



UNIVERSITE LILLE I
UFR DE PHYSIQUE
Unité Matériaux et
Transformations



UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE PHYSIQUE
LABO. Sciences des Matériaux

THESE EN COTUTELLE INTERNATIONALE

Présentée à

L'Université Lille 1- Sciences et Technologies

En vue de l'obtention du grade de

Docteur en Physique de l'Université Lille 1

Spécialité : **Sciences des Matériaux**

et **Docteur /PhD de l'Université de Yaoundé I,**

Spécialité : **Mécanique et Matériaux, Option Sciences des Matériaux**

Par

OTTOU ABE Martin Thierry

**ETUDE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE
MOLECULAIRE DE LA STRUCTURE ET DE LA
MOBILITE MOLECULAIRE DE MATERIAUX
COMPLEXES D'INTERET THERAPEUTIQUE**

Soutenue publiquement le 27 juin 2014 devant le Jury composé de :

Denis MORINEAU	DR CNRS-Université de Rennes 1 (France)	<i>Rapporteur</i>
Madalena ANDRADE	Professeur, Université de Lisbonne (Portugal)	<i>Rapporteur</i>
Timoléon C. KOFANE	Professeur, Université de Yaoundé I (Cameroun)	<i>Examineur</i>
Franjo SOKOLIC	Professeur, Université de Split (Croatie)	<i>Examineur</i>
Frédéric AFFOUARD	Professeur, Université Lille 1 (France)	<i>Directeur de thèse</i>
Jean-Marie B. NDJAKA	Professeur, Université de Yaoundé I (Cameroun)	<i>Directeur de thèse</i>

SOMMAIRE

SOMMAIRE	ii
DEDICACE	iv
REMERCIEMENTS	vi
LISTE DES ABREVIATION	X
RÉSUMÉ	X
ABSTRACT	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	7
1.1 Généralités sur les liquides surfondus et la transformation vitreuse	9
1.2 Mobilité moléculaire et relaxation diélectrique	13
1.3 Cas particulier de la relaxation Debye dans les alcools et les amides primaires	20
CHAPITRE II : MATÉRIAUX MOLÉCULAIRES D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE, PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS DES PROFÈNES : IBUPROFÈNE, FLURBIPROFÈNE ET KÉTOPROFÈNE	33
2.1 Profènes : Matériaux moléculaires pharmaceutiques modèles	35
2.2 Généralités sur les profènes.....	36
2.3 Ibuprofène.....	37
2.4 Flurbiprofène.....	45
2.5 Kétoprofène	49
2.6 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène par spectroscopie de relaxation diélectrique	51
2.7 Conclusion et motivation	58
CHAPITRE III : SIMULATION PAR DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE	61
3.1 Éléments sur la simulation par dynamique moléculaire (DM).....	65
3.2 Détail des simulations réalisées	89
3.3 Présentation succincte des logiciels utilisés.....	98
3.4 Limites de la dynamique moléculaire	99
CHAPITRE IV : ANALYSE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE DE L'ORGANISATION STRUCTURALE DES PROFÈNES	101
4.1 Types et distribution des liaisons hydrogène intermoléculaires	103
4.2 Statistiques d'agrégats	108
4.3 Conclusion	119

CHAPITRE V : ANALYSE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE DE LA MOBILITÉ DES PROFÈNES	121
5.1 Corrélations dipolaires statiques.....	123
5.2 Propriétés dynamiques	136
5.3 Etude du couplage des degrés de liberté translationnels et rotationnels.....	153
5.4 Désordre énantiomérique	159
5.5 Conclusion	162
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	165
ANNEXES	173
REFERENCES	177

DEDICACE

A

- Mon père, ABE Daniel Julien Juven,
- Ma mère, Mme ABE Marie Claire,
- Ma fiancée IJANG Madang Dorine
- Mon fils ABE OTTOU Daniel Alexandre
- Mes frères et sœurs : ETOUNDI Boniface Gautier, ATANGANA ABE Edwin Lucien, EKANI Severin, ETOUNDI Omer, BATOUM Joseph, NAAH Tacle Rosette, NKOULOU Carine, MBAZOA Justine Jinette.
- Mes tantes et oncles : BETEBE Mélanie, MBIA Sylvie, NGONO Sabine, FOU DA NGONGO Bertrand, MENANG Serge, ATANGANA NGONGO Lucien, OMGBA Jean Calvin, OMGBA Georges, Ebodé Léon et OMGBA Simon.
- Ma grand-mère, MBAZOA Justine,
- Mon feu grand-père, ATANGANA ONDOA Lucien,
- Ma feue grand-mère, ANEGA Balbine,
- Toute la famille Mvog Atangana Mballa,
- Toute la famille Mvog Evouna,
- Toute la famille Mvog Naah.

REMERCIEMENTS

Un travail de thèse ne peut être mené à bien sans l'aide d'autres scientifiques, la complicité de ses amis ou le soutien de sa famille.

Les lignes suivantes rendent hommage à plusieurs personnes sans lesquelles ce travail n'aurait jamais abouti.

Je tiens tout d'abord à remercier le Dieu Tout Puissant pour l'intelligence et la santé qu'il m'a accordées durant l'accomplissement de ce travail.

Ce travail de thèse a été effectué au laboratoire UMET (Unité Matériaux et Transformations) de l'Université Lille 1.

De tout mon cœur, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse à Lille 1, Professeur Frédéric AFFOUARD, pour m'avoir permis de travailler avec lui et pour avoir dirigé et encadré ces travaux de thèse. Ses compétences scientifiques, ses conseils avisés et sa disponibilité m'ont été d'une très grande aide pour mener à bien ce travail. Son amitié et son soutien m'ont constamment encouragé aussi bien devant les petites que les grandes difficultés. Je voudrais aussi le remercier de sa relecture attentive de mon manuscrit et de nos discussions autour de certaines parties qui m'ont beaucoup poussé à toujours approfondir les aspects numériques et expérimentaux de cette thèse. Pour tout cela, merci infiniment.

J'exprime ma sincère reconnaissance au Professeur Alexandre LEGRIS, Directeur du laboratoire, pour m'avoir fait confiance et accepté au sein de son laboratoire.

Je remercie également le Professeur Marc DESCAMPS, responsable de l'équipe Matériaux moléculaires thérapeutiques de l'Université Lille 1, qui m'a fait l'honneur de faciliter mon intégration dans son équipe de recherche. Ses engagements et son dévouement m'ont beaucoup enrichie. Qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance.

Je ne sais comment exprimer ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements aux organismes : ERAMUS MUNDUS ACP, Programme INTERREG 4A 2MERS, Université Lille 1, pour les bourses qu'ils m'ont accordées et qui ont conduit à la réalisation de cette thèse. Qu'ils trouvent ici, mon plus profond respect.

Mes sincères remerciements vont aussi à tous les membres du laboratoire UMET de l'Université de Lille 1, pour toute leur bienveillance et leur sympathie à mon égard, ainsi que pour toute l'assistance et l'aide qu'ils n'ont cessé de témoigner à mon endroit pendant mes séjours parmi eux.

J'adresse également mes plus vifs remerciements aux Docteurs Natalia CORREIA, Laurent-Charles VALDES et Emeline DUDOGNON, pour leur disponibilité, leurs conseils et les nombreuses discussions qui m'ont aidé tout au long de la réalisation de ce projet.

Je remercie très vivement Docteur Béatrice DELPOUVE, pour son soutien permanent durant ces trois années de thèse. Vos conseils sont et seront toujours les bienvenus.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au Professeur Emérite Michel FOULON, pour ses conseils et ses encouragements durant les moments difficiles.

Cette thèse a été réalisée en cotutelle internationale entre les Universités Lille 1 et Yaoundé I.

Je voudrais également remercier très vivement mon directeur de thèse au Cameroun, le Professeur Jean-Marie Bienvenu NDJAKA, pour m'avoir accueilli et encadré au cours de ces trois années de thèse. Je lui suis reconnaissant pour la confiance qu'il m'a accordée, ainsi que pour les nombreux conseils et explications scientifiques qu'il m'a donnés. J'ai énormément appris à ses côtés et ce fut pour moi un honneur et un grand plaisir de travailler avec lui. En fin, je n'oublierai jamais ses encouragements et son soutien pour surmonter les obstacles rencontrés durant ma thèse, ses précieuses critiques du manuscrit. Pour tout cela, merci infiniment.

J'exprime mes sincères remerciements au Professeur Timoléon KOFANE, Chef de Département de Physiques de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé 1, pour ses conseils.

Je remercie tous les enseignants du Département de Physique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, pour tous les enseignements reçus depuis mon admission en 2003 à ce jour. Je pense particulièrement aux enseignants du laboratoire de Science de Matériaux : Professeur Samuel DOMNGANG, Professeur Serge ZEKENG, Docteur Fidèle TCHOFFO, Docteur Joseph NDOP, Docteur Annie WAKATA, Docteur Emire MAGA et Docteur Hervais EDONGUE.

Ma gratitude va également au Professeur Germain BEN-BOLIE de l'Université de Yaoundé 1, pour les conseils et encouragements.

Je remercie vivement les membres de jury de ma thèse pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail et pour leur disponibilité. Je souhaite remercier le Professeur Madalena ANDRADE, de l'Université de Lisbonne (Portugal) et le Docteur Denis MORINEAU, Directeur de recherche CNRS, à l'Université de Rennes 1 (France), qui ont accepté d'être les rapporteurs scientifiques de ce travail. Je remercie également, le Professeur Timoléon KOFANE, de l'Université de Yaoundé I (Cameroun) et le Professeur Franjo SOKOLIC de

l'Université de Split (Croatie), pour avoir pris le temps de juger mon travail de Recherche. Parallèlement à mon travail de thèse, j'ai découvert le plaisir d'enseigner.

Je remercie le responsable du Département de Mesures et Physiques de L'IUT-A de Lille 1, le Professeur François Wauquier qui m'a fait confiance.

J'exprime également ma reconnaissance à Monsieur et Madame PERCEVAULT pour leur chaleureux accueil lors de ma venue en France.

Je suis très reconnaissant envers Bocourt Sidoine qui m'a beaucoup soutenue et encouragé durant ces années de labeur. Qu'elle trouve ici ma profonde reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier Madame MENGUELE et Madame MBAKOP, pour m'avoir assistée et aidée avec une douceur de caractère qui est un cadeau rare.

Je remercie profondément Monsieur Stanislas MVONDO, pour m'avoir toujours soutenu depuis mon entrée à l'Université de Yaoundé 1. Tes conseils étaient, sont et seront toujours les bienvenus.

Je remercie tout spécialement Monsieur Achille MELINGUI et Monsieur Emmanuel MENGUE pour leur disponibilité à m'aider et pour leurs précieuses remarques pendant les corrections du manuscrit.

Mes remerciements vont aussi à tous mes amis : Nixon, Ndjana, Yetna, Solange, Nathalie, Chaste, Frédéric, Stéphanie, Eric, Souleymanou, pour leur agréable et joyeuse compagnie.

Je remercie mes frères et sœurs : ETOUNDI Boniface Gautier, ATANGANA ABE Edwin Lucien, Severin EKANI, Joseph BATOUM, Rosette NAAH Tecele, Jinette Justine MBAZOA, Régine MENGUE et Gisèle ONAMBELE pour leur soutien sans faille et leur totale confiance.

Je remercie mes grands-parents : Dieudonné NGONGO, Boniface ETOUNDI, Jean Marie ETOUNDI, Joseph MBEDE et Jean FOU DA, pour les conseils qu'ils m'ont prodigués depuis l'enfance à ce jour. Je remercie mes oncles et tantes : Mélanie BETEBE, Sylvie MBIA, Sabine NGONO, FOU DA NGONGO, ATANGANA NGONGO, Serge MENANG, OMGBA Jean Calvin et EBODE Léon, pour leur soutien moral et financier.

Ma profonde reconnaissance va également à Dorine pour son amour et sa patience. Elle m'a fait le plus beau cadeau du monde au cours de cette thèse : Daniel Alexandre.

Enfin de façon plus profonde, je tiens à remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes choix et qui ont tout fait pour que je réussisse à mes études. Merci de tout cœur car sans votre aide et votre patience, je n'en serais pas là aujourd'hui. Ils me sont indispensables.

LISTE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS

LETTRES GRECOUES

α	Alpha
β	Béta
γ	Gamma
δ	Delta

FONCTION MATHEMATIQUE

Erf.....	Fonction erreur
----------	-----------------

CONSTANTES PHYSIQUES

$\epsilon_0 = 8,854187817 \cdot 10^{-12} \text{ F.m}^{-1}$	Permittivité du vide
$k_B = 1,3806568 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$	Constante de Boltzmann
$N_A = 6,02214129 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$	Constante d'Avogadro

ABREVIATIONS

OPLS.....	Optimized Potential for Liquid Simulations
MC.....	Monte Carlo
DM.....	Dynamique Moléculaire
DRX.....	Diffraction des Rayons X
IR.....	Spectroscopie infrarouge
RMN.....	Résonance Magnétique Nucléaire
FAC.....	Fonction d'autocorrélation
3D.....	Tridimensionnel

LH.....	Liaison Hydrogène
⁰ Å.....	Angström
n-mers.....	Nombre de multimères
n.....	Nombre de molécules impliquées
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
CHARMM.....	Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics
COMPASS©.....	Condensed-phase Optimized Molecular Potentials for Atomistic Simulation Studies
GAFF	General Amber force field
GROMOS	General-purpose molecular dynamics computer Simulation package
PIPF	Polarizable Intermolecular Potential Functions
DRF90	Direct reaction Field
AMOEBA	Atomic multipole optimized energetics for biomolecular simulation
ps.....	.Picoseconde
fs.....	.Femtoseconde
ns.....	.Nanoseconde
DFT.....	Théorie de la fonctionnelle de la densité

RÉSUMÉ

Les matériaux moléculaires vitrifiables présentent généralement des mobilités complexes incluant plusieurs relaxations non-exponentielles (non-Debye) comme le montre la spectroscopie de relaxation diélectrique. Une relaxation exponentielle (Debye) est cependant observée dans plusieurs alcools primaires et amides et se caractérise par une contribution basse fréquence de très grande amplitude et de forme symétrique. Celle-ci demeure encore très mal comprise car elle correspond à environ 90% de la réponse diélectrique sans être, semble-t-il, couplée ni à la viscosité $\eta(\omega)$, ni à la chaleur spécifique complexe $C(\omega)$. Ce type de relaxation Debye très particulier a été récemment identifié dans plusieurs composés pharmaceutiques de la famille des profènes.

Au moyen de simulations par dynamique moléculaire, nous avons mené des investigations sur les propriétés physiques de trois composés moléculaires de la famille des profènes à l'état liquide, l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène, afin d'examiner leur organisation et leurs mobilités moléculaires, dans l'espoir de clarifier l'origine de la relaxation Debye. Nous avons montré que le processus Debye observé expérimentalement provient de mouvements extrêmement lents des groupes carboxyliques O=C-O-H, très polaires, au sein d'un environnement moléculaire relaxant rapidement ; il est dû plus précisément à une conversion interne de ces groupes carboxyliques entre deux conformations d'équilibre, couplée aux transformations du réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires. L'organisation dominante dans le liquide se trouve être celle de petits agrégats correspondant à des associations en dimères cycliques précurseurs de l'ordre cristallin.

Mots-CLés: Transition vitreuse, dynamique moléculaire, Ibuprofène, Flurbiprofène, Kétoprofène, Processus Debye, liaison hydrogène, OPLS-AA, facteur de corrélation de Kirkwood.

ABSTRACT

Molecular glass-formers usually exhibit complex mobility including multiple non-simple exponential (non-Debye) relaxation processes as observed from dielectric relaxation spectroscopy. However, a Debye relaxation type is observed in several primary alcohols and amides, and is characterized by a low frequency contribution of very large amplitude and symmetrical shape. It is still very poorly understood because it is about 90% of the dielectric response and seems not yet coupled to the viscosity $\eta(\omega)$ or the complex specific heat $C(\omega)$. This very peculiar Debye relaxation has been recently identified in several pharmaceutical compounds of the profens family.

By means of molecular dynamics simulations, we have conducted an investigation of physical properties of the three molecular compounds of the profens family (ibuprofen, flurbiprofen and ketoprofen) in the liquid state in order to analyze their organizations, their molecular mobilities and to clarify the origin of the Debye relaxation. We have shown that the Debye process observed experimentally originates extremely slow movements of very polar carboxyl groups in the molecular environments with rapidly relaxing: an internal conversion of the O=C-O-H groups between two conformations of equilibrium coupled to changes of the network of intermolecular hydrogen bonding. The dominant organization in the liquid is found to be composed of small hydrogen bonding aggregates corresponding to associations in cyclic dimers precursors of the crystalline order. The influence of a situation of confinement on molecular mobility has also been explored in relation with of the recent studies of dielectric spectroscopy.

Keywords: Glass Transition, molecular dynamics, Ibuprofen, Flurbiprofen, K etoprofen, Debye process, Hydrogen Bonding, OPLS-AA, Kirkwood correlation factor.

INTRODUCTION

De manière générale, on distingue dans la nature plusieurs grandes familles de matériaux : métaux, polymères, céramiques, composites,... [1-3]. Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à une classe particulière : les matériaux moléculaires [4-6]. Les briques élémentaires de ces matériaux sont des petites molécules organiques, de faible poids moléculaire. Les matériaux moléculaires sont extrêmement variés et la richesse des compositions possibles permet d'entrevoir de nombreuses propriétés intéressantes d'un point de vue fondamental autant qu'appliqué. Les matériaux moléculaires présentent un contraste important entre interactions intra- et inter-moléculaires et possèdent de basses symétries moléculaires et cristallines. Ces propriétés leur donnent des comportements très spécifiques qui font de ces matériaux des systèmes modèles pour de nombreuses investigations: température de fusion et de transition vitreuse relativement basses, découplage des degrés de liberté orientationnels et rotationnels, difficulté de cristallisation, facilité de vitrification, comportement extrêmement non-exponentiel et non-arrhénien des dynamiques (liquide "fragile"), sensibilité aux perturbations extérieures [7, 8].

Notre étude a porté principalement sur l'état physique de matériaux moléculaires qui présentent un intérêt thérapeutique. Peu d'investigations systématiques ont été menées sur les propriétés physiques et les transformations d'états de ce type de matériaux, en dépit de leur intérêt potentiel pour optimiser les formulations pharmaceutiques ou même pour tester de nouvelles approches théoriques [9-11]. Toutefois, parmi les travaux récents sur ce type de composés, on peut citer par exemple ceux réalisés au sein de l'équipe Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques (MMT) de l'Université Lille 1:

- Phase rotatoire de la caféine [12]
- Transformation sous broyage du tréhalose [13]
- Polymorphisme de la griseéofulvine [14, 15]
- Mobilité en lien avec la cristallisation de l'indométhacine [16]

La principale motivation de ce travail de thèse est qu'à l'heure actuelle, de nombreux problèmes fondamentaux liés aux matériaux de la pharmacie (stabilité, solubilité, biodisponibilité) ne peuvent être traités correctement en raison d'approches trop empiriques. La recherche doit donc être réorientée, afin d'intégrer des connaissances fondamentales de science des matériaux qui impliquent par exemple des investigations des transitions de phase, des mobilités moléculaires complexes, des transformations loin de l'équilibre, du polymorphisme, ou du confinement.

Jusqu'à présent, les matériaux de la pharmacie (principes actifs et excipients) ont été principalement développés à l'état cristallin pour des raisons évidentes de stabilité. De nombreux composés, soit par accident ou à dessein, peuvent cependant exister dans un état totalement ou partiellement amorphe. Cette situation se rencontre de plus en plus fréquemment en raison de la complexité croissante des molécules synthétisées. L'état amorphe possède thermodynamiquement la plus haute énergie de Gibbs et des propriétés de solubilité accrues. Le développement de composés à l'état amorphe offre des opportunités très intéressantes et a motivé un grand intérêt depuis quelques années. Cette forme est cependant intrinsèquement instable physiquement, ce qui est un problème important du point de vue pharmaceutique. Elle peut présenter des effets de vieillissement avec une évolution lente des propriétés physiques, des phénomènes de recristallisation avec une réduction progressive de la capacité de dissolution. La mobilité moléculaire est le paramètre clef qui caractérise l'état amorphe. Celle-ci peut par exemple persister à l'état vitreux (en dessous de la température de transition vitreuse T_g) permettant, par exemple, l'apparition de phénomènes de cristallisation non-souhaités. Dans ce contexte, la connaissance des paramètres qui caractérisent la dynamique moléculaire est importante pour un stockage stable et la durée de conservation des produits pharmaceutiques amorphes.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés aux matériaux moléculaires thérapeutiques de la famille des profènes, comme l'ibuprofène, le flurbiprofène ou le kétoprofène. Ces composés sont notamment sources de plusieurs problèmes très intéressants liés à l'état physique, vis-à-vis par exemple de leur richesse polymorphique et/ou de leur aptitude à former des amorphes. Ils ont fait l'objet très récemment, de plusieurs travaux au laboratoire UMET et dans le cadre de collaborations bilatérales avec le laboratoire REQUIMTE (FCT, UNL, Portugal) [4, 6]. Des études de la mobilité moléculaire particulière des profènes ont été ainsi menées par des investigations de spectroscopie de relaxation diélectrique couplées à des simulations de dynamique moléculaire [4, 6, 17, 18]. Les profènes peuvent être facilement sous-refroidis et permettent de suivre la mobilité sur une grande échelle de fréquence et sur une gamme de température étendue. Ces travaux ont révélé des dynamiques relaxationnelles complexes et notamment, l'existence d'une contribution Debye originale avec des propriétés très similaires à celles observées dans les alcools et amides primaires.

Des études réalisées par spectroscopie de relaxation diélectrique dans certains alcools primaires [19-27] et amides aliphatiques [28, 29] ont en effet mis en évidence, de manière

surprenante pour des formateurs de verre, un processus de relaxation simplement exponentielle (loi de Debye), avec une dépendance en température du temps de relaxation associé, qui reste non-Arrhénienne [19-27]. L'origine microscopique de ce type de processus connu depuis de nombreuses années reste encore très mal comprise. Ce problème a motivé le développement de nombreux modèles basés sur un lien entre la dynamique et l'organisation structurale spécifique résultant de la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires particulières sous forme de chaînes ou de cycles.

L'objectif général de cette thèse est d'élucider le lien existant entre l'organisation structurale et la dynamique des profènes, à l'aide d'une étude comparative par simulations de dynamique moléculaire de trois profènes à l'état liquide : l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène. Nous analyserons la structure et les mobilités moléculaires complexes de ces matériaux et clarifieront l'origine de leur contribution Debye spécifique. Il s'agira en particulier de montrer l'existence d'arrangements moléculaires particuliers par liaisons hydrogènes (dimères cycliques) et de décrire précisément leurs géométries et leur lien avec la mobilité. Ce travail nous fournira une opportunité de discuter la relaxation Debye des alcools et amides primaires.

Les simulations de dynamique moléculaire présentent deux avantages appréciables par rapport aux outils expérimentaux: i) une très bonne résolution à la fois spatiale de l'ordre de l'échelle atomique (Å) et temporelle souvent de l'ordre de la femto-seconde (10^{-15} s) qui ne sont pas facilement accessibles par les techniques classiques de laboratoire, ii) une même simulation peut donner à la fois des informations sur la structure, la dynamique et la thermodynamique. Les techniques expérimentales ont souvent accès à ces données séparément. D'utilisation fréquente dans certains domaines comme par exemple en complément de mesures de diffusion neutronique, elle est souvent peu voire sous-utilisée pour aider à comprendre les résultats obtenus par spectroscopie de relaxation diélectrique ce qui renforce l'originalité de notre travail.

Notre manuscrit est organisé et présenté de la manière suivante :

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique des systèmes vitrifiables. Nous présentons d'abord la notion de transition vitreuse. Puis, nous récapitulons les caractéristiques générales de la mobilité moléculaire des matériaux vitreux telle qu'elle est analysée par spectroscopie de relaxation diélectrique, ainsi qu'un certain nombre de modèles qui se proposent d'en rendre compte.

Dans le second chapitre, nous rappelons les propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques principales de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène qui ont motivé le choix de cette étude.

Le troisième chapitre porte sur la méthodologie utilisée pour réaliser notre étude ; à savoir ; la méthode de dynamique moléculaire classique. Cette méthode, largement utilisée pour l'étude des matériaux amorphes, permet de simuler les propriétés statiques et dynamiques des systèmes amorphes et beaucoup d'autres systèmes atomiques. Elle constitue un outil puissant pour l'étude d'une très grande variété de phénomènes en considérant la dynamique du système étudié. Nous présenterons de façon détaillée, les principes de dynamique moléculaire, l'utilisation des algorithmes, le choix des ensembles et de la boîte de simulation... Par la suite, le champ de force OPLS-AA [30] utilisé pour modéliser l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène sera décrit. Nous présenterons brièvement la notion de fonction de corrélation qui est essentielle pour l'étude de la dynamique du système. Enfin, nous présentons aussi, le logiciel de calcul de dynamique moléculaire utilisé dans cette thèse.

Le quatrième chapitre concerne la présentation de l'étude de l'organisation structurale induite par associations des liaisons hydrogènes intermoléculaires. Nous nous intéresserons particulièrement à la détermination de la contribution des géométries linéaires et cycliques et le nombre total de structures associant des dimères.

Le cinquième chapitre se consacre à l'analyse des mobilités moléculaires. Nous déterminerons les propriétés diélectriques des systèmes étudiés que nous comparerons avec les données de la littérature et de l'expérience. Nous discuterons particulièrement l'origine du processus Debye observé à basse fréquence dans certains des composés étudiés. Nous étudierons aussi le lien entre dynamique translationnelle et rotationnelle à l'aide des prédictions basées sur la relation de Stokes-Einstein. Quelques résultats préliminaires des mélanges énantiomériques seront aussi présentés.

Finalement, nous concluons en mettant l'accent sur les résultats importants dégagés à l'issue de cette thèse, des résultats qui viennent s'ajouter à ceux des études antérieures sur les matériaux vitreux, pour bien comprendre le comportement très particulier de leurs propriétés en fonction de la température et le processus Debye observé à basses fréquences dans ces matériaux. Ces matériaux qui ont des propriétés intéressantes et un large domaine d'applications, restent toujours sujets d'actualité tant qu'il n'y a pas une théorie universelle qui peut les décrire complètement. Nous terminerons cette thèse par certaines perspectives de notre travail.

CHAPITRE I :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Ce chapitre présente le contexte dans lequel s'inscrit cette thèse. Notre présentation de « l'état de l'art » est orientée vers les propriétés des liquides surfondus et de la transition vitreuse, puisque les simulations numériques effectuées pour cette thèse ont été réalisées sur les trois liquides formateurs de verre que sont l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène.

Ce chapitre comporte trois parties distinctes. La partie 1.1 vise à fournir une compréhension de base de la transition vitreuse et fournit une brève discussion des progrès récents concernant la compréhension de la dynamique moléculaire dans les liquides en surfusion et les verres. La partie 1.2, qui traite de la mobilité moléculaire, décrit les différents processus de relaxation et un modèle d'évolution de la viscosité dans les liquides sous-refroidis. Dans la partie 1.3, la relaxation très particulière de type Debye observée dans certains alcools primaires est abordée de façon détaillée. Le rappel de tous ces concepts a pour but de faciliter la compréhension de ce que nous abordons dans les prochains chapitres.

1.1 Généralités sur les liquides surfondus et la transformation vitreuse

1.1.1. États physiques

On présente généralement la matière suivant trois états qui sont fonctions des conditions de température et de pression : l'état gazeux, l'état liquide et l'état solide. Dans l'état gazeux, les atomes sont très éloignés les uns des autres et la matière est désordonnée, que ce soit à courte distance (sur des dimensions proches de la taille des molécules), ou à longue distance (sur des dimensions très supérieures à la taille des molécules). Dans l'état liquide, les molécules sont plus rapprochées ; il n'existe pas d'ordre à longue distance mais, à courte distance, un arrangement prend forme, typiquement aux premiers voisins. Généralement, à l'état solide, les molécules sont arrangées sur un réseau qui se répète dans les trois dimensions de l'espace sur de longues distances. On parle alors, pour cet état condensé, d'état cristallin (figure 1.1.a) [31].

L'état solide peut toutefois aussi exister sans présenter d'ordre à longue distance. Comme dans l'état liquide, un ordre à courte distance existe toujours, souvent dicté par la composition chimique des différents éléments. On parle alors de structure amorphe (figure 1.1.b). Si cette structure amorphe est obtenue lors de la solidification d'un liquide, on parle de verre, qui résulte du phénomène de transformation vitreuse [31]. Ce phénomène sera détaillé dans la section suivante.

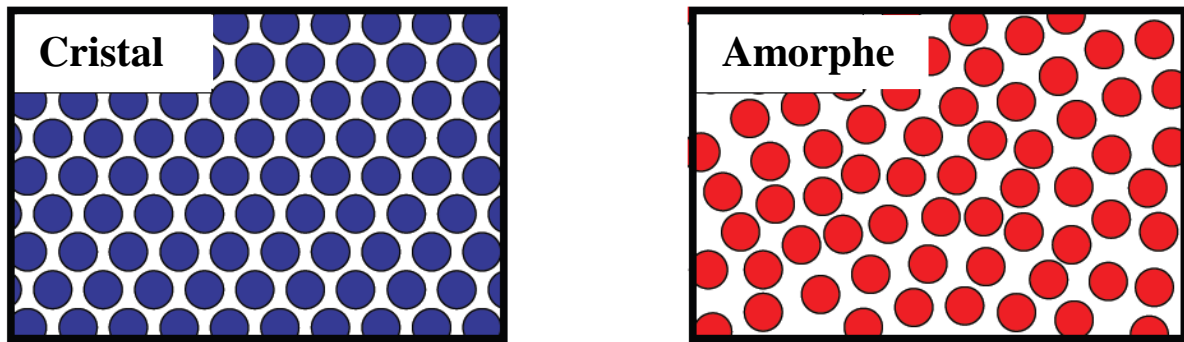


Figure 1.1 : Présentation schématique d'une structure : a) cristalline et b) amorphe

1.1.2 Transition de phase et transformation vitreuse

Pour des vitesses de refroidissement suffisamment faibles, il se produit un saut brutal dans l'évolution du volume spécifique V_s (ou de l'enthalpie H). Le système présente alors une transition de phase du premier ordre à une température T_{crist} appelée température de cristallisation, où le système passe dans une phase cristalline. Cette transformation est caractérisée par la discontinuité, à la température T_{crist} , de variables thermodynamiques du système, telles que le volume spécifique V_s ou l'enthalpie H , comme indiqué sur la figure 1.2. Cette transition peut être décrite par des mécanismes complexes de nucléation-croissance de germes cristallins [32, 33] que nous ne décrivons pas ici.

Lors du refroidissement rapide d'un liquide (trempe), il se produit un ralentissement continu de la mobilité, ou de façon équivalente, une augmentation continue de la viscosité, sans qu'il y ait de changements significatifs de la structure microscopique du système. À chaque étape du refroidissement, le liquide atteint un état d'équilibre interne suivant les variations de température. Cependant, quand la température s'abaisse, la viscosité du liquide s'accroît extraordinairement (voir figure 1.3) jusqu'à une certaine température, appelée température de transition vitreuse T_g , pour laquelle l'état d'équilibre interne du liquide n'est plus maintenu. À cette température, le système est hors-équilibre et devient rigide sur des échelles de temps comparables à la durée des expériences, soit environ 100 secondes. La viscosité η est reliée au temps caractéristique de la mobilité moléculaire τ (temps de relaxation structurale) par la relation de Maxwell [34, 35] $\tau = \eta(T)/G_\infty$, où G_∞ est le module de cisaillement qui faiblement dépendant de la température. La température T_g est donc atteinte lorsque la viscosité du liquide atteint environ 10^{13} Poises [35] ou lorsque le temps caractéristique de la mobilité atteint 100 secondes (voir figure 1.3).

La transition vitreuse correspond donc à l'intersection de deux échelles temporelles : l'une liée à la mobilité moléculaire intrinsèque du liquide et l'autre à l'échelle de temps de l'expérience. La formation des verres est donc essentiellement un phénomène cinétique [36, 37].

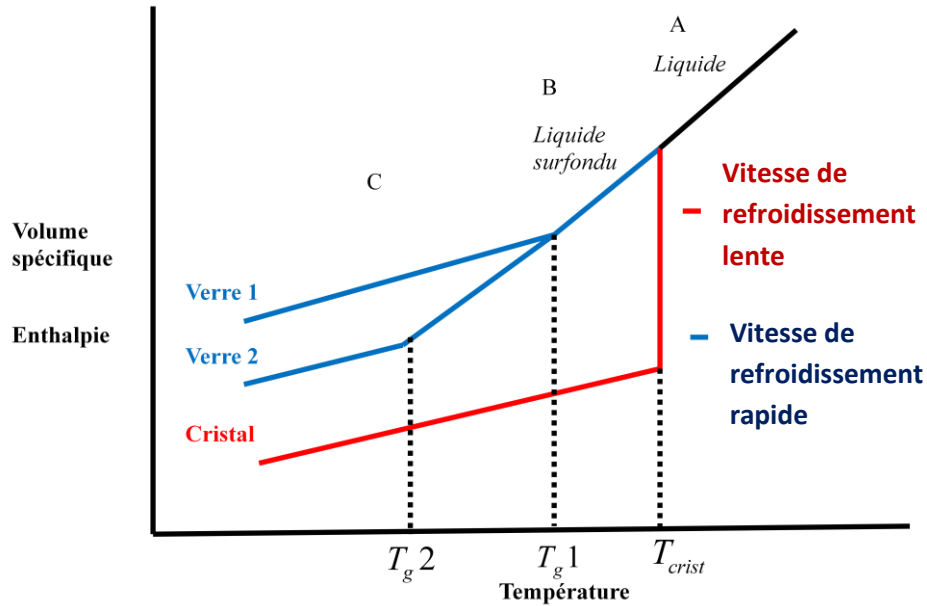


Figure 1.2 : Variation schématique du volume spécifique V_s (ou l'enthalpie H) d'un matériau au cours du refroidissement et les températures vitreuses associées à différentes températures de refroidissement : T_{g1} et T_{g2} pour des vitesses de refroidissement, rapide et lente, respectivement. T_{cris} est la température de cristallisation. D'après [38]

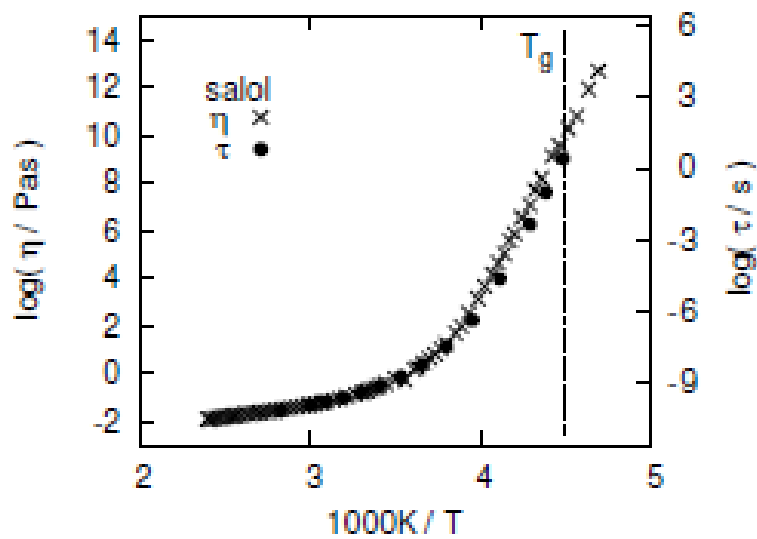


Figure 1.3: Évolution de la viscosité et du temps de relaxation du salol en fonction de la température. D'après [39].

