

Point de vue sur les propriétés locales de phases moléculaires piégées

Document de synthèse

soutenu le 06 février 2009

en vue d'obtenir

L'Habilitation à Diriger des Recherches
en Physique

par

Ronan Lefort

Composition du jury

| | | |
|----------------------|------------------------------|----------------------------------|
| <i>Président :</i> | Marc Descamps | Univ. Lille |
| <i>Rapporteurs :</i> | Tommaso Bellini | Universita di Milano |
| | Franz Fujara | Technische Universität Darmstadt |
| | Marie-Louise Saboungi | CNRS Orléans |
| <i>Examineurs :</i> | Bertrand Toudic | Université de Rennes 1 |

Table des matières

Partie I Informations Personnelles et Données Bibliographiques 1

Chapitre 1

Curriculum Vitae

| | |
|---|---|
| Titres | 3 |
| Expérience professionnelle | 3 |
| Encadrement de Recherche | 4 |
| Fonctions d'intérêt collectif | 4 |
| Animation et Communication | 5 |

Chapitre 2

Publications

| | |
|--|----|
| Journaux à comité de lecture | 7 |
| Autres publications | 9 |
| Communications orales | 9 |
| Communications par affiche | 11 |
| Séminaires récents | 12 |
| Collaborations | 12 |

Partie II Document de Synthèse 13

Chapitre 1

Contexte général

| | |
|---|----|
| 1.1 La transition vitreuse | 17 |
| 1.1.1 Phénoménologie | 17 |
| 1.1.2 Solutions bioprotectrices | 19 |
| 1.2 Phases moléculaires nanoconfinées | 20 |

| | | |
|-------|---|----|
| 1.2.1 | Confinement et transition vitreuse | 20 |
| 1.2.2 | Confinement et désordre gelé | 21 |
| 1.3 | Phases moléculaires piégées par forçage mécanique | 22 |

Chapitre 2

Broyage mécanique des sucres

| | | |
|-------|---|----|
| 2.1 | Ordre local des verres de sucres | 25 |
| 2.1.1 | Aspects méthodologiques | 27 |
| 2.1.2 | Application à différents verres de sucres | 29 |
| 2.2 | Amorphisation par broyage | 30 |
| 2.2.1 | Premières étapes de l'amorphisation par broyage | 30 |
| 2.2.2 | Caractère athermique du broyage | 31 |
| 2.3 | Mutarotation du lactose et transition vitreuse | 33 |

Chapitre 3

Dynamique de fluides complexes confinés

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1 | Préambule : dynamique locale et propriétés collectives | 35 |
| 3.2 | Nanoconfinement de fluides complexes | 38 |
| 3.2.1 | Binaires bioprotecteurs confinés | 40 |
| 3.2.2 | Structure de cristaux liquides nanoconfinés | 41 |
| 3.2.3 | Hétérogénéités dynamiques et ordre local | 43 |

Chapitre 4

Perspectives

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1 | Perspectives à court terme | 47 |
| 4.1.1 | Confinement de cristaux liquides | 47 |
| 4.1.2 | Mélanges binaires bioprotecteurs | 49 |
| 4.2 | Mélanges complexes nanoconfinés | 50 |
| 4.2.1 | Binaires à lacune de miscibilité | 51 |
| 4.2.2 | Ternaires | 52 |

Bibliographie

57

Annexes

Table des figures

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | à gauche : Diagramme <i>Température - Temps - Taux de cristallisation</i> ("TTT") d'un composé pur. à droite : Diagramme d'Angell "fort - fragile" de certains composés purs formateurs de verre [51]. | 18 |
| 1.2 | (a) Échelles spatiales et temporelles des hétérogénéités dynamiques d'un liquide formateur de verre [199] (b) Fonctions de corrélation réorientationnelles moyennes et de sous ensembles dynamiques mesurés par résonance magnétique sur du glycerol [185]. | 19 |
| 1.3 | Synthèse et images MET de silices mésoporeuses MCM41-x (d'après [12, 143]). | 20 |
| 1.4 | (a) Temps de corrélation moyen de la dynamique moléculaire d'un liquide de Leenard-Jones confiné entre deux parois solides [179]. (b) Interprétation de fonctions réponse (diffusion de neutrons) du salol confiné dans de la silice poreuse [223] | 21 |
| 1.5 | (a) Scaling logarithmique de la fonction réponse de diffusion quasiélastique de la lumière sur le mélange 2,6-lutidine/eau confiné dans le Vycor [56]. (b) Diagramme théorique des nanostructures de mouillage attendues sous confinement [142]. | 22 |
| 1.6 | Modèle de Fecht d'amorphisation par défauts balistiques [65]. | 23 |
| 2.1 | Structures moléculaires dans les formes cristallines des disaccharides (a) trehalose, forme dihydrate (b) lactose α (l'anomère α du lactose est défini par la conformation du carbone asymétrique C'_1 du cycle glucose) | 26 |
| 2.2 | Spectres RMN CPMAS du ^{13}C du trehalose cristallin anhydre et d'amorphes de trehalose pur obtenus par des voies différentes (trempe du liquide, deshydratation brutale du dihydrate ou broyage mécanique) | 26 |
| 2.3 | Déplacement chimique isotrope $\sigma(C_x, \phi, \psi)$ des carbones C_x impliqués dans la liaison glycosidique du trehalose, du lactose et du sucrose. Les cartes sont calculées par DFT (B3PW91/3-21+G**), en fixant les angles de torsion ϕ et ψ et en relaxant les autres degrés de liberté de la molécule par mécanique moléculaire (potentiels empiriques). | 27 |
| 2.4 | Meilleures simulations de la partie glycosidique du spectre RMN du ^{13}C du trehalose amorphe obtenu par broyage. Différentes probabilités d'occupation conformationnelles sont comparées : (a) $\chi(\phi, \psi) \propto \exp(-\frac{E(\phi, \psi)}{RT})$ avec $E(\phi, \psi)$ calculée par dynamique moléculaire classique suivant des champs de force différents (BIO85, CHARMM27 et AMBER), et (b) $\chi(\phi, \psi)$ de forme gaussienne et d'écart type Δ | 28 |
| 2.5 | En bas : Meilleurs fits (ligne noire continue) des distributions expérimentales (ligne pointillée) de déplacement chimique du ^{13}C des carbones glycosidiques du trehalose, lactose et sucrose amorphes obtenus par broyage. En haut : distributions conformationnelles gaussiennes $\chi(\phi, \psi)$ correspondantes. | 29 |

| | | |
|-----|--|----|
| 2.6 | (a) Spectres CPMAS ^{13}C du trehalose T_β mesurés après différents temps de broyage. (b) Fraction de trehalose amorphisé en fonction de la durée du broyage, déterminée par RMN (triangles) et DSC (cercles) [50]. | 30 |
| 2.7 | Gauche : Spectres CPMAS ^{13}C des polymorphes cristallins du lactose : (a) composé défini $\alpha : \beta$ 50 : 50, (b) βL commercial et (c) αL commercial; Droite : Représentation de la maille cristalline du polymorphe $\alpha : \beta$ 50 : 50 du lactose . . . | 32 |
| 2.8 | Spectres CPMAS ^{13}C en cours du traitement thermique de l'amorphe de lactose obtenu par broyage du αL cristallin. | 33 |
| 2.9 | (a) : Evolution du taux d'anomère β mesuré par RMN du solide en fonction de la température (cercles pleins). Après avoir atteint 132 °C, l'échantillon amorphe $\alpha : \beta/50 : 50$ est soit trempé à température ambiante (triangle), soit chauffé jusqu'à recristallisation (cercle ouvert). (b) Modèle énergétique de la réaction de mutarotation à l'état solide, comprenant un état intermédiaire et deux états de transition. Les barrières d'énergie E_a et E'_a impliquent des constantes cinétiques asymétriques k_f et k_s assurant l'équilibre réactionnel. | 34 |
| 3.1 | Structure schématique des composés $C_nH_{2n+2}\text{urée}$ vue (a) parallèlement ou (b) perpendiculairement à l'axe cristallographique c [197, 198]). | 36 |
| 3.2 | (a) Ligne de diffraction de neutrons ($2\ 0\ l$) mesurée sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/\text{urée}$ à $T = 250\ \text{K}$. L'indexation distingue les raies associées au sous-réseau d'urée (rouge), au sous-réseau d'alcane (bleu) ainsi que des raies satellites (vert) qui témoignent de l'intermodulation incommensurable des sous-réseaux [129]. (b) Diffusion diffuse de type "d" mesurée par diffraction de neutrons sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/\text{urée}$, et comparée au facteur de forme moléculaire de l'alcane [134]. . . | 37 |
| 3.3 | (a) Scans à Q constant sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/\text{urée} - d_4$, sur les deux premiers plans de diffusion diffuse de type "d". (b) Spectres RMN ^2H du triphenyl phosphite perdeutééré (TPP- d_{15}) dans la phase liquide surfondue à 220 K. | 38 |
| 3.4 | (a) image MEB de dessus et (b) image MEB de côté d'une couche de silicium poreux. (c) Photographie d'un wafer présentant une couche poreuse (disque noir). (d) Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote mesurés sur du silicium poreux [26]. | 39 |
| 3.5 | Diffraction de neutrons sur des solutions bioprotectrices en volume [24]. à gauche : Facteur de structure du glycérol pur. à droite : Facteur de structure d'une solution de 30% en poids de tréhalose dans du glycérol. La remontée du signal aux petits angles est due à la présence de fluctuations de concentration dans la solution | 40 |
| 3.6 | Diffusion quasiélastique de neutrons (backscattering) sur des solutions bioprotectrices. (a) Scans élastiques. (b) Temps de corrélation moyen extrait des spectres quasiélastiques à 310 K. | 41 |
| 3.7 | Diagrammes de diffraction de neutrons aux petits angles du 8CB confiné dans du silicium poreux, en fonction de la température. | 42 |
| 3.8 | Scans élastiques mesurés par diffusion incohérente de neutrons par rétrodiffusion (a) ou temps de vol (b). | 43 |
| 3.9 | (a) et (b) : Fonctions intermédiaires de diffusion incohérente de neutrons mesurées à 320 K et 296 K sur le 8CB en volume. (c) Temps de relaxation rotationnel mesuré par diffusion de neutrons et diffusion Brillouin. (d) Dépendance spatiale de la largeur quasiélastique en rétrodiffusion (mode diffusionnel) [132]. | 44 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.10 | (a) Fonctions intermédiaires de diffusion incohérente de neutrons du 8CB confiné dans le SiP à $T = 296$ K pour différents modules de Q . La réponse du 8CB en volume est rappelée en grisé. (b) Modèle de l'hétérogénéité spatiale des paramètres dynamiques (coefficients de diffusion translationnelle ou rotationnelle) du 8CB confiné dans le SiP [133]. | 45 |
| 3.11 | Comparaison des longueurs de corrélation (a) dynamique ξ_{wall} et (b) statique ξ_{SmA}^{iso} du 8CB confiné dans le SiP | 46 |
| 4.1 | Diagramme de phases schématique de la famille des cyanobiphényles | 48 |
| 4.2 | (a) Fonctions de corrélation réorientationnelles du glycérol en volume (points blancs) et confiné dans du silicium poreux (points noirs) mesurés par RMN du 2H (échos stimulés) à 210 K. (b) Rapport des fréquences moyennes associées à la relaxation structurale du glycérol en volume et confiné (coll. R. Pelster, Saarbrücken). (c) Température de transition vitreuse des mélanges tréhalose-glycérol en fonction de leur concentration [82, 24]. | 49 |
| 4.3 | (a) Réseau ordonné de complexes chaperons et modélisation de son couplage avec des quantum dots d'or [152]. (b) Microcavités optiques à base d'une alternance de silicium micro- et mésoporeux fonctionnalisées par des cristaux liquides [212]. | 51 |
| 4.4 | (a) Image MEB de la surface d'une membrane d'alumine poreuse [41]. (b) Nanotubes cristaux liquides [188] et (c) nanobaguettes de PS- β -PMMA démixés dans une résine epoxy [191] tous deux obtenus par méthode template. | 51 |
| 4.5 | Etapes de formation de morphologies de type « bouchon » dans (a) des solutions aqueuses confinées dans des capillaires de $250 \mu\text{m}$ [201], ou (b) dans des cristaux liquides nématiques confinés dans des nanopipes de carbone ($\phi \approx 200$ nm) [183]. (c) Ménisque de front d'un "bouchon" d'eau dans un nanocanal de 100 nm de haut [61]. | 52 |
| 4.6 | (a) Stabilisation par confinement d'une conformation protéique native [195]. (b) Mécanisme de repliement protéique assisté par confinement dans un chaperon moléculaire [95]. | 53 |
| 4.7 | (a) Modélisation du couplage structure/mobilité dans des zeolithes [14]. (b) Diffusion en file de colloïdes confinés [211]. (c) Structure de silicium poreux à diamètre nanométrique modulé [112]. | 54 |
| 4.8 | (a) et (b) Phase smectique réentrante du 8OCB pur [107] et de binaires 8OCB/6OCB [40]. (c) Mécanismes entropiques d'une transition vitreuse inverse [181]. (d) Diagramme de phases du ternaire eau/ α -cyclodextrin/4MP [8]. | 56 |

Première partie

**Informations Personnelles et
Données Bibliographiques**

1

Curriculum Vitae

Titres

1998 : Doctorat de Physique, Université de Rennes 1, Mention **Très Honorable avec Félicitations du Jury**

1995 : DEA de Physique, option Sciences des Matériaux, Université de Rennes 1, **Mention Bien, Major de promotion**

1995 : Diplôme d'ingénieur **INSA Rennes**, option **Génie Physique**

Expérience Professionnelle

2005 - présent :

- **Maître de Conférences, Université de Rennes 1, UFR SPM**

- 90h/an - COURS et TD en L3/Magistère Matériaux (vibrations, ondes)
- 48h/an - TD L1/L2 (ondes et particules, mécanique du point, oscillateurs)
- Responsabilité de travaux pratiques de physique (L3 électronique)
- 40h - TP Master de physique
- 24h/an - TD L2 "Outils et méthodes pour la physique" (pédagogie alternative)

- **Chercheur à l'Institut de Physique de Rennes, UMR 6251**

- Nanoconfinement de fluides complexes
- Grands instruments européens, RMN du solide

1999-2005 :

- **Maître de Conférences, Département de Chimie de l'IUT "A", Université de Lille 1.**

Titulaire au 01 septembre 2000

- Réalisation de deux cours magistraux (Electricité générale, Optique géométrique et physique), de Travaux dirigés et Responsable de Travaux pratiques
- Participation active à la définition d'un projet pédagogique pour la formation par apprentissage

- Participation à la réflexion sur les modalités d'application du cadre "LMD" au département chimie de l'IUT

• **Chercheur au Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires, LDSMM, UMR 8024**

Université de Lille 1

- Etude par RMN du ^{13}C , 1H et 2H des propriétés dynamiques et structurales de matériaux moléculaires hors d'équilibre. Polymorphisme et polyamorphisme dans les matériaux pharmaceutiques "forcés" (amorphisation par voies thermique et non thermique).
- Développement des méthodes d'analyse par couplage RMN et Calculs ab initio et de mécanique moléculaire (GAUSSIAN, CHARMM ...).

1998 - 1999 :

Scientifique du Contingent, appelé aux écoles militaires de Saint-Cyr Coëtquidan (56) en tant qu'enseignant de physique

1995 - 1999 :

Moniteur de physique à l'université de Rennes I

Encadrement de Recherche

- **Directeur de thèse** de Gilbert Chahine, Propriétés remarquables et dynamique ultralente de cristaux liquides nanoconfinés, (2007 - 2010)
- Membre du jury de thèse de Vincent Caron (doctorat soutenu le 12 décembre 2006 devant l'Université de Lille 1)
- Rémi Busselez, doctorat de physique, Dynamique de fluides bio-protecteurs nanoconfinés, Rennes (2005 - 2008)
- Régis Guégan, doctorat de physique, Structure de cristaux liquides confinés dans du silicium poreux, Rennes (2005 - 2006)
- Vincent Caron, doctorat de physique, Phases stables et métastables du lactose sous forçage mécanique, Lille (2003 - 2005)
- Armelle De Gusseme, doctorat de physique, Transformations de phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques : la fanansérine et le trehalose, Lille (2003 - 2004)
- Vincent Caron, DEA de physique, RMN du solide du lactose, Lille (2003)
- Alain Bailly, doctorat de physique, L'analyse structurale locale par RMN du solide des noyaux quadrupolaires : méthodes MQ-REDOR, Lille (1999-2000)

Fonctions d'intérêt collectif

- Coordinateur du Master interrégional "Nanosciences, Nanomatériaux et Nanotechnologies" pour l'Université de Rennes 1
- Correspondant de l'IPR pour le suivi du projet CPER "RMN du solide".
- Membre de la commission de spécialistes, section CNU 28, Université de Rennes 1, suppléant (2006-2008)

-
- Membre de la commission pédagogique des formations par apprentissage, IUT "A" de Lille (2002-2005)

Actions d'Animation, de Communication et de Vulgarisation de la Recherche

- Co-organisateur du Workshop "Réseau RMN Grand Bassin Parisien", *Rennes*, 12 juin 2008
- Animateur du projet CNRS *Passion-Recherche* "Cinéma - Sciences" (2008 - 2009), partenariat IPR-Ecole élémentaire du Chevré (Acigné)
- Animateur d'un cycle de conférences, classes préparatoires, lycée Châteaubriand, Rennes
- Animateur de l'action "Cherche - Musique", **Nuit des Chercheurs**, *Rennes*, 26 septembre 2008

2

Publications

Journaux à comité de lecture

1. Q. JI, R. LEFORT, R. BUSSELEZ, and D. MORINEAU, "Phase transition and dynamics of a gay-berne liquid crystal confined in cylindrical nanopores", *Journal of Chemical Physics*, **Soumis**, (2008).
2. R. BUSSELEZ, R. LEFORT, M. GUENDOUZ, B. FRICK, O. MERDRIGNAC-CONANEC, and D. MORINEAU, "Molecular dynamics of glycerol and glycerol-trehalose bioprotectant solutions nanoconfined in porous silicon", *Journal of Chemical Physics*, **Soumis**, (2008).
3. A. V. KITZYK, M. WOLFF, K. KNORR, D. MORINEAU, R. LEFORT, and P. HUBER, "Continuous Paranematic-to-Nematic Ordering Transitions of Liquid Crystals in Tubular Silica Nanochannels", *Physical Review Letters*, **101**, 187801(2008).
4. R. LEFORT, D. MORINEAU, R. GUEGAN, M. GUENDOUZ, J.-M. ZANOTTI AND B. FRICK, "Relation between static short-range order and dynamic heterogeneities in a nanoconfined liquid crystal", *Physical Review E*, **78**, 040701(R)(2008).
5. R. BUSSELEZ, C. ECOLIVET, R. GUEGAN, R. LEFORT, D. MORINEAU, B. TOUDIC, M. GUENDOUZ AND F. AFFOUARD, "Sliding and translational diffusion of molecular phases confined into nanotubes", *Int. J. Nanotechnology*, **5**, 867(2008).
6. R. LEFORT, D. MORINEAU, R. GUEGAN, C. ECOLIVET, M. GUENDOUZ, J.-M. ZANOTTI and B. FRICK, "Incoherent quasielastic neutron scattering study of molecular dynamics of 4-n-octyl-4'-cyanobiphenyl", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **10**, 2993 - 2999 (2008).
7. R. GUEGAN, D. MORINEAU, R. LEFORT, W. BEZIEL, M. GUENDOUZ, L. NOIREZ, A. HENSCHER and P. HUBER, "Rich polymorphism of a rod-like liquid crystal (8CB) confined in two types of unidirectional nanopores", *Eur. Phys. Journal E*, **26**, 261 - 273(2008).
8. R. GUEGAN, R. LEFORT, D. MORINEAU, A. MOREAC, M. GUENDOUZ, W. BEZIEL, J. M. ZANOTTI, AND B. FRICK, "Molecular dynamics of a short range ordered smectic phase nanoconfined in porous silicon.", *Journal of Chemical Physics*, **126(6)**, 064902, (2007)
9. R. LEFORT, P. BORDAT, A. CESARO AND M. DESCAMPS, "Exploring conformational energy landscape of glassy disaccharides by CPMAS ¹³C NMR and DFT / GIAO simulations. I. Methodological aspects.", *Journal of Chemical Physics*, **126(2)**, 014510 (2007)

10. R. LEFORT, P. BORDAT, A. CESARO AND M. DESCAMPS, "Exploring conformational energy landscape of glassy disaccharides by CPMAS ^{13}C NMR and DFT / GIAO simulations. II. Enhanced molecular flexibility in amorphous trehalose.", *Journal of Chemical Physics*, **126(2)**, 014511 (2007)
11. R. LEFORT, V. CARON, J.-F. WILLART AND M. DESCAMPS, "Mutarotational Kinetics and Glass Transition of Lactose ", *Solid State Com.*, **140**, 329-334, (2006)
12. R. LEFORT, D. MORINEAU, R. GUEGAN, A. MOREAC, C. ECOLIVET AND M. GUENDOUZ, "Structure and relaxation processes of an anisotropic molecular fluid confined into 1D nanochannels", *Philosophical Magazine*, **87**, 469 (2007)
13. R. GUEGAN, R. LEFORT, W. BEZIEL, D. MORINEAU, M. GUENDOUZ AND B. FRICK, "Dynamics of 8CB confined into porous silicon probed by incoherent neutron backscattering experiments.", *European Physical Journal S.T.*, **141**, 29-34 (2007)
14. J. LEFEBVRE, J.-F. WILLART, V. CARON, R. LEFORT, F. AFFOUARD AND F. DANÈDE, "Structure determination of the 1/1 α/β mixed lactose by X-ray powder diffraction", *Acta Crystallographica Section B*, **61(4)**, (2005), 455-463
15. R. LEFORT, A. de GUSSEMME, J.-F. WILLART, F. DANÈDE, M. DESCAMPS, "Solid State NMR and DSC methods for quantifying the amorphous content in solid dosage forms : an application to ball-milling of trehalose", *International Journal of Pharmaceutics*, **280**, (2004), 209-219
16. J.-F. WILLART, V. CARON, R. LEFORT, F. DANÈDE, D. PREVOST, M. DESCAMPS, "Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball-milling", *Solid State Communications*, **132**, (2004) 693-696
17. R. LEFORT, A. HEDOUX, Y. GUINET, E. COCHIN, M. DESCAMPS, "Fast intramolecular dynamics of triphenyl phosphite investigated by ^2H NMR", *European Physical Journal*, **B30**, (2002) 519-525
18. A. HEDOUX, Y. GUINET, P. DEROLLEZ, O. HERNANDEZ, R. LEFORT, M. DESCAMPS, "A contribution to the understanding of the polyamorphism situation in Triphenyl Phosphite", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **6**, (2004), 3192-3199
19. R. LEFORT, J.W. WIENCH, M. PRUSKI, J.-P. AMOUREUX, "A Carr-Purcell-Meiboom-Gill Approach to Multidimensional Solid-State NMR of Quadrupolar Nuclei", *Journal of Chemical Physics*, **116(6)**, 2493 (2002)
20. R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, P. BOURGES, R. CURRAT, T. BRECZEWSKI, "Dynamical Molecular Disorder and Diffuse Scattering in an Alkane/Urea Incommensurate Inclusion Compound", *European Physical Journal*, **B24**, (2001) 51-57
21. P.R. BODART, J.-P. AMOUREUX, Y. DUMAZY, R. LEFORT, "Theoretical and Experimental Study of Quadrupolar Echoes for Half-Integer Spins in Static Solid-State NMR", *Molecular Physics*, **98(19)**, 1545-1551, (2000)
22. H. LE LANN, B. TOUDIC, R. LEFORT, J. ETRILLARD, F. GUILLAUME, B. RUFFLE, J. OLLIVIER, R.E. LECHNER, T. BRECZEWSKI, "Coherent Neutron Analysis of Diffuse Scattering in an Alkane-Urea Composite", *Physica B*, **276-278**, 298-299 (2000)
23. R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, T. BRECZEWSKI, P. BOURGES, "Incommensurate Intermodulation of an Organic Intergrowth Compound Observed by Neutron Scattering", *Physical Review Letters*, **77(19)**, 4027-4030, (1996)

Autres publications

1. HIGHLIGHTS, Institut Laüe-Langevin, *Annual Reports*, 2006
2. HIGHLIGHTS, Laboratoire Léon Brillouin, 2006
3. *Virtual Journal of Nanoscale Science & Technology*, <http://www.vjnano.org>, 26 février 2007
4. *Virtual Journal of Biological Physics Research*, <http://www.vjbio.org>, 15 février 2007
5. HÉDOUX A., GUINET Y., DEROLLEZ P., HERNANDEZ O., LEFORT R., DESCAMPS M., "Description and origin of the polyamorphism situation in triphenyl phosphite", Dans "Recent Research Developments in Physics", *Transworld Research Network (Ed.)* (2004) 887 - <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00090325/fr/>
6. H. LE LANN, B. TOUDIC, J. OLLIVIER, B. RUFFLE, R. E. LECHNER, F. GUILLAUME, R. LEFORT, "Coherent versus incoherent neutron scattering study of dynamical disorder in intergrowth crystals", Proceedings of the VIIIth Polish-French seminar "Dynamics and transformations of the molecular materials", *Biuletyn Instytutu Chemii Fizycznej I Teoretycznej Politechniki Wrocławskiej*, **11**, 183-186 (2001)
7. R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, T. BREZIEWSKI, "Aperiodic Features of Urea/Alkane Intergrowth Organic Compounds", *Proceedings of the International Conference on Aperiodic Crystals "Aperiodic 97"*, World Scientific, 679-683 (1998)

Communications orales

1. D. MORINEAU, R. GUEGAN, R. LEFORT, M. GUENDOZ, "Dynamics of nanoconfined liquid crystals", *3rd International Workshop on Dynamics in Confinement*, ILL, Grenoble, 23-26 mars 2006 (conférence invitée)
2. D. MORINEAU, R. GUEGAN, R. LEFORT, R. BUSSELEZ, M. GUENDOZ, "General aspects of the nanoconfinement of molecular phases", *France-Japan Symposium on Molecular Materials*, Université de Rennes 1, 16-19 mars 2006 (conférence invitée)
3. R. BUSSELEZ, D. MORINEAU, F. AFFOUARD, R. LEFORT, M. GUENDOZ, "Nanoconfinement et hétérogénéités dynamiques de mélanges bioprotecteurs vitrifiables.", *XIèmes Journées de la Matière Condensée*, 25-29 août 2008, Strasbourg
4. R. LEFORT, D. MORINEAU, R. GUEGAN, M. GUENDOZ, J.-M. ZANOTTI and B. FRICK, "Effets de désordre gelé et de basse dimensionalité sur la dynamique moléculaire de fluides anisotropes confinés.", *XIèmes Journées de la Matière Condensée*, 25-29 août 2008, Strasbourg
5. R. BUSSELEZ, D. MORINEAU, F. AFFOUARD, R. LEFORT, M. GUENDOZ, "Etude de solutions bioprotectrices Glycérol/Tréhalose confinées dans des nanocanaux de silicium poreux", *IIèmes Journées Nanosciences de Bretagne*, 5-6 juin 2008, Nantes
6. R. LEFORT, R. GUEGAN, D. MORINEAU, M. GUENDOZ, J.-M. ZANOTTI, B. FRICK, "Quenched disorder and low dimensional nanoconfinement effects on the structure and molecular dynamics of an anisotropic fluid", *IVth European Conference on Neutron Scattering*, 25-29 juin 2007

7. D. MORINEAU, R. GUEGAN, R. LEFORT, A. MOREAC, M. GUENDOOUZ, "Structure and relaxation processes of an anisotropic molecular fluid confined into 1D nanochannels", *Xth International Workshop on Disordered Systems*, 18-21 mars 2006, Molveno, Italie
8. R. GUEGAN, D. MORINEAU, W. BEZIEL, R. LEFORT, M. GUENDOOUZ, "Structure et dynamique individuelle d'un cristal liquide (8CB) confiné dans des nanopores unidirectionnels de silicium poreux», *14èmes Journées de la diffusion neutronique*, 13-19 mai 2006, Clermont-Ferrand, France
9. R. GUEGAN, W. BEZIEL, A. MOREAC, R. LEFORT, M. GUENDOOUZ, D. MORINEAU, "An anisotropic molecular fluid confined into 1D nanochannels : low dimensionality and surface disorder effects", *Vth International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems*, 7-13 juillet 2005, Lille, France
10. R. GUÉGAN, D. MORINEAU, W. BÉZIEL, R. LEFORT, C. LOVERDO, A. MORÉAC, M. GUENDOOUZ and M. STCHAKOVSKY, "Transition smectique du 8CB confiné dans des nanocanaux 1D orientés présentant un fort désordre de surface.», *Colloque Francophone sur les Cristaux Liquides*, 13-16 septembre 2005, Montpellier, France
11. R. LEFORT, P. BODART, J.-P. AMOUREUX, J.W. WIENCH, M. PRUSKI, F. TAULELLE, "Improving Signal-to-Noise Ratio of Solid-State NMR experiments : Combination of Acquisition Schemes and Data Processing", *19e reunion de travail en RMN du solide*, 16-18 octobre 2000, Evieux, France
12. L. MONTAGNE, V. KOSTOJ, G. PALAVIT, G. MAIRESSE, R. LEFORT, J.-P. AMOUREUX, C. JÄGER, M. ZEIER, " 17O NMR of phosphate glasses and BIMEVOX compounds", *19e reunion de travail en RMN du solide*, 16-18 octobre 2000, Evieux, France
13. R. LEFORT, "Spectroscopie RMN", 48e journées de l'Union des Physiciens, 28-31 octobre 2000, Lille, France
14. H. LE LANN, R. LEFORT, B. TOUDIC, J. ETRILLARD, F. GUILLAUME, P. BOURGES, R. CURRAT, T. BRECZEWSKI, "Phase Transition and Molecular Disorder in Urea/Alkane Incommensurate Composites", *VIIIe séminaire Franco-Polonais*, 13-17 septembre 2000, Zamek Czocha, Pologne
15. R. LEFORT, P. BODART, J.-P. AMOUREUX, J.W. WIENCH, M. PRUSKI, F. TAULELLE, "New methods for increasing sensitivity in solid-state NMR of quadrupolar nuclei : CPMG-MQMAS and specialized processing", *Franco-Italian Conference on Magnetic Resonance*, GERM, 02-05 mai 2000, La Londe Les Maures (83), France
16. P. RABILLER, L. TOUPET, R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, T. BRECZEWSKI, P. BOURGES, R. CURRAT, "Analyse par diffraction X et cohérente de neutrons d'un composite moléculaire incommensurable : aspects statiques et dynamiques du désordre", *AFC 98, colloque de l'association française de cristallographie*, 1998, Orléans, France
17. J. ETRILLARD, R. LEFORT, B. TOUDIC, P. RABILLER, L. TOUPET, F. GUILLAUME, T. BRECZEWSKI, P. BOURGES, R. CURRAT, "Analyse structurale et dynamique de cristaux composites organiques", *7èmes journées de la diffusion neutronique*, 1998, Albé, France
18. P. RABILLER, R. LEFORT, J. ETRILLARD, L. TOUPET, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, "X ray and neutron scattering analysis of short range order in composite incommensurate crystals", *VII Polish-French seminar on dynamics transformations of molecular materials*, 14-18 septembre 1998, Stella-Plage, France

