

Chimie de la matière condensée

M. Jacques LIVAGE, professeur

Morphogenèse chimique

Le cours présenté cette année faisait suite à celui de l'année précédente, en traitant des solides plutôt que des composés moléculaires. Le but était de montrer comment, en jouant sur la forme d'un solide, on pouvait en modifier les propriétés.

Lors du premier cours, nous avons montré comment la notion de forme en chimie du solide s'est peu à peu imposée au cours de l'histoire. Au début, bien sûr, les scientifiques étaient attirés par la forme géométrique parfaite des monocristaux. De là est née la cristallographie qui a dominé la chimie du solide au cours des dernières décennies. Ceci a fait l'objet du premier séminaire, « la forme des minéraux témoin de leur histoire », présenté par Georges Calas.

Toutefois, certains minéraux, comme les argiles, présentent des structures plus originales, sous forme de feuillets. Ces feuillets peuvent s'enrouler pour donner des nanotubes naturels tels que l'Imogolite $\text{Al}_2\text{O}_3\text{Si}(\text{OH})_4$. Toute une famille de nanotubes synthétiques est née ces dernières années. Ils sont le plus souvent à base de chalcogénures WS_2 ou MoS_2 et présentent de fortes similitudes avec les nanotubes de carbone dont nous avons parlé l'année dernière.

Les deux cours suivants se sont focalisés sur l'oxyde de zinc ZnO . Cet oxyde qui ne présente que deux phases cristallines de symétrie hexagonale est particulièrement simple. Selon les conditions de croissance, on obtient des cristaux sous forme de prismes, de plaquettes, de nano-cages hexagonales, voire même de micro-trompettes dont la structure s'apparente à celle des coccolithes. Des morphologies tout à fait inattendues ont été obtenues au cours des dernières années, où des nanocristaux en forme de rubans, tubes, anneaux ou hélice ont été synthétisés. Certains cristaux de ZnO s'assemblent pour donner des formes proches de celles que nous offre la nature : oursin, radiolaire, plume, ... Des micro-dispositifs optiques, électroniques ou mécaniques, exploitant les propriétés originales de ces nouvelles formes d'oxyde de zinc ont ainsi été conçus.

Les cours suivants se sont intéressés à l'élaboration de composés minéraux présentant des morphologies habituellement observées chez le vivant. Les jardins chimiques en sont un exemple particulièrement impressionnant. Ils se forment lorsque l'on plonge des cristaux d'un sel métallique (FeCl_3 , CuSO_4 , $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, ...) dans une solution de silicate de sodium. Des croissances osmotiques se développent, donnant des objets qui ont pu faire croire à Stéphane Leduc qu'il avait recréé les formes de la vie ! Ce cours, a été fortement illustré par des expériences réalisées dans l'amphithéâtre.

La silice, dont la structure est amorphe, offre de nombreuses possibilités d'obtenir des formes qui n'ont plus rien de minéral. Les diatomées, micro-algues planctoniques élaborent des exo-squelettes de silice dont les formes avaient séduit Charles Darwin. Des silices « biomorphes » peuvent aussi être synthétisées en laboratoire par acidification d'une solution de silicate en présence de surfactant. Dans certaines conditions, les surfactants forment des mésophases ordonnées au sein desquelles on peut faire condenser la silice. Après élimination des molécules organiques, on obtient ainsi des silices mésoporeuses qui présentent une porosité parfaitement ordonnée, particulièrement intéressante pour les applications catalytiques. On peut aussi mettre à profit les défauts topologiques existant au sein des mésophases de surfactant pour engendrer des silices présentant des formes complexes : sphères, cylindres, discoïdes, gyroïdes, vis d'Archimède, ... Des corrélations étroites peuvent être établies entre la nature des défauts topologiques et la morphologie des silices biomorphes.

Des formes originales peuvent encore être obtenues par croissance de mésocristaux. Le jeu consiste ici à limiter la croissance cristalline de façon à obtenir un grand nombre de micro-cristaux, puis à assembler ces briques élémentaires selon des règles précises. Pour cela, il faut précipiter les cristaux minéraux en présence de molécules organiques qui ont un double rôle : bloquer la croissance des cristaux et favoriser les interactions cristal-cristal de façon à susciter leur auto-assemblage. On utilise pour cela des copolymères blocs qui présentent deux parties hydrophiles (Double Hydrophilic Block Copolymer) tels que le PEG-PMMA.

