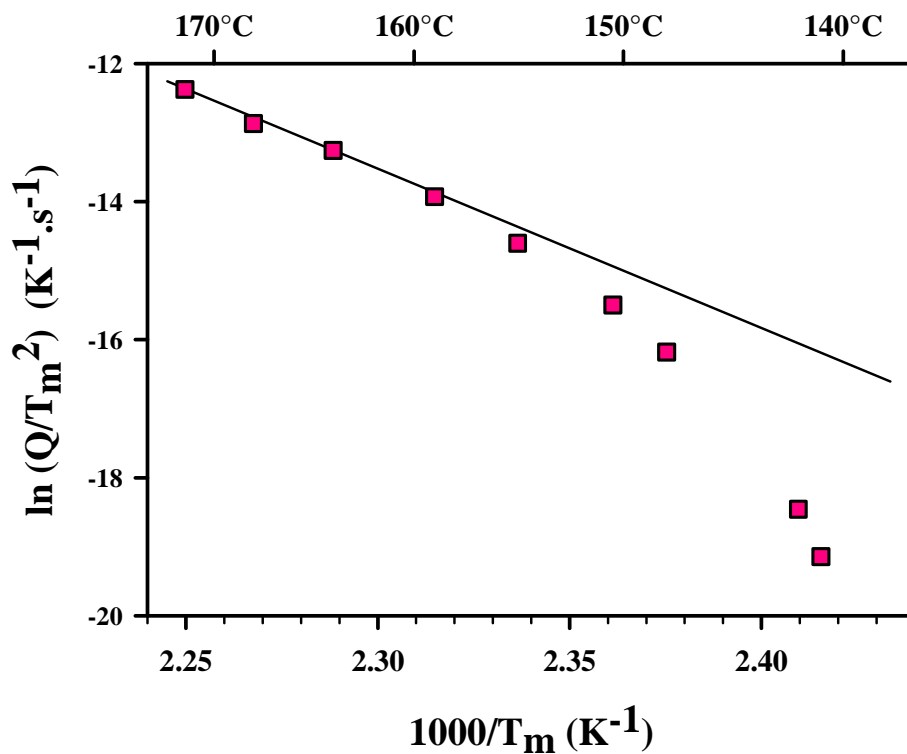


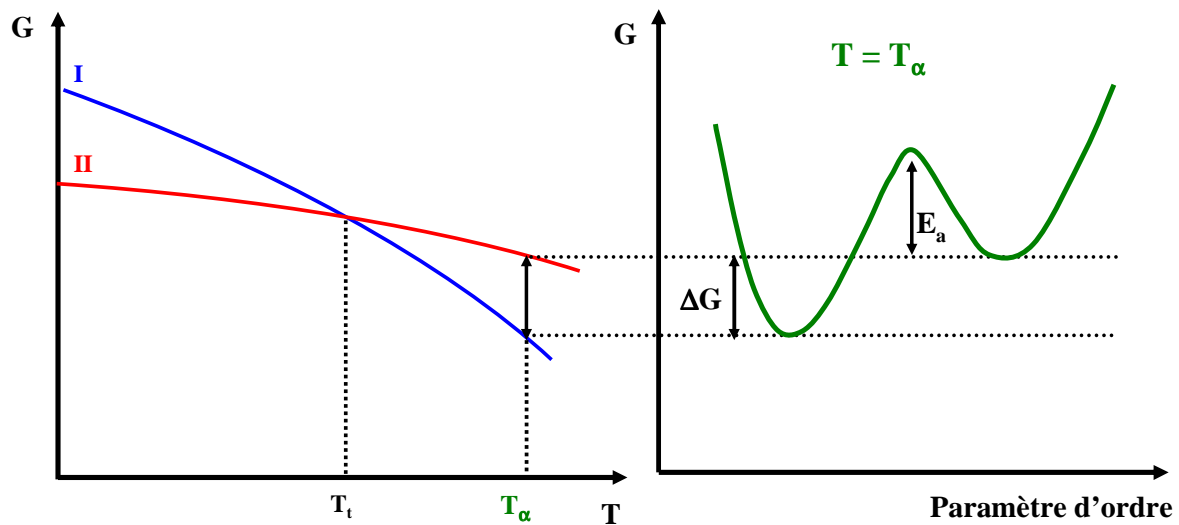
Figure IV.21 :

Courbe de Kissinger obtenue à partir des figures IV.15 et IV.16, permettant d'obtenir l'énergie d'activation du processus cinétique.

Les points de la courbe sont alignés à haute température, par contre une déviation est observée pour les plus faibles températures. L'équation **IV.11** est obtenue à partir de l'équation :

$$\frac{dX}{dt} = f(X)A.\exp\left(\frac{-E_a}{RT}\right)\left(1 - \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right)\right) \quad \text{IV.18}$$

dans laquelle on suppose que  $\Delta G \gg 0$ , autrement dit qu'il n'y a de transition possible que dans le sens II→I. Cette équation ressemble fortement au modèle de la croissance cristalline développé par Turnbull (cf. §I.A.3). Dans ce modèle la transformation implique des sauts moléculaires à travers l'interface séparant les phases I et II (**figure IV.22**).



*Figure IV.22 :*

*Evolution de l'enthalpie libre de Gibbs  $G$  en fonction de la température et en fonction du paramètre d'ordre pour deux phases énantiotropes dans le modèle de croissance développé par Turnbull.*

A une température  $T_\alpha$  très éloignée de la température d'équilibre  $T_t$ , on a bien  $\Delta G \gg 0$ . Il est possible que pour les vitesses de chauffe les plus faibles, l'approximation faite pour l'équation **IV.18**,  $\Delta G \gg 0$ , ne soit plus valable. Les seuls points pris en compte pour calculer l'énergie d'activation  $E_a$  sont ceux obtenus à des vitesses de chauffes supérieures ou égales à  $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$ . L'énergie d'activation obtenue est de  $194 \text{ kJ}.\text{mol}^{-1}$ .

Une cinétique aussi lente pour une transition cristal-cristal au chauffage est certainement à mettre en relation avec l'existence de dynamiques ultra lentes des mouvements dipolaires mise en évidence précédemment. En effet toute réorganisation (ou plutôt désorganisation) moléculaire associée à la transition nécessite des réorientations de dipôles

que l'on sait extraordinairement lentes. Cependant, l'énergie d'activation de la polarisation est de  $90,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$  pour le processus  $A_I$  et  $78,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$  pour le processus  $A_{II}$ , alors que l'énergie d'activation associée au mécanisme de développement de la phase elle-même est de plus du double, soit  $194 \text{ kJ.mol}^{-1}$ . Si l'on se place dans le cadre d'un modèle de croissance régit par l'interface (Turnbull), l'énergie devrait a priori être voisine de celle de l'activation dipolaire. Par contre, si l'on se situe à une température très proche de la transition thermodynamique ( $\Delta G \approx 0$ ), on observe des sauts moléculaires de la phase II vers la phase I et de la phase I vers la phase II sans efficacité pour la croissance (la croissance ressent donc une barrière très élevée comme il l'est observé sur l'analyse de Kissinger de la **figure IV.21**). Si l'on se situe à une température très supérieure à la température de transition, alors  $\Delta G$  est très grand et seuls les mouvements de la phase II vers la phase I sont possibles, la gêne de la croissance se limite alors à celle du mouvement des dipôles.

Cette explication est cohérente avec nos résultats, en effet à des températures plus élevées, il est tout à fait envisageable que l'énergie d'activation déduite de l'analyse de Kissinger soit confondue avec celle correspondant à la polarisation.

Les expériences réalisées mettent en évidence la présence d'une forte contribution cinétique à la transition. Cette forte contribution cinétique n'est pas compatible avec un effet Gibbs Thomson. Ces résultats montrent, au contraire, que la caféine peut être fortement surchauffée et relaxe lentement vers la phase haute température.

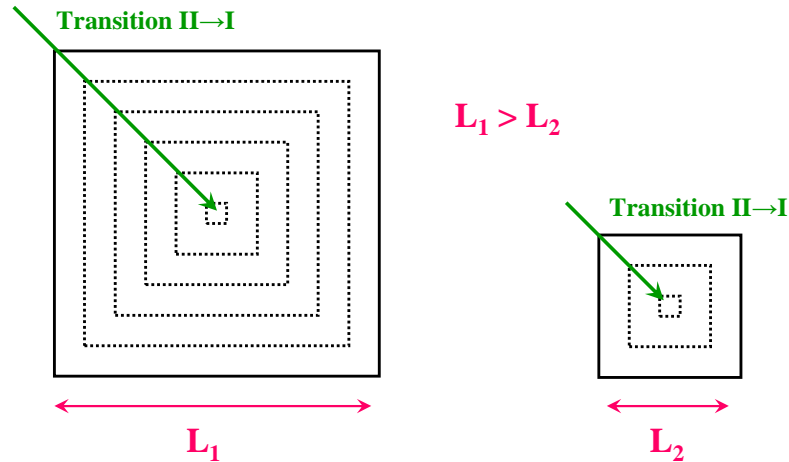
### ➤ Influences possible de la microstructure sur la cinétique de transformation

Il faut à présent comprendre comment ces effets cinétiques peuvent être compatibles avec les formes de l'endotherme de transition obtenues sur des échantillons cristallisés dans différents solvants [7].

#### ▪ Lien possible entre taille d'échantillon et vitesse de transformation

Les cinétiques de transformation analysées dans cette étude se produisent lors d'une surchauffe, c'est à dire dans une situation analogue à celle de la fusion d'un cristal. Dans le cas de la fusion solide→liquide, les phénomènes de surchauffe ne peuvent quasiment pas être observés : le plus souvent une transformation « explosive » se produit rendant son étude encore très mal comprise. Elle ne peut être expliquée par un mécanisme de germination homogène. En revanche, l'influence de la surface du cristal est supposée jouer un rôle

prédominant dans le processus de déclenchement de la fusion. Les interactions étant plus faibles en surface, l'amplitude de vibration des atomes y est 1.5 à 2 fois plus élevée que dans la masse. Si la transformation de la phase I vers la phase II s'effectue comme pour la fusion à partir de la surface, la taille de l'échantillon aurait alors une forte influence sur la température de transition (**figure IV.23**).



*Figure IV.23 :*

*Transformation de la phase II vers la phase I dans le cas où cette dernière s'effectue à partir de la surface pour deux échantillons de tailles différentes.*

Cette figure met bien en évidence le fait qu'à température égale un échantillon petit est converti beaucoup plus rapidement qu'un échantillon de grande taille. Au chauffage, les cristallites de petite taille vont donc transiter à une température proche de la température de transition thermodynamique (température de croisement des courbes de Gibbs) alors que les cristallites de taille plus importante vont être surchauffés.

- Analyse des thermogrammes de DSC dans l'hypothèse d'une influence de la taille de l'échantillon et d'une cinétique de transition très lente

En considérant l'hypothèse d'une forte influence de la microstructure, donc une influence de la taille des grains, les thermogrammes présentés sur la **figure IV.9**, obtenus en chauffant de la caféine (phase I) après différents vieillissements à 90°C peuvent être interprétés de la façon suivante :

- **Recuits courts (10 min à 60 min).** Une très faible proportion de phase I a transité vers la phase II. Les cristallites de phase II sont supposés petits et vont transiter vers la phase I à une température peu élevée puisqu'ils se transforment plus rapidement.

- **Recuits variant de 2h à 30h.** Les cristallites de phase II, apparus dans les premiers temps d'isothermes, vont croître et/ou s'agglomérer entre eux et de nouveaux germes vont apparaître. Il y aura donc au sein de l'échantillon des cristallites de phase II de différentes tailles qui vont transiter vers la phase I au chauffage à des températures différentes, ce qui explique la structure de l'endotherme de transition.
- **Recuits longs (>30 h).** L'intégralité de la caféine sous phase I a transité sous phase II pendant le vieillissement à 90°C. Les différents cristallites de phase II vont pouvoir s'agglomérer pour former des cristallites de tailles plus importantes. La première composante de l'endotherme de transition se décale alors vers des températures plus élevées. L'intensité de la deuxième composante va quant à elle diminuer au profit de la troisième, située à une température plus haute.

De même, les thermogrammes obtenus en chauffant de la caféine initialement en I vieillie 10 heures à différentes températures (**figure IV.10**) peuvent s'interpréter selon cette hypothèse. Après des traitements isothermes à 80°C, 90°C et 100°C, l'échantillon est composé de cristallites de petites tailles et de cristallites plus grands ce qui se traduit par la structuration de l'endotherme en 2 composantes. Après un traitement isotherme à une température supérieure à 105°C les cristallites ont une taille plus similaire d'où la présence d'un seul pic de transition sur les thermogrammes.

La forme et la largeur de l'endotherme de transition II→I de la **caféine commerciale** s'accordent aussi avec cette hypothèse (**figure IV.9**). L'échantillon de caféine commerciale serait composé de cristallites dont la distribution de taille donne au chauffage un seul pic de transition, particulièrement large (30°C pour un balayage en température à une vitesse de 5°C.min<sup>-1</sup>). Les deux épaulements observés sur l'endotherme, seraient une conséquence de la distribution de taille des cristallites.

Sur la **figure IV.11**, l'endotherme de transition obtenu après une isotherme de 2 jours à 138°C s'est fortement ajusté. Pendant l'isotherme, les cristallites les plus petits ont transité vers I et l'endotherme correspond à la transformation des cristallites les plus grands. L'hypothèse d'une forte influence de la microstructure sur la température de transition II→I semble en bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus par DSC.

De même, les échantillons obtenus par Müller et Griesser [7] peuvent contenir en fonction du type de préparation ou du traitement thermique appliqué des cristallites de différentes tailles donnant ainsi cette structuration de l'endotherme au chauffage.

**Remarque :** L'endotherme de transition II→I s'ajuste quand la durée de vieillissement à 90°C augmente. Par contre, à une vitesse de chauffage de 5°C.min<sup>-1</sup>, l'endotherme de transition, quelque soit le traitement thermique appliqué, ne dépasse jamais la température de 165°C. En supposant que l'hypothèse proposée dans cette section soit correcte, on peut imaginer qu'après un vieillissement infiniment long à 90°C l'échantillon soit composé de cristallites de très grandes tailles ne formant ainsi au chauffage (5°C.min<sup>-1</sup>) qu'un seul pic fin centré aux alentours de 162°C. La limite de surchauffe serait alors atteinte pour une température de 162°C.

## **C. Discussion des résultats obtenus, lien entre les mécanismes de transitions proposées**

Ce chapitre s'intéresse aux transitions entre les deux phases anhydres énantiotropes de la caféine. Ce paragraphe résume et compare les résultats obtenus.

### **C.1. Transition I→II**

#### **➤ Récapitulatif**

La section A a présenté une étude de la transition de la phase I vers la phase II par relaxation diélectrique à trois températures : 90°C, 70°C et 60°C. L'évolution en temps de la fraction transformée  $X(t)$  a été déterminée à partir de la diminution de  $\Delta\epsilon(t)$ .  $X(t)$  présente un comportement en exponentielle étirée avec un exposant  $n$  de 0,5. La transformation ne peut donc pas être décrite par une simple loi d'Avrami. Un mécanisme de transformation a été proposé, il suppose une composition de l'échantillon en cristallites de différentes tailles dont la majorité serait très inférieure à la longueur intrinsèque  $\xi$  déterminée à partir des vitesses de germination  $N$  et de croissance  $C$ . La germination contrôlerait ainsi la cinétique : la taille des cristallites est tellement petite que les cristallites porteuses d'un germe critique vont immédiatement être transformées par croissance. La vitesse de croissance est donc considérée comme instantanée. La confrontation des temps caractéristiques de la transformation  $\tau_n$  avec les résultats obtenus en diélectrique indique que le processus de relaxation  $B_I$  serait un facteur déterminant de la transformation I→II.

➤ **Confrontation des résultats obtenus pour la transition I→II avec les investigations antérieures**

Comme il l'a été présenté au chapitre II (§II.C.2), la transition I→II avait déjà fait l'objet de plusieurs investigations. Une étude de la transition par diffraction des rayons X lors d'une isotherme à 100°C [11] indique que la transformation s'achève au bout de seulement 22 heures et qu'elle présente un temps d'induction de presque 1,5 heures (**figure II.11**). Ce résultat est très différent de ceux que nous avons obtenus. A 90°C, il faut presque 50h pour que 95% de la caféine en phase I ait transité vers la phase II. Par ailleurs, l'évolution en temps de la fraction transformée  $X(t)$  suit un comportement en exponentielle étirée et ne présente donc pas de temps d'induction. Le mécanisme qui a été proposé pour décrire la transformation suggère que les températures pour lesquelles la transition a été étudiée (60°C, 70°C et 90°C) sont situées à des températures inférieures à celle pour laquelle la vitesse de germination est maximale  $T_C^{\max}$ . Il est possible que la température de 100°C se situe à une température supérieure à  $T_C^{\max}$ , induisant ainsi une évolution en temps de  $X(t)$  complètement différente.

La transition isotherme I→II a également été suivie par diffraction des rayons X (XRD) et microcalorimétrie (IMC) pour des températures variant de 45°C à 80°C [12]. La **figure IV.24** confronte les évolutions en temps de la fraction transformée  $X(t)$  obtenues par ces deux techniques et celles obtenues lors de nos expériences de relaxation diélectrique.