-
19. R. LEFORT, B. TOUDIC, J. ETRILLARD, P. RABILLER, L. TOUPET, "Caractérisation par Cristallographie de Superespace de l'Intermodulation de Systèmes Quasipériodiques Composites", *Séminaires de l'Ecole Doctorale de Physique*, 1998, Rennes, France
 20. R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, T. BRECZEWSKI, "Aperiodic Features of Urea/Alkane Intergrowth Organic Compounds", International Conference on Aperiodic Crystals "Aperiodic 97", 27-31 août 1997, Alpe d'Huez, France
 21. R. LEFORT, B. TOUDIC, J. ETRILLARD, P. RABILLER, L. TOUPET, "Intermodulation de Systèmes Composites Quasipériodiques", *Physique en Herbe*, 30 juin - 04 juillet 1997, Caen, France
 22. B. TOUDIC, J. ETRILLARD, R. LEFORT, J. OLLIVIER, "From modulated to composite incommensurate crystals", *VI Polish-French seminar on dynamics transformations of molecular materials*, 12-14 septembre 1996, Rydzyna, Pologne

Communications par affiche

1. R. BUSSELEZ, D. MORINEAU, F. AFFOUARD, R. LEFORT, M. GUENDOOUZ, "Nanoconfinement et hétérogénéités dynamiques de mélanges bioprotecteurs vitrifiables.", *XIèmes Journées de la Matière Condensée*, 25-29 août 2008, Strasbourg
2. G. CHAHINE, R. LEFORT, J.-M. ZANOTTI, D. MORINEAU, "Propriétés structurales remarquables de cristaux-liquides nanoconfinés", *IIèmes Journées Nanosciences de Bretagne*, 5-6 juin 2008, Nantes, *Prix du meilleur poster*
3. R. GUÉGAN, D. MORINEAU, R. LEFORT, A. MORÉAC, M. GUENDOOUZ, J.-M. ZANOTTI AND B. FRICK, "Unidirectional quenched disorder effects on the structure and molecular dynamics of a nanoconfined liquid crystal", *International Soft Matter Conference 2007*, 1 - 4 Octobre 2007, Eurogress, Aachen, Allemagne
4. R. BUSSELEZ, R. LEFORT, D. MORINEAU, F. AFFOUARD AND M. GUENDOOUZ, "Glycerol/trehalose bioprotectant solutions confined in nanoporous silicon", *International Soft Matter Conference 2007*, 1 - 4 Octobre 2007, Eurogress, Aachen, Allemagne
5. R. LEFORT, R. GUÉGAN, D. MORINEAU, A. MORÉAC, W. BÉZIEL, M. GUENDOOUZ, J.-M. ZANOTTI, B. FRICK, "Mise en ordre smectique et dynamique relaxationnelle d'un cristal-liquide sous contrainte de désordre aléatoire gelé en confinement nanométrique unidimensionnel", *Congrès général de la SFP*, 29 août 2005, Lille, France
6. R. LEFORT, P. BORDAT, A. CESARO, M. DESCAMPS, "Exploring conformational energy landscape of glassy disaccharides by CPMAS ^{13}C NMR and DFT/GIAO simulations", *Vth IDMRCs*, 7-13 juillet 2005, Lille, France
7. R. LEFORT, J.-P. AMOUREUX, P. BODART, M. PRUSKI, "Optimized CPMG-MQMAS methods with ANAFOR treatment", 42nd ENC, 11-16 mars 2001, Orlando, Florida, USA
8. H. LE LANN, B. TOUDIC, R. LEFORT, J. OLLIVIER, B. RUFFLE, R. LECHNER, F. GUILLAUME, P. BOURGES, R. CURRAT ET T. BRECZEWSKI, "Coherent versus Incoherent Neutron Scattering Study of Dynamical Disorder in an Incommensurate Inclusion Compound", *VIIIe séminaire Franco-Polonais*, 13-17 septembre 2000, Zamek Czochoa, Pologne
9. R. LEFORT, P. BODART, J.-P. AMOUREUX, J. W. WIENCH, M. PRUSKI, F. TAULELLE, "Sensitivity enhancement of Solid-State NMR experiments : Application of CPMG

- to MQMAS and New Data Processing”, *15e European Experimental NMR Conference (EENC)*, 12-17 juin 2000, Leipzig, Allemagne
10. M. PRUSKI, J. W. WIENCH, J.-P. AMOUREUX, P. BODART, R. LEFORT, F. TAULELLE, ”CPMG-MQMAS in Solid-State NMR of Quadrupolar Nuclei”, *41st ENC*, 9-14 avril 2000, Pacific Grove, California, USA
 11. H. LE LANN, J. GALLIER, J.C. AMELINE, J. ETRILLARD, R. LEFORT, C. ODIN, P. RABILLER B. TOUDIC, F. GUILLAUME ET T. BREZIEWSKI, ”Pretransitional and ordering processes around structural phase transition in an incommensurate inclusion compound”, *DIPROSO XXVII*, 13-16 sept 1999, Tours, France and VIIIe séminaire Franco-Polonais, 13-17 septembre 2000, Zamek Czocha, Pologne
 12. H. LE LANN, J. ETRILLARD, R. LEFORT, J. GALLIER, B. TOUDIC, J. OLLIVIER, B. RUFFLE , R. LECHNER, F. GUILLAUME, P. BOURGES, R. CURRAT ET T. BREZIEWSKI, ”Coherent neutron analysis of diffuse scattering in urea-alkane incommensurate composite”, *European Conference on Neutron Scattering*, 1-4 sept 1999, Budapest, Hongrie
 13. H. LE LANN, R. LEFORT, J. GALLIER, B. TOUDIC, J.C. AMELINE, A. GIRARD, Y. MARQUETON , C. ECOLIVET, F. GUILLAUME, M. COUZI, ”Static and dynamic features of the incommensurately modulated organic crystal of urea-alkane”, VIIth French-Polish *Seminar on dynamics and transformations of molecular materials*, 14-18 sept 1998, Stella-plage, France
 14. R. LEFORT, J. ETRILLARD, B. TOUDIC, F. GUILLAUME, T. BREZIEWSKI, P. BOURGES ”A Coherent Neutron Scattering Study of Urea/Alkane Composite Systems”, *Vith polish-french meeting on dynamics and transformations of molecular materials*, 12-14 Septembre 1996, Rydzyna, Pologne

Séminaires récents

1. R. LEFORT, ”Forcing Molecular Materials”, *Institut für FestkörperPhysik, Darmstadt*, sept. 2008
2. R. LEFORT, D. MORINEAU, R. GUEGAN, ”Structure et dynamique de phases mésogènes sous nanoconfinement de basse dimensionalité”, *CRMD, Orléans*, 19 avril 2007
3. R. LEFORT, ”Bioprotection par les sucres : le cas du trehalose vu par RMN”, *Journée du réseau RMN Grand bassin Parisien*, Lille, 05 février 2007

Collaborations Récentes

- S. MAGAZU, Université de Messine, Italie
- P. HUBER, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Allemagne
- F. AFFOUARD, Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires, Lille
- J.-M. ZANOTTI, Laboratoire Léon Brillouin, CEA-Saclay
- B. FRICK, Institut Laue-Langevin, Grenoble
- M. GUENDOZ, Laboratoire d’Optronique, Lannion
- A. CESARO, Université de Trieste, Italie

Deuxième partie

Document de Synthèse

Les deux premières parties de ce document de synthèse résument mes principaux travaux de recherche. Mes expériences professionnelles au sein du Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires de Lille, puis de l'Institut de Physique de Rennes ont bien entendu été ponctuées par des rencontres scientifiques, des échanges personnels au sein d'environnements différents, parfois de mobilités ou de ruptures thématiques. Ainsi, plutôt que d'en suivre simplement la chronologie, je me suis attaché tout particulièrement à faire ressortir la cohérence et la progression de mes travaux.

Celles-ci se révèlent en particulier au travers de deux éléments clefs : d'une part les thématiques développées autour des transformations souvent hors-équilibre des matériaux moléculaires lorsqu'ils sont soumis à des forçages extérieurs, et d'autre part le choix récurrent d'une approche locale de ces problèmes (effets structuraux et dynamiques à l'échelle de la molécule ou de son environnement immédiat). L'importance de ce point de vue local a toujours été une motivation scientifique majeure, que j'ai toujours mise en avant, en particulier lors d'encadrement de travaux de thèse. Cette motivation s'est traduite par une utilisation approfondie des méthodologies de résonance magnétique du solide [125, 135] ou de diffusion incohérente de neutrons, mais aussi comme un aiguillon permettant une approche originale de problématiques plus générales, en lien avec les transformations polymorphiques, polyamorphiques ou vitreuses des solides et fluides moléculaires.

La dernière partie de ce document détaille les projets de recherche que je souhaite développer à l'Institut de Physique de Rennes, dans le cadre de la thématique "Nanoconfinement de fluides complexes".

1

Contexte général

Il est connu depuis très longtemps que de nombreux matériaux moléculaires présentent une richesse exceptionnelle de phases d'équilibre. Ce *polymorphisme*, qui témoigne d'un paysage d'énergie libre très complexe, peut être vu comme le résultat d'un contraste entre des liaisons intramoléculaires fortes et une cohésion intermoléculaire faible, caractéristique de tels matériaux. Associé à un nombre souvent important de degrés de liberté conformationnels, ce contraste peut conduire à une balance subtile entre effets enthalpiques et entropiques, dont l'équilibre s'avère très sensible aux conditions de température et de pression, ainsi qu'à la cinétique des actions extérieures [27, 53].

Pour les mêmes raisons, un composé moléculaire possède souvent en plus de ses phases d'équilibre un grand nombre d'états métastables, voire hors-équilibre, qu'il est très aisé d'atteindre (et de maintenir) dans des conditions thermodynamiques standard. De tels états revêtent une importance considérable dans certains domaines de l'industrie pharmaceutique ou agroalimentaire, où ils ont une influence déterminante sur la solubilité, biodisponibilité des médicaments [44, 184] ou sur la texture et stabilité des aliments [175, 176]. A titre d'exemple, les propriétés de dynamique vitreuse des sucres et de leurs solutions aqueuses ont souvent été évoquées comme établissant de manière déterminante leurs qualités de bio-protection des tissus biologiques [46, 84]. Au delà de traitements thermiques proches de l'équilibre, d'autres actions non thermiques souvent mis en oeuvre au cours des procédés industriels (métallurgie, mise en forme galénique, lyophilisation, nanofiltration...) permettent très facilement de *piéger* de tels états, comme le forçage mécanique [76], l'irradiation [150], ou encore le confinement topologique aux très petites échelles¹ [99, 186, 190, 209]. Alors que les mécanismes de ce piégeage commencent à être bien connus dans le cas de la transition vitreuse, ceux impliqués dans les transformations non thermiques et loin de l'équilibre laissent encore aujourd'hui de nombreuses questions fondamentales sans réponse.

Les paragraphes suivants précisent les aspects les plus importants de l'état de l'art dans ces domaines, au moment où ont débuté mes propres travaux de recherche.

1.1 La transition vitreuse

1.1.1 Phénoménologie

Une des transformations hors équilibre les plus connues consiste en une trempe d'un liquide suffisamment rapide (si possible) pour éviter sa cristallisation (figure 1.1, à gauche). Il en résulte

1. le présent document illustre ce dernier point dans la section 3.2.2

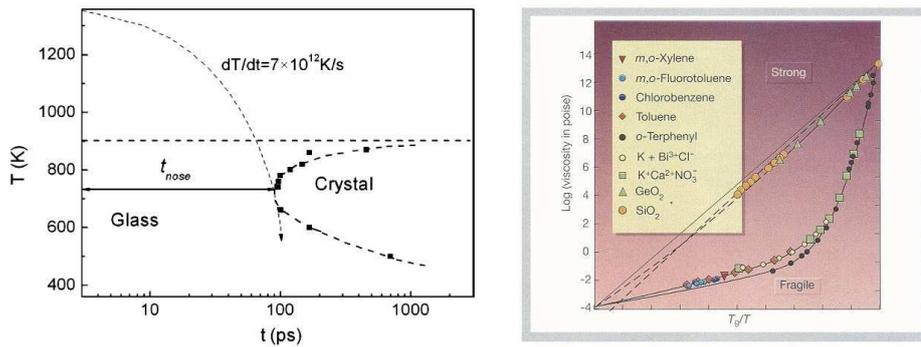


FIGURE 1.1 – **à gauche** : Diagramme *Température - Temps - Taux de cristallisation* ("TTT") d'un composé pur. **à droite** : Diagramme d'Angell "fort - fragile" de certains composés purs formateurs de verre [51].

le maintien du liquide à l'état métastable sous-refroidi, le refroidissement s'accompagnant d'une augmentation spectaculaire de la viscosité (figure 1.1, à droite), pouvant mener en dessous d'une température T_g à un état vitreux hors d'équilibre présentant un gel complet des relaxations moléculaires sur l'échelle de temps de l'expérience. La phénoménologie associée à cette *transition vitreuse* du liquide est aujourd'hui extrêmement bien connue, son caractère quasi universel étant supporté par un grand nombre d'expériences sur des systèmes très variés [51].

Deux caractères essentiels de cette transformation sont observés systématiquement. En premier lieu, on note une dépendance en température non Arrhénienne de la viscosité (et donc du temps moyen de relaxation structurale du liquide). Les matériaux moléculaires sont à ce titre remarquables, car beaucoup d'entre eux présentent ce caractère de manière prononcée, et sont ainsi classés parmi les liquides dits "fragiles" (figure 1.1, à droite). Une deuxième signature courante est le caractère non exponentiel de la réponse impulsionnelle moyenne du liquide surfondu.

Bien que ces deux ensembles d'observations attestent du caractère intrinsèquement cinétique de la transition vitreuse, la compréhension globale des effets qui y sont associés dans un cadre théorique unifié reste à ce jour encore un des problèmes majeurs de la physique de la matière condensée. Toutefois, depuis les travaux fondateurs de Kauzmann à la fin des années quarante [110], un certain nombre d'approches théoriques marquantes ont émergé. Les premières tentent d'établir le lien entre le ralentissement de la dynamique moléculaire du liquide et les grandeurs qualifiant son équilibre thermodynamique. Les plus anciennes (Adam et Gibbs [3]) avancent que ce ralentissement est lié exponentiellement à la diminution de l'entropie de configuration du liquide, le nombre d'états accessibles étant réduit par une coopérativité accrue au sein de zones (CRR) de taille croissante à mesure que la température diminue. Les plus récentes (Kivelson [114, 115]), font le lien entre la dynamique non Arrhénienne et la frustration topologique pouvant résulter de l'ordre local du liquide, incompatible avec un ordre tridimensionnel à grande distance (celui du cristal).

Un second type d'approche s'appuie sur une description à l'échelle microscopique de la dynamique, et s'avère particulièrement efficace pour décrire les propriétés du liquide sous-refroidi à relativement haute température, lorsque les effets coopératifs se font sentir essentiellement sur l'échelle des plus proches voisins d'une molécule (effet "cage"). Ainsi, la théorie de couplage de modes (MCT) introduite par Götze [83] prédit une brisure d'ergodicité du système à une température critique T_c , alors que les approches dites de "paysage énergétique" introduites par Stillinger [177, 51] prévoient un découplage en dessous d'une température T_a des dynamiques à caractère locale (fond de puits) ou fortement corrélé (inter-puits).

Le caractère universellement non exponentiel des fonctions de relaxation des liquides formateurs de verre ont amené la communauté scientifique à adopter progressivement l'idée que la dynamique de ces systèmes présente une hétérogénéité intrinsèque, dont l'étendue est mesurée par une longueur de corrélation ξ_{dyn} croissante à l'approche de T_g . De telles hétérogénéités dynamiques ont pu être mises en évidence expérimentalement, en particulier grâce à l'utilisation de techniques locales comme la résonance magnétique nucléaire (c.f. figure 1.2 [185, 199]).

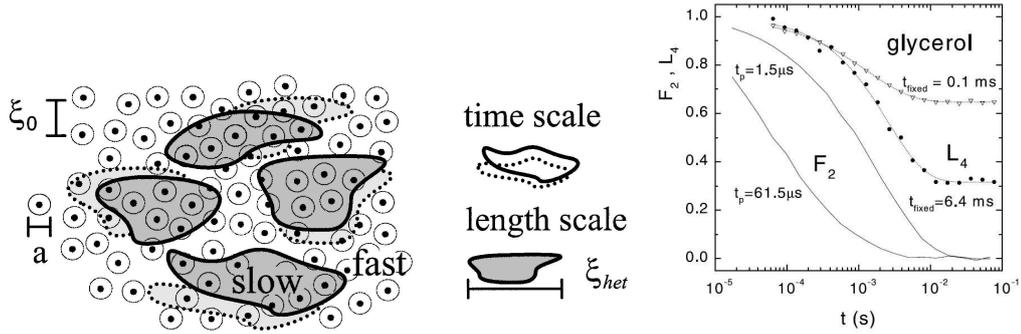


FIGURE 1.2 – (a) Échelles spatiales et temporelles des hétérogénéités dynamiques d'un liquide formateur de verre [199] (b) Fonctions de corrélation réorientationnelles moyennes et de sous ensembles dynamiques mesurés par résonance magnétique sur du glycerol [185].

1.1.2 Solutions bioprotectrices

Ces observations dépassent largement le cadre des liquides inorganiques ou moléculaires. Une intense activité de recherche se poursuit encore aujourd'hui, qui souligne l'universalité des comportements associés aux transitions vitreuses dans les liquides, aux transitions de *jamming* dans les milieux granulaires et colloïdaux [20, 37, 43], ou encore aux transitions dynamiques des macromolécules biologiques [111, 206, 218, 85]. A titre d'illustration, ce dernier point fait l'objet depuis une dizaine d'années d'un nombre croissant d'études aux frontières de la physique, la chimie et la biologie, dans le but de comprendre les mécanismes prévenant la dénaturation du matériel biologique cellulaire lors de stress physico-chimiques (température, pression osmotique...) [9, 22, 34, 62, 216]. Les solutions binaires impliquant des disaccharides (trehalose, sucrose) et des polyalcools (glycerol) font à ce titre partie des solvants capables de prévenir au mieux à la fois les dénaturations thermiques des protéines, ainsi que la cristallisation de l'eau intracellulaire. Parmi les mécanismes invoqués, la nature fortement associée de ces solutions, mais aussi leurs propriétés de dynamique vitreuse semblent reconnues comme des éléments clés déterminant leurs qualités de biopréservation [10, 22, 46, 57, 147, 46]. Dans ce cadre, je me suis intéressé d'une part à déterminer la structure locale particulière du verre de trehalose pur (partie 2.1), et d'autre part aux effets de confinement nanométrique sur la dynamique moléculaire des solutions glycerol/trehalose, dans leur état surfondu, de part et d'autre de leur T_g (partie 3.2.1).

1.2 Phases moléculaires nanoconfinées

1.2.1 Confinement et transition vitreuse

La nature de l'hétérogénéité dynamique des liquides sous-refroidis, ainsi que sa relation avec un éventuel ordre local sous-jacent ont été et font l'objet encore aujourd'hui d'un grand nombre de travaux tant théoriques qu'expérimentaux [47, 21, 19, 60]. Ces concepts ont ouvert la voie à tout un champ d'investigation des effets de taille finie à l'approche de la transition vitreuse, en particulier par confinement des liquides dans des matériaux nanoporeux [72, 99, 179, 166, 219, 105]. L'avènement dans les années 90 de nouveaux matériaux présentant des nanoporosités contrôlées (c.f. figure 1.3) a ouvert la voie à un grand nombre d'approches expérimentales des propriétés de fluides simples ou formateurs de verre confinés [12, 143, 221, 15].

La structure d'un milieu confiné est hétérogène, le milieu poreux introduisant une interface solide de grande surface spécifique. Celle-ci imprime sa topologie, ses tailles caractéristiques et un éventuel désordre sur la phase confinée, mais modifie également et souvent de manière significative sa tension de surface. D'un point de vue fondamental, le facteur de structure $S(\mathbf{q})$ d'une phase confinée présente ainsi avant toute contribution d'ordre moléculaire des corrélations statiques d'ordre topologique, cette empreinte statique pouvant également avoir des répercussions dynamiques [116]. D'un point de vue expérimental, ces effets se sont révélés importants dans le cas de certains liquides, et ont nécessité de prendre en compte des termes de *volume exclus* [157]. Les effets de confinement sur la structure se font par exemple sentir sur la densité, qui a tendance à diminuer avec la taille de pore [158, 4]. A ce jour, seules les simulations numériques apportent une vision résolue spatialement des corrélations statiques des fluides confinés, et montrent de manière quasi universelle une structuration en couches moléculaires à l'interface [200, 90]. Les résultats les plus spectaculaires, eux aussi quasi universels, concernent la dépression des températures de cristallisation des liquides confinés [72]. Cette dépression, qui est d'autant plus importante que la taille des pores est petite, témoigne avant tout d'une déstabilisation des phases ordonnées sous confinement, ce qui est la plupart du temps en bon accord avec la représentation de *Gibbs-Thompson* pour des pores de taille supérieure à environ 10 diamètres moléculaires. Cette représentation sert de base aux méthodes de porosimétrie parmi les plus utilisées actuellement, comme la cryoporosimétrie par résonance magnétique [204] ou par isothermes d'adsorption [79, 93]. Pour des pores plus petits, la dépression est souvent très importante, la transition pouvant éventuellement disparaître. L'effet de confinement s'apparente dans ce cas à un piégeage du système confiné dans des états métastables [4].

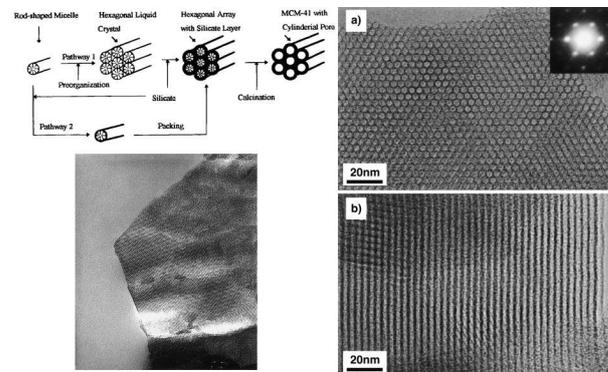


FIGURE 1.3 – Synthèse et images MET de silices mésoporeuses MCM41-x (d'après [12, 143]).

Il a ainsi pu être montré qu'au delà de ces effets topologiques pouvant directement agir sur les

régions de dynamique coopérative, l'hétérogénéité supplémentaire due à l'interface solide-liquide introduite par le confinement jouait parfois un rôle déterminant sur la dynamique moléculaire, via souvent un ralentissement interfacial (c.f. figure 1.4).

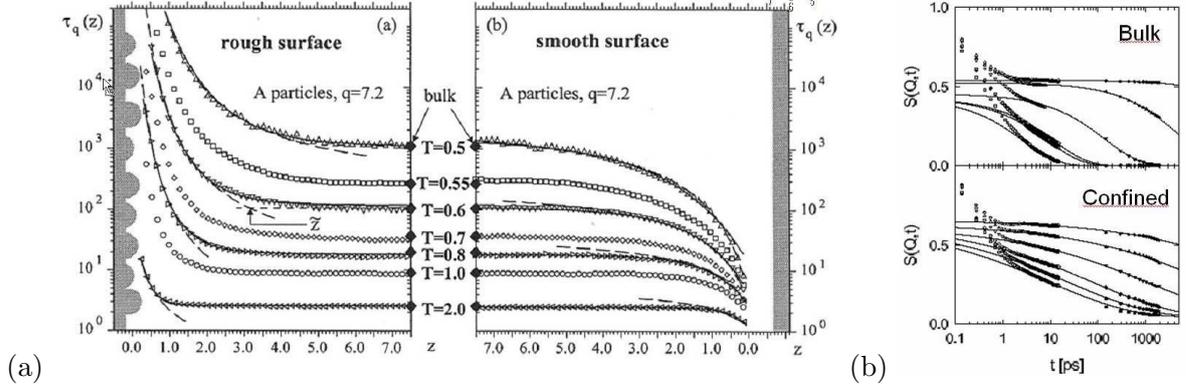


FIGURE 1.4 – (a) Temps de corrélation moyen de la dynamique moléculaire d'un liquide de Lennard-Jones confiné entre deux parois solides [179]. (b) Interprétation de fonctions réponse (diffusion de neutrons) du salol confiné dans de la silice poreuse [223]

Pour la plupart des liquides simples, il n'existe pas de signature structurale (statique) claire de ces hétérogénéités. C'est dans le but de contribuer à une meilleure compréhension de la relation entre échelles spatiales dynamiques et structurales que mes travaux de recherche les plus récents se sont tournés vers des fluides plus complexes, comme les cristaux liquides, dont la dynamique moléculaire possède de nombreux points communs avec les formateurs de verre [28, 29], tout en possédant des paramètres d'ordre orientationnels et translationnels facilement accessibles à l'expérience 3.2.3.

1.2.2 Confinement et désordre gelé

L'intérêt fondamental des liquides confinés ne se cantonne pas aux problématiques liées à la transition vitreuse. Une autre problème qui reste aujourd'hui un des challenges difficiles de la physique statistique concerne l'influence du désordre sur les transitions de phase. Depuis l'argument fondateur d'Imry et Ma prévoyant l'instabilité de systèmes caractérisés par un paramètre d'ordre à symétrie continue à la présence de *désordre gelé* d'amplitude arbitrairement faible [103], de nombreux systèmes fluides confinés dans des matrices solides ont été largement étudiés comme des réalisations expérimentales possibles des modèles d'Ising sous champ aléatoire ("RFIM"). Les mélanges binaires présentant une lacune de miscibilité ont été très tôt reconnus par de Gennes comme des archétypes de tels systèmes [49]. Plus récemment, les travaux théoriques de Radziovsky et Toner [172, 173] ont marqué une avancée considérable dans la compréhension détaillée de ces phénomènes, en s'appuyant sur l'étude de la transition *nématique*(N) \rightarrow *smectique*(Sm_A) de cristaux liquides confinés dans des aéro-gels [17].

De l'ensemble de ces travaux, il ressort que la présence de désordre gelé même très faible rend systématiquement instable la phase normalement ordonnée, au profit de structures corrélées à seulement courte portée (SRO). Deux signatures universelles de ces phases SRO sont établies. D'un côté, une signature directe du désordre sur la fonction de structure de la phase confinée s'ajoute à la contribution thermique habituelle de la phase en volume (eqn. 1.1) [49, 17].

$$S(q) = \left(\frac{\sigma_1}{1 + q^2 \xi^2} \right)_{thermal} + \left(\frac{a_2 \xi^3}{[1 + q^2 \xi^2]^2} \right)_{disorder} \quad (1.1)$$

D'autre part, on observe un ralentissement extrême de la cinétique de la transformation de phase, associée à des fonctions réponses non exponentielles réminiscentes d'une dynamique vitreuse (fig. 1.5a) [56].

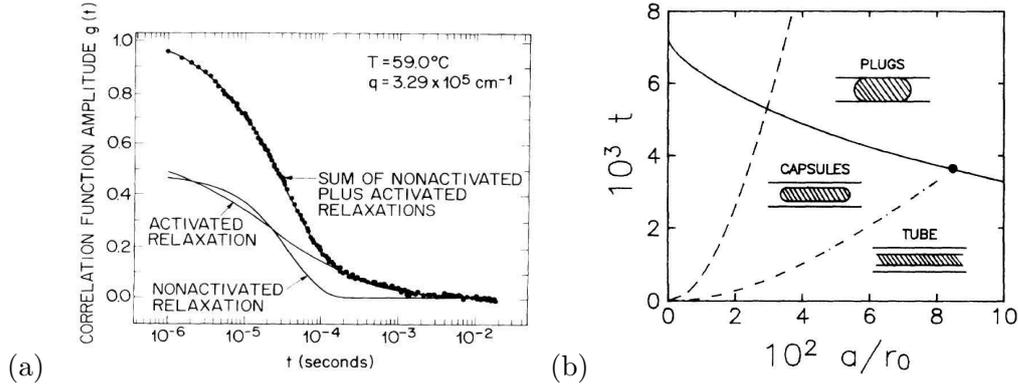


FIGURE 1.5 – (a) Scaling logarithmique de la fonction réponse de diffusion quasiélastique de la lumière sur le mélange 2,6-lutidine/eau confiné dans le Vycor [56]. (b) Diagramme théorique des nanostructures de mouillage attendues sous confinement [142].