Les séminaires qui ont accompagné les cours avaient pour but d'illustrer le thème de la morphogenèse dans d'autres domaines, la minéralogie (Georges Calas), la chimie intégrative (Réal Backov), les cristaux liquides minéraux (Patrick Davidson), la genèse de formes par réaction chimique (Patrick De Kepper) et enfin la forme de l'Univers (Roland Lehoucq).

Une série de 6 heures de cours a aussi été donnée à l'Université de Santiago (Chili) dans le cadre d'une école d'été qui s'est tenue à Vina del Mar. Elle avait pour objet de montrer les développements récents de la chimie du solide en utilisant les méthodes de la chimie douce. Deux grands domaines ont été abordés, la silice et ses implications dans le monde du vivant et les oxydes de vanadium comme exemple de matériaux nanostructurés.

Deux conférences ont été présentées à Singapour dans le cadre des accords « Collège de France-A*star ». Elles portaient sur les activités scientifiques récentes du laboratoire de Chimie de la matière condensée dans le domaine de la chimie douce.

Activités de recherche 2006-2007

Notre travail vise à explorer les liens entre biologie et chimie des matériaux. Cette interface est explorée sous trois angles principaux :

- la compréhension des mécanismes physico-chimiques impliqués dans les phénomènes de biominéralisation de la silice ;
- l'utilisation de macromolécules naturelles et de cellules pour contrôler la croissance de nanoparticules inorganiques ;
- l'élaboration de nanomatériaux à finalité médicale.

Approches physico-chimiques de la biosilicification

Nous cherchons depuis plusieurs années à comprendre comment des organismes vivants, comme les diatomées, sont capables de contrôler la formation de la silice. Nos études antérieures avaient porté sur les liens existant entre la structure d'une macromolécule et sa capacité à interagir avec la silice. Nous avons aussi commencé l'étude des effets de confinement sur la formation de la silice. Ces deux axes ont été poursuivis en cherchant à établir des systèmes modèles plus complexes, et donc plus à même de mimer les phénomènes cellulaires.

Dans une première approche, nous avons cherché à étudier l'influence d'un mélange de polymères sur la formation de la silice. Nous avons sélectionné la gélatine, une protéine cationique capable d'activer la formation de la silice et de la structurer à l'échelle nanométrique, et l'acide alginique, un poly-saccharide négatif possédant la propriété d'organiser la silice à l'échelle micrométrique. Ces deux polymères ont été mélangés en diverses proportions et ajoutés à une solution de silicate de sodium, conduisant à la formation de précipités. Nous avons pu montrer que, dès lors qu'elle est présente, la gélatine interagissait fortement avec la silice, conduisant à des nanoparticules de taille bien contrôlée. Cependant, à l'échelle micrométrique, les morphologies observées varient avec les proportions relatives de protéine et de poly-saccharide. Ceci suggère que ces deux polymères interviennent, probablement de manière coopérative, dans le contrôle de l'organisation tridimensionnelle des nanoparticules de silice. Ces résultats sont en bon accord avec les études menées sur les diatomées qui indiquent que plusieurs macromolécules sont impliquées dans le contrôle à plusieurs échelles de la formation de la silice.

Une autre approche permettant d'étudier des systèmes plus complexes consiste à étudier des macromolécules biologiques présentant des propriétés d'auto-

assemblage. En effet, l'ajout de précurseurs de silice à ces systèmes va conduire à une évolution dynamique des deux composantes, biorganique (association des macromolécules) et inorganique (condensation de la silice). Ces études ont été menées sur le collagène, une protéine présente à l'état dilué et en milieu acide sous forme de triples hélices et qui peut s'assembler sous forme fibrillaire lorsque le pH est augmenté. Ce travail, effectué en collaboration avec C.C. Perry (Nottingham Trent University, UK), a permis de montrer que la nature du précurseur de silice ainsi que sa concentration influençaient fortement la réaction d'auto-assemblage du collagène. En présence de silicates très dilués, on observe une activation de la formation des fibrilles de collagène que nous avons attribuée à la possibilité pour les silicates d'associer les triples hélices par formation de liaisons hydrogène. Au contraire, lorsque les silicates sont en forte concentration, ou que l'on utilise des nanoparticules de silice comme précurseurs, la formation des fibrilles est inhibée. Cette inhibition semble liée à l'existence d'interactions électrostatiques attractives entre les triples hélices et les précurseurs de silice qui se font au détriment des associations inter-protéiniques. Un point particulièrement intéressant de ces résultats repose sur l'observation que la concentration en silicate dans le tissu osseux correspond au domaine où ces silicates favorisent l'association du collagène.