L'évolution en temps de  $X(t)$  de l'ensemble des courbes suit un comportement en exponentielle étirée ( $n < 1$ ). Les résultats obtenus par diffraction des rayons X ont des temps caractéristiques de transformation  $\tau$  très élevés par rapport à ceux obtenus par les deux autres techniques expérimentales et les exposants  $n$  sont très faibles 0,24 0,33 et 0,37 à 45°C, 60°C et 80°C respectivement. Les résultats de microcalorimétrie (IMC) et de relaxation diélectrique sont qualitativement en bon accord. Pour la microcalorimétrie  $n$  varie entre 0,37 et 0,47 et pour la relaxation diélectrique  $n$  est de l'ordre de 0,5.

La conclusion de ces différentes études, suggère une importante influence de la vitesse de germination sur le mécanisme de transition [11,12]. Ce qui est en parfait accord avec le mécanisme proposé au paragraphe IV.A.

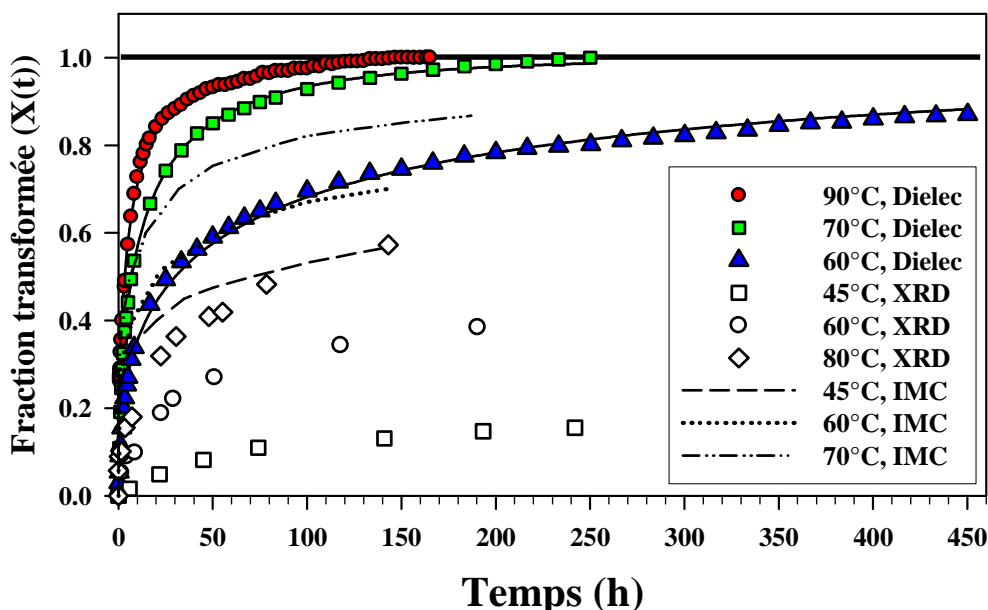


Figure IV.24 :

Confrontation des résultats obtenus par relaxation diélectrique, soit l'évolution en temps de la fraction transformée caractérisant la transition isotherme I→II, calculée à partir de la diminution de  $\Delta\epsilon(t)$  à 90°C, 70°C et 60°C avec les résultats obtenus par diffraction des rayons X (XRD) et microcalorimétrie (IMC) par [12].

## C.2. Transition II→I

### ➤ Récapitulatif

La transition de la phase II vers la phase I a été étudiée par DSC à partir de la caféine commerciale et à partir d'échantillons de caféine ayant subis différents traitements thermiques préalables. L'endotherme de transition, inhabituellement large, se structure en plusieurs composantes plus ou moins marquées. De plus, un fort effet cinétique est constaté lors de cette transition. Deux hypothèses ont été formulées afin d'interpréter l'allure des thermogrammes. La première envisage l'existence d'une 3<sup>ème</sup> phase anhydre énantiotrope (II<sub>b</sub>) mais des expériences complémentaires notamment de diffraction des rayons X ont permis d'écartier cette éventualité. La présence de fortes contributions de la cinétique au chauffage, influencées par la présence d'une dynamique extrêmement lente des mouvements dipolaires, montre que la caféine peut être fortement surchauffée et qu'elle relaxe lentement vers la phase haute température. La seconde hypothèse suggère donc une forte influence de la microstructure sur la température de transition. Cette dernière semble en bonne adéquation avec l'ensemble des résultats expérimentaux. Les échantillons de caféine obtenus après des



traitements thermiques et des conditionnements différents sont constitués de cristallites de différentes tailles dans des proportions variables. Ces cristallites vont transiter au chauffage à différentes températures, les cristallites de petites tailles se transformant plus facilement, donnant ainsi à l'endotherme sa forme et sa largeur particulières.

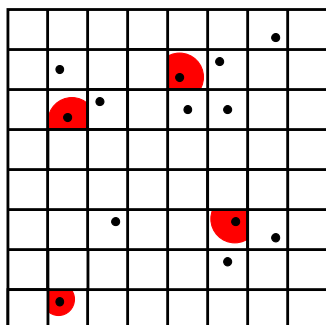
➤ **Confrontation des résultats obtenus pour la transition II→I avec les investigations antérieures**

La transition II→I a déjà fait l'objet de plusieurs investigations (§I.C.1). Les données thermodynamiques relatives à cette transition sont très différentes d'une étude à l'autre. L'enthalpie de transition  $\Delta H_{II \rightarrow I}$  obtenue est relativement proche de celles reportées dans les références [13], [14] et [15]. Les températures de transition obtenues varient de 120 à 155°C. Ces analyses semblent conforter la seconde hypothèse proposée, concernant l'influence de la microstructure sur  $T_t$ , pour laquelle il est difficile de déterminer précisément la température de transition II→I. Les résultats semblent tout de même montrer qu'elle pourrait se situer à une température voisine de 120-130°C, soit le domaine de température le plus bas observé dans nos expériences (**figure IV.9**).

**C.3. Lien entre les mécanismes de transition proposés pour les transformations I→II et II→I**

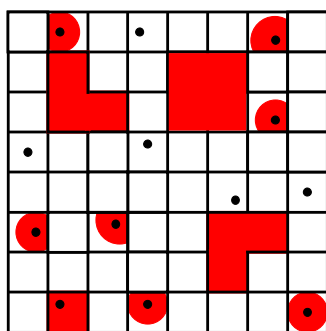
Le mécanisme proposé pour la transition de la phase I vers la phase II de la caféine impose une cinétique contrôlée par la germination avec une vitesse de croissance  $C$  quasiment instantanée. Il suppose que les cristallites de phase I sont, en grande majorité, très inférieurs à la longueur critique  $\xi$ . La température de transition apparente  $T_t$  de la phase II vers la phase I est fortement influencée par la taille des cristallites, une augmentation de leur taille induit une surchauffe et donc une augmentation de  $T_t$ . La **figure IV.25** récapitule les mécanismes de transition entre les phases I et II de la caféine et permet de faire le lien entre les deux mécanismes de transition. Elle permet notamment de rendre compte de l'influence du temps de vieillissement à 90°C sur thermogramme DSC obtenu au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.

**Phase I vieillie à 90°C  
différents temps t**



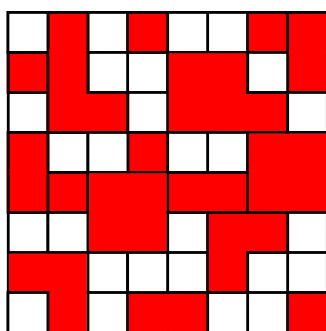
**t = 30 min**

Apparition de quelques germes de phase II qui commencent à croître. Les cristallites de phase II sont donc petits.



**t = 2 heures**

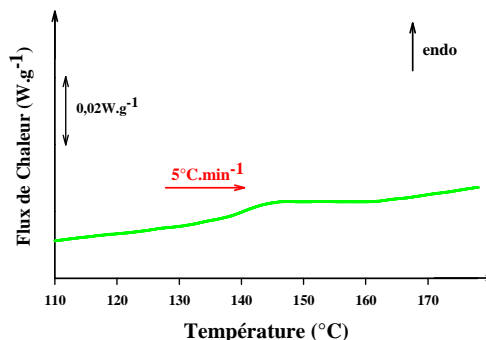
Plusieurs cristallites de phase II s'agglomèrent et de nouveaux germes de phase II apparaissent et commencent à croître. Il y a une distribution de la taille des cristallites de phase II.



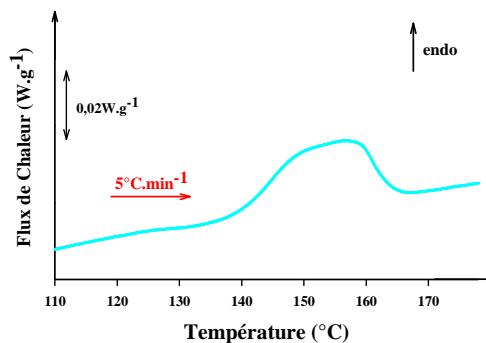
**t = 10 heures**

Les cristallites de phase II s'agglomèrent et de nouveaux germes de phase II apparaissent. Il y a une distribution de la taille des cristallites de phase II importante avec des cristallites de plus en plus grandes.

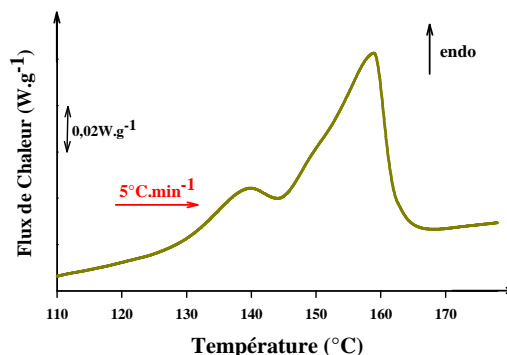
**Comportement au chauffage de la caféine  
sous phase I vieillie différents temps t à 90°C**



Endotherme de transition II→I de faible enthalpie. Il y a une faible proportion de phase II au sein de l'échantillon. L'endotherme est situé à une température peu élevée, car les cristallites de phase II sont de petite taille.



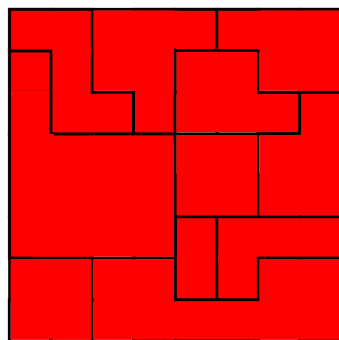
Endotherme de transition II→I d'enthalpie plus importante. La proportion de phase II au sein de l'échantillon augmente. L'endotherme s'étale sur une plus large gamme de températures et se structure en plusieurs composantes, chacune associée à une taille de cristallites.



Endotherme de transition II→I d'enthalpie de plus en plus importante. La proportion de phase II au sein de l'échantillon continue d'augmenter.

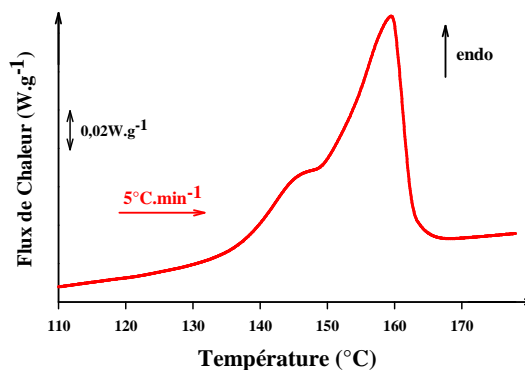
Figure IV.25 (1<sup>ère</sup> partie) :

Légende de la figure sur la page de droite.

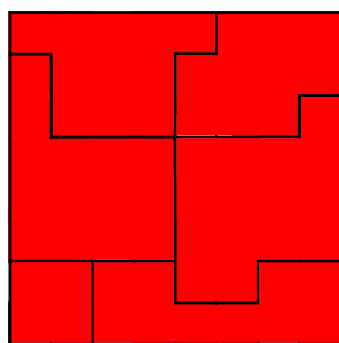


**t = 100 heures**

Tout l'échantillon a transité vers la phase II. Les cristallites de phase II s'agglomèrent. La taille des cristallites augmentent avec une distribution de la taille des cristallites de phase II toujours importante

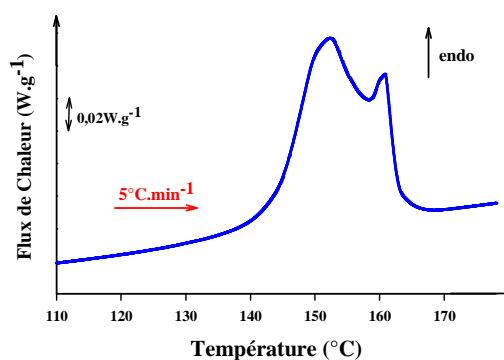


L'aile basse température de l'endotherme de transition se décale vers des températures plus élevées. Il n'y a plus de cristallites de très petites tailles. L'endotherme se structure toujours en plusieurs composantes associées chacune à une taille de cristallite.



**t = 1 an**

Les cristallites de phase II s'agglomèrent de plus en plus. La distribution de la taille des cristallites est de moins en moins importante.



L'aile basse température de l'endotherme de transition se décale encore plus vers des températures plus élevées. Les cristallites s'agglomèrent, l'endotherme s'affine, la distribution de taille de cristallites est moins importante.

*Figure IV.25 :*

*Figure récapitulative des mécanismes proposés pour décrire les transitions entre les phases anhydres énantiotropes de la caféine, soit la transition de la phase I vers la phase II et la transition de la phase II vers la phase I. Pour la transition de la phase I vers la phase II, la partie gauche de la figure représente l'apparition des germes de phase II au sein de la phase I et la croissance de ces germes pendant une isotherme à 90°C. Le schéma représente des cristallites de phase I de même taille pour plus de simplicité alors qu'en réalité il y a une répartition de la taille des cristallites au sein de la phase I. Les thermogrammes associés au chauffage de l'échantillon après des isothermes de différents temps à 90°C sont présentés sur la droite de la figure.*

La partie gauche de la figure représente la germination et la croissance de la phase II au sein de la phase I au cours d'isothermes à 90°C variant de 30 minutes à 1 an. La taille des cristallites de phase I est très inférieure à la longueur critique  $\xi$ . Normalement il y a une

répartition de taille des cristallites dans l'échantillon, mais pour simplifier, le schéma représente des cristallites de taille identique. A droite de chacun de ces schémas, le thermogramme correspondant au chauffage de la caféine après ces isothermes à 90°C est représenté. Cette figure permet de montrer l'influence du temps de vieillissement sur l'endotherme de transition II→I et notamment l'influence de la microstructure sur la forme de cet endotherme.

L'hypothèse d'une transformation de la phase II vers la phase I à partir de la surface et donc d'une influence de la taille des cristallites sur la température de transition de la phase II vers la phase I permet d'expliquer l'allure des thermogrammes obtenus au chauffage par DSC. Afin de vérifier plus en détails cette possibilité, des expériences complémentaires, notamment de broyage seront réalisées et présentées au chapitre V.

## Références

1. J. D. Axe, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **24-2** (1985), 46
2. N. Yamada, Y. Hamada, J. D. Axe, S. M. Shapiro, *Phys. Rev. Lett.*, **53** (1984), 1665
3. Y. Hamada, N. Yamada, J. D. Axe, D. P. Belander, S. M. Shapiro, *Phys. Rev. B.*, **33**, n°11 (1986), 777
4. J. D. Axe, Y. Yamada, *Phys. Rev. B.* **34** (1986), 1599
5. O. Delcourt, M. Descamps, H. J. Hilhorst, *Ferroelectrics*, **124** (1991), 109
6. H. Bothe, H. K. Cammenga, *Thermochim. Acta*, **49** (1980), 29
7. P. R. Muller, U. J. Griesser, *PhaniTA7, 7th International Conference/ Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, 07. -11.09.2003 in Innsbruck, Austria*, poster communication
8. A.A. Decroix, Etude de la transition solide-solide de la caféine, *DEA Lille 1* (2005)
9. R. Manduva, V. L. Kett, S. R. Banks, J. Wood, M. Reading, D. Q. M. Craig, *J. of Pharm. Sciences*, **vol 97**, n°3 (2008), 1285
10. H. E. Kissinger, *Analytal Chemistry*, **29**, 11 (1957) 1702
11. M. Epple, H. K. Cammenga, S. M. Sarge, R. Dietrich, V. Balek, *Themochim. Acta*, **250** (1995), 29
12. V. P. Letho, E. Laine, *Thermochim. Acta*, **317** (1998), 47
13. H. Bothe, H. K. Cammenga, *J. Thermal Anal.*, **16** (1979), 267
14. A.Cesaro, G. Starec, *J. Phys. Chem.*, **84** (1980), 1345
15. A. Defossemont, S. L. Randzio, B. Legendre, *Crystal Growth and Design*, **vol 4**, n°6 (2004), 1169



## **Chapitre V**

# **Réduction de la taille des cristallites et transformations de phases induites par broyage et cryobroyage dans les phases cristallines anhydres de la caféine**





<b>A. Généralités sur le broyage et description des protocoles expérimentaux.....</b>	<b>237</b>
<b>A.1. Généralités sur le broyage.....</b>	<b>237</b>
<b>A.2. Description des appareils de broyage.....</b>	<b>238</b>
Le broyeur planétaire .....	239
Le cryobroyeur.....	240
<b>A.3. Méthodes d'analyse des résultats obtenus par DSC et diffraction des rayons X après broyage.....</b>	<b>241</b>
Evaluation de la proportion de phases I et II au sein de l'échantillon après broyage.....	241
Evaluation de la taille des cristallites après une opération de broyage.....	243
<b>A.4. Broyage de la caféine : présentation des études antérieures.....</b>	<b>245</b>
<b>B. Broyage des phases anhydres de la caféine.....</b>	<b>246</b>
<b>B.1. Broyage de la phase II, influence de la taille des cristallites sur la température de transition II→I .....</b>	<b>246</b>
Résultats.....	246
Analyse.....	248
<b>B.2. Broyage de la phase I.....</b>	<b>249</b>
Influence d'un broyage à faible intensité : broyage à 100 tours.min <sup>-1</sup> .....	249
Influence de l'intensité de broyage : broyage à 300 tours.min <sup>-1</sup> .....	251
<b>C. Cryobroyage des phases anhydres de la caféine.....</b>	<b>254</b>
<b>C.1. Cryobroyage de la phase II, mise en évidence d'une transformation II→I .....</b>	<b>255</b>
Influence de l'intensité du cryobroyage.....	255
Mise en évidence de la transition II→I complète pendant un cryobroyage à 15 Hz.....	257
<b>C.2. Influence d'un cryobroyage de faible intensité sur la phase I.....</b>	<b>259</b>
<b>D. Conclusion.....</b>	<b>261</b>



Dans le chapitre précédent, les particularités de la transition de la phase II vers la phase I de la caféine ont été mises en évidence. L'endotherme de transition II→I, observé par calorimétrie, obtenu à partir de la caféine commerciale est anormalement large (30°C). Cet endotherme peut, en fonction du traitement thermique appliqué ou du mode de préparation de l'échantillon, se séparer en plusieurs composantes. Une première hypothèse, proposant l'existence de trois phases anhydres énantiotropes a été formulée. Les expériences réalisées ont permis d'écarter cette possibilité. Une deuxième hypothèse, plus plausible, suggère une transformation à partir de la surface. La taille de cristallite est alors un élément fondamental : les cristallites les plus petits transitent plus rapidement au chauffage et donc à des températures plus faibles.

