



SOLUBILITE EN MELANGES SOLVANT – ANTISOLVANT. UNE ETUDE CALORIMETRIQUE DES DIAGRAMMES DE PHASES SOLIDE-LIQUIDE EN SYSTEMES TERNAIRES ♦

Mohamed H. Hamedi¹, Jean-Pierre E. Grolier^{2, *}

¹ *Département de Génie Mécanique, Université de Technologie K.N. Toosi,
Téhéran, Iran*

² *Laboratoire de Thermodynamique des Solutions et des Polymères,
Université Blaise Pascal, 63177 Aubière, France*

*Correspondance: J-Pierre.Grolier@univ-bpclermont.fr

Abstract: In crystallization engineering, a crystallized powder of a pure component can be obtained in a selected solvent-antisolvent system. It has been proposed that binary water-alcohol mixed solvents can be used for this process. Isothermal titration calorimetry has been used to construct the solid-liquid equilibrium line in ternary systems containing the solute to precipitate and an aqueous-alcohol mixed solvent. Phase diagrams have been established over the whole concentration range for some benzene substituted derivatives, including *o*-anisaldehyde, 1,3,5-trimethoxybenzene and vanillin, in {water + alcohol} mixtures at different temperatures.

Keywords: *crystallization, solvent-antisolvent system, phase diagrams, water-alcohol solvents, benzene derivatives, isothermal calorimetric titration*

♦ Paper presented at COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

Résumé : La dernière étape dans les procédés de cristallisation en continu est la cristallisation d'un composé solide dans un solvant approprié afin d'obtenir un produit final sous forme de petits cristaux purs. Les mélanges binaires eau-alcool sont proposés comme mélanges solvant-antisolvant. La calorimétrie de titration a été utilisée pour construire la ligne d'équilibre solide-liquide dans des systèmes ternaires contenant un solide cristallisé et un solvant mixte eau-alcool, en mesurant la chaleur de dissolution du soluté solide au cours d'additions successives du mélange liquide solvant-antisolvant. La chaleur cumulée portée graphiquement en fonction du rapport $n_{\text{solvant}} / n_{\text{soluté}}$, nombre de moles de solvant sur le nombre de moles de soluté (nombre de moles de soluté initial), est représentée par deux lignes pratiquement linéaires. L'intersection de ces deux lignes donne la solubilité maximum du soluté dans le solvant ainsi que l'enthalpie de dissolution correspondante. Les diagrammes de phases ternaires ont été établis pour différents composés d'intérêt pharmaceutique dans tout le domaine de concentration. Différents composés benzènes substitués tels que vaniline, o-anisaldehyde et triméthylbenzèneurée, dans des mélanges eau-alcool, ont été étudiés.

INTRODUCTION

Ce travail s'inscrit dans une approche générale de développement de méthodes utilisables pour l'acquisition de données thermodynamiques sur les équilibres entre phases en génie chimique pour les procédés de cristallisation. En chimie fine la cristallisation présente un intérêt particulier car elle constitue souvent l'étape finale de purification des solides. L'originalité de la présente méthode réside dans l'utilisation de la calorimétrie de titration pour construire le diagramme de phase solide-liquide où le solide est le produit à cristalliser et le liquide le solvant de cristallisation. Pour un couple soluté-solvant donné le paramètre essentiel influant sur la solubilité est la température ; le choix de la calorimétrie de titration permet d'utiliser une technique avec laquelle des mesures isothermes peuvent être réalisées en contrôlant rigoureusement la température. La construction du diagramme de phases pour un système constitué d'un soluté solide et d'un solvant liquide est simplement basée sur la détermination de la solubilité du soluté solide dans le solvant. La méthodologie employée consiste à déterminer la limite de solubilité à partir des chaleurs de dissolution, puis des chaleurs de dilution, obtenues lors de l'addition du solvant à une quantité connue du solide sous forme de poudre. Le solvant peut être un liquide pur ou un mélange de solvants, du type solvant-antisolvant ayant une sélectivité optimale. Effectivement, dans de tels systèmes ternaires la cristallisation du soluté peut être obtenue par addition de l'antisolvant à une solution concentrée du soluté dans l'autre « bon » solvant. Donc la sélection et le choix des solvants pour les procédés de cristallisation repose sur la connaissance du contour de la phase solide (du soluté solide) en présence du mélange binaire, le tout dans la représentation d'un diagramme ternaire en fonction des fractions molaires des différents constituants. Actuellement, il n'existe pas de calculs théoriques satisfaisants utilisables