En parallèle, nous avons poursuivi nos études utilisant des membranes nanoporeuses comme modèles de milieux confinés pour la croissance de la silice. Nous avons précédemment démontré que la réaction de condensation des silicates de sodium était perturbée lorsque le diamètre des pores était de dimension comparable à la taille des nanoparticules de silice formées. Nous avons tout d'abord étendu cette approche en immobilisant une protéine, le lysozyme, au sein des canaux de la membrane avant d'ajouter les précurseurs de silice. Cette approche nous a permis de confirmer nos hypothèses sur le rôle du confinement. Nous avons aussi pré-imprégné ces membranes avec une molécule de sidérophore, capable d'organiser la silice en solution. Dans ce cas, une structuration de la silice est observée au sein des pores, mais la morphologie obtenue diffère de l'organisation observée en solution. Ceci suggère que le confinement modifie les propriétés d'auto-organisation du sidérophore. Ces résultats indiquent donc que les milieux confinés peuvent non seulement modifier les mécanismes de formation de la phase minérale mais aussi la réactivité des molécules impliquées dans le contrôle morphologique de cette phase.

Croissance bio-contrôlée de nanoparticules inorganiques

Comme nous l'avons indiqué précédemment, les organismes vivants utilisent des macromolécules spécifiques pour contrôler la croissance minérale. Depuis quelques années, nous cherchons à élaborer des oxydes de vanadium de taille et de morphologie variées afin d'évaluer leurs propriétés comme matériaux d'électrodes. Une des approches que nous avons développées repose sur l'utilisation

de polymères biologiques comme agents structurants permettant de contrôler la formation de ces oxydes.

Nous avons en particulier découvert que l'ajout de vanadates, espèces précurseurs de l'oxyde de vanadium, à des solutions de gélatine conduisait à des matériaux aux propriétés rhéologiques particulièrement originales. En collaboration avec M. Djabourov (ESPCI) et dans le cadre du poste ATER du Collège de France de F. Carn, nous avons entrepris une étude complète du comportement rhéologique de ces solutions vanadate/gélatine.

Nous avons observé que les modules G' (qui caractérise l'élasticité) et G'' (qui caractérise la viscosité) au-dessus de 27 °C, lorsque la gélatine est sous forme d'un sol, augmentaient fortement avec la concentration en vanadium. Au contraire, en deçà de cette température, les propriétés rhéologiques sont peu perturbées par la présence des vanadates. Ces résultats suggèrent qu'il existe une forte interaction entre les vanadates et les molécules de gélatine mais que cette interaction n'empêche pas la formation locale de triples hélices de la gélatine à basse température. Cependant, l'invariance de G' en présence de vanadate dans ces conditions suggère que l'interaction vanadate-gélatine, qui devrait conduire à une augmentation de ce module, est compensée par une diminution des assemblages inter-protéiniques. Des premières expériences de micro-calorimétrie, montrant une diminution de la chaleur dégagée lors de la transition sol-gel en présence de vanadates, supportent cette hypothèse. Sur la base de ces résultats, nous cherchons actuellement à étendre ces mesures rhéologiques aux matériaux formés et explorons la possibilité de visualiser les assemblages gélatine/oxyde de vanadium par cryo-microscopie.

Une autre technique particulièrement bien adaptée à l'étude de ces systèmes hybrides généralement peu cristallisés est la RMN du solide. Au cours de cette année, nous avons cherché à coupler de nouvelles approches expérimentales et des calculs théoriques. En effet, le polyanion décavanadate peut être décrit comme un arrangement compact de dix octaèdres partageant des arêtes et présente 5 sites vanadium non équivalents. Ces sites sont bien détectés par RMN du ^{51}V mais la résolution des spectres est limitée et l'attribution relative des signaux aux différents sites est pour l'instant impossible. De façon à obtenir des paramètres RMN de façon plus précise, nous avons collaboré avec R. Hajjar, Y. Millot et P. Man (SIEN, Paris VI) pour acquérir un spectre ^{51}V MQ (Multi-Quanta) MAS mieux résolu. En parallèle, nous avons débuté fin 2006 une collaboration avec F. Boucher, M. Paris et C. Payen (IMN) pour effectuer des calculs ab-initio de paramètres RMN ^{51}V des polyoxovanadates. La combinaison de ces deux approches, actuellement développées pour des composés modèles et cristallins, devrait nous permettre ultérieurement d'accéder à une meilleure caractérisation de matériaux hybrides désordonnés.