Le broyage mécanique est un procédé fréquemment utilisé dans les domaines pharmaceutique et agroalimentaire pour réduire la taille des grains et donc la taille des cristallites. Les opérations de broyage peuvent également modifier l'état physique du matériau en induisant des transformations de phase à l'état solide. La caféine anhydre présente deux phases énantiotropes, et il est possible que le broyage mécanique induise des transitions d'une phase vers l'autre phase.

Dans ce chapitre, la phase II de la caféine va être broyée afin d'observer un éventuel effet de la taille des cristallites sur la température de transition de la phase II vers la phase I. Puis les deux phases anhydres vont être broyées et cryobroyées à différentes intensités afin d'observer d'éventuelles transformations polymorphiques.

## **A. Généralités sur le broyage et description des protocoles expérimentaux**

### **A.1. Généralités sur le broyage**

Le broyage mécanique est utilisé dans le domaine de la métallurgie depuis 1970, notamment pour ses performances dans la mécanosynthèse d'alliages métalliques [1]. Par la suite, différentes études ont montré la possibilité d'induire des transitions ordre-désordre par broyage (ex : FeAl [2]) et notamment d'amorphiser des substances métalliques pures comme le sélénium [3] ou des composés mixtes (ex : Ni<sub>x</sub>Zr<sub>y</sub> [4]).

La technique du broyage est à présent beaucoup utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour différentes raisons :

- Tout d'abord, le broyage provoque une réduction de la taille des particules, ce qui augmente la solubilité du principe actif et donc sa biodisponibilité [5]. De plus, certains modes d'administration comme les inhalateurs nécessitent l'élaboration de fines particules [6]. La diminution de taille provoque également l'augmentation de la surface spécifique des grains et du nombre de points de contacts entre les grains et favorise donc la réalisation de comprimés. Elle permet aussi d'administrer des quantités de produit beaucoup plus faibles.
- Le broyage peut également modifier plus profondément les propriétés physiques des composés à usage thérapeutique en induisant des transitions polymorphiques (ex : indométacine [7]) et des amorphisations totales ou partielles (ex : sucrose [8]). Les implications d'une transition polymorphique sont considérables en pharmacie puisque deux polymorphes d'un même principe actif sont susceptibles de posséder des propriétés thérapeutiques différentes [5]. Les phases métastables présentent souvent une plus grande solubilité et donc une plus grande efficacité que la phase stable [9]. Le broyage peut donc augmenter la biodisponibilité des médicaments mais peut aussi poser des problèmes de stabilité.

Le broyage à la température de l'azote liquide (cryobroyage) est un procédé de plus en plus utilisé puisqu'il présente de nombreux avantages. Les cristallites obtenus sont plus petits, la répartition des grains est plus homogène, le rendement est élevé. Les matériaux refroidis à  $-196^{\circ}\text{C}$  sont fragilisés facilitant ainsi le broyage. Pour l'industrie agroalimentaire, le cryobroyage permet de conserver les qualités des produits d'origines, les composants légers (comme les huiles volatiles) et liquides ne peuvent plus s'évaporer. Le goût et l'arôme du produit sont intégralement préservés.

## **A.2. Description des appareils de broyage**

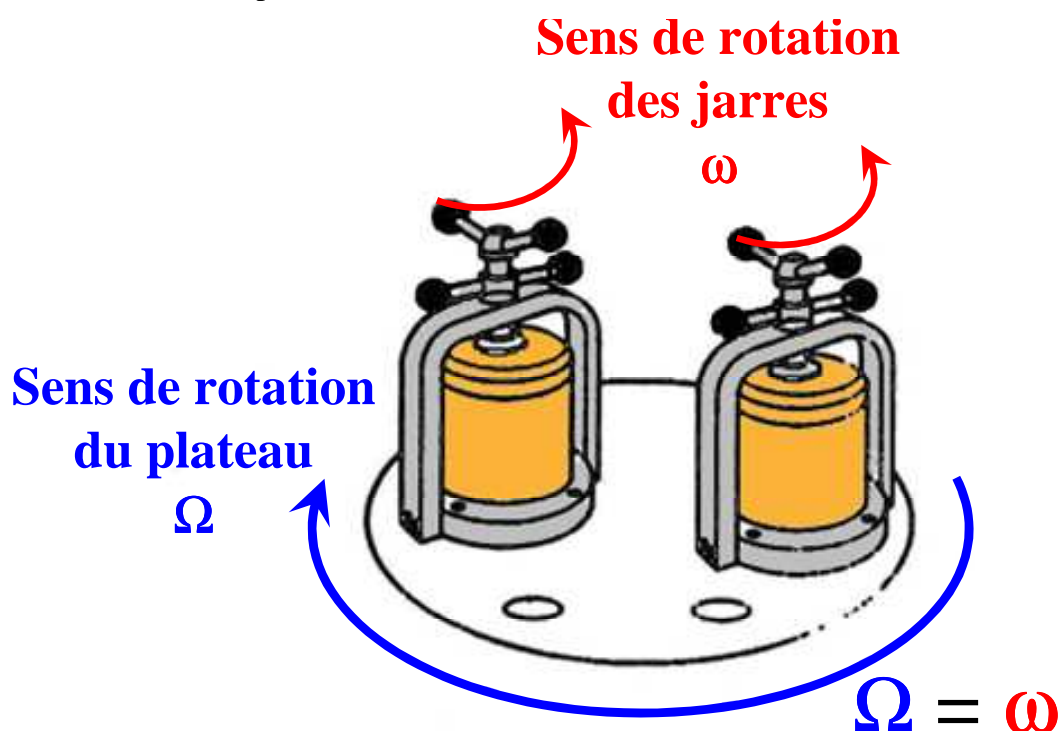
Deux types de broyeurs ont été utilisés au cours de cette étude :

- Un broyeur planétaire
- Un cryobroyeur

➤ **Le broyeur planétaire**

Le broyeur planétaire utilisé est le broyeur pulverisette 7 de chez Fritsch. Son principe de fonctionnement est illustré sur la **figure V.1**. Deux jarres de 45ml contenant 7 billes de 15mm de diamètre sont fixées sur un plateau tournant. Les jarres et les billes sont en oxyde de zirconium, matériau très résistant aux chocs et à l'usure, permettant ainsi de réaliser des broyages prolongés.

Les jarres et le plateau tournent à la même vitesse en sens opposé, générant des forces centrifuges concurrentes et antagonistes. La vitesse de rotation des jarres et du plateau peut varier de 100 à 800 tours par minutes.



*Figure V.1 :*

*Principe de fonctionnement de la pulverisette 7 de chez Fritsch.*

Le broyage est donc assuré par deux contributions simultanées :

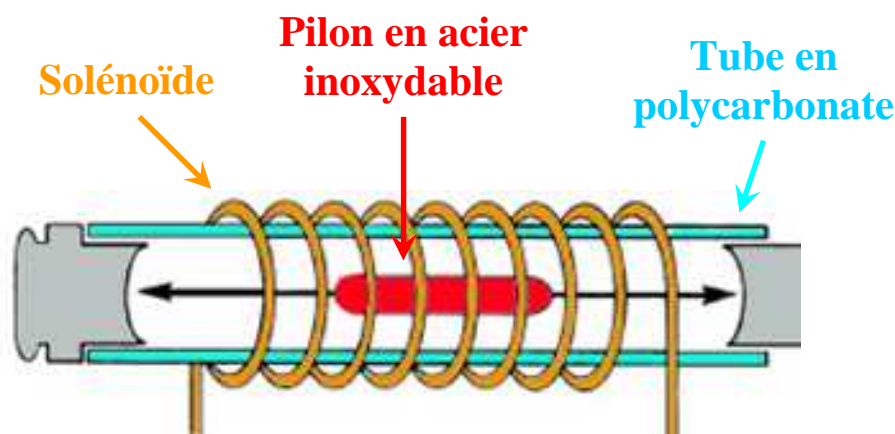
- un effet de friction induit par le roulement des billes sur la paroi interne de la jarre
- les chocs des billes sur la paroi de la jarre ou sur les autres billes.

Au cours du broyage, les chocs des billes vont provoquer une élévation importante de la température à l'intérieur des jarres. Afin de limiter ces effets, le broyage est entrecoupé de périodes de pause. Le protocole utilisé est le suivant ; des cycles de 20 minutes de broyage alternés par 10 minutes de pause. La quantité de produit introduite est de un gramme par jarre.

Afin de réaliser une série de broyages à la même température, le broyeur est placé dans un réfrigérateur (soit à 0°C). La caféine n'est pas hygroscopique et ne nécessite pas de précaution particulière relative à l'atmosphère de broyage ou de stockage.

➤ **Le cryobroyeur**

Le cryobroyeur utilisé est le cryobroyeur à azote liquide 6750 de chez SPEX CertiPrep. L'échantillon est introduit dans un tube en polycarbonate contenant pilon cylindrique en acier inoxydable. Chacune des extrémités du tube est fermée par un bouchon en acier. L'application d'un champ magnétique oscillant va conférer au pilon un mouvement de va-et-vient ; ce dernier va heurter alternativement les deux bouchons provoquant ainsi le broyage de l'échantillon fragilisé par le froid. Pendant toute la durée du broyage, le tube est immergé dans de l'azote liquide. Le principe de fonctionnement du cryobroyeur est illustré sur la **figure V.2**.



*Figure V.2 :*

*Principe de fonctionnement du cryobroyeur 6750 de chez SPEX CertiPrep*

La fréquence d'oscillation du pilon peut varier de 1 à 15 Hz, l'échantillon peut donc subir de 2 à 30 chocs par seconde. La quantité de caféine introduite à l'intérieur du tube est de un gramme. Pour que l'équilibre thermique du système soit assuré, des périodes de broyage de 2 minutes sont entrecoupées de 1 minute de pause. Tous les 6 minutes de broyage (3 cycles), de l'azote liquide est rajouté dans la cuve et une pause de 10 minutes est réalisée afin de permettre à l'échantillon se rééquilibrer en température.

### A.3. Méthodes d'analyse des résultats obtenus par DSC et diffraction des rayons X après broyage

#### ➤ Evaluation de la proportion de phases I et II au sein de l'échantillon après broyage

Après une opération de broyage, il est nécessaire de connaître la proportion de phase I et de phase II au sein de l'échantillon. La composition de l'échantillon en phases I et II est déterminée à partir de l'analyse d'un thermogramme DSC enregistré au chauffage juste après le broyage (**figure V.3**).

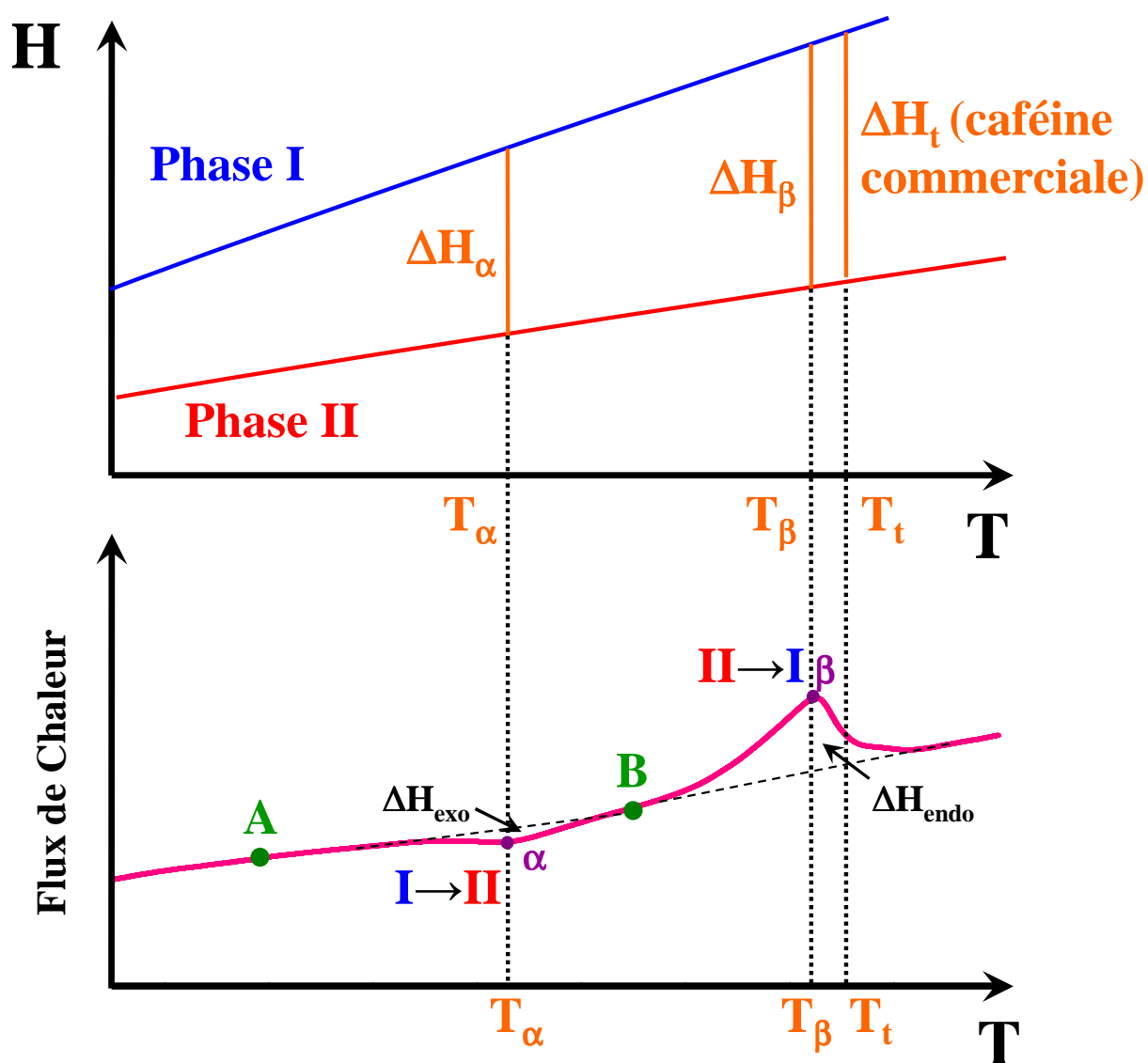


Figure V.3 :

Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie en fonction de la température et thermogramme DSC obtenu après un broyage de la caféine anhydre. Mise en évidence de la variation d'enthalpie  $\Delta H$  entre les phases I et II en fonction de la température.

Sur le thermogramme DSC se distingue un exotherme qui traduit une transition de la phase I vers la phase II puis un endotherme qui correspond à la transition de II vers I. Cet endotherme se situe à des températures plus basses que celui observé pour la caféine commerciale. Pour évaluer la composition au point A, soit après le broyage, il faut d'abord évaluer la composition en B, soit après l'exotherme de I vers II.

- La fraction d'échantillon dans la phase II au point B ( $X_B^{II}$ ) est estimée en effectuant le rapport des enthalpies de l'endotherme de II→I ( $\Delta H_{endo}$ ) et de transition de II→I. Cependant, comme le montre la **figure V.3**, l'enthalpie de la phase I augmente plus rapidement avec la température que l'enthalpie de la phase II. L'enthalpie de transition de II→I ( $\Delta H_t$ ) doit donc être préalablement corrigée (elle sera alors notée  $\Delta H_\beta$ ) afin de tenir compte de la différence de température entre la température de transition de la caféine commerciale  $T_t$  et la température de l'endotherme  $T_\beta$ .

$$\Delta H_\beta(T_\beta) = \Delta H_t(T_t) - \Delta C_p(T_t - T_\beta) \quad \text{V.1}$$

où  $\Delta C_p = C_p^I - C_p^{II}$  est la différence entre la chaleur spécifique de la phase I et la chaleur spécifique de la phase II.