Thermodynamiquement, il ne se produit aucun saut lors de l'abaissement de température, et le volume spécifique V_s ou l'enthalpie H continue à décroître régulièrement (voit figure 1.2). Seul un changement de pente apparaît à T_g inférieure à T_{crist} . La température T_g n'est pas une vraie transition de phase au point de vue thermodynamique et on devrait plutôt employer le terme de transformation vitreuse. L'évolution de variables thermodynamiques comme le volume spécifique V_s et l'enthalpie H est représentée en fonction de la température [40, 41] sur la figure 1.2. Nous avons particulièrement représenté les trois régions dans lesquelles un système amorphe peut se trouver. Dans le domaine A, le système est en équilibre pour toutes les températures de ce domaine (état liquide). Dans le domaine C, le système est hors équilibre et totalement gelé ; il y est appelé verre (état vitreux). Dans le domaine B situé entre les domaines A et C, le système est dans un état métastable (état surfondu ou sous-refroidi) par rapport à l'état le plus stable qui est celui du cristal. On observe des ralentissements de la dynamique très importants pour de faibles diminutions de température. De nombreux phénomènes complexes apparaissent dans l'état surfondu qui demeurent encore difficile à comprendre [38, 42].

Il a été montré par nombreuses expériences [43-48] et par diverses simulations [49-55] que la température de transition vitreuse T_g dépend de la vitesse de refroidissement. Sur la figure 1.2, nous avons représenté deux températures de transitions vitreuses, T_{g1} et T_{g2} , qui correspondent à deux vitesses de refroidissement différentes : vitesse élevée (verre 1) et vitesse faible (verre 2). Plus le liquide est refroidi lentement, plus il peut être maintenu à l'équilibre à basse température. Autrement dit, plus la vitesse de refroidissement est faible, plus on obtient une température T_g basse. En pratique, par exemple pour le sorbitol, la variation de la température de transition vitreuse est faible, de l'ordre de 3 à 5°C quand la vitesse de refroidissement varie d'un ordre de grandeur [56].

Plusieurs techniques expérimentales permettent d'observer la transition vitreuse :

- Mesure de la chaleur spécifique (calorimétrie) [57, 58]
- Mesure des variations de volume (dilatométrie) [59]
- Mesure des variations de l'indice de réfraction (caractérisation optique) [60]
- Mesure de la permittivité (spectroscopie de relaxation diélectrique) [4, 6, 61]
- Mesure de viscosité (rhéologie) [60]
- Mesure des modules d'élasticité dynamique (viscoélasticité ou spectroscopie mécanique) [62-64].

1.2 Mobilité moléculaire et relaxation diélectrique

Parmi les systèmes vitrifiables, beaucoup sont constitués de molécules polarisables ou possédant un moment dipolaire permanent. La spectroscopie de relaxation diélectrique [10, 65] est la technique expérimentale la plus utilisée pour sonder la dynamique des molécules, si celle-ci implique des réorientations des moments dipolaires ou des déplacements ioniques. Elle s'intéresse à la polarisation dipolaire, c'est-à-dire la polarisation induite par rotation des molécules ou des groupements dipolaires qui viennent s'orienter selon la direction d'un champ électrique appliqué. L'avantage de cette technique est qu'elle donne accès à une large gamme de fréquences (10^{-2} - 10^9 Hz) et permet de suivre la dynamique depuis le liquide simple jusqu'à la transition vitreuse. Suite à l'application d'un champ électrique oscillant [5] les molécules assimilables à des dipôles vont s'orienter dans la direction de ce champ. Le signal mesuré en fréquence, à savoir la permittivité diélectrique complexe $\varepsilon^*(\omega)$, traduit la réponse de l'échantillon à cette sollicitation extérieure, c'est-à-dire le retour de la polarisation vers sa position d'équilibre. Les détails de cette technique sont donnés dans la référence [5]. La spectroscopie de relaxation diélectrique est largement utilisée dans l'étude des systèmes complexes en science des matériaux, plus récemment dans la caractérisation des matériaux pharmaceutiques [10, 65]. En particulier, elle a été récemment utilisée pour caractériser la dynamique des liquides surfondus et vitreux des principes actifs pharmaceutiques bien connus comme l'indométacine [66-68], l'acétaminophène [69], l'aspirine [70, 71], la fanansérine [72], la nicotine [73], l'ibuprofène [70, 74, 75], le céléxocib [76, 77], et les alliages moléculaires pharmaceutiques sur la base de la nifedipine, l'aspirine et l'acétaminophène [78-82] avec d'autres médicaments pharmaceutiques [83-87].

1.2.1 Processus de relaxation et analyse diélectrique

La mobilité moléculaire est un facteur déterminant de la formation d'un verre [5, 38]. Dans la plupart des études de spectroscopie de relaxation diélectrique, la mobilité moléculaire de la plus grande partie des liquides vitrifiables est caractérisée par plusieurs processus de relaxation non exponentiels (non-Debye) [5, 34, 88, 89]. Ces processus sont généralement apparents dans un domaine précis de températures ou de fréquences. Sur la figure 1.4, nous présentons un schéma de deux représentations analogues du comportement dynamique des matériaux formateurs de verre : en fréquence et en temps. La partie gauche de cette figure représente la partie imaginaire de la permittivité diélectrique complexe $\varepsilon''(\omega)$ en fonction de la fréquence ω et la partie droite la fonction réponse $\phi(t)$ en fonction du temps t .

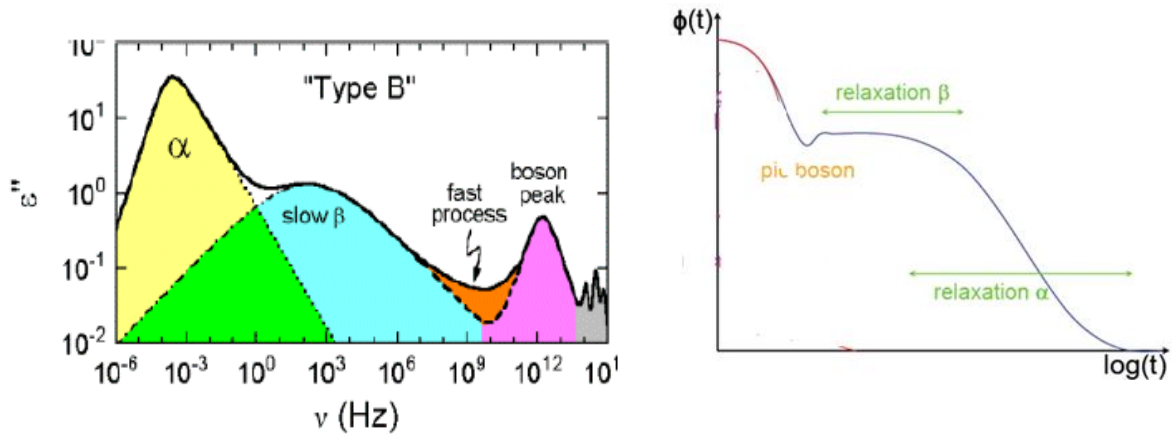


Figure 1.4 : À gauche : Représentation schématique de la partie imaginaire de la permittivité diélectrique ϵ'' d'un système modèle formateur de verre [5]. À droite : Représentation schématique analogue de l'évolution temporelle d'une fonction réponse $\phi(t)$. Une transformation de Fourier permet de passer d'une représentation à une autre (voir chapitre 5 – section 5.1.1)

Le spectre diélectrique de la figure 1.4, met en évidence différents processus de relaxation α , β qui sont généralement analysés à partir de méthodes d'ajustement : Debye [90], Cole et Cole [91], Cole et Davidson [19] ou Havriliak et Negami (HN) [92]. Celles-ci donnent accès au temps de relaxation de chaque processus, leur amplitude, leur largeur et leur asymétrie. Les détails des modèles d'ajustement sont donnés en annexe. Une brève description des principales relaxations observées dans les liquides formateurs de verre est donnée ci-après.

1.2.2 Précisions sur différents processus de relaxations

Relaxation principale ou relaxation α

Dans les matériaux formateurs de verre, la relaxation structurale, dont le temps caractéristique augmente de manière extraordinairement rapide lors du sous-refroidissement et gèle à T_g , est appelée **relaxation principale** ou encore **relaxation α** . La relaxation α est associée à la viscosité du liquide via la relaxation de Maxwell. Il s'agit de la relaxation la plus lente, associée à des mouvements coopératifs à longue distance et à la dynamique de la transition vitreuse [5]. Elle présente généralement un comportement non-exponentiel [36, 93] qui peut être décrit dans le domaine temporel par une loi en « exponentielle étirée » de Kohlrausch-Williams-Watts (KWW) [94-96] pour la fonction réponse $\phi(t)$ (voir figure 1.4) :

$$\phi(t) = \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau_{KWW}} \right)^{\beta_{KWW}} \right] \quad (1.1)$$

L'exposant β_{KWW} de l'exponentielle étirée $0 < \beta_{KWW} \leq 1$ permet d'évaluer le degré de non-exponentialité de la relaxation ; τ_{KWW} est le temps caractéristique de la relaxation.

Avec la condition $\beta_{KWW} = 1$, la relaxation dans le domaine temporel est décrite par une simple fonction exponentielle, et par une fonction lorentzienne symétrique en fréquence. L'équation 1.1 pour $\beta_{KWW} = 1$ est dans ce cas appelée fonction relaxation Debye (voir annexe). Le comportement en exponentielle étirée, c'est-à-dire $\beta \neq 1$, correspond à une distribution en fréquence non symétrique du pic de relaxation α souvent ajustée par le modèle d'Havriliak et Negami. Le caractère non-exponentiel de la relaxation α est un problème extrêmement complexe qui a fait l'objet de très nombreux travaux [5, 88].

Pour de nombreux liquides formateurs de verre [39], le temps caractéristique de la relaxation τ_{KWW} présente un comportement non-Arrhénien marqué en fonction de la température (voir figure 1.3) distinct de l'évolution classique observée dans les liquides simples. Pour ces derniers, l'évolution de la viscosité ou du temps de relaxation τ_α montre souvent un comportement d'Arrhénius [97, 98] décrit par la relation $\eta(T) = \eta_\infty \exp\left(\frac{E_a}{k_B T}\right)$ ou

$$\tau(T) = \tau_\infty \exp\left(\frac{E_a}{k_B T}\right), \text{ où } \eta_\infty \text{ et } \tau_\infty \text{ sont respectivement la viscosité et le temps de relaxation}$$

à température infinie, E_a l'énergie d'activation du processus, k_B la constante de Boltzmann et T la température et est à température infinie. Une mesure de la déviation du comportement d'Arrhénius dans le régime du liquide sous-refroidi est donnée par l'indice de fragilité cinétique m d'un matériau, qui représente la pente à T_g de la courbe d'évolution de la viscosité η ou du temps de relaxation τ_α dans un diagramme d'Arrhénius en échelle T_g / T :

$$m = \left| \frac{d(\log \eta)}{d(T_g / T)} \right|_{T=T_g} \quad \text{ou} \quad m = \left| \frac{d(\log \tau_\alpha)}{d(T_g / T)} \right|_{T=T_g} \quad (1.2)$$

Grâce à l'indice de fragilité, les liquides sous-refroidis peuvent être classés comme forts ou fragiles [99]. Les liquides forts (par exemple SiO_2 , GeO_2) possèdent un indice de fragilité faible : $m \approx 16$ et leurs processus de relaxation ont une dépendance en température

très proche du type Arrhénien. Par contre, les liquides dits fragiles (par exemple l'orthoterphényle) ont des valeurs de m pouvant atteindre de l'ordre de 200 [100] et leur ralentissement à l'approche de T_g est beaucoup plus marqué (voir figure 1.5). Le tableau 1.1 donne les valeurs de l'indice de fragilité pour quelques matériaux.

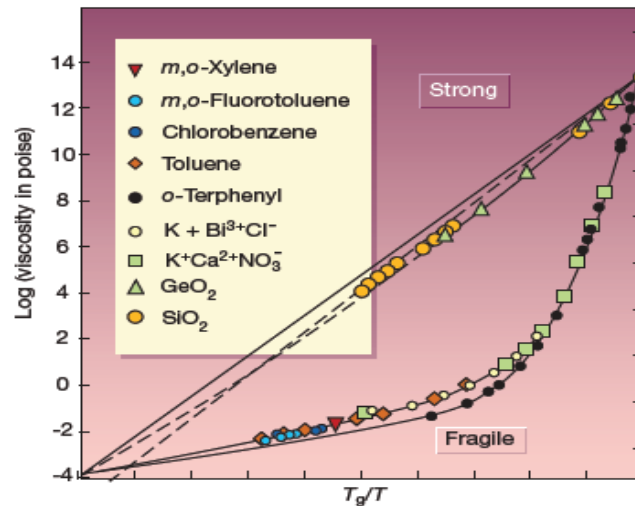


Figure 1.5 : Graphique dit diagramme d'Angell représentant les viscosités (directement proportionnelles aux temps de relaxation) de différents liquides surfondus en fonction de T_g/T . Dans ce diagramme, les processus activés sont représentés par une droite (la silice, SiO_2 , par exemple) : ce sont les liquides dits forts. Au contraire, les courbes des autres liquides ont des pentes qui varient avec la température et sont dits fragiles. D'après [101].

En général, on met en œuvre des modèles n'utilisant que quelques paramètres d'ajustement pour décrire la dépendance en température de la viscosité ou du temps de relaxation. Le modèle d'Arrhénus nécessite un ensemble de deux variables (η_∞ ou τ_∞ et E_a) indépendantes, tandis que la description d'une dépendance non-linéaire dans le diagramme d'Arrhénus nécessite un ensemble d'au moins trois variables indépendantes (voir figures 1.3 et 1.5). Dans les dernières décennies, plusieurs équations à trois paramètres ont été proposées pour reproduire la variation en température de la viscosité dans le régime du liquide sous-refroidi. Les modèles communément utilisés dans la littérature sont ceux proposés par Adam-Gibbs [102], Avramov [103], Williams-Landel-Ferry (WLF) [104], Vogel-Fulcher-Tamman-Hesse (VFTH) [105-108] et par le groupe de Mauro (MYEGA) [109].

Tableau 1.1 Indice de fragilité, m , selon la classification d'Angell et la température de transition vitreuse, T_g , de quelques composés.

Composés	m	T_g (K)
Oxyde de bore	36 [110]	536 [110]
Glycérol	50 [111]	184 [111]
Salol	76 [110]	220 [110]
Polyvinylacétate	80 [112]	302 [112]
Ortho-terphényle	81 [110]	246 [110]
Ibuprofène	93 [4]	228 [4]
Tréhalose	107 [113]	350-391 [114, 115]
Dextran	> 120 [116]	500 [116]

Nous allons décrire ci-dessous précisément le modèle VFTH, puisqu'il est très utilisé et peut être appliqué à une grande diversité de matériaux [20, 24, 26, 61, 117].

Modèle de Vogel-Fulcher-Tammann-Hesse (VFTH)

L'équation (1.3) montre l'expression mathématique du modèle VFTH [106]

$$\log \eta(T) = \log(\eta_\infty) + \frac{A}{T - T_0} \quad \text{ou} \quad \log \tau(T) = \log(\tau_\infty) + \frac{A}{T - T_0} \quad (1.3)$$

où η_∞ , τ_∞ , A et T_0 sont les paramètres empiriques caractéristiques du matériau ; η_∞ et τ_∞ représentent respectivement la viscosité et le temps de relaxation à très haute température, T_0 est la température dite de Vogel souvent estimée à environ 50 à 70 degrés en dessous de T_g [36, 37].

L'équation (1.3) décrit les mouvements moléculaires extrêmement lents lors du refroidissement du liquide en surfusion, de telle manière que la viscosité ou le temps de relaxation augmentent plus rapidement que dans une évolution Arrhénienne quand la température diminue et deviennent formellement infinie à la température $T = T_0$.

La définition de l'indice de fragilité cinétique donnée par l'équation (1.2) et appliquée à l'équation (1.3) pour la viscosité ou le temps de relaxation conduit à :

$$m = A \frac{T_g}{(T_g - T_0)^2} \quad (1.4)$$

où T_g est la température pour laquelle la viscosité atteint environ 10^{13} Poises et le temps de relaxation de l'ordre de 100 secondes.

Pour la loi VFTH [106], T_0 a été présentée comme étant la température à laquelle une divergence du temps de relaxation se produit. Cette divergence à T_0 rend les ajustements difficiles [19, 98, 105]. L'ajustement des données expérimentales ne semble réellement satisfaisant que pour un nombre limité de composé [19, 98, 105, 118]. Son utilisation nécessite souvent des ajustements sur des intervalles différents de températures relativement peu étendus [119]. Sur la figure 1.6, on distingue différentes pour le tri-naphthyl-benzène (TNB) [88, 120] trois domaines : i) premier VFT1 à très basse température, ii) second VFT2 à plus haute température et iii) comportement purement arrhénien à très haute température.

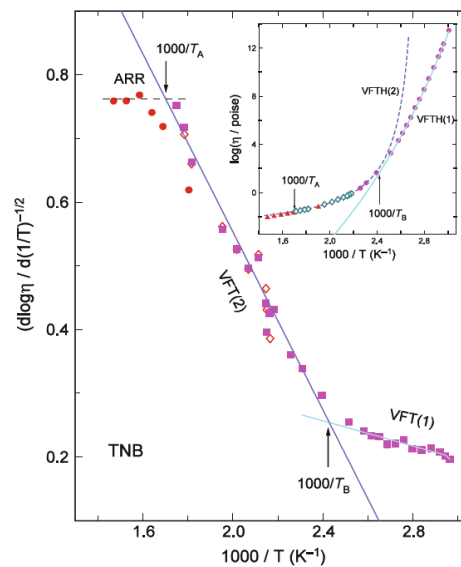


Figure 1. 6: Schéma illustratif des ajustements partiels des données de la viscosité du tri-naphthyl-benzène (TNB) en fonction de la température. Trois ajustements sont nécessaires : deux en utilisant une loi VFT pour les domaines de température $T < T_B$ (VFT(1)) et $T_B < T < T_A$ (VFT(2)) et un à l'aide d'une loi d'Arrhénius classique pour $T > T_A$. D'après [120].

Ce problème motive clairement à tester d'autres modèles de loi comme par exemple celui proposé par le groupe de Mauro (MYEGA) [109] qui semble pouvoir bien ajuster la partie haute température facilement accessible par simulation de dynamique moléculaire. Faute de temps, nous n'avons pas pu réaliser ce travail au cours de cette thèse mais il fera l'objet d'études ultérieures.

Relaxation β

C'est un processus de relaxation, dit secondaire, qui est souvent observé à l'état vitreux, mais qui existe aussi dans le liquide surfondu au-dessus de T_g et ne présente pas obligatoirement de changement de régime à cet endroit [93]. Il est bien décrit par une loi d'Arrhénius dans une large gamme de température sous T_g . Il a été suggéré que le temps de relaxation β est déterminé par une barrière locale intramoléculaire [121]. Cependant, Johari et Goldstein ont mis en évidence des relaxations secondaires dans des verres constitués de molécules sans degré de liberté interne [93]. Ils ont ainsi conclu que dans certains verres, la barrière de potentiel opposée aux réarrangements moléculaires provient des interactions intermoléculaires. Se pose donc le problème de la contribution intermoléculaire ou intramoléculaire de cette relaxation. L'origine microscopique de ce processus de relaxation n'est pas décrite de manière générale dans la littérature [88]. Il apparaît donc que la relaxation β qui est présente dans de très nombreux systèmes aptes à vitrifier, est associée à une mobilité localisée, qui ne correspond pas à un mouvement purement intramoléculaire simple, mais plutôt à un changement de configuration local [88]; suivant la nature du système, les mouvements impliqués dans ce processus peuvent être plus ou moins coopératifs [37].

Ce type de relaxation classiquement appelée relaxation β -Johari-Goldstein a fait l'objet de nombreux travaux dans l'étude des phénomènes liées à la transition vitreuse [34, 88, 93]. Dans le cadre du modèle de couplage développé par K. Ngai [88] (« coupling model »), ce processus est considéré comme un précurseur de la relaxation α . Une relation simple a été en effet proposée qui permet de relier le temps caractéristique associé à la relaxation β -Johari-Goldstein τ_{JG} à celui de la relaxation α , τ_α , soit $\tau_{JG} = (\tau_c)^{1-\beta_{kww}} [\tau_\alpha]^{\beta_{kww}}$ où τ_c est un temps de l'ordre de la picoseconde correspondant au passage entre processus local (JG) et coopératif (α) et β_{kww} l'exposant de non-exponentialité de la relaxation α (voir équation 1.1)

La relaxation β -Johari-Goldstein est un type de mobilité qui subsiste bien en dessous de T_g , quand les mouvements coopératifs (relaxation α) sont complètement gelés. Elle est donc particulièrement impliquée dans la stabilité des produits pharmaceutiques amorphes. Cette relaxation pourrait être responsable de l'origine d'instabilités non souhaitées engendrant nucléation et de cristallisation des matériaux pharmaceutiques au cours du stockage [10].

Les relaxations γ, δ

À plus hautes fréquences que la relaxation décrite ci-dessus, on peut avoir d'autres relaxations secondaires γ, δ qui sont caractérisées par des temps de relaxation courts (ils n'apparaissent pas sur la figure 1.4). Il s'agit des mouvements intramoléculaires de groupes moléculaires de petites tailles qui sont accessibles par le biais de mesures à hautes fréquences ou à basse température. Ces mouvements très localisés sont faiblement dépendants de l'encombrement stérique lié à l'environnement local et peuvent être décrits par la loi d'Arrhénius [122].

Autres mobilités rapides

Il faut préciser que d'autres types de mobilité (relaxation β dite rapide β_{fast} , pic Boson, vibration,...) présents dans la gamme de temps $10^{-14}\text{s} < t < 10^{-9}\text{s}$ (ou en fréquence $10^9 < \omega < 10^{14}\text{Hz}$)(voir figure 1.4) sont observables au moyen d'autres techniques expérimentales plus adaptées : diffusion de neutrons [62, 63, 123-125] et spectroscopie Raman [126-129]. Cette gamme de temps est difficilement accessible par les techniques de relaxation diélectrique.

1.3 Cas particulier de la relaxation Debye dans les alcools et les amides primaires

À partir d'études de spectroscopie de relaxation diélectrique ou de spectroscopie mécanique [88, 122], il est prouvé, comme nous l'avons discuté précédemment (voir figure 1.4), que la plupart des matériaux formateurs de verre possèdent une mobilité complexe incluant de multiples processus de relaxation non-exponentielles ou non-Debye [34, 89]. Dans la plupart des cas, le pic à plus basse fréquence est identifié à la relaxation α , laquelle est associée à des mouvements moléculaires coopératifs et à la transition vitreuse. À plus haute fréquence, d'autres processus de relaxation qualifiés de secondaires sont aussi généralement observés : β Johari-Goldstein, γ et δ [34, 93]. Cette description générale des comportements relaxationnels des liquides formateurs de verre est étayée par de très nombreux travaux. Pour une revue exhaustive voir les livres [5, 122].

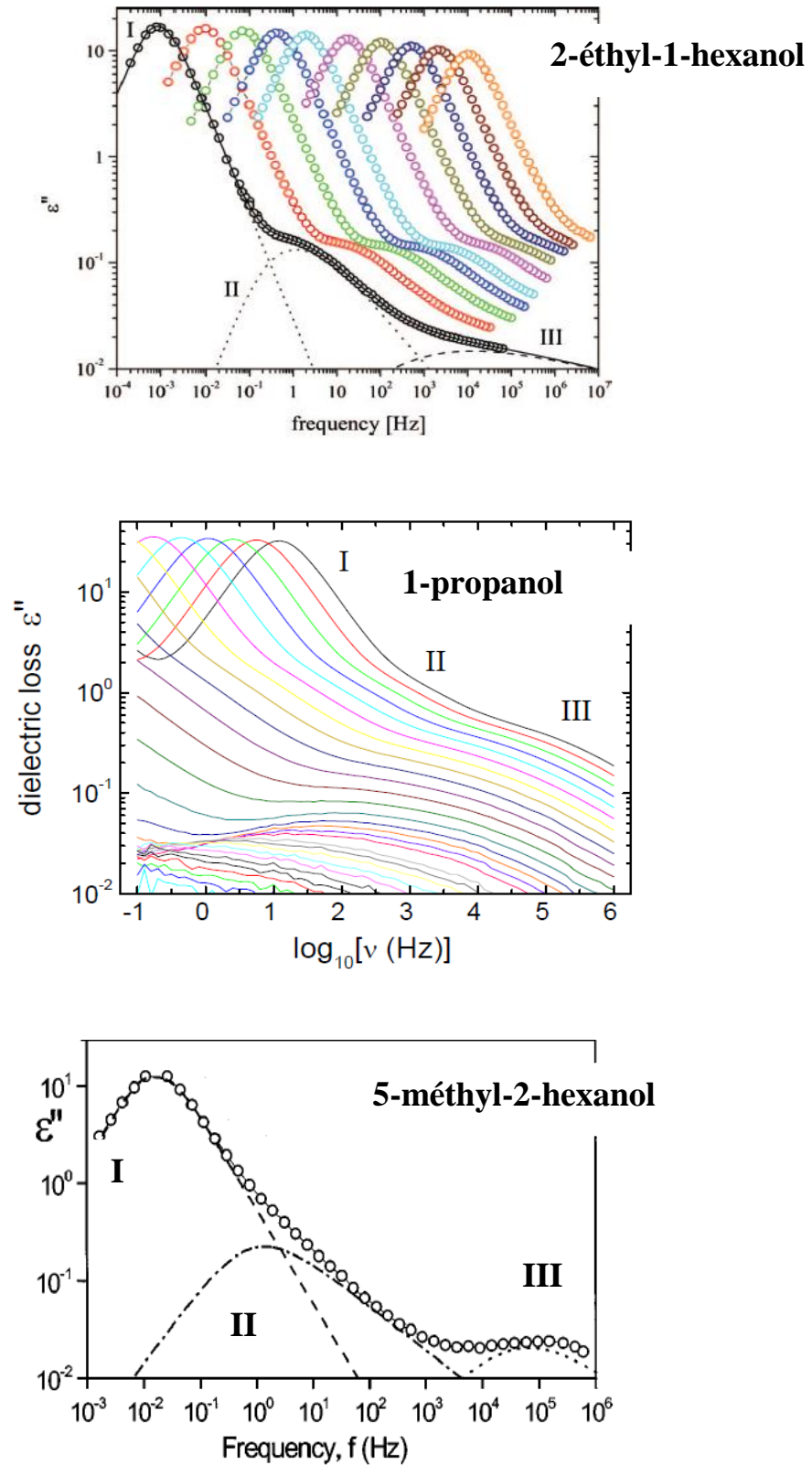


Figure 1.7: Spectres diélectriques de trois alcools : 2-éthyl-1-hexanol [20], 1-propanol [21] et 5-méthyl-2-hexanol [24] pour lesquels trois relaxations (notées I, II et III) sont détectées (voir texte).

Des études réalisées par spectroscopie de relaxation diélectrique dans certains alcools primaires [19-27] et amides aliphatiques [28, 29] ont cependant montré, de manière surprenante pour des formateurs de verre, qu'une fraction importante ($\sim 90\%$) de leur polarisation relaxait de manière exponentielle, c'est à dire en suivant une simple loi de Debye (voir annexe). La dépendance en température du temps de relaxation associé reste cependant non-Arrhénienne [19-27] (voir figure 1.8). La figure 1.7, représente les spectres diélectriques de 3 alcools 2-éthyl-1-hexanol [20], 1-propanol [21] et 5-méthyl-2-hexanol [24].

On observe clairement sur cette figure l'existence de plusieurs processus de relaxation notés I, II et III. Le processus I, le plus intense (plus de 90% de l'intensité totale) et le plus lent peut être ajusté par une simple loi de Debye alors que les deux autres nécessitent des ajustements plus complexes de type HN [92]. Il a été montré [20, 21, 24], que le processus I de type Debye n'était pas associé à la relaxation structurale et à la viscosité du liquide surfondu. Cette conclusion est soutenue par le point de vue dominant selon lequel le processus de relaxation de type Debye est incompatible avec la dépendance en température non-Arrhénius des propriétés de transport des liquides en surfusion [20, 23, 130-132] (voir figure 1.8).

Par contre, le processus II détecté dans les 3 liquides a été identifié à la relaxation α [20, 21, 24], qui est communément observée dans les liquides moléculaires. La figure 1.8 (haut) montre bien pour le 1-propanol [21], la connection entre le temps associé au processus II diélectrique et les temps caractéristiques obtenus par mesures rhéologiques, mesure de Brillouin, spectroscopie par corrélation de photons (PCS) et relaxation mécanique [21]. La faible intensité du pic II signifie qu'une fraction de molécules étonnamment faible contribue au processus de relaxation α (voir figure 1.7). Il n'est donc pas évident de comprendre comment le processus II peut refléter alors le comportement de la viscosité et de la relaxation structurale du liquide en surfusion [24]. Le problème de l'origine de la relaxation de type Debye pour un liquide formateur de verre et la façon dont elle contribue à la relaxation structurale du liquide continue d'être un sujet de débat. Bien qu'il motive de nombreuses expériences et modèles, une compréhension complète fait toujours défaut [131, 133, 134].

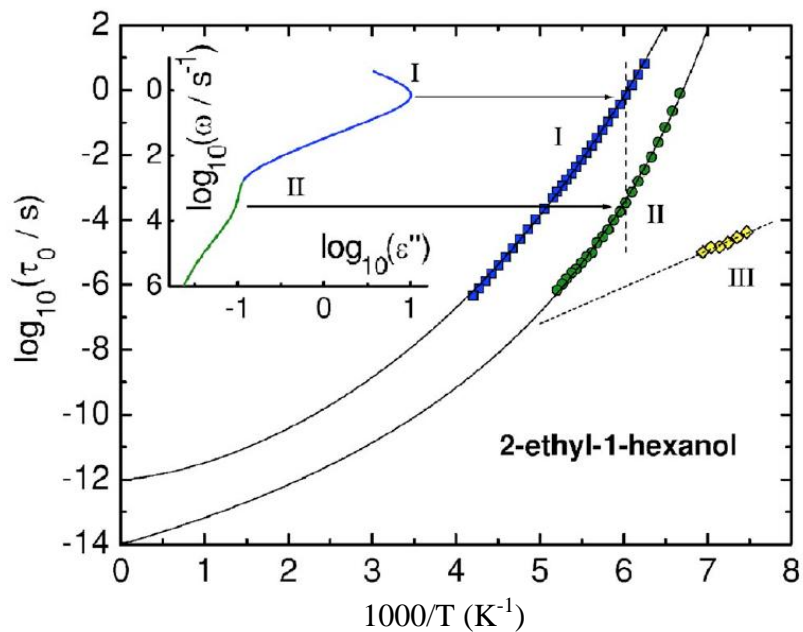
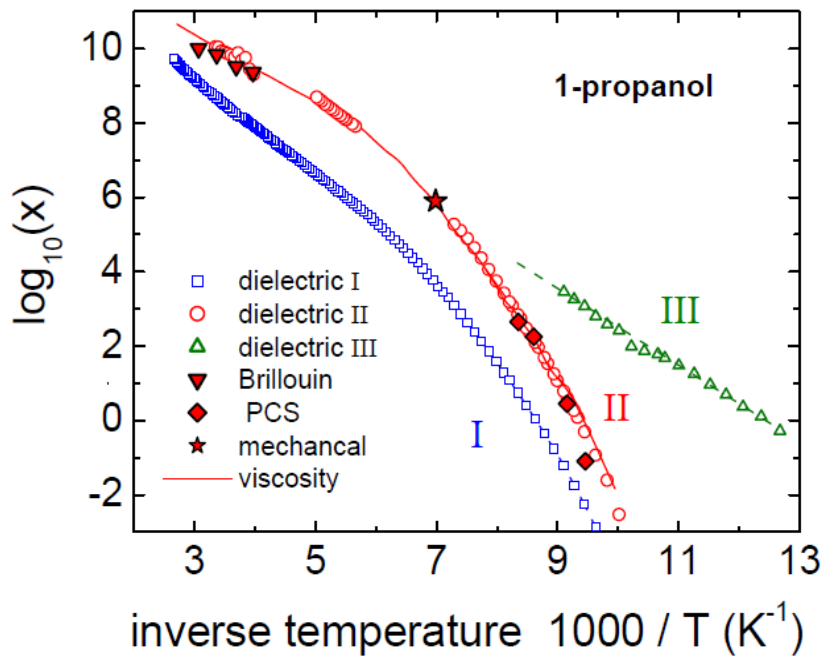


Figure 1.8: En haut, dépendance en température des temps caractéristiques associés aux relaxations diélectriques I, II et III du 1-propanol. Sur la même figure, les temps caractéristiques extraits par mesure de Brillouin, spectroscopie par corrélation de photons (PCS), relaxation mécanique et mesures réologiques, d'après [21]. En bas, temps de relaxation des différents processus de relaxation identifiés dans le 2-ethyl-1-hexanol. I, II, III représentent respectivement la relaxation de Debye, α et β . D'après [135].