En parallèle, dans le cadre d'une collaboration avec R. Brayner (ITODYS, Paris VII) et A. Couté (MNHN), nous avons étudié la possibilité d'utiliser non

plus des polymères mais des cellules vivantes pour synthétiser des nanoparticules métalliques. Notre choix s'est porté sur des micro-algues qui possèdent des enzymes réductrices (nitrogénase). En ajoutant un sel d'Au(III) à ces cellules en culture, nous avons pu observer la formation de nanoparticules d'or dans le cytoplasme des micro-algues. Ces nanoparticules sont ensuite libérées dans le milieu de culture et stabilisées par le réseau de poly-saccharides entourant les cellules. Le même phénomène a été observé pour l'argent, le platine et le palladium. Le rendement de ces réactions ainsi que la taille des nanoparticules obtenues varient avec l'espèce de micro-algues utilisée, et semblent, en particulier, dépendre de la quantité de nitrogénase présente. De plus, la synthèse des nanoparticules ne semble pas affecter la viabilité des micro-algues, ce qui laisse envisager la possibilité de réaliser des bioréacteurs à fonctionnement continu. Nous souhaitons désormais mieux comprendre les réactions biochimiques impliquées dans cette formation de nanoparticules et essayer d'utiliser ce phénomène pour réaliser des biocomposites magnétiques.

Nanovecteurs pharmaceutiques

L'application des matériaux à base de silice dans le domaine pharmaceutique, et en particulier pour une voie d'administration intra-veineuse, est encore très limitée. Nous avons récemment démontré qu'il était possible de stabiliser mécaniquement et thermiquement des nanoparticules de biopolymère en leur ajoutant de la silice, tout en conservant leur biocompatibilité, au moins à court terme (2 jours).

Sur la base de ces résultats, nous avons introduit le concept de nanovecteurs hybrides magnétiques, reposant sur l'incorporation de colloïdes magnétiques et de principes actifs au sein des nanoparticules biopolymère/silice précédemment obtenues. Dans un premier temps, nous avons cherché à optimiser l'incorporation des colloïdes magnétiques. Dans le cas de systèmes alginate/silice, nous avons montré que l'utilisation de colloïdes d'oxydes de fer de structure magnetite n'était pas compatible avec le procédé aérosol utilisé pour l'élaboration des nanoparticules hybrides car elle conduisait à la désorption des ions Fe^{2+} de surface et la formation d'un silicate de fer de type fayalite. Ce problème a pu être résolu en utilisant des colloïdes de maghémite qui ne se dégradent pas au cours de l'évaporation/séchage. Pour les nanomatériaux gélatine/silice, le procédé d'élaboration implique une voie nano-émulsion à température modérée. Nous avons donc évalué deux stratégies d'incorporation des colloïdes magnétiques : (i) la préparation de particules de magnétite et leur ajout dans la solution de gélatine au sein de l'émulsion et (ii) l'ajout d'ions $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ dans la solution de gélatine puis la formation de l'oxyde de fer par alcalinisation après formation des nanoparticules. La voie (i) permet un bon contrôle de la taille des colloïdes magnétiques mais le taux d'incorporation est limité par un relargage de ces particules lors du dépôt de la silice. Au contraire, la voie (ii) conduit à une

importante disparité de taille des colloïdes formés *in situ*, mais le taux d'incorporation est plus élevé car ces colloïdes apparaissent en forte interaction avec le gel gélatine. Il semble donc que la deuxième stratégie soit la plus adaptée à la réalisation de nanomatériaux magnétiques.

Dans un deuxième temps, nous avons incorporé un fluorophore au sein des vecteurs magnétiques pour étudier leurs propriétés de délivrance. Ces propriétés ont été évaluées *in vitro* montrant une cinétique de relargage en deux étapes, une étape rapide (quelques minutes) et une étape lente (une heure), qui correspondent respectivement à la dissolution de la coquille externe de silice et à la dégradation du cœur hybride de la particule. Des tests d'incorporation cellulaire ont permis de montrer que le fluorophore était bien relargué au sein du cytoplasme. Enfin, nous avons modifié la surface de ces nanovecteurs hybrides avec des groupements poly-éthylène-glycol et constaté que ce dépôt inhibait l'incorporation cellulaire. Ceci suggère que cette internalisation a lieu par un processus d'endocytose, impliquant l'adsorption de protéines spécifiques produites par la cellule à la surface des particules, et fortement limitée en présence d'une couche externe de polymère neutre.

Actuellement, dans le cadre du poste ATER du Collège de France de C. Gautier, nous cherchons à étudier plus avant les mécanismes de dégradation intra-cellulaire des nanoparticules hybrides en combinant microscopie électronique et de microscopie optique de fluorescence.