La fraction de phase II au point B se note alors :

$$X_B^{II} = \frac{\Delta H_{endo}(T_\beta)}{\Delta H_\beta(T_\beta)} \quad \text{V.2}$$

- Afin de déterminer la composition de l'échantillon après broyage, donc au point A, il faut connaître la proportion de phase I ( $X_{exo}^I$ ) qui a transité vers II pendant l'exotherme. Le principe de calcul est le même que celui exposé précédemment. Il faut dans un premier temps calculer  $\Delta H_\alpha$  :

$$\Delta H_\alpha(T_\alpha) = \Delta H_t(T_t) - \Delta C_p(T_t - T_\alpha) \quad \text{V.3}$$

Ce qui permet de calculer ( $X_{exo}^I$ ) :

$$X_{exo}^I = \frac{\Delta H_{exo}(T_\alpha)}{\Delta H_\alpha(T_\alpha)} \quad \text{V.4}$$



La fraction de phase II au sein de l'échantillon après broyage, soit au point A  $X_A^{II}$  correspond à la fraction de phase II au point B  $X_B^{II}$  moins la fraction de phase I qui a transité vers II pendant l'exotherme  $X_{exo}^I$  :

$$X_A^{II} = X_B^{II} - X_{exo}^I \quad \text{V.5}$$

➤ **Evaluation de la taille des cristallites après une opération de broyage**

Dans le cas d'un cristal parfait, la largeur des raies de Bragg dépend de la taille des cristallites. Soit un cristallite de dimension L assimilé à une chaîne linéaire de N atomes distants d'une même distance **d**. Lorsque ce cristal est soumis à un rayonnement X, de longueur d'onde  $\lambda$ , l'intensité diffractée s'exprime sous la forme :

$$I = I_0 \left[ \frac{\sin(N\pi ds)}{\sin(\pi ds)} \right]^2 \quad \text{V.6}$$

Avec  $s = \frac{2 \sin \theta}{\lambda}$

La **figure V.4** montre l'évolution de la forme de raie de diffraction en fonction du nombre N d'atomes. La largeur de la raie diminue quand N augmente et l'intensité maximale est proportionnelle à  $N^2$ . Lorsque la taille des cristallites diminue, la hauteur des raies diminue plus vite que la largeur n'augmente.

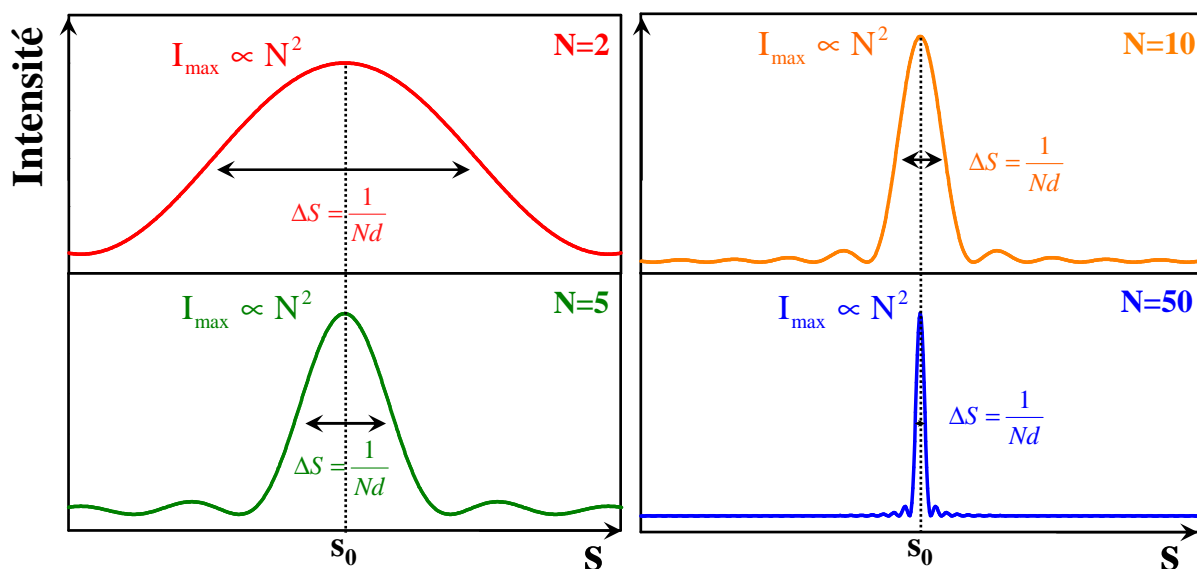


Figure V.4 :

Evolution de la forme d'une raie de diffraction en fonction de la taille du cristallite.

D'après la relation **V.6**, l'intensité est maximale pour  $s=s_0$  tel que  $\pi ds_0=k\pi$  (avec  $k$  un entier), c'est-à-dire,  $s_0=k/d$ . On retrouve la relation de Bragg énoncé au chapitre I (I.A.4) :

$$2d \sin \theta = k\lambda \quad \mathbf{V.7}$$

L'intensité s'annule de part et d'autre du maximum situé en  $s_0$  pour des valeurs  $s_1$  et  $s_2$  qui vérifient les conditions suivantes :

$$N\pi ds_1 = (Nk - 1)\pi \quad \text{et} \quad N\pi ds_2 = (Nk + 1)\pi \quad \mathbf{V.8.a \text{ et } V.8.b}$$

Ce qui permet de calculer :

$$s_2 - s_1 = \frac{2}{Nd} \quad \mathbf{V.9}$$

La largeur à mi-hauteur de la raie  $\Delta s$  est pratiquement égale à la moitié de  $(s_2-s_1)$  :

$$\Delta s = \frac{1}{Nd} = \frac{1}{L} \quad \mathbf{V.10}$$

La largeur à mi-hauteur de la raie de diffraction est inversement proportionnelle à la taille des cristallites  $L$  et permet donc d'estimer facilement  $L$  à partir d'un diagramme de RX.

**Remarque :** En théorie, le diffractogramme d'un cristal parfait de taille infinie enregistré sur un diffractomètre parfait doit être constitué de raies fines assimilables à des pics de Dirac. En pratique, la résolution instrumentale induit un élargissement des raies diffraction. Pour évaluer cet élargissement, un diagramme de diffraction d'un cristal d'hexaméthyltétramine (HMT) considéré comme parfait et infini doit être enregistré dans les mêmes conditions de mesure que les échantillons à étudier. La largeur à mi-hauteur des raies du HMT - déterminée dans un domaine angulaire voisin de celui des raies à corriger – est soustraite de la largeur à mi-hauteur relevé sur les diffractogrammes à analyser.

Les diagrammes de diffraction des rayons X sur poudre peuvent être analysés de façon plus précise par la méthode de Le Bail [10]. Elle consiste à ajuster le diffractogramme expérimental sur celui simulé à partir des caractéristiques cristallographiques du matériau. C'est cette méthode qui sera utilisée par la suite pour évaluer la taille des cristallites au sein de l'échantillon, puisqu'elle possède l'avantage d'être plus précise et qu'elle permet notamment

de séparer le profil de plusieurs raies qui se recouvrent (comme dans la phase II illustrée figure II.16 au paragraphe II.D.3). Cette analyse est réalisée à l'aide du logiciel FullProof.

#### **A.4. Broyage de la caféine : présentation des études antérieures**

Le broyage de la caféine a déjà fait l'objet d'une étude [11]. Dans cet article, la caféine est broyée à l'aide d'un vibro-broyeur K9 MM de chez Retsch.

Lors d'un broyage avec un vibro-broyeur, les bols de broyage sont soumis à des vibrations sur un plan horizontal. Les billes viennent frapper avec une énergie élevée le produit situé sur les faces extérieures arrondies. Le principe est schématisé sur la **figure V.5**. L'efficacité des vibro-broyeurs permet d'obtenir des résultats après de courtes périodes de broyage et permet donc d'éviter la surchauffe de l'échantillon.



*Figure V.5 :*

*Principe de fonctionnement du vibro-broyeur de chez Retsch*

Cette étude [1] s'intéresse à la transition polymorphique I→II en fonction du temps de broyage, la transition est suivie par diffraction des rayons X. L'intensité de broyage choisie est faible, 70 vibrations par minute et le temps de broyage de la phase I varie de 1 à 60 minutes. Le pourcentage de phase II au sein de l'échantillon en fonction du temps de broyage est résumé dans le **tableau V.1**.

Temps de broyage (min)	Pourcentage de phase II
0	0
1	74
3	98
10	97
30	96
60	95

*Tableau V.1 :*

*Pourcentage de phase II au sein de l'échantillon en fonction du temps de broyage.*

Ces résultats montrent que la transformation est très rapide. Après seulement 1 minute de broyage, l'échantillon est à 74% en phase II et après 3 minutes, l'échantillon a pratiquement transité vers la phase II.

## **B. Broyage des phases anhydres de la caféine**

### **B.1. Broyage de la phase II, influence de la taille des cristallites sur la température de transition II→I**

Les opérations de broyage sont réalisées avec le broyeur planétaire pulvérisette 7 de Fritsch. Le protocole expérimental suivi est décrit au paragraphe V.A.2. Les broyages sont réalisés avec une intensité constante ( $100 \text{ tours.min}^{-1}$ ) à une température de  $0^\circ\text{C}$  sur de la caféine commerciale (phase II). Les échantillons ainsi obtenus sont analysés directement après broyage par diffraction des rayons X et DSC.

#### **➤ Résultats**

La **figure V.6** présente l'évolution des caractéristiques structurales et calorimétriques de la caféine commerciale à différents temps d'un broyage à  $0^\circ\text{C}$ . Les diagrammes de diffraction des rayons X de la **figure V.6.a** ont été enregistrés à température ambiante, sur

capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre. La **figure V.6.b** rassemble les thermogrammes enregistrés au chauffage à  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  pour l'échantillon non broyé et à chaque étape de broyage.

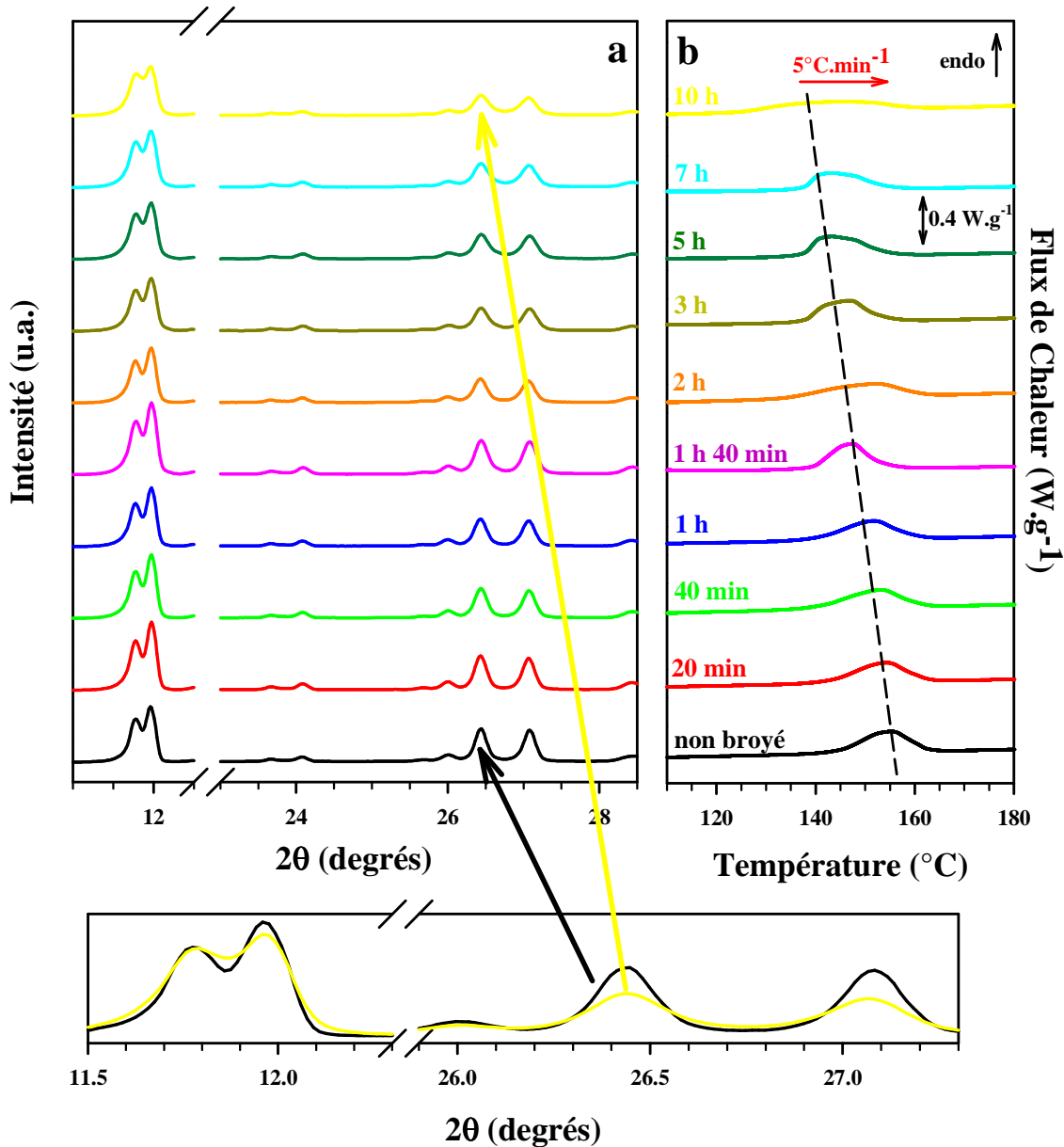


Figure V.6 :

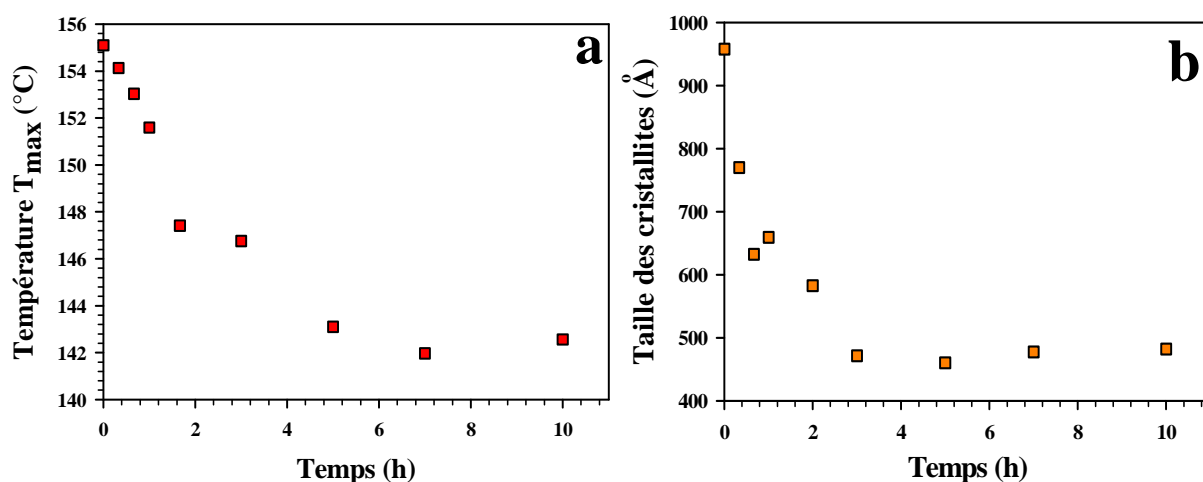
- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine sous phase II au cours d'un broyage à  $0^{\circ}\text{C}$  à  $100\text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$  (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre).
- thermogramme des échantillons de caféine broyés, enregistrés au chauffage à  $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Les thermogrammes de DSC (**figure V.6.b**) montrent que l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I se décale vers les basses températures quand le temps de broyage augmente.

Les diagrammes de diffraction des rayons X (**figure V.6.a**) sont caractéristiques de la phase II. Aucune transition polymorphique ne se produit pendant le broyage à  $100 \text{ tours} \cdot \text{min}^{-1}$ . Par contre un élargissement des raies de Bragg ainsi qu'une diminution de leur intensité apparaît quand la durée de broyage augmente

### ➤ Analyse

La **figure V.7.a** représente l'évolution de la température au maximum de l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I en fonction du temps de broyage. Elle permet de mettre en évidence que, au cours du broyage, l'endotherme se décale de près de  $15^\circ\text{C}$  ( $155^\circ\text{C} \rightarrow 142^\circ\text{C}$ ) vers les basses températures.



*Figure V.7 :*

- Evolution de la température relevée au maximum de l'endotherme de transition II→I après différents temps de broyage à  $0^\circ\text{C}$  et  $100 \text{ tr} \cdot \text{min}^{-1}$  de la phase II de la caféine.*
- Evolution de la taille des cristallites au cours d'un broyage de la phase II à  $0^\circ\text{C}$  et  $100 \text{ tr} \cdot \text{min}^{-1}$ .*

Comme il l'a été indiqué au paragraphe A.3, une diminution de l'intensité des raies ainsi que leur élargissement peut être la conséquence d'une diminution de la taille des cristallites au sein de l'échantillon. La **figure V.7.b** représente l'évolution de la taille des cristallites en fonction du temps de broyage. La taille des cristallites diminue pendant le broyage, après 3 heures elle est divisée par deux et ne varie plus ( $950 \text{ \AA} \rightarrow 450 \text{ \AA}$ ). Une taille de cristallites de  $450 \text{ \AA}$  après broyage est une valeur relativement élevée, en effet après

broyage, les cristallites obtenus sont généralement de taille plus petite ( $\alpha$ -lactose 100 Å [12], indométhacine 200 Å [13], sélénium 150 Å [14]). Cependant ces trois composés ont la particularité de former des verres, contrairement à la caféine. Il est possible que le fait de ne pouvoir obtenir des cristallites de taille plus faible empêche l'amorphisation de cette molécule.