Comparaison avec des mesures de chaleurs spécifiques complexes $C_p^*(\nu, T)$

En 2007, Huth et al. [136] ont publié un article dans lequel les processus de relaxation diélectrique pour le 2-éthyl-1-hexanol ont été étudiés ainsi que leur contribution individuelle à la chaleur spécifique complexe $C_p^*(\nu, T)$ en fonction de la fréquence ν dans des conditions isothermes (voir figure 1.9). Leurs mesures calorimétriques montrent clairement la présence d'un processus unique en bonne corrélation avec le processus rapide et de faible intensité trouvé dans le spectre diélectrique (processus II) qui a été identifié ainsi comme le processus de relaxation α . Huth et al. [136] n'ont pratiquement trouvé aucune contribution de la capacité calorifique sur l'échelle de temps du processus I (Debye), ce qui indique qu'en dépit de la très grande intensité du processus Debye, il n'est pas directement associé à la relaxation structurale.

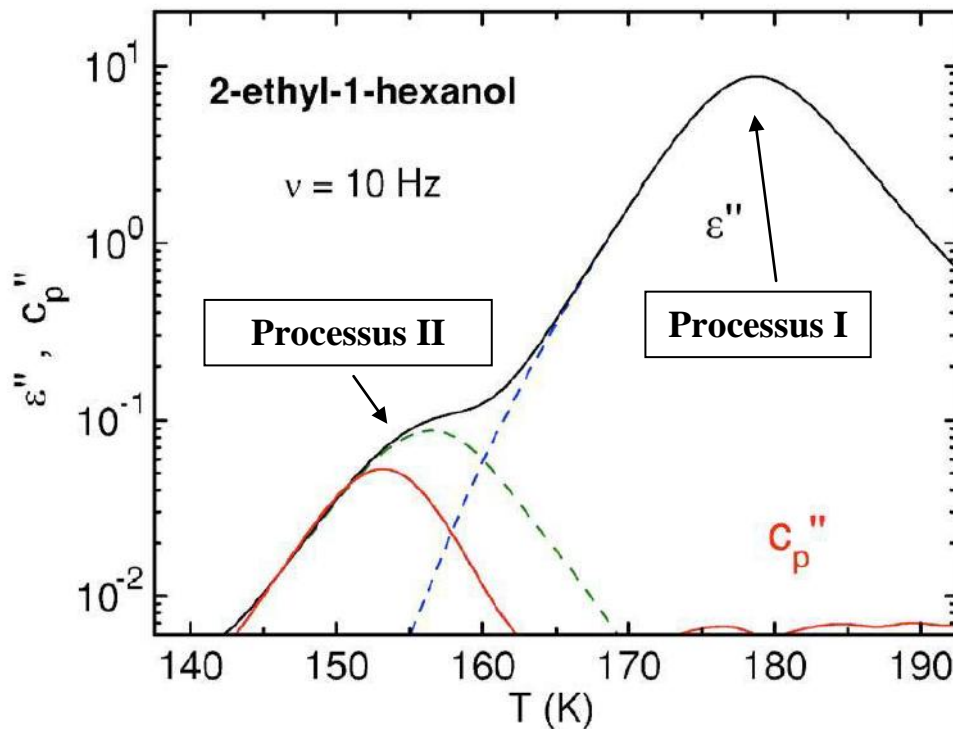


Figure 1.9: Partie imaginaire de la capacité calorifique C_p'' et constante diélectrique ε'' mesurées par Huth et al. [136] pour une fréquence égale à 10 Hz. La ligne rouge présente la partie imaginaire de la capacité calorifique, et la courbe en noire est la partie imaginaire de la constante diélectrique. Les lignes en pointillées indiquent les séparations entre les ajustements des processus diélectriques I (Debye) et II (non-Debye).

Comparaison avec des mesures de contraintes mécaniques de cisaillement

Par des mesures mécaniques de cisaillement du 2-éthyl-1-hexanol et du 2-butanol réalisées en 2008, Jakobsen et al. [124] ont aussi montré l'absence de preuve significative de l'existence d'un signal mécanique de cisaillement associé au pic de Debye diélectrique, sans pour autant avoir pu l'exclure totalement. Par contre, le pic mécanique semble bien corrélé avec le processus diélectrique de faible amplitude (II).

Il est intéressant de souligner le cas particulier du cyclohexane et de ces dérivés pour lesquels une relaxation structurale plus lente que la relaxation α et correspondant à une relaxation Debye est observée par spectroscopie mécanique à l'état liquide (bien au-dessus de la T_g) [137, 138]. Dans ces travaux, les auteurs ont montré que la relaxation Debye semblait être liée à une interconversion du cyclohexane variant entre deux conformations non-équivalentes (voir figure 1.10), dont les groupements latéraux ont une orientation équatoriale pour l'un, et axiale pour l'autre. Cependant, contrairement aux alcools (voir figure 1.8), ce processus est découplé de la relaxation α comme le montre la figure 1.11. En effet, dans le cyclohexane et ses dérivés, on observe une évolution en température très différente entre le processus Debye (Arrhénien) et α (non Arrhénien).

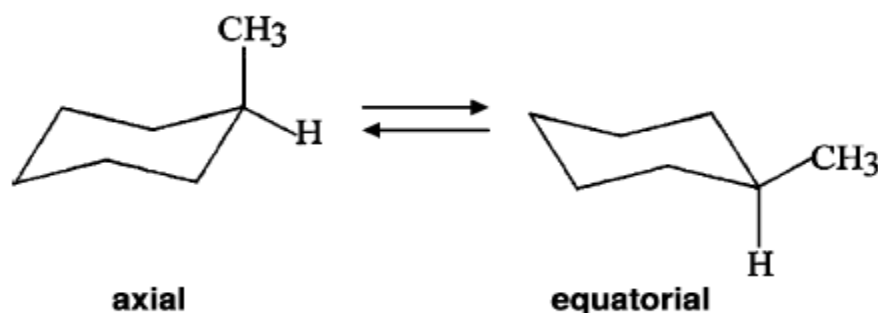


Figure 1.10 : Illustration de deux conformations chaises non-équivalentes de l'éthylcyclohexane. D'après [137].

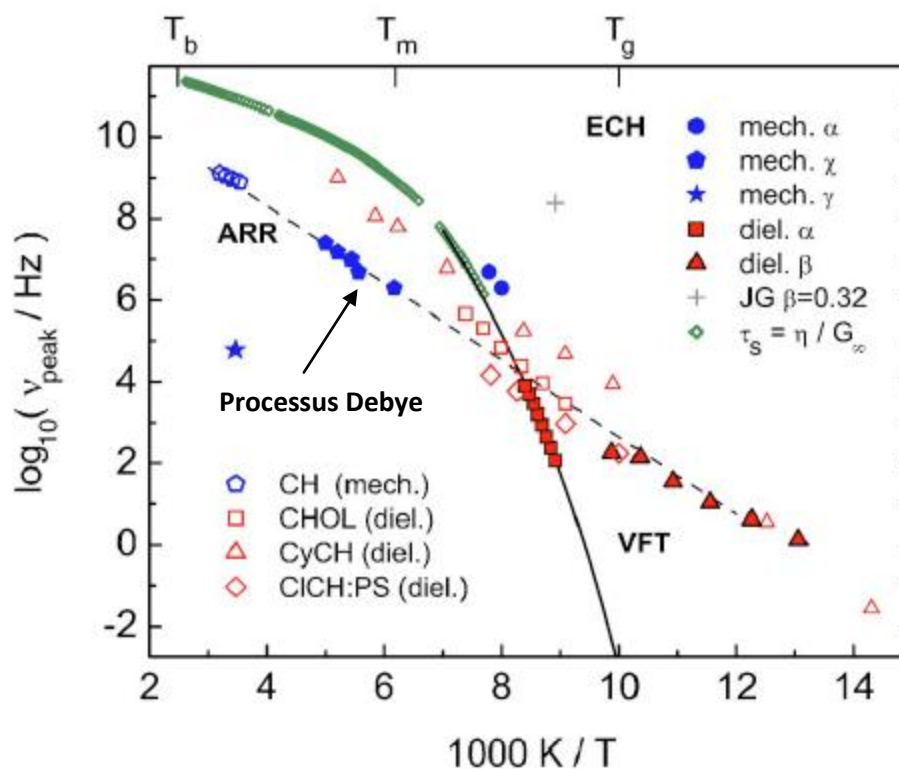


Figure 1.11: Evolution de la fréquence correspondant à la relaxation principale α et aux relaxations secondaires dans l'éthylcylohexane en fonction de la température déterminée à partir des mesures de relaxation diélectrique et mécanique. Le processus Debye détecté par des mesures mécaniques suit une loi d'Arrhénius et est indiqué par une flèche. Une description plus détaillée du schéma est donnée dans [138].

Modèles pour expliquer l'origine microscopique de la relaxation Debye des alcools et amides primaires

Les modèles expliquant le mécanisme à l'origine de la relaxation Debye tirent parti de ce que tous les alcools et amides primaires formateurs moléculaires de verre pour lesquels le processus Debye est observé sont des liquides capables de former des liaisons hydrogène. Plus spécifiquement, le groupe OH ou NH de ces molécules doit aussi être stériquement accessible [20, 26, 64, 134, 139].

La liaison hydrogène est le type de liaison chimique le plus représentatif [1, 140]. Elle combine les interactions faibles et fortes. De manière générale, une liaison hydrogène est représentée par le complexe A-H...B, constitué d'une liaison covalente A-H entre un atome A et un atome d'hydrogène H, et d'un atome B très électronégatif (N, Cl, F, O). Les termes de donneur pour le groupe A-H et accepteur pour B, sont parfois rencontrés dans la littérature [1,

140]. La liaison hydrogène est alors une interaction de type "donneur-accepteur", dans laquelle est impliqué un atome hydrogène. L'eau est le meilleur exemple d'un système impliquant les liaisons hydrogène (figure 1.12). L'énergie d'une liaison hydrogène dans l'eau est relativement faible (25 kJ/mol), mais suffisamment importante pour jouer un rôle fondamental en chimie et biologie [1, 140].

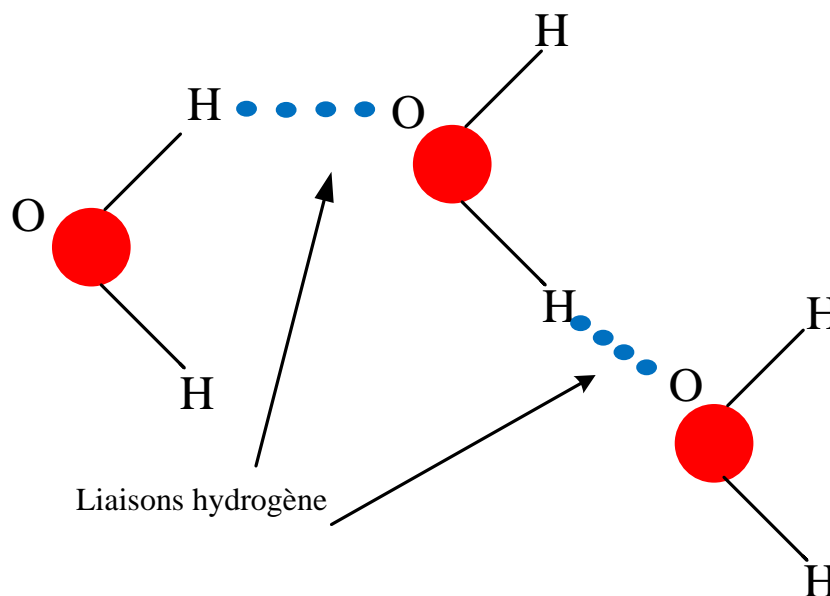


Figure 1.12 : Exemple de deux liaisons hydrogène entre des molécules d'eau.

Les liquides à liaisons hydrogène tels que les alcools [141] ou des aromatiques substitués comme la métatoluidine [125, 142], pour n'en citer que quelques-uns, appartiennent à une classe spéciale de liquides. En raison de la forte directionnalité de la liaison hydrogène, ils ont tendance à être localement plus organisés que les liquides ordinaires de van der Waals. En effet, sur la base d'investigations par rayons X, il a été bien établi que le facteur de structure $S(Q)$ de ces liquides présente un pic de faible intensité appelé pré-pic avant le pic principal de diffraction, dans le domaine où sont attendus des effets collectifs supra-moléculaires [11, 143]. La figure 1.13 montre le facteur de structure obtenu par diffraction de rayons de quelques alcools primaires [143]. L'existence de ce pic a été interprétée par Vahvaselkä et al. [143] comme étant dû à la présence de certains arrangements de liaisons hydrogène à courte portée de l'échelle du nanomètre.

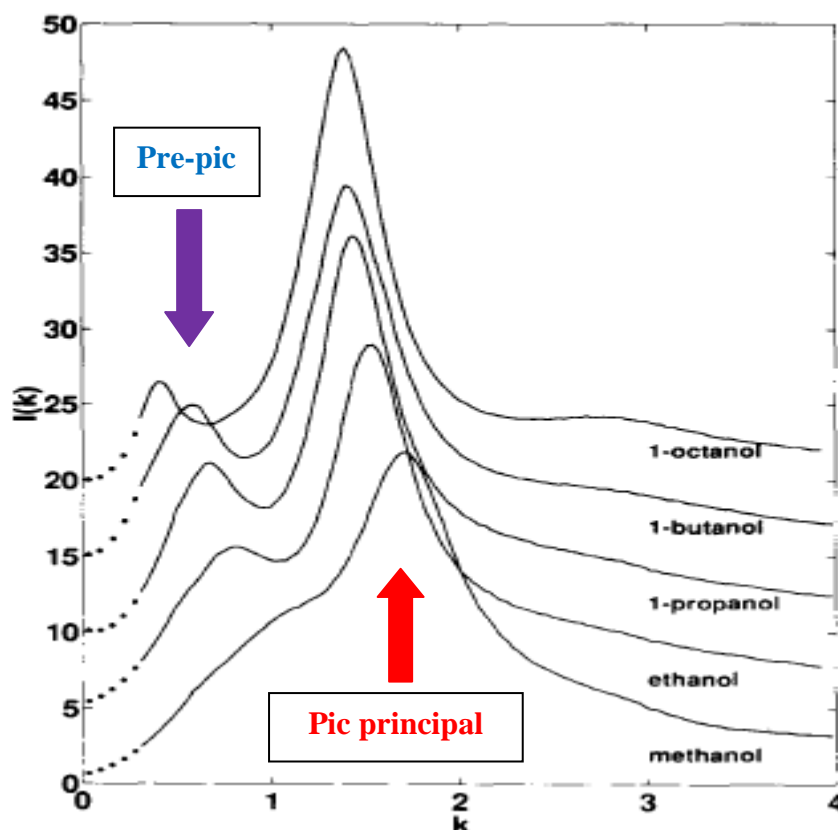


Figure 1.13 : Courbes des intensités obtenus par diffraction de rayon X en fonction du vecteur d'onde k (\AA^{-1}) pour le méthanol, l'éthanol, le 1-propanol, le 1-butanol et le 1-octanol. D'après [143].

Pour autant, la forme et la proportion de ces agrégats à liaisons hydrogène (en chaînes ouvertes, en anneaux ou en micelles) ne sont pas totalement clarifiées [11, 144]. Des multimères avec des orientations de dipôles parallèles, une compétition entre structures cycliques et chaînes ouvertes [24-26, 28, 145, 146] ont été suggérés à partir d'études de spectroscopie de relaxation diélectrique [24, 26, 28]. Des structures cycliques ont également été suggérées à partir d'études de diffraction de rayons X et de neutrons [147] mais aussi à partir de mesures de chaleur de vaporisation des alcools liquides [148]. Zoranic et al. [11] ont détecté, à partir d'une étude basée sur les simulations par dynamique moléculaire du méthanol et du tert-butanol, une riche variété d'agrégats à liaisons hydrogène tels que chaînes ou anneaux (voir figure 1.14). De manière générale, les associations par liaisons hydrogène sous forme de chaînes linéaires semblent être privilégiées par cette technique de simulation contrairement aux calculs *ab initio* [149, 150] qui montrent plutôt clairement l'existence de multimères cycliques. La différence pourrait provenir du calcul des interactions à plusieurs corps prises en compte dans le calcul *ab initio* de manière intrinsèque, mais absentes dans les

simulations de dynamique moléculaire classiques pour lesquelles les interactions sont seulement estimées à par de fonctions empiriques de paires.

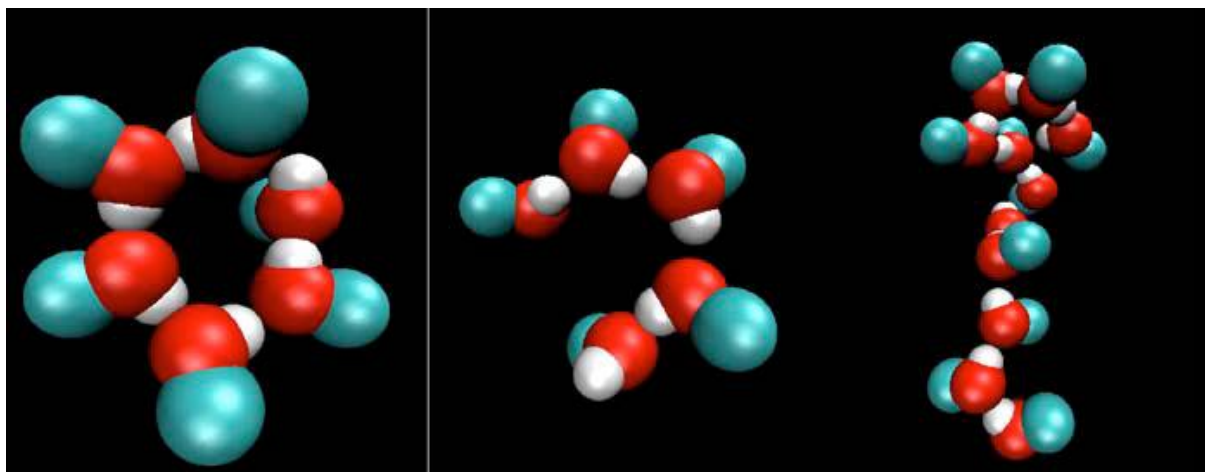


Figure 1.14 : Différents agrégats formés dans le méthanol. D'après [11]).

De très nombreux travaux ont tenté d'expliquer l'origine microscopique du processus Debye observé à basse fréquence par spectroscopie de relaxation diélectrique : Hassion et Cole [151] , Johari et al. [23], MacCallum et Tieleman [132], Fragiadaski et al. [20], Murthy et al. [26], Power et al. [139], Jacobsen et al. [64], Kalinovskaya et al. [24], Wang et al. [152], El Goresy et al. [153]. Ceux-ci ont notamment proposé que la relaxation Debye avait pour origine la rotation de super-dipôles générés par des chaînes linéaires de molécules liées par liaison hydrogène (voir figure 1.15).

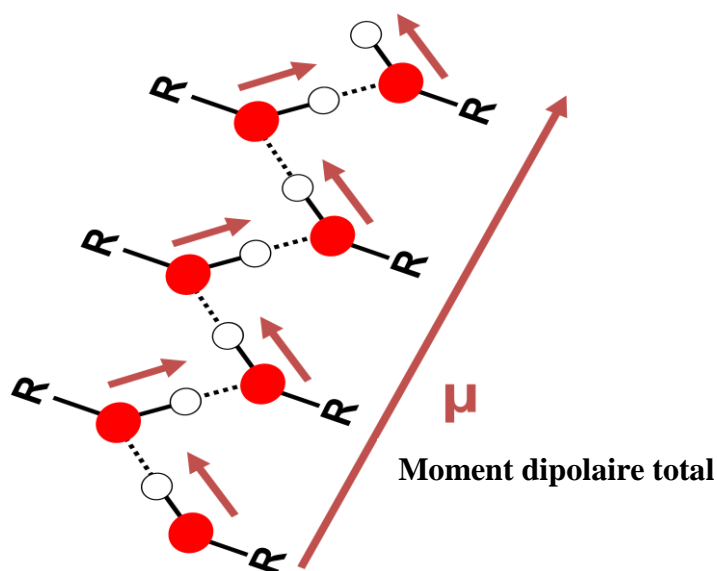


Figure 1.15: Représentation schématique d'un super-dipôle μ généré par une chaîne linéaire de molécules d'alcools primaires liées par liaison hydrogène. Nous avons seulement représenté le groupe hydroxyle OH. R représente un groupe alkyle.

Le nombre de molécules impliquées dans ces super-dipôles expliquerait la forte intensité du pic de Debye observé. La rotation très lente de ces super-dipôles serait l'origine de la position à très basse fréquence du processus Debye dans le spectre de relaxation diélectrique. On peut se poser la question de la nature simplement exponentielle de ce processus pour des matériaux vitrifiables. Des éléments de réponse ont été proposés dans les années 60 par Anderson & Ullman et Johari & Dannhauser sur la base de modèles de dipôles relaxant lentement dans des environnements plus rapides [22, 154]. Dans une représentation en paysage énergétique très simple, ces auteurs ont suggéré que la rotation lente d'un super-dipôle peut être vue comme un saut d'activité entre deux minima d'une surface d'énergie potentielle effective. Celle-ci est générée par l'environnement de ces dipôles et est contrôlée par des mécanismes liés à la relaxation α (brisures & reformations de liaisons hydrogène, diffusion) : soit un à deux ordres de grandeurs plus rapides que le processus Debye (voir figure 1.8). Les auteurs ont donc suggéré que tous les environnements ressentis par ces super-dipôles étaient identiques en moyenne. Ceci implique des barrières d'énergie potentielle identiques et une relaxation qui suit une loi de Debye avec le même temps caractéristique pour tous les super-dipôles.

Cette idée de super-dipôles est clairement analogue au comportement dynamique dit de « normal modes » observé dans certains polymères pour lesquels les dipôles sont orientés le long de la chaîne polymérique [155]. Il faut cependant noter que contrairement aux polymères, les chaînes constituées de molécules d'alcools n'existent que de manière transitoire : la durée de vie d'une liaison hydrogène est de l'ordre de la picoseconde [1, 140, 156]. Afin de résoudre ce problème, Gainaru et al. [131] ont récemment proposé un modèle prometteur basé sur la rotation de structures de chaînes transitoires qui est explicité sur la figure 1.16. Gainaru et al. [133] ont aussi montré très récemment, l'analogie entre le comportement rhéologique de certains alcools primaires comme le 2-éthyl-1-hexanol et certains oligopolymères. Ce travail suggère que certains concepts théoriques de la science des polymères pourraient permettre d'améliorer la compréhension de la physique liée au comportement des liquides à liaison hydrogène.

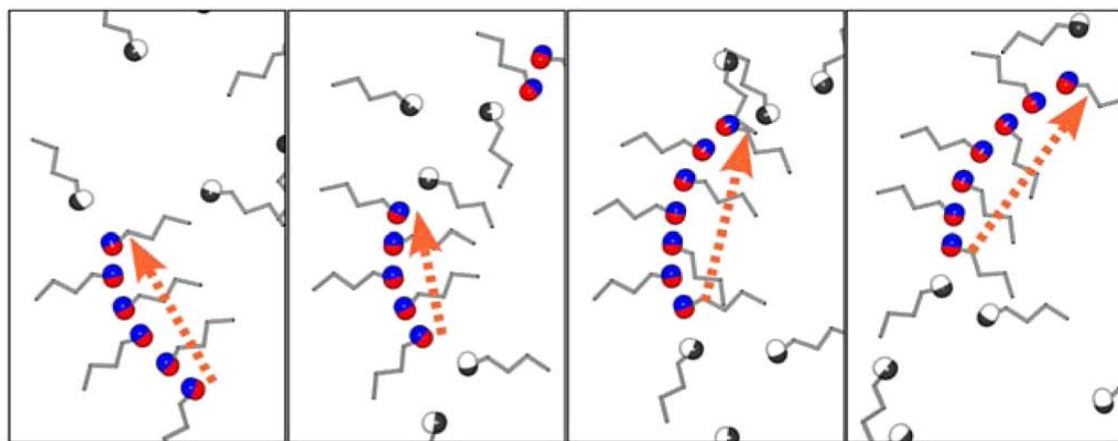


Figure 1.16 : Illustration schématique du modèle de chaîne transitoire. Les groupes OH des alcools liés entre eux sont indiqués en couleur et le reste de la molécule en gris. La séquence d'images de gauche à droite est destinée à visualiser la façon dont les molécules se fixent à la chaîne transitoire et se détachent de celle-ci. Les flèches en pointillés représentent le super-dipôle associé à la chaîne transitoire. Sa réorientation, correspond au processus de Debye. Elle est évidemment très lente sur l'échelle de temps fixé par les processus élémentaires de formation et de destruction de liaisons hydrogène. D'après [131]

Il faut aussi souligner l'existence de modèles basés sur la formation des structures cycliques ou en anneaux qui ont été proposés. Par exemple Boerwich et al. [130] ont suggéré la formation de tétramères cycliques pour expliquer l'origine du processus Debye. On peut cependant s'interroger sur l'intensité du moment dipolaire total résultant de tels arrangements cycliques. Plus récemment, Singh et al. [134] ont étudié l'influence du champ électrique appliqué lors d'expériences de relaxation diélectrique sur l'organisation moléculaire du liquide étudié. Les auteurs ont prouvé que même un champ électrique modérément élevé est capable de décaler l'équilibre entre associations chaîne/anneau vers la plus polaire et donc favoriser ainsi une organisation des molécules globalement sous forme de chaînes plutôt que sous forme d'anneaux (voir figure 1.17a). De manière très intéressante, les auteurs ont aussi montré que le temps caractéristique de cette modification induite par le champ électrique est de l'ordre de temps du processus de Debye (voir figure 1.17b). Ils ont donc suggéré que le processus de Debye pourrait donc provenir de fluctuations de flexibilité des chaînes impliquant des repliements partiels comme illustrées sur la figure 1.17c même dans le cas où aucun anneau n'est réellement formé.

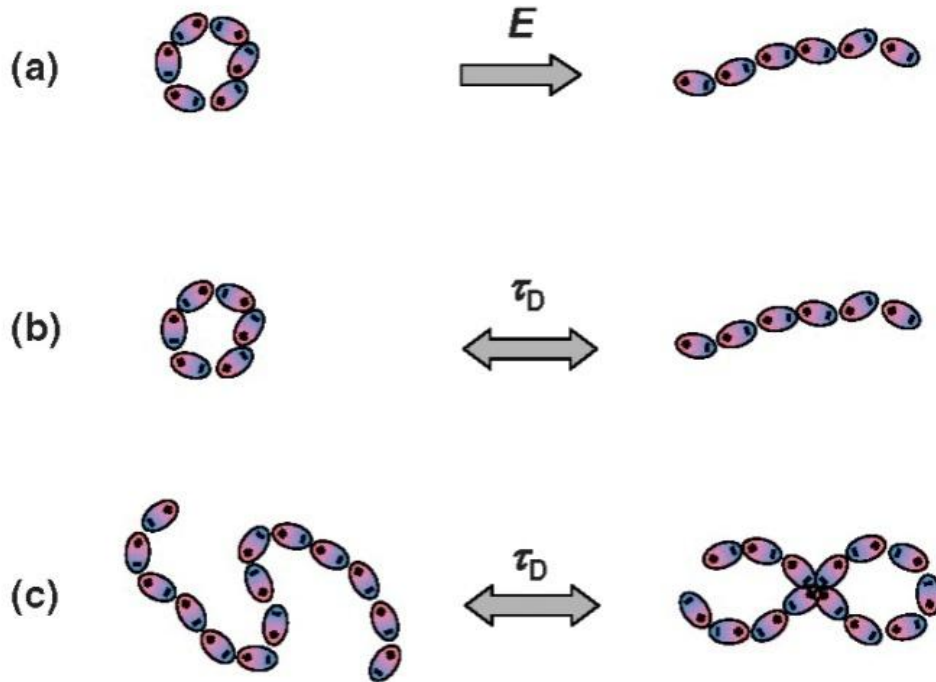


Figure 1.17 : Représentation schématique d'organisations de molécules par liaison hydrogène et de leurs fluctuations possibles : a) sous l'influence d'un champ électrique intense (le champ induit une organisation plutôt en chaîne qu'en anneau), b) lors d'une conversion idéale entre une structure en anneau en en chaîne qui se produit sur l'échelle de temps du pic de Debye, et (c) lors d'un repliement partiel qui implique que, par analogie et bien qu'aucune structure en anneau n'est créée, les fluctuations de contours des chaînes sont à l'origine du processus de Debye. Pour plus de clareté, seuls les groupes OH des alcools sont schématisés par de petits dipôles (-+) et les groupes alkyles ont été omis. D'après [134]

CHAPITRE II :

MATÉRIAUX MOLÉCULAIRES D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE, PRÉSENTATION ET PROPRIÉTÉS DES PROFÈNES : IBUPROFÈNE, FLURBIPROFÈNE ET KÉTOPROFÈNE

Ce chapitre est consacré aux composés profènes étudiés dans ce travail : ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène. Dans la partie 2.1, nous donnerons une brève présentation de l'intérêt qu'il y a à étudier les matériaux moléculaires thérapeutiques de la famille des profènes. Dans la partie 2.2, nous présenterons les propriétés physicochimiques et pharmacologiques des profènes. Dans les parties 2.3, 2.4 et 2.5 nous résumerons les propriétés structurales et thermodynamiques principales des trois systèmes étudiés. Dans la partie 2.6, les mobilités moléculaires complexes des profènes seront détaillées. Dans la partie 2.7, nous conclurons et présenterons les principales motivations de ce travail. Les orientations choisies au cours de la thèse sont, à divers endroits, argumentées et motivées sur la base de l'état de l'art et des résultats spécifiques obtenus dans l'équipe Matériaux Moléculaires Thérapeutiques (MMT) du laboratoire UMET et en collaboration avec le laboratoire REQUIMTE (FCT, UNL, Portugal) ces dernières années.

2.1 Profènes : Matériaux moléculaires pharmaceutiques modèles

Notre étude a porté principalement sur l'état physique de matériaux moléculaires de la famille des profènes comme l'ibuprofène qui ont fait aussi l'objet très récemment de plusieurs investigations au sein de l'équipe d'accueil MMT et en collaboration avec le laboratoire REQUIMTE (FCT, UNL, Portugal) ces dernières années. Des travaux ont pu montrer le rôle de la séparation plus ou moins grande des maxima de nucléation et de croissance sur la stabilité des liquides sous-refroidis et l'aptitude à former des verres des profènes [8]. Des investigations ont clairement montré que des mécanismes précurseurs de cristallisation peuvent être déclenchés dans le domaine des trempes profondes sous T_g . Le rôle de l'apparition transitoire de formes polymorphiques ainsi que du caractère cinétique de leurs apparitions et des inter-conversions associées a pu être récemment identifié. Pour l'ibuprofène, l'existence de domaines de nucléation et de croissance bien distincts dans le cas de la phase stable de l'ibuprofène racémique a pu être démontrée, ce qui fait de ce matériau un bon formateur de verre [8]. Une nouvelle phase cristalline métastable (phase II) pour l'ibuprofène racémique a été mise en évidence et sa structure a été résolue (voir section 2.3 de ce chapitre). Les conditions d'apparition et de conversion vers la forme stable (I) ont été clarifiées. Cette phase II apparaît comme un état transitoire de dévitrification vers la phase I, la plus stable en accord avec la règle d'Ostwald.

Des études de la mobilité moléculaire complexe des profènes ont aussi été menées par des investigations de spectroscopie de relaxation diélectrique couplées à des simulations de dynamique moléculaire [4, 6, 17, 18]. Celles-ci ont mis en évidence une très riche carte de

relaxations pour l'ibuprofène racémique et notamment l'existence d'une contribution Debye non-conventionnelle avec des propriétés similaires à celle observée dans les alcools primaires. La connaissance des échelles de temps et de la dépendance en température des mouvements moléculaires est particulièrement pertinente : i) d'un point de vue fondamental en ce qui concerne l'intérêt actuel sur la transition vitreuse mais aussi ii) vis-à-vis des propriétés de l'état amorphe, avantageuses dans les applications pharmaceutiques. En effet, la formulation d'un médicament sous forme amorphe montre souvent une meilleure solubilité par rapport à une préparation cristalline classique [157-159]. Cet amorphe est cependant intrinsèquement hors d'équilibre et par conséquent, instable. Des changements importants dans certaines des propriétés physico-chimiques du médicament peuvent donc se produire au cours du temps [10, 157-159]. Dans ce contexte, une analyse rigoureuse des dynamiques moléculaires est particulièrement importante pour maîtriser la stabilité des produits pharmaceutiques amorphes, par exemple au cours du stockage [160].

2.2 Généralités sur les profènes

Les profènes ou acides aryl-2-propioniques sont des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Cette classe thérapeutique est très largement utilisée du fait de ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires [161, 162]. Au plan structural, ces molécules présentent un centre d'asymétrie et existent donc sous la forme de deux énantiomères R et S (figure 2.1). L'énantiomère R est très faiblement actif contrairement au S qui est considéré comme portant l'ensemble des propriétés pharmacologiques [163]. Au plan métabolique, un mécanisme particulier, connu sous l'appellation "d'inversion chirale" [164], conduit cependant après administration de l'énantiomère R inactif, à l'apparition dans l'organisme de son antipode actif, l'énantiomère S.