pour prévoir les limites de solubilité d'un composé solide dans un mélange binaire ; donc les déterminations expérimentales sont une nécessité pour l'établissement des diagrammes d'équilibre solide-liquide en systèmes ternaires. Dans la présente étude, où le soluté est une substance organique nous avons utilisé comme mélange binaire solvant-antisolvant un mélange mixte eau-éthanol ; l'éthanol étant le solvant hydrophile l'eau étant l'antisolvant. Ce mélange se comporte comme une phase homogène dans tout le domaine de fraction molaire. Ainsi l'étude thermodynamique de tout le système est focalisée sur la détermination du maximum de solubilité du soluté solide c'est-à-dire tout le long de la ligne d'équilibre solide-liquide du système ternaire. En fait cette ligne est le lieu des points de solubilité maximum dans l'espace de concentration total du diagramme de phase ternaire.

Dans ce contexte, la limite de solubilité a été obtenue en ajoutant lentement (afin de rester à l'équilibre thermodynamique) de petites quantités successives du solvant mixte à une quantité connue (par pesée) du soluté solide en poudre, jusqu' à la dissolution complète des cristaux, suivie de la dilution de la solution concentrée ainsi obtenue par le solvant mixte. L'aspect innovant de ce travail a été l'utilisation de la calorimétrie de titration pour détecter la dissolution du solide dans le mélange par le biais des quantités de chaleur mesurées lors de chaque addition. Si la calorimétrie de titration a été très souvent utilisée pour l'étude des réactions acide-base [1], elle est abondamment utilisée pour l'étude de la formation de complexes, avec de nombreuses applications en biophysique et pharmacie [2-3]. Cependant, la calorimétrie de titration a été très rarement utilisée pour mesurer la solubilisation ou la dissolution de composés solides [4]. La présente étude a été consacrée à l'établissement de diagrammes de phases ternaires pour différents composés benzènes substitués dans tout le domaine de concentration. Différents composés tels que vaniline, o-anisaldehyde et triméthylbenzèneurée, dans des mélanges eau-alcool, ont été étudiés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Substances chimiques étudiées

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (Vanilline) de pureté molaire 99% mol, o-anisaldehyde de pureté 98% mol et 1,3,5-trimethoxybenzene de pureté 99% mol étaient des produits (Fine Chemicals), Acros Organics France; le méthanolde pureté > 99,8% mol était un produit Fluka Chemika France; l'éthanol absolu RE était un produit Carlo Erba, France; le propanol p.a. de pureté > 99,5% mole était un produit (Fine Chemicals), Acros Organics, France. Les mélanges eau-alcol ont été préparés par pesée en utilisant de l'eau fraîchement bidistillée.

Instrumentation

Un calorimètre de titration (Titrys, Setaram) a été utilisé pour mesurer les effets thermiques lors des dissolutions et des dilutions. Le calorimètre est construit suivant le principe Calvet avec un bloc calorimétrique contenant deux thermopiles pour une détection différentielle. La température est réglée à ± 20 mK et la détection différentielle permet une sensibilité de $0,1\mu\text{W}$. Le calorimètre peut travailler de 303,15

K à 348,15 K. Deux cellules l'une de mesure l'autre de référence sont placées dans chacune des thermopiles. Leur volume actif peut être de 1 à 12 cm³ et leur contenu peut être agité à l'aide d'un petit barreau magnétique activé simultanément à l'aide d'un même petit moteur, assurant une vitesse d'agitation identique dans chaque cellule. Un système d'injection composé de deux pousse-seringues programmables permet d'injecter simultanément dans les deux cellules des quantités égales de solvant. L'ensemble d'injection (pousse-seringues et capillaires) est thermostaté [4].