La confrontation des **figures V.7.a et V.7.b** montre bien que plus la taille des cristallites diminue, plus l'endotherme de transition II→I observé sur les thermogrammes de DSC se décale vers les basses températures. Ces résultats semblent bien confirmer l'hypothèse formulée au chapitre IV : la taille des cristallites a une influence sur la température de transition, les cristallites de phase II les plus petits se transforment à des températures plus basses.

## **B.2. Broyage de la phase I**

### ➤ **Influence d'un broyage à faible intensité : broyage à 100 tours.min<sup>-1</sup>**

Comme il l'a été présenté au paragraphe V.A.4, la caféine sous phase I transite très rapidement vers la phase II (98% en 3 minutes) au cours d'un vibro-broyage de faible intensité (70 vibrations par minute) [11]. Dans cette partie, la phase I est broyée à 100 tours.min<sup>-1</sup>, soit à la plus faible intensité accessible avec le broyeur planétaire. La **figure V.8** présente l'évolution des caractéristiques structurales et calorimétrique de la phase I après différentes durées de broyage à 0°C.

Le thermogramme de DSC (**figure V.8.b**) de la phase I non-broyée ne présente aucun événement calorimétrique. Par contre, à partir de 10 minutes de broyage, un faible endotherme se distingue dans la zone de transition II→I et son intensité augmente avec le temps de broyage. La caféine en phase I semble donc bien transiter vers la phase II. Un faible exotherme se distingue également entre 70°C et 100°C sur le thermogramme de la caféine broyée 5 heures. Cet exotherme montre que le broyage induit une facilité de cristallisation supplémentaire, puisqu'il correspond à une transformation de la phase I vers la phase II [15].

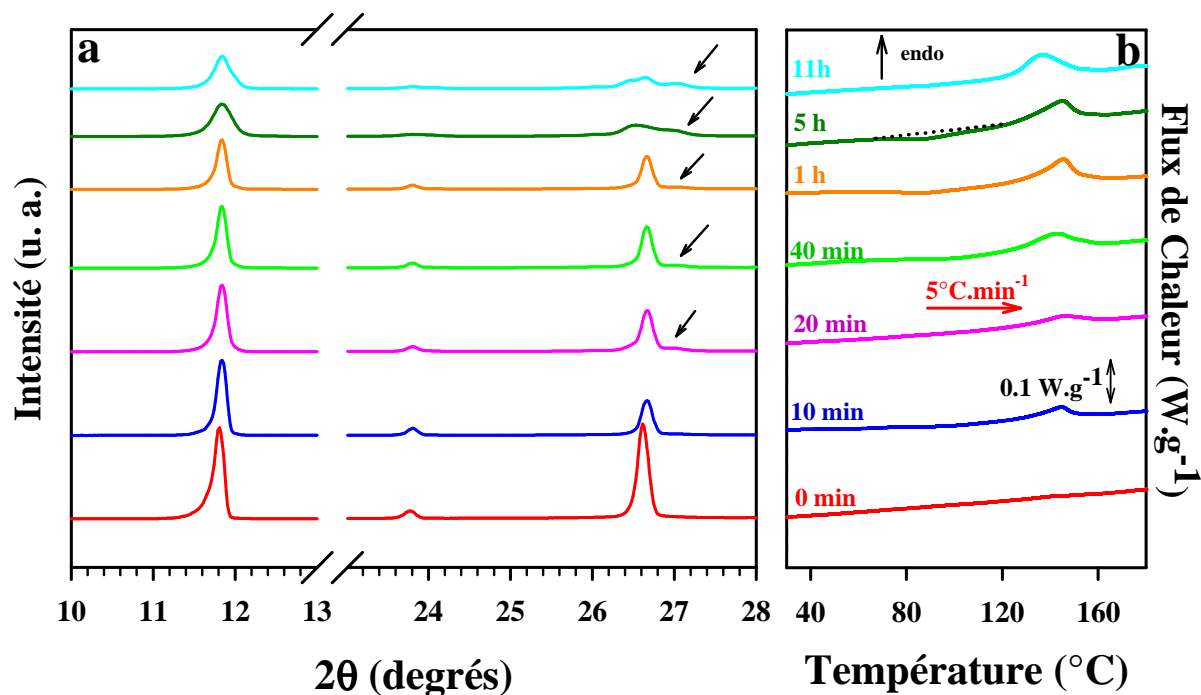


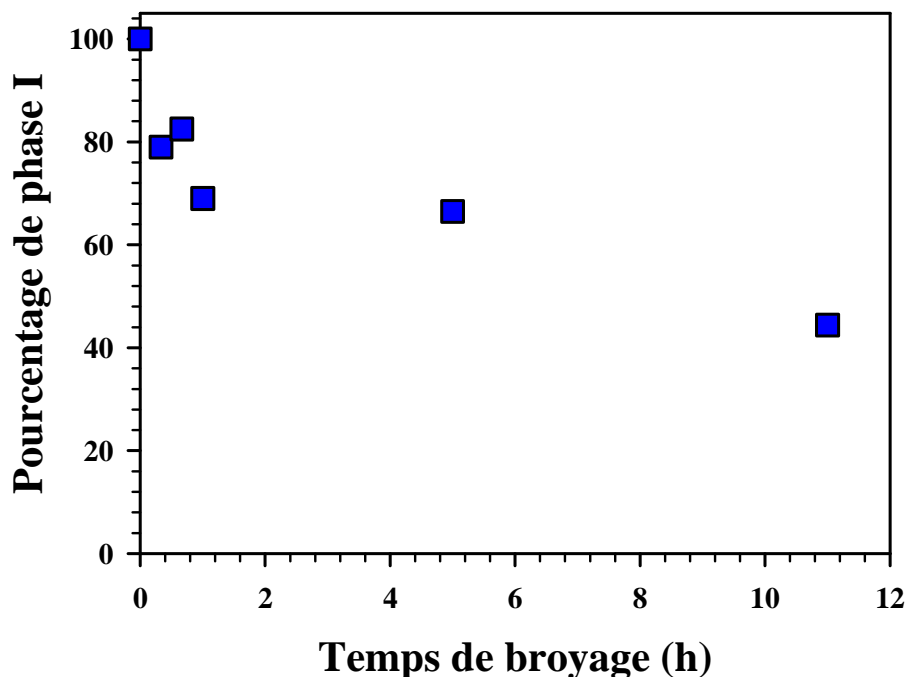
Figure V.8 :

- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine sous phase I au cours d'un broyage à 0°C à 100 tr.min<sup>-1</sup> (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre).
- thermogramme des échantillons de caféine broyés, enregistrés au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.

Pour des faibles temps de broyage, les diagrammes de diffraction des rayons X (**figure V.8.a**) sont caractéristiques de la phase I. Un élargissement des raies de Bragg ainsi qu'une baisse de leur intensité apparaît au cours du broyage, ce qui indique une diminution de la taille des cristallites. Les similitudes des diagrammes de diffraction X entre les deux phases et l'élargissement des raies ne permettent pas de voir facilement si les échantillons contiennent une faible proportion de phase II après des temps de broyage courts, comme semble l'indiquer les résultats de calorimétrie. On observe tout de même un très léger épaulement dans les pics de diffraction dès 20 minutes de broyage vers 27°, ils sont indiqués par des flèches sur la figure et sont caractéristiques de la phase II. Après plusieurs heures de broyage, ces pics se distinguent de façon très nette dans cette région. A partir de 5 heures de broyage, le pic situé vers 11,8° s'est fortement élargie, mais les résultats de calorimétrie ainsi que l'allure des pics de diffraction dans la région de 26-27° semblent bien montrer que cet élargissement est en réalité le résultat d'un dédoublement de la raie, caractéristique de la phase II.



La proportion de phase I résiduelle dans l'échantillon au cours du broyage est calculée à partir des thermogrammes de DSC par de la méthode présentée au paragraphe V.A.3 et les résultats sont présentés sur la **figure V.9**.



*Figure V.9 :*

*Evolution du pourcentage de phase I au sein d'un échantillon de phase I broyé à  $T=0^{\circ}\text{C}$  à  $100\text{ tr.min}^{-1}$  de 10 minutes à 11 heures.*

La proportion de phase I au sein de l'échantillon diminue progressivement au cours du broyage, et au bout de 11 heures il n'y a plus que 50% de phase I. Ces résultats sont très différents de ceux de Pirrtimaki et al [11] puisque ils observent une transition de I vers II pratiquement complète après seulement 3 minutes de broyage. Il est évidemment impossible de comparer les résultats obtenus en opérant avec deux broyeurs différents, mais il peut tout de même être noté que l'évolution de la composition de l'échantillon en phases I et II est fortement dépendante des conditions expérimentales.

➤ **Influence de l'intensité de broyage : broyage à  $300\text{ tours.min}^{-1}$**

Afin d'observer l'effet de l'intensité sur le broyage de la phase I, cette dernière est broyée à  $0^{\circ}\text{C}$  à  $300\text{ tours.min}^{-1}$ . Les résultats obtenus par DSC et diffraction des rayons X après broyage sont présentés sur la **figure V.10**.

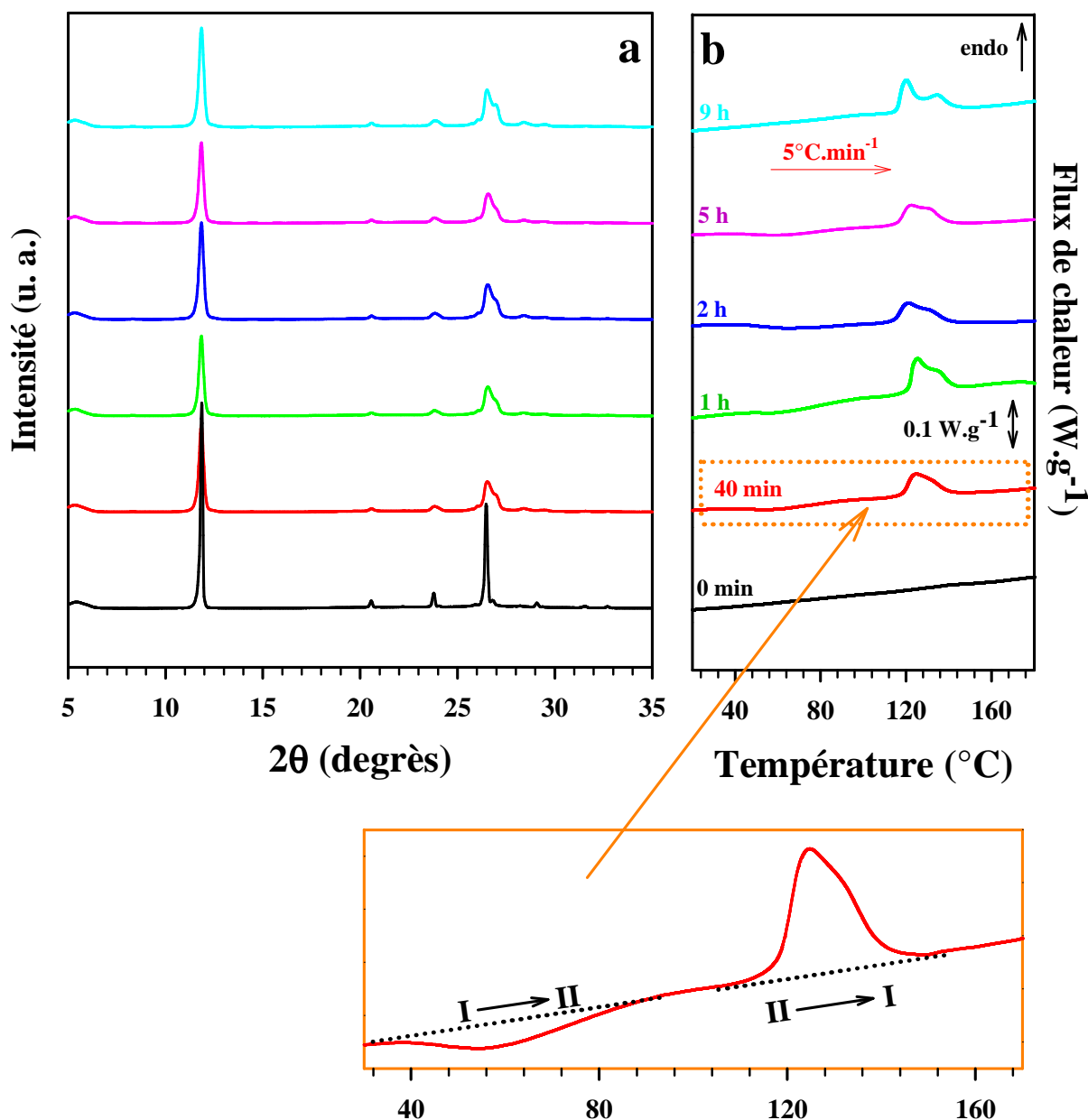


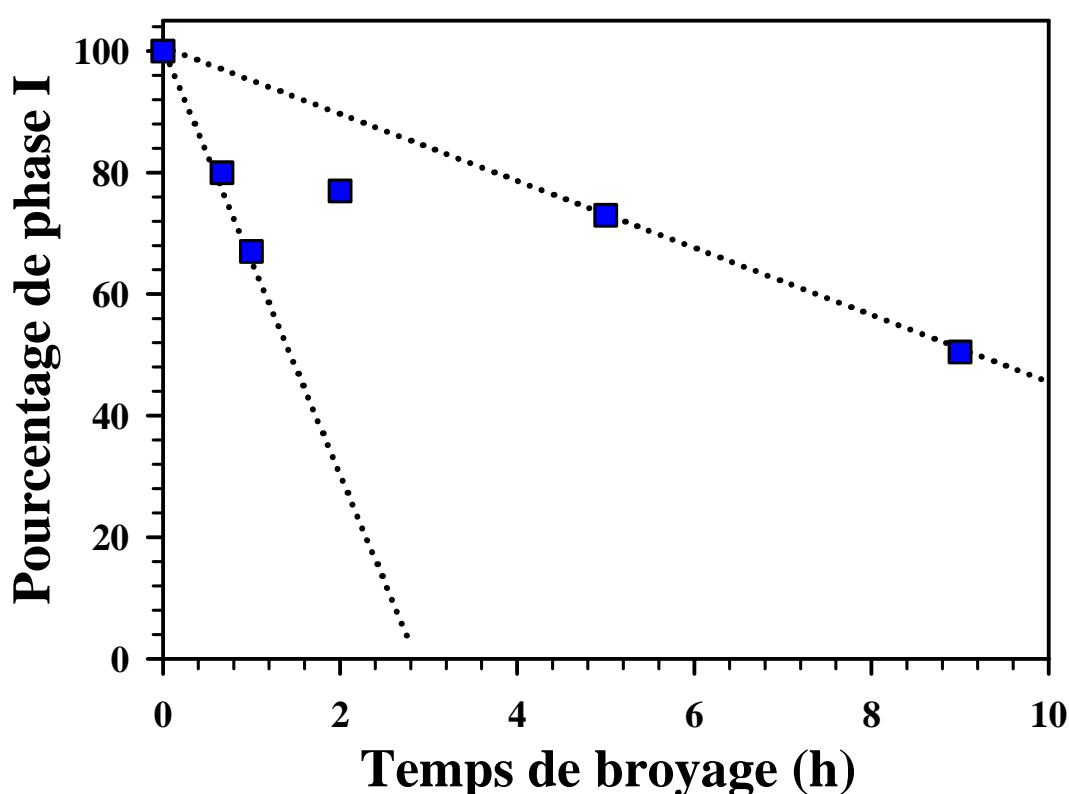
Figure V.10 :

- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine sous phase I au cours d'un broyage à 0°C à 300 tr.min<sup>-1</sup> (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre)
- thermogramme des échantillons de caféine broyés, enregistrés au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.

Les thermogrammes de DSC (**figure V.10.b**) montrent l'existence, dès 40 minutes de broyage, de l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I. L'endotherme de transition se structure en deux composantes plus ou moins marquées selon le temps de

broyage. Un exotherme se distingue entre 40°C et 80°C, il est associé à une transition de la phase I vers la phase II [15].

Les diagrammes de diffraction des rayons X (**figure V.10.a**) présentent dès 40 minutes de broyage les raies associées à la phase II vers 27°. La proportion de phase I dans l'échantillon après les différents temps de broyage est déterminée à partir des thermogrammes de DSC et les résultats obtenus sont présentés sur la **figure V.11**.



*Figure V.11 :*

*Evolution du pourcentage de phase I au sein d'un échantillon de phase I broyé à  $T=0^{\circ}\text{C}$  à  $300\text{ tr.min}^{-1}$  de 40 minutes à 9 heures.*

Deux évolutions semblent cohabiter dans cette figure, elles sont indiquées en pointillés. Jusqu'à une heure de broyage, la transition de la phase I vers la phase II semble rapide, puis elle ralentit après 2 heures de broyage. Ces observations permettent d'envisager que, au cours du broyage, la caféine sous phase I se convertisse en phase II, mais également

que la caféine sous phase II puisse se reconvertir en I. Il y aurait donc dans l'échantillon une compétition des deux transitions polymorphiques pendant le processus de broyage. Comme pour le broyage à  $100 \text{ tours.min}^{-1}$ , la transition vers la phase I est beaucoup plus lente que dans les expériences réalisées précédemment [11], il est possible que la transition II→I intervienne aussi à cette intensité. Cette interprétation nécessite des expériences complémentaires avant d'être validée.