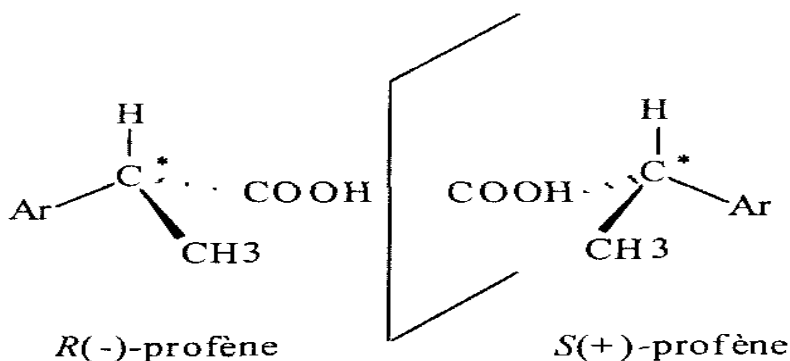


Figure 2.1 : Enantiomères R et S des profènes. Le carbone chiral C* est aussi indiqué.

L'acide 2-phénylpropionique (figure 2.2) est le motif structural de base des profènes. La famille des profènes comprend l'ibuprofène, le flurbiprofène, le kétoprofène, le naproxène, etc....Les profènes sont commercialisés sous forme racémique, à l'exception du naproxène, pour lequel seul l'énantiomère S est administré.

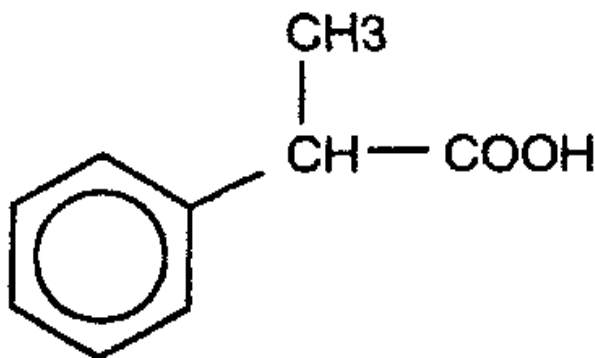


Figure 2.2 : Acide 2-phénylpropionique

Les acides monocarboxyliques R^{\prime} -COOH, où R^{\prime} symbolise le radical lié au groupe carboxylique COOH, lorsqu'ils sont sous forme non chirale ou racémique (RS), contiennent habituellement des agrégats résultant de l'action des paires d'hydrogène. Si le groupe subsistant R^{\prime} est petit, les molécules peuvent se lier par une chaîne de liaisons simples $OH \cdots O \cdots O$ pour former un motif de chaîne dans lequel la liaison $OH \cdots O$ est presque linéaire, la liaison $C = O \cdots HO$ est alors de l'ordre de 130° et le donneur de proton OH se situe dans le plan du système du carbonyle $C = O$ auquel il est lié à un atome d'hydrogène [165]. Les monocarboxyliques possédant un carbone chiral (énantiomère S par exemple) montrent cependant une tendance à former un motif lié à la chaîne de l'hydrogène le long d'un axe. La géométrie angulaire de la liaison $OH \cdots O$ présente une variation considérable et semble être dépendante des forces de van der Waals agissant entre les groupes R^{\prime} liés le long des chaînes d'hydrogène [165].

2.3 Ibuprofène

L'ibuprofène, également appelé acide 2(4-isobutylphényl)propanoïque, est un composé aromatique bien connu de l'industrie pharmaceutique. C'est un acide faible ($pka = 4.95$) [166] soluble dans l'eau (21 mg/mL à $25^{\circ}C$) [166]. Ce médicament a été découvert à Nottingham, en Angleterre, par Dr. Stuart Adams, John Nicholson et Collin Burrows [167] et est utilisé en médecine pour fluidifier le sang et pour traiter les maux de tête, les douleurs musculaires et

menstruelles, la fièvre et l'arthrite. Il présente des effets secondaires gastro-intestinaux et hématologiques nettement moins importants que les autres médicaments de la même famille [162].

L'ibuprofène (figure 2.3) porte un atome de carbone chiral (C*) situé en position α de la fonction carboxylique, par conséquent possèdent deux formes d'énantiomères R et S. Seul l'énantiomère S est pharmacologiquement actif. Par ailleurs, comme la bioconversion de l'énantiomère S en énantiomère R (obtenue par l'action de micro-organismes ou d'enzymes) peut être coûteuse, il est souvent commercialisé sous la forme racémique (RS). À température ambiante, l'ibuprofène se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

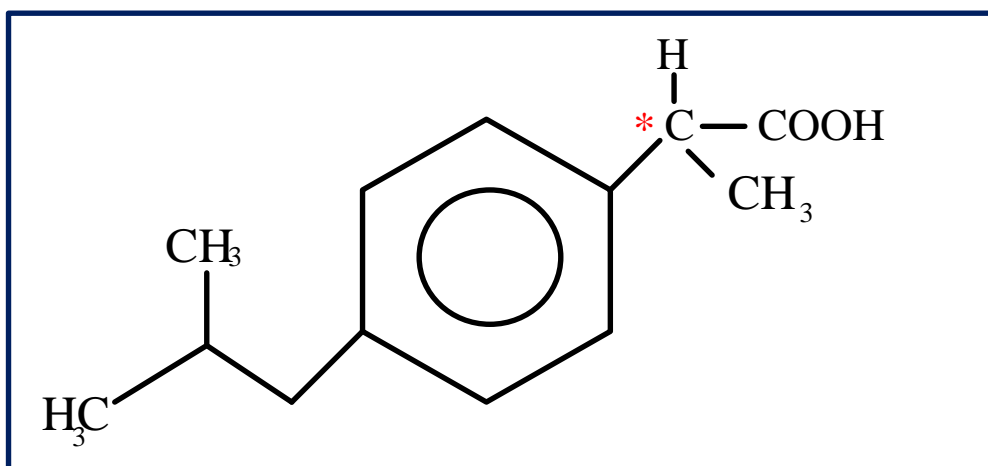


Figure 2.3 : Structure chimique de la molécule d'ibuprofène ; C est un atome de carbone chiral.*

(S) ibuprofène

La structure cristalline du (S) ibuprofène a été étudiée par diffraction de rayons X pour la première fois en 1993 [168]. Les paramètres de mailles correspondant sont donnés dans le tableau 2.1. Cependant Freer et al. [168] dans leurs travaux n'ont pas pu déterminer les positions de l'atome d'hydrogène. L'étude menée en 2003, par Hansen et al. [169] à partir des études de diffraction de rayons X sur le (S) ibuprofène a donc donné accès aux positions de l'atome d'hydrogène. Les paramètres de maille obtenus sont aussi donnés dans le tableau 2.1. Le (S) ibuprofène cristallise avec deux molécules par unité asymétrique pour former à partir des associations à liaisons hydrogène un dimère cyclique (figure 2.4) ; chaque molécule adopte une configuration (S). Contrairement au (S) ibuprofène, dans l'ibuprofène

racémique (RS), le dimère est formé par des liaisons hydrogène à travers un centre d'inversion (groupe spatial $P2_1/c$); une molécule étant l'énantiomère (R) et l'autre l'énantiomère (S).

Tableau 2.1 : Paramètres cristallographiques du (S) ibuprofène

Enantiomère	(S) ibuprofène [168]	(S) ibuprofène [169]
Réseau	Monoclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	$P2_1$	$P2_1$
Molécules/Maille	4	4
a (angström)	12.462	12.456
b (angström)	8.035	8.036
c (angström)	13.539	13.533
α (degré)	90	90
β (degré)	112.9	112.86
γ (degré)	90	90

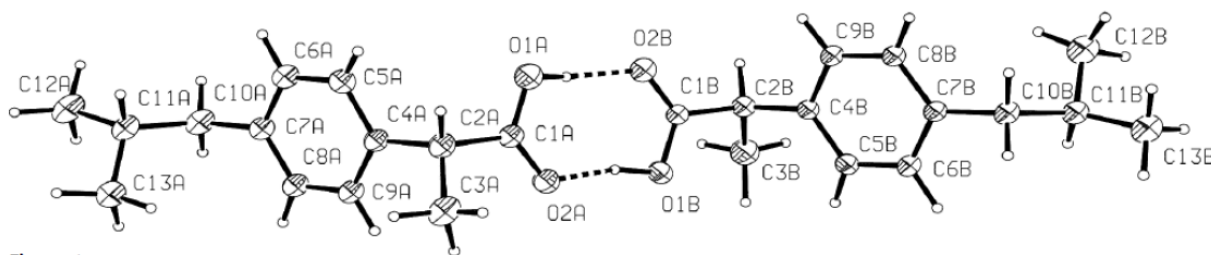


Figure 2.4 : Représentation schématique d'un dimère cyclique de (S) ibuprofène obtenu par associations de liaisons hydrogène. Les atomes sont numérotés par des symboles indiqués. D'après [169].

Phadnis et Suryanarayanan [170] ont montré que les spectres de diffraction de rayons X de l'ibuprofène racémique (RS) et l'énantiomère S possèdent des signatures qui permettent de différencier facilement ces deux composés (voir figure 2.5). En particulier, l'ibuprofène racémique (figure 2.6b) possède une raie très intense à 6.1° qu'on ne retrouve pas dans le diffractogramme du (S) ibuprofène (voir figure 2.5a). Ce pic à 6.1° est dû à la diffraction des rayons X par le plan d'indices de Miller (100) [171]. De manière similaire, plusieurs raies de Bragg du (S) ibuprofène, notamment celle située à 21.30° , ne se retrouvent pas dans le diffractogramme de l'ibuprofène racémique (RS). Ces conclusions sont aussi valides pour le (R) ibuprofène puisque les diffractogrammes du (S) ibuprofène et du (R) ibuprofène sont identiques [170]. Les auteurs supposent à cet effet, que les conclusions tirées dans le cas de

mélanges de (RS) ibuprofène et de (S) ibuprofène sont également applicables à des mélanges contenant du (RS) ibuprofène et du R ibuprofène [170].

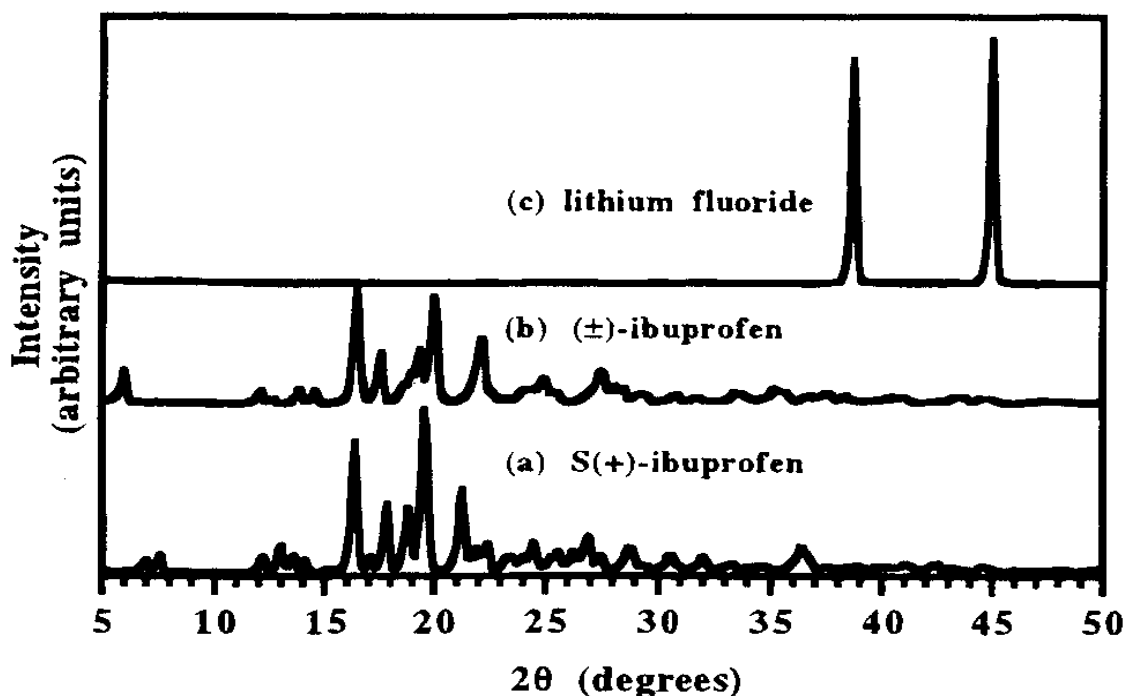


Figure 2.5 : Diagrammes de diffraction des rayons X. (a) (S)-ibuprofène (noté S(+)-ibuprofène sur la figure), (b) (RS) ibuprofène (noté (±)-ibuprofène sur la figure), (c) le fluorure de lithium. D'après [170]

La figure 2.6 extraite des travaux de [172] présente le thermogramme enregistré au réchauffage (5°C/min) entre 10°C et 70°C du (S) ibuprofène. Le thermogramme du (S) ibuprofène montre que ce composé est stable sur une large gamme de températures qui s'étend jusqu'aux endothermes attribués à la fusion des échantillons. La fusion du (S) ibuprofène se produit entre 49°C et 53°C [172] avec une enthalpie de fusion de 107,4 kJ/mol [173]. Le (S) ibuprofène a fait l'objet de nombreuses recherches via complexation avec des cyclodextrines [174], où par mélange avec différents additifs [172]. Le tableau 2.2 récapitule les principales propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène.

Tableau 2.2: Propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène. Les principales formes polymorphiques sont précisées. T_f et T_g sont respectivement la température de fusion et de transition vitreuse, ΔH est l'enthalpie de fusion, et m est l'indice de fragilité. (--) non renseigné.

Molécules	Ibuprofène		Flurbiprofène			Kétoprofène	
Formule brute	$C_{13}H_{18}O_2$		$C_{15}H_{13}FO_2$			$C_{16}H_{14}O_3$	
Masse molaire	206,29 g/mol		244 g/mol			254 g/mol	
T_f (K)	S	RS (I)	F I	F II	F III	RS	S
	322 [8]	349 [8]	388 [175]	364.5 [176]	328.3 [177]	369.7 [178]	350.6 [178]
ΔH (kJ/mol)	107.4 [173]	25.8 [8]	29.1 [179]	28.1 [180]	22.4 [181]	44.55 [182]	--
T_g (K)	228 ± 2 [70, 74]		269 [183] , 265,2 [6]			271 [183], 269.23 [61]	
m	93 [4]		113 [6]			87[61]	

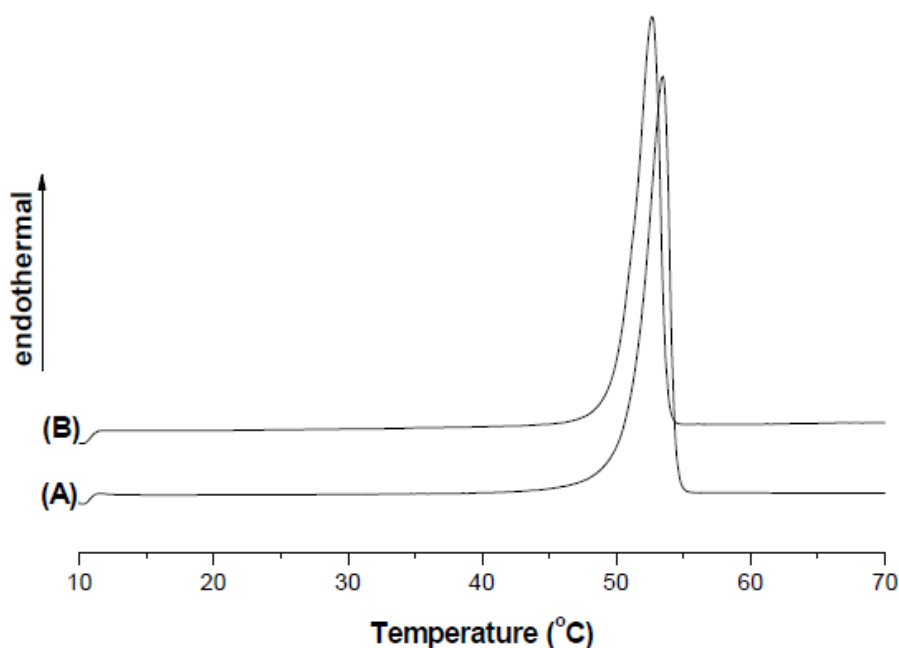
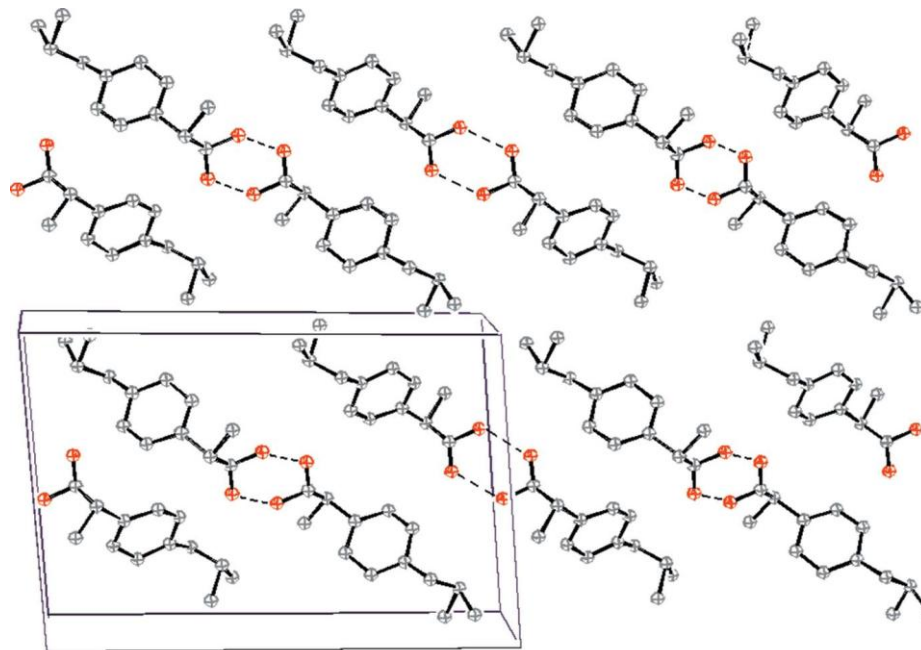


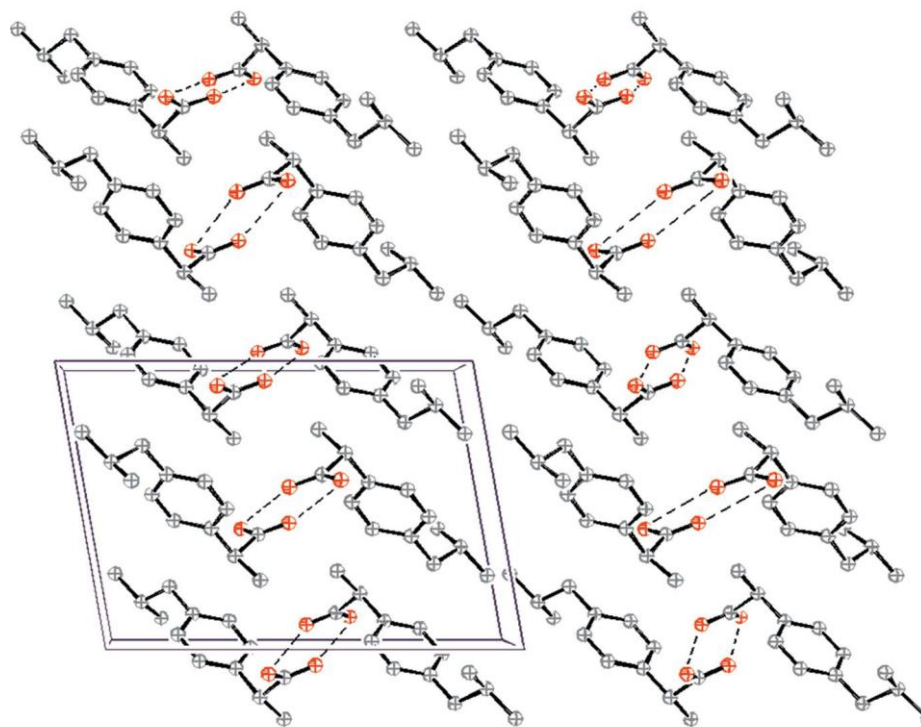
Figure 2.6 : Thermogrammes d'analyse calorimétrique différentielle à balayage a) (S) ibuprofène, b) (S)ibuprofène recristallisé à partir du methyl-t-butyl ether. D'après [172].

Ibuprofène racémique (RS)

À l'heure actuelle, les études de diffraction de rayons X [7, 8] et d'analyse calorimétrique différentielle à balayage [8] réalisées sur l'ibuprofène racémique (RS) ont montré l'existence de 2 phases cristallines, l'une stable (phase I) [7, 8, 184, 185] et l'autre métastable (phase II) [7]. Les paramètres des structures cristallines des deux formes polymorphiques sont résumés dans le tableau 2.3. L'organisation des molécules d'ibuprofène dans les phases I et II est également représentée dans la figure 2.7. Ces deux phases conduisent à des associations moléculaires formées de dimères cycliques (R/S) [7]. Ces organisations résultent de l'action de la liaison hydrogène dans la cellule monoclinique unitaire et possèdent le même groupe d'espace ($P2_1/c$). La principale différence entre les deux descriptions structurales tient dans l'orientation des liaisons hydrogène au sein des deux énantiomères, perpendiculaire aux chaînes de dimères reliant les différentes chaînes dans la phase I, dans la direction des chaînes de dimères dans la phase II [128]. Ces deux types d'association moléculaire peuvent expliquer la forte cohésion entre les chaînes de dimères dans la phase I ; le volume de la cellule dans la phase II est, en effet, 5% plus grand que celui de la phase I à la même température (258 K) [7, 128].



(a)



(b)

Figure 2.7 : Représentation dans le plan des mailles élémentaires des différentes formes cristallines de l'ibuprofène. (a) dans la phase II, d'après la référence [7]. (b) dans la phase I, d'après la référence [185]

Tableau 2.3 : Description de la structure cristalline des phases I et II de l'ibuprofène racémique. Les paramètres de la phase I sont données à 100 K d'après la référence [185], ceux de la phase II à 258 K d'après la référence [7].

Phase	I	II
réseau	Monoclinique	Monoclinique
groupe d'espace	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Molécules/Maille	4	4
a (angström)	14.397	12.3794
b (angström)	7.818	5.8723
c (angström)	10.506	17.5615
α (degré)	90	90
β (degré)	99.70	94.873
γ (degré)	90	90

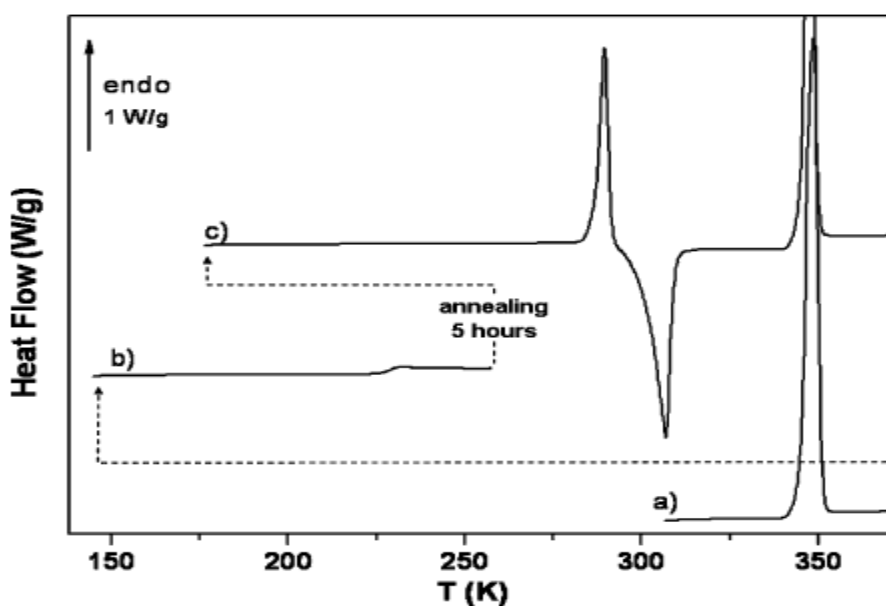


Figure 2.8 : Thermogrammes d'analyse calorimétrique différentielle à balayage à 10K/min de l'ibuprofène racémique. a) initialement dans la forme I, b) après refroidissement (20K/min) à partir de 373 K jusqu'à 143 K, c) après un recuit de 5 heures à 258 K et une trempe à 173 K. D'après [8]

La figure 2.8, extraite des travaux de Dudognon et al. [8], présente les thermogrammes, enregistrés entre 143 K et 373 K des différentes formes cristallines (phases I et II) de l'ibuprofène racémique cristallin. Ces derniers indiquent qu'un état métastable a été formé

après trempe rapide du liquide à 143 K, (bien en dessous de la T_g), puis en chauffant à 258 K par un traitement isotherme pendant 5 heures [128]. Par ce traitement, le liquide est maintenu dans un état de sous-refroidissement de manière isotherme ; on observe qu'il se transforme alors vers une nouvelle phase métastable appelée phase II. La fusion de la phase cristalline I apparaît à 349 K avec une enthalpie de fusion de 25.8 kJ/mol, tandis que la fusion de la phase cristalline II se produit à 290 K avec une enthalpie de fusion plus faible (7.0 kJ/mol).

2.4 Flurbiprofène

Le flurbiprofène est une poudre cristalline blanche qui est pratiquement insoluble dans l'eau (0.034 mg/mL d'après [186] et 0.024 mg/ml d'après [187]) mais soluble dans l'alcool [188]. Il s'agit d'un acide faible ($pK_a=4.22$) [189] qui contient un groupe biphenyle possédant un atome de fluor en position méta (voir figure 2.9). Le flurbiprofène (acide 2-(2-fluoro-4-biphenyl) propionique) est aussi un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des arylpropioniques. Il présente aussi des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques et est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [161, 190-192]. Le flurbiprofène disponible dans le commerce est un mélange racémique d'énantiomères S et R. À notre connaissance actuelle, aucune analyse structurale expérimentale n'a été faite sur le (S)-flurbiprofène. Raison pour laquelle, nous détaillons juste l'aspect thermodynamique du (S)-flurbiprofène. Les principales propriétés physico-chimiques du flurbiprofène sont récapitulées dans le tableau 2.2.

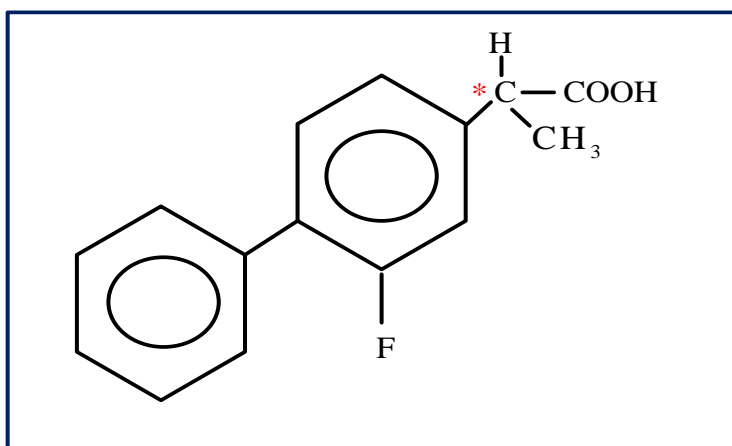


Figure 2.9 : Structure chimique de la molécule de flurbiprofène ; C^* est un atome de carbone chiral.

La figure 2.10 extraite des travaux de Rodrigues et al. [6] présente les thermogrammes enregistrés au réchauffage (10°C/min) entre 260 K et 400 K du (S) flurbiprofène. Leurs thermogrammes montrent que le (S) flurbiprofène est stable sur une large gamme de températures qui s'étend jusqu'aux endothermes attribués à la fusion de l'échantillon. La fusion du (S) flurbiprofène s'observe à 385 K [175] [6] avec une enthalpie de fusion de 23 kJ/mol [6].

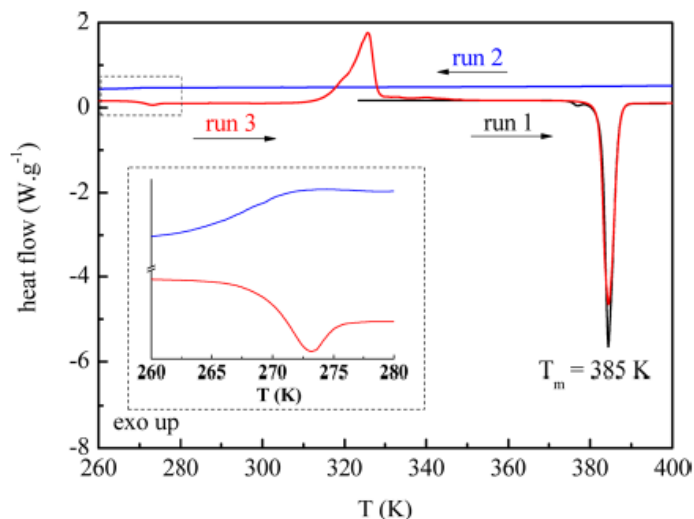


Figure 2.10 : Thermogrammes enregistrés à partir des mesures de DSC sur le (S) flurbiprofène. D'après [6].

Tableau 2.4 : Paramètres cristallographiques des formes cristallines I et III du flurbiprofène

Formes cristallines	I [193]	III [176]
Réseau	Triclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
Molécules/Maille	2	4
a (angström)	9.315	5.721
b (angström)	12.738	38.715
c (angström)	5.823	5.980
α (degré)	83.0	90
β (degré)	107.2	111.655
γ (degré)	107.0	90

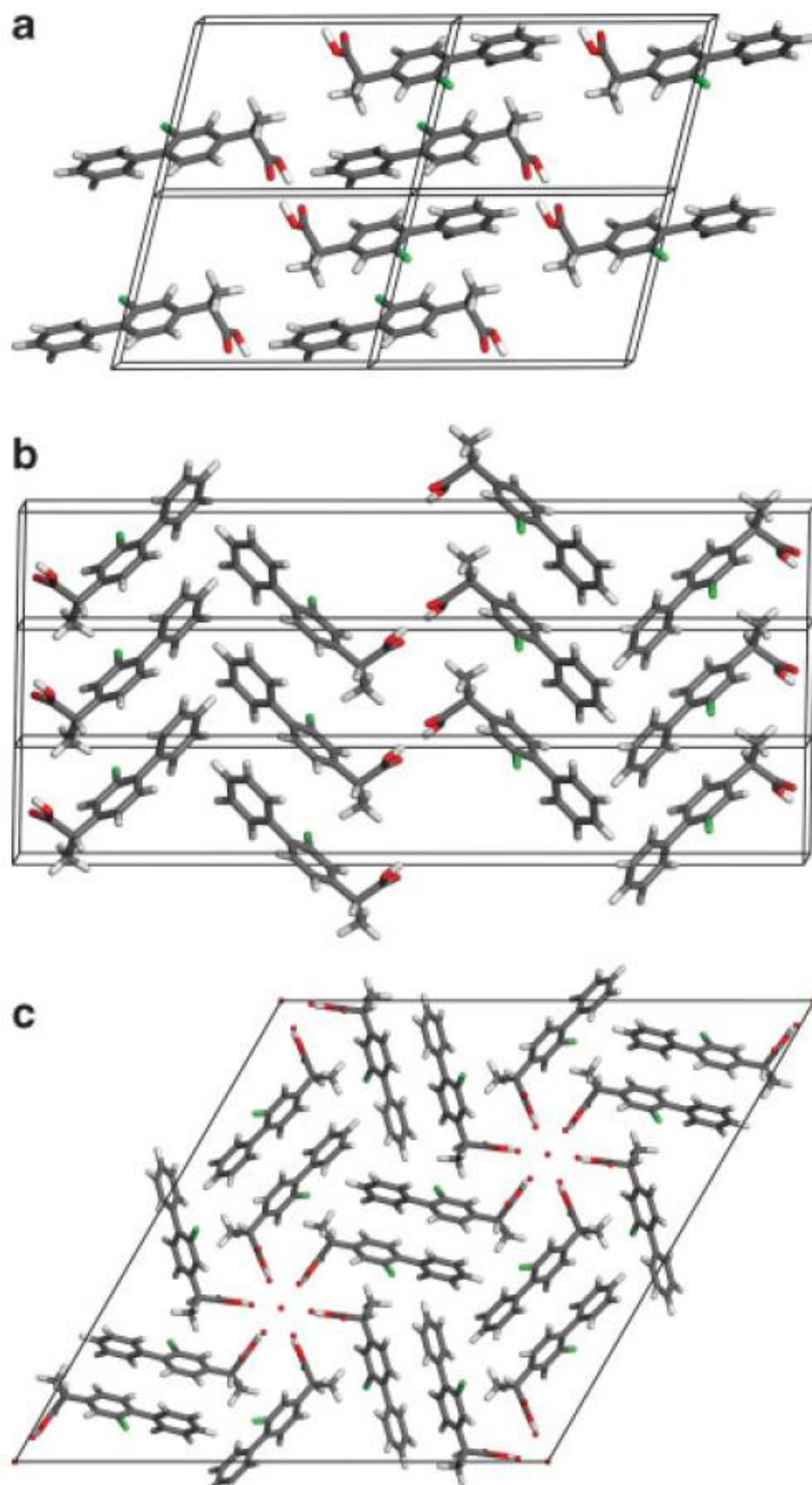


Figure 2.11: Différentes phases cristallines du flurbiprofène. a) Phase I, b) Phase II, c) Phase III. D'après [176]

Le flurbiprofène est un acide carboxylique racémique ayant un seul centre chiral. Jusqu'à présent, trois formes différentes ont été détectées, mais seules les structures cristallines de forme I et III ont été identifiées (voir figure 2.11) [176, 193]. Ces formes cristallines sont toutes deux composées de dimères.

Forme I du flurbiprofène

La structure cristalline de la forme I du flurbiprofène (figure 2.11a) a été identifiée en 1975 par Flipen et Gilardi [193]. Elle présente une symétrie triclinique dont le groupe d'espace est $P\bar{1}$. Les coordonnées ainsi que les paramètres structuraux (taille des liaisons, angle de torsion...) ont été reportés dans de nombreuses études [176, 193-195]. Les paramètres de maille sont donnés dans le tableau 2.4.