Procédure expérimentale

Une masse initiale de 0,50 g (en fait 0,05 g à 2,50 g suivant le type de solide à dissoudre) de poudre finement divisée est placée dans la cellule de mesure. Chacune des seringues d'injection est remplie du même solvant, le mélange eau-alcool de composition connue. Une série de dilution consiste à ajouter le même volume de ce mélange dans chaque cellule. L'effet thermique produit par chaque addition est dû à l'enthalpie de dissolution d'une partie de solide dans la petite quantité de solvant ; puis quand toute la quantité de solide initiale est dissoute l'addition supplémentaire de solvant se traduit par un effet thermique d'amplitude différente correspondant à l'enthalpie de dilution du milieu (Fig. 1). Cette variation d'enthalpie est obtenue directement par le flux thermique différentiel enregistré durant chaque addition. Typiquement, chaque injection consiste à ajouter 0,20 cm³ de solvant avec un débit de l'ordre de 0,10 cm³ min⁻¹. En général une moyenne de 10 injections est nécessaire pour obtenir l'ensemble du processus dissolution et dilution, sous forme d'une série de pics thermiques, pour une quantité donnée initiale de solide (pour plus de détails voir ref. 4).

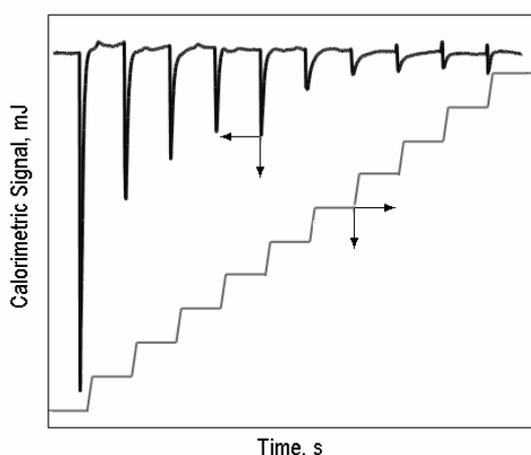


Figure 1.

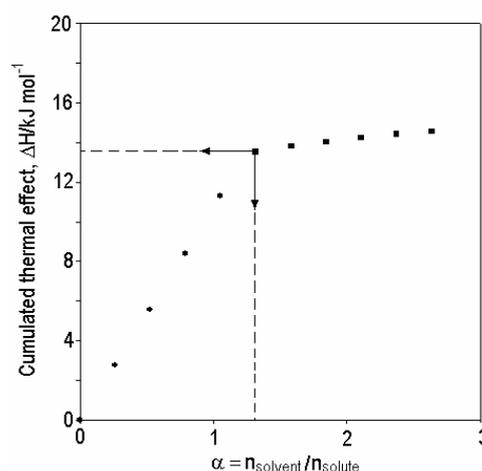


Figure 2.

Chaque série de pics thermiques est représentée graphiquement en fonction du nombre $\alpha = n_{\text{solvant}}/n_{\text{soluté}}$ qui représente le rapport de moles de solvant au nombre de moles du soluté. Cette représentation graphique (Fig. 2) montre deux parties pratiquement linéaires ; la première traduit l'accroissement de l'effet thermique cumulé dû à la dissolution, la seconde partie de pente différente correspond à la dilution du milieu. L'intersection de ces deux segments donne la valeur de l'enthalpie de dissolution pour

une valeur donnée de α . Les coordonnées du point d'intersection sont obtenues avec précision par traitement analytique. Ces différentes valeurs sont ensuite représentées dans un diagramme ternaire de coordonnées x_1, x_2, x_3 qui correspondent aux fractions molaires respectives du soluté étudié, de l'eau et de l'alcool.