Le broyage de la phase I à  $300 \text{ tours.min}^{-1}$  met en évidence les points suivants :

- La transition polymorphique de la phase I vers la phase II est favorisée après ce broyage, elle se manifeste en DSC par la présence au chauffage d'un exotherme entre  $40^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$ .
- L'endotherme de transition se structure en deux composantes. Il est probable qu'une de ces composantes soit liée à la transformation de la phase II obtenu par broyage, et l'autre à la transformation de la phase II obtenu après la transition I→II qui se produit lors du chauffage.
- La proportion de phase I qui transite vers II n'est pas plus importante pour le broyage à  $300 \text{ tours.min}^{-1}$  que pour le broyage à  $100 \text{ tours.min}^{-1}$ , cependant les diagrammes de diffraction X montrent que l'échantillon contient beaucoup plus de phase II après le broyage à plus forte intensité. Il vient d'être montré que le broyage à  $300 \text{ tours.min}^{-1}$  favorisait la transition I→II. Il est fort possible que, pendant le temps d'acquisition en RX, une partie de la caféine en I ait transité vers II. Les diagrammes présentés sur la **figure V.10.a** ne sont pas, dans ce cas, caractéristiques de l'état de l'échantillon après le broyage, d'où l'intérêt d'utiliser les courbes de calorimétrie pour exploiter les résultats.
- Il est possible que pendant le broyage de la phase I à  $300 \text{ tours.min}^{-1}$ , l'échantillon soit aussi bien soumis à la transformation polymorphique I→II qu'à celle de II→I. Les résultats montrent que cette hypothèse est également envisageable pour le broyage à  $100 \text{ tours.min}^{-1}$ .

### **C. Cryobroyage des phases anhydres de la caféine**

Le broyage à basse intensité des phases anhydres de la caféine a mis en évidence que les cristallites de phase II de plus petites taille transitaient vers la phase I à plus faibles

températures. Une première étude [11] avait montré que le broyage de la phase I à très faible intensité induisait une transition vers la phase II, les expériences réalisées avec le broyeur planétaires suggèrent qu'une transition de la phase II→I se produirait également pendant le broyage. Afin de vérifier cette hypothèse les phases I et II de la caféine sont cryobroyées, le broyage à la température de l'azote liquide permettant de faciliter le broyage.

### C.1. Cryobroyage de la phase II, mise en évidence d'une transformation II→I

#### ➤ Influence de l'intensité du cryobroyage

Afin d'observer l'effet de l'intensité du cryobroyage sur la phase II, cette dernière est cryobroyée pendant un temps constant (6 minutes) à différentes fréquences variant de 1 Hz à 15 Hz. Les résultats obtenus par DSC et diffraction des rayons X après le cryobroyage sont présentés sur la **figure V.12**.

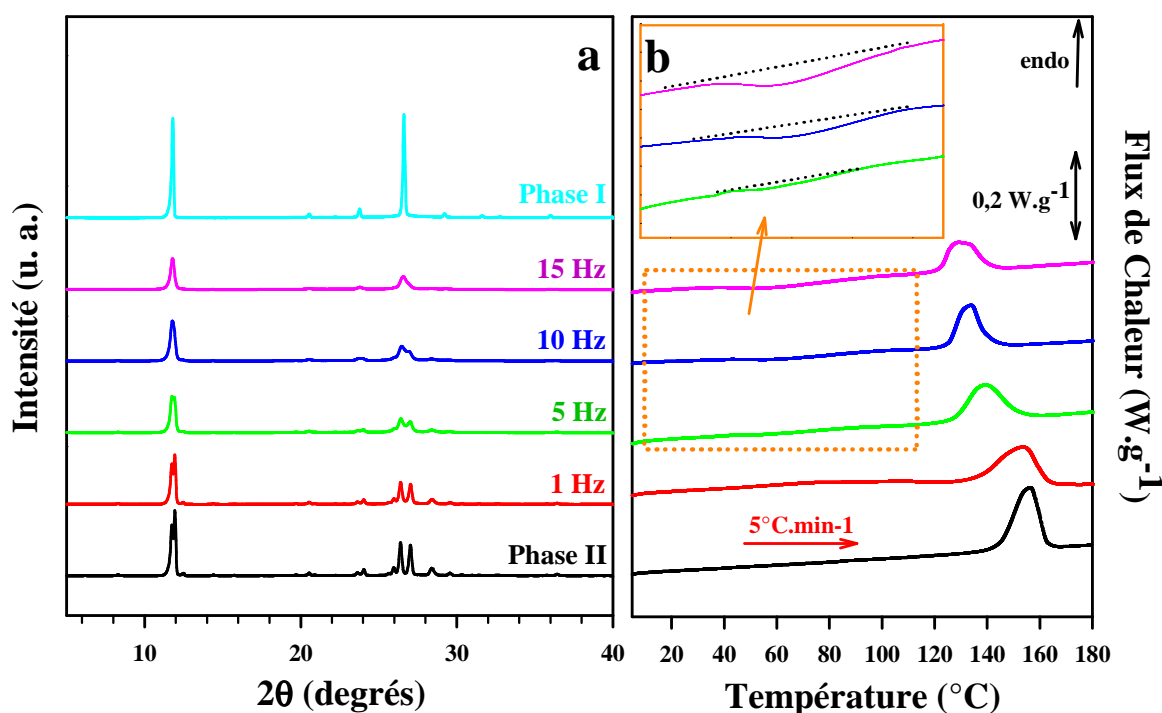
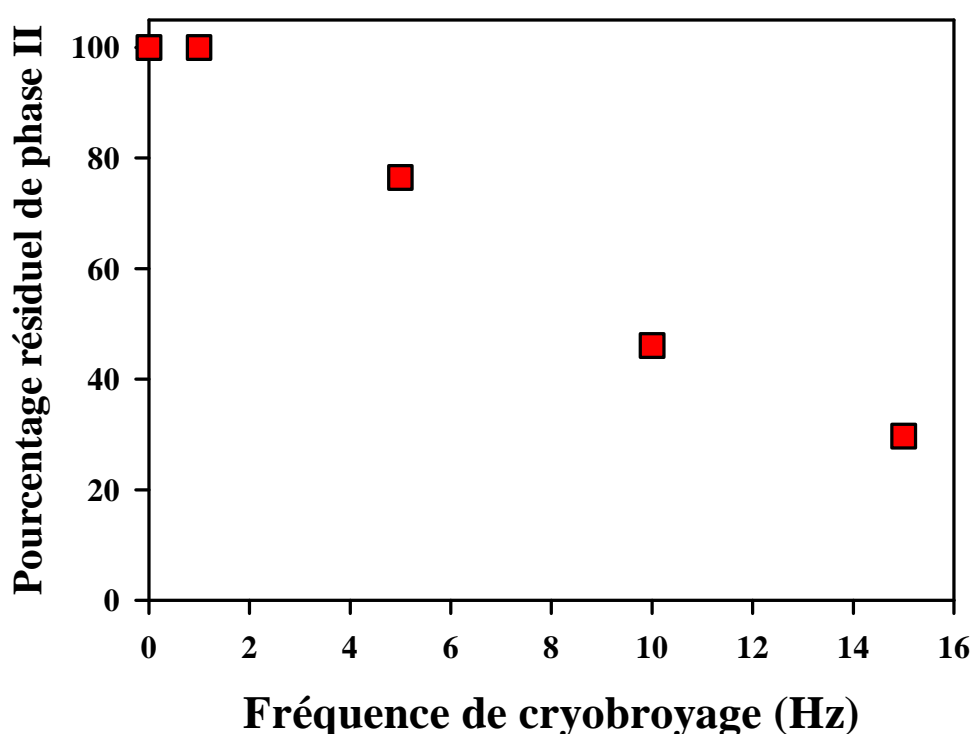


Figure V.12.:

- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine en phase II au cours d'un cryobroyage de 6 minutes à des fréquences variant de 1 Hz à 15 Hz (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre)
- thermogramme des échantillons de caféine cryobroyés, enregistrés au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.

Sur les thermogrammes DSC de la **figure V.12.b**, se distingue pour chaque intensité de broyage, l'endotherme de transition de la phase II vers la phase I. Il se décale vers les basses températures quand l'intensité augmente. A partir d'un broyage à 5 Hz, l'exotherme de transition de la phase I vers la phase II apparaît. Cette observation montre que la caféine sous phase II transite en partie vers la phase I pendant le cryobroyage.

Sur les diagrammes de diffraction des rayons X (**figure V.12.a**), il apparaît nettement que l'échantillon transite en partie vers la phase I pendant le cryobroyage. La fraction d'échantillon en phase II qui a transité vers I est d'autant plus importante que l'intensité du broyage est élevée. Afin d'étudier plus en détail cette transformation, l'évolution de la proportion de phase II dans l'échantillon après le cryobroyage à différentes intensités est présentée sur la **figure V.13**.



*Figure V.13 :*

*Evolution du pourcentage résiduel de phase II au sein d'un échantillon de phase II cryobroyé 6 minutes à différentes fréquences variant de 1 Hz à 15 Hz.*

Cette figure met bien en évidence la transformation de la phase II vers la phase I qui se produit pendant le cryobroyage. La proportion d'échantillon qui transite vers la phase I est

d'autant plus importante que l'intensité de broyage est élevée, puisque pour une fréquence de 15 Hz il ne reste plus que 30% de phase II dans l'échantillon après 6 minutes de broyage. Le cryobroyage n'étant effectué que pendant une durée de 6 minutes, il est fort probable que l'état stationnaire ne soit pas atteint. Cette expérience permet seulement d'avoir une idée de l'influence de l'intensité du broyage sur la transformation polymorphique.

La phase II peut donc transiter vers la phase I par broyage comme il l'a été évoqué précédemment. Ce résultat permet d'affirmer que la probabilité pour que, pendant les broyages de la phase I à 100 tours.min<sup>-1</sup> et 300 tours.min<sup>-1</sup>, les transitions de la phase I vers la phase II et de la phase II vers la phase I soient en compétition est élevée.

➤ **Mise en évidence de la transition II→I complète pendant un cryobroyage à 15 Hz**

Afin d'observer la transformation de la phase II vers la phase I par cryobroyage, la phase II est cryobroyée à 15 Hz pendant différents temps. Les résultats obtenus par calorimétrie et diffraction des rayons X sont présentés sur la **figure V.14**.

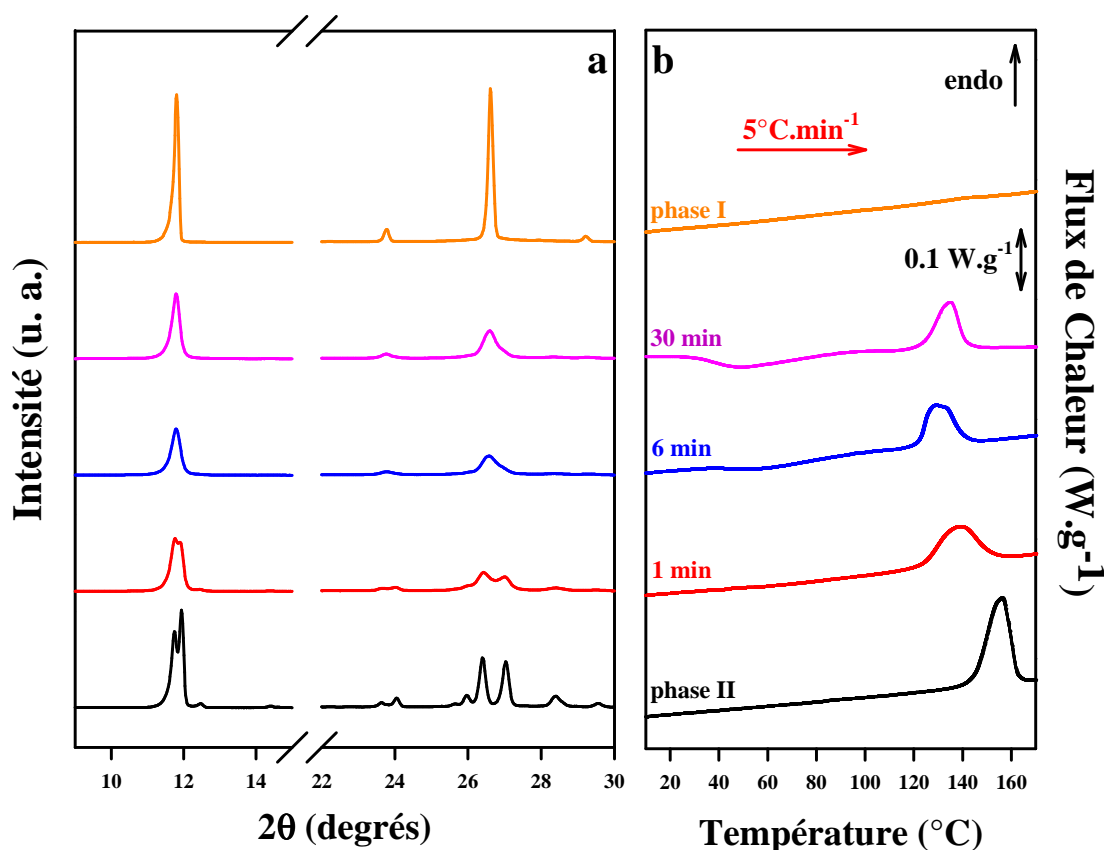
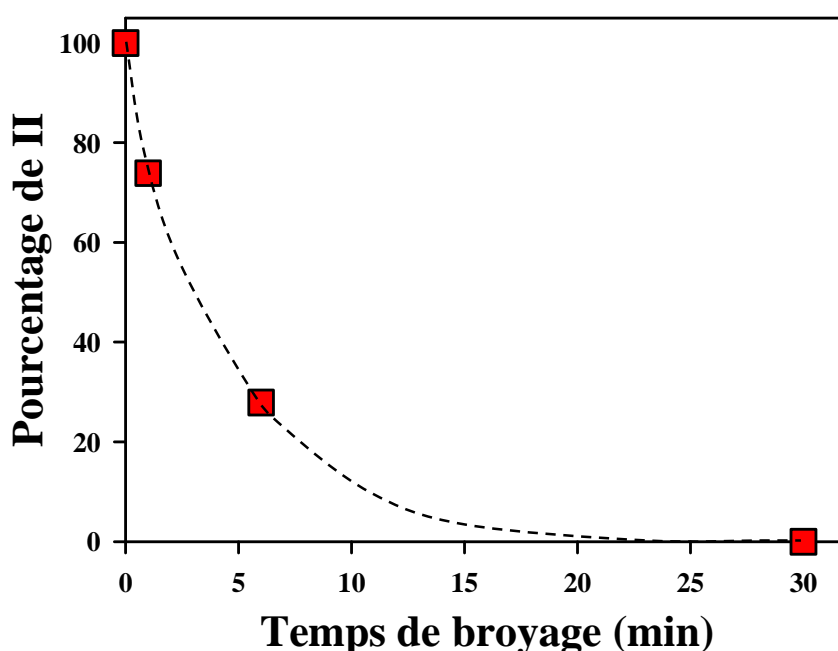


Figure V.14 :

- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine sous phase II au cours d'un cryobroyage à 15 Hz (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre)
- thermogramme des échantillons de caféine cryobroyés, enregistrés au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.

Les diagrammes de diffraction des rayons X de la **figure V.14.a** montrent l'apparition de la raie caractéristique de la phase I vers  $27^\circ$ . La caféine sous phase II semble bien transiter vers la phase I au cours d'un cryobroyage de forte intensité.

Sur les thermogrammes DSC de la **figure V.14.b** l'endotherme de transition II→I est observé pour les broyages de 1 minute à 30 minutes, et l'exotherme de transition I→II apparaît à partir de 6 minutes de broyage. Cela montre bien qu'il y a une transformation vers la phase I au cours du broyage. L'évolution de la proportion de phase II dans l'échantillon après les différents temps de cryobroyage à 15 Hz est présentée sur la **figure V.15**.



*Figure V.15 :*

*Evolution du pourcentage de phase II au sein d'un échantillon de phase II cryobroyé à 15 Hz de 1 minute à 30 minutes.*

Cette figure met en évidence la transformation de la phase II vers la phase I pendant le cryobroyage à 15 Hz. Après 30 minutes de broyage, l'intégralité de l'échantillon a transité vers I.