PUBLICATIONS 2006-2007

- Biomimetic core-shell gelatine/silica nanoparticles : a new example of biopolymer-based nanocomposites, J. Allouche, M. Boissière, C. Hélarly, J. Livage, T. Coradin, J. Mater. Chem. 16 (2006) 3121-3126.
- Biomimetic growth of silica tubes in confined media, C. Gautier, P.J. Lopez, M. Hémadi, J. Livage, T. Coradin, Langmuir, 22 (2006) 9082-9084.
- Sol-gel encapsulation extends diatoms viability and reveals their silica dissolution capability, C. Gautier, T. Coradin, J. Livage, P.J. Lopez, Chem. Commun. (2006) 4611-4613.
- Comparative study of the influence of several silica precursors on collagen self-assembly and of collagen on « Si » speciation and condensation, D. Eglin, K.L. Shafran, J. Livage, T. Coradin, C.C. Perry, J. Mater. Chem. 16 (2006) 4220-4225.
- Designing the Width and Texture of Vanadium Oxide Macroscopic Fibers : Towards Tuning Mechanical Properties and Alcohol-Sensing Performance, H. Serier, M.-F. Achard, O. Babot, N. Steunou, J. Maquet, J. Livage, C. M. Leroy, R. Backov, Adv. Funct. Mater 16 (2006) 1745-1753.

- Recent bio-applications of sol-gel materials, D. Avnir, T. Coradin, O. Lev, J. Livage, *J. of Materials Chemistry*, vol. 16 (2006) pp. 1013-1030.
- In vitro apatite forming ability of type I collagen hydrogels containing bioactive glass and silica sol-gel particles, D. Eglin, S. Maalheem, J. Livage, T. Coradin, *Journal of Materials Science : Materials in medicine*, vol. 17 (2006) pp. 161-167.
- Turning biopolymer particles into hybrid capsules : the example of silica/alginate nanocomposites, M. Boissière, J.P. Meadows, R. Brayner, C. Hélyary, J. Livage, T. Coradin, *J. Mater. Chem.*, vol. 16 (2006) pp. 1178-1182.
- Sol-gel chemistry in Medicinal Science, T. Coradin, M. Boissière, J. Livage, *Current Medicinal Chemistry*, vol. 13 (2006) pp.
- Synthesis and structural characterization of a new macrocyclic polysiloxane-immobilized ligand system, N. M. El-Ashgar, I. M. El-Nahhal, M. M. Chehimi, M. Delamar, B. Babonneau, J. Livage, *Monatshefte für Chemie Chemie*, vol. 137 (2006) pp. 263-275.
- Sol-gel biopolymer/silica nanocomposites in biotechnology, T. Coradin, J. Allouche, C. Boissière, J. Livage, *Curr. Nanosci.*, vol. 2 (2006) pp. 219-230.
- Intercalation of dipeptides during $V_2O_5.nH_2O$ xerogel condensation, O. Durupthy, N. Steunou, T. Coradin, J. Livage, *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 67 (2006) pp. 944-949.
- Synthesis of $Li_{1+\alpha}V_3O_8$ via a gel precursor : part II, from xerogel to the anhydrous material, M. Dubarry, J. Gaubicher, D. Guyomard, N. Steunou, J. Livage, N. Dupré, C. P. Grey, *Chem. Mater.*, vol. 18 (2006) pp. 629-636.
- Influence of poly-L-lysine on the biomimetic growth of silica tubes in confined media, C. Gautier, P.J. Lopez, J. Livage, T. Coradin, *J. Colloid Interf. Sci*, 309 (2007) 44-49.
- Cyanobacteria as bioreactors for the synthesis of Au, Ag, Pd and Pt nanoparticles via an enzyme-mediated route, R. Brayner, H. Barberousse, M. Hémadi, S. Djediat, C. Yéprémian, T. Coradin, J. Livage, F. Fiévet, A. Couté, *J. Nanosci, Nanotechnol.* 7 (2007) 2696-2708.
- Assembly of decavanadate polyanions by collagen helices : synthesis of a hybrid inorganic-bioorganic material, Marchal, N. Steunou, G. Mosser, T. Coradin, J. Maquet, J. Livage, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 988E (2007) QQ02-04.
- Influence of Lysozyme on the biomimetic growth of silica tubes in porous membranes, C. Gautier, R. Courson, P.J. Lopez, J. Livage, T. Coradin, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 1008E (2007) T01-04.