Aujourd'hui encore, le comportement de telles transitions en présence de désordre anisotrope ou de plus forte amplitude soulèvent de nombreuses interrogations. Ce point particulier a fait l'objet d'un pan important de mes recherches les plus récentes, centrées sur l'étude de la transition $N \rightarrow Sm_A$ de mésogènes modèles confinés dans du silicium poreux, de topologie quasi unidimensionnelle. A basse température, ce système fournit un exemple frappant des effets de piégeage par nanoconfinement d'états ordonnés métastables 3.2.2.

Des études menées sur une variété croissante de systèmes binaires ont montré que ces effets de désordre gelé n'étaient cependant dominants que lorsque la topologie du milieu poreux permet aux longueurs de corrélation du paramètre d'ordre du fluide de croître sur une taille significativement plus grande que celle caractérisant le désordre [79]. Dans le cas contraire, rencontré en particulier pour des milieux de faible porosité (comme le Vycor ou les membranes poreuses d'alumine), les forces interfaciales de mouillage semblent prévaloir et favoriser la démixtion nanostructurée du binaire, en accord avec des modèles de "pore unique" (c.f. figure 1.5b) [69, 141, 142, 156].

1.3 Phases moléculaires piégées par forçage mécanique

Telles qu'elles sont décrites dans les paragraphes précédents, les situations de trempe ou de confinement d'un liquide moléculaire permettent de le piéger dans des états souvent métastables. D'autres voies existent, qui permettent d'obtenir des phases amorphes, inhomogènes, ou fortement éloignées de l'équilibre, et qui sont souvent rencontrées dans certains procédés des industries métallurgique, pharmaceutique ou agroalimentaire (broyage mécanique, atomisation, lyophilisation...). Dans les deux derniers cas, la maîtrise de la transition vitreuse des

matériaux moléculaires et de la fraction de matière amorphe contenue dans les produits finis est un problème majeur, de par son influence sur nombre de leurs propriétés physiques ou physico-chimiques comme leur texture, solubilité, bio-disponibilité [184, 94].

Parmi ces procédés, le broyage mécanique est un de ceux dont les effets ont été les plus étudiés et rationalisés, de par son importance dans la mécanosynthèse [18] et l'activation des alliages métalliques [76, 169, 38]. Couramment employé dans le but de réduire la taille des grains, le broyage implique conjointement d'autres transformations structurales, pouvant mener à des alliages amorphes [97] et repousser les limites de solubilité [182], induire des transitions *ordre*→*désordre* [13] ou polymorphiques [100]. Les premières études systématiques sur des composés moléculaires sont plus récentes, et rapportent des observations similaires [101, 108, 202, 68]. Il est évident que de tels états finaux sont des formes éloignées de l'équilibre thermodynamique, et que la maîtrise de leur degré de stabilité passe par la compréhension des phénomènes cinétiques en jeu dès les premiers stades de formation. On s'attend en particulier à ce que la diffusion atomique et de défauts, ainsi que les relaxations moléculaires et processus de vieillissement associés jouent un rôle pilote lors de la compétition entre amorphisation et recristallisation sous broyage. Les matériaux moléculaires offrent à ce titre des opportunités particulièrement intéressantes d'étudier ces mécanismes, grâce à leurs températures de fusion et de transition vitreuse proches des conditions ambiantes de broyage.

Plusieurs approches formelles ont été proposées, dans le but de prévoir la nature des états de la matière obtenus en fonction des conditions de broyage. Les premières sont basées sur des arguments thermodynamiques de quasi-équilibre, et s'attachent à décrire spécifiquement la transformation d'amorphisation. Une idée couramment répandue suppose que cette dernière résulte simplement d'une élévation locale de la température induite par la friction, supérieure à la température de fusion du solide, et immédiatement suivie d'une trempe à température ambiante [210]. Okamoto a proposé que l'énergie accumulée au cours du broyage était en partie convertie en contribution vibrationnelle suffisante pour déstabiliser le cristal (critère de Lindemann généralisé [159]). Le modèle de Fecht [65, 66], plus complet, prend en compte la contribution des défauts cristallins induits mécaniquement dans l'énergie libre du cristal, et prédit ainsi un abaissement de la température de fusion, celle-ci pouvant devenir plus basse que la température de transition vitreuse du liquide (c.f. figure 1.6).

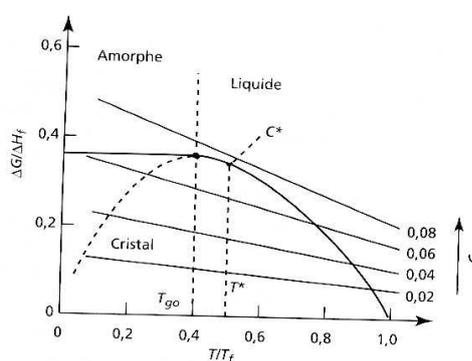


FIGURE 1.6 – Modèle de Fecht d'amorphisation par défauts balistiques [65].

Bien que cette dernière description prenne explicitement en compte les effets microscopiques de l'amorphisation par broyage, elle ne permet cependant pas de prévoir d'autres transitions polymorphiques hors-équilibre, ou les transformations des verres eux-mêmes [38]. Une approche

beaucoup plus complète a été proposée par Martin et Bellon, reconnaissant dans leur *théorie des alliages forcés* la nature balistique de l'action du broyage mécanique, au même titre que pour l'action de l'irradiation [150, 151]. Les états finaux obtenus ne sont plus simplement métastables, mais résultent de l'équilibre *stationnaire* entre le taux Γ_{bal} de défauts balistiques induits par le broyage (forçage hors équilibre indépendant de la température mais fortement dépendant des conditions de broyage) et le taux Γ_{th} de reconfiguration thermique (relaxation vers l'équilibre thermiquement activée). Une phase caractérisée par un paramètre d'ordre η évolue donc de manière dynamique sous broyage, et il n'est plus possible de la décrire par une fonction d'état thermodynamique comme l'énergie libre G . Cependant, une image très générale peut être donnée grâce à l'introduction d'une fonctionnelle de Lyapunov L vérifiant l'équation 1.2.

$$\frac{d\eta}{dt} = -\Gamma_{th} \frac{\partial G}{\partial \eta} + \Gamma_{bal} = -\frac{dL}{d\eta} \quad (1.2)$$

Cette équation prévoit des états stationnaires ($\frac{d\eta}{dt} = 0$) associés aux minima de la fonctionnelle L . Ces minima peuvent correspondre à des valeurs du paramètre d'ordre η déplacées par rapport aux états d'équilibre stables ou métastables du système (extension des limites de solubilité, alliages non accessibles par voies thermiques, etc). Dans le cas où les contributions balistiques dominent, ils peuvent correspondre à des états du système non broyé, mais d'énergie libre plus élevée : la notion de *température effective* permet alors de rationaliser les observations (c.f. équation 1.3) [150].

$$T_{eff} = T \left(1 + \frac{\Gamma_{bal}}{\Gamma_{th}} \right) \quad (1.3)$$

A basse température, les relaxations thermiquement activées sont peu efficaces, et $\Gamma_{th} \ll \Gamma_{bal}$. La phase stationnaire obtenue par broyage est celle que l'on obtiendrait en chauffant le composé non broyé à une température $T_{eff} \gg T$. Si $T_{eff} > T_m$, le composé est amorphisé. En revanche, à haute température, la température effective reste proche de la température réelle, et le broyage peut avoir peu d'effet (composé métalliques), ou piéger le système dans un état polymorphe (composés moléculaires).

C'est dans ce cadre que j'ai pu aborder deux questions relatives aux transformations des matériaux moléculaires sous forçage mécanique, qui seront développées dans les sections suivantes. La première est relative à l'évaluation des effets balistiques entrant en jeu au cours des premières étapes de l'amorphisation de sucres par broyage (partie 2.2). La seconde est relative au *polyamorphisme* potentiel des verres de sucres obtenus, qui a pu être sondé en analysant l'ordre local par résonance magnétique nucléaire du solide 2.1.

2

Broyage mécanique des sucres

Sommaire

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.1 | Ordre local des verres de sucres | 25 |
| 2.1.1 | Aspects méthodologiques | 27 |
| 2.1.2 | Application à différents verres de sucres | 29 |
| 2.2 | Amorphisation par broyage | 30 |
| 2.2.1 | Premières étapes de l'amorphisation par broyage | 30 |
| 2.2.2 | Caractère athermique du broyage | 31 |
| 2.3 | Mutarotation du lactose et transition vitreuse | 33 |

C'est à l'interface entre les problématiques de broyage de matériaux moléculaires et de bioprotection des sucres que s'est situé pendant plusieurs années l'un des volets importants de mon activité de recherche. Dans le cadre de l'ERT "Matériaux Thérapeutiques Forcés" (Université de Lille), je me suis intéressé à l'évolution de la structure locale des disaccharides sous l'action du broyage mécanique. Sur ce point, l'apport des techniques de résonance magnétique du solide s'est avéré d'une grande richesse en contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes d'amorphisation de composés moléculaires par voie non thermique. En parallèle, ces études ont permis de décrire de façon détaillée les degrés de liberté conformationnels dans les phases amorphes des sucres, et de souligner l'importance que ces derniers peuvent avoir sur leurs propriétés de bioprotection.

Les résultats principaux de ces études structurales locales sont synthétisés dans les sections suivantes.

2.1 Ordre local des verres de sucres

Plus encore que nombre de composés moléculaires, les sucres présentent un polymorphisme impressionnant : en plus d'un grand nombre de phases cristallines stables ou métastables caractéristiques des composés purs, leur grande affinité pour l'eau ou leurs propriétés fonctionnelles locales (sucres réducteurs ou non, grand nombre de carbones asymétriques) génèrent aussi des degrés de liberté chimiques responsables de structures mono ou dihydrates, ou de composés définis anomériques [123, 33]. Cette richesse cristalline est complétée par un panel équivalent de formes amorphes, pouvant être obtenues par de multiples voies thermiques ou non (trempe du liquide, broyage mécanique, pulvérisation, lyophilisation, déshydratation... c.f. figure 2.2).

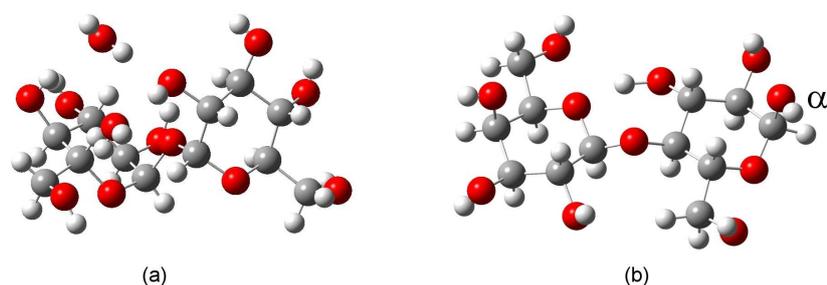


FIGURE 2.1 – Structures moléculaires dans les formes cristallines des disaccharides (a) trehalose, forme dihydrate (b) lactose α (l'anomère α du lactose est défini par la conformation du carbone asymétrique C_1' du cycle glucose)

Une question majeure, qui est encore aujourd'hui très débattue, concerne l'universalité potentielle des propriétés structurales et dynamiques des amorphes ainsi obtenus. Si certaines observations indirectes mettant en évidence des propensions différentes de certains amorphes du trehalose à recristalliser semblent accréditer l'existence d'un réel *polyamorphisme* du trehalose [192], aucune observation directe d'une transition *liquide-liquide* ou de propriétés relaxationnelles différentes n'a été rapportée jusqu'à présent entre formes préparées par des voies différentes.

La résonance magnétique du solide (RMN), en particulier du carbone, est un outil unique d'investigation de la structure locale des sucres. En effet, toute modification de la géométrie des liaisons covalentes au voisinage d'un noyau de carbone va perturber suffisamment la densité électronique locale pour être détectée via l'interaction de déplacement chimique. La RMN du ^{13}C donne ainsi une "carte d'identité" des conformation moléculaires, sous la forme d'un ensemble de raies fines si ces conformations sont en petit nombre (voire uniques lorsqu'elles sont imposées par un ordre cristallin), ou bien par des raies larges dans les phases désordonnées dans lesquelles les géométries moléculaires sont distribuées (c.f. figure 2.2).

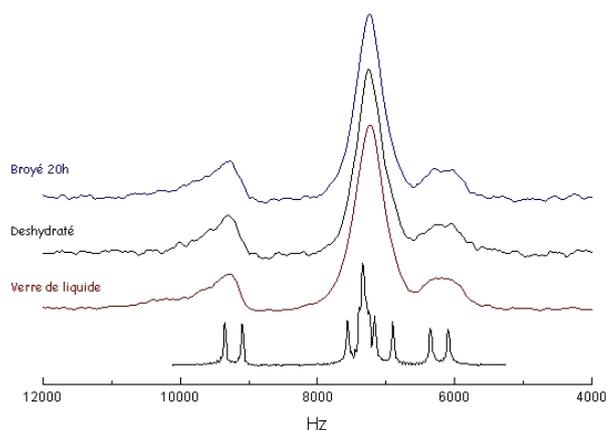


FIGURE 2.2 – Spectres RMN CPMAS du ^{13}C du trehalose cristallin anhydre et d'amorphes de trehalose pur obtenus par des voies différentes (trempe du liquide, deshydratation brutale du dihydrate ou broyage mécanique)

Dans le cas du trehalose, ces distributions conformationnelles apparaissent identiques pour tous les amorphes étudiés, quelle que soit leur méthode de préparation, ne révélant ainsi aucun

polyamorphisme structural (figure 2.2).

2.1.1 Aspects méthodologiques

Bien que ne présentant que trois massifs larges contenant des contributions non résolues des différents carbones, le spectre RMN du trehalose amorphe conserve cependant une structure bien identifiable. Par opposition aux diffractogrammes obtenus par diffusion des neutrons ou des rayons X qui révèlent un facteur de structure $S(\mathbf{q})$ constitué essentiellement d'un pic principal s'ajoutant à une faible contribution intramoléculaire, les raies CPMAS du ^{13}C peuvent présenter un élargissement modéré, accompagné d'éléments de forme aisément repérables. Ceci est particulièrement notable sur les spectres du trehalose amorphe dans la région entre 9 et 10 kHz, où figure la raie associée aux carbones C_1 et C'_1 impliqués dans la liaison glycosidique. Cet élargissement est de nature hétérogène, et résulte de la somme des contributions de toutes des conformations moléculaires distribuées. Il est dans ce cas précis particulièrement asymétrique, et possède une discontinuité assez marquée près de $\nu_{\text{RMN}}=9$ kHz.

Ces caractères remarquables sont ainsi susceptibles de fournir des informations précises sur la distribution conformationnelle sous-jacente, et ainsi de caractériser la structure locale du verre, sans toutefois pouvoir remonter directement aux éventuelles corrélations intermoléculaires. Partant de cette constatation, je me suis ainsi attaché à appliquer cette approche à l'étude des amorphes obtenus par broyage mécanique. Dans un premier temps, il m'est apparu nécessaire d'évaluer l'étendue de l'information structurale que l'on peut tirer d'une telle expérience.

Dans le cas des disaccharides, l'élargissement de la raie des carbones C_x impliqués dans la liaison glycosidique est principalement dû à une distribution des angles de torsion de cette liaison [193, 220]. Un modèle purement intramoléculaire peut ainsi être envisagé.

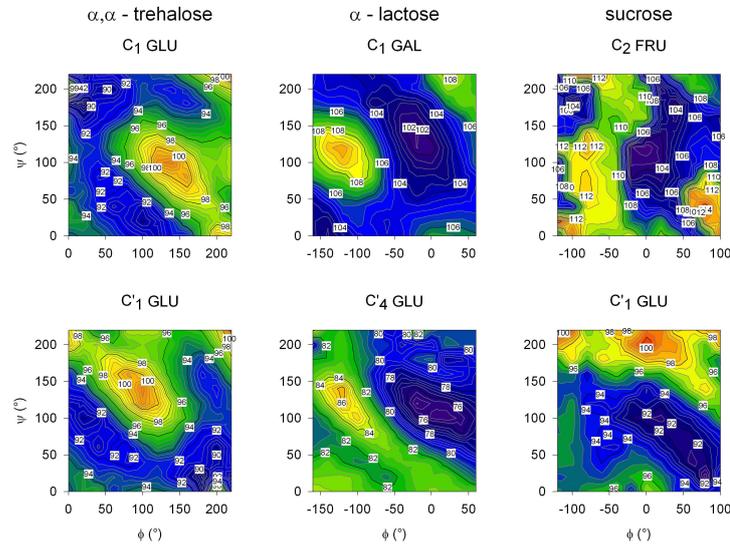


FIGURE 2.3 – Déplacement chimique isotrope $\sigma(C_x, \phi, \psi)$ des carbones C_x impliqués dans la liaison glycosidique du trehalose, du lactose et du sucrose. Les cartes sont calculées par DFT (B3PW91/3-21+G**), en fixant les angles de torsion ϕ et ψ et en relaxant les autres degrés de liberté de la molécule par mécanique moléculaire (potentiels empiriques).

La figure 2.3 présente ainsi les cartes de déplacement chimique calculées pour le trehalose, le lactose et le sucrose. Elles donnent sa variation en fonction de la conformation moléculaire,

définie par les deux angles de torsion (ϕ, ψ) autour de la liaison glycosidique. Les autres degrés de liberté de la molécule sont relaxés pour chaque couple de valeurs (ϕ, ψ) afin d'obtenir des conformations énergétiquement acceptables. Le spectre RMN attendu peut alors être calculé en mappant les contours à déplacement chimique constant, pondérés par une probabilité d'occupation $\chi(\phi, \psi)$ (équation 2.1). Cette probabilité d'occupation $\chi(\phi, \psi)$ porte la totalité de l'information structurale contenue dans la forme de raie RMN. Elle constitue le paramètre ajustable de l'affinement de l'équation 2.1 au spectre expérimental.

$$S(\nu) = \oint_{\sigma(\phi, \psi) = \nu} \frac{\chi(\phi, \psi)}{\left| \vec{\nabla} \sigma(\phi, \psi) \right|_{\sigma = \nu}} d\phi d\psi \quad (2.1)$$

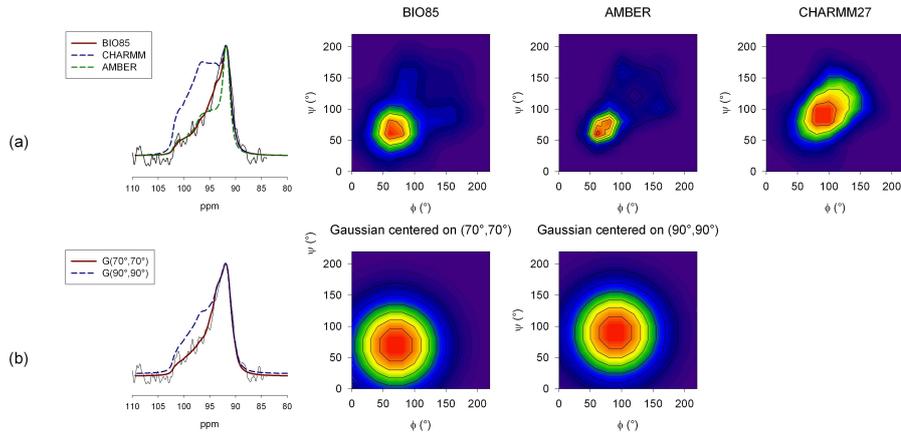


FIGURE 2.4 – Meilleures simulations de la partie glycosidique du spectre RMN du ^{13}C du tréhalose amorphe obtenu par broyage. Différentes probabilités d'occupation conformationnelles sont comparées : (a) $\chi(\phi, \psi) \propto \exp(-\frac{E(\phi, \psi)}{RT})$ avec $E(\phi, \psi)$ calculée par dynamique moléculaire classique suivant des champs de force différents (BIO85, CHARMM27 et AMBER), et (b) $\chi(\phi, \psi)$ de forme gaussienne et d'écart type Δ

L'application au cas particulier du tréhalose est extrêmement révélatrice de l'information structurale réelle que l'on peut extraire du spectre RMN [125]. La figure 2.4 montre que les méthodes de calcul employées permettent de rendre compte de manière très satisfaisante de la forme de raie expérimentale, sans toutefois conclure à une solution unique. Les choix arbitraires d'une forme gaussienne ou d'une distribution de type Boltzmann pour $\chi(\phi, \psi)$ donnent des accords également satisfaisants. Dans les deux cas, un paramètre significatif peut être extrait de l'affinement : il s'agit de la position du maximum de $\chi(\phi, \psi)$, qui correspond à la conformation moléculaire la plus probable dans le verre, qui se trouve pour le tréhalose proche de $(70^\circ, 70^\circ)$. La figure 2.4b montre l'extrême sensibilité de la méthode employée à ce paramètre : un simple écart de quelques degrés sur la modélisation de sa position conduit à un résultat inacceptable. Le second paramètre qui peut être extrait est l'écart-type de la distribution. Dans le cas de la figure 2.4b, la fonction $\chi(\phi, \psi)$ est supposée fortement corrélée à l'énergie $E(\phi, \psi)$ des conformations explorées dans le verre, la position la plus probable correspondant naturellement à la conformation d'énergie la plus basse. La fonction $E(\phi, \psi)$ peut être évaluée par des méthodes de simulation de mécanique moléculaire classique, en supposant que $E(\phi, \psi)$ ne dépend que de contributions intramoléculaires. La précision globale de la méthode employée n'est en revanche pas suffisante pour décrire de façon plus détaillée qu'un écart-type la distribution de conformations réellement présente dans le tréhalose amorphe.

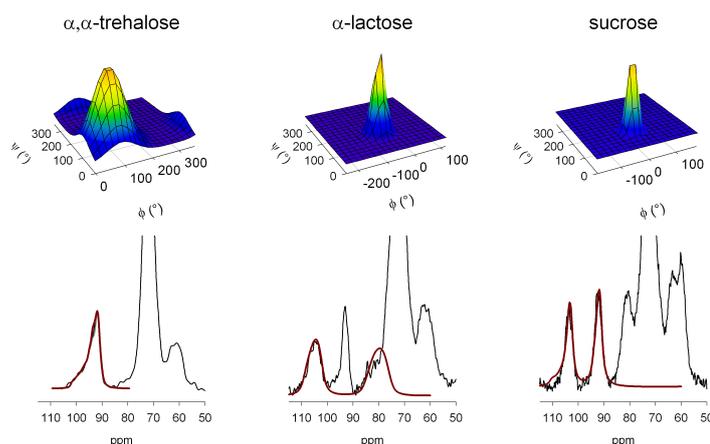


FIGURE 2.5 – En bas : Meilleurs fits (ligne noire continue) des distributions expérimentales (ligne pointillée) de déplacement chimique du ^{13}C des carbones glycosidiques du trehalose, lactose et sucrose amorphes obtenus par broyage. En haut : distributions conformationnelles gaussiennes $\chi(\phi, \psi)$ correspondantes.

2.1.2 Application à différents verres de sucres

Nous avons appliqué cette méthode à d'autres disaccharides (c.f. figure 2.5), dans le but de comparer les structures locales de leurs formes amorphes obtenues par broyage mécanique [126]. En accord avec la discussion précédente, les paramètres principaux pouvant être extraits de la modélisation des spectres CPMAS sont la conformation moléculaire la plus probable et l'écart-type de la distribution conformationnelle. Pour les trois disaccharides étudiés, les conformations les plus probables trouvées sont en accord avec les minima d'énergie calculés sur les formes cristallines par dynamique moléculaire classique [126]. En revanche, les formes de distributions $\chi(\phi, \psi)$ basées sur ces champs de force ne donnent pas d'accord satisfaisant avec les données expérimentales, contrairement à des formes gaussiennes. Ce simple fait suggère que la structure locale des verres de disaccharides ne peut pas être complètement décrite sur la base de considérations énergétiques purement intramoléculaires.

Le résultat principal réside dans l'étendue des distributions conformationnelles mesurées dans les trois verres de sucres. Alors que les écarts-types gaussiens trouvés pour le lactose et le sucrose sont proches de $\Delta \approx 15^\circ$, celui du tréhalose avoisine $\Delta \approx 50^\circ$, ce qui représente une flexibilité apparente extrêmement grande. Une interprétation triviale de ces différences peut se faire en examinant les structures cristallines des trois sucres, qui révèlent pour le lactose et le sucrose la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires stabilisant une conformation particulière de la liaison glycosidique, alors qu'il n'existe pas à l'état cristallin de telle liaison intramoléculaire pour le tréhalose. Les résultats obtenus tendent à montrer que cette situation persiste dans les formes amorphes obtenues par broyage. Cependant, il est également possible que des conformations de relativement haute énergie puisse être stabilisées dans le cas du tréhalose par des corrélations inobservables par une technique purement locale comme la RMN [164, 165].

Bien que cette apparente anomalie de flexibilité du tréhalose en phase vitreuse aille à l'encontre de certains calculs *ab initio* sur des molécules isolées (calculs toutefois non directement confrontés à l'expérience) [70, 71], il semblerait qu'elle soit en accord avec de récentes simulations de dynamique moléculaire classique de solutions aqueuses [137, 138]. Un tel accord serait attendu si les propriétés structurales du verre étaient d'origine essentiellement intramoléculaire.

L'ensemble de ces résultats suggère qu'une telle flexibilité conformationnelle puisse être un ingrédient essentiel participant aux mécanismes microscopiques responsables des grandes qualités bioprotectrices du dissaccharide.

2.2 Amorphisation par broyage

Un nombre relativement important de travaux systématiques sur les mécanismes de broyage ont avant tout été menées sur des composés inorganiques dans le cadre d'applications métallurgiques. Plus récemment, l'influence de la température de broyage (par rapport à T_g) sur la nature de l'état final obtenu a pu être précisée sur des composés moléculaires [32, 52, 54, 184], ainsi que les transformations observées aux premiers stades du broyage [214, 128].

2.2.1 Premières étapes de l'amorphisation par broyage

Les spectres RMN CPMAS du ^{13}C présentés figure 2.6a illustrent l'amorphisation du trehalose anhydre pur par broyage mécanique [128]. Ils révèlent l'apparition au cours de l'action mécanique d'une quantité croissante de trehalose amorphe, l'échantillon étant totalement amorphisé au bout d'un temps de broyage dépendant de la puissance de broyage et de la masse de poudre (figure 2.6b).

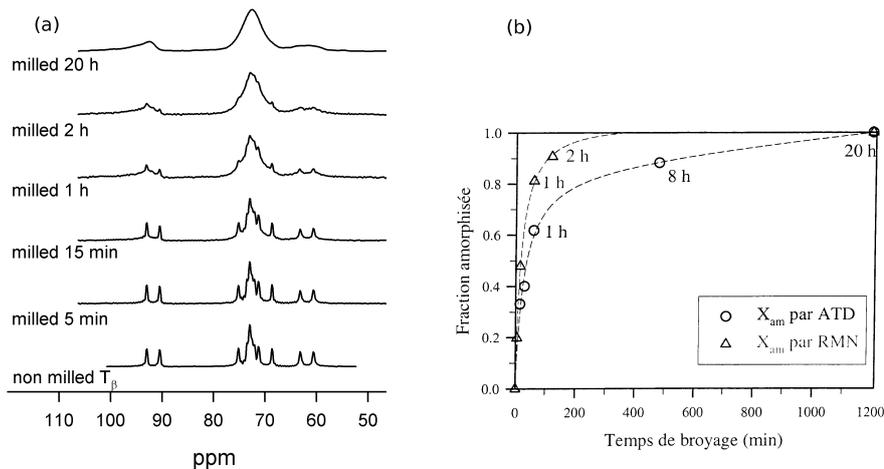


FIGURE 2.6 – (a) Spectres CPMAS ^{13}C du trehalose T_β mesurés après différents temps de broyage. (b) Fraction de trehalose amorphisé en fonction de la durée du broyage, déterminée par RMN (triangles) et DSC (cercles) [50].

Le trehalose ayant une température de transition vitreuse élevée ($T_g \approx 373\text{ K}$), le broyage s'effectue à une température (ambiante) beaucoup plus basse. La notion de *température effective* proposée par Martin et Bellon [150, 151] permet de rendre compte qualitativement du comportement du trehalose (équation 1.3). La phase stationnaire stabilisée sous broyage est ainsi l'état amorphe.

Une analyse plus en détail des spectres RMN présentés figure 2.6a révèle un certain nombre d'informations sur les mécanismes d'amorphisation aux premiers stades de la transformation. Jusqu'à des durées (et donc des taux d'amorphes) très élevées, les raies caractéristiques du trehalose T_β cristallin sont nettement visibles, et ne présentent aucun élargissement. Elles se

superposent à une seconde contribution présentant des raies au contraire très larges, typiques du trehalose entièrement amorphe, et présent dès les premiers temps de broyage.

Cette consitution du spectre RMN CPMAS en deux composantes indépendantes permet une déconvolution très simple par un affinement linéaire élémentaire, fournissant une méthode robuste d'évaluation du taux de trehalose amorphe. Plus directe que des méthodes alternatives comme la calorimétrie à balayage (DSC), son caractère local la rend également moins sensible à la qualité des lots. Elle offre ainsi une réponse simple à un des problèmes majeurs rencontrés dans l'industrie pharmaceutique [128].

Un des points essentiels réside dans la différence significative des taux d'amorphes mesurés par RMN et par DSC *aux courts temps de broyage* (c.f. figure 2.6b), alors qu'ils s'accordent parfaitement pour des mélanges artificiels de volumes totalement cristallins et totalement amorphes [128]. La DSC mesure ce taux en identifiant le saut de chaleur spécifique à la T_g de la part vitreuse. La RMN mesure le taux d'amorphe en identifiant la fraction de molécules présentant des distorsions conformationnelles importantes. Le fait que le "taux d'amorphe" mesuré par RMN aux courts temps de broyage soit beaucoup plus important que celui mesuré par DSC indique l'apparition d'un nombre important de défauts conformationnels dont la répartition statistique est la même que dans le trehalose amorphe, mais n'ayant pas de caractère vitreux (ne contribuant pas au saut de C_p mesuré par DSC). Il est intéressant de noter que la largeur des raies RMN associées à cette partie apparemment amorphe implique l'existence de défauts conformationnels de relativement haute énergie (c.f. section 2.1), en accord avec l'image balistique attribuée à l'action mécanique. En revanche, le caractère non vitreux d'une partie de ces défauts amène à s'interroger sur l'étendue réelle des corrélations statiques de ces défauts aux courts temps de broyage, qui ne semblent pas suffisantes pour conférer à l'ensemble moléculaire désordonné un véritable caractère collectif avant un broyage plus long.

Ces observations sont à rapprocher des analyses structurales menées par diffraction des rayons X sur différents composés moléculaires [31, 214]. Ces dernières montrent que les premiers temps de broyage résultent avant tout en une réduction de la taille des cristallites accompagnée de déformations importantes. Il est donc raisonnable de penser que ces modifications structurales génèrent une accumulation des défauts conformationnels vus par RMN au niveau des défauts topologiques (dislocations, joints de grains...). La réduction de la taille des cristallites augmentant rapidement et significativement le rapport surface/volume, la contribution de surface aux "taux d'amorphe" mesurée par RMN peut être non négligeable, cette dernière pouvant être le siège privilégié de l'apparition du trehalose effectivement vitreux et détectable par analyse thermique.

2.2.2 Caractère athermique du broyage

Comme illustré dans la section précédente, le mécanisme d'amorphisation s'apparente à une fusion effective sous T_g , brutale et inhomogène (partielle), plutôt qu'à une désorganisation progressive et homogène du réseau cristallin. À une puissance donnée, le temps de broyage semble n'être que le paramètre permettant de fournir l'énergie nécessaire à la transformation complète de tout le volume de l'échantillon. Cette observation soulève la question du mécanisme des premières étapes de l'amorphisation, à l'échelle microscopique (c.f. partie 1.3).

J'ai pu aborder ce point en analysant les propriétés d'un autre disaccharide, le *lactose*, qui a la particularité d'exister sous deux formes moléculaires anomériques α et β , qui ne diffèrent que par la position équatoriale ou planaire de la fonction hydroxyle portée par le carbone C'_1 du cycle glucose (figure 2.1). La transformation entre les formes α et β relève d'un équilibre chimique, la cinétique de cette réaction (dite de *mutarotation*) étant très rapide en solution aqueuse [31]. Cette particularité est également à l'origine d'un polymorphisme cristallin particulier, illustré

figure 2.7.

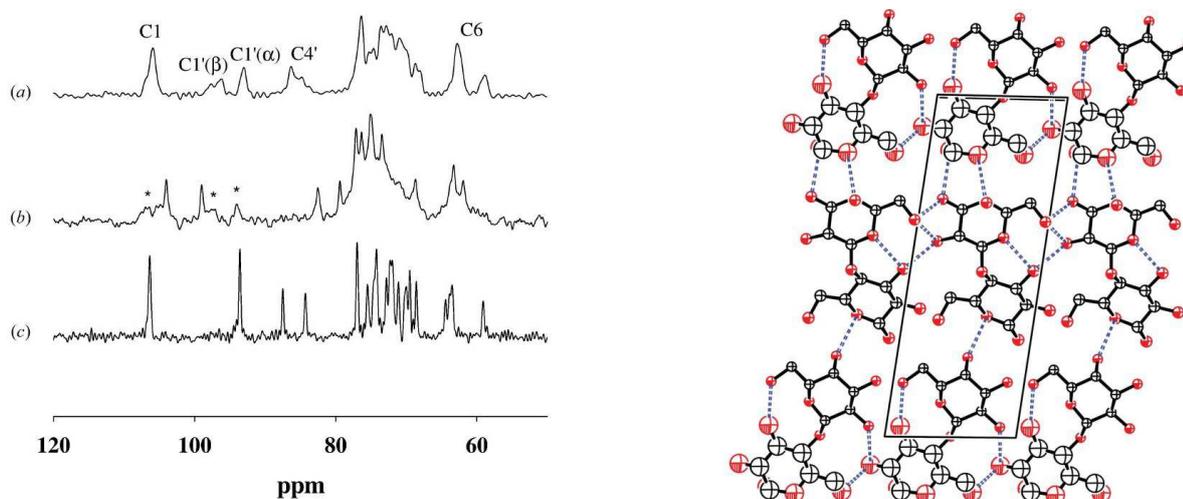


FIGURE 2.7 – Gauche : Spectres CPMAS ^{13}C des polymorphes cristallins du lactose : (a) composé défini $\alpha : \beta$ 50 : 50, (b) βL commercial et (c) αL commercial ; Droite : Représentation de la maille cristalline du polymorphe $\alpha : \beta$ 50 : 50 du lactose

La discrimination des deux anomères est particulièrement aisée par RMN, du proton en solution aqueuse ou du ^{13}C en phase solide. L'intégration des pics correspondants (c.f. figure 2.7(gauche a)) permet de quantifier la fraction relative des deux anomères en phase solide. Le nombre de polymorphes "chimiques" $\alpha : \beta/x : (1-x)$ reportés dans la littérature étant important, cette simple information est un préalable essentiel à la détermination du nombre de molécules par maille lors de la résolution de la structure cristalline par diffraction des rayons X sur poudre. La structure du composé défini $\alpha : \beta/50 : 50$ obtenu par le chauffage du lactose amorphe (par broyage) a ainsi pu être déterminée (c.f. figure 2.7(droite) [123]).

La mutarotation est une réaction très fortement activée thermiquement, rendant inévitable la coexistence des deux anomères en solution aqueuse, ainsi que l'apparition de la forme β au passage de la température de fusion des formes cristallines αL [31]. Elle offre ainsi une manière directe et simple de tester les hypothèses thermiques d'amorphisation par broyage : si le mécanisme est lié à un échauffement local, l'amorphisation d'un composé αL pur doit impérativement s'accompagner d'une isomérisation importante.

La figure 2.8a montre la réponse RMN mesurée sur l'amorphe de lactose obtenu par broyage mécanique (>20 h) de lactose cristallin αL pur. Juste après le broyage, et avant tout autre traitement thermique, elle révèle l'absence de la raie caractéristique de l'anomère β (taux <4 %). Le broyage mécanique sous atmosphère sèche constitue à notre connaissance la seule méthode de préparation du lactose amorphe présentant une pureté anomérique importante. Le chauffage de cette forme amorphe pure αL_a de la température ambiante jusqu'à une température légèrement supérieure à T_g ($\approx 110^\circ\text{C}$) révèle l'apparition progressive de l'anomère β (figure 2.8a). A ce stade, un chauffage supplémentaire au-delà de 160°C induit la recristallisation vers le composé défini $\alpha : \beta/50 : 50$, alors que le retour à température ambiante s'apparente à une trempe et produit un verre de lactose $\alpha : \beta/50 : 50$ (figure 2.8b). Au même titre que son polymorphisme cristallin, le lactose présente également un *polyamorphisme* anomérique.

Ces simples observations témoignent de la forte activation thermique de la réaction de mutarotation à l'état solide. Elles démontrent sans ambiguïté qu'au cours de l'amorphisation par

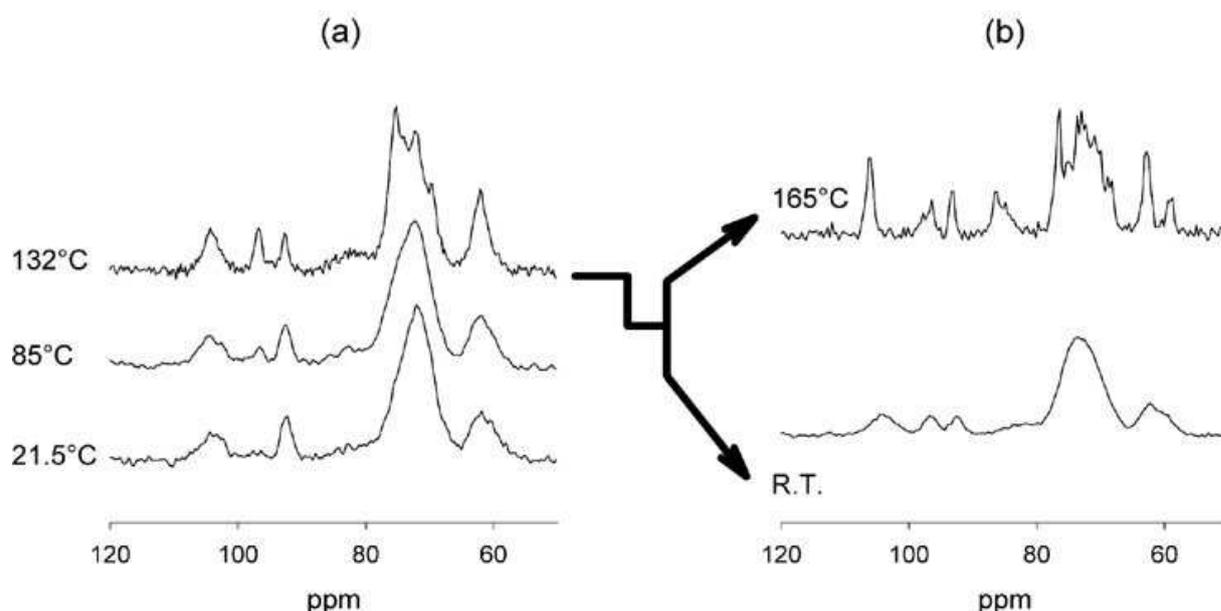


FIGURE 2.8 – Spectres CPMAS ^{13}C en cours du traitement thermique de l’amorphe de lactose obtenu par broyage du αL cristallin.

broyage la température réelle de l’échantillon ne dépasse jamais, même localement, la température de fusion, ce qui permet d’exclure l’hypothèse d’un mécanisme de *fusion-trempe*. De manière générale, elles révèlent le caractère *athermique* du mécanisme de l’amorphisation par voie mécanique [213].

2.3 Mutarotation du lactose et transition vitreuse

Un schéma réactionnel très simple inspiré du mécanisme proposé il y a de nombreuses années pour expliquer la mutarotation du glucose [144, 217, 78] permet de rendre compte des caractéristiques essentielles de la réaction pour le lactose. Il suppose le passage d’un anomère à l’autre via une forme aldéhyde en boucle ouverte séparée par des barrières d’énergie associées à des états de transition (c.f. figure 2.9b). La présence de ces barrières est à l’origine de l’activation thermique de la réaction et permet d’en définir les constantes de vitesse.

La figure 2.8 discutée dans la section précédente montre une augmentation du taux de lactose β lorsque la température s’approche de T_g . Au-dessus de T_g , les deux anomères apparaissent en quantité égales, et cette proportion relative devient irréversiblement indépendante de la température (c.f. figure 2.9a).

Le taux $\alpha : \beta = 50 : 50$ apparaît donc comme une valeur d’équilibre de la réaction de mutarotation. Elle indique que l’écart d’énergie entre les deux anomères est quasi nul à l’état solide amorphe. Ceci souligne la différence fondamentale entre une molécule isolée en solution dont le couplage avec le solvant va déterminer la conformation favorable, et la même molécule en phase solide pour laquelle cette part conformationnelle devient négligeable devant les contributions intermoléculaires (réseau hydrogène).

Le fait que le taux d’équilibre de 50% ne soit pas atteint en dessous de T_g est révélateur de propriétés cinétiques collectives du lactose amorphe obtenu par broyage. En effet, alors que pour $T > T_g$ l’équilibre la réaction est instantanée, pour $T < T_g$ elle est observée hors-équilibre :

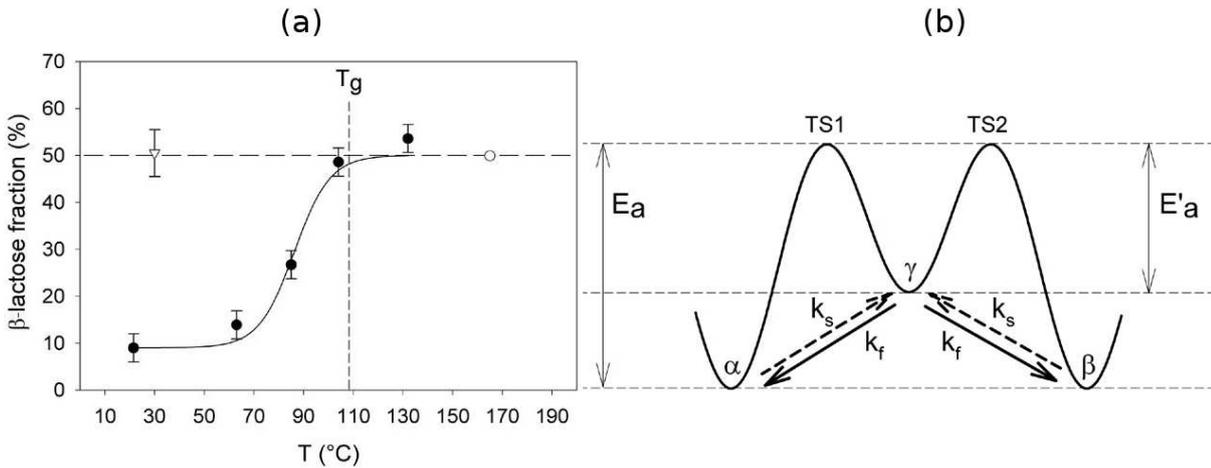


FIGURE 2.9 – (a) : Evolution du taux d'anomère β mesuré par RMN du solide en fonction de la température (cercles pleins). Après avoir atteint 132°C , l'échantillon amorphe $\alpha : \beta/50 : 50$ est soit trempé à température ambiante (triangle), soit chauffé jusqu'à recristallisation (cercle ouvert). (b) Modèle énergétique de la réaction de mutarotation à l'état solide, comprenant un état intermédiaire et deux états de transition. Les barrières d'énergie E_a et E'_a impliquent des constantes cinétiques asymétriques k_f et k_s assurant l'équilibre réactionnel.

le temps de réaction dépasse celui de l'expérience RMN (\approx heure). La température de transition vitreuse signale ainsi un cross-over entre deux régimes de cinétique réactionnelle. La mutarotation ne peut s'effectuer en l'absence d'eau que par l'existence de structures locales dont la fréquence d'apparition est pilotée par la relaxation structurale α de l'amorphe. En ce sens, la mutarotation est un exemple de réaction présentant sous la T_g du lactose une cinétique dite "dispersive" [168], au même titre que certaines polymérisations [117, 171] ou photoisomérisations de protéines [91], dont les constantes de vitesse se couplent à la viscosité de l'environnement et présentent ainsi toutes les caractéristiques d'une dynamique vitreuse (ralentissement non-arrhénien, distribution des constantes cinétiques).

En ce sens, un phénomène purement local comme la mutarotation peut se révéler être un outil de choix pour étudier plus en détail les phénomènes associés à la dynamique relaxationnelle d'un amorphe préparé par broyage mécanique, en particulier ses hétérogénéités, ainsi que les effets de vieillissement sous T_g [127].

3

Dynamique de fluides complexes confinés

Sommaire

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.1 | Préambule : dynamique locale et propriétés collectives | 35 |
| 3.2 | Nanoconfinement de fluides complexes | 38 |
| 3.2.1 | Binaires bioprotecteurs confinés | 40 |
| 3.2.2 | Structure de cristaux liquides nanoconfinés | 41 |
| 3.2.3 | Hétérogénéités dynamiques et ordre local | 43 |

Dans cette deuxième partie, je vais développer un autre aspect de mon travail de recherche, qui concerne l'étude des propriétés dynamiques de phases moléculaires condensées sous confinement. Un point commun important à l'ensemble de ces études est le choix de systèmes à caractère fortement anisotrope (quasi unidimensionnel) [25]. On s'attend naturellement à ce qu'une topologie de basse dimensionnalité ait des répercussions fortes sur la structure des phases confinées. Un caractère purement unidimensionnel est par exemple incompatible avec un ordre cristallin à grande distance, et implique des effets de taille finie pouvant influencer fortement sur la nature des transitions de phase, et le cas échéant sur les propriétés électroniques et optiques du système [63, 162]. De manière générale, une phase moléculaire confinée dans un espace anisotrope va voir son état d'équilibre thermodynamique déplacé, ceci allant d'une simple perturbation si elle interagit faiblement avec son hôte, à la stabilisation d'états hors équilibre pouvant ou non être observés sous certaines conditions dans la phase en volume [5].

3.1 Préambule : dynamique locale et propriétés collectives

On peut parler de système ultra confiné si le rayon caractéristique R de la matrice confinante atteint des tailles moléculaires. La contribution de l'interaction *hôte-invité* à l'énergie libre du système devient alors du même ordre que les interactions *invité-invité*, qui ne déterminent alors plus seules la nature de l'ordre de la phase ultraconfinée. Une telle phase est indissociable de son réseau hôte, et forme avec lui un édifice cristallin ou quasicristallin. Seuls des arguments topologiques et d'asymétrie d'interaction locale (ionique/métallique, réseau hydrogène/van der Waals...) permettent de distinguer fondamentalement un réseau hôte d'un sous-réseau ultraconfiné. L'ensemble possède ainsi une dynamique vibrationnelle collective commune (de réseau).

Dans certains cas, les deux sous-réseaux en interaction présentent un ordre à grande distance a périodique². Cette structure particulière possède des degrés des libertés supplémentaires qui doivent se retrouver sous la forme de bandes de phonons spécifiques [11, 23]. L'étude de cette dynamique collective dans les composés d'intercroissance d'alcane dans l'urée a fait l'objet de la majeure partie de mon travail de doctorat [124]. A l'occasion du présent mémoire, ces travaux peuvent être remis en perspective, en mettant en évidence comment les effets collectifs et individuels dans ces systèmes peuvent être étroitement reliés, et que la hiérarchie d'ordres à grande distance et de désordres statiques ou dynamiques peut être révélée à la fois par les sondes locales comme collectives.

La figure 3.1 représente schématiquement de la structure des autoassemblages a périodiques d'alcane-urée [198]. Dans ces composés, la présence des alcanes empêche le réseau de molécules d'urée de conserver la structure quadratique qui est celle du composé pur. En revanche, il adopte une configuration en double hélice générant des canaux unidimensionnels et parallèles s'arrangeant en nid d'abeille (groupe d'espace moyen $P6_122$ à haute température), lui conférant un caractère de réseau "hôte". La stabilisation de cet édifice par liaisons hydrogène génère des paramètres de maille moyens très peu dépendants de la longueur de la chaîne d'alcane incluse [124].

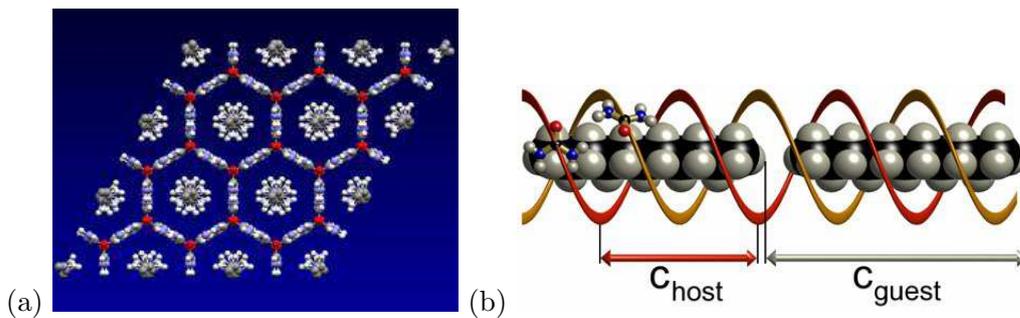


FIGURE 3.1 – Structure schématique des composés $C_nH_{2n+2}urée$ vue (a) parallèlement ou (b) perpendiculairement à l'axe cristallographique c [197, 198]).

Les alcanes s'empilent dans l'espace libre selon une file 1D ayant une périodicité moyenne c_{guest} et le rapport c_{host}/c_{guest} est le plus souvent irrationnel : l'autoassemblage est a périodique. Cette relative indépendance cristallographique des deux sous-réseaux reflète l'asymétrie des interactions *host-host* et *guest-guest*. Cette asymétrie est à l'origine d'une organisation au moins partiellement unidimensionnelle des chaînes d'alcane, comme en témoigne la présence de plans diffus dans le motif de diffraction du cristal [124]. L'interaction entre les deux sous-réseaux est cependant forte, et résulte en une intermodulation incommensurable (c.f. figure 3.2a).

L'existence de cette intermodulation génère des phénomènes collectifs importants et complexes dans ces composés, dont certains ont été mis en évidence récemment : mécanismes de transitions de phase et brisure d'analyticité dans un superspace, compressibilité sélective [198]. Une autre caractéristique importante de ces composés est le désordre révélé par la diffraction : outre les pics de Bragg qui témoignent de l'ordre cristallin tridimensionnel, et la diffusion diffuse de type "s" associée à un ordre 1D des chaînes d'alcane, on observe une autre diffusion diffuse de "d", formant des bandes beaucoup plus larges dans l'espace réciproque, témoignant de longueurs de corrélations encore beaucoup plus courtes (ordre <1D) (figure 3.2b). Nous avons ainsi cherché

2. Si on nomme a et b les périodicités qu'ont les sous-réseaux hôte et invité lorsque leur interaction est nulle, on obtient un ordre a périodique si le rapport $\frac{a}{b}$ est irrationnel

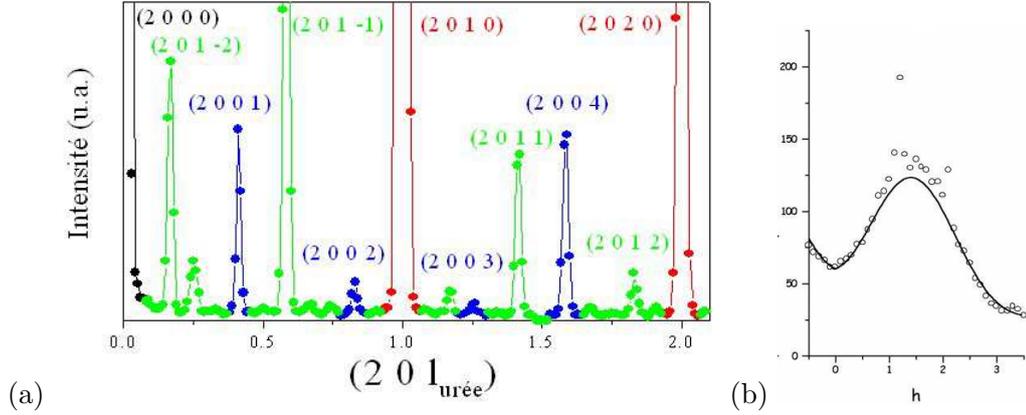


FIGURE 3.2 – (a) Ligne de diffraction de neutrons $(2\ 0\ l)$ mesurée sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/urée$ à $T = 250\text{ K}$. L’indexation distingue les raies associées au sous-réseau d’urée (rouge), au sous-réseau d’alcane (bleu) ainsi que des raies satellites (vert) qui témoignent de l’intermodulation incommensurable des sous-réseaux [129]. (b) Diffusion diffuse de type ”d” mesurée par diffraction de neutrons sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/urée$, et comparée au facteur de forme moléculaire de l’alcane [134].

à éclaircir la nature de ce désordre de type ”d”. Les bandes associées à cette diffusion apparaissent espacées sur l’axe c^* , selon une périodicité qui correspond à celle des groupements $-(CH_2)-$ d’une molécule d’alcane. La condition d’extinction de cette diffusion sur l’axe c^* est également compatible avec le pseudo axe de symétrie hélicoïdal 2_1 que possède la molécule. La diffusion ”d” s’apparente ainsi à de l’intensité diffractée par une molécule unique d’alcane, qui peut être aisément calculée connaissant la position des atomes dans une configuration moléculaire donnée : $I(\vec{Q}) = \langle F_m(\vec{Q})F_m(\vec{Q})^* \rangle$, avec $F_m(\vec{Q}) = \sum_{i \in \text{molécule}} b_i \exp(\vec{Q} \cdot \vec{r}_i)$.

Des coupes élastiques de la diffusion ”d” mesurées par diffusion cohérente de neutrons [134] ont confirmé que l’intensité observée est en effet bien reproduite par le facteur de forme d’une seule molécule d’alcane, calculé en conformation *all-trans*, en moyennant sur toutes les orientations possibles du plan de la molécule autour de l’axe du canal d’urée (désordre rotationnel, c.f. figure 3.2b). L’accord est d’autant plus satisfaisant qu’il n’y a pas de paramètres d’ajustement dans la comparaison, autres que les normalisations expérimentales. On doit donc privilégier l’hypothèse que les fluctuations rotationnelles ou translationnelles à l’origine de la diffusion diffuse sont très peu corrélées. L’analyse en énergie de ces plans diffus est présentée figure 3.3a. La diffusion apparaît totalement inélastique, l’intensité élastique cohérente étant totalement rejetée dans le motif de diffraction (pics de Bragg et diffusion de type ”s”) [134].

Cette analyse montre cette fois qu’une propriété purement locale peut être révélée de manière flagrante par l’utilisation d’une sonde cohérente. Cette situation n’est pas sans rappeler celle rencontrée lors de l’analyse de la dynamique de liquides formateurs de verre ou de polymères, pour lesquels les facteurs de structure inélastiques cohérents et incohérents sont intimement liés [80, 224]. Elle est à opposer aux travaux discutés dans la partie 2, où des informations sur l’étendue des effets collectifs pouvaient être extraites d’observables purement locales. De la même manière, nous avons pu montrer que ce type d’observations indirectes pouvaient également être étendues à des observables dynamiques. Comme l’illustre la figure 3.3b, des distributions très larges de temps d’auto-corrélation associés à des mouvements intramoléculaires rapides peuvent

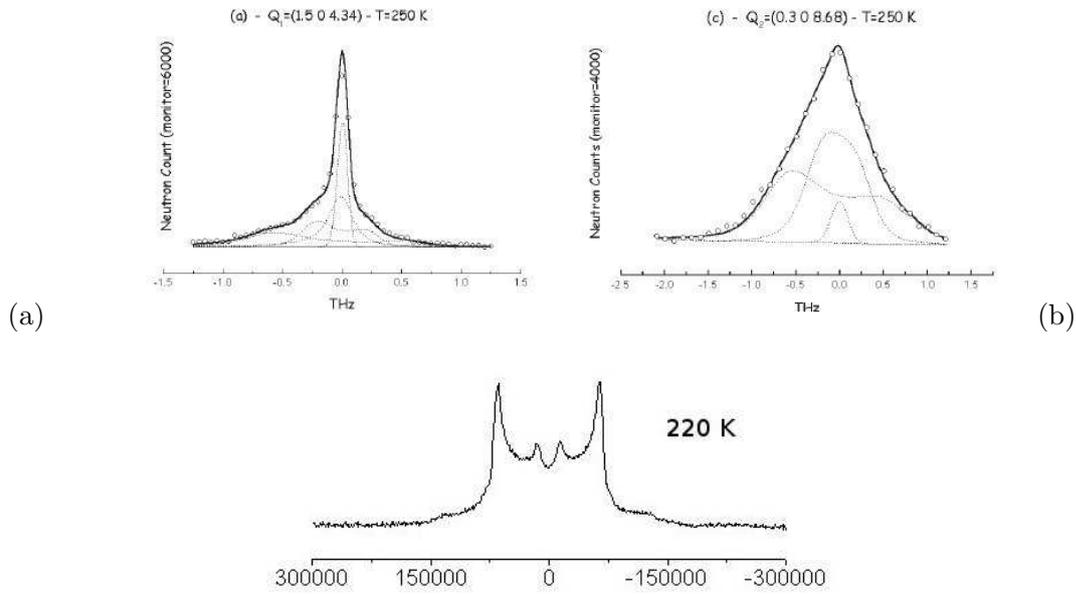


FIGURE 3.3 – (a) Scans à Q constant sur un monocristal de $C_{19}D_{40}/urée - d_4$, sur les deux premiers plans de diffusion diffuse de type "d". (b) Spectres RMN 2H du triphenyl phosphite perdeutééré (TPP- d_{15}) dans la phase liquide surfondue à 220 K.

être mis en évidence par RMN du 2H dans des amorphes moléculaires [130]. Ces distributions révèlent ainsi indirectement des hétérogénéités prononcées, liées aux phénomènes coopératifs dynamiques.