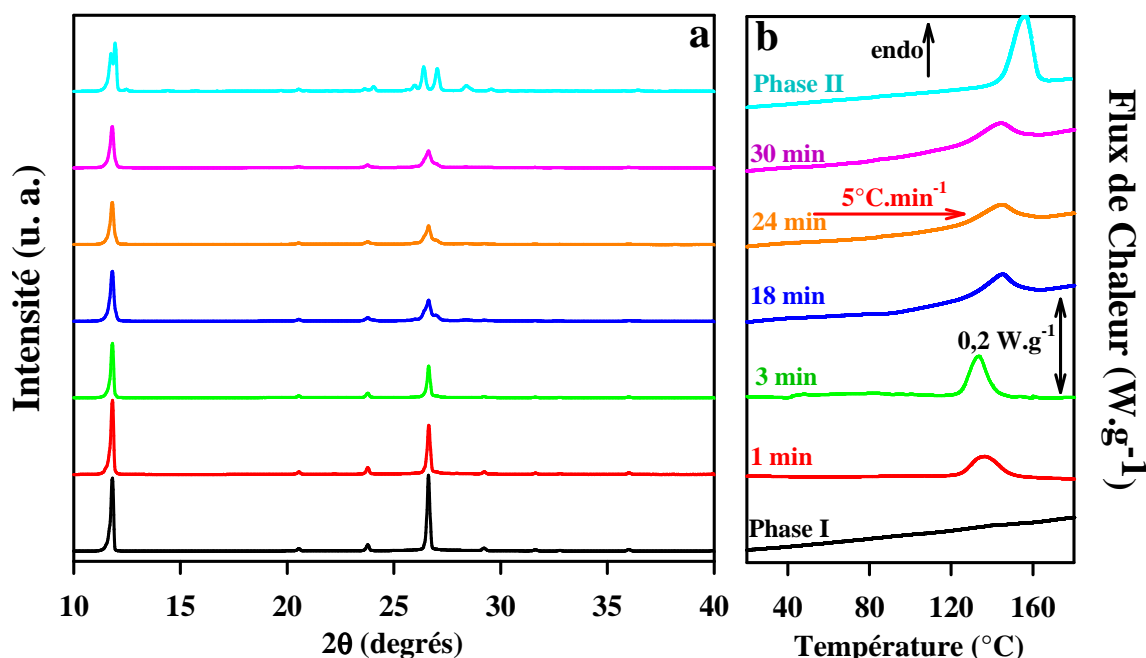
**Remarque :** Cette étude aurait nécessité des temps de cryobroyage intermédiaires (entre 5 minutes et 30 minutes), mais un problème d'instrument ne nous a pas permis de réaliser ces expériences complémentaires. L'évolution de la courbe suggère une transformation complète vers la phase I après un temps de broyage beaucoup plus court que 30 minutes. L'état stationnaire semble être atteint après une quinzaine de minutes de broyage.



Ces expériences ainsi que l'étude réalisée par Pirrtimaki et al [11] montrent que la caféine anhydre transite vers la phase I pendant un broyage de forte intensité mais qu'elle peut également transiter vers II au cours d'un broyage de très faible intensité. Le broyeur planétaire dont nous disposons ne peut pas effectuer de broyage à une intensité inférieure à 100 tours.min<sup>-1</sup>. Les résultats présentés au paragraphe V.B.2 semblent montrer que cette intensité est trop importante pour permettre une transition complète vers la phase I et qu'il est fort probable que les deux transitions (I→II et II→I) se produisent simultanément. La transformation complète de I vers II est observée pour des broyages de faible intensité (70 vibrations par minute) réalisés avec un vibro-broyeur [11]. Ce procédé de broyage se rapproche plus de celui utilisé avec le cryobroyeur. La phase I va donc être cryobroyée à 1 Hz (60 vibrations par minutes), soit à la plus faible intensité possible.

## C.2. Influence d'un cryobroyage de faible intensité sur la phase I

Les résultats obtenus par diffraction des rayons X et DSC après un cryobroyage de la phase I à 1 Hz sont présentés sur la **figure V.16**.

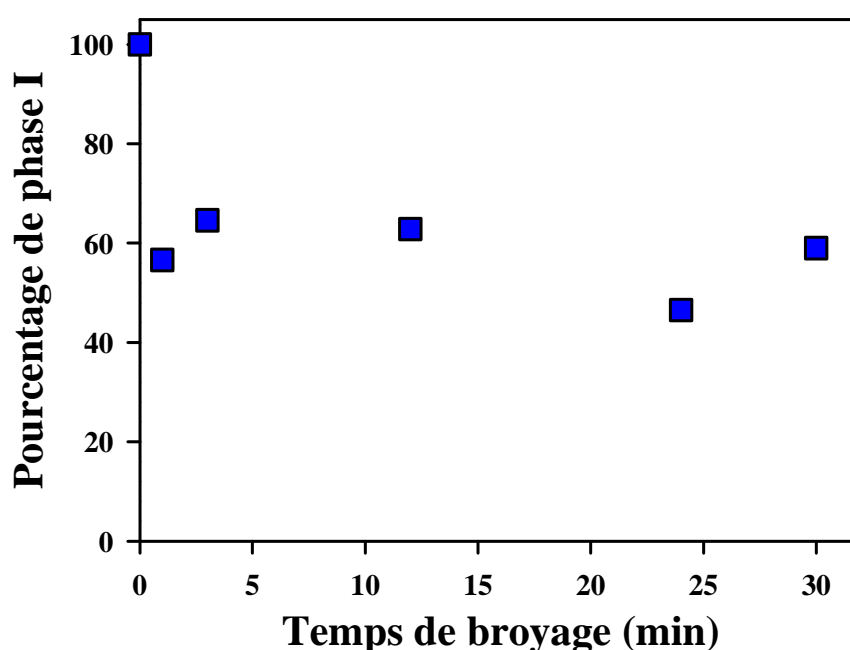


*Figure V.16 :*

- évolution du diagramme de diffraction des rayons X de la caféine sous phase I au cours d'un cryobroyage à 1 Hz (enregistrement à température ambiante sur capillaire tournant de 0,7 mm de diamètre)*
- thermogramme des échantillons de caféine cryobroyés, enregistrés au chauffage à 5°C.min<sup>-1</sup>.*

Les thermogrammes DSC ainsi que les diagrammes de diffraction des rayons X montrent que, au cours du cryobroyage, une partie de l'échantillon a transité vers la phase II. Les thermogrammes DSC ne présentent pas d'exotherme caractéristique de la transition I→II, ce qui semble bien montrer que ce sont les broyages de fortes intensités qui favorisent cette transformation au chauffage.

Il est difficile d'avoir une idée précise du pourcentage de phase I dans l'échantillon par simple observation de ces courbes, ce pourcentage est donc déterminé précisément à partir des thermogrammes DSC de la **figure V.16.b**. Les résultats ainsi obtenus sont présentés sur la **figure V.17**.



*Figure V.17 :*

*Evolution du pourcentage de phase I au sein d'un échantillon de phase I cryobroyé à 1 Hz, de 1 minute à 30 minutes.*

Après seulement 1 minute de cryobroyage, 45% de l'échantillon sous phase I a transité vers la phase II. Par contre, pour les temps de broyage plus élevés, aucune évolution notable ne se distingue, la proportion de phases I et II dans l'échantillon reste pratiquement constante, 50/50.

Les résultats de ce cryobroyage à 1 Hz supposent que les deux transitions (I→II et II→I) ont lieu simultanément. L'échantillon atteint ainsi un état « stationnaire », correspondant à une proportion de phase I et de phase II identique, 50/50.

Il semble donc que, pour permettre une transformation complète de I vers II, il faille broyer à la température ambiante (le refroidissement à la température de l'azote liquide facilitant le broyage) à très faible intensité à l'aide d'un broyeur de type « vibro-broyeur » [11].

## **D. Conclusion**

Ce chapitre a présenté les résultats du broyage et du cryobroyage des deux phases anhydres de la caféine à différentes intensités. Bien que cette étude nécessite des expériences complémentaires, certains points importants ont pu être mis en évidence :

- Un broyage de faible intensité de la phase II induit une réduction de la taille des cristallites de phase II. Les thermogrammes DSC obtenus après ce broyage montre un décalage significatif de l'endotherme de transition II→I vers les basses températures lorsque la taille des cristallites diminue. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse formulée au chapitre IV, la microstructure a une forte influence sur la température de transition II→I.
- Le broyage favorise la transformation de la phase I vers la phase II au chauffage, ce qui se manifeste en DSC par l'apparition d'un exotherme entre 40°C et 80°C.
- Ces expériences ont également montré qu'un broyage de la phase II à très forte intensité induisait une transformation polymorphique vers la phase I. Une étude antérieure [11] indique qu'il est possible de transformer rapidement (3 minutes) la phase I vers la phase II en la vibro-broyant avec une intensité très faible (70 vibrations par minute). La transformation complète de la phase I vers la phase II n'a pas pu être observée avec les broyeurs dont nous disposons, par contre l'analyse des thermogrammes suggère que les deux transformations (II→I et I→II) opèrent simultanément pendant le processus de broyage. En d'autres termes, il est possible en broyant la caféine anhydre dans le domaine de stabilité de la phase II, d'induire des transitions polymorphiques de la phase stable vers la phase métastable, mais aussi de la phase métastable vers la phase stable.



## Références

1. H. Bakker, G. F. Zhou, H. Yang, *Prog. Mater. Sci.*, **39** (1995), 159
2. P. Pochet, E. Tominez, L. Chaffron, G. Martin, *Phys. Rev. B*, **52** (1995), 4006
3. K. Lu, F. Q. Guo, Y. H. Zhao, Z. H. Jin, *J. Metastable and Nanocrystalline Mat.*, **2-6** (1999), 43
4. E. Gaffet, *Mater. Sci. Eng.* **A132** (1991), 181
5. T. P. Shakhshneider, V. V. Boldyrev, dans « Reactivity of Molecular solids », édité par E. Boldeyeva et V. Boldyrev, 1999
6. V. Naini, P. R. Byron, E. M. Phillips, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 10 (1998), 895
7. M. Otsuka, K. Otsuka, N. Kanewima, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20** (1994), 1649
8. I. Tsukushi, O. Yamamuro, T. Matsuo, *Solid, State, Comm.*, **94** (1995), 1013
9. T. P. Shakhshneider, *Solid State Ionics*, **101** (1997), 851
10. A. Le Bail, H. Duroy, J. L. Fouquet, *Mat. Res. Bull.*, **23** (1988), 447
11. J. Pirttimäki, E. Laine, J. Ketolainen, P. Paronen, *International Journal of Pharmaceutics*, **95** (1993) 93
12. V. Caron, Mécanosynthèse et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires, *thèse d'université, Lille 1* (2006)
13. S. Desprez, Transformation de phases induites par broyage dans un composé moléculaire : l'indométhacine, *thèse d'université, Lille 1* (2004)
14. Y. H. Zhao, Z. H. Jin, K. Lu, *Phil. Mag. Letters*, **79**, 9 (1999), 747
15. M. Descamps, N. T. Correia, P. Derollez, F. Danede, F. Capet, *J. Phys. Chem.B.*, **109** (2005), 16092



## **Conclusion**





La caféine est un composé important des industries pharmaceutiques et agroalimentaires qui présente un polymorphisme original. Il est supposé pouvoir se présenter sous deux phases anhydres polymorphiques à la structure cristallographique incertaine (phase II à température ambiante et transition de II vers I à  $T_t \approx 130-160^\circ\text{C}$ ). Les domaines de stabilités physiques de ces phases n'étaient pas clairement identifiés à l'origine de ce travail. Au cours de cette thèse, les états physiques de la caféine solide ont été étudiés en détail. Cela a mené à :

- Caractériser la mobilité moléculaire orientationnelle dans les phases cristallines anhydres de la caféine.
- Etudier les mécanismes de transition de phase dans les deux sens (I $\rightarrow$ II et II $\rightarrow$ I). Nous nous sommes attachés en particulier à rechercher les liens entre les propriétés cinétiques, les dynamiques lentes et les forces de transformation thermodynamiques. Cela nous a conduits à exploiter les caractéristiques des comportements cinétiques pour préciser le mécanisme de la transition lui-même et finalement clarifier la question du domaine de stabilité physique des deux phases cristallines.
- Réaliser des investigations complémentaires relatives au comportement des deux phases de la caféine sous broyage de façon à éclairer les processus de transformation de phase du composé nanocristallin. Cela permet d'étudier l'influence de la taille des échantillons sur la transformation et complète les possibilités d'identifications du processus de transformation.

Le résultat original principal de ce travail est la mise en évidence de dynamiques complexes ultra lentes et de leur rôle fondamental dans les processus de transformation, processus qui sont eux-mêmes inhabituellement lents. Les processus de transformation cristal-cristal intervenants dans la caféine ne font intervenir que des réorganisations moléculaires locales de faible amplitude. Contrairement au cas des systèmes à démixtion et des transitions impliquant des diffusions à longue portée (Ex : mises en ordre dans les alliages) de telles cinétiques sont en général rapides et inobservables en détail expérimentalement. Leurs lenteurs inhabituelles dans le cas de la caféine font de ce système un modèle pour l'investigation physique des cinétiques de transition du premier ordre [1].

Par ailleurs, la maîtrise du polymorphisme constitue un enjeu essentiel pour l'industrie pharmaceutique. La différence de structure entre des phases polymorphiques engendre des différences de propriétés physico-chimiques, ce qui peut avoir une influence considérable sur les propriétés thérapeutiques des médicaments. En ce qui concerne la caféine, la littérature

pharmaceutique avait relevé depuis plusieurs décennies des comportements d'instabilité très importants associé à des changements de phase mal caractérisés. La présence de désordre était suspectée mais ce désordre n'était ni identifié ni associé à une dynamique moléculaire. L'étalement anormal du domaine de transition avait été signalé mais associé à des « états d'ordre différents » sans plus de précision.

Notre étude a permis de progresser notablement dans la compréhension des phénomènes associés au comportement physique singulier de la caféine. Les principaux résultats obtenus à l'occasion de ce travail sont les suivants :

### *Mobilité moléculaire dans la caféine à l'état solide*

La mobilité moléculaire des phases I et II de la caféine a été étudiée par relaxation diélectrique et par RMN. La caractérisation par relaxation diélectrique a été particulièrement difficile en raison de la forte sublimation intervenant à hautes températures. Il a donc fallu réaliser un certain nombre d'études préalables afin d'établir l'influence éventuelle de ce paramètre sur le spectre de relaxation. Ces investigations ont révélé la présence, dans la phase I et dans la phase I sous-refroidie, de deux processus de relaxation (notés  $A_I$  et  $B_I$ ) dont les temps caractéristiques sont extrêmement lents à température ambiante, c'est-à-dire dans le domaine de stabilité de la phase II. Dans la phase II, l'existence d'un processus dynamique analogue à celui observé dans la phase I (noté  $A_{II}$ ) a été mise en évidence. La RMN a permis de confirmer ces résultats et de mettre en évidence un processus supplémentaire associé à la rotation très rapide des méthyles. La comparaison des résultats avec des composés similaires comme la théophylline et la xanthine suggère l'existence d'un processus supplémentaire de relaxation, cependant difficile à caractériser. L'ensemble de ces résultats montrent que la caféine peut être rattachée à la catégorie des ODIC (Orientationnal Disorder In Crystals). La dynamique orientationnelle très lente des processus  $A_I$  et  $A_{II}$  donne lieu à des temps caractéristiques de l'ordre de 100 secondes un peu en dessous de la température ambiante. Ces temps sont caractéristiques des systèmes vitrifiables au voisinage de leur transition vitreuse calorimétrique. La caféine est donc un système modèle de verre orientationnel [2.3]. La problématique fondamentale des verres est associée au comportement plus ou moins arrhéniénien en température des coefficients de transport, ce qui a introduit une classification des verres en terme de fragilité, les plus fragiles étant les comportements les moins arrhéniéniens. Les indices

de fragilité déduits des mesures diélectriques sont très petits ( $\approx 16$ ), les relaxations sont caractéristiques d'un système fort dans la classification d'Angell et sont par ailleurs extrêmement non-exponentielles. La caféine s'écarte ainsi de la tendance générale des verres proposée par Böhmer et al [4]. Bien que ce soit un composé pur, la caféine, présente un comportement anormal qui est du type de celui rencontré dans les verres à dilution. Le facteur de Kirkwood  $g_k$ , calculé à partir de l'amplitude de relaxation est très inférieur à 1 et diminue quand la température décroît. Il met donc en évidence le développement progressif d'un ordre local antiferroélectrique des dipôles dans la phase I sous refroidie ainsi que dans la phase II

### *Transition entre les différentes phases polymorphiques de la caféine*

Les transformations de phases ont été étudiées dans les deux sens, de la phase I vers la phase II au refroidissement, puis de la phase II vers la phase I au chauffage.

**La transition de la phase I vers la phase II**, du fait de sa lenteur, a été suivie en temps réel de façon isotherme par relaxation diélectrique pour trois températures : 60°C, 70°C et 90°C. Cela correspond au domaine de température où la transformation est la plus rapide et où l'influence de la sublimation est inexistante. Cette étude révèle que la vitesse de transformation augmente avec la température. L'évolution en temps de la fraction transformée – déduite de l'amplitude de la relaxation – a été affinée à l'aide d'une exponentielle étirée et l'exposant  $n$  obtenu est de l'ordre de 0,5. Les temps caractéristiques déduits de l'analyse s'alignent parfaitement avec ceux du processus de relaxation  $B_1$  (phase I) tels qu'ils résultent d'un affinement sur une loi d'Arrhenius. La faiblesse de l'exposant cinétique  $n$  révèle un écart profond aux comportements d'Avrami classique pour un phénomène de germination croissance. Ces différents résultats suggèrent que l'on a affaire à une cinétique de transformation du premier ordre contrôlée par la vitesse de germination seulement. De plus la similitude des énergies d'activation montre que la dynamique moléculaire correspondant au processus  $B_1$  est un facteur déterminant de la cinétique globale de transformation. L'écart au mécanisme « classique » de germination-croissance peut être expliqué par le fait que l'échantillon est composé de cristallites de différentes longueurs dont la majorité serait très inférieures à la longueur intrinsèque  $\xi$  caractéristique d'un processus couplé de germination et de croissance [5].