Forme III du flurbiprofène

La structure cristalline de la forme III du flurbiprofène a été identifiée pour la première fois par Grzesiak et al. en 2007 [176]. La forme III cristallise dans un réseau monoclique qui comporte quatre molécules par maille (voir figure 2.11c). La structure correspond au groupe d'espace $P2_1/c$ et les dimensions de la maille sont $a = 5.721 \text{ \AA}$, $b = 38.175 \text{ \AA}$, $c = 5.980 \text{ \AA}$. Sa structure cristalline peut être obtenue à partir d'une cristallisation dans différents copolymères, par exemple l'éthyle/acétate de vinyle [195], le polyéthylène oxydé de l'acétate d'éthyle, le méthanol, l'acétonitrile [195] ou encore par cristallisation à partir des solutions de 2-propanol [176].

La figure 2.12 extraite des travaux de Grzesiak et al. [176] présente les thermogrammes enregistrés au réchauffage ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) entre 30°C et 130°C des différentes formes cristallines du flurbiprofène (formes I, II et III). Les thermogrammes des formes cristallines anhydres montrent que ces composés sont stables sur une large gamme de températures qui s'étend jusqu'aux endothermes attribués à la fusion des échantillons. La fusion de la forme cristalline I se produit à 115.0°C [175] avec une enthalpie de fusion de 29.1 kJ/mol [179], tandis que la fusion de la forme cristalline II se produit à plus haute température, à 91.5°C (voir figure 2.12), mais avec une enthalpie de fusion plus faible (28.1 kJ/mol) [180]. La fusion de la forme cristalline III se produit, quant à elle, entre 50 à 90°C avec une enthalpie de fusion de 22.4 kJ/mol [181]. Les températures et les enthalpies de fusion des formes anhydres du flurbiprofène trouvées dans les travaux existants sont reportées dans le tableau 2.2.

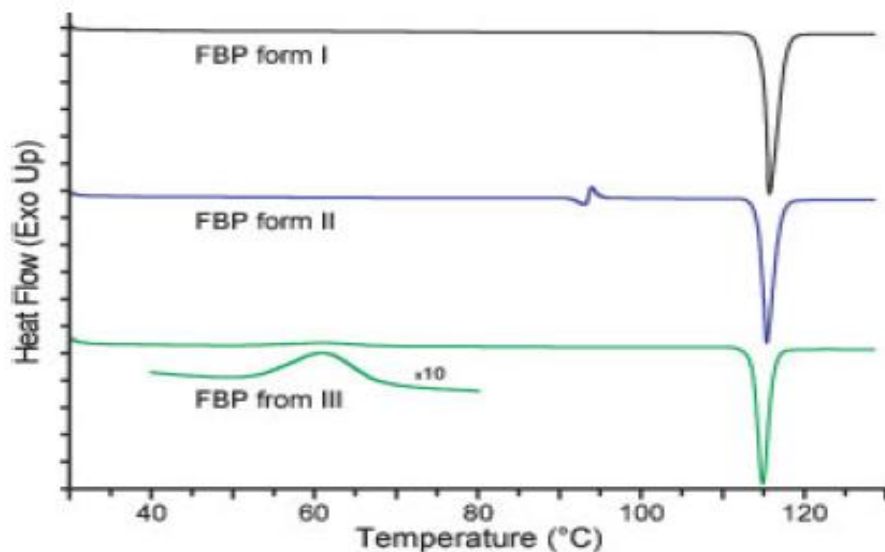


Figure 2.12 : Thermogrammes enregistrés à partir des mesures de DSC des formes cristallines I, II et III du flurbiprofène. D'après [176]

2.5 Kétoprofène

Le kétoprofène ou acide (benzoyl-3 phényl)-2 propanoïque possède la structure chimique suivante :

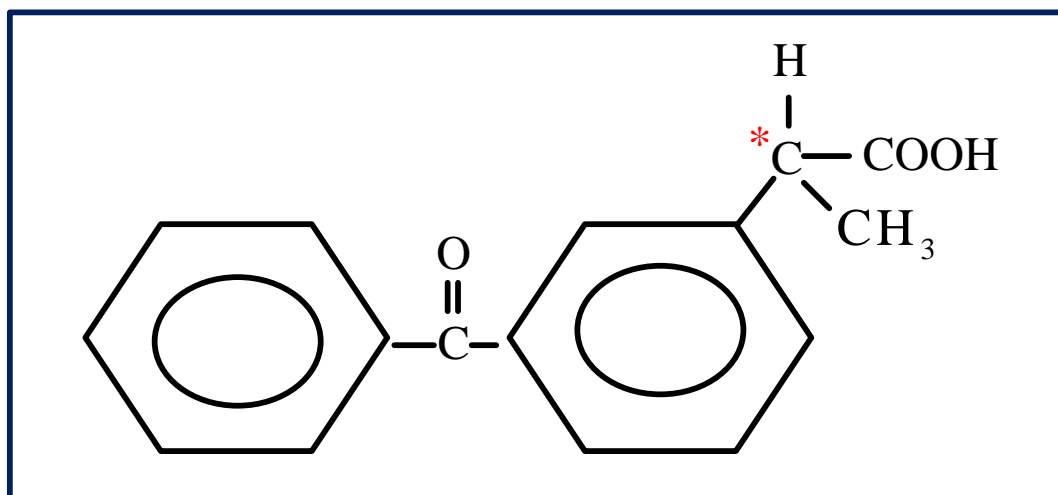


Figure 2.13 : Structure chimique de la molécule de kétoprofène ; C* est un atome de carbone chiral.

Le kétoprofène est un acide faible (pKa=4.8) [196], peu soluble dans l'eau (0.13mg/mL à 25 °C) [196]. Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche [183] et possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-rhumatismales qui en font un produit pharmacologiquement actif. Il est utilisé pour le traitement des douleurs post-opératoires et

pour le soulagement des douleurs chroniques (ex : arthroses de petites articulations) [161, 190, 191], ainsi que pour le traitement symptomatique de la fièvre [197]. De même que l'ibuprofène et le flurbiprofène, le kétoprofène se présente aussi sous la forme d'un mélange racémique (RS) (voir figure 2.14). Aucune donnée ne rapporte, à notre connaissance les paramètres de maille du (S) kétoprofène. Seules les données thermodynamiques du (S) kétoprofène sont disponibles actuellement.

(S) kétoprofène

Les thermogrammes enregistrés entre 30°C et 150°C à partir des mesures par analyse différentielle calorimétrique effectuées par Gonnade et al. [178] montrent que le (S) kétoprofène est stable sur une large gamme de températures qui s'étend jusqu'à l'endotherme attribué à la fusion de l'échantillon. La fusion du (S) kétoprofène est observée à 77,6 1⁰C [178].

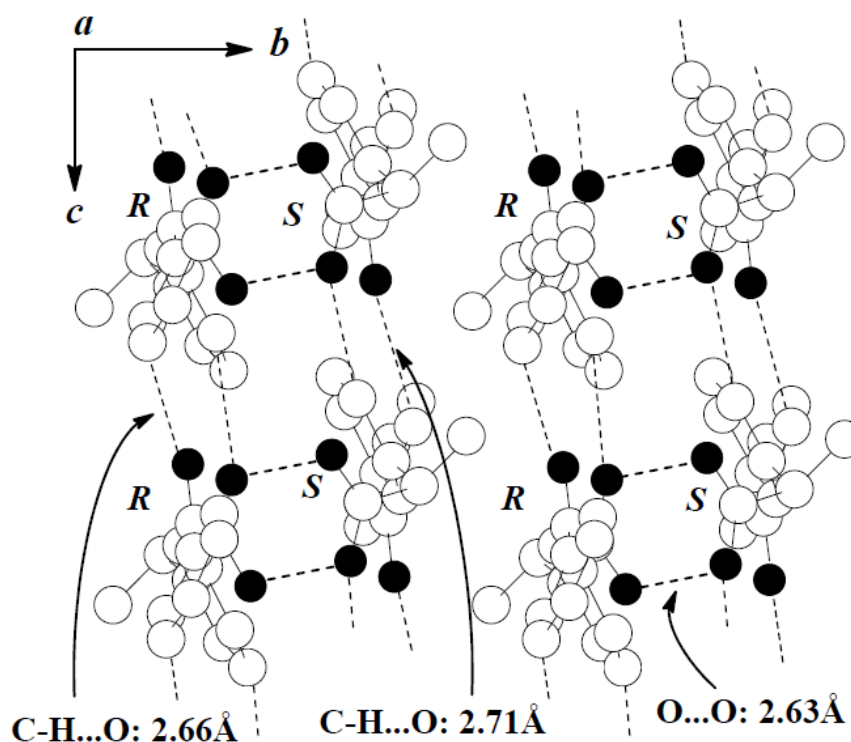


Figure 2.14: Structure cristalline de (RS) kétoprofène vue suivant l'axe a. Le graphe met en évidence les différentes liaisons hydrogènes via le groupe carboxylique C=O...O-H, et via le groupe carbonyle C=O....H. D'après [178].

Kétoprofène racémique (RS)

En 2013, Dixit et al. [182] ont déterminé, à partir d'études de diffractions X, la structure du kétoprofène racémique. Les principaux paramètres de la structure sont résumés dans le tableau 2.6. Les thermogrammes d'analyse par DSC obtenus par Dixit et al. [182] ont montré un pic endothermique intense pour le kétoprofène racémique. Le pic endothermique de fusion pour le kétoprofène (RS) a été trouvé à 369.13 K avec une enthalpie de fusion de 44.55 kJ/mol [182].

Tableau 2.6 : Paramètres de maille du kétoprofène racémique à partir de l'analyse par diffraction de rayons X.

Structure cristalline	Kétoprofène (RS)
Réseau	Monoclinique
Groupe d'espace	<i>P</i>
a (angström)	13.66
b (angström)	5.19
c (angström)	12.59
α (degré)	90
β (degré)	102.66
γ (degré)	90

2.6 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène par spectroscopie de relaxation diélectrique

Ibuprofène racémique

L'ibuprofène racémique a fait l'objet de plusieurs études par spectroscopie diélectrique [4, 74, 75]. En 2008, Brás et al. [4] ont étudié notamment la mobilité moléculaire dans l'ibuprofène amorphe sur une grande gamme de fréquences et de températures allant du liquide au verre. Au cours de cette étude, des spectres diélectriques complexes ont été obtenus impliquant de nombreux processus de relaxation (voir figure 2.15). Ces différents processus sont : la relaxation principale α , les relaxations secondaires β et γ et un processus du type Debye (D). Nous détaillons ici brièvement les résultats obtenus. La figure 2.15a montre les différents processus dans l'état de surfusion. On observe un processus de relaxation β identifié par un épaulement à droite du processus de relaxation principale (relaxation α).

Aux basses fréquences ou aux températures plus élevées que celles de la relaxation α (figures 2.15a et 2.15b), Brás et al. [4] ont observé un processus de relaxation de type Debye mais avec une faible intensité.

Ce processus supplémentaire possède des particularités similaires au processus de relaxation de type Debye trouvé dans une grande variété de liquides à liaisons hydrogène comme les alcools. On observe notamment une évolution en température parallèle entre les processus Debye et α (figure 2.16) comme par exemple pour le 1-propanol et le 2-éthyl-1-hexanol (voir chapitre 1, figure 1.8). Les processus de relaxation α et Debye sont séparés dans une grande gamme de température d'un peu plus d'une décade (voir figure 2.16). Dans l'état vitreux, les temps de relaxations du processus β et γ suivent une évolution arrhénienne avec des énergies d'activation respectivement de 32 à 51 kJ/mol pour des températures en dessous de la température de transition vitreuse. La dépendance en température du processus de relaxation β montre également une forte variation au environ de la température de transition vitreuse T_g .

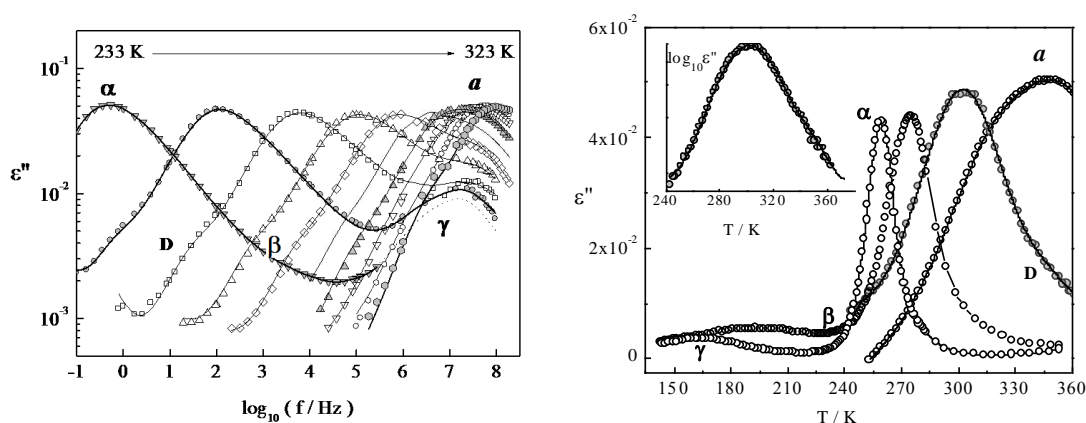


Figure 2.15: a) Partie imaginaire de la permittivité diélectrique de l'ibuprofène racémique au dessus de la température de transition vitreuse ($T_g = 226$ K). Les lignes représentent les ajustements en utilisant les équations d'Arrhénius et de VFT. b) Partie imaginaire de la permittivité diélectrique en fonction de la température à des fréquences fixées. Une description plus complète de cette figure est donnée dans la référence [4].

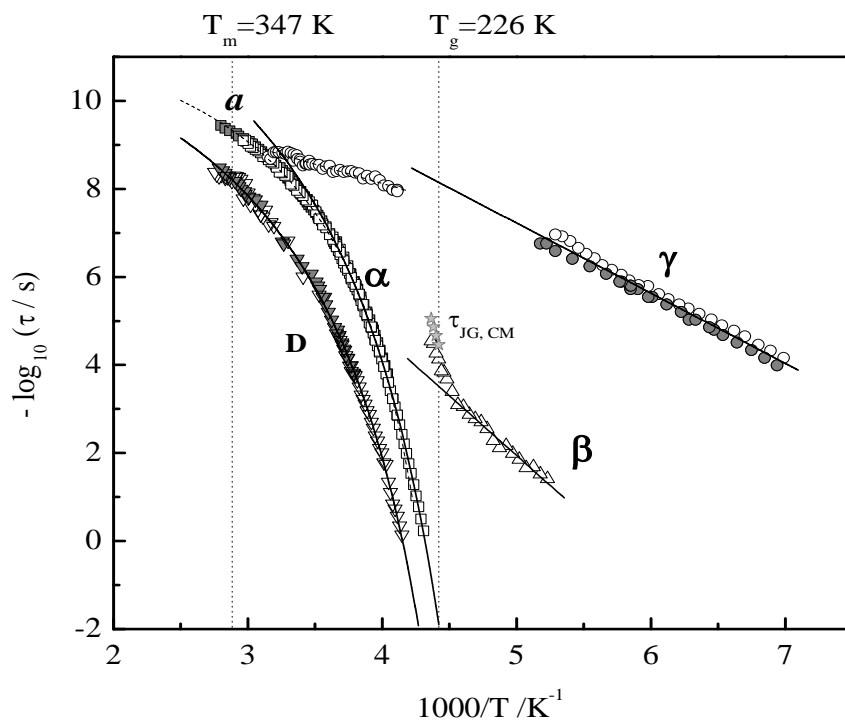


Figure 2.16: Temps de relaxation en fonction de l'inverse de la température pour l'ibuprofène racémique : les différents processus de relaxation sont identifiés sur le schéma. Les lignes représentent les ajustements en utilisant les équations d'Arrhénius et VFT. Une description plus complète de cette figure est donnée dans les référence [4, 198].

L'intensité du pic diélectrique $\Delta\varepsilon = \varepsilon_s - \varepsilon_\infty$ [4] de chaque processus de relaxation en fonction de la température est illustrée dans la figure 2.17. De manière générale, les faibles valeurs de $\Delta\varepsilon$ sont liées à la faible polarité des molécules d'ibuprofène et suggèrent clairement des orientations des dipôles moléculaires plutôt antiparallèles (facteur de Kirkwood $G_k < 1$) contrairement aux alcools [18]. L'intensité du processus α augmente avec la température. Ce comportement correspond au comportement classique attendu pour un liquide formateur de verre [88]. Le processus de Debye (voir figure 2.17) quant à lui présente un comportement inhabituel. On observe clairement une augmentation de $\Delta\varepsilon$ avec la température. Ces différents points seront discutés dans le chapitre 5 à partir de simulations de dynamique moléculaire.

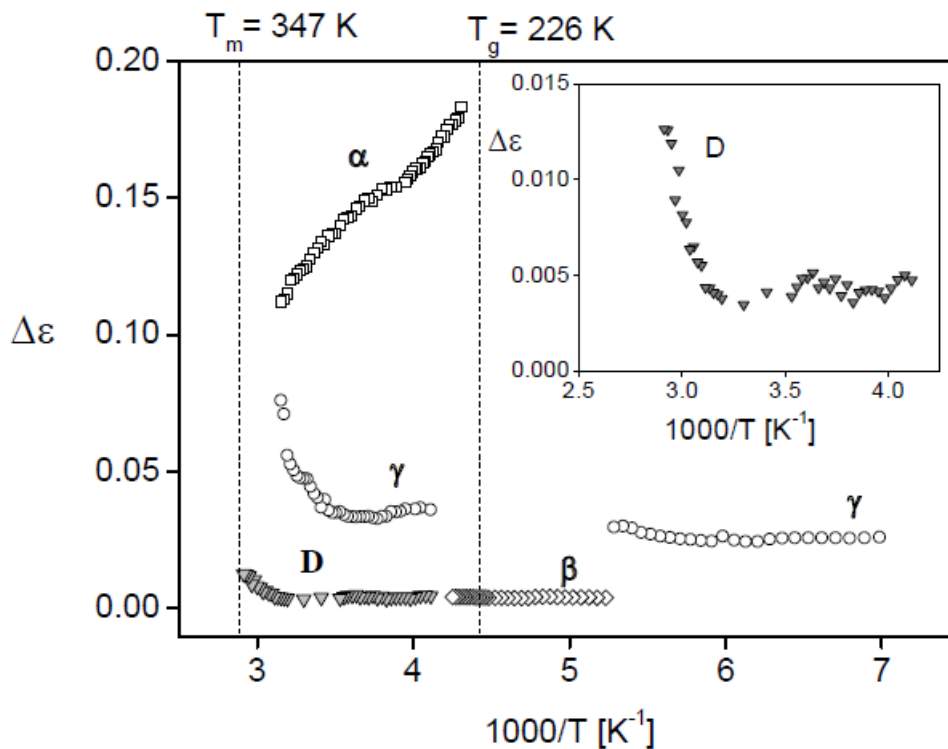


Figure 2.17: Intensité des pics de relaxation α , β , γ et Debye détectés dans l'ibuprofène racémique. D'après [4, 198].

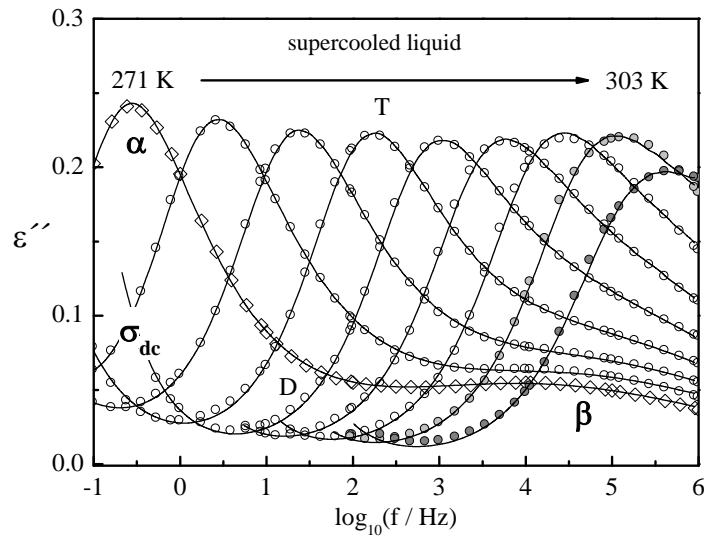


Figure 2.18: Partie imaginaire de la permittivité diélectrique du (S) flurbiprofène. Une description plus complète de cette figure est donnée dans la référence [6, 199].

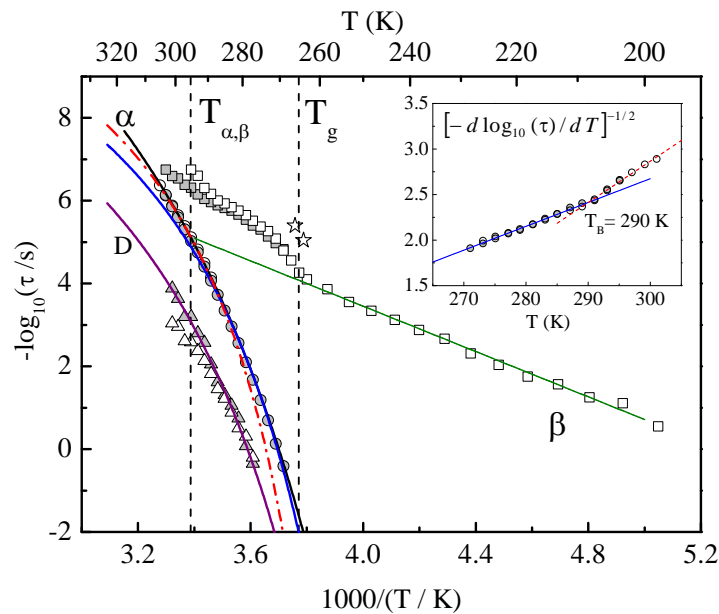


Figure 2.19: Temps de relaxation en fonction de l'inverse de la température pour le (S) flurbiprofène : (□) –relaxation β, (○) –relaxation principale α et (Δ) –relaxation de type Debye. Les lignes représentent les ajustements en utilisant les équations d'Arrhénius et de VFT. Une description plus complète de cette figure est donnée dans les référence : [6, 199].

(S) Flurbiprofène

Rodrigues et al. [6] ont aussi étudié, par spectroscopie de relaxation diélectrique, la mobilité moléculaire dans le (S) flurbiprofène amorphe. La figure 2.18 montre la partie imaginaire $\varepsilon''(\omega)$ de la permittivité diélectrique dans l'état surfondu. De manière similaire à l'ibuprofène racémique différents processus de relaxation ont été aussi trouvés dans le (S) flurbiprofène : relaxation principale α , relaxation secondaire β et aussi un processus de type Debye de faible intensité. Les temps caractéristiques associés aux différents processus de relaxation sont représentés dans la figure 2.19. La dépendance en température du processus de relaxation α est décrite par un comportement non-Arrhénien, de même que l'évolution du processus Debye. Pour des températures inférieures à T_g , le temps de relaxation pour le processus de relaxation β suit une dépendance en température linéaire, caractéristique de la mobilité moléculaire localisée persistante à l'état vitreux. La valeur de l'énergie d'activation de ce processus a été trouvée égale à 52.5 kJ/mol. Un fort changement est observé dans la dépendance en température des temps de relaxation du processus β aux environs de T_g . À T_g , il existe une séparation d'environ six décades entre le processus de relaxation α et le processus de relaxation β .

Kétoprofène racémique

Le kétoprofène racémique a aussi été récemment étudié par spectroscopie de relaxation diélectrique [61]. Contrairement à ce qui concerne l'ibuprofène ou le flurbiprofène, Sailaja et al. [61] ont montré, à partir de l'analyse des spectres diélectriques (figure 2.20) et des temps de relaxation (figure 2.21), que la relaxation Debye n'est pas observée dans le kétoprofène. Une tentative d'explication proviendrait de la structure de la partie aromatique du kétoprofène ; celle-ci contient en effet deux noyaux benzéniques rigides et encombrants qui permettraient de réduire la formation des agrégats cycliques à liaisons hydrogène par encombrement stérique. La figure 2.20 montre qu'un pic associé à la relaxation α est bien observé lorsqu'on se déplace vers les basses fréquences. Ce pic est caractérisé par l'augmentation du temps de relaxation avec la diminution de la température, du fait de l'augmentation de la viscosité. De plus, Sailaja et al. [61] ont observé qu'à partir de 291,15 K, l'intensité du pic diélectrique du processus α commence à diminuer, indiquant la tendance à la cristallisation du kétoprofène.

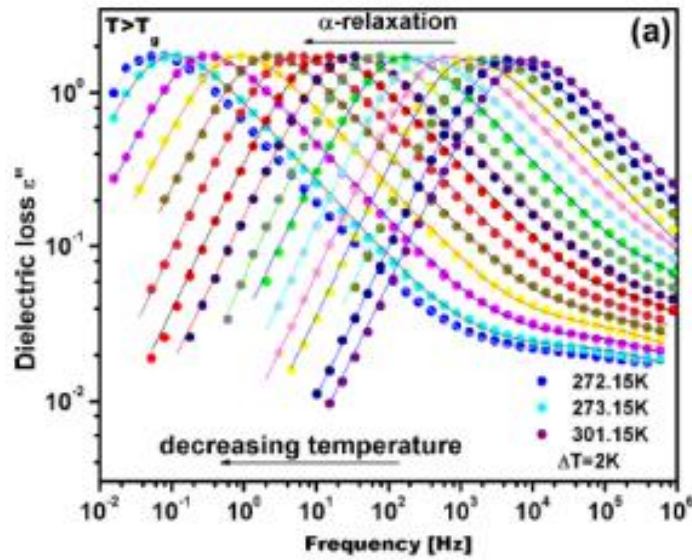


Figure 2.20 : Partie imaginaire de la permittivité diélectrique du kétoprofène entre les températures 272.15 K et 301.15 K. Les lignes en trait plein représentent les ajustements par le modèle de Havriliak et Negami. D'après [61].

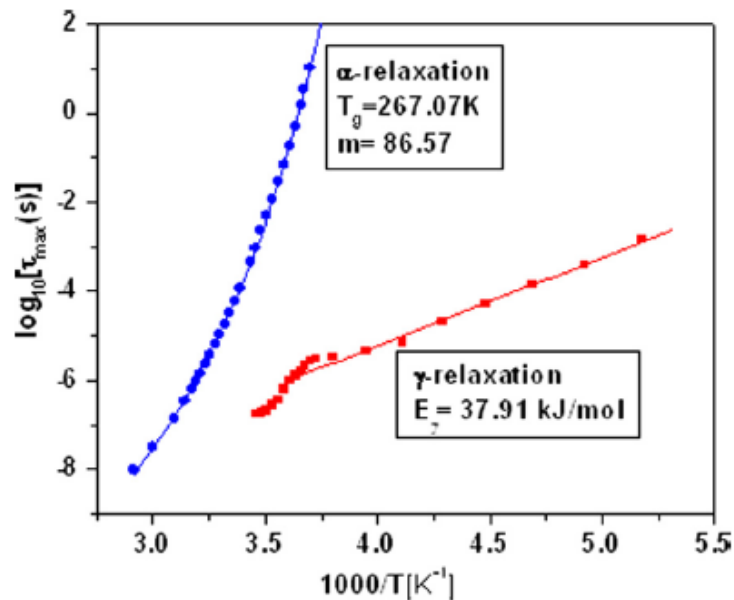


Figure 2.21: Temps de relaxation du kétoprofène : relaxation α (cercle) et γ (carré). Les lignes représentent les ajustements en utilisant l'équation de Vogel-Fulcher-Tamman (VFT) pour le processus α et un ajustement Arrhénien pour le processus γ . D'après [61].

2.7 Conclusion et motivation

Les résultats présentés dans ce chapitre montrent clairement les possibilités très intéressantes offertes par les profènes (ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène) pour des investigations de l'état physique d'un point de vue fondamental ou appliqué. On a pu notamment rappeler certaines propriétés remarquables de ces matériaux moléculaires d'intérêt thérapeutique:

- présence d'un carbone chirale dans ces molécules et existence de deux énantiomères R et S offrant une possibilité d'étude du désordre racémique
- polymorphisme cristallin riche avec formation de dimères cycliques par liaison hydrogène
- séparation des domaines de nucléation-croissance et bonne aptitude à former un verre.
- mobilités moléculaires complexes et présence d'un processus Debye de façon notable pour l'ibuprofène et le flurbiprofène

Une partie importante de ce chapitre a porté sur ce dernier point et sur les relaxations originales de ces liquides vitrifiables qui présentent ce processus Debye non-conventionnel. Ce dernier semble analogue à celui observé dans les alcools primaires avec une dépendance en température non-Arrhénienne qui suit de près le processus α et donc tout à fait différent des «relaxations thermiques» observées dans les cyclohexanes et leurs dérivés (voir figure 1.11) [137, 138]. Cette similarité avec les alcools est aussi renforcée par la capacité des profènes à former des agrégats par liaisons hydrogène de quelques molécules. Cette caractéristique importante est induite par la présence commune dans ces molécules du groupe carboxylique O=C-O-H et sa capacité à former des liaisons hydrogène intermoléculaires. La grande capacité des profènes à former des dimères cycliques est particulièrement observée dans l'organisation des structures cristallines et a été également suggérée à partir de mesures par spectroscopie infra-rouge et par spectrométrie de masse pour l'ibuprofène racémique particulièrement [4]. L'origine microscopique des propriétés dynamiques particulières des profènes demeure cependant mal comprise et, plus précisément, le rôle des degrés de liberté intra-moléculaires dû au groupe carboxylique O=C-O-H, spécifique à ce type de molécules et qui porte l'essentielle de la polarité. Sur la base de simulations de dynamique moléculaire de l'ibuprofène racémique [18], il a été suggéré que ces degrés de liberté intra-moléculaires pouvaient être impliqués dans la relaxation de type Debye observée expérimentalement.

C'est dans ce contexte, à savoir : résultats intéressants et environnement local de physiciens aux compétences reconnues, qu'il a été choisi d'effectuer des investigations

numériques à l'aide de simulations de dynamique moléculaire de l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène. Nous décrivons dans le chapitre suivant (chapitre 3) les bases de la technique de dynamique moléculaire qui nous a permis d'obtenir des informations pertinentes à l'échelle microscopique des propriétés de ces matériaux. Dans les chapitres 4 et 5, les principaux résultats obtenus seront présentés. Notre objectif principal a été d'identifier les organisations structurales induites par association moléculaire par liaisons hydrogène dans ces matériaux, d'analyser leur lien avec les mobilités moléculaires complexes pour clarifier les mécanismes microscopiques qui sont à l'origine des différents processus complexes de relaxation diélectrique observés dans les profènes. Ce travail a permis de proposer des réponses sur l'origine du processus de Debye détecté spécifiquement dans certains profènes mais aussi de manière plus générale de discuter la question de l'origine de la relaxation Debye observée dans les liquides à liaisons hydrogène comme les alcools monohydroxylés dont l'explication reste clairement encore un défi.

CHAPITRE III :

**SIMULATION PAR DYNAMIQUE
MOLÉCULAIRE**

La modélisation moléculaire recouvre un ensemble de techniques numériques qui permettent de sonder les propriétés des matériaux à partir de l'échelle microscopique. Depuis ces dernières années, on observe qu'elle joue un rôle grandissant autant en physique, qu'en chimie et en biologie, dans la compréhension des mécanismes physiques impliqués dans les systèmes étudiés [1, 200-204]. En effet, idéalement située entre les techniques expérimentales et les approches théoriques, elle comble la lacune existant entre ces dernières [205], notamment du fait que, d'une part, sur le plan expérimental, il n'est pas toujours possible de cerner l'ensemble des variables à l'origine des phénomènes étudiés et que, d'autre part, sur le plan théorique, des approximations rendent les systèmes étudiés parfois peu représentatifs et éloignés des systèmes réels. La force et l'intérêt de la modélisation moléculaire reposent par ailleurs sur la possibilité d'accéder, dans des temps raisonnables, aux grandeurs microscopiques qui gouvernent les phénomènes étudiés.

Le choix de la méthode de simulation numérique fixe à la fois les échelles temporelle et spatiale (figure 3.1) ; les méthodes de calculs quantiques (*ab initio*, semi-empiriques, DFT) portent sur des échelles spatiales de l'ordre du rayon atomique et une échelle temporelle de l'ordre de la femtoseconde ; les méthodes de type dynamique moléculaire traitant les interactions au niveau moléculaire associent des échelles d'espace de l'ordre du nanomètre à des échelles de temps allant de la picoseconde à la nanoseconde. Des techniques associant le calcul quantique (système complet ou partie d'un système) et la dynamique (méthode Car et Parinello, méthode QM/MM) ont pour objectif d'assurer la transition entre ces deux groupes d'échelles. Quant aux méthodes mésoscopiques, particulièrement bien adaptées à l'étude de polymères, et concernant plus largement des objets dont les dimensions sont intermédiaires entre le micromètre et le nanomètre, elles impliquent des échelles de temps de l'ordre de la microseconde. À des échelles de temps (seconde) et spatiales (centimètre) supérieures, nous disposons des simulations numériques des milieux continus avec des équations de constitution macroscopiques [206, 207]. Dans l'ensemble de ces techniques de simulation, on fait intervenir des modélisations de différents constituants de la matière : électron, molécule, macromolécule et micro-structures.

Etant donné que notre étude sur des matériaux vitreux implique l'utilisation de modèles pouvant contenir plusieurs milliers d'atomes avec des dynamiques devant être suivies pendant plusieurs centaines de picosecondes (voire plusieurs nanosecondes), notre choix s'est porté sur une approche utilisant la mécanique classique.

Les méthodes reposant sur la mécanique classique sont basées sur deux hypothèses :

- le comportement du système est gouverné par les lois de la mécanique classique,
- les interactions entre les particules du système sont décrites par des potentiels effectifs.