3.2 Nanoconfinement de fluides complexes

Cette dernière partie illustre mes activités de recherche les plus récentes, et qui s'inscrivent dans le cadre de la thématique "Nanoconfinement de fluides complexes" de l'institut de physique de Rennes. Au sein de cette thématique, je développe une activité s'ouvrant, au delà de la physique des solides, à de nouvelles problématiques soulevées par le comportement radicalement nouveau de liquides vitrifiables ou plus généralement de la matière molle piégée par un confinement nanométrique. Bien que représentant une rupture thématique majeure dans mon parcours personnel, c'est pourtant dans l'analyse expérimentale de ces nouvelles questions que prend tout son sens la connaissance approfondie des relations étroites entre propriétés dynamiques et structurales locales des matériaux moléculaires que j'ai pu acquérir au cours de mes expériences de recherche précédentes.

Partant des connaissances relativement abouties sur les liquides simples confinés (c.f. introduction 1.2.1), notre approche vise à présent à élargir l'étude expérimentale du nanoconfinement à des fluides plus complexes. Outre la pertinence de ces derniers au vu de l'explosion récente des applications les utilisant dans les domaines des nano- et biotechnologies (nanofluidique, laboratoires sur puce) [30, 81, 104, 121], ils sont également de plus en plus utilisés comme vecteurs de synthèse de nouveaux objets (nanofils magnétiques, nanotubes polymères conducteurs ... [58, 139, 187]) et soulèvent de nouvelles questions fondamentales importantes. Des mélanges

biologiques aux phases mésogènes thermo- ou lyotropes, ces fluides complexes présentent très souvent en volume des diagrammes de phase et d'états hors-équilibre très riches. Sous confinement, les paramètres d'ordre pilotant les transitions entre ces états peuvent se coupler fortement à la topologie ou aux détails de l'interface imposée par le milieu confinant, et révéler alors des comportements totalement nouveaux.

C'est dans ce cadre général que se situe actuellement notre activité au sein de l'équipe "Nanoconfinement de fluides complexes". Afin d'ouvrir vers des analyses résolues des propriétés anisotropes des phases confinées nous nous sommes particulièrement intéressés à la forme colonnaire du silicium poreux (SiP), qui est obtenu par une attaque électrochimique d'un wafer de Si cristallin dans une solution aqueuse d'acide fluorhydrique et d'éthanol [77]. La couche obtenue présente une topologie non-interconnectée de pores, macroscopiquement orientés perpendiculairement à la surface du wafer, de diamètre moyen env. 8 nm [26] et de longueur pouvant atteindre plusieurs centaines de microns (fig. 3.4).

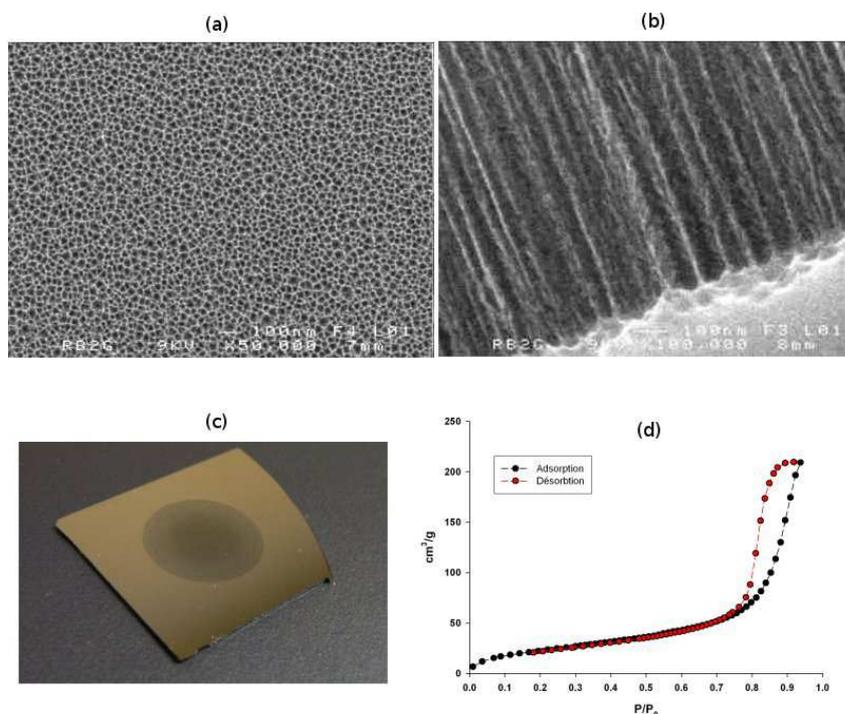


FIGURE 3.4 – (a) image MEB de dessus et (b) image MEB de côté d'une couche de silicium poreux. (c) Photographie d'un wafer présentant une couche poreuse (disque noir). (d) Isothermes d'adsorption et de désorption d'azote mesurés sur du silicium poreux [26].

Cette anisotropie spécifique permet la mise en oeuvre d'expériences en ayant une connaissance précise de l'orientation du wafer par rapport à un référentiel de laboratoire (faisceau incident, champ magnétique...), et d'éviter ainsi une moyenne de poudre inévitable avec d'autres matériaux poreux anisotropes comme les MCM ou SBA.

Dans un premier temps (partie 3.2.1), je vais présenter les effets de confinement observés sur quelques propriétés dynamiques originales de mélanges binaires formateurs de verre. Dans un second temps (partie 3.2.2), je présenterai quelques résultats illustrant les effets structuraux dans une phase smectique confinée soumise à un désordre gelé *anisotrope*. Enfin, l'essentiel de l'analyse de la dynamique moléculaire (et de ses hétérogénéités) associée à cette mise en ordre

smectique sous confinement sera présentée (partie 3.2.3).

3.2.1 Binaires bioprotecteurs confinés

Un des résultats marquants obtenus sur les liquides simples confinés est que les propriétés moyennes comme la densité ou dynamiques comme la diffusivité deviennent fortement hétérogènes dans des pores de taille nanométrique (c.f. figure 1.4). Supportées par de nombreuses simulations de dynamique moléculaire *all-atoms*, ces observations remettent en cause la validité des descriptions faites par des outils adaptés aux milieux continus [109, 73]. Les fluides confinés d'intérêt biotechnologiques sont très souvent des mélanges, ce qui ajoute une complexité supplémentaire très importante. Pour des mélanges homogènes en volume, la concentration peut par exemple subir des fluctuations locales, au même titre que la densité dans les liquides simples (c.f. figure 3.5). Certains binaires peuvent également présenter une lacune de miscibilité et ainsi devenir sous confinement extrêmement sensibles à la topologie du milieu poreux, qui peut induire des effets de désordre gelé, ou des démixions nanostructurées (voir en introduction la partie 1.1.2, et en perspectives la partie 4.1.2).

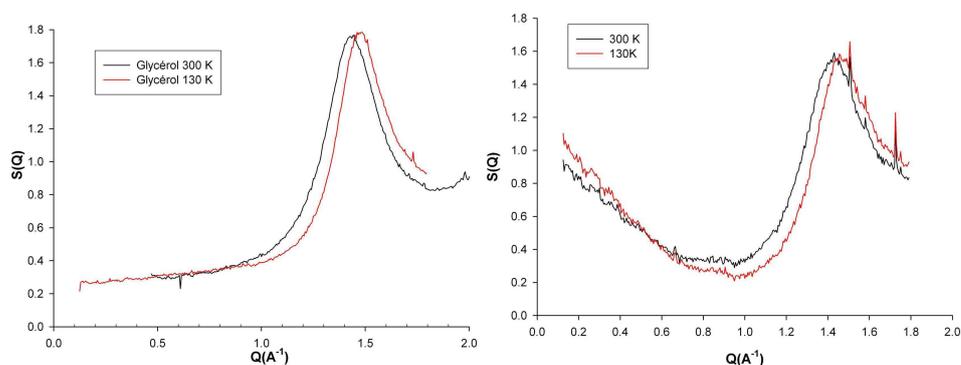


FIGURE 3.5 – Diffraction de neutrons sur des solutions bioprotectrices en volume [24]. **à gauche :** Facteur de structure du glycérol pur. **à droite :** Facteur de structure d'une solution de 30% en poids de tréhalose dans du glycérol. La remontée du signal aux petits angles est due à la présence de fluctuations de concentration dans la solution

Les solutions de disaccharides figurent parmi les systèmes bioprotecteurs dont les propriétés fondamentales ont été les plus étudiées en volume [9, 10, 22, 34, 46, 57, 62, 147, 216]. La nature fortement associée de ces solutions (par réseau de liaisons hydrogène), ainsi que le caractère vitreux de leur dynamique ont souvent été mis en avant comme des paramètres clef du mécanisme de bioprotection. Parmi l'ensemble des sucres étudiés, le *tréhalose* semble posséder des qualités bioprotectrices exceptionnelles. Dans la partie 2.1, nous avons ainsi montré que la structure locale du verre de tréhalose pur présente des caractéristiques très particulières, liées à la présence d'une large distribution de conformations. *In vivo*, le mécanisme de biopréservation doit de plus intervenir dans des environnement cellulaires encombrés [195], au sein de solutions souvent interfaciales [163], pour lesquelles le confinement spatial à l'échelle nanométrique devient un paramètre déterminant. L'étude détaillée des effets de confinement (dans du silicium poreux) sur des solutions tréhalose/glycérol a fait l'objet d'une thèse de doctorat dirigée au sein de l'équipe [24].

L'analyse par diffusion incohérente de neutrons (dans une fenêtre proche de la nanoseconde) a permis de séparer clairement les effets antagonistes du sucre (ralentissement marqué) des

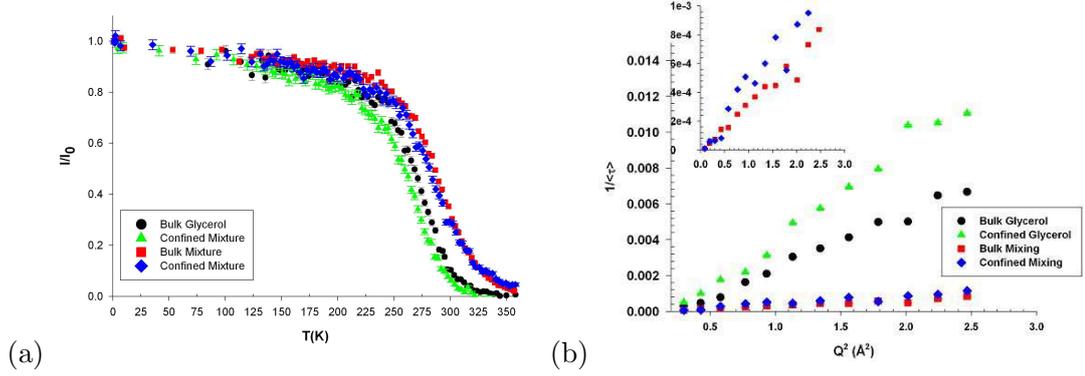


FIGURE 3.6 – Diffusion quasiélastique de neutrons (backscattering) sur des solutions bioprotectrices. (a) Scans élastiques. (b) Temps de corrélation moyen extrait des spectres quasiélastiques à 310 K.

effets de confinement (accélération) sur les paramètres moyens qualifiant la dynamique de telles solutions (figure 3.6, tableau 3.1).

| | Glycerol | Glycerol confiné | Solution | Solution confinée |
|---|----------|------------------|----------|-------------------|
| β | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.4 |
| $\langle D \rangle (10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1})$ | 5.0 | 7.6 | 0.52 | 0.77 |

TABLE 3.1 – Coefficient de diffusion moyen et exposant de Kohlraush extraits de l’affinement des données de diffusion quasiélastique de neutrons à $T = 310$ K sur du glycérol et une solution à 20% en poids de tréhalose dans du glycérol.

Comme il est d’usage pour les systèmes formateurs de verre, les fonctions intermédiaires de diffusion des solutions peuvent être affinées par des fonctions exponentielles étirées de Kohlraush ($\exp[-(DQ^2t)^\beta]$), dont les paramètres à 310 K sont listés dans le tableau 3.1. L’ajout de sucre ainsi que le confinement ont tous deux tendance à abaisser la valeur de l’exposant β , et ce de manière additive. Cet abaissement peut s’interpréter comme une augmentation de l’hétérogénéité de la dynamique moléculaire. En revanche, la raison fondamentale pour laquelle le confinement résulte dans ce cas en une accélération moyenne de la dynamique reste encore aujourd’hui à clarifier, aucune tendance nette ne se dégageant encore à ce jour qui permettrait de rationaliser les observations rapportées sur de nombreux systèmes [6]. Il apparaît donc d’autant plus nécessaire de combiner un nombre suffisant de techniques expérimentales aux fenêtres dynamiques complémentaires (résonance magnétique, relaxation diélectrique, simulation de dynamique moléculaire), afin de qualifier précisément les liens entre confinement, dynamique vitreuse et éventuellement piégeage hors-équilibre de tels mélanges.

3.2.2 Structure de cristaux liquides nanoconfinés

Depuis les travaux pionniers sur les cristaux liquides smectiques confinés à l’échelle nanométrique dans des matériaux isotropes comme les aérogels ou aerosils [17, 136], un intérêt grandissant a été porté à l’utilisation de matériaux aléatoires anisotropes [140, 75]. De telles géométries nouvelles sont en effet susceptibles de permettre de découpler les effets de désordre gelé sur les

paramètres d'ordres nématique d'une part, et smectique d'autre part [170]. Dans ce but, une solution proposée par Leheny et collaborateurs a été de contraindre des suspensions d'aérosols sous cisaillement statique, obtenant ainsi un désordre anisotrope non systématiquement gelé [140]. Notre contribution a consisté à réaliser un désordre gelé anisotrope en tirant parti à la fois de la topologie quasi unidimensionnelle des pores du SiP, ainsi que de l'irrégularité prononcée de leur surface interne, se couplant aléatoirement au champ d'ancrage du cristal liquide confiné [89].

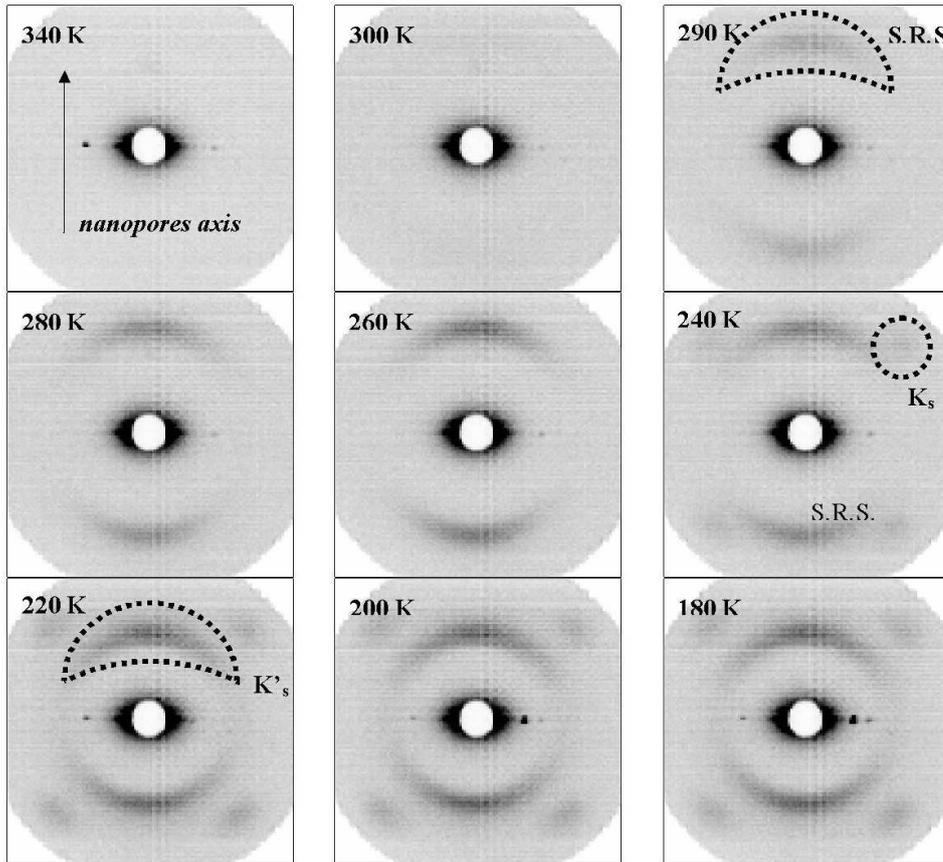


FIGURE 3.7 – Diagrammes de diffraction de neutrons aux petits angles du 8CB confiné dans du silicium poreux, en fonction de la température.

La figure 3.7 présente l'évolution en température des pics de Bragg d'un cristal liquide modèle confiné (4-octyl-4'-n-cyanobiphenyl, 8CB) observés par diffraction de neutrons aux petits angles. Un pic diffus apparaît en dessous de 300 K témoignant de l'émergence de corrélations smectiques. Ce pic ne se présente pas sous la forme d'un anneau complet caractéristique du cristal liquide en volume, mais voit son intensité concentrée selon des vecteurs de diffusion alignés avec l'axe des canaux du silicium poreux. Une telle observation démontre l'existence d'un couplage fort entre l'anisotropie de la phase confinée et la topologie 1D du milieu poreux. Une analyse précise de la forme de ce pic de Bragg par diffraction de neutrons (sur spectromètre deux axes) révèle que les corrélations smectiques restent à courte portée sur tout leur domaine d'existence, et que le facteur de structure peut être décrit par la somme de deux termes (eqn. 1.1) : l'un d'origine thermique (forme identique à celle d'un pic smectique mesuré sur un échantillon en volume), l'autre ayant la forme caractéristique induite par des effets de désordre gelé [17, 172]. Dans le cas

du SiP, l'amplitude du *désordre gelé anisotrope* apparaît grande [89], et on peut ainsi s'attendre à des effets spécifiques non pris en compte dans les cadres théoriques disponibles actuellement [173].

À plus basse température, ce pic smectique disparaît au moment de la cristallisation, qui se produit en plusieurs étapes vers des phases (K' , K'_s) qui diffèrent de la phase stable (K) du 8CB en volume (c.f. fig 3.7), et présentant elles aussi des orientations préférentielles par rapport à l'axe des pores [87]. Le nanoconfinement anisotrope promeut ainsi à basse température la stabilisation de phases nouvelles ou métastables du fluide en volume. Il fait également disparaître la transition de phase *nématique*→*smectique*, au profit d'une mise en ordre à courte portée, dont le domaine d'existence est lui aussi très largement étendu (les températures de cristallisation étant abaissées de près de 50 K), et dont les longueurs de corrélation restent toujours finies (nanométriques) [87, 89].

3.2.3 Hétérogénéités dynamiques et ordre local

Ces effets de désordre gelé sur la mise en ordre smectique résultent donc en un ordre statique local de courte portée ($\xi_{stat} < 12$ nm dans le cas du 8CB/SiP), mais dont la nature et la longueur de corrélation ξ_{stat} est bien identifiée (et mesurable). Cette situation contraste avec le cas des liquides plus simples, ou formateurs de verre, pour lesquels cet ordre local n'est ni de nature translationnelle ni de portée suffisante pouvant donner une signature non ambiguë en diffraction. Le nanoconfinement des cristaux liquides offre ainsi une opportunité unique d'analyser la dynamique moléculaire d'un système dont les corrélations statiques à courte portée croissent de manière connue lorsque la température décroît. Alors que la mise en évidence d'une telle relation dans des liquides surfondus n'est pas encore tranchée aujourd'hui, l'étude des cristaux liquides nanoconfinés peut apporter un éclairage nouveau. Des similitudes étonnantes ont en effet récemment mis en évidence entre la dynamique moléculaire de mésogènes à l'approche de la transition *isotrope*→*nématique* (fluctuations du paramètre d'ordre orientationnel) et les liquides surfondus à l'approche de la transition vitreuse (relaxation structurale α) [29]. Une telle évidence expérimentale permet d'envisager une description unifiée de l'hétérogénéité d'une dynamique moléculaire (longueur caractéristique ξ_{dyn}) pilotée par un couplage avec l'ordre local (de taille caractéristique ξ_{stat}). Une telle tentative d'unification a été proposée dans le cadre de la théorie de couplage de modes [28].

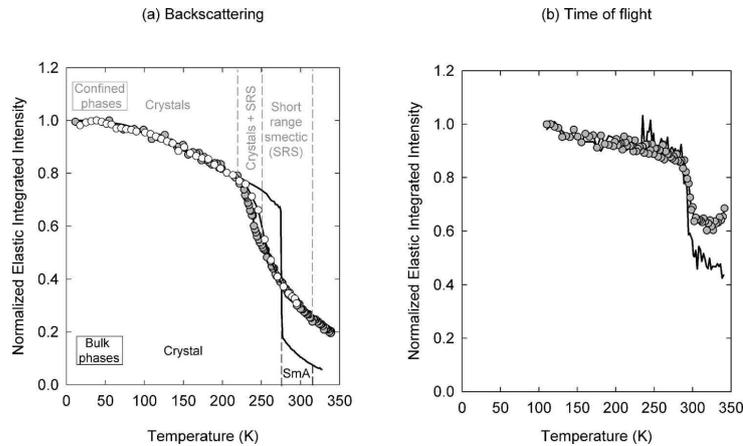


FIGURE 3.8 – Scans élastiques mesurés par diffusion incohérente de neutrons par rétrodiffusion (a) ou temps de vol (b).

Dans le cas du 8CB confiné dans SiP, la dynamique semble suivre le même comportement continu que la longueur de corrélation statique (figure 3.8), suggérant une généralisation possible de ce point de vue dans le cas d'une phase smectique à courte portée [88].

Dynamique moléculaire du 8CB en volume

Les cristaux liquides présentent un autre avantage majeur par rapport aux liquides surfondus, qui facilite grandement l'analyse de leur dynamique moléculaire. Dans le cas des formateurs de verre, le recouvrement fréquentiel des processus diffusionnels et réorientationnels, ainsi que leur hétérogénéité intrinsèque résulte en des fonctions de corrélation dynamiques de formes complexes, le plus souvent décrites par des lois semi-empiriques comme celle de Korlrausch ($f(t) \propto \exp[-(\frac{t}{\tau})^\beta]$). En revanche, les cristaux liquides présentent le plus souvent un découplage des différents processus, permettant une description en termes de modes de relaxation (diffusion translationnelle, rotations et librations moléculaires...). En conséquence, il a été possible pour de nombreux cristaux liquides de donner une image claire de cette dynamique moléculaire, la diffusion quasiélastique de neutrons jouant dans ce cas particulier un rôle souvent essentiel [55, 98, 122, 153]. Enfin, cette décomposition en modes simples, dans l'espace direct, permet également de proposer des lois analytiques réalistes [207, 132], ouvrant la voie à la compréhension de la dynamique moléculaire des cristaux liquides dans des environnements plus complexes.

Malgré cette abondante littérature, la dynamique individuelle des cyanobiphényles a été relativement peu étudiée [122]. Afin de comprendre le comportement dynamique du 8CB confiné dans le silicium poreux, la connaissance de ses propriétés dynamiques en volume est indispensable. Nous avons ainsi étudié cette dynamique par diffusion quasiélastique de neutrons sur une large gamme de temps de relaxation (> 3 décades), en combinant des données acquises sur des spectromètres à temps de vol et à rétrodiffusion (fig. 3.9) [132].

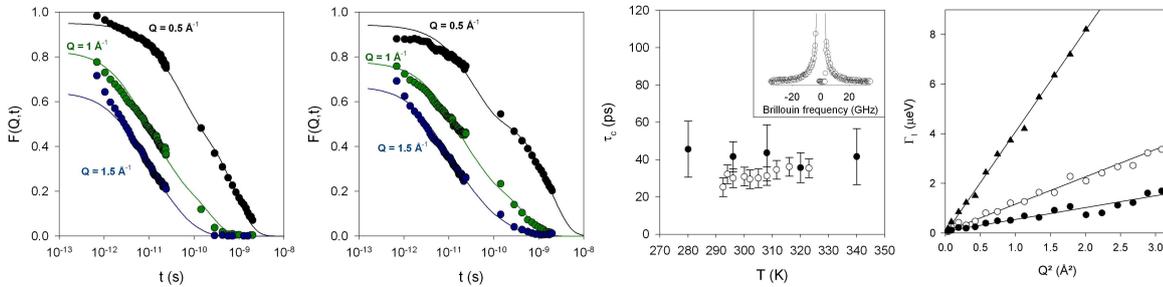


FIGURE 3.9 – (a) et (b) : Fonctions intermédiaires de diffusion incohérente de neutrons mesurées à 320 K et 296 K sur le 8CB en volume. (c) Temps de relaxation rotationnel mesuré par diffusion de neutrons et diffusion Brillouin. (d) Dépendance spatiale de la largeur quasiélastique en rétrodiffusion (mode diffusionnel) [132].

Dans la gamme de temps considérée, deux modes essentiels dominent clairement la dynamique du cristal liquide de la phase isotrope jusqu'à la cristallisation : la diffusion rotationnelle uniaxiale rapide (≈ 10 ps), et la diffusion translationnelle lente (\approx quelques ns). Les temps caractéristiques associés à ces deux processus et mesurés par diffusion de neutrons sont en excellent accord avec d'autres techniques comme la diffusion de la lumière [131], ou la résonance magnétique à gradients de champ pulsés [59]. L'ensemble des fonctions de diffusion intermédiaires peuvent ainsi être décrites en première approximation par un modèle *analytique* très simple [132] :

$$f_{bulk}(Q, t) = \exp(-Q^2 \langle u_{vib}^2 \rangle) f_{rot}(Q, \tau_c, t) \exp(-DQ^2 t) \quad (3.1)$$

Un simple facteur Debye-Waller (déplacement carré moyen effectif $\langle u_{vib}^2 \rangle$) permet de rendre compte à la fois des vibrations rapides ainsi que d'une partie des librations et rotations associées aux degrés de liberté de la chaîne aliphatique du 8CB. La connaissance de cette forme analytique, ainsi que des valeurs des coefficients de diffusion et des temps de corrélation en volume représente un point de départ solide pour l'étude de la dynamique en milieu confiné [132].

Longueur caractéristique des hétérogénéités dynamiques

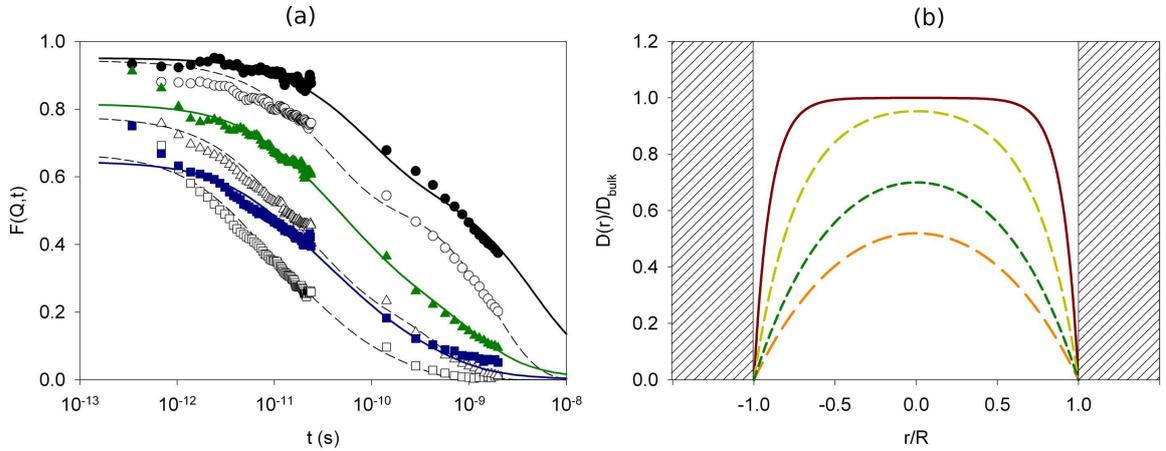


FIGURE 3.10 – (a) Fonctions intermédiaires de diffusion incohérente de neutrons du 8CB confiné dans le SiP à $T = 296$ K pour différents modules de Q . La réponse du 8CB en volume est rappelée en grisé. (b) Modèle de l'hétérogénéité spatiale des paramètres dynamiques (coefficients de diffusion translationnelle ou rotationnelle) du 8CB confiné dans le SiP [133].

Lorsque le 8CB est confiné dans le SiP, la dynamique moléculaire est globalement fortement ralentie par rapport à la phase en volume à la même température, même dans les phases isotropes et nématiques (figure 3.8). De plus, sa fonction intermédiaire de diffusion présente un étirement extrêmement important vers les temps longs (figure 3.10a). Sur l'échelle de temps de l'expérience, la dynamique moléculaire n'est plus totalement relaxée, indiquant un ralentissement très important des modes de diffusion translationnelle, mais également sensible dès les temps plus courts correspondant aux modes plus localisés. Cette situation est fortement réminiscente de l'étirement déjà observé par effet de confinement de liquides moléculaires formateurs de verre [223], ce qui suggère une origine hétérogène, la surface des pores pilotant un ralentissement des molécules interfaciales (ancrage). Un modèle simple intégrant cette hétérogénéité est présenté figure 3.10b, basé sur trois hypothèses : *i*) la dynamique de surface est beaucoup plus lente que la résolution instrumentale ($D(R) \rightarrow 0$), *ii*) elle rejoint loin de la surface celle du 8CB en volume selon une simple loi exponentielle $D(r) \propto \exp(-\frac{r-R}{\xi_{wall}})$, et *iii*) les modes de relaxation (et donc la loi locale de diffusion) restent ceux du 8CB en volume. Cette approche permet de définir une *longueur de corrélation dynamique* ξ_{wall} pouvant être évaluée à partir de l'expérience, en moyennant sur le volume de l'échantillon (équation 3.2).

$$f_{conf}(Q, t) = \frac{1}{V} \int_V f_{bulk}(r, Q, t) dV \quad (3.2)$$

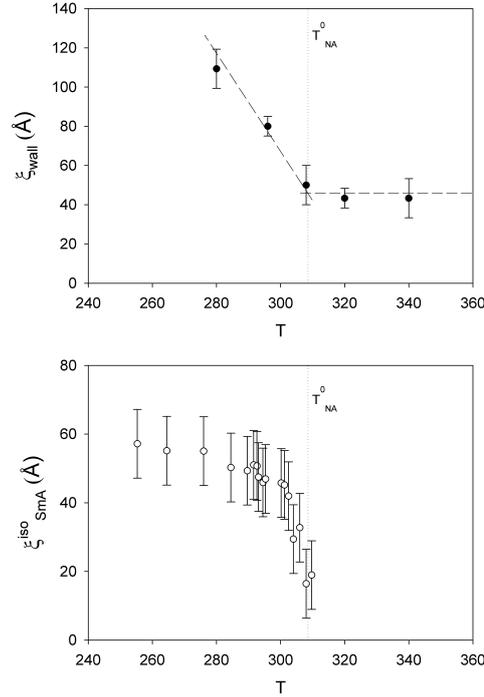


FIGURE 3.11 – Comparaison des longueurs de corrélation (a) dynamique ξ_{wall} et (b) statique ξ_{SmA}^{iso} du 8CB confiné dans le SiP

La figure 3.11 révèle que cette longueur de corrélation dynamique ξ_{wall} est constante et relativement faible à haute température (distribution bimodale des populations dynamiques), et croît de manière importante (distribution continue des paramètres dynamiques dans le pore) dans le domaine de température où les corrélations smectiques à courte portée tendent à apparaître. Cette analyse constitue ainsi la première observation directe d’une croissance d’hétérogénéités dynamiques pilotées par un ordre local statique de taille croissante ξ_{SmA}^{iso} [133]. Ce couplage entre longueurs statiques et dynamiques mesurant la persistance des effets interfaciaux dans la phase confinée est à ce jour supportée par de très récentes simulations de dynamique moléculaire menées au laboratoire sur un système modèle (de type Gay-Berne) dans le cadre d’un contrat postdoctoral du CNRS (Qing Ji [106]).

4

Perspectives

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 4.1 Perspectives à court terme | 47 |
| 4.1.1 Confinement de cristaux liquides | 47 |
| 4.1.2 Mélanges binaires bioprotecteurs | 49 |
| 4.2 Mélanges complexes nanoconfinés | 50 |
| 4.2.1 Binaires à lacune de miscibilité | 51 |
| 4.2.2 Ternaires | 52 |

Mes projets de recherche actuels s’inscrivent tout naturellement dans le cadre de la thématique ”Nanoconfinement de fluides complexes” à l’institut de physique de Rennes. Ils affirment la continuité des axes que j’ai pu développer dans les sections précédentes, à la fois thématiques (phases moléculaires complexes piégées, nanoconfinement) et méthodologiques (importance de l’approche locale). Certains d’entre eux représentent des perspectives à court ou moyen terme, dans la lignée des travaux les plus récents, et pourront se réaliser en particulier au travers de l’encadrement de thèses (étudiant : Gilbert Chahine). D’autres sont à plus longue échéance, et constituent une ouverture vers des mélanges complexes, binaires ou ternaires. L’ensemble de ces perspectives scientifiques s’articulera avec les autres volets de l’activité de l’équipe, en particulier autour des grands instruments européens (collab. Denis Morineau), et du développement de nouveaux outils de simulation de dynamique moléculaire (collab. Aziz Ghoufi). Elles s’appuient très fortement sur les possibilités offertes par de nouveaux équipements dont l’installation à l’institut de physique est portée par notre équipe de recherche (spectroscopie diélectrique, RMN solide 600 MHz, RMN à gradients de champ pulsés).

4.1 Perspectives à court terme

4.1.1 Confinement de cristaux liquides

Les projets décrits dans ce paragraphe ont été initiés dans le cadre du travail de thèse de Gilbert Chahine, entrepris depuis 2008 sous ma direction.

Jusqu’à présent, les effets de désordre gelé sur les phases smectiques confinées ont surtout été menées sur des mésogènes modèles présentant une transition *nématique* \rightarrow *smectique*, dont le caractère essentiellement second ordre est bien établi. D’autres cristaux liquides présentent

cependant des diagrammes de phase différents, comme illustré dans le cas de la famille des cyanobiphényles (nCB) (figure 4.1).

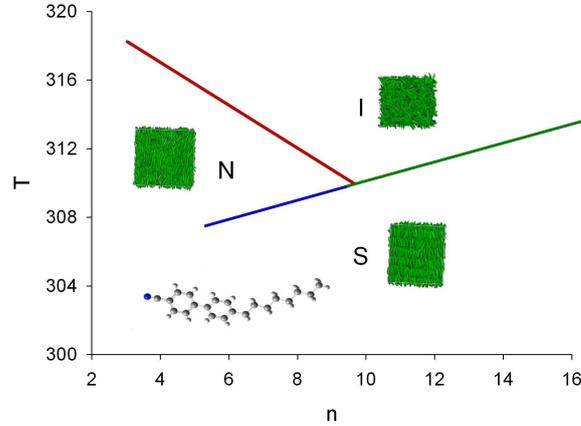


FIGURE 4.1 – Diagramme de phases schématisé de la famille des cyanobiphényles

Dans ce cas précis, une augmentation de la longueur de la chaîne aliphatique conduit à une augmentation du couplage entre les paramètres d'ordre nématiques et smectiques, induisant un caractère premier ordre de plus en plus marqué de la transition [48]. Au delà de 10 carbones, le domaine d'existence de la phase nématique disparaît, et l'ordre smectique s'établit à partir du liquide isotrope via une transition discontinue. Bien que la phase basse température reste toujours instable vis à vis de la présence de désordre gelé, le mécanisme qui mène à l'établissement de cet ordre est cette fois très différent, au moins pour la phase en volume : la transition n'est plus pilotée par les fluctuations du paramètre d'ordre, mais par un mécanisme de nucléation et croissance. On peut ainsi anticiper une modification profonde de l'importance relative des termes d'origine thermique et de désordre dans le facteur de structure du cristal liquide confiné, et s'interroger sur l'universalité des lois de scaling observées sur des transitions $N \rightarrow Sm_A$. La nature de l'interaction avec la surface peut par ailleurs de révéler de manière très originale dans ces systèmes confinés, pour lesquels des transitions d'ancrage smectiques en escalier ont été mises en évidence [102]. On peut également s'attendre à un domaine de métastabilité associé à des phénomènes d'hystérésis en température, qui n'ont jusqu'à présent jamais été observés sous confinement sur des cristaux liquides (alors qu'ils dominent d'autres transitions du premier ordre comme la condensation capillaire). L'importance des effets cinétiques pouvant par exemple mener à des coexistences de phases, reste à ce jour une question débattue [16, 174].

Un autre aspect essentiel dans ces systèmes concerne la nature de l'ordre nématique, qui n'est plus un préalable à la mise en ordre translationnelle. Jusqu'à présent, de nombreuses études ont été menées sur des composés possédant une phase nématique [41, ?, 45]. Dans le cas de transitions directes $I \rightarrow Sm_A$, on peut s'attendre à ce que la topologie, la nature de l'interaction interfaciale ainsi que la dimensionnalité du confinement puisse gagner en importance par rapport au couplage des paramètres d'ordre orientationnels et translationnels caractéristique de la phase en volume. Dans la continuité des mesures de biréfringence optique que nous avons pu mener sur les 7CB et 8CB en collaboration avec A. Kityk et P. Huber de l'université de Saarbrücken [113], l'analyse précise des ordres nématiques et paranématiques du 10CB et du 12CB pourra être menée à l'institut de physique de Rennes par résonance magnétique du 2H sur des composés sélectivement deutérés confinés dans du silicium poreux. Là encore, le caractère macroscopi-

quement anisotrope de ces matrices de confinement fournit une opportunité particulièrement favorable pour discriminer la contribution interfaciale au paramètre d'ordre nématique [41].

Enfin, il n'existe pas encore aujourd'hui de description de la dynamique moléculaire des cristaux liquides confinés acceptée par une large communauté scientifique. En volume, des similitudes frappantes entre les relaxations réorientationnelles dans les mésogènes thermotropes et dans les liquides formateurs de verre ont été récemment mis en évidence sur des systèmes présentant une transition $I \rightarrow N$. Ces observations attirent aujourd'hui une attention considérable, car elles ouvrent la voie à une meilleure compréhension des phénomènes dynamiques collectifs dans des liquides complexes [28, 29, 35, 36]. Elles offrent également un point de vue nouveau sur le caractère vitreux des relaxations très souvent observé sur les cristaux liquides confinés [7, 74], en particulier celui associé aux fluctuations collectives en présence de désordre gelé [17]. Nous avons également pu montrer que les concepts d'hétérogénéités dynamiques propres aux liquides formateurs de verre s'avèrent également pertinents pour décrire les étirements observés des fonctions réponse des phases smectiques confinées (c.f. partie 3.2.3) [133]. Toutefois, ces questions restent là encore totalement ouvertes dans le cas des cristaux liquides confinés ne présentant pas de phase nématique stable, et pour lesquels il semblerait que l'ensemble des relaxations observées conservent un caractère essentiellement Arrhénien [74]. Dans un premier temps, une étude systématique de la dynamique moléculaire du 10CB et 12CB confinés pourra ainsi être réalisée grâce à l'installation d'un nouvel équipement de spectroscopie diélectrique très large bande à l'institut de physique de Rennes, donnant ainsi l'opportunité d'analyser plus finement la contribution des modes interfaciaux [74]. En parallèle, certains aspects de la dynamique collective de ces mêmes systèmes perdeutériés pourront être abordés par diffusion cohérente de neutrons sur spectromètre *spin-écho*, dans le cadre de la thèse de Gilbert Chahine, en collaboration avec le CEA de Saclay.

4.1.2 Mélanges binaires bioprotecteurs

Au delà des travaux menés dans le cadre de la thèse de Rémi Busselez (c.f. section 3.2.1), la compréhension détaillée de l'influence du confinement sur la dynamique vitreuse de binaires bioprotecteurs passe par une analyse complète des réponses aux grandes échelles de temps, accessibles par exemple aux techniques de calorimétrie ou de résonance magnétique.

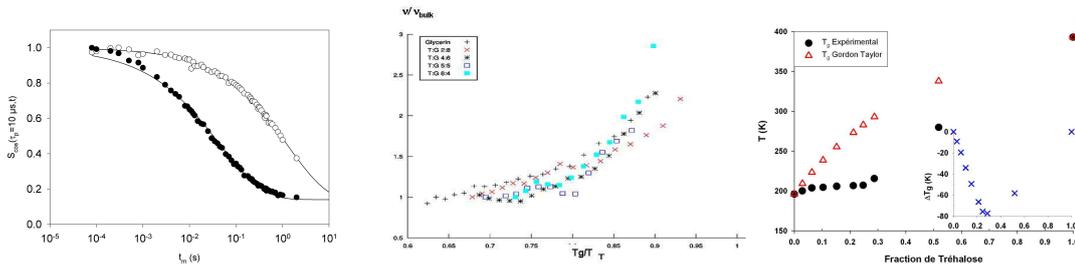


FIGURE 4.2 – (a) Fonctions de corrélation réorientationnelles du glycérol en volume (points blancs) et confiné dans du silicium poreux (points noirs) mesurés par RMN du 2H (échos stimulés) à 210 K. (b) Rapport des fréquences moyennes associées à la relaxation structurale du glycérol en volume et confiné (coll. R. Pelster, Saarbrücken). (c) Température de transition vitreuse des mélanges tréhalose-glycérol en fonction de leur concentration [82, 24].

Ainsi, des méthodes d'échos stimulés par RMN du 2H pourront être développées au labo-

ratoire [67], afin de caractériser la dynamique rotationnelle lente (dans la fenêtre de la ms) des solutions confinées. Des mesures préliminaires (c.f. figure 4.2a) montrent que le confinement induit une accélération moyenne de la dynamique mesurée à T_g+20 K. Cet effet d'accélération est beaucoup plus marqué que ce qui a été observé à haute température par diffusion de neutrons. Cette amplification des effets de confinement à l'approche de la transition vitreuse est aussi observé par spectroscopie diélectrique (mesures réalisées en collaboration avec Rolf Pelster de l'université de Saarbrücken, c.f. figure 4.2b). Un important travail reste à faire afin de comprendre en détail les raisons d'un tel effet sur la dynamique des solutions binaires à l'approche de leur transition vitreuse. Un des points importants semble être l'asymétrie des interactions solvant-solvant et soluté-solvant, qui témoigne du caractère fortement non idéal de ces solutions bioprotectrices, ainsi que le révèle indirectement l'écart de la T_g du mélange par rapport à la loi de Gordon-Taylor (figure 4.2c) [82, 24]. L'analyse systématique d'une gamme importante de concentrations devra être engagée afin de préciser ce point. L'étude des solutions fortement concentrées en sucre, dont l'action bioprotectrice semble présenter des singularités [57], font actuellement l'objet d'une collaboration initiée avec le groupe de Salvatore Magazù (Milan). En outre, les conséquences du confinement sur la densité du mélange ainsi que le rôle de l'interface sur l'homogénéité de ses propriétés structurales et dynamiques pourront être sondés en jouant sur la nature de l'interaction interfaciale, par traitement ou fonctionnalisation chimique (hydrophile/hydrophobe, greffage de fonctions d'affinité sélective avec l'un des constituants du mélange). Les techniques de résonance magnétique à gradients de champ pulsés permettront en outre d'étendre de manière considérable la gamme de vecteurs de transfert sur lesquels la dynamique translationnelle des binaires pourra être sondée [67, 215].

4.2 Mélanges complexes nanoconfinés

Il émerge à l'heure actuelle une tendance prononcée à la réduction de la taille des dispositifs de détection ou de manipulation des fluides biologiques, dans les domaines de l'imagerie [152], de la prospective pharmaceutique [42] ou même de la médecine [208]. Pour le design de tels composants, les potentialités des nanostructures hybrides poreux-organiques (fig. 4.3) attirent actuellement une attention considérable dans un nombre croissant de domaines d'application allant de l'électronique [39, 1], l'optique [225, 212], ou la nanofluidique [61, 2]. Dans l'écrasante majorité des cas, les fluides impliqués dans la réalisation ou l'utilisation de ces systèmes sont des mélanges complexes, dont il convient de maîtriser le comportement dans des environnements restreints.

Un axe de recherche que je propose de développer vise ainsi à étudier les effets du confinement sur des binaires ou des ternaires modèles, dont les propriétés sont représentatives des problématiques fondamentales soulevées par certaines de ces applications. Dans un premier temps, ce projet pourra se focaliser sur l'analyse du comportement de mélanges binaires qui, contrairement aux solutions bioprotectrices formatrices de verre et miscibles en toutes proportions présentent des domaines de démixion en température. Dans un second temps, les nouvelles questions spécifiques soulevées par l'ajout d'un troisième constituant pourront être étudiées. Il pourra s'agir par exemple d'analyser les mécanismes de la fonction bioprotectrice de solutions confinées en présence de macromolécules biologiques. Dans ce cas, le couplage entre le caractère multiéchelle de tels ternaires avec la topologie du milieu poreux pourra être abordé. Les effets du confinement sur le couplage entre la dynamique du solvant et les caractéristiques de la transition de repliement - dénaturation de protéines simples pourront également être analysés. En parallèle, la question fondamentale du comportement sous confinement de telles transitions pilotées par

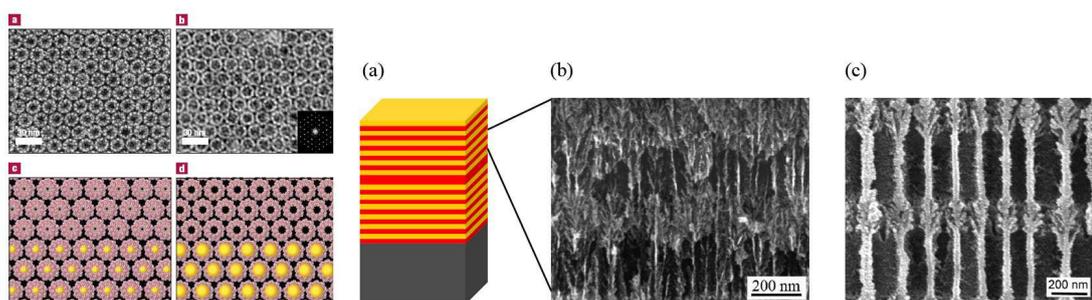


FIGURE 4.3 – (a) Réseau ordonné de complexes chaperons et modélisation de son couplage avec des quantum dots d'or [152]. (b) Microcavités optiques à base d'une alternance de silicium micro- et mésoporeux fonctionnalisées par des cristaux liquides [212].

l'entropie pourra être étudiée sur des systèmes ternaires modèles.

4.2.1 Binaires à lacune de miscibilité

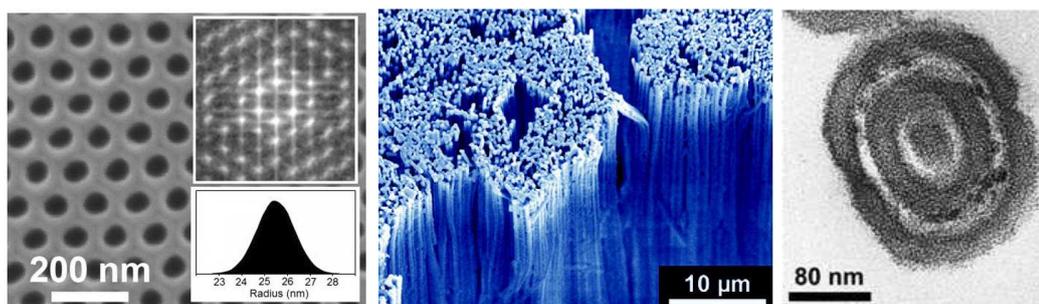


FIGURE 4.4 – (a) Image MEB de la surface d'une membrane d'alumine poreuse [41]. (b) Nanotubes cristaux liquides [188] et (c) nanobaguettes de PS- β -PMMA démixés dans une résine epoxy [191] tous deux obtenus par méthode template.

Ces dernières années, le développement des méthodes *template* a permis de maîtriser la synthèse d'une variété grandissante de nanotubes organiques fonctionnels, allant des polymères [58, 187] aux cristaux liquides (figure 4.4) [188]. Très récemment, l'utilisation de mélanges binaires a ouvert la voie à l'obtention de nouveaux nanoobjets composites [178]. D'un point de vue fondamental, l'élément clef permettant le design final de ces nanoobjets réside dans la possibilité d'initier la séparation de phase du binaire confiné dans le template, de manière à obtenir une nanostructuration contrôlée.

Ce mécanisme repose entièrement sur la démixion d'un mélange sous confinement, et peut donc être fortement influencé par la nature de l'interaction de surface, ou la topologie du poreux. Par opposition aux milieux poreux isotropes et interconnectés où les effets de désordre gelé peuvent dominer et influencer les propriétés dynamiques de la solution au point d'empêcher la démixion (c.f. partie 1.2.2), les templates à topologie fortement anisotrope et unidimensionnelle (comme les membranes d'alumine Anopore^(R)) semblent favoriser des interfaces nettes entre les phases séparées, menant à des structures en "bouchon", en nanotubes ou en "capsules" (c.f. figure 4.5).

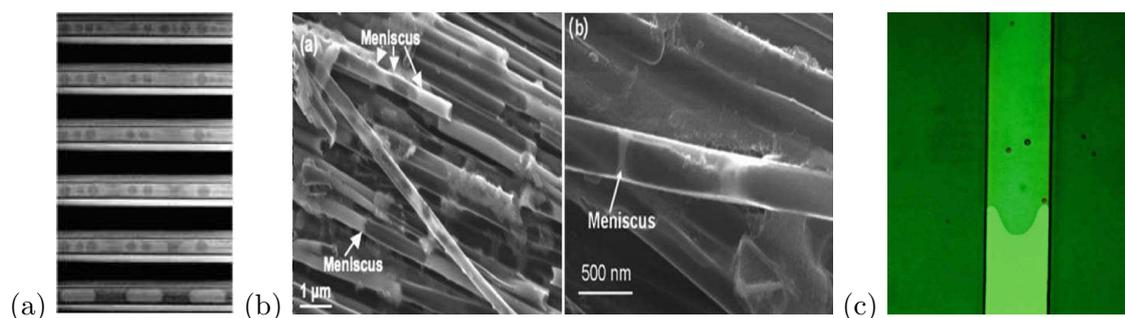


FIGURE 4.5 – Etapes de formation de morphologies de type « bouchon » dans (a) des solutions aqueuses confinées dans des capillaires de $250\ \mu\text{m}$ [201], ou (b) dans des cristaux liquides nématiques confinés dans des nanopipes de carbone ($\phi \approx 200\ \text{nm}$) [183]. (c) Ménisque de front d'un "bouchon" d'eau dans un nanocanal de $100\ \text{nm}$ de haut [61].

Jusqu'à présent, la taille la plus basse des structures obtenues par mouillage de templates reste de l'ordre de $20\ \text{nm}$, alors que des effets exacerbés sont attendus pour des diamètres plus petits [58]. Descendre en dessous de cette limite implique une meilleure compréhension des mécanismes de la transition de démixion sous confinement dans des pores de très petite taille. D'un point de vue formel, les matrices colonnaires d'alumine ou de silicium poreux constituent des réalisations particulièrement représentatives du modèle de démixion en pore unique (*single pore model*, c.f. partie 1.2.2 et références [69, 141, 142, 156]). Elles donnent ainsi une opportunité d'analyser les nanostructures obtenues ainsi que leurs cinétiques de formation.

Dans le cadre d'un projet en collaboration avec l'institut des Matériaux de Nantes (J.-L. Duvail), et financé par le centre de compétences *C'Nano Nord-Ouest*, nous proposons de réaliser une telle étude sur des solutions aqueuses binaires modèles (eau/triéthylamine, eau/acide isobutyrique). La nature des nanostructurations éventuelles après démixion dans des membranes d'alumine poreuse pourront être étudiées par diffusion de neutrons aux petits angles [180], et certains aspects dynamiques comme l'autodiffusion moléculaire à l'approche de la transition pourront également être abordés par RMN à gradients de champ pulsés [204]. Dans un second volet de ce projet, l'objectif sera d'évaluer la possibilité de réaliser des nanoobjets à partir des nanostructures obtenues. Dans ce but, une des premières voies que nous explorerons consistera à inclure un monomère fonctionnel présentant une forte affinité pour l'un des constituants du mélange, et dont la polymérisation peut être initiée après démixion dans le template.

4.2.2 Ternaires

Le projet détaillé dans le paragraphe précédent illustre l'intérêt de prolonger notre travail par l'évaluation de mélanges ternaires confinés. Un autre exemple qui en souligne l'importance, et dont la problématique prolonge les études que nous avons menées sur les binaires bioprotecteurs (partie 3.2.1) concerne la nature de la transition de *repliement-dénaturation* d'une protéine en solution et en environnement restreint. La compréhension des mécanismes d'une telle transition *in vivo* est un problème extrêmement difficile, car il fait intervenir une hiérarchie de processus dynamiques hors équilibre, de caractère hétérogène (dynamique "vitreuse"), dissipatif, parfois irréversibles, et fortement couplés à l'état thermodynamique et à la dynamique moléculaire du solvant [196, 92, 91]. L'étude des processus physico-chimiques gouvernant la dynamique de dénaturation des protéines dans des solutions en volume suscite actuellement un grand nombre

d'études expérimentales [218, 148, 96]. Le rôle du solvant, en particulier celui des couches d'hydratation de la macromolécule dans les solutions aqueuses fait l'objet d'une attention particulière : l'influence d'une possible transition *fragile - fort* dans cette couche fait l'objet de controverses très récentes [85, 149, 161, 206].

Depuis la découverte d'un mécanisme de repliement intracellulaire assisté par des complexes macromoléculaires dits "chaperons" [95], le confinement spatial est apparu comme un paramètre essentiel favorisant la stabilisation des conformations protéiques natives (figure 4.6).

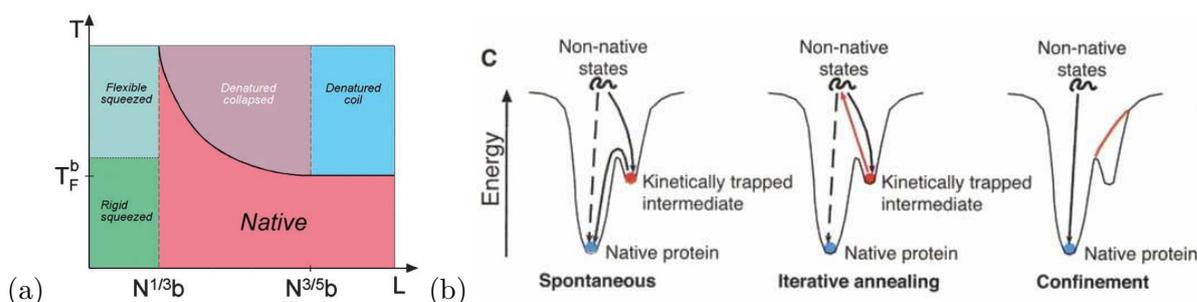


FIGURE 4.6 – (a) Stabilisation par confinement d'une conformation protéique native [195]. (b) Mécanisme de repliement protéique assisté par confinement dans un chaperon moléculaire [95].

De récents modèles thermodynamiques [222] ou simulations [145, 194] ont cherché à discriminer les rôles relatifs de l'*encombrement cellulaire* et du *confinement* dans les mécanismes permettant à la fois d'accélérer le repliement tout en évitant l'aggrégation. Il en ressort clairement que les effets de taille finie, assistés des le couplage avec le solvant, permettent de moduler suffisamment le paysage énergétique de la protéine pour annuler les barrières énergétiques entre états intermédiaires (figure 4.6). Même si les études expérimentales qui pourraient vérifier ces prédictions restent à ce jour peu nombreuses [64], un tel résultat a une portée générale indéniable, car il minimise l'importance des aspects dissipatifs ou hors-équilibre (par exemple médiés par l'hydrolyse de l'ATP), et présente la transition de *repliement-dénaturation* comme essentiellement pilotée par des *effets entropiques* [203, 194].

Cette dernière remarque ouvre la voie à une approche "piétonnière" de telles problématiques dans des mélanges ternaires biologiques, en se focalisant sur des systèmes modèles, dans le but d'étudier les effets génériques du confinement nanométrique sur une transition de phase pilotée par l'entropie. Dans ce cadre général, je propose deux axes principaux de recherche : le premier, exploratoire, vise à étudier les propriétés structurales et de transport à l'équilibre de solutions simples confinées (eau/sucre/protéine ou glycerol/sucre/protéine). Le choix du système sera guidé par sa simplicité, la bonne connaissance existant dans la littérature sur ses solutions en volume, ainsi que sa correspondance de taille avec le milieu poreux (lysozyme, cytochrome C...). Ces données sont essentielles pour discriminer les rôles joués par le solvant et par les effets interfaciaux sur la dynamique de la protéine. Le second, plus fondamental, aura pour objet de comprendre les effets de confinement sur des modèles de transitions pilotées par l'entropie, comme par exemple les transitions de *fusion inverse* dans des ternaires moléculaires simples.

Des systèmes multiéchelles

Le premier axe pourra être abordé en cherchant à discriminer les propriétés structurales et dynamiques qui sont pilotées par le couplage de la macromolécule avec le solvant d'une part, et celles qui le sont par son couplage avec la topologie du milieu poreux d'autre part. Cette

approche nécessite de tenir compte de la nature intrinsèquement multiéchelle du système qui fait intervenir des longueurs caractéristiques distribuées de quelques nanomètres (hétérogénéités du solvant, couches interfaciales) à plusieurs microns selon la géométrie de confinement (formation de clusters, topologie du pore).

D'un point de vue structural, il sera essentiel de déterminer l'importance de *l'agrégation* macromoléculaire, expression ultime des hétérogénéités de concentration dans des systèmes présentant des distributions de taille importantes [189]. Cette étude pourra par exemple être menée par diffusion de neutrons aux petits angles, sur des échantillons dont la géométrie poreuse sera contrôlée (membranes d'alumine ou track-etched), ainsi éventuellement que la nature de l'interaction interfaciale (traitement hydrophile/hydrophobe ou greffage covalent).

D'un point de vue dynamique, la nature multiéchelle du système va également nécessiter une approche expérimentale globale. Il pourra s'agir dans un premier temps d'allier spectroscopies diélectrique et quasiélastique de neutrons pour comprendre l'influence de la présence de macromolécules sur la dynamique moléculaire du solvant en environnement restreint. Jouer sur le contraste isotopique, ou sur l'apport complémentaire de la résonance magnétique peut s'avérer ici décisif, en permettant de réduire la complexité du système par la sélection d'observables partielles. Dans un second temps, je propose d'analyser plus particulièrement l'influence de la topologie du milieu poreux sur les propriétés de transport des macromolécules confinées. Il s'agira de sonder des dynamiques intervenant sur des échelles de temps plusieurs ordres de grandeur plus longues que celles caractéristiques du solvant, et pouvant se coupler très fortement à la basse dimensionalité du milieu confinant. On peut ainsi s'attendre à ce que des processus génériques *d'autodiffusion en file* s'installent, comme dans de nombreux systèmes microscopiques jusqu'à macroscopiques (figure 4.7a et b) [120, 211]. Des études comparatives dans des pores cylindriques contrôlés (aluminés, track-etched) ou de diamètres volontairement modulés à différentes échelles (figures 4.3b et 4.7c) pourront révéler l'influence de la topologie du confinement sur de tels processus.

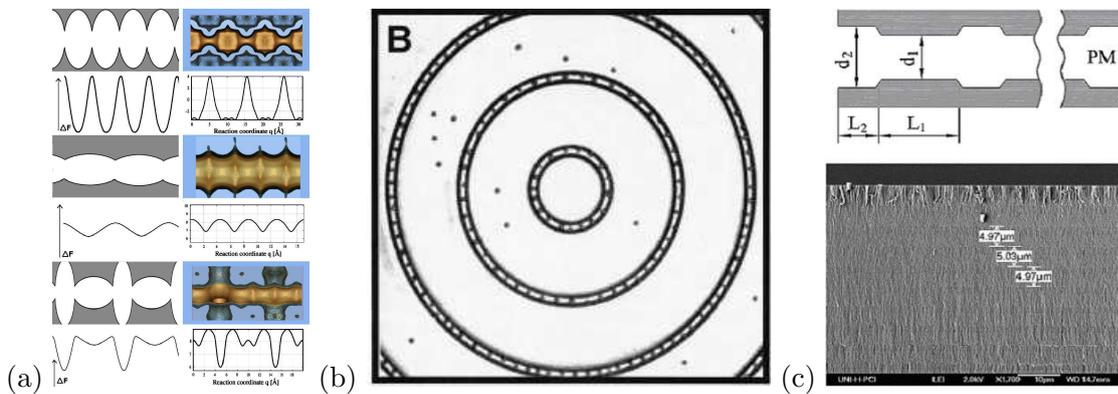


FIGURE 4.7 – (a) Modélisation du couplage structure/mobilité dans des zeolithes [14]. (b) Diffusion en file de colloïdes confinés [211]. (c) Structure de silicium poreux à diamètre nanométrique modulé [112].

Une approche *coarse-grain* de la dynamique macromoléculaire peut alors être employée, en mesurant sélectivement les propriétés d'autodiffusion par résonance magnétique à gradients de champ pulsés, sur des déplacements carrés moyens typiques de l'ordre du micron. Cette technique s'est révélée depuis longtemps comme un moyen particulièrement efficace d'aborder le problème de la relation structure/mobilité en géométrie restreinte [119], de l'échelle de quelques diamètres

moléculaires dans les zéolithes [118], de quelques dizaines de nanomètres dans des matériaux mésoporeux [205, 146] jusqu'à celle du micron dans les systèmes colloïdaux [160].

Pilotage entropique sous confinement

Le deuxième axe que je souhaite développer est plus fondamental, et a pour but de mieux comprendre les effets génériques du confinement sur une transition pilotée par l'entropie, dont la transition de repliement-dénaturation d'une protéine semble être représentative [96, 149, 194, 218]. L'étude de cette dernière transition se heurte encore actuellement à la nécessité de prendre en compte un nombre très important de paramètres secondaires dans l'analyse des données expérimentales (détails chimiques et conformationnels de la macromolécule, échelles de temps et d'espace couplées, etc). D'autre part, cette transition n'est pas une transition de phase proprement dite : c'est une transition dynamique pour laquelle les effets coopératifs sont limités à la taille de la protéine et à son environnement immédiat, rendant le système plus sensible aux hétérogénéités locales, et prompt à rester piégé dans des états hors d'équilibre.

Pour ces raisons, les études que nous mènerons devront se tourner vers des systèmes modèles plus simples, présentant essentiellement des transitions réversibles entre états homogènes, stables ou métastables. A titre d'exemple, les solutions aqueuses de *methyl cellulose* peuvent mimer de manière intéressante la transition entre états natifs et états agrégés de matériaux biologiques. De telles solutions présentent à basse température une phase fluide qui se transforme de manière réversible en chauffant en une phase gel [181]. Cette transformation peut être considérée comme une *transition vitreuse inverse*, pour laquelle la phase basse température est une solution de polymères repliés favorisée énergétiquement alors que la phase haute température est formée de conformations dépliées en interaction hydrophobe, favorisée entropiquement (figure 4.8c).

De manière plus générale, l'ensemble des *transitions inverses* sont des modèles représentatifs de transitions pilotées par des effets entropiques pouvant potentiellement être profondément modifiés sous confinement. A ce titre, les *fusions inverses* ont été prédites dès 1903 par Tammann pour des corps purs, comme des singularités à haute pression pouvant être décrites (au même titre que l'anomalie de densité à la transition glace→liquide de l'eau) sur les bases de la relation de Clapeyron [107, 86]. Ce n'est que récemment que des observations expérimentales ont pu être rapportées, dans un premier temps sous pression sur les fluides quantiques ou des cristaux liquides simples (figure 4.8a and b) [107, 181].

Il est vite apparu que la pression n'était pas le seul paramètre thermodynamique pouvant conduire à ce type de transition inverse. L'analyse de mélanges binaires de cristaux liquides a permis par exemple de réduire considérablement la gamme de pression où une phase smectique réentrante apparaît (figure 4.8b). Très récemment, il a pu être démontré que des fusions inverses entre une phase fluide basse température et une phase cristalline haute température pouvaient être observées à pression atmosphérique en utilisant des solutions aqueuses ternaires (figure 4.8d) [8]. Bien que les mécanismes microscopiques menant à cette fusion inverse dans des mélanges moléculaires aussi simples soient loin d'être entièrement compris, l'analogie formelle avec les transitions de repliement-agrégation des solutions biologiques a été soulignée [167] : dans les deux cas, l'état de haute entropie stabilisé à haute température correspond paradoxalement à un ordre à grande distance [181]. Dans la continuité de nos travaux actuels et de nos perspectives à court terme, étudier de tels systèmes modèles sous confinement ouvre ainsi des opportunités de mieux comprendre les effets de pilotage entropique en environnement restreint, auxquels de récents travaux théoriques tentent de donner un cadre très général [154, 155].

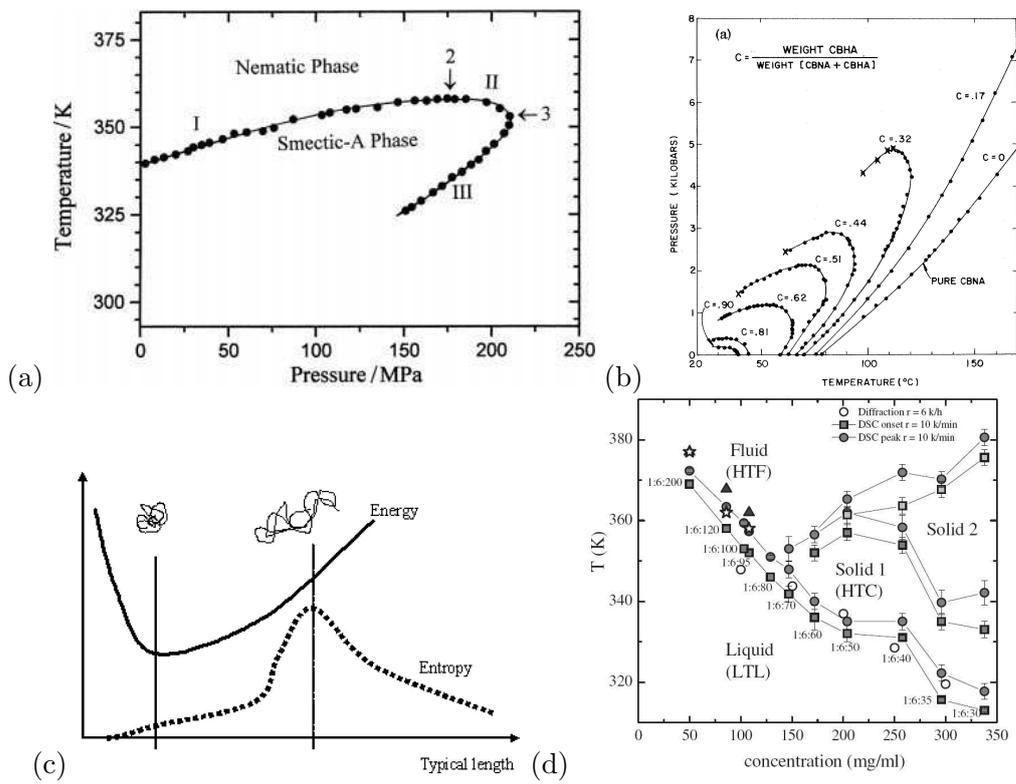


FIGURE 4.8 – (a) et (b) Phase smectique réentrante du 8OCB pur [107] et de binaires 8OCB/6OCB [40]. (c) Mécanismes entropiques d’une transition vitreuse inverse [181]. (d) Diagramme de phases du ternaire eau/ α -cyclodextrin/4MP [8].

Bibliographie

- [1] Columnar discotics in confined geometries. *Liquid Crystals*, 27(5) :643 – 648, 2000.
- [2] P. Abgrall and N. T. Nguyen. Nanofluidic devices and their applications. *Analytical Chemistry*, 80(7) :2326–2341, 2008.
- [3] G. Adam and J. Gibbs. On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass-Forming Liquids. *The Journal of Chemical Physics*, 43 :139, 1965.
- [4] C. Alba-Simionesco, E. F. B. Dosseh, G. and Dumont, B. Geil, D. Morineau, V. Teboul, and Y. Xia. Confinement of molecular liquids : Consequences on thermodynamic, static and dynamical properties of benzene and toluene. *The European Physical Journal E - Soft Matter*, 12 :19–28, 2003.
- [5] C. Alba-Simionesco et al. Topical review : Effects of confinement on freezing and melting. *J. Phys. : Condens. Matter*, 18 :R15–R68, 2006.
- [6] M. Alcoulabi and G. McKenna. Effects of confinement on material behaviour at the nanometer size-scale. *Journal of Physics : Condensed Matter*, 17 :461, 2005.
- [7] F. M. Aliev. Molecular and collective relaxation in deeply supercooled confined liquid crystal. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 307-310 :489–494, 2002/9 2002. TY - JOUR.
- [8] R. Angelini, G. Ruocco, and S. D. Panfilis. Phase diagram of a solution undergoing inverse melting. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 78(2) :020502, 2008.
- [9] C. Angell. Liquid fragility and the glass transition in water and aqueous solutions. *Chemical Review*, 102 :2627–2650, 2002.
- [10] A. Anopchenko, D. Psurek, J. Douglas, and J. Obrzut. Dielectric study of the antiplasticization of trehalose by glycerol. *Physical Review E*, 74 :031501, 2006.
- [11] J. D. Axe and P. Bak. Long-wavelength excitations in incommensurate intergrowth compounds with application to $hg3 - \delta asf6$. *Phys. Rev. B*, 26(9) :4963–4973, Nov 1982.
- [12] S. A. Bagshaw and F. Testa. Wairakei geothermal silica, a low cost reagent for the synthesis of mesostructured m41s alumino-silicate molecular sieves. *Microporous and Mesoporous Materials*, 39(1-2) :67–75, 2000/9 2000. TY - JOUR.
- [13] H. Bakker and L. Di. Atomic disorder and phase transitions in intermetallic compounds by high energy ball milling. *Mat. Sci. For.*, 88-90 :27–34, 1992.
- [14] E. Beerdsen, D. Dubbeldam, and B. Smit. Understanding diffusion in nanoporous materials. *Physical Review Letters*, 96(4) :044501, 2006.
- [15] P. Behrens. Mesoporous inorganic solids. *Advanced Materials*, 5(2) :127–132, 1993.
- [16] T. Bellini, N. A. Clark, and D. R. Link. Isotropic to smectic a phase transitions in a porous matrix : a case of multiporous phase coexistence. *Journal of Physics : Condensed Matter*, 15(1) :S175–S182, 2003.

- [17] T. Bellini, L. Radzihovsky, J. Toner, and N. A. Clark. Universality and scaling in the disordering of a smectic liquid crystal. *Science*, 294 :1074, 2001.
- [18] J. Benjamin. Dispersion strengthened superalloys by mechanical alloying. *Metall. Trans.*, 1 :2943–2951, 1970.
- [19] L. Berthier, G. Biroli, J.-P. Bouchaud, L. Cipelletti, D. E. Masri, D. L’Hôte, F. Ladieu, and M. Pierno. *Science*, 310 :1797, 2005.
- [20] G. Biroli. Jamming : A new kind of phase transition ? 3(4) :222–223, 2007/04//print 2007. TY - JOUR 10.1038/nphys580.
- [21] G. Biroli, J.-P. Bouchaud, K. Miyazaki, and D. R. Reichman. *Phys. Rev. Lett.*, 97 :195701, 2006.
- [22] C. Branca, S. Magazu, G. Maisano, and P. Migliardo. Anomalous cryoprotective effectiveness of trehalose : Raman scattering evidences. *The Journal of Chemical Physics*, 111(1) :281–287, 1999/07/01/ 1999. TY - JOUR.
- [23] L. A. Brussaard, A. Fasolino, and T. Janssen. Phason mode in inclusion compounds. *Phys. Rev. B*, 63(21) :214302, May 2001.
- [24] R. Busselez. *Propriétés de fluides vitrifiables bioprotecteurs nanoconfinés*. PhD thesis, Université de Rennes 1, 2008.
- [25] R. Busselez, C. Ecolivet, R. Guégan, R. Lefort, D. Morineau, B. Toudic, M. Guendouz, and F. Affouard. Sliding and translational diffusion of molecular phases confined into nanotubes. *International Journal of Nanotechnology*, 5(1) :867, 2008. 17 pages, 8 figs PRC/MESR C’Nano Nord-Ouest ; AIS Rennes Metropole ; ARED Brittany Region.
- [26] R. Busselez, R. Lefort, M. Guendouz, B. Frick, O. Merdrignac-Conanec, and D. Morineau. Molecular dynamics of glycerol and glycerol-trehalose bioprotectant solutions nanoconfined in porous silicon. *Journal of Chemical Physics*, submitted, 2008.
- [27] S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer, and J. G. Stowell. *Solid-State Chemistry of Drugs*. SSCI, Inc., 2nd edition, 1999.
- [28] H. Cang, J. Li, V. N. Novikov, and M. D. Fayer. Dynamical signature of two “ideal glass transitions” in nematic liquid crystals. *The Journal of Chemical Physics*, 119(19) :10421–10427, 2003/11/15/ 2003. TY - JOUR.
- [29] H. Cang, J. Li, V. N. Novikov, and M. D. Fayer. Dynamics in supercooled liquids and in the isotropic phase of liquid crystals : A comparison. *The Journal of Chemical Physics*, 118(20) :9303–9311, 2003.
- [30] H. Cao, J. O. Tegenfeldt, R. H. Austin, and S. Y. Chou. Gradient nanostructures for interfacing microfluidics and nanofluidics. *Applied Physics Letters*, 81(16) :3058–3060, 2002.
- [31] V. Caron. *Mécanosynthèse et vitrification à l’état solide d’alliages moléculaires*. PhD thesis, Université des Sciences et Technologies de Lille, 2006.
- [32] V. Caron, J. Willart, F. Danède, and M. Descamps. The implication of the glass transition in the formation of trehalose/mannitol molecular alloys by ball milling. *Solid State Communications*, 144(7-8) :288–292, 2007/11 2007. TY - JOUR.
- [33] A. Cesaro. Carbohydrates : All dried up. *Nature Materials*, 5 :1–2, 2006.
- [34] A. Cesaro, C. Branca, S. Magazu, G. Maisano, F. Migliardo, F. Sussich, and M. Vadala. Comparative study of structural properties of trehalose water solutions by neutron diffraction, synchrotron radiation and simulation. *Physica B*, 350 :e367–e370, 2004.

-
- [35] D. Chakrabarti and B. Bagchi. Comparative study of temperature dependent orientational relaxation in a model thermotropic liquid crystal and in a model supercooled liquid. *The Journal of Chemical Physics*, 126(20) :204906, 2007.
- [36] D. Chakrabarti, P. P. Jose, S. Chakrabarty, and B. Bagchi. Universal power law in the orientational relaxation in thermotropic liquid crystals. *Physical Review Letters*, 95(19) :197801, 2005.
- [37] P. Chaudhuri, L. Berthier, and W. Kob. Universal nature of particle displacements close to glass and jamming transitions. *Physical Review Letters*, 99(6) :060604, 2007.
- [38] Y. Chen, M. Bibole, R. Le Hazif, and G. Martin. Ball-milling-induced amorphization in ni_xzr_y compounds : A parametric study. *Phys. Rev. B*, 48(1) :14–21, Jul 1993.
- [39] G. Cinacchi, R. Colle, P. Parruccini, and A. Tani. Structural, electronic, and optical properties of a prototype columnar discotic liquid crystal. *The Journal of Chemical Physics*, 129(17) :174708, 2008.
- [40] P. E. Cladis, R. K. Bogardus, W. B. Daniels, and G. N. Taylor. High-pressure investigation of the reentrant nematic - bilayer-smectic-*a* transition. *Phys. Rev. Lett.*, 39(11) :720–723, Sep 1977.
- [41] S. G. Cloutier, J. N. Eakin, R. S. Guico, M. E. Sousa, G. P. Crawford, and J. M. Xu. Molecular self-organization in cylindrical nanocavities. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 73(5) :051703, 2006.
- [42] D. Collard, S. Takeuchi, and H. Fujita. Mems technology for nanobio research. *Drug Discovery Today*, 13(21-22) :989 – 996, 2008.
- [43] E. I. Corwin, H. M. Jaeger, and S. R. Nagel. Structural signature of jamming in granular media. 435(7045) :1075–1078, 2005/06/23/print 2005. TY - JOUR 10.1038/nature03698.
- [44] D. Q. M. Craig, P. G. Royall, V. L. Kett, and M. L. Hopton. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms : glassy drugs and freeze dried systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 179(2) :179 – 207, 1999.
- [45] G. P. Crawford and S. Zumer. *Liquid crystals in complex geometries*. Taylor and Francis, London, 1996.
- [46] L. Crowe. Lessons from nature : the role of sugars in anhydrobiosis. *Comp. Biochem. and Physiol. A*, 131 :5005–513, 2002.
- [47] C. Dalle-Ferrier, C. Thibierge, C. Alba-Simionesco, L. Berthier, G. Biroli, J.-P. Bouchaud, F. Ladieu, D. L’Hôte, and G. Tarjus. *Phys. Rev. E.*, 76(1) :041510–1, 2007.
- [48] P.-G. de Gennes. *The Physics of Liquid Crystals*. Oxford University Press, 1976 (2nd edition).
- [49] P. G. De Gennes. Liquid-liquid demixing inside a rigid network. qualitative features. *Journal of Physical Chemistry*, 88(26) :6469–6472, 1984.
- [50] A. de Gusseme. *Transformations de phase à l’état solide de matériaux pharmaceutiques : la fanasérine et le tréhalose*. PhD thesis, Université des Sciences et Technologies de Lille, 2003.
- [51] P. Debenedetti and F. Stillinger. Supercooled liquids and the glass transition. *Nature*, 410 :259–267, 2001.
- [52] M. Descamps, J.-F. Willart, E. Dudognon, and V. Caron. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling : The role of t_g . *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(5) :1398–1407, 2007.

- [53] G. R. Desiraju. Crystal engineering : A holistic view. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(44) :8342–8356, 2007.
- [54] S. Desprez and M. Descamps. Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling. *Journal of Non-Crystalline Solids Proceedings of the 5th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, 5th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems*, 352(42-49) :4480–4485, 2006/11/15 2006. TY - JOUR.
- [55] A. J. Dianoux, A. Heidemann, F. Volino, and H. Hervet. Self-diffusion and undulation modes in a smectic a liquid crystal. *Molecular Physics*, 32(6) :1521 – 1527, 1976.
- [56] S. B. Dierker and P. Wiltzius. Random-field transition of a binary liquid in a porous medium. *Phys. Rev. Lett.*, 58(18) :1865–1868, May 1987.
- [57] T. Dirama, G. Carri, and A. Sokolov. Role of hydrogen bonds in the fast molecular dynamics of binary glasses of trehalose and glycerol : A molecular dynamics simulation study. *Journal of Chemical Physics*, 122 :114505, 2005.
- [58] J. L. Duvail, Y. Long, S. Cuenot, Z. Chen, and C. Gu. Tuning electrical properties of conjugated polymer nanowires with the diameter. *Applied Physics Letters*, 90(10) :102114, 2007.
- [59] S. V. Dvinskikh, I. Fur, H. Zimmermann, and A. Maliniak. Anisotropic self-diffusion in thermotropic liquid crystals studied by 1h and 2h pulse-field-gradient spin-echo nmr. *Physical Review E*, 65(6) :061701, 2002/06/10/ 2002. TY - JOUR M1 - Copyright (C) 2007 The American Physical Society Please report any problems to prola@aps.org.
- [60] M. D. Ediger. Spatially heterogeneous dynamics in supercooled liquids. *Annual Review of Physical Chemistry*, 51(1) :99–128, 2000.
- [61] J. C. T. Eijkel and A. v. d. Berg. Nanofluidics : what is it and what can we expect from it ? *Microfluidics and Nanofluidics*, 1(3) :249–267, 2005/07/01/ 2005. TY - JOUR.
- [62] N. Ekdawi-Sever, J. De Pablo, E. Feick, and A. Von Meerwall. Diffusion of Sucrose and α - α -Trehalose in Aqueous Solutions. *Journal of Physical Chemistry A*, 107 :936–943, 2003.
- [63] V. J. Emery and J. D. Axe. One-dimensional fluctuations and the chain-ordering transformation in $hg_3 - \delta asf_6$. *Phys. Rev. Lett.*, 40(23) :1507–1511, Jun 1978.
- [64] G. W. Farr, W. A. Fenton, and A. L. Horwich. Perturbed ATPase activity and not "close confinement" of substrate in the cis cavity affects rates of folding by tail-multiplied GroEL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13) :5342–5347, 2007.
- [65] H. J. Fecht. Defect-induced melting and solid-state amorphization. *Nature*, 356(6365) :133–135, 1992/03/12/print 1992. TY - JOUR 10.1038/356133a0.
- [66] H. J. Fecht and W. L. Johnson. Entropy and enthalpy catastrophe as a stability limit for crystalline material. *Nature*, 334(6177) :50–51, 1988/07/07/print 1988. TY - JOUR 10.1038/334050a0.
- [67] G. Fleischer and F. Fujara. *NMR-Basic Principles and Progress*, vol. 30, chapter NMR as a generalized incoherent scattering experiment, pages 159–207. Springer, 1994.
- [68] J. Font, J. Muntasell, and E. Cesari. Amorphization of organic compounds by ball milling. *Materials Research Bulletin*, 32 :1691–1696, 1997.
- [69] F. Formisano and J. Teixeira. Critical fluctuations of a binary fluid mixture confined in a porous medium. *The European Physical Journal E*, 1(1) :1–4, 2000.

-
- [70] A. D. French, G. P. Johnson, A.-M. Kelterer, M. K. Dowd, and C. J. Cramer. Quantum mechanics studies of the intrinsic conformation of trehalose. *Journal of Physical Chemistry A*, 106(19) :4988–4997, 2002.
- [71] A. D. French, A.-M. Kelterer, G. P. Johnson, M. K. Dowd, and C. J. Cramer. Hf/6-31g* energy surfaces for disaccharide analogs. *Journal of Computational Chemistry*, 22(1) :65–78, 2001.
- [72] B. Frick, M. Koza, and R. Zorn. 2nd international workshop on dynamics in confinement. *E. P. J.*, E12(1) :1–194, 2003.
- [73] B. Frick, R. Zorn, and M. Koza. Dynamics in confinement proceedings of the 2nd international workshop. *The European Physical Journal E*, 12 :1, 2003.
- [74] L. Frunza, S. Frunza, H. Kosslick, and A. Schönhals. Phase behavior and molecular mobility of n-octylcyanobiphenyl confined to molecular sieves : Dependence on the pore size. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 78(5) :051701, 2008.
- [75] S. Frunza, L. Frunza, A. Schoenhals, H.-L. Zubowa, H. Kosslick, H.-E. Carius, and R. Fricke. On the confinement of liquid crystals in molecular sieves : dielectric measurements. *Chemical Physics Letters*, 307(3-4) :167 – 176, 1999.
- [76] E. Gaffet, F. Bernard, J.-C. Niepce, F. Charlot, C. Gras, G. Le Caër, J.-L. Guichard, P. Delcroix, A. Mocellin, and O. Tillement. Some recent developments in mechanical activation and mechanosynthesis. *Journal of materials chemistry*, 9 :305 – 314, 1999.
- [77] M. Gaillet, M. Guendouz, M. Ben Salah, B. Le Jeune, and G. Le Brun. Characterisation of porous silicon composite material by spectroscopic ellipsometry. *Thin Solid Films*, 410 :455, 2004.
- [78] S. Garnier. *PhD Thesis*. Phd, University of Rouen, 2001.
- [79] L. D. Gelb, K. E. Gubbins, R. Radhakrishnan, and M. Sliwinska-Bartkowiak. Phase separation in confined systems. *Reports on Progress in Physics*, 62(12) :1573–1659, 1999.
- [80] P. G. D. Gennes. Liquid dynamics and inelastic scattering of neutrons. *Physica*, 25(7-12) :825 – 839, 1959.
- [81] J. Goldberger, R. Fan, and P. Yang. Inorganic nanotubes : A novel platform for nanofluidics. *Accounts of Chemical Research*, 39(4) :239–248, 2006.
- [82] J. M. Gordon, G. B. Rouse, J. H. Gibbs, and J. W. M. Risen. The composition dependence of glass transition properties. *The Journal of Chemical Physics*, 66(11) :4971–4976, 1977.
- [83] W. Gotze and L. Sjogren. Relaxation processes in supercooled liquids. *Reports on Progress in Physics*, 55(3) :241–376, 1992.
- [84] J. L. Green and C. A. Angell. Phase relations and vitrification in saccharide-water solutions and the trehalose anomaly. *Journal of Physical Chemistry*, 93 :2880, 1989.
- [85] J. L. Green, J. Fan, and C. A. Angell. The protein-glass analogy : New insight from homopeptide comparisons. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(51) :13780–13790, 1994.
- [86] A. L. Greer. Condensed matter : Too hot to melt. *nature*, 404 :134–135, 2000.
- [87] R. Guégan, D. Morineau, R. Lefort, W. Béziel, M. Guendouz, L. Noirez, A. Henschel, and P. Huber. Rich polymorphism of a rod-like liquid crystal (8cb) confined in two types of unidirectional nanopores. *European Physical Journal E*, 26 :261–273, 2008.
- [88] R. Guégan, D. Morineau, R. Lefort, A. Moréac, W. Béziel, M. Guendouz, J.-M. Zanotti, and B. Frick. Molecular dynamics of a short range ordered smectic phase nanoconfined in porous silicon. *Journal of Chemical Physics*, 126(6) :064902, 02 2007.

- [89] R. Guégan, D. Morineau, C. Loverdo, W. Béziel, and M. Guendouz. Evidence of anisotropic quenched disorder effects on a smectic liquid crystal confined in porous silicon. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 73(1) :011707, 2006.
- [90] R. Guégan, D. Morineau, and C. Alba-Simionesco. Interfacial structure of an h-bonding liquid confined into silica nanopore with surface silanols. *Chemical Physics*, 317(2-3) :236 – 244, 2005. Combining Simulations and Neutron Scattering Experiments : from Models to Systems of Biological and Technological Interest.
- [91] S. J. Hagen, J. Hofrichter, and W. A. Eaton. Protein reaction kinetics in a room-temperature glass. *Science*, 269 :959–962, 1995.
- [92] S. J. Hagen, J. Hofrichter, and W. A. Eaton. Geminate rebinding and conformational dynamics of myoglobin embedded in a glass at room temperature. *Journal of Physical Chemistry*, 100(29) :12008–12021, 1996.
- [93] W. Haller. Chromatography on glass of controlled pore size. *nature*, 206(4985) :693–696, 1965/05/15/print 1965. TY - JOUR 10.1038/206693a0.
- [94] B. Hancock and M. Parks. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*, 17 :397–404, 2000.
- [95] F. U. Hartl and M. Hayer-Hartl. Molecular chaperones in the cytosol : from nascent chain to folded protein. *Science*, 295 :1852–1858, 2002.
- [96] A. Hédoux, R. Ionov, J.-F. Willart, A. Lerbret, F. Affouard, Y. Guinet, M. Descamps, D. Prévost, L. Paccou, and F. Danéde. Evidence of a two-stage thermal denaturation process in lysozyme : A raman scattering and differential scanning calorimetry investigation. *The Journal of Chemical Physics*, 124(1) :014703, 2006.
- [97] E. Hellstern and L. Schultz. Glass formation in mechanically alloyed transition-metal-zr alloys. *Philosophical Magazine*, B 56 (4) :443–448, 1987.
- [98] H. Hervet, F. Volino, A. J. Dianoux, and R. E. Lechner. Uniaxial rotational diffusion in the smectic b phase of tbba observed by quasi-elastic neutron scattering. *Journal de Physique*, 35 :L–151, 1974.
- [99] M. Heuberger, M. Zach, and N. Spencer. Density fluctuations under confinement : When is a fluid not a fluid? *Science*, 292 :905–908, 2001.
- [100] J. Huang, Y. Wu, and H. Q. Ye. Allotropic transformation of cobalt induced by ball milling. *Acta. Mat.*, 44 :1201, 1996.
- [101] R. Huettenrauch, S. Fricke, and P. Zielke. Mechanical activation of pharmaceutical systems. *Pharmaceutical Research*, 2(6) :302–306, 1985/11/01/ 1985. TY - JOUR.
- [102] G. S. Iannacchione, J. T. Mang, S. Kumar, and D. Finotello. Surface-induced discrete smectic order in the isotropic phase of 12cb in cylindrical pores. *Phys. Rev. Lett.*, 73(20) :2708–2711, Nov 1994.
- [103] Y. Imry and S.-k. Ma. Random-field instability of the ordered state of continuous symmetry. *Phys. Rev. Lett.*, 35(21) :1399–1401, Nov 1975.
- [104] R. Ionescu, R. Marks, and L. Gheber. Manufacturing of nanochannels with controlled dimensions using protease nanolithography. *Nano Lett.*, 5(5) :821–827, 2005.
- [105] C. L. Jackson and G. B. McKenna. The glass transition of organic liquids confined to small pores. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 131-133(Part 1) :221–224, 1991/6/11 1991. TY - JOUR.

-
- [106] Q. Ji, R. Lefort, R. Busselez, and D. Morineau. Phase transition and dynamics of a gay-berne liquid crystal confined in cylindrical nanopores. *Journal of Chemical Physics*, submitted, 2008.
- [107] G. P. Johari. The tammann phase boundary, exothermic disordering and the entropy contribution change on phase transformation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 3(12) :2483–2487, 2001.
- [108] N. Kaneniwa and M. Otsuka. Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding. *Journal of pharmaceutical sciences*, 75 :506–511, 1986.
- [109] G. Karniadakis, A. Beskok, and N. Aluru. *Microflows and Nanoflows*, chapter 10-13, pages 365–505. Springer, 2005.
- [110] W. Kauzmann. The Nature of the Glassy State and the Behavior of Liquids at Low Temperatures. *Chem. Rev.*, 43 :219, 1948.
- [111] S. Khodadadi, S. Pawlus, J. H. Roh, V. G. Sakai, E. Mamontov, and A. P. Sokolov. The origin of the dynamic transition in proteins. *The Journal of Chemical Physics*, 128(19) :195106, 2008.
- [112] A. Khokhlov, R. Valiullin, J. Karger, F. Steinbach, and A. Feldhoff. Freezing and melting transitions of liquids in mesopores with ink-bottle geometry. *New Journal of Physics*, 9(8) :272, 2007.
- [113] A. V. Kityk, M. Wolff, K. Knorr, D. Morineau, R. Lefort, and P. Huber. Continuous paranematic-to-nematic ordering transitions of liquid crystals in tubular silica nanochannels. *Physical Review Letters*, 101(18) :187801, 2008.
- [114] D. Kivelson and G. Tarjus. The kauzmann paradox interpreted via the theory of frustration- limited-domains. *Journal of Chemical Physics*, 109(13) :5481–5486, 1998.
- [115] S. Kivelson, X. Zhao, D. Kivelson, T. M. Fischer, and C. M. Knobler. Frustration-limited clusters in liquids. *Journal of Chemical Physics*, 101(3) :2391–2397, 1994.
- [116] V. Krakoviack. *Phys. Rev. Lett.*, 94 :045703, 2005.
- [117] H. Kramers. *Physica*, 7 :284, 1940.
- [118] J. Kärger. Molecular diffusion under confinement. *Diffusion Fundamentals 2 (2005) 78.1 - 78.24*, 2 :78.1– 78.24, 2005.
- [119] J. Kärger, F. Stallmach, and S. Vasenkov. Structure-mobility relations of molecular diffusion in nanoporous materials. *Magnetic Resonance Imaging*, 21(3-4) :185 – 191, 2003. Proceedings of the Sixth International Meeting on Recent Advances in MR Applications to Porous Media.
- [120] V. Kukla, J. Kornatowski, D. Demuth, I. Girnus, H. Pfeifer, L. V. C. Rees, S. Schunk, K. K. Unger, and J. Karger. Nmr studies of single-file diffusion in unidimensional channel zeolites. *science*, 272 :702–704 702–704, 1996.
- [121] T.-C. Kuo, D. Cannon, Y. Chen, J. Tulock, M. Shannon, J. Sweedler, and P. Bohn. Gateable nanofluidic interconnects for multilayered microfluidic separation systems. *Anal. Chem.*, 75(8) :1861–1867, 2003.
- [122] A. Leadbetter, F. Temme, A. Heidemann, and W. Howells. The self-diffusion tensor for two nematic liquid crystals from incoherent quasi-elastic neutron scattering at low momentum transfer. *Chemical Physics Letters*, 34(2) :363–368, 1975/7/15 1975. TY - JOUR.

- [123] J. Lefebvre, J.-F. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Affouard, and F. Danede. Structure determination of the 1/1 a/b mixed lactose by x-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica Section B*, 61(4) :455–463, 2005.
- [124] R. Lefort. *Effets structuraux et dynamiques dans les cristaux quasipériodiques composites d'urée/alcane*. PhD thesis, Université de Rennes 1, 1998.
- [125] R. Lefort, P. Bordat, A. Cesaro, and M. Descamps. Exploring conformational energy landscape of glassy disaccharides by CPMAS 13C NMR and DFT/GIAO simulations. I. Methodological aspects. *Journal of Chemical Physics*, 126(1) :014510, 01 2007. PACS : 61.43.Bn, 61.18.-Fs , 76.60.Cq.
- [126] R. Lefort, P. Bordat, A. Cesaro, and M. Descamps. Exploring conformational energy landscape of glassy disaccharides by CPMAS 13C NMR and DFT/GIAO simulations. II. Enhanced molecular flexibility in amorphous trehalose. *Journal of Chemical Physics*, 126(1) :014511, 01 2007. PACS : 61.43.Bn, 61.18.-Fs , 76.60.Cq.
- [127] R. Lefort, V. Caron, J.-F. Willart, and M. Descamps. Mutarotational Kinetics and Glass Transition of Lactose. *Solid State Communications*, 140 :329–334, 11 2006.
- [128] R. Lefort, A. De Gusseme, J. F. Willart, F. Danède, and M. Descamps. Solid State NMR and DSC methods for quantifying the amorphous content in solid dosage forms : an application to ball-milling of trehalose. *International Journal of Pharmaceutics*, 280(1-2) :209–219, 2004.
- [129] R. Lefort, J. Etrillard, B. Toudic, F. Guillaume, T. Breczewski, and P. Bourges. Incommensurate intermodulation of an organic intergrowth compound observed by neutron scattering. *Physical Review Letters*, 77 :4027–4030, 1996.
- [130] R. Lefort, A. Hédoux, Y. Guinet, E. Cochin, and M. Descamps. Fast intramolecular dynamics of triphenyl phosphite investigated by 2h nmr. *The European Physical Journal B - Condensed Matter*, 30(4) :519–525, 2002/12// 2002. TY - JOUR.
- [131] R. Lefort, D. Morineau, R. Guégan, M. Alain, C. Ecolivet, and M. Guendouz. Structure and relaxation processes of an anisotropic molecular fluid confined into 1D nanochannels. *Philosophical Magazine*, 87 :469 – 476, 2007.
- [132] R. Lefort, D. Morineau, R. Guégan, C. Ecolivet, M. Guendouz, J. Zanotti, and B. Frick. Incoherent quasielastic neutron scattering study of molecular dynamics of 4-n-cyano-4'-octylbiphenyl. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10 :2993 – 2999, 2008.
- [133] R. Lefort, D. Morineau, R. Guégan, C. Ecolivet, M. Guendouz, J.-M. Zanotti, and B. Frick. Incoherent quasielastic neutron scattering study of molecular dynamics of 4-n-octyl-4'-cyanobiphenyl. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10 :2993 – 2999, 2008.
- [134] R. Lefort, B. Toudic, J. Etrillard, F. Guillaume, P. Bourges, R. Currat, and T. Breczewski. Dynamical molecular disorder and diffuse scattering in an alkane/urea incommensurate inclusion compound. *The European Physical Journal B - Condensed Matter*, 24(1) :51–57, 2001/11// 2001. TY - JOUR.
- [135] R. Lefort, J. W. Wiench, M. Pruski, and J.-P. Amoureux. Optimization of data acquisition and processing in carr–purcell–meiboom–gill multiple quantum magic angle spinning nuclear magnetic resonance. *The Journal of Chemical Physics*, 116(6) :2493–2501, 2002/02/08/ 2002. TY - JOUR.
- [136] R. L. Leheny, S. Park, R. J. Birgeneau, J.-L. Gallani, C. W. Garland, and G. S. Iannacchione. Smectic ordering in liquid-crystal–aerosil dispersions. i. x-ray scattering. *Phys. Rev. E*, 67(1) :011708, Jan 2003.

-
- [137] A. Lerbret, P. Bordat, F. Affouard, M. Descamps, and F. Migliardo. How homogeneous are the trehalose, maltose, and sucrose water solutions? an insight from molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem. B*, 109(21) :11046–11057, June 2, 2005 2005.
- [138] A. Lerbret, P. Bordat, F. Affouard, Y. Guinet, A. Hédoux, L. Paccou, D. Prévost, and M. Descamps. Influence of homologous disaccharides on the hydrogen-bond network of water : complementary raman scattering experiments and molecular dynamics simulations. *Carbohydrate Research*, 340 :881–887, 2005.
- [139] S. Letant, T. vanBuuren, and L. Terminello. Nanochannel arrays on silicon platforms by electrochemistry. *Nano Lett.*, 4(9) :1705–1707, 2004.
- [140] D. Liang, M. A. Borthwick, and R. L. Leheny. Smectic liquid crystals in anisotropic colloidal silica gels. *Journal of Physics : Condensed Matter*, 16(19) :S1989–S2002, 2004.
- [141] M. Y. Lin, S. K. Sinha, J. M. Drake, X.-l. Wu, P. Thiyagarajan, and H. B. Stanley. Study of phase separation of a binary fluid mixture in confined geometry. *Phys. Rev. Lett.*, 72(14) :2207–2210, Apr 1994.
- [142] A. J. Liu, D. J. Durian, E. Herbolzheimer, and S. A. Safran. Wetting transitions in a cylindrical pore. *Phys. Rev. Lett.*, 65(15) :1897–1900, Oct 1990.
- [143] Z. Liu, Y. Sakamoto, T. Ohsuna, K. Hiraga, O. Terasaki, C. H. Ko, H. J. Shin, and R. Ryoo. Tem studies of platinum nanowires fabricated in mesoporous silica mcm-4113. *Angewandte Chemie*, 39(17) :3107–3110, 2000.
- [144] J. M. Los, L. B. Simpson, and K. Wiesner. The kinetics of mutarotation of d-glucose with consideration of an intermediate free-aldehyde form. *Journal of the American Chemical Society*, 78(8) :1564–1568, 1956.
- [145] D. Lucent, V. Vishal, and V. S. Pande. Protein folding under confinement : A role for solvent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25) :10430–10434, 2007.
- [146] M. Appel, G. Fleischer, J. Kärger, F. Fujara, and S. Siegel. Nmr evidence of anomalous molecular diffusion due to structural confinement. *Europhysics Letters*, 34(7) :483–488, jun 1996.
- [147] S. Magazù, P. Migliardo, C. Mondelli, and M. Vadala. Correlation between bioprotective effectiveness and dynamic properties of trehalose-water, maltose-water and sucrose-water mixtures. *Carbohydrate Research*, 340 :2796–2801, 2005.
- [148] S. Magazù, G. Romeo, and M. Telling. Temperature dependence of protein dynamics as affected by sugars : a neutron scattering study. *European Biophysics Journal*, 36(7) :685–691, 2007/09/01/ 2007. TY - JOUR.
- [149] F. Mallamace, S.-H. Chen, M. Broccio, C. Corsaro, V. Crupi, D. Majolino, V. Venuti, P. Baglioni, E. Fratini, C. Vannucci, and H. E. Stanley. Role of the solvent in the dynamical transitions of proteins : The case of the lysozyme-water system. *The Journal of Chemical Physics*, 127(4) :045104, 2007.
- [150] G. Martin. Phase stability under irradiation : Ballistic effects. *Phys. Rev. B*, 30(3) :1424–1436, Aug 1984.
- [151] G. Martin and P. Bellon. Driven alloys. *Solid State Physics*, 50 :189–331, 1996.
- [152] R. A. McMillan, C. D. Paavola, J. Howard, S. L. Chan, N. J. Zaluzec, and J. D. Trent. Ordered nanoparticle arrays formed on engineered chaperonin protein templates. *nature materials*, 1 :247, 2002.

- [153] S. Mitra, K. Venu, I. Tsukushi, S. Ikeda, and R. Mukhopadhyay. Molecular reorientations in liquid crystals pentyloxybenzylidene hexylaniline (pbha) and butyloxybenzylidene octylaniline (bboa). *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 69(6) :061709–8, 2004/06/00/ 2004. TY - JOUR.
- [154] J. Mittal, J. R. Errington, and T. M. Truskett. Thermodynamics predicts how confinement modifies the dynamics of the equilibrium hard-sphere fluid. *Physical Review Letters*, 96(17) :177804, 2006.
- [155] J. Mittal, J. R. Errington, and T. M. Truskett. Relationships between self-diffusivity, packing fraction, and excess entropy in simple bulk and confined fluids. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(34) :10054–10063, 2007.
- [156] L. Monette, A. J. Liu, and G. S. Grest. Wetting and domain-growth kinetics in confined geometries. *Phys. Rev. A*, 46(12) :7664–7679, Dec 1992.
- [157] D. Morineau and C. Alba-Simionesco. Liquids in confined geometry : How to connect changes in the structure factor to modifications of local order. *The Journal of Chemical Physics*, 118(20) :9389–9400, 2003.
- [158] D. Morineau, Y. Xia, and C. Alba-Simionesco. Finite-size and surface effects on the glass transition of liquid toluene confined in cylindrical mesopores. *The Journal of Chemical Physics*, 117(19) :8966–8972, 2002.
- [159] P. Okamoto, N. Lam, and L. Rehn. *Physics of Crystal-to-Glass Transformations, in Solid State Physics*, volume 52. Academic Press, New York, 1999.
- [160] S. Palit and A. Yethiraj. A new model system for diffusion nmr studies of concentrated monodisperse and bidisperse colloids. *Langmuir*, 24(8) :3747–3751, 2008.
- [161] S. Pawlus, S. Khodadadi, and A. P. Sokolov. Conductivity in hydrated proteins : No signs of the fragile-to-strong crossover. *Physical Review Letters*, 100(10) :108103, 2008.
- [162] R. E. Peierls. *Quantum theory of solids*. Oxford University Press, 1955.
- [163] C. S. Pereira, R. D. Lins, I. Chandrasekhar, L. C. G. Freitas, and P. H. Hunenberger. Interaction of the Disaccharide Trehalose with a Phospholipid Bilayer : A Molecular Dynamics Study. *Biophys. J.*, 86(4) :2273–2285, 2004.
- [164] J. C. Phillips. Ideally glassy hydrogen-bonded networks. *Physical Review B (Condensed Matter and Materials Physics)*, 73(2) :024210–10, 2006/01/01/ 2006. TY - JOUR.
- [165] J. C. Phillips. Slow dynamics in glasses : A comparison between theory and experiment. *Physical Review B (Condensed Matter and Materials Physics)*, 73(10) :104206–6, 2006/03/01/ 2006. TY - JOUR.
- [166] P. Pissis, D. Daoukaki-Diamanti, L. Apekis, and C. Christodoulides. The glass transition in confined liquids. *Journal of Physics : Condensed Matter*, 6(21) :L325–L328, 1994.
- [167] M. Plazenet, C. Floare, M. R. Johnson, R. Schweins, and H. P. Trommsdorff. Freezing on heating of liquid solutions. *The Journal of Chemical Physics*, 121(11) :5031–5034, 2004.
- [168] A. Plonka. Dispersive kinetics. *Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section C (Physical Chemistry)*, 97 :91–147, 2001.
- [169] P. Pochet, E. Tominez, L. Chaffron, and G. Martin. Order-disorder transformation in fe-al under ball milling. *Phys. Rev. B*, 52(6) :4006–4016, Aug 1995.
- [170] V. Popa-Nita and S. Kralj. Transformation of phase transitions driven by an anisotropic random field. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 71(4) :042701, 2005.

-
- [171] F. Rabinowitch. *Journal of the Royal Chemistry Society, Faraday Transactions*, 33 :1225, 1937.
- [172] L. Radzihovsky and J. Toner. Nematic to smectic- *a* transition in aerogel. *Phys. Rev. Lett.*, 79(21) :4214–4217, Nov 1997.
- [173] L. Radzihovsky and J. Toner. Smectic liquid crystals in random environments. *Phys. Rev. B*, 60(1) :206–257, Jul 1999.
- [174] M. K. Ramazanoglu, P. S. Clegg, R. J. Birgeneau, C. W. Garland, M. E. Neubert, and J. M. Kim. First-order isotropic–smectic- *a* transition in liquid-crystal–aerosil gels. *Phys. Rev. E*, 69(6) :061706, Jun 2004.
- [175] D. Renard, F. van de Velde, and R. W. Visschers. The gap between food gel structure, texture and perception. *Food Hydrocolloids*, 20(4) :423–431, Jun 2006. Times Cited : 7 Cited Reference Count : 44 English Proceedings Paper FOOD HYDROCOLLOID 018CY.
- [176] Y. H. Roos. Glass transition-related physicochemical changes in foods : Chemical and rheological changes during phase transition in food. *Food technology*, 49 :97–102, 1995.
- [177] S. Sastry, P. G. Debenedetti, F. H. Stillinger, T. B. Schroder, J. C. Dyre, and S. C. Glotzer. Potential energy landscape signatures of slow dynamics in glass forming liquids. *Physica a-Statistical Mechanics and Its Applications*, 270(1-2) :301–308, Aug 1 1999. Times Cited : 23 Cited Reference Count : 30 English Proceedings Paper PHYSICA A 231PQ.
- [178] A. K. Schaper, H. Kurata, T. Yoshioka, and M. Tsuji. Composite structure of liquid crystal/polymer nanotubes revealed by high-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy. *Microscopy and Microanalysis*, 13 :336–341, 2007.
- [179] P. Scheidler, W. Kob, and K. Binder. The relaxation dynamics of a simple glass former confined in a pore. *EPL (Europhysics Letters)*, 52(3) :277–283, 2000.
- [180] S. Schemmel, G. Rother, H. Eckerlebe, and G. H. Findenegg. Local structure of a phase-separating binary mixture in a mesoporous glass matrix studied by small-angle neutron scattering. *The Journal of Chemical Physics*, 122(24) :244718, 2005.
- [181] N. Schupper and N. M. Shnerb. Spin model for inverse melting and inverse glass transition. *Phys. Rev. Lett.*, 93(3) :037202, Jul 2004.
- [182] R. Schwarz, R. Petrich, and C. Saw. The synthesis of amorphous ni—ti alloy powders by mechanical alloying. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 76 :281–302, 1985.
- [183] H. J. Shah, A. K. Fontecchio, M. P. Rossi, D. Mattia, and Y. Gogotsi. Imaging of liquid crystals confined in carbon nanopipes. *Applied Physics Letters*, 89(4) :043123, 2006.
- [184] T. Shakhtshneider and V. Boldyrev. *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs. In : Reactivity of Molecular Solids, vol. 3.* Wiley, New-York, 1999.
- [185] H. Sillescu, R. Böhmer, G. Diezemann, and G. Hinze. Heterogeneity at the glass transition : what do we know? *Journal of non crystalline solids*, 307-310 :16–23, 2002.
- [186] M. Sliwinska-Bartkowiak, J. Gras, R. Sikorski, R. Radhakrishnan, L. Gelb, and K. Gubbins. Phase transitions in pores : Experimental and simulation studies of melting and freezing. *Langmuir*, 15(18) :6060–6069, 1999.
- [187] M. Steinhart, J. H. Wendorff, A. Greiner, R. B. Wehrspohn, K. Nielsch, J. Schilling, J. Choi, and U. Gosele. Polymer Nanotubes by Wetting of Ordered Porous Templates. *Science*, 296(5575) :1997–, 2002.

- [188] M. Steinhart, S. Zimmermann, P. Goring, A. K. Schaper, U. Gosele, C. Weder, and J. H. Wendorff. Liquid crystalline nanowires in porous alumina : geometric confinement versus influence of pore walls. *Nano Letters*, 5(3) :429–434, 2005.
- [189] A. Stradner, H. Sedgwick, F. Cardinaux, W. C. K. Poon, S. U. Egelhaaf, and P. Schurtenberger. Equilibrium cluster formation in concentrated protein solutions and colloids. *nature*, 432 :492–495, 2004.
- [190] J. H. Strange, M. Rahman, and E. G. Smith. Characterization of porous solids by nmr. *Phys. Rev. Lett.*, 71(21) :3589–3591, Nov 1993.
- [191] Y. Sun, M. Steinhart, D. Zschech, R. Adhikari, G. H. Michler, and U. Gösele. Diameter-dependence of the morphology of ps_β-pmma nanorods confined within ordered porous alumina templates. *Macromolecular Rapid Communications*, 26(5) :369–375, 2005.
- [192] F. Sussich and A. Cesàro. Trehalose amorphization and recrystallization. *Carbohydrate Research*, 343(15) :2667 – 2674, 2008.
- [193] C. W. Swalina, R. J. Zauhar, M. J. DeGrazia, and G. Moyna. Derivation of 13c chemical shift surfaces for the anomeric carbons of oligosaccharides and glycopeptides using ab initio methodology. *Journal of Biomolecular NMR*, 21(1) :49–61, 2001/9 2001. TY - JOUR.
- [194] F. Takagi, N. Koga, and S. Takada. How protein thermodynamics and folding mechanisms are altered by the chaperonin cage : Molecular simulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20) :11367–11372, 2003.
- [195] D. Thirumalai, D. K. Klimov, and G. H. Lorimer. Caging helps proteins fold. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(20) :11195–11197, 2003.
- [196] S. Timasheff. *Protein Solvent Interaction*. 1994.
- [197] B. Toudic, C. Ecolivet, F. Aubert, L. Bourgeois, F. Guillaume, P. Bourges, and T. Brezowski. Ultimate one dimensional confinement in self-assembled crystals. *The European Physical Journal - Special Topics*, 141(1) :137–140, 2007/02/01/ 2007. TY - JOUR.
- [198] B. Toudic, P. Garcia, C. Odin, P. Rabiller, C. Ecolivet, E. Collet, P. Bourges, G. J. McIntyre, M. D. Hollingsworth, and T. Brezowski. Hidden Degrees of Freedom in Aperiodic Materials. *Science*, 319(5859) :69–71, 2008.
- [199] U. Tracht, M. Wilhelm, A. Heuer, H. Feng, K. Schmidt-Rohr, and H. W. Spiess. Length scale of dynamic heterogeneities at the glass transition determined by multidimensional nuclear magnetic resonance. *Phys. Rev. Lett.*, 81(13) :2727–2730, Sep 1998.
- [200] K. P. Travis and K. E. Gubbins. Poiseuille flow of lennard-jones fluids in narrow slit pores. *The Journal of Chemical Physics*, 112(4) :1984–1994, 2000.
- [201] R. H. Tromp and S. Lindhoud. Arrested segregative phase separation in capillary tubes. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, 74(3) :031604, 2006.
- [202] I. Tsukushib, O. Yamamurob, and T. Matsuo. Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill. *Solid State Communications*, 94 :1013–1018, 1995.
- [203] S. W. P. Turner, M. Cabodi, and H. G. Craighead. Confinement-induced entropic recoil of single dna molecules in a nanofluidic structure. *Phys. Rev. Lett.*, 88(12) :128103, Mar 2002.
- [204] R. Valiullin and I. Furó. Low-temperature phase separation of a binary liquid mixture in porous materials studied by cryoporometry and pulsed-field-gradient nmr. *Phys. Rev. E*, 66(3) :031508, Sep 2002.

-
- [205] R. Valiullin, P. Kortunov, J. Kärger, and V. Timoshenko. Concentration-dependent self-diffusion of liquids in nanopores : A nuclear magnetic resonance study. *The Journal of Chemical Physics*, 120(24) :11804–11814, 2004.
- [206] M. Vogel. Origins of apparent fragile-to-strong transitions of protein hydration waters. *Physical Review Letters*, in press, 2008.
- [207] F. Volino and A. J. Dianoux. Neutron incoherent scattering law for diffusion in a cosine potential in one dimension : Application to self-diffusion in smectic phases. *Molecular Physics*, 36(2) :389–399, 1978. TY - JOUR.
- [208] S. Wang. Magneto-nano biosensors for medicine. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2(4) :279 – 280, 2006.
- [209] J. Warnock, D. D. Awschalom, and M. W. Shafer. Geometrical supercooling of liquids in porous glass. *Phys. Rev. Lett.*, 57(14) :1753–1756, Oct 1986.
- [210] T. Watanabe, N. Wakiyamaa, F. Usuia, M. Ikedaa, T. Isobeb, and M. Senna. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *International Journal of Pharmaceutics*, 226 :81–91, 2001.
- [211] Q.-H. Wei, C. Bechinger, and P. Leiderer. Single-file diffusion of colloids in one-dimensional channels. *Science*, 287 :625–627, 2000.
- [212] S. Weiss, H. Ouyang, J. Zhang, and P. Fauchet. Electrical and thermal modulation of silicon photonic bandgap microcavities containing liquid crystals. *Opt. Express*, 13(4) :1090–1097, 2005.
- [213] J. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Danède, D. Prévost, and M. Descamps. Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball-milling. *Solid State Communications*, 132(10) :693–696, 2004. 61.43.−j ; 61.43.Fs ; 65.60.+a ; 81.20.Wk.
- [214] J.-F. Willart, J. Lefebvre, F. Danède, S. Comini, P. Looten, and M. Descamps. Polymorphic transformation of the [gamma]-form of d-sorbitol upon milling : structural and nanostructural analyses. *Solid State Communications*, 135(8) :519–524, 2005/8 2005. TY - JOUR.
- [215] J. Wuttke, I. Chang, O. G. Randl, F. Fujara, and W. Petry. Tagged-particle motion in viscous glycerol : Diffusion-relaxation crossover. *Phys. Rev. E*, 54(5) :5364–5369, Nov 1996.
- [216] G. Xie and S. N. Timasheff. The thermodynamic mechanism of protein stabilization by trehalose. *Biophysical Chemistry*, 64 :25–43, 1997.
- [217] S. Yamabe and T. Ishikawa. Theoretical study of mutarotation of glucose. *Journal of Organic Chemistry*, 64(12) :4519–4524, 1999.
- [218] J.-M. Zanotti, G. Gibrat, and M.-C. Bellissent-Funel. Hydration water rotational motion as a source of configurational entropy driving protein dynamics. crossovers at 150 and 220 k. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(32) :4865–4870, 2008.
- [219] J. Zhang, G. Liu, and J. Jonas. Effects of confinement on the glass transition temperature of molecular liquids. *Journal of Physical Chemistry*, 96(8) :3478–3480, 1992.
- [220] P. Zhang, A. N. Klymachyov, S. Brown, J. G. Ellington, and P. J. Grandinetti. Solid-state nmr investigations of the glycosidic linkage in a-a' trehalose. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, 12(4) :221–225, 1998/10 1998. TY - JOUR.
- [221] X. Zhao, G. Lu, and G. Millar. Advances in mesoporous molecular sieve mcm-41. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35(7) :2075–2090, 1996.

- [222] H.-X. Zhou. Protein folding and binding in confined spaces and in crowded solutions. *Journal of Molecular Recognition*, 17(5) :368–375, 2004.
- [223] R. Zorn, L. Hartmann, B. Frick, D. Richter, and F. Kremer. Inelastic neutron scattering experiments on the dynamics of a glass-forming material in mesoscopic confinement. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 307-310 :547–554, 2002/9 2002. TY - JOUR.
- [224] R. Zorn, M. Monkenbusch, D. Richter, A. Alegría, J. Colmenero, and B. Farago. Plasticizer effect on the dynamics of polyvinylchloride studied by dielectric spectroscopy and quasielastic neutron scattering. *The Journal of Chemical Physics*, 125(15) :154904, 2006.
- [225] F. Zuo, B. Zhang, X. Tang, and Y. Xie. Porous metastable γ -mns networks : biomolecule-assisted synthesis and optical properties. *Nanotechnology*, 18(21) :215608 (6pp), 2007.

Résumé

Il est très facile de "piéger" des phases moléculaires complexes dans des états métastables ou hors-équilibre, en usant d'actions complexes (voies athermiques), d'environnements complexes (topologie), ou en manipulant la complexité intrinsèque du système (réseaux d'interactions). Des procédés industriels les plus courants aux nanotechnologies les plus poussées, on rencontre des phases moléculaires piégées par des processus de forçage (trempe thermique, irradiation, broyage mécanique...) ou de confinement nanométrique (basse dimensionalité, hétérogénéité, champs aléatoires, phases interfaciales...). Ce document de synthèse met en avant les problématiques physiques communes à ces situations, au travers d'études expérimentales de systèmes modèles. Des matériaux forcés à intérêt pharmaceutique aux fluides complexes nanoconfinés, la puissance des approches complémentaires par des techniques locales (résonance magnétique du solide) ou collectives (diffusion de neutrons) est soulignée.

Mots-clés: Nanoconfinement, fluides complexes, broyage mécanique, matériaux moléculaires, résonance magnétique du solide, diffusion de neutrons

Abstract

It appears quite easy to "trap" complex molecular phases in metastable or out-of-equilibrium states, by using complex actions (athermal routes), complex environments (topology) or by manipulating the intrinsic complexity of the system (interactions network). From usual industrial processes to most recent nanotechnologies, trapped molecular phases are encountered in forcing procedures (thermal quench, irradiation, ball milling...) or nanoscale confinement (low dimensionality, heterogeneity, random fields, interfacial phases...). This synthesis document enlightens the physical problems common to these situations, through experimental studies of model systems. From forced molecular materials of pharmaceutical interest to nanoconfined complex fluids, the power of complementary approaches using local (NMR) or collective (neutron scattering) techniques is underlined.

Keywords: nanoconfinement, complex fluids, ball milling, molecular materials, solid state magnetic resonance, neutron scattering