**La transition de la phase II vers la phase I** a été essentiellement étudiée par DSC au chauffage. Les investigations ont mis en évidence une extension en température et une structuration très particulière de l'endotherme de transition en fonction du mode de préparation et du traitement thermique appliqué à l'échantillon. De plus, cet endotherme est très sensible à la vitesse de balayage. Des investigations cinétiques isothermes dans le domaine de température de celle-ci révèlent des relaxations enthalpiques lentes. Ces comportements montrent définitivement que la signature inhabituelle de la transformation au chauffage est la conséquence d'évènements cinétiques et n'est pas associée à un polymorphisme ou à un effet de taille de type Gibbs Thomson. Très clairement ces cinétiques lentes, tout à fait inhabituelles, sont à la base du processus de « surchauffe ». Elles sont, elles aussi, la conséquence de la dynamique extrêmement lente des mouvements dipolaires. Ces observations permettent d'associer les signatures calorimétriques très structurées à la double influence d'une cinétique très lente au chauffage et une microstructure très dépendante de la préparation initiale de l'échantillon en phase II. Un modèle cohérent a été construit ; il suggère une transformation à partir de la surface. La taille de cristallite est alors un élément fondamental: les cristallites les plus petits transitent plus rapidement au chauffage et donc à des températures plus faibles. Les cristallites de différentes tailles composant l'échantillon, transitent à des températures différentes, ce qui explique la structuration de l'endotherme de transition. Cette analyse permet d'identifier clairement les domaines de stabilité thermodynamiques des deux phases. Le croisement de leurs fonctions de Gibbs se produit dans le domaine de température le plus bas de la zone d'extension expérimentale de la transition ( $T_t \approx 120^\circ\text{C}$ - $130^\circ\text{C}$ ). Il est à noter que l'influence de la taille est, du fait de l'implication cinétique, contraire à celle attendue pour un effet de type Gibbs-Thomson. Celui-ci aurait pour conséquence de localiser l'intersection théorique des fonctions de Gibbs dans le domaine de température le plus haut de la zone expérimentale ( $T_t \approx 160^\circ\text{C}$ ).

### *Broyage et cryobroyage des phases cristallines anhydres de la caféine*

Pour tenter d'avoir une confirmation de l'influence microstructurale sur la transformation de la phase II vers la phase I au chauffage et en particulier du rôle de la cinétique lente, une investigation systématique de l'influence d'un broyage sur la transition a été menée. Le broyage de la phase II à faible intensité induit un abaissement général du

domaine de transition et confirme donc que la réduction de la taille des cristallites a une forte influence sur la température de transition, les cristallites les plus petits transitant à des températures plus basses. Par ailleurs, cette étude a révélé de façon assez inattendue que le broyage et le cryobroyage permettent d'induire mécaniquement une transformation de la phase I vers la phase II, mais aussi de la phase II vers la phase I selon l'intensité du broyage.

## Perspectives

Les prolongements à ces travaux sont nombreux, ils peuvent être abordés dans le cadre de deux approches : sur un plan fondamental en physique, mais aussi en liaison avec les problèmes de la pharmacie galénique.

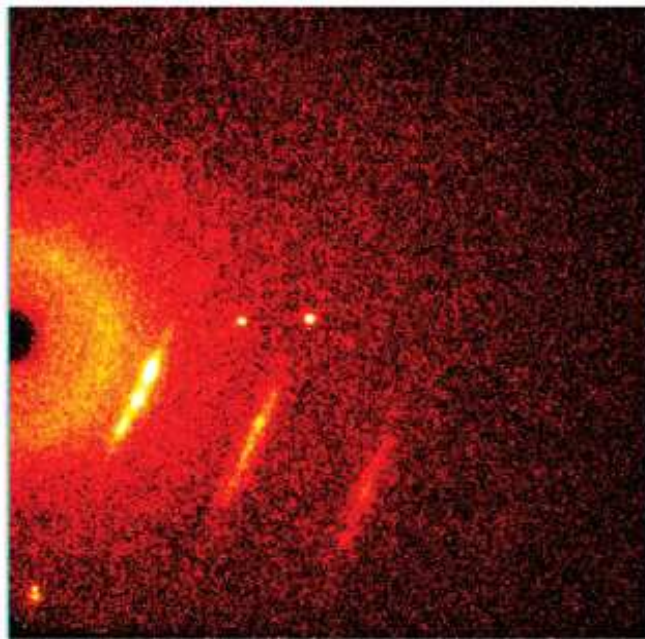
### *Perspectives associées à la physique des matériaux*

Il semble important d'effectuer des études complémentaires respectivement associées à la recherche d'instabilités physiques et à une meilleure compréhension des mécanismes de broyage.

### Etude du développement des instabilités

L'évolution du facteur de Kirkwood révèle une mise en ordre antiferroélectrique forte des dipôles lorsque la température diminue. Une telle évolution suggère la possibilité d'une divergence de la susceptibilité associée à plus basse température. Nous n'avons pas pu approcher cette divergence éventuelle par relaxation diélectrique car elle se produirait à des températures où les temps de relaxation sont trop longs pour notre instrument de mesure. De plus la présence de bandes de diffusion diffuse très structurées a été signalée dans un article récent comme le montre la **figure C.1** [6]. De telles diffusions localisées dans des plans de l'espace réciproque révèlent une organisation locale avec des longueurs de corrélation importantes. Ces signatures structurales sont certainement couplées à la signature du diélectrique. Une étude systématique de cette diffusion diffuse sur des monocristaux de phase I sous refroidie serait particulièrement importante pour la recherche d'une instabilité sous-jacente à la transition vitreuse du système (transition vitreuse observée par une cassure

évidente dans l'évolution des paramètres de maille de la phase I [7]). Il serait intéressant de coupler une telle étude à des investigations diélectriques dans des domaines de très basses fréquences.

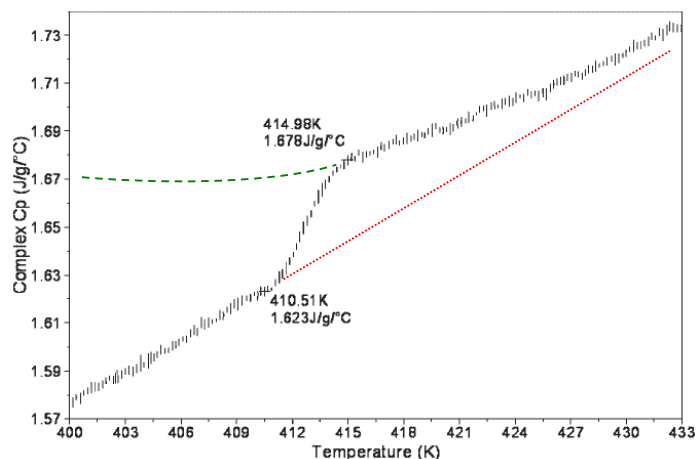


*Figure C.1 :*

*Diffraction des rayons X de la phase I d'après [6].*

*Des bandes de diffusions diffuse sont clairement observées*

*Au chauffage*, la lenteur des cinétiques indique la possibilité d'amener la caféine dans des états de surchauffe très importants. Ce composé pourrait offrir une situation de choix pour analyser l'approche éventuelle d'une instabilité attendue à haute température pour cette fusion orientationnelle [8.9]. L'évolution en température de la chaleur spécifique mesurée par Manduva et al [10] (**figure C.2**) suggère, malgré une extension en température très limitée, un comportement qui pourrait annoncer de telles instabilités. Le prolongement de la chaleur spécifique qui semble attendu pour les phases I et II dans leur domaine de métastabilité est représenté en pointillé sur la figure. On peut constater le rapprochement à hautes températures et l'écart à basses températures des phases stables et métastables qui peuvent révéler l'approche d'instabilités. Il serait donc nécessaire de connaître l'évolution de la chaleur spécifique des deux phases anhydres sur une gamme de température beaucoup plus étendue afin de pouvoir éventuellement déterminer la température limite de surchauffe de la phase I et peut-être avoir une estimation de la température de Kauzmann [11].



*Figure C.2 :*

*Thermogramme obtenu par DSC modulée en mode quasi-isotherme. La modulation en température est de  $\pm 0,7^{\circ}\text{C}$  avec une période de 80 s. Les périodes d'isothermes sont de 30 minutes avec un incrément en température de  $0,2^{\circ}\text{C}$  d'après [10].*

### Etude du broyage

La caféine anhydre présente une situation particulière d'énantiotropisme ; cela offre une situation intéressante pour acquérir une meilleure compréhension des mécanismes de transition solide-solide induite mécaniquement. En particulier, il s'agirait de tester si de telles transitions sont médiatées par un état amorphe transitoire ou si le broyage peut induire une transformation directe entre les deux phases cristallines. La caféine est également un bel exemple qui permettrait, en exploitant les observations obtenues dans ce travail, d'identifier les paramètres permettant de contrôler les conversions d'une phase vers une autre.

### *Perspectives intéressantes pour la pharmacie galénique*

Ce travail a mis en évidence la possibilité de maîtriser les conditions de transformation de phase, en associant des données thermodynamiques (DSC) avec des paramètres dynamiques caractérisant la mobilité moléculaire (RMN, relaxation diélectrique). Ces analyses mettent en évidence qu'une telle approche croisée, avec en particulier une investigation soignée de la mobilité moléculaire, peut apporter dans le domaine de la science des matériaux pharmaceutiques des informations précieuses sur le polymorphisme et les mécanismes de transformation de phase. Par ailleurs, d'autres exemples de polymorphisme impliquant des phases cristallines ayant des niveaux de désordre moléculaire dynamique différents peuvent être présents dans d'autres composés à usage thérapeutique, comme tout d'abord dans les composés voisins de la caféine : la théophylline, la théobromine et la paraxanthine.





## Références

1. J.D. Gunton, M. San Miguel and P.S. Sahni. In: C. Domb and J.L. Lebowitz, Phase transitions and critical phenomena, **8**, *Academic, London* (1983)
2. J. F. Willart, M. Descamps, J. Van Miltenburg, *J. of thermal analysis and calorimetry*, **51**,3 (1998), 731
3. C K. Adachi, H. Suga and S. Seki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968), 1073
4. R. Böhmer, K. L. Ngai, C. A. Angell, D. J. Plazek, *J. Chem. Phys.*, **99**, 5 (1993), 4201
5. O. Delcourt, M. Descamps, H. J. Hilhorst, *Ferroelectrics*, **124** (1991), 109
6. G. D. Enright, V. V. Terskikh, D. H. Brouwer, J. A. Ripmeester, *Crystal Growth and Design*, **vol 7, n°8** (2007), 1406
7. P. Derollez, N. T. Correia, F. Danede, F. Capet, F. Affouard, J. Levebvre, M. Descamps, *Acta. Cryst. B*, **B61** (2005), 329
8. H. J. Fecht, W. M. Johnson, *Nature*, **333** (1988), 50
9. P. Papon, J. Leblon, P. H. E. Meyer, *Physique des transitions de phases*, *Dunod*, (1999)
10. R. Manduva, V. L. Kett, S. R. Banks, J. Wood, M. Reading, D. Q. M. Craig, *J. of Pharm. Sciences*, **vol 97, n°3** (2008), 1285
11. W. Kauzmann, *Chemical Reviews*, **43**, 2, (1948), 219



## **Annexe**



**Position et indices (h,k,l) des raies de Bragg de la phase II**

<b>h</b>	<b>k</b>	<b>l</b>	<b>2<math>\theta</math></b>	<b>Intensité relative</b>
2	0	0	4.192	106.3
1	1	0	6.269	291.4
4	0	0	8.389	1630.3
3	1	0	8.633	254.7
0	2	0	11.831	33091.7
5	1	0	12.048	57372
2	2	0	12.556	1075.8
6	0	0	12.597	1380.5
-1	1	1	14.314	11.9
4	2	0	14.52	990.5
1	1	1	14.833	243.5
-3	1	1	15.009	70.5
7	1	0	15.862	670.9
3	1	1	16.454	1
-5	1	1	16.771	7.9
8	0	0	16.823	20.6
6	2	0	17.315	5.2
0	2	1	17.721	218.1
-2	2	1	17.795	0.2
1	3	0	17.911	48.6
2	2	1	18.631	55.2
-4	2	1	18.842	35
3	3	0	18.882	25.4
5	1	1	18.903	0.4
-7	1	1	19.318	140.4
9	1	0	19.86	778.5
4	2	1	20.398	7.9
8	2	0	20.616	22.1
5	3	0	20.693	1927.5
-6	2	1	20.72	180.7
10	0	0	21.072	394.8
7	1	1	21.915	18.2
-1	3	1	22.109	53.9
-9	1	1	22.395	33.3
1	3	1	22.453	18.7
-3	3	1	22.572	202.7
6	2	1	22.833	40.6
7	3	0	23.156	9.2
-8	2	1	23.238	129.6
3	3	1	23.572	114.9
0	4	0	23.79	2106.7
-5	3	1	23.797	12.1
11	1	0	23.967	958.2
2	4	0	24.167	222.3
10	2	0	24.232	5019.5
4	4	0	25.267	18

9	1	1	25.303	0
12	0	0	25.35	26
5	3	1	25.367	1.4
-7	3	1	25.682	153.3
8	2	1	25.758	129.4
-11	1	1	25.828	16.4
9	3	0	26.098	55.3
-10	2	1	26.223	0.2
-2	0	2	26.226	1406.3
0	0	2	26.469	5558.3
-4	0	2	26.671	353.7
-1	1	2	26.941	24456.5
6	4	0	27.006	16.1
-3	1	2	27.04	1722.8
0	4	1	27.274	95.9
-2	4	1	27.323	59.9
2	0	2	27.384	69.8
1	1	2	27.512	1844
7	3	1	27.717	223.9
-6	0	2	27.775	24283.8
-5	1	2	27.804	519.2
2	4	1	27.887	3.3
-4	4	1	28.032	11.2
12	2	0	28.059	24.7
-9	3	1	28.104	1.2
13	1	0	28.154	248.6
3	1	2	28.717	2246.6
-2	2	2	28.858	412.2
4	0	2	28.913	1291.8
11	1	1	28.951	86.3
10	2	1	29.04	4.6
0	2	2	29.081	306.2
4	4	1	29.124	1
-7	1	2	29.184	4455
-4	2	2	29.267	368.8
8	4	0	29.281	76
-6	4	1	29.356	155.4
11	3	0	29.391	0.6
-8	0	2	29.47	14.3
-13	1	1	29.507	98.5
-12	2	1	29.549	15.6
14	0	0	29.665	225
2	2	2	29.923	2.2
1	5	0	29.938	169
-6	2	2	30.284	1991.6
5	1	2	30.486	12
9	3	1	30.506	130.2



Ce travail porte sur l'étude des états physiques de la caféine solide, composé bien connu des industries pharmaceutique et agroalimentaire, afin de comprendre la nature de son polymorphisme original et des instabilités associées.

Les caractérisations expérimentales ont été menées par DSC, DRX, RMN et relaxation diélectrique.

La caractérisation de la mobilité moléculaire des phases anhydres a mis en évidence la présence d'une dynamique complexe extrêmement lente à température ambiante. Deux processus dynamiques analogues sont observés dans les phases I et II, notés  $A_I$  et  $A_{II}$ , et un processus plus lent dans la phase I, noté  $B_I$ .

Les transformations entre les phases I et II ont été étudiées afin de rechercher les origines des capacités extraordinaires de la caféine à pouvoir être maintenue dans des situations de métastabilité très prononcées. Cette investigation a révélé des processus de transformation inhabituellement lents, influencés par la dynamique moléculaire lente. Les résultats obtenus suggèrent que la cinétique de transformation I→II est du 1<sup>er</sup> ordre, qu'elle est contrôlée par la vitesse de germination et que la dynamique par l'intermédiaire du processus  $B_I$  en est un facteur déterminant. Un modèle cohérent a également été construit pour la transition II→I, il suggère une transformation à partir de la surface, avec une influence particulièrement importante de la microstructure de l'échantillon.

Des opérations de broyage ont permis de confirmer l'influence microstructurale de la transition II→I et ont révélé que le broyage induit mécaniquement une transformation de la phase I vers la phase II, mais aussi de la phase II vers la phase I selon l'intensité du broyage.

---

Mots clés : Caféine, polymorphisme, mobilité moléculaire, transition de phase, broyage.

---

We present the study of the physical state of solid caffeine, a well-known pharmaceutical and food-industry compound, in order to understand its original polymorphism and the associated instabilities.

Experimental characterisations have been obtained by DSC, XRD, NMR and dielectric relaxation.

The study of the molecular mobility of anhydrous phases shows a very slow complex dynamic at room temperature. Two similar dynamical processes are observed in phases I and II, called  $A_I$  and  $A_{II}$ , and a process slower in phase I called  $B_I$ .

The phases transformations (from I to II and II to I) have been studied to determine the origin of the extraordinary property of caffeine to be maintained in situation of high metastability. This investigation reveals anomalous slow transformation processes, influenced by the slow molecular mobility. The results suggest a first order I→II transformation kinetic, controlled by the nucleation rate, and directly governed by the  $B_I$  dynamical process. A coherent model has also been proposed for the II→I transition, suggesting a transformation from the surface, with a high influence of the microstructure.

Milling operations confirm the microstructural influence for the II→I transition. It has also been shown that milling induces I→II transformation but also II→I transformation according to the milling intensity.