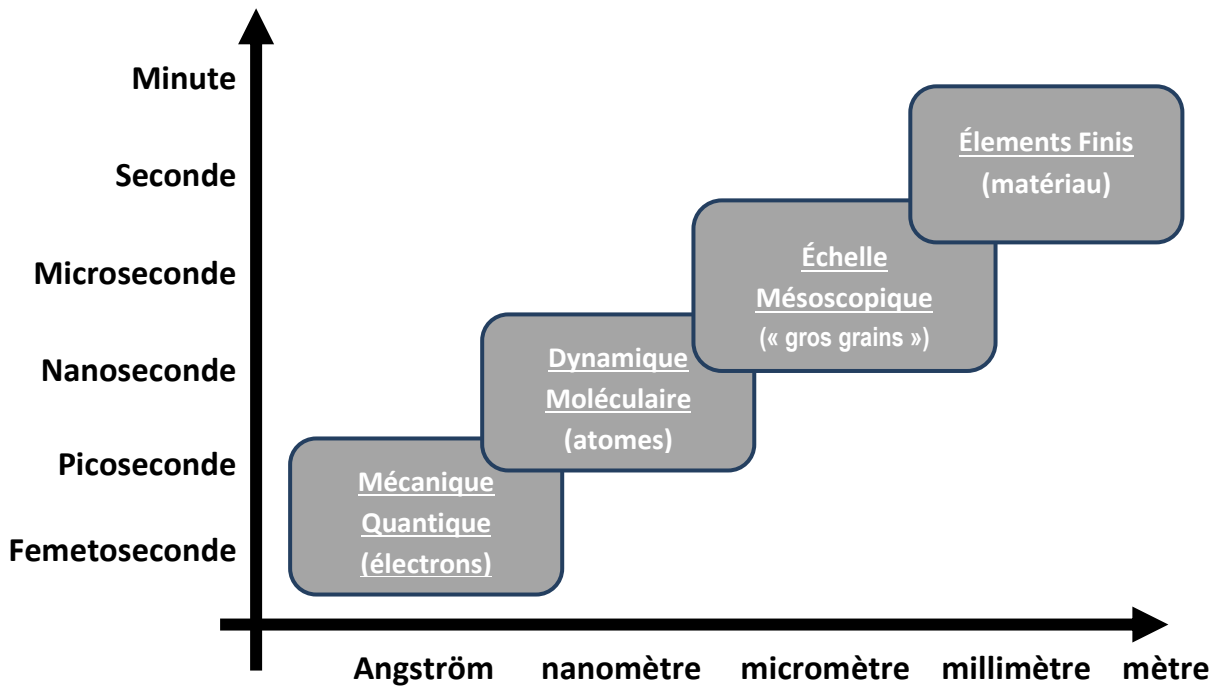


Figure 3.1: Modélisation multi-échelle : les différentes approches numériques d'investigation de la matière et les échelles spatiales et temporelles associées.

En mécanique classique, un système de N particules considérées comme des points matériels est caractérisé par $6N$ variables : $3N$ relatives aux positions des particules q_i ($i = 1, \dots, 3N$) et $3N$ relatives aux moments associés p_i . Ces $6N$ coordonnées constituent l'espace des phases et chaque position du système dans cet espace s'appelle "micro-état".

Une grandeur macroscopique quelconque peut être calculée en réalisant une moyenne de ses valeurs sur un ensemble de micro-états caractéristique de l'équilibre. Il faut pour cela réaliser une exploration de l'espace de phase sur la base d'un modèle d'interaction entre particules. Deux approches peuvent être adoptées : l'approche stochastique et l'approche déterministe.

Dans l'approche stochastique, c'est la partie configurationnelle de l'espace des phases qui est explorée, notamment par des simulations au moyen de méthodes de Monte-Carlo. Dans leur version la plus simple, illustrée par l'algorithme de Metropolis [208], un des atomes du système est choisi au hasard et déplacé de façon aléatoire. L'énergie du système dans cette nouvelle configuration E_f est comparée à l'énergie du système au point de départ E_i . Si

$E_f < E_i$, la nouvelle configuration est acceptée, puis on répète le processus à partir de cette configuration. $E_f > E_i$, on calcule la probabilité p donnée par $p = \exp\left(-\frac{(E_f - E_i)}{k_B T}\right)$. La quantité p est comparée à un nombre ξ tiré au hasard dans l'intervalle $[0, 1]$. Si p est inférieure à ξ , la configuration est rejetée, sinon la configuration est acceptée et le processus réitéré. En utilisant les méthodes stochastiques, il est possible de calculer les grandeurs thermodynamiques d'équilibre et d'obtenir ainsi, les informations sur la structure du système. Néanmoins, les configurations obtenues ne sont pas ordonnées dans le temps, ce qui exclut toute étude dynamique des systèmes.

Pour les méthodes utilisant l'approche déterministe, le déplacement du système dans l'espace des phases se fait en appliquant les équations classiques du mouvement des particules. Ces techniques sont rassemblées sous le nom de Dynamique Moléculaire (DM) et permettent d'obtenir des caractéristiques aussi bien structurales que dynamiques, relativement au système modélisé. C'est cette dernière méthode qui a été utilisée dans les travaux présentés dans ce mémoire.

Dans la partie 3.1 de ce chapitre, nous présentons en détails, les concepts théoriques à la base de la dynamique moléculaire classique (DM) accompagnés d'un bref historique de l'utilisation de cette méthode. La partie 3.2 porte sur une présentation des détails sur les simulations réalisées ainsi que des logiciels utilisés. Nous terminerons en 3.3 par la présentation des limites de la simulation de dynamique moléculaire.

3.1 Éléments sur la simulation par dynamique moléculaire (DM)

Dès l'apparition des premiers ordinateurs dans les années 1950 [209], la dynamique moléculaire a posé ses premiers jalons. Le premier article reportant une simulation de dynamique moléculaire a été écrit par Alder et Wainwright en 1957 [209]. Le but de cet article était de trouver le diagramme de phase d'un système de sphères dures, et tout particulièrement celui des phases liquides et solides. L'article [210] de J. B. Gibson, A. N. Goland, M. Milgram et G. H. Vineyard du Brookhaven National Laboratory apparut en 1960, est probablement le premier exemple d'un calcul de dynamique moléculaire avec un potentiel continu basé sur une méthode d'intégration en temps aux différences finies. Anessur Rahman de Argonne National Laboratory a été l'un des plus célèbres pionniers en dynamique moléculaire. Dans son article de 1964 [211], il étudie les propriétés de l'argon liquide en utilisant un potentiel de Lennard-Jones sur un système contenant 864 atomes. Loup Verlet retrouva en 1967 [212, 213] le diagramme de phase de l'argon à l'aide du potentiel de

Lennard-Jones et calcula des fonctions de corrélations pour tester les théories de l'état liquide. Le célèbre procédé de comptage connu sous le nom de liste de voisinage de Verlet fut introduit dans ses articles ainsi que « l'algorithme d'intégration en temps de Verlet ». Les transitions de phases dans le même système furent recherchées par Hansen et Verlet quelques années plus tard [214].

Depuis les années 1971, la méthode de dynamique moléculaire n'a cessé de connaître de rapides développements, tant du point de vue des développements algorithmiques que du point de vue des applications aux systèmes complexes les plus divers (fluide moléculaire, systèmes polyatomiques "géants", solides et interfaces...). Des études très variées de simulation par dynamique moléculaire ont été menées sur l'eau [215-218] et sur des systèmes biologiques (protéines chargées, membranes, etc.) dans lesquels figurent des ions [1, 200-204].

3.1.1 Aspects généraux concernant la simulation par dynamique moléculaire

La simulation par dynamique moléculaire consiste à générer les trajectoires des atomes constitutifs du système étudié, en intégrant les lois de la mécanique classique (loi de Newton) ; elle fournit donc les mouvements atomiques au cours du temps [205, 219]. Les deux caractéristiques essentielles de la simulation par dynamique moléculaire sont l'algorithme et le champ de force. L'algorithme est la procédure mathématique et informatique qui sera suivie, au cours de la simulation, pour résoudre les équations de la mécanique. Le champ de force est un ensemble conventionnel d'équations et de paramètres utilisé pour décrire les interactions entre les différents atomes. Ces interactions sont de deux types, suivant qu'ils ont lieu entre atomes dits "liés" et entre atomes dits "non-liés". Le premier type d'interaction concerne des atomes proches, situés à l'intérieur d'une même molécule ; il traduit toujours des interactions intramoléculaires. Le second type est relatif à des atomes éloignés ; lorsque ces derniers sont situés dans des molécules différentes, ces interactions entre atomes traduisent les interactions intermoléculaires ; lorsque ces atomes sont séparés, à l'intérieur d'une même molécule, par une succession linéaire de plus de trois liaisons covalentes, l'interaction intramoléculaire est traitée comme une interaction intermoléculaire. Les interactions entre atomes non liés sont de type van der Waals ou de nature électrostatique. Les interactions entre atomes liés se partagent en 3 catégories : les liaisons, les angles et les dièdres. Une description approfondie de l'algorithme et de toutes ces interactions est donnée ci-après

3.1.2 Détails sur l'équation à la base de la dynamique moléculaire

En dynamique moléculaire classique, chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle, dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes.

Comme on l'a vu en 3.1.1, la dynamique moléculaire repose sur l'intégration des équations du mouvement relatives aux atomes i :

$$\vec{F}_i(t) = m_i \vec{\gamma}_i(t) \quad (3.1)$$

où m_i est la masse de l'atome i , \vec{F}_i est le vecteur force agissant sur l'atome i et $\vec{\gamma}_i$ le vecteur accélération de l'atome i .

Les accélérations sont issues par dérivation des positions des coordonnées $\vec{r}_i(t)$ des atomes i à l'instant t ; on a précisément :

$$\vec{F}_i(t) = m_i \frac{d\vec{v}_i(t)}{dt} = m_i \frac{d^2\vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (3.2)$$

où \vec{v}_i est le vecteur accélération de l'atome i .

Si $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_n$ sont les coordonnées des n atomes du système étudié à un instant t , on peut déterminer la force \vec{F}_i qui s'exerce à cet instant sur l'atome i , par dérivation de la fonction énergie potentielle $V(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_n)$, par rapport à ses propres coordonnées spatiales:

$$\vec{F}_i = -\overrightarrow{\text{grad}}V(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_n) \quad (3.3)$$

La figure 3.2 présente, les étapes du déroulement d'un programme de dynamique moléculaire.

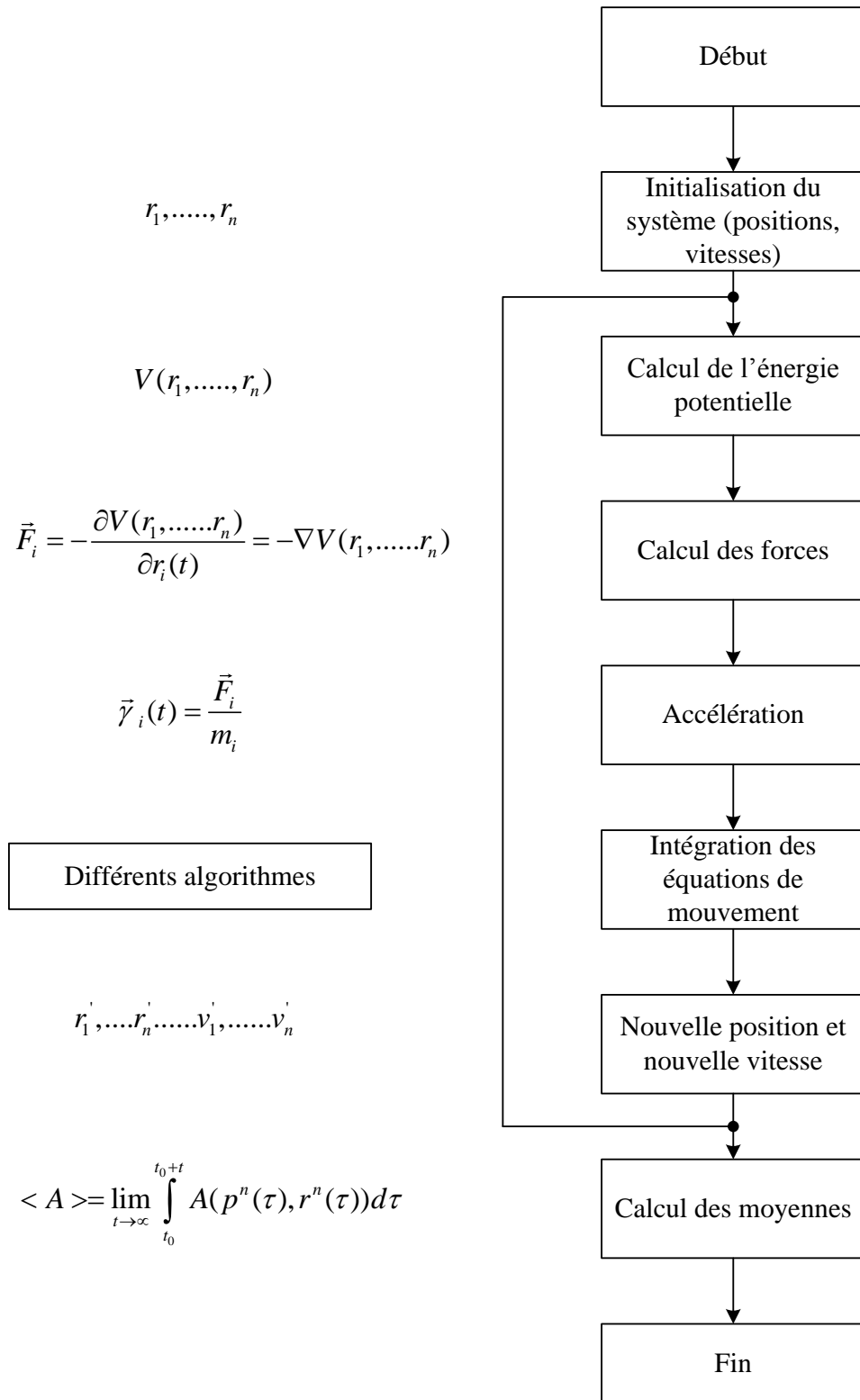


Figure 3.2: Schéma d'un programme de dynamique moléculaire. $\vec{r}^n(t)$ et $\vec{p}^n(t)$ représentent l'ensemble des positions et des moments associés des particules du système, dans le temps [205, 219].

3.1.3 Algorithmes

Dans la méthode de la dynamique moléculaire, la résolution des équations du mouvement se fait de manière discrète, en utilisant une méthode de différences finies. Si, à un instant donné t , la position, la vitesse et l'accélération d'une particule sont connues, on peut calculer la position \vec{r} , vitesse \vec{v} et accélération $\vec{\gamma}$ de cette particule à l'instant $t + \delta t$ à l'aide d'un développement en série de Taylor :

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t)\delta t + \vec{\gamma}(t)\frac{\delta t^2}{2} + \dots \quad (3.4)$$

où δt est le pas d'intégration.

Le choix d'un algorithme est souvent déterminé sur la base de la précision des solutions, des coûts induits par l'ordinateur (temps et mémoire), et de la simplicité de programmation. Divers algorithmes d'intégration (Verlet simple [212], Verlet Leap-frog [220], vitesses de Verlet [221], etc...) existent et diffèrent par la manière dont le développement de Taylor est implémenté.

Dans cette thèse, nous avons utilisé l'algorithme Leap-frog [220], que nous présentons à la suite de l'algorithme de Verlet qui en est à l'origine.

Algorithme de Verlet

L'algorithme le plus répandu en dynamique moléculaire, pour l'intégration des équations de Newton, est sans doute l'algorithme de Verlet [221]. Cet algorithme utilise les positions et les accélérations à l'instant t , ainsi que les positions à l'instant $t - \delta t$, pour calculer les nouvelles positions à l'instant $t + \delta t$. L'idée de base est d'écrire deux développements en série de Taylor au troisième ordre, de la position \vec{r}_i à un instant antérieur ($-\delta t$) et ultérieur ($+\delta t$) soit :

$$\begin{aligned} \vec{r}_i(t + \delta t) &= \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\delta t + \frac{\vec{F}_i(t)}{2m_i}(\delta t^2) + \frac{1}{6}\frac{d^3\vec{r}}{dt^3}(\delta t^3) + 0(\delta t^4) \\ \vec{r}_i(t - \delta t) &= \vec{r}_i(t) - \vec{v}_i(t)\delta t + \frac{\vec{F}_i(t)}{2m_i}(\delta t^2) - \frac{1}{6}\frac{d^3\vec{r}}{dt^3}(\delta t^3) + 0(\delta t^4). \end{aligned} \quad (3.5)$$

La différence de ces deux relations mène à l'expression suivante :

$$\vec{r}_i(t + \delta t) = 2\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t - \delta t) + \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}(\delta t^2) + 0(\delta t^4) \quad (3.6)$$

qui constitue la forme de base de l'algorithme de Verlet.

La nouvelle position d'une particule i est donc calculée avec une précision de l'ordre de $0(\delta t^4)$. Cet algorithme est à la fois simple à mettre en œuvre, précis et stable, ce qui explique son succès dans les codes de simulation de dynamique moléculaire [222-224].

L'algorithme de Verlet présente cependant plusieurs inconvénients [225] :

- Il introduit des imprécisions dans le calcul numérique, puisque le terme $\vec{r}_i(t + \delta t)$ est obtenu en ajoutant un terme d'ordre 2 à une différence de terme d'ordre 0. On ajoute donc un terme petit à une différence de 2 termes importants d'où un problème de troncature important.
- Ce n'est pas un algorithme auto-initialisé, les nouvelles positions sont obtenues à partir des positions courantes $\vec{r}_i(t)$ et de celles du pas de temps précédent, $\vec{r}_i(t - \delta t)$.

À $t = 0$, il faut donc utiliser une autre méthode pour obtenir les positions au pas $t - \delta t$. Une des possibilités est d'utiliser le développement en série de Taylor (voir équation 3.4) à l'instant initial :

$$\vec{r}_i(t - \delta t) = \vec{r}(0) - \vec{v}(0)\delta t \quad (3.7)$$

- Un autre problème est que les vitesses ne découlent pas directement de l'algorithme, et leur connaissance est nécessaire pour le calcul de la température par exemple. Néanmoins, il est possible de calculer les vitesses à partir des positions *via* l'expression :

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \delta t) - \vec{r}(t - \delta t)}{2\delta t} + 0(\delta t^2) \quad (3.8)$$

Il n'est donc possible de les calculer à l'instant t , que lorsque les positions au pas suivant sont connues.

Afin de s'affranchir de ces difficultés, de nombreuses variantes de l'algorithme de Verlet ont été développées, dont l'algorithme dit Leap-frog [220].

Algorithme du Leap-frog

Dans cet algorithme, les vitesses et les positions des atomes sont calculées à des instants alternés, et les vitesses font explicitement partie de l'algorithme qui calcule les nouvelles positions.

On a :

$$\vec{v}_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = \frac{\vec{r}_i(t + \delta t) - \vec{r}_i(t)}{\delta t} + O(\delta t^2) \quad (3.9)$$

et

$$\vec{v}_i\left(t - \frac{\delta t}{2}\right) = \frac{\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t - \delta t)}{\delta t} + O(\delta t^2) \quad (3.10)$$

Ce qui donne :

$$\vec{r}_i(t - \delta t) = \vec{r}_i(t) - \vec{v}_i\left(t - \frac{\delta t}{2}\right)\delta t \quad (3.11)$$

et

$$\vec{r}_i(t - \delta t) = \vec{r}_i(t) - \vec{v}_i\left(t - \frac{\delta t}{2}\right)\delta t \quad (3.12)$$

En remplaçant les expressions (3.9) et (3.10) dans la relation (3.6), on obtient alors :

$$\vec{v}_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = \vec{v}_i\left(t - \frac{\delta t}{2}\right) + \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}\delta t + O(\delta t^3) \quad (3.13)$$

On calcule ainsi la vitesse de chaque atome i à l'instant demi-entier $t + \frac{\delta t}{2}$ à partir de la force totale $\vec{F}_i(t)$ qui s'applique sur l'atome à l'instant t et de la vitesse à l'instant demi-entier précédent $t - \frac{\delta t}{2}$. La nouvelle position de l'atome est obtenue par la relation :

$$\vec{r}_i(t + \delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i\left(t + \frac{\delta t}{2}\right)\delta t \quad (3.14)$$

dans laquelle la vitesse à l'instant demi-entier $t + \frac{\delta t}{2}$ est directement insérée.

La méthode de Leap-frog présente deux avantages par rapport à l'algorithme de Verlet standard :

- elle inclut explicitement les vitesses, mais pas celles à l'instant t
- ceci permet d'éviter d'avoir à calculer une différence de deux termes importants, d'où le gain de précision.

La figure 3.3 illustre le principe de l'algorithme de Leap-frog.

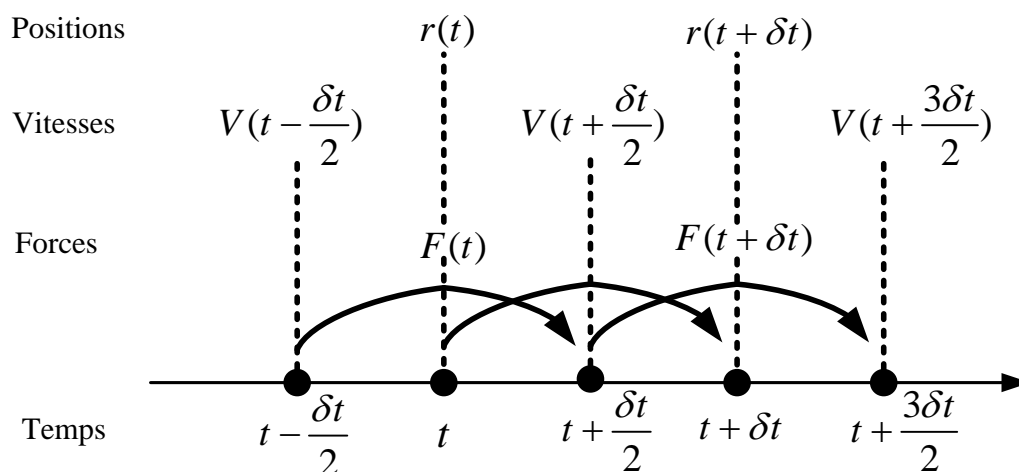


Figure 3.3 : Schéma de principe de l'algorithme du Leap-frog.

Cependant, l'inconvénient est que les vitesses et les positions ne sont pas synchrones. Ceci implique qu'il n'est pas possible d'obtenir la contribution de l'énergie cinétique à l'énergie totale au même temps que les positions. Les vitesses ne sont donc pas obtenues de façon satisfaisante dans cet algorithme [220].

D'autres algorithmes impliquant des développements de Taylor à des ordres supérieurs existent aussi [226, 227]. Ils peuvent être plus précis, mais seront toujours plus coûteux en temps de calcul, car il faut garder en mémoire beaucoup plus de données. Ils ne sont pas forcément meilleurs pour permettre de conserver les grandeurs qui doivent être constantes le long des trajectoires, comme l'énergie totale E . Les algorithmes ci-dessus sont en général les meilleurs en précision/rapidité/conservation des grandeurs, et sont ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans les codes de dynamique moléculaire [222, 223] reportés dans la littérature. C'est pourquoi, nous ne présenterons pas les autres algorithmes ici.

3.1.4 Valeur du pas de temps

Les équations du mouvement sont résolues numériquement et itérées grâce à des algorithmes relativement rapides à mettre en œuvre. Néanmoins, ces derniers imposent des restrictions sévères sur la durée du pas d'intégration δt .

Un pas de temps δt trop grand introduit des erreurs significatives dans le développement de Taylor et peut faire diverger l'énergie du système en simulation. Il faut par ailleurs tenir compte des fréquences de vibrations les plus rapides, de telle sorte que δt soit 10 à 20 fois plus petit que la période de l'oscillation la plus rapide des molécules simulées. En pratique, dans les molécules organiques, les liaisons qui vibrent le plus rapidement sont les

liaisons C-H (avec une période de vibration de l'ordre de 10 fs). La valeur maximale de δt doit être approximativement le dixième de cette période, soit 1 fs.

Ce critère amène de grandes restrictions, car en dynamique moléculaire, on peut s'intéresser aussi aux échelles de temps supérieures à celles des vibrations intramoléculaires: diffusion du centre de masse [228, 229], relaxation dipolaire [18, 230-232] comme nous le montrerons au chapitre 5.

L'algorithme de SHAKE [233] permet de geler certains mouvements à haute fréquence, et ainsi, d'augmenter les pas de temps jusqu'à 2 fs. On peut donc ainsi générer des simulations plus longues, sans avoir à accroître le temps de calcul.

3.1.5 Conditions initiales

Pour initier la simulation d'un système, l'algorithme d'intégration nécessite les coordonnées (x, y, z) et les vitesses (v_x, v_y, v_z) de tous les atomes, au temps initial $t = t_0$. Les positions atomiques initiales $\{\vec{r}_i(t = t_0)\}$ sont généralement issues de l'expérience (à partir d'une structure RMN ou de cristallographie de rayons X) [234, 235]. La seule information concernant les vitesses initiales est la température T de la simulation. Si on ne dispose pas de vitesses initiales, on attribue aléatoirement les vitesses $\{\vec{v}_i(t = t_0)\}$ à tous les atomes du système selon une distribution de Maxwell-Boltzmann [236] centrée sur la température T , ce qui permet le calcul des densités de probabilité $p(\vec{v}_i)$:

$$p(\vec{v}_i) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi k_B T}} \exp\left(-\frac{m_i \vec{v}_i^2}{2k_B T}\right) \quad (3.15)$$

et pour chaque composante des \vec{v}_i :

$$p(v_{ix}) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi k_B T}} \exp\left(-\frac{m_i v_{ix}^2}{2k_B T}\right) \quad (3.16)$$

où m_i est la masse de l'atome i , k_B la constante de Boltzmann, et T la température absolue.

Le choix des positions et vitesses initiales ne correspond pas forcément à un état proche de l'équilibre. Une période dite "d'équilibration" est donc nécessaire afin de stabiliser le système. Elle permet d'éliminer les zones trop denses et les contacts trop rapprochés entre les atomes, ainsi que les zones « chaudes » ou « froides » dans le système.

3.1.6 Conditions périodiques

Lorsqu'elles sont en mouvement, les particules se déplacent dans une boîte de simulation et celles qui sont proches des bords finissent par en sortir. Il faut alors imposer des contraintes aux surfaces pour empêcher cette évaporation, et utiliser une méthode pour gérer les particules sorties, en les réintégrant dans la boîte. Pour s'affranchir des effets de bord, on fait recours aux conditions aux limites périodiques [205], qui consistent à répliquer l'ensemble fini de particules réparties dans une boîte généralement parallélépipédique, selon les trois dimensions (figure 3.4). Il est apparu [237, 238] que la reproduction fiable de grandeurs thermodynamiques, à partir d'échantillons de tailles réduites, justifiait *a posteriori* cette approche. Ainsi, au cours de la simulation, quand un atome ou une molécule se déplace dans la boîte centrale, ses images se déplacent de la même façon dans les boîtes répliquées. Ainsi, lorsqu'une particule sort de la boîte, son image entre par la face opposée ; le nombre de particules reste donc constant [236].

Le caractère pseudo-infini du système ainsi généré nous contraint à effectuer certaines approximations, quant au traitement des interactions entre les molécules [239, 240]. En particulier, l'approximation dite de « l'image minimale » [208] suppose que chaque particule i de la cellule centrale interagit avec l'image la plus proche de toutes les autres particules j . Dans cette approximation, chaque atome ne « voit » plus qu'une fois, chacun des autres atomes qui sont répétés à l'infini via, les conditions périodiques.

La forme de la boîte peut varier suivant les systèmes étudiés. Pour des liquides ou les solides amorphes, on adopte une forme simplement cubique, dont les conditions périodiques génèrent un milieu isotrope. Par contre, pour une structure cristalline, les conditions périodiques doivent refléter la symétrie translationnelle du cristal et les conditions périodiques sont donc appliquées dans le système d'axes cristallographiques.

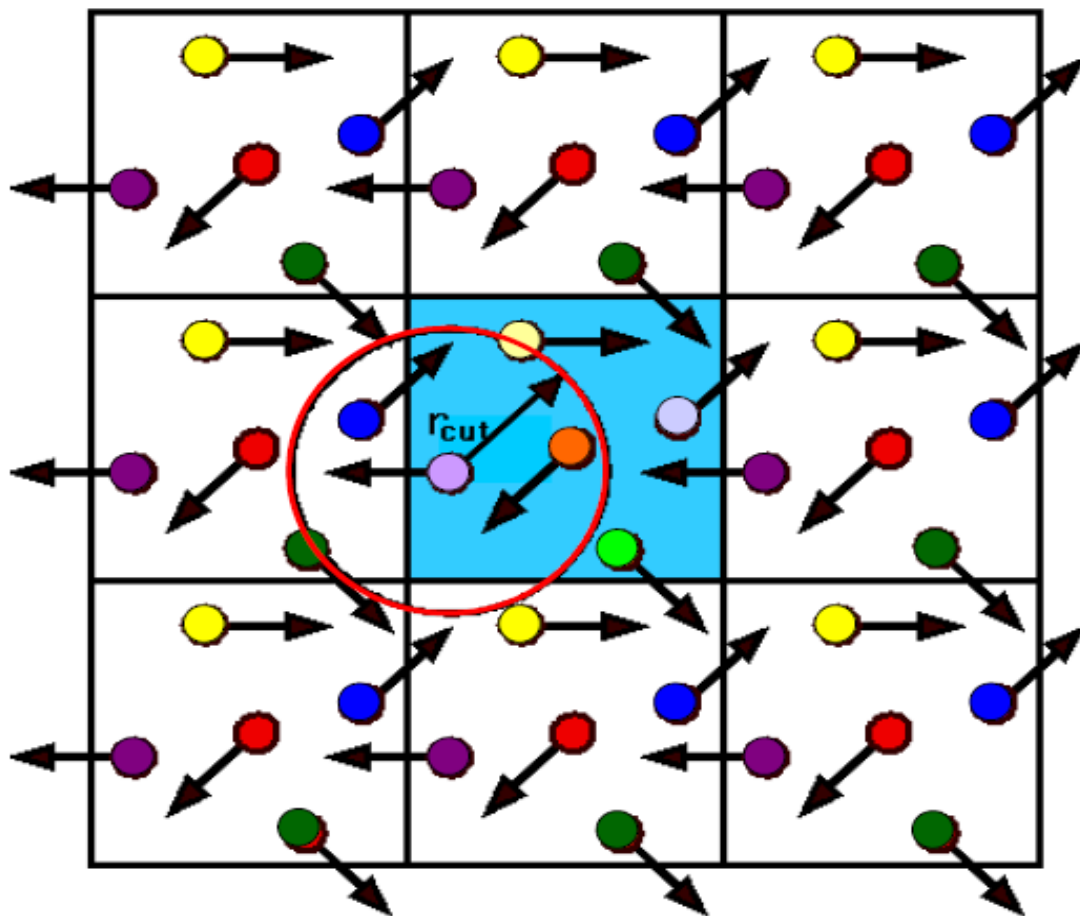


Figure 3.4: Représentation schématique des conditions aux limites périodiques, dans un système à deux dimensions.

3.1.7 Généralités sur les ensembles

Différentes conditions macroscopiques environnementales, qui sont des contraintes imposées par le milieu extérieur sur le système, conduisent à des ensembles d'états microscopiques différents, appelés états accessibles, dont les caractéristiques sont particulières. En physique statistique, on introduit couramment trois grands types d'ensembles thermodynamiques, qui permettent de remonter aux propriétés macroscopiques des systèmes en réalisant des moyennes sur ces états microscopiques accessibles ; il s'agit de l'ensemble microcanonique, de l'ensemble canonique et de l'ensemble isobare-isotherme (figure 3.5). En Dynamique moléculaire classique, la simulation d'un système moléculaire nécessite de lui affecter une de ces trois descriptions statistiques.

Ensemble microcanonique (NVE)

Cet ensemble s'applique bien aux systèmes isolés. C'est une description statistique fictive d'un système réel, où le nombre d'atomes N , le volume V et l'énergie E restent constants. Le système n'échange ni énergie, ni matière, avec le milieu extérieur. Selon le postulat fondamental de la physique statistique [241], tous les micro-états accessibles d'un système isolé à l'équilibre sont équiprobables. La quantité conservée est l'énergie interne notée E_{NVE} ; somme de l'énergie potentielle E_{pot} et cinétique E_{cin} :

$$E_{NVE} = E_{pot} + E_{cin} \quad (3.17)$$

avec $E_{cin} = \sum_i^N \frac{1}{2} m_i v_i^2$, où m_i est la masse de l'atome i et v_i^2 est le carré de la vitesse moyenne de l'atome i .

Ensemble canonique (NVT)

Le nombre d'atomes N , le volume V et la température T restent constants. Le système est en équilibre thermique et, pour ce faire, il échange de l'énergie avec un réservoir externe appelé thermostat. Le thermostat sert de bain thermique, assurant la stabilisation de la température moyenne interne du système autour de la température requise (externe) T_{ext} . La modification de l'équation initiale du mouvement de Newton peut être nécessaire, notamment dans le cas où les échanges avec le thermostat sont modélisés par une friction. Ainsi, différents types de thermostats peuvent être utilisés pour contrôler la température du système ; nous pouvons citer notamment, les thermostats d'Andersen [78, 154], de Berendsen [242], de Langevin [243] et de Nosé-Hoover [244, 245]. Le thermostat de Langevin suit l'équation du mouvement de Langevin [243], au lieu de celle de Newton. Le thermostat de Nosé-Hoover est celui qui génère avec le plus de précision, les trajectoires des atomes du système moléculaire dans l'ensemble (NVT). L'énergie interne du système fluctue, tandis que la quantité conservée au cours du temps, pour maintenir une hypothèse d'équilibre locale au niveau de la boîte de simulation, est l'énergie libre de Helmholtz, F à savoir, la somme de l'énergie interne (microcanonique) et de l'énergie apportée par le thermostat.

$$F_{NVT} = E_{pot} + E_{cin} - T \times S \quad (3.18)$$

où S est l'entropie du système.

Ensemble isobare-isotherme (NPT)

Le nombre d'atomes N , la pression P et la température T sont conservés. C'est un ensemble thermodynamique qui simule les conditions expérimentales réelles en laboratoire. L'ensemble canonique est couplé à un deuxième réservoir appelé barostat, qui maintient la pression externe requise P_{ext} . Le volume V du système varie de façon isotrope, en fonction de la pression imposée. Les barostats tels que celui d'Andersen [78, 154], de Berendsen [242], de Langevin [243] et de Nosé-Hoover [244, 245] sont souvent utilisés. L'énergie interne du système varie, tandis que la quantité conservée, pour maintenir une hypothèse d'équilibre locale au niveau de la boîte de simulation, est l'énergie libre de Gibbs G :

$$G = E_{pot} + E_{cin} - T \times S + P \times V \quad (3.19)$$

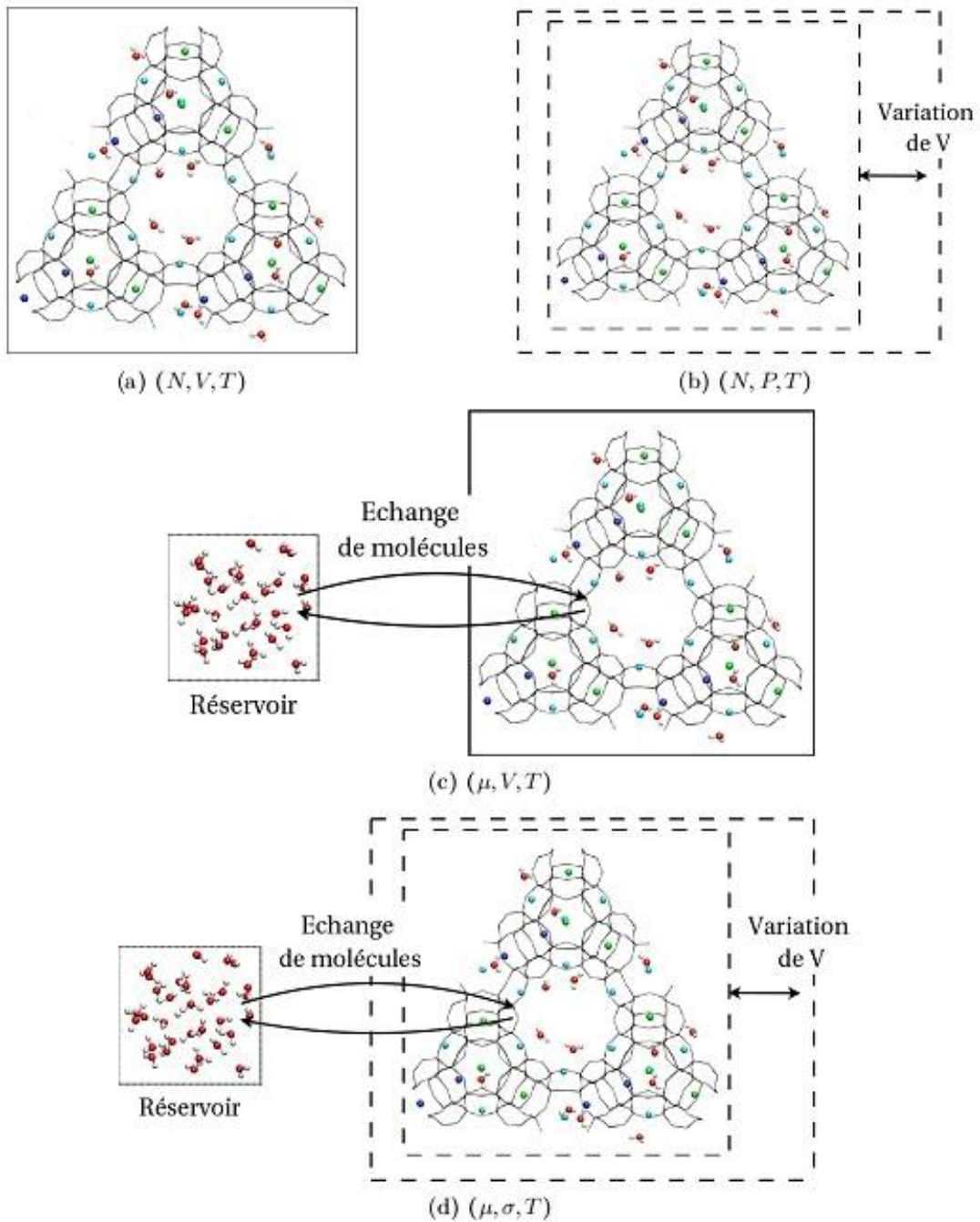


Figure 3.5: Représentation schématique des différents ensembles statistiques [205].

3.1.8 Thermostat et Barostat de Nosé-Hoover

Parmi les différents thermostats et barostats cités plus haut pour maintenir température et pression constantes, celui de Nosé-Hoover [244, 245] est celui qui a été retenu dans cette thèse ; c'est uniquement celui-là que nous décrivons en détails ci-après.

Thermostat

Un thermostat permet d'imposer qu'un système ait sa température moyenne égale à celle choisie par l'utilisateur. Le thermostat de Nosé-Hoover est considéré comme l'un des meilleurs thermostats [244, 245]. Nosé et Hoover ont proposé d'ajouter, dans le modèle, des échanges d'énergie avec un thermostat extérieur, se traduisant sous la forme d'une force supplémentaire appliquée au système [223, 245-248]. On écrit alors les équations de mouvement sous la forme [223]:

$$\frac{d^2\vec{r}_i}{dt^2} = m_i^{-1}\vec{F}_i - \gamma \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (3.20)$$

où le paramètre de friction γ est contrôlé par l'équation différentielle du premier ordre [223]:

$$\frac{d\gamma}{dt} = k_B f \frac{(T(t) - T_{ext})}{Q} \quad (3.21)$$

k_B représente la constante de Boltzmann, f le nombre de degrés de liberté du système, $T(t)$ la température instantanée du système, et T_{ext} la température choisie par l'utilisateur.

Le paramètre Q caractérise la force de couplage dans le bain de la chaleur et s'écrit [223]:

$$Q = f k_B T_{ext} \tau_T^2 \quad (3.22)$$

où τ_T est une constante de temps spécifiée par l'utilisateur qui contrôle la force du thermostat.

Un τ_T grand et donc un Q grand, font que les transferts d'énergie sont très lents et que la température fluctue beaucoup. Inversement, une valeur de τ_T faible conduit à des transferts très rapides, ce qui conduit à des oscillations de l'énergie, et perturbe des fluctuations des grandeurs du système. Le paramètre τ_T doit donc être ajusté par tâtonnement, pour chaque système. La bonne valeur dépend des temps caractéristiques d'évolution du système. La vitesse à l'instant t est nécessaire dans l'équation (3.21), pour calculer la température $T(t)$. Or, cette équation permet de calculer γ , qui est lui-même nécessaire dans l'équation (3.20), pour calculer la vitesse. L'algorithme requiert donc un certain nombre d'itérations, afin, d'être autocohérent. Dans le programme de simulation que nous avons utilisé DL_POLY [223], ce nombre d'itérations est fixé à 4.

Barostat

Un barostat est comme son nom l'indique, un algorithme qui permet d'imposer au système une contrainte mécanique extérieure. Cette contrainte, dans le système réel, est en général créée par la pression extérieure imposée au système. Dans ce cas, la contrainte est

isotrope. Il est aussi possible d'imposer des contraintes non isotropes, par exemple des contraintes de cisaillement.

Plusieurs algorithmes ont été développés pour modéliser la contrainte extérieure, qui s'exerce sur le système. Le barostat de Berendsen [242] et celui de Nosé-Hoover [244, 245] sont les barostats les plus couramment utilisés pour contrôler la pression dans les simulations de dynamique moléculaire. Dans ces deux méthodes, la pression du système est réglée en modifiant les dimensions de la boîte de simulation au cours de la simulation. Cependant, il a été constaté que l'approche de Berendsen est moins fiable, comparée à celle de Nosé-Hoover [244, 245]. Le principe du barostat de Nosé-Hoover est le même que celui du thermostat de Nosé-Hoover. On ajoute au système une force supplémentaire, qui s'exerce sur toutes les particules du système, pour modéliser l'effet de la contrainte.

Dans la suite, nous développons le cas d'un système pour lequel on autorise uniquement une déformation isotrope.

Les équations du mouvement s'écrivent, pour un système en équilibre avec un thermostat et un barostat [223]:

$$\frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = m_i^{-1} \vec{F}_i - \gamma \frac{d\vec{r}_i}{dt} - \eta \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (3.23)$$

où η représente le coefficient de friction du barostat à l'instant t , et γ le coefficient de friction du thermostat introduit précédemment. Il faut préciser que dans le cas où la contrainte n'est pas isotrope, η s'exprime sous la forme d'un tenseur.

Le coefficient de friction du thermostat γ est alors contrôlé par l'équation [223] :

$$\frac{d\gamma}{dt} = k_B f \frac{(T(t) - T_{ext})}{Q} + \frac{1}{Q} (W\eta(t)^2 - k_B T_{ext}) \quad (3.24)$$

Et celui du barostat η vérifie l'équation [223]:

$$\frac{d\eta(t)}{dt} = \frac{3}{W} V(t) (P(t) - P_{ext}) - \gamma(t)\eta(t) \quad (3.25)$$

où $P(t)$ représente la pression qui s'exerce sur le système à l'instant t , et P_{ext} la pression extérieure choisie par l'utilisateur.

Comme pour le thermostat, l'utilisation du barostat nécessite l'ajustement d'un paramètre W appelé masse effective du barostat. Il s'exprime comme suit :

$$W = k_B f T_{ext} \tau_p^2 \quad (3.26)$$

où τ_p est une constante de temps qui contrôle les fluctuations de pression.

La valeur de τ_p est généralement de l'ordre des milliers de pas de temps pour, atteindre une fluctuation de température lisse. Le volume corrigé du système calculé en utilisant η s'écrit :

$$\frac{dV(t)}{dt} = [3\eta(t)]V(t) \quad (3.27)$$

Si on utilise à la fois le thermostat et le barostat de Hoover, la quantité conservée, pour maintenir une hypothèse d'équilibre locale au niveau de la boîte de simulation, est l'énergie H_{NPT} donnée par [223] :

$$H_{NPT} = E_{pot} + E_{cin} + P_{ext}V(t) + \frac{1}{2}Q\gamma(t)^2 + \frac{1}{2}W\eta(t)^2 + \int_0^t \left(\frac{Q}{\tau_T^2} \gamma(s) + k_B T_{ext} \right) ds \quad (3.28)$$

3.1.9 Champ de force

Un champ de force se réfère à un ensemble de paramètres et d'équations qui permettent la description de l'énergie potentielle U d'un système atomique ou moléculaire [249]. Les paramètres sont généralement obtenus à partir de calculs de mécanique quantique (*ab initio* ou semi-empiriques) [250] ou par ajustement sur les données expérimentales issues de la diffraction des rayons X [234, 235], la RMN [251], la spectrométrie infrarouge [252], la diffusion Raman [253, 254], la diffusion neutronique [255],... Ce champ de force est paramétré de telle sorte qu'il reproduise pour une famille de molécules donnée, les propriétés expérimentales (moment dipolaire, densité, énergie libre de solvation...). Ces propriétés dépendent de la forme analytique des différents potentiels, mais aussi des paramètres (longueurs de liaison à l'équilibre, angles de valence à l'équilibre...). L'énergie potentielle d'un champ de force se décompose en une composante "intramoléculaire" (énergies de déformations harmoniques des liaisons, des angles et torsions) et une composante "intermoléculaire" décrivant les interactions entre atomes "non liés" (c'est à dire séparés par plus de trois liaisons) du type électrostatiques et van der Waals.

Choix du Champ de Force

La qualité du résultat des simulations numériques dépend de la bonne description du champ de force. Les champs de force les plus appréciés actuellement sont : CHARMM [256], AMBER [257], GROMOS [258], OPLS [259], GAFF [260] et COMPASS [261]. Ceux-ci sont en constante évolution, et sont tous suffisamment polyvalents; ils permettent la simulation des petites molécules organiques, des polymères, des protéines, des membranes,...

La construction d'un champ de force est un travail de longue haleine ; elle est effectuée

uniquement par des groupes spécialisés. Les champs de force CHARMM [256], AMBER [257] et GROMOS [258] sont très souvent employés dans les simulations de biomolécules. OPLS [259], GAFF [260], COMPASS [259] sont, quant à eux, plutôt utilisés pour simuler les propriétés des solides ou des liquides moléculaires [4, 18, 230]. La plupart des champs de force sont dits « tout atome » (c'est le cas de CHARMM 22 [256] et OPLS-AA [30]) car tous les atomes sont explicitement traités dans le calcul de l'énergie potentielle, tandis que d'autres comme CHARMM 19 [262] sont dits « atomes unifiés » ou « atomes étendus » (united-atoms, extended-atoms). Dans ce cas, les hydrogènes non polaires ne sont pas considérés explicitement mais sont par exemple pris en compte dans les paramètres (masse, rayon de Van der Waals) de l'atome lourd «étendu» auquel ils sont liés (carbones des méthylènes et des méthyles aliphatiques des chaînes latérales). Il faut aussi souligner que la plupart des champs de force sont en général non polarisables et que les premiers champs de force polarisables PIPF [263], DRF90 [264] et AMOEBA [265] sont seulement apparus dans les années 90.

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi d'utiliser OPLS-AA (Optimized potentials for liquid simulations-all atoms) [30] développé par William L. Jorgensen, qui s'est montré pertinent pour la description de nombreuses propriétés structurales, thermodynamiques et dynamiques de solides et de liquides moléculaires [18, 231, 266]. Les différentes interactions inter et intra-moléculaires dans le champ de Force OPLS sont décrites par des interactions entre atomes liés et atomes non liés ; les formes des fonctions mathématiques utilisées pour décrire ces interactions sont données ci-dessous.

3.1.9.1 Énergie des interactions liées

Déformation des liaisons (deux corps)

Le champ de force OPLS utilise un potentiel harmonique pour décrire la liaison entre 2 atomes voisins. Dans ce potentiel, les deux atomes sont liés par une force qui dérive d'un potentiel harmonique. Le potentiel harmonique, illustré dans la figure 3.6, est donné par :

$$U_{liaison}(b_{ij}) = K_r (b_{ij} - b_{ij}^0)^2 \quad (3.29)$$

où b_{ij} est la distance entre l'atome i et l'atome j (en Å), b_{ij}^0 est la longueur de liaison d'équilibre, et K_r est la constante de rappel (en $kcal / mol / \text{Å}^2$). K_r peut être évaluée expérimentalement à partir des spectres de vibrations (IR ou Raman) [127, 254].

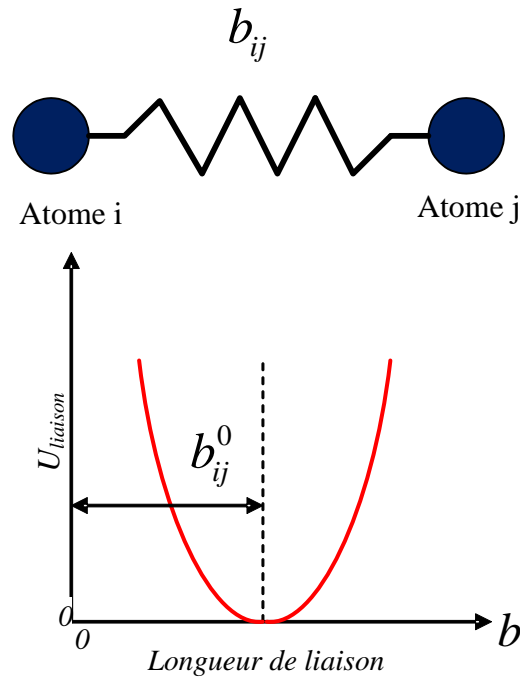


Figure 3.6: Représentation des interactions intramoléculaires à deux corps en fonction de l'élongation

Déformation des angles de valence (trois corps)

Le potentiel harmonique montré dans la figure 3.7 décrit l'interaction entre trois atomes liés par des liaisons covalentes. De même, le champ de force OPLS utilise encore un potentiel harmonique pour décrire la flexibilité du triplet d'atomes considéré.

$$U_{\text{angle}}(\theta_{ijk}) = K_{\theta} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \quad (3.30)$$

où θ_{ijk} est l'angle de valence entre les 3 atomes (en degré), θ_{ijk}^0 l'angle d'équilibre (en degré) et K_{θ} , la constante de raideur angulaire associée (en $kcal/mol$). Cette contribution est nettement plus faible que celle des élongations des liaisons, reflétant le fait que moins d'énergie est nécessaire pour déformer les angles de valence, que pour modifier la longueur des liaisons covalentes [205].

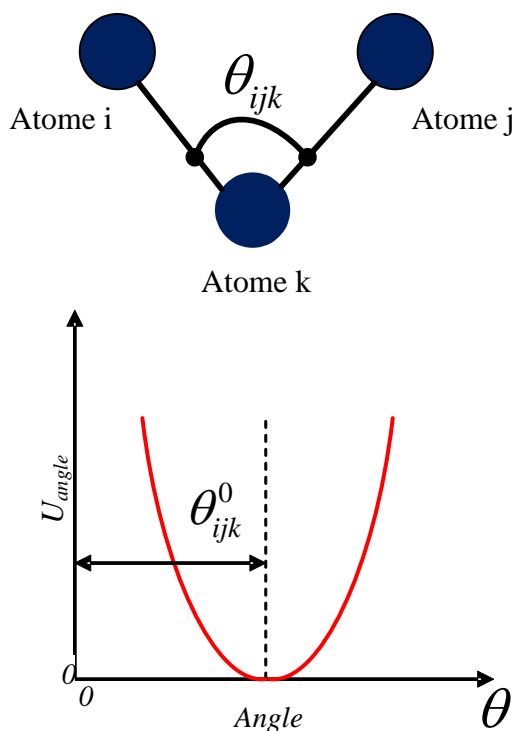


Figure 3.7: Représentation des interactions intramoléculaires à trois corps en fonction de l'angle de valence

Déformation des dièdres

Le terme énergétique de déformation des dièdres ϕ_{ijkl} concerne trois liaisons et donc quatre atomes i , j , k et l consécutifs. L'angle dièdre ϕ_{ijkl} correspond à l'angle entre les liaisons ij et kl , donc à la rotation autour de la liaison jk . Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison. Dans OPLS-AA [30], le terme de torsion est défini de la manière suivante :

$$U_{dièdre} = \frac{1}{2} \times \left[a_1 (1 + \cos(\phi_{ijkl})) + a_2 (1 - \cos(2\phi_{ijkl})) + a_3 (1 + \cos(3\phi_{ijkl})) \right] \quad (3.31)$$

Dans cette équation, a_1 , a_2 et a_3 sont des constantes de Fourier et ϕ_{ijkl} (en degré) est l'angle dièdre entre les plans (ijk) et (jkl) .

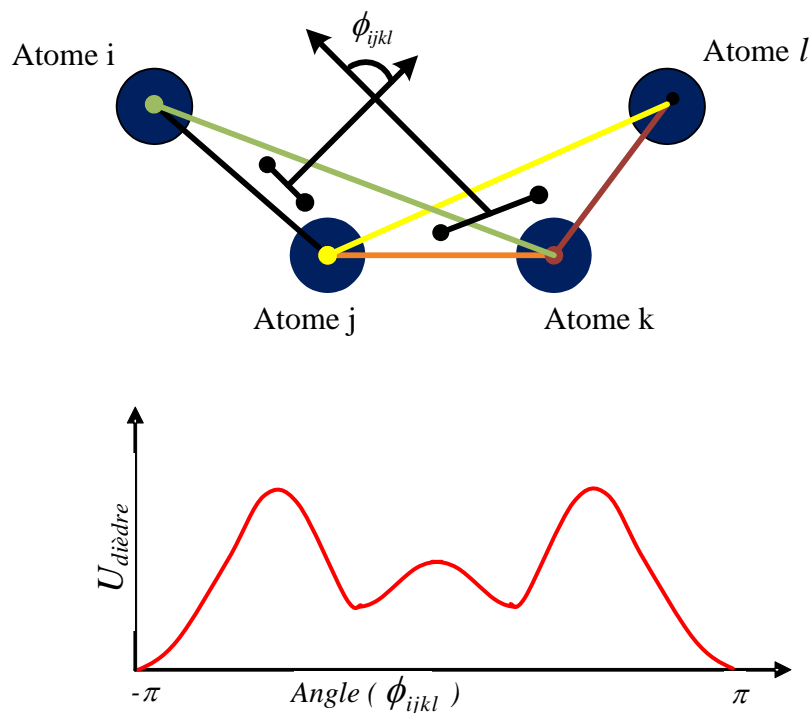


Figure 3.8 : Potentiel pour décrire les rotations des atomes autour d'une liaison en fonction de l'angle dièdre.

3.1.9.2 Énergie des interactions "non-liées"

Les interactions intermoléculaires concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Elles sont décrites par deux termes : un terme de Lennard-Jones, aussi appelé terme de van der Waals et un terme électrostatique.

Interactions de van der Waals (à courte portée)

Les interactions de van der Waals agissent entre les atomes qui ne sont pas liés entre eux de manière covalente. Elles se composent de deux termes [259] : un terme répulsif et un terme attractif .

Le terme attractif provient des dipôles instantanés générés par les fluctuations de charges électrostatiques, induisant eux même des dipôles opposés sur les distributions de charges voisines. Le champ électrique E d'un dipôle varie en r^{-3} et crée un moment dipolaire $\mu = \alpha E$, où α est la polarisabilité. La contribution au potentiel d'interaction du dipôle induit varie donc comme $\mu E \propto r^{-6}$. Une telle justification physique n'existe pas pour un terme

répulsif, dont l'origine résulte du principe d'exclusion de Pauli. Un traitement quantique suggère une forme en r^{-1} , aux très petites distances et en $\exp(-2r/a_0)$ pour les plus grandes distances, a_0 étant le rayon de Bohr. En fait, il est plus pratique de calculer le terme de répulsion empirique en r^{-12} , à partir du terme en r^{-6} . C'est la raison pour laquelle les interactions de van der Waals entre 2 atomes i et j sont représentées par un potentiel de Lennard-Jones [262], dont l'expression est la suivante :

$$\phi_{LJ}(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.32)$$

où ε_{ij} représente le minimum de l'énergie potentielle, ce qui correspond à l'interaction la plus stable (c'est la profondeur du puits du potentiel à la distance $2^{1/6}\sigma_{ij}$) ; σ_{ij} est la distance d'équilibre de séparation atomique pour laquelle l'énergie entre deux atomes est nulle et $2^{1/6}\sigma_{ij}$ correspond à la position du minimum du potentiel (voir figure 3.9).

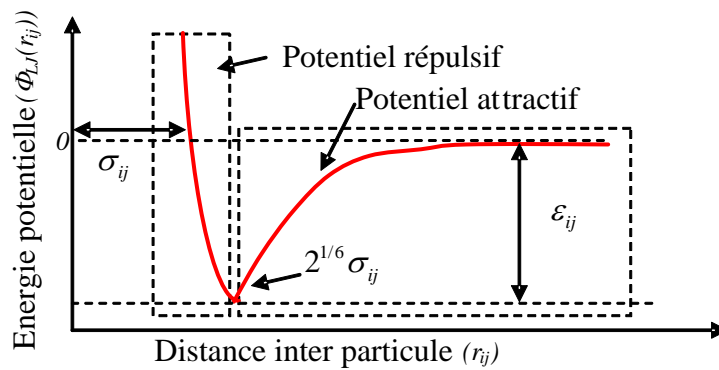


Figure 3.9: Interaction de van der Waals entre 2 atomes.

Les valeurs de ε_{ij} et σ_{ij} sont obtenus à partir des règles de combinaison de Lorentz-Berthelot [30] :

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii} \times \varepsilon_{jj}} \quad (3.33)$$

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_{ii} \times \sigma_{jj}} \quad (3.34)$$

Le rayon d'interaction du potentiel de Lennard-Jones est infini, mais dans la pratique, on utilise un rayon d'interaction limité r_{cut} (voir figure 3.4). Cette approximation est possible car, pour des grandes distances, la valeur du potentiel tend vers zéro, ce qui rend l'erreur commise petite [267]. Par exemple, avec la relation $r_{cut} = 2.5\sigma_{ij}$ [236], communément utilisée dans les simulations, le potentiel a une valeur de 1.5% de la profondeur du puits de potentiel.

Cette approximation permet de diminuer le temps de calcul, car la plus grande partie du temps de simulation est employée dans le calcul des forces.

Dans le cas du potentiel de Lennard-Jones (LJ), l'utilisation de r_{cut} introduit une discontinuité dans le calcul du potentiel entre deux particules, puisqu'il a une valeur finie pour $r_{ij} \leq r_{cut}$ et vaut zéro pour $r_{ij} > r_{cut}$. Pour faire disparaître la discontinuité au niveau du potentiel, on utilise la forme translatée du potentiel de Lennard-Jones qui s'écrit sous la forme :

$$\phi'_{LJ} = \begin{cases} \phi_{LJ}(r_{ij}) - \phi_{LJ}(r_{cut}) & \text{si } r_{ij} \leq r_{cut} \\ 0 & \text{si } r_{ij} > r_{cut} \end{cases} \quad (3.35)$$

Une discontinuité existe cependant toujours dans le calcul des forces. Pour éviter ce problème, la solution la plus utilisée est d'approximer le potentiel LJ dans sa version de force translatée [239, 267, 268], soit :

$$\phi'_{LJ}(r) = \begin{cases} \phi_{LJ}(r) - \phi_{LJ}(r_{cut}) - (r - r_{cut}) \left(\frac{d\phi_{LJ}(r)}{dr} \right)_{r=r_{cut}} & \text{si } r \leq r_{cut} \\ 0 & \text{si } r > r_{cut} \end{cases} \quad (3.36)$$

où un terme linéaire est ajouté au potentiel de sorte que sa dérivée (la force) et le potentiel même, deviennent nulle pour $r = r_{cut}$.

Interactions électrostatiques (à longue portée)

L'interaction électrostatique entre deux atomes i et j (figure 3.10) est évaluée par la loi de Coulomb :

$$\phi_C(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (3.37)$$

où q_i et q_j sont les charges des atomes i et j et ϵ_0 est la constante diélectrique du vide.

Ce potentiel en $1/r$ décroît beaucoup plus lentement que le potentiel de Lennard-Jones. La technique spécifique utilisée dans la simulation est décrite dans le paragraphe 3.2.2.

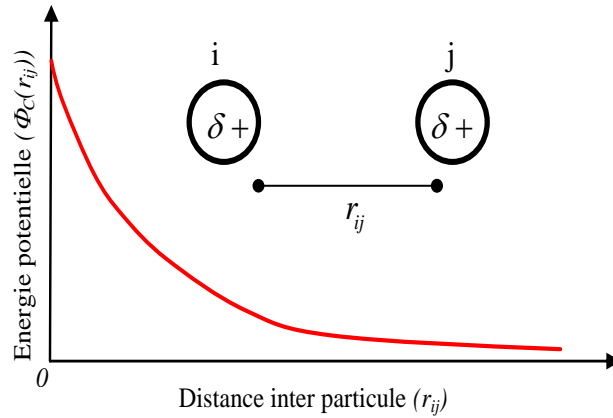


Figure 3.10: Interaction coulombienne entre deux atomes de charges partielles de même signe.

3.1.10 Fonction d'auto corrélation (FAC)

Les FAC [269] sont des outils mathématiques performants pour l'exploitation des données de simulations issues de la dynamique moléculaire. Elles permettent de mettre en évidence la corrélation qui existe entre les valeurs prises par une propriété dynamique U aux instants t et $t + \Delta t$. Elles s'appliquent en particulier aux propriétés temporelles des systèmes plus ou moins ordonnés.

FAC : cas général pour une fonction de la variable X

Regardons la propriété U , fonction de la variable X ; la fonction d'autocorrélation $C(\Delta X)$ se note :

$$C(\Delta X) = \langle U(\Delta X).U(0) \rangle = \langle U(-\Delta X).U(0) \rangle \quad (3.38)$$

Du fait de l'invariance translationnelle [270], l'origine des coordonnées peut être choisie arbitrairement, de sorte qu'il est possible d'écrire :

$$C(\Delta X) = \langle U(X + \Delta X).U(X) \rangle \quad (3.39)$$

À titre d'illustration, le calcul de trois points de la fonction d'auto-corrélation est représenté schématiquement ci-dessous :

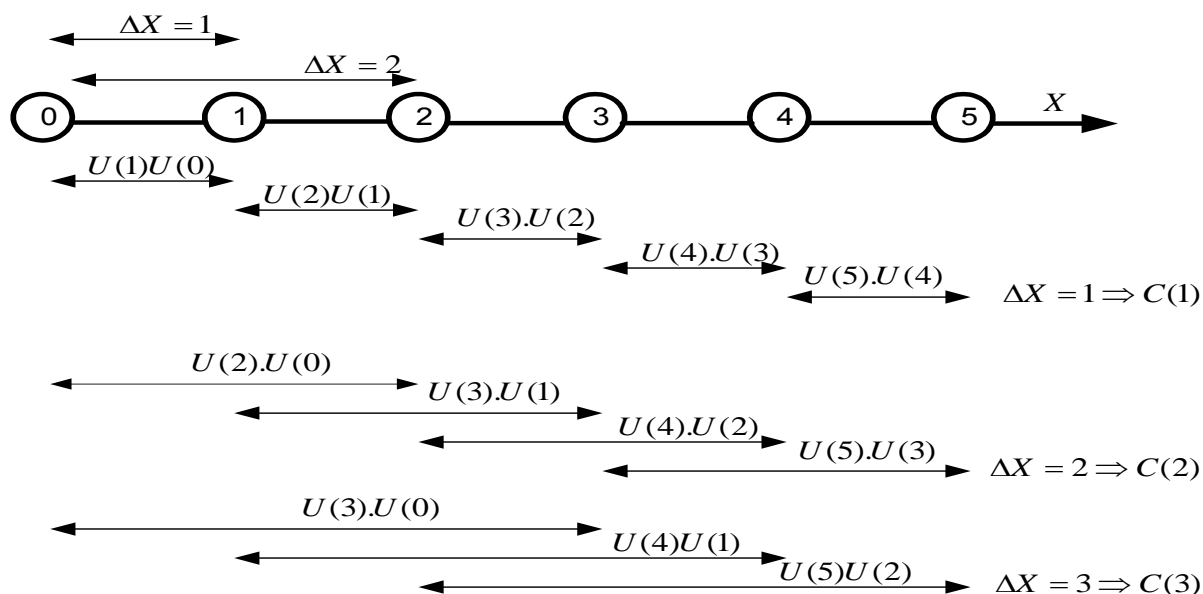


Figure 3.11 : Schématisation du calcul d'une fonction d'autocorrélation.

La moyenne $\langle U(X + \Delta X).U(X) \rangle$ est calculée pour chaque ΔX ; il en résulte, pour chaque ΔX , un point de la FAC.

Exemple : FAC de la vitesse

Si nous prenons comme exemple la vitesse $\vec{v}_i(t)$ où l'indice i désigne une particule, la FAC sera composée de moyennes faites sur un temps fini (nombre de pas) et sur N particules. Cette fonction nous renseignera sur le temps moyen pendant lequel la vitesse à l'instant t est corrélée à sa vitesse initiale. À partir de ces fonctions de corrélation, des propriétés macroscopiques du système étudié tel que le coefficient de diffusion, la viscosité..., peuvent être calculées. La transformée de fourrier de ces fonctions permet d'accéder à la densité d'états de la propriété dynamique étudiée (c'est-à-dire aux caractéristiques fréquentielles).

3.2 Détail des simulations réalisées

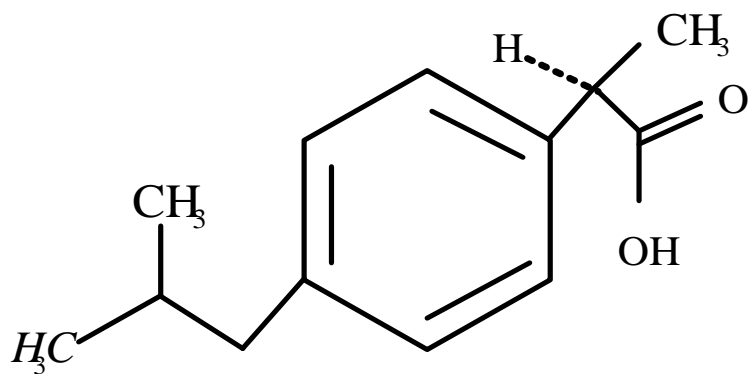
3.2.1 Aspects généraux concernant les simulations

Les simulations de dynamique moléculaire ont été conduites à l'aide du code DL_POLY version 1.9 [223]. Les différents systèmes étudiés sont le (S)-ibuprofène, le (S)-flurbiprofène et le (S)-ketoprofène représentés de manière schématique dans la figure 3.12. Les topologies de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène ont été créées à l'aide des paramètres du champ de Force OPLS-AA (Optimized Potentials for Liquid Simulations - All

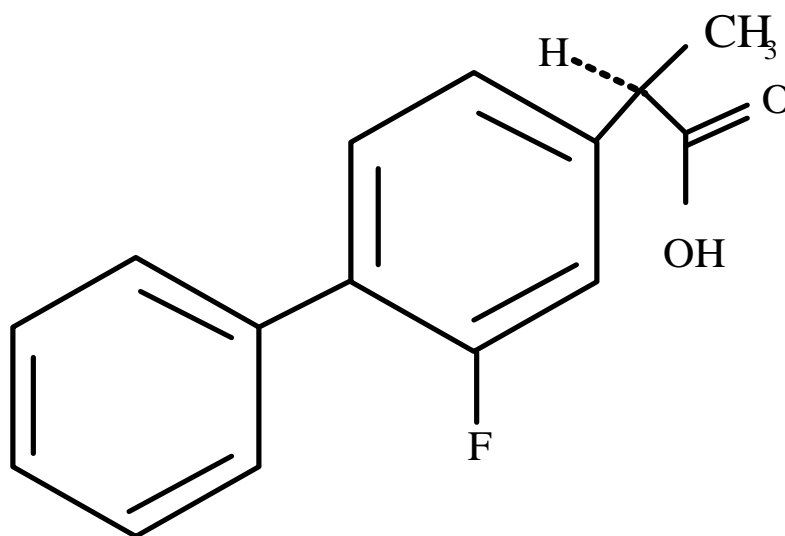
Atom) [30]. Les paramètres des termes non liés, de van der Waals et électrostatiques, sont indiqués dans le tableau 3.1 pour les trois molécules. Les vibrations intramoléculaires n'étant pas pertinentes pour notre étude, la distance entre atomes liés par une liaison covalente a été contrainte en utilisant l'algorithme SHAKE [233]. L'algorithme "Verlet Leap-frog" [220] a été utilisé pour l'intégration de l'équation du mouvement, avec un pas de temps de 1 fs. La thermalisation est réalisée dans l'ensemble NPT, à une pression de 1.0 bar. Le thermostat et le barostat de Nosé-Hoover [244, 245] sont utilisés pour contrôler la température et la pression du système moléculaire avec des temps de relaxation $\tau_T = 0.2$ ps et $\tau_P = 2$ ps respectivement. Les conditions aux limites périodiques sont appliquées dans les trois directions de l'espace. Le même rayon de coupure $r_{cut} = 9$ Å est employé pour les interactions non-liées (van der Waals, électrostatiques). La méthode du « shifted potential » ou potentiel translaté [239, 268] a été utilisée afin de prendre en compte les interactions électrostatiques. Les configurations de départ pour les formes cristallines de chaque système sont les structures obtenues auprès de Cambridge Crystallographic Data Centre [271].

Tableau 3.1 Paramètres des interactions de van der Waals et charges atomiques du champ de force OPLS pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène.

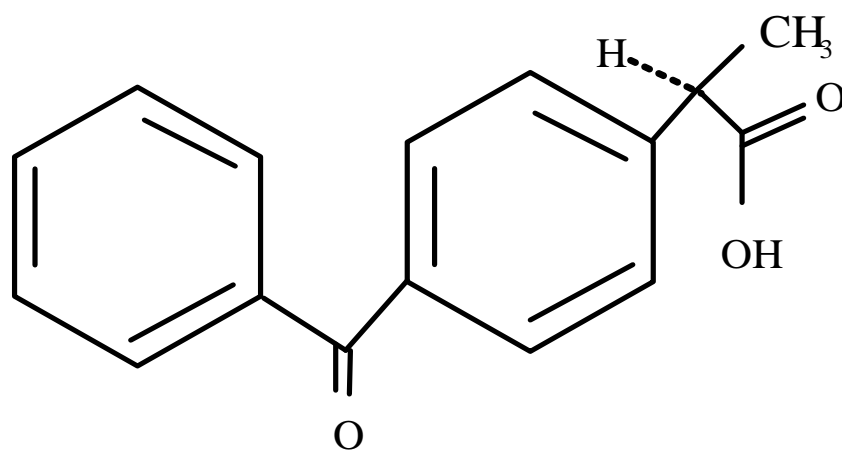
Type d'atome	Groupe chimique	$\epsilon(kcal / mol) \text{ \AA}$	$\sigma (\text{ \AA})$	$q(e)$
OH	Groupe carboxylique	0.17	3.00	-0.53
O	Groupe carboxylique	0.21	2.96	-0.44
C	Groupe carboxylique	0.10	3.75	0.52
CT	CH isopropylbenzène	0.066	3.5	0.055
CT	CH3	0.066	3.5	-0.18
CA	Carbone cyclique	0.07	3.55	-0.115
CT	CH2 éthylbenzène	0.06	3.5	-0.005
CT	CH	0.06	3.5	-0.06
HC	CH3	0.03	2.5	0.06
HA	Hydrogène cyclique	0.03	2.42	0.115
O	Oxygène du kétone	0.21	2.96	-0.47
C	Carbone du kétone	0.105	3.75	0.700
F	Fluor lié au carbone	0.061	2.94	-0.20



(S) Ibuprofène



(S) Flurbiprofène



(S) Kétoprofène

Figure 3.12 : Représentation schématique des systèmes étudiés : le (S) Ibuprofène, le (S) Flurbiprofène et le (S) Kétoprofène.

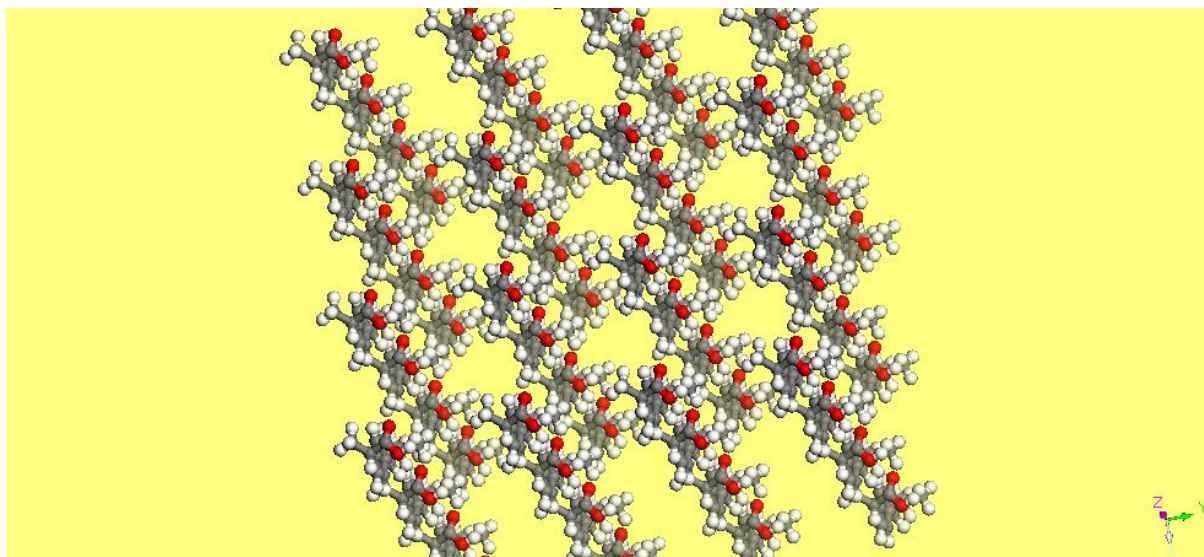


Figure 3.13 : Exemple de construction d'une boîte de simulation contenant 64 molécules d'ibuprofène d'un pseudo cristal cubique utilisé pour configuration initiale. Les atomes de Carbone, d'Oxygène et d'Hydrogène sont respectivement en vert, rouge et blanc.

Après une minimisation énergétique à 0 K, les configurations de départ de la phase cristalline ont été générées en plaçant 64 molécules formant un pseudo cristal (un exemple du cas de l'ibuprofène est représenté dans la figure 3.13). Les systèmes ont été ensuite fondus à une température de 500 K pour faire disparaître tout ordre translationnel et rotationnel, et générer un amorphe.

Les différents systèmes ont été ensuite simulés à différentes températures de 500 K à 360 K au cours d'un refroidissement. À chaque température, le volume stabilisé de la boîte de simulation, calculé au cours de la simulation dans l'ensemble NPT, est utilisé pour déterminer le volume moyen du système et effectuer les simulations subséquentes dans l'ensemble NVT. Les temps d'équilibration et de production, ainsi que les densités obtenues sont donnés dans le tableau 3.2, 3.3 et 3.4 respectivement pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène. La figure 3.14 montre l'évolution de la densité de chaque système en fonction de la température. La valeur de la densité de l'ibuprofène obtenue dans une précédente simulation de DM [272] est également illustrée pour comparaison.

Tableau 3.2 Temps d'équilibration (NPT), de production (NVT) en nanosecondes et densité obtenue à différentes températures pour l'ibuprofène.

T (K)	Densité (g/cm^3)	Temps d'équilibration (ns) NPT	Temps de production (ns) NVT
500	0.856	3	40
450	0.896	3	60
400	0.935	3	100
380	0.952	5	160
360	0.968	5	200

Tableau 3.3 Temps d'équilibration (NPT), de production (NVT) en nanosecondes et densité obtenue à différentes températures pour le flurbiprofène.

T (K)	Densité (g/cm^3)	Temps d'équilibration (ns) NPT	Temps de production (ns) NVT
500	1.030	3	40
450	1.071	3	60
400	1.115	3	100
380	1.130	5	160
360	1.141	5	200

Tableau 3.4 Temps d'équilibration (NPT), de production (NVT) en nanosecondes et densité obtenue à différentes températures pour le kétoprofène.

T (K)	Densité (g/cm^3)	Temps d'équilibration (ns) NPT	Temps de production (ns) NVT
500	1.023	3	40
450	1.061	3	60
400	1.099	3	100
380	1.116	5	160
360	1.130	5	200

À partir de la figure 3.14, nous observons pour les trois systèmes, une croissance presque linéaire de la densité moyenne pendant la baisse de la température, ce qui correspond à la contraction du liquide. L'évolution est monotone sans rupture de pente. Le cas contraire aurait pu être indiqué par la présence d'une transition vitreuse numérique. De plus, les valeurs des densités de l'ibuprofène sont trouvées en bon accord avec la valeur de la densité $\rho = 0.99 \pm 0.02 \text{ g/cm}^3$ à $T = 300 \text{ K}$, rapportée par Tanis et Karatosos [272] par simulation de dynamique moléculaire sur l'ibuprofène. Nous ne disposons cependant d'aucune donnée sur le flurbiprofène et le kétoprofène pour comparer nos résultats.

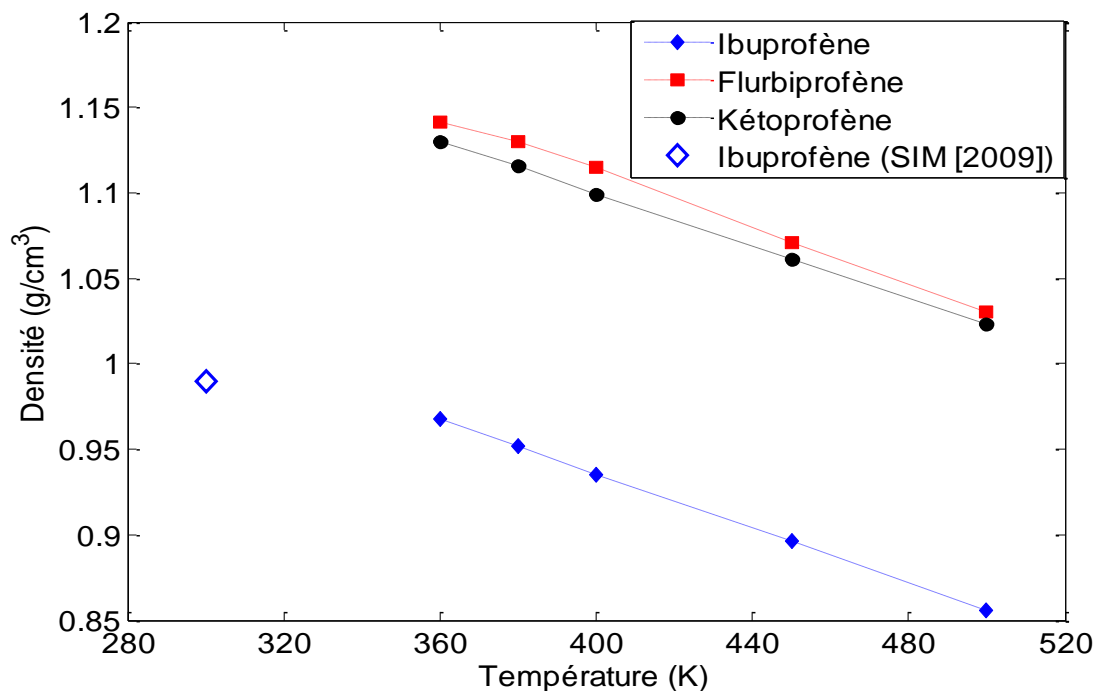


Figure 3.14 : Densités de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température. Une donnée de l'ibuprofène obtenue dans une précédente simulation par DM [272] est également illustrée pour comparaison. Le terme simulation est abrégé par SIM.

3.2.2 Traitement des interactions électrostatiques en utilisant la méthode du « shifted potential ».

Dans les simulations de dynamique moléculaire, il est d'usage de choisir un rayon de coupure noté r_{cut} , pour lequel les interactions (à courte portée, de type répulsion-dispersion) sont calculées exactement pour tout $r \leq r_{cut}$ et prises égales à zéro, pour tout $r > r_{cut}$ [239, 267, 268].

Cependant, il est difficile d'appliquer ceci aux interactions électrostatiques, du fait de leur nature à longue portée. La méthode du « shifted potential », ou potentiel translaté, proposée par DL_POLY [223], le permet. La forme adoptée pour le calcul de la somme de Coulomb a l'avantage de réduire considérablement le nombre des interactions électrostatiques à prendre en compte, sans donner lieu à une discontinuité brutale dans l'énergie électrostatique due à la coupure. Le potentiel électrostatique au point i créé par toutes les autres charges q_j ($j \neq i$) s'écrit :

$$V(\vec{r}_i) = \sum_j \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_j}{\|\vec{r}_{ij}\|} \quad (3.40)$$

où $\|\vec{r}_{ij}\|$ est la distance entre les sites i et j .

En fait, cette expression n'est valable que pour $r \leq r_{cut}$ car le potentiel est nul pour $r > r_{cut}$. Ainsi, comme le potentiel vaut

$$V(r_{cut}) = \sum_j \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_j}{r_{cut}} \quad (3.41)$$

à la limite inférieure de r_{cut} , il y a une discontinuité en r_{cut} . Afin d'éviter cela, il convient de retrancher ce terme constant (3.41) à l'équation (3.40). Le potentiel électrostatique, dit potentiel translaté (noté « SHIFT »), a ainsi la forme [239, 267, 268] :

$$V_{SHIFT}(r_i) = \sum_j \frac{q_j}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{1}{r_{ij}} - \frac{1}{r_{cut}} \right\} \quad (3.42)$$

La discontinuité a disparu au niveau du potentiel mais subsiste pour la force \vec{F}_i . Elles peuvent cependant aussi être supprimées en utilisant le même principe pour le calcul des interactions de Lennard-Jones (voir équation 3.36).

3.2.3 Test de validité de la méthode du « shifted potential ».

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux propriétés diélectriques des matériaux simulés (ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène). Il était donc nécessaire de vérifier la validité de la méthode du « shifted potential » [239, 268] que nous avons utilisé. Pour le faire, nous avons calculé la constante diélectrique statique ϵ_s en effectuant pour chacun des trois systèmes une simulation à 500 K, où les interactions électrostatiques sont calculées en utilisant la sommation d'Ewald [273] connue pour être une méthode plus précise mais plus coûteuse en temps de calculs pour traiter les interactions électrostatiques à longue portée. Le calcul de la constante diélectrique statique ϵ_s dépend de la méthode utilisée pour traiter les interactions électrostatiques [274]. En utilisant la sommation d'Ewald, elle est donnée par [274]:

$$\epsilon_s = 1 + \frac{\langle M^2 \rangle}{3\epsilon_\infty k_B T \langle V \rangle} \quad (3.43)$$

tandis qu'en utilisant la méthode du potentiel déplacé, son expression est donnée par [274] :

$$\epsilon_s = \frac{1 + \frac{8\pi \langle M^2 \rangle}{3 \langle V \rangle k_B T}}{1 - \frac{4\pi \langle M^2 \rangle}{3 \langle V \rangle k_B T}} \quad (3.44)$$

où T est la température, k_B la constante de Boltzmann, $\langle V \rangle$ le volume moyen, et $\langle M^2 \rangle$ la fluctuation du moment dipolaire du système. Dans notre cas, puisque nous étudions des

systèmes avec des molécules non polarisables, la constante diélectrique infini ϵ_∞ est égal à 1 [18, 231].

Les valeurs des constantes diélectriques calculées en utilisant ces deux méthodes sont présentées dans le tableau 3.5.

Tableau 3.5 Comparaison de la constante diélectrique ϵ_s calculée à $T = 500$ K pour chaque système, en utilisant respectivement les méthodes de la sommation d'Ewald et du potentiel déplacé. La valeur standard de la déviation de ϵ_s est environ ± 0.2 .

Systèmes	ϵ_s (Sommation d'Ewald)	ϵ_s (Potentiel translaté)
Ibuprofène	1.7	1.8
Flurbiprofène	2.4	2.4
Kétoprofène	2.9	3.0

À partir du tableau 3.5, nous observons que les valeurs de la constante diélectrique statique ϵ_s obtenues par ces deux méthodes sont très voisines. D'autres propriétés, qu'elles soient thermodynamiques (densité) ou dynamiques (temps de relaxation), ne montrent pas de différences significatives (voir tableau 3.6). C'est pourquoi, nous avons choisi d'utiliser le potentiel translaté pour réduire le temps de calcul. Un gain d'un facteur 25 est ainsi obtenu sur le temps de calcul utilisant la sommation d'Ewald [273].

Tableau 3.6 Comparaison à $T = 500$ K de la densité et du temps de relaxation τ_μ de la fonction d'autocorrélation des moments dipolaires individuels de chaque molécule moyennée sur l'ensemble des molécules dans chaque système pour chaque système, en utilisant respectivement les méthodes de la sommation d'Ewald et du potentiel déplacé. Les détails de la détermination du temps de relaxation τ_μ sont donnés au chapitre 4 (voir section 5.1.1). La densité est exprimée en g/cm^3 et τ_μ en picosecondes.

Techniques utilisées	Ibuprofène		Flurbiprofène		Kétoprofène	
	Densité	τ_μ	Densité	τ_μ	Densité	τ_μ
Sommation d'Ewald	0.858	22	1.034	20	1.025	21
Potentiel translaté	0.856	21	1.030	18	1.023	20

3.3 Présentation succincte des logiciels utilisés

Le logiciel DL POLY

DL_POLY [223] est un logiciel de dynamique moléculaire qui a été développé au Laboratoire de Daresbury par W. Smith, T.R. Forester et I.T. Todorov à partir de 1994. C'est un ensemble de sous-programmes, de programmes et de fichiers de données, conçus pour faciliter les simulations, par dynamique moléculaire, de macromolécules, de polymères, de systèmes ioniques, de solutions et d'autres systèmes moléculaires, sur une mémoire informatique parallèle distribuée. Nos calculs de simulation par DM sont effectués sur le supercalculateur **Mario** (processeur HP Nehalem, 16 nœuds, RedHat scientific Linux 5.5) de calculs parallèles intensifs du **Centre de Ressources Informatiques (CRI) de l'Université Lille 1** (<http://calcul-wiki.univ-lille1.fr>). À titre illustratif, à $T = 500$ K, une simulation de production de 1 ns dure environ 2.5 heures.

Logiciel de visualisation : VMD

Le logiciel VMD ou Visual Molecular Dynamics [275] est un programme de visualisation graphique compatible avec DL_POLY. Il permet une représentation en trois dimensions, ainsi qu'une animation des macromolécules. VMD a été développé par le groupe « Theoretical and Computational Biophysics Group » de l'Université de l'Illinois. (<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>).

Nous avons utilisé ce logiciel, au cours de cette thèse, pour la visualisation et la création des images issues des fichiers de coordonnées, ainsi que des trajectoires générées lors des simulations.

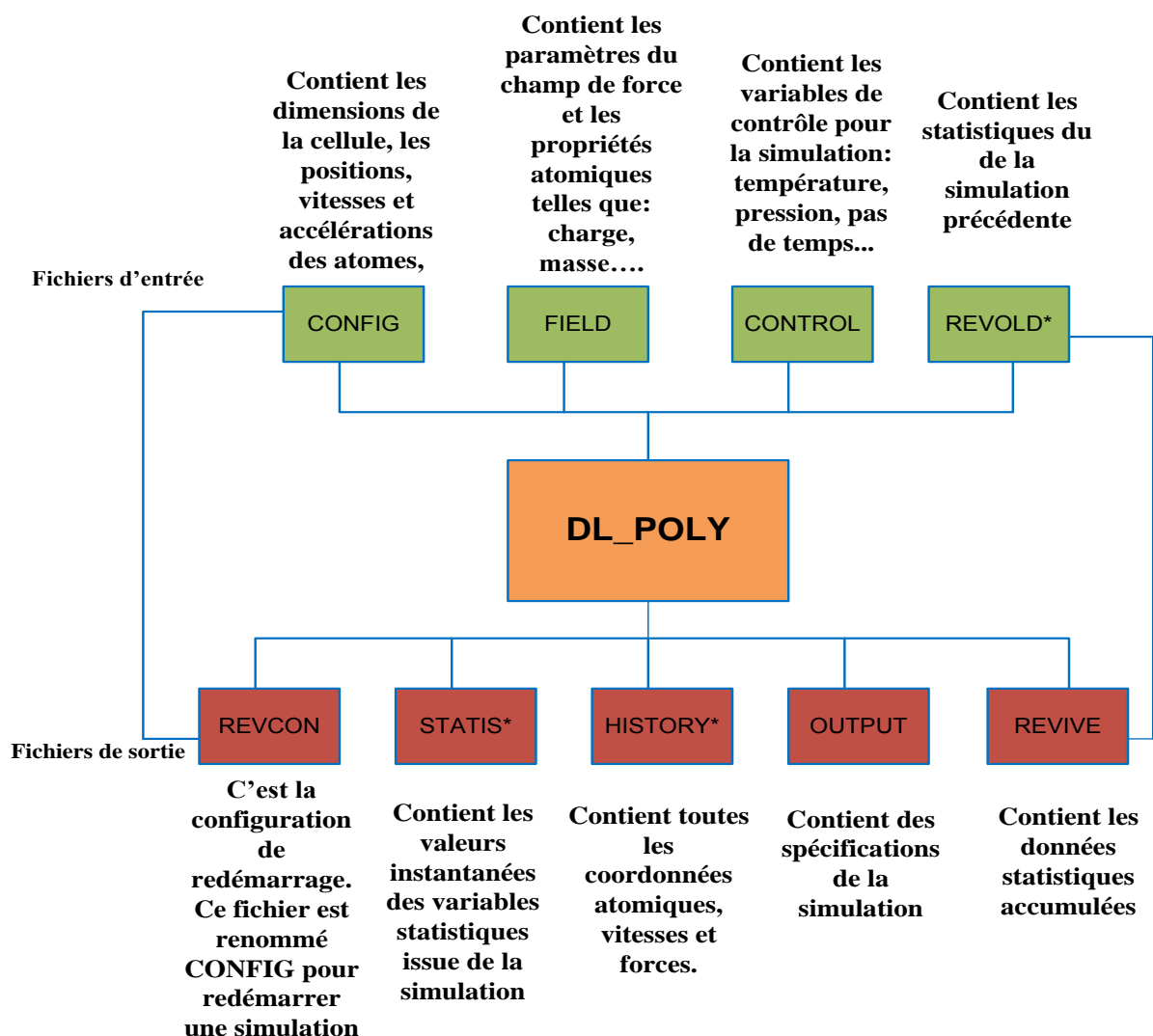


Figure 3.15: Organigramme indiquant les principaux fichiers d'entrée et de sortie dans DL_POLY et leur utilisation [223].

3.4 Limites de la dynamique moléculaire

La simulation par dynamique moléculaire est un outil remarquable pour l'étude des propriétés physiques des matériaux mais possède un certain nombre de limitations significatives qu'il faut garder à l'esprit. La première se situe dans ses fondements [205] : l'intégration des équations de mouvements nécessite des pas de temps infinitésimaux, généralement de quelques femtosecondes, voire moins. Cette valeur doit être suffisamment faible, pour échantillonner correctement chaque mouvement dans le système, sans erreur de discrétisation. La limite haute de cette valeur est donnée par les mouvements les plus rapides du système, les vibrations intermoléculaires [222, 276]. Dans de telles conditions, les temps de calcul empêchent l'obtention de simulations de plus d'une centaine de nanosecondes, pour

des systèmes de taille modeste, composés de quelques milliers d'atomes. Il s'agit d'une limitation importante pour l'étude des liquides profondément sous-refroidis.

L'étude de la cristallisation par simulation par dynamique moléculaire présente aussi des difficultés fondamentales, dues à la petite taille du système simulé. Certaines études ont montré l'importance d'utiliser un nombre d'atomes ($N \sim 10^5 - 10^6$) largement supérieur à ceux couramment utilisés ($N \sim 10^3$) pour limiter les effets de taille [277]. Les conditions aux limites utilisées engendrent aussi un certain nombre d'artefacts souvent négligés. Par exemple, on peut se poser la question de l'influence de la forme de la boîte de simulation (cubique, orthorhombique,...) sur la symétrie de la phase cristalline formée. De même, une amplification du nombre de noyaux cristallins formés en raison de la présence des répliques périodiques de la boîte de simulation, doit certainement aussi jouer un rôle dans les mécanismes de nucléation. Ceux-ci ne sont peut être donc pas décrits correctement par les théories classiques de nucléation [277].

Une autre limitation intrinsèque de la dynamique moléculaire réside dans les paramètres du champ de forces. Ces derniers ne prennent généralement pas en compte la polarisabilité atomique mais n'en considèrent généralement que les effets moyens. De même, la détermination de certains paramètres d'un champ de forces tels que les barrières de potentiels des angles dièdres, reste délicate [278]. Une dernière limitation se situe dans le traitement classique des interactions car, un traitement quantique du système ou au moins d'une partie du système, par des méthodes *ab-initio*, s'avère nécessaire pour étudier les réactions chimiques [205].

CHAPITRE IV

ANALYSE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE MOLÉCULAIRE DE L'ORGANISATION STRUCTURALE DES PROFÈNES

Ce chapitre est consacré à l'analyse, à partir des calculs de dynamique moléculaire, de la microstructure de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène en phase liquide, afin d'acquérir une compréhension approfondie des mécanismes d'organisation moléculaire dans les systèmes à liaisons hydrogène. Notre but, ici, est de montrer l'existence des arrangements moléculaires particuliers induits par liaisons hydrogène et de décrire précisément leur géométrie. Ceci nous aidera à établir le lien avec l'analyse des mobilités moléculaires qui sera menée dans le chapitre suivant. Ce chapitre est organisé en trois parties. Dans la partie 4.1, nous nous intéressons aux types de liaisons hydrogène formées entre les molécules de profènes et à leur distribution. Dans la partie 4.2, nous étudierons les statistiques et les géométries des agrégats formés. Nous concluons dans la partie 4.3

4.1 Types et distribution des liaisons hydrogène intermoléculaires

Les statistiques des liaisons hydrogène peuvent être obtenues à partir de la simulation de dynamique moléculaire [217, 266]. En particulier, la population des différentes structures formées par association des liaisons hydrogène peut être estimée ; il s'agit d'un outil utile pour sonder la structure des profènes à l'état liquide. Toutefois, définir en simulation des critères caractérisant un phénomène aussi complexe que la liaison hydrogène est forcément arbitraire. Dans la pratique, on considère qu'une liaison hydrogène existe entre deux molécules, si certains critères géométriques et/ou énergétiques sont satisfaits.

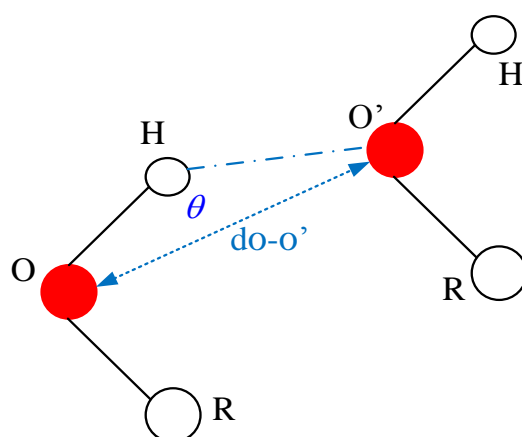


Figure 4.1 : Schéma d'une liaison hydrogène entre deux molécules. R étant un groupe alkyle pouvant être un groupement méthyle, un groupement benzène...

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser des critères géométriques pour définir l'existence d'une liaison hydrogène. Ceux-ci sont généralement plus précis comme on le remarque dans la littérature [216]. Les critères les plus fréquents sont la distance entre deux

atomes d'oxygène O-O' et l'angle formé par l'atome d'oxygène O, son atome d'hydrogène voisin H, et un second atome d'oxygène O' (voir l'illustration sur la figure 4.1).

Dans le cadre de ce travail de thèse, un code d'analyse des configurations équilibrées de la phase liquide a été mis au point, afin de quantifier la structuration du liquide par des liaisons hydrogène, au travers de ces critères géométriques. Ainsi, nous avons choisi de considérer que deux atomes d'oxygène forment une liaison hydrogène lorsque:

- la distance oxygène-oxygène $d_{O-O'}$ est inférieure à 3.4 Å,
- l'angle O-H---O' est supérieur à 120 degrés.

Ce critère permet d'inclure des liaisons hydrogène plus déformées et plus faibles dans la statistique [217]. Le même critère est utilisé pour les liaisons hydrogène impliquant l'atome de fluor.

Les molécules étudiées (figure 4.2) ont en commun un groupe carboxylique O=C-O-H. La structure de ce groupe particulier sera étudiée en détail dans le chapitre 5 (section 5.1.2). Elles possèdent donc de manière similaire deux atomes d'oxygènes localisés dans le groupe acide carboxylique, qui peut, de ce fait, former des liaisons hydrogène. La molécule d'ibuprofène ne peut former des liaisons que par l'intermédiaire de ce groupe, alors que le flurbiprofène peut en former par l'atome de fluor et le kétoprofène par l'atome d'oxygène du groupe cétone. Pour les trois molécules étudiées et comme pour les alcools primaires, il existe un seul donneur de protons (O-H). Pour les profènes, il s'agit du site de l'oxygène hydroxyle du groupe carboxylique.

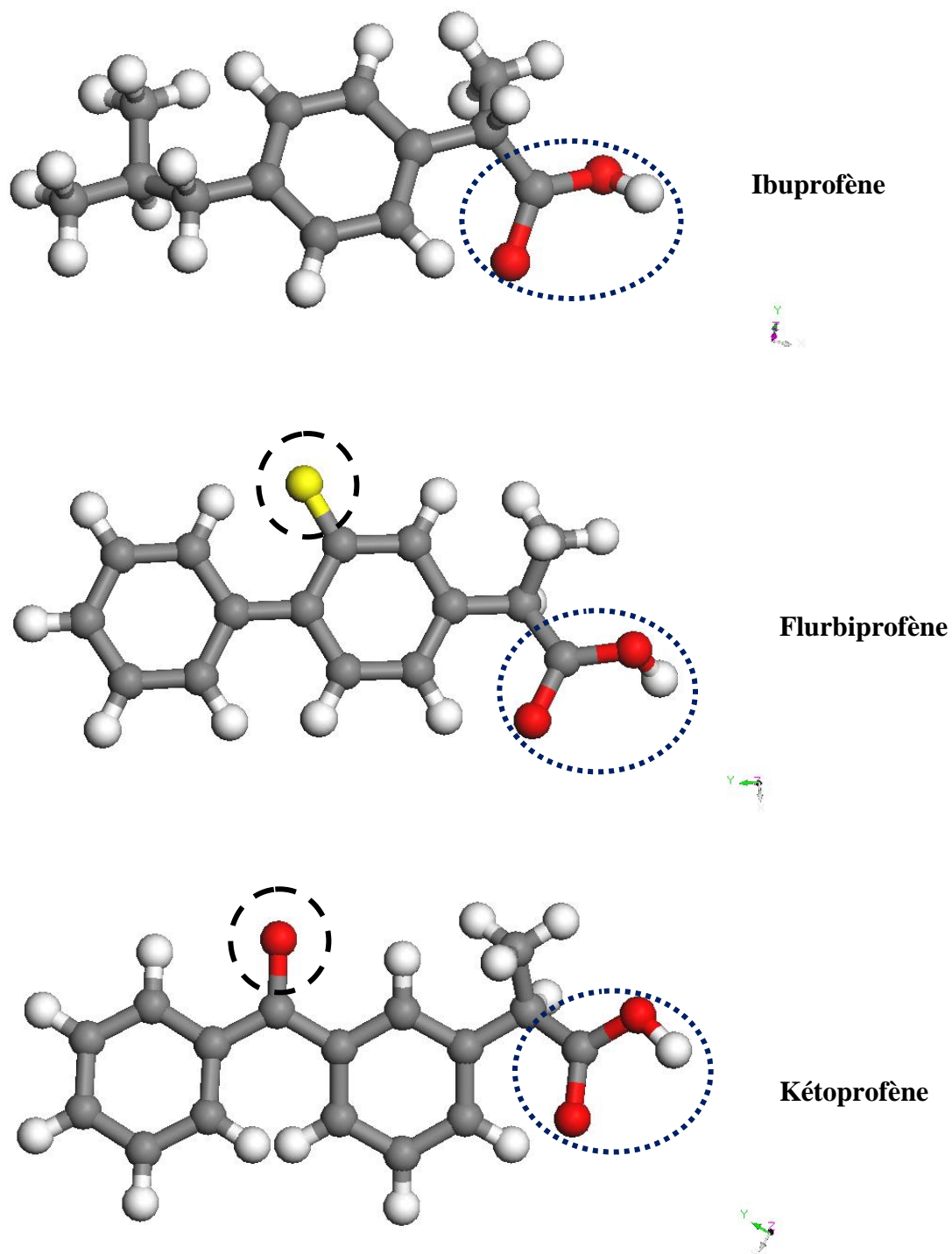


Figure 4.2 : Représentation schématique des molécules étudiées mettant en évidence le groupe carboxylique ainsi que l'atome de fluor du flurbiprofène et l'oxygène du groupe kétone du kétoprofène. Les atomes de Carbone, Oxygène, Hydrogène et Fluor sont respectivement en gris, rouge, blanc et jaune. On a identifié avec des pointillés des groupes pouvant participer aux LHs.