RESULTATS ET DISCUSSION

Pour les systèmes étudiés les représentations graphiques sont données dans Figures 3 et 4. Sur ces figures les courbes lissées ont été obtenues suivant la procédure indiquée précédemment [4]. Ces courbes donnent en chaque point la solubilité maximum du soluté dans le mélange solvant-antisolvant de composition optimale.

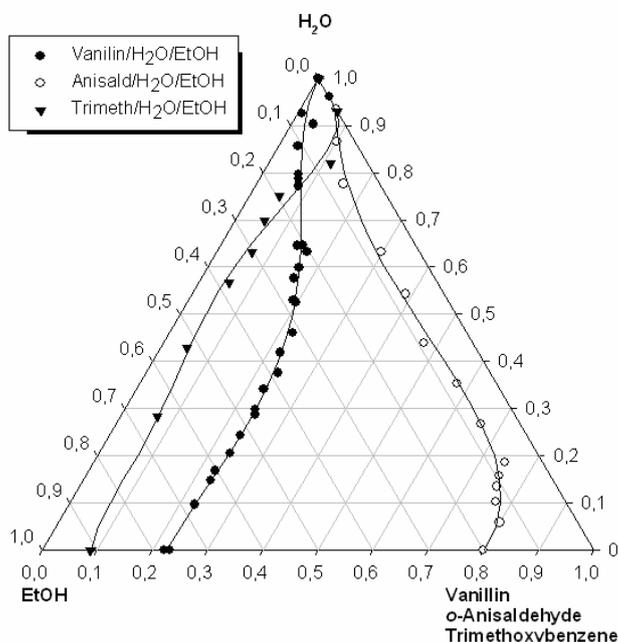


Figure 3.

CONCLUSIONS

De cette étude, plusieurs conclusions générales peuvent être tirées :

- i) la structure chimique du soluté influe fortement sur la solubilité,
- ii) la température joue également un rôle prépondérant,
- iii) la calorimétrie de titration est une technique très pratique pour obtenir non seulement une description qualitative des diagrammes de phases ternaires solide-liquide, mais aussi les concentrations précises des différents composés le long de la ligne d'équilibre solide-liquide. L'équation de lissage de cette ligne d'équilibre peut être utilisée pour des calculs en génie chimique.

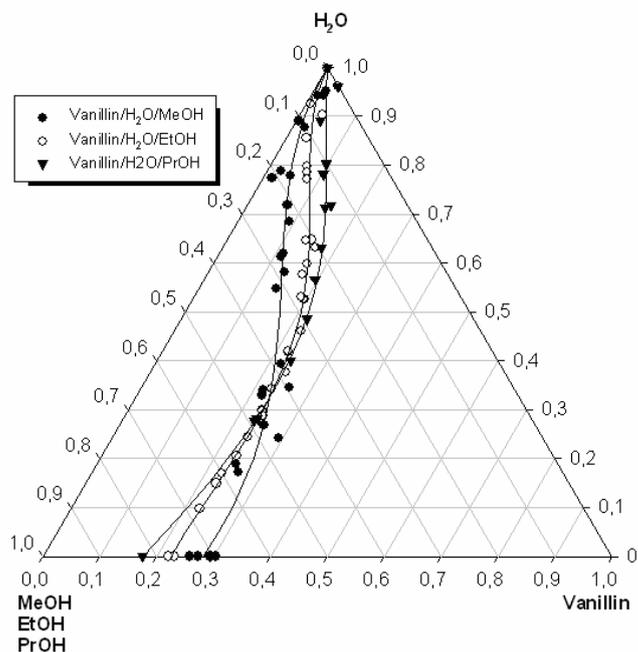


Figure 4.

REFERENCES

1. Randzio, S.L.: *Chem.Soc. Rev. Annu. Rep. Prog. Chem. C.*, **1998**, 27, 433-504.
2. Wadso, I.: *Chem.Soc. Rev.*, **1997**, 79-86.
3. Saboury, A.A.: *J. Iran. Chem. Soc.* **2006**, 3, 1-21.
4. Hamed, M.H., Laurent, B., Grolier, J-P.E.: *Thermochim. Acta*, **2006**, 445, 82-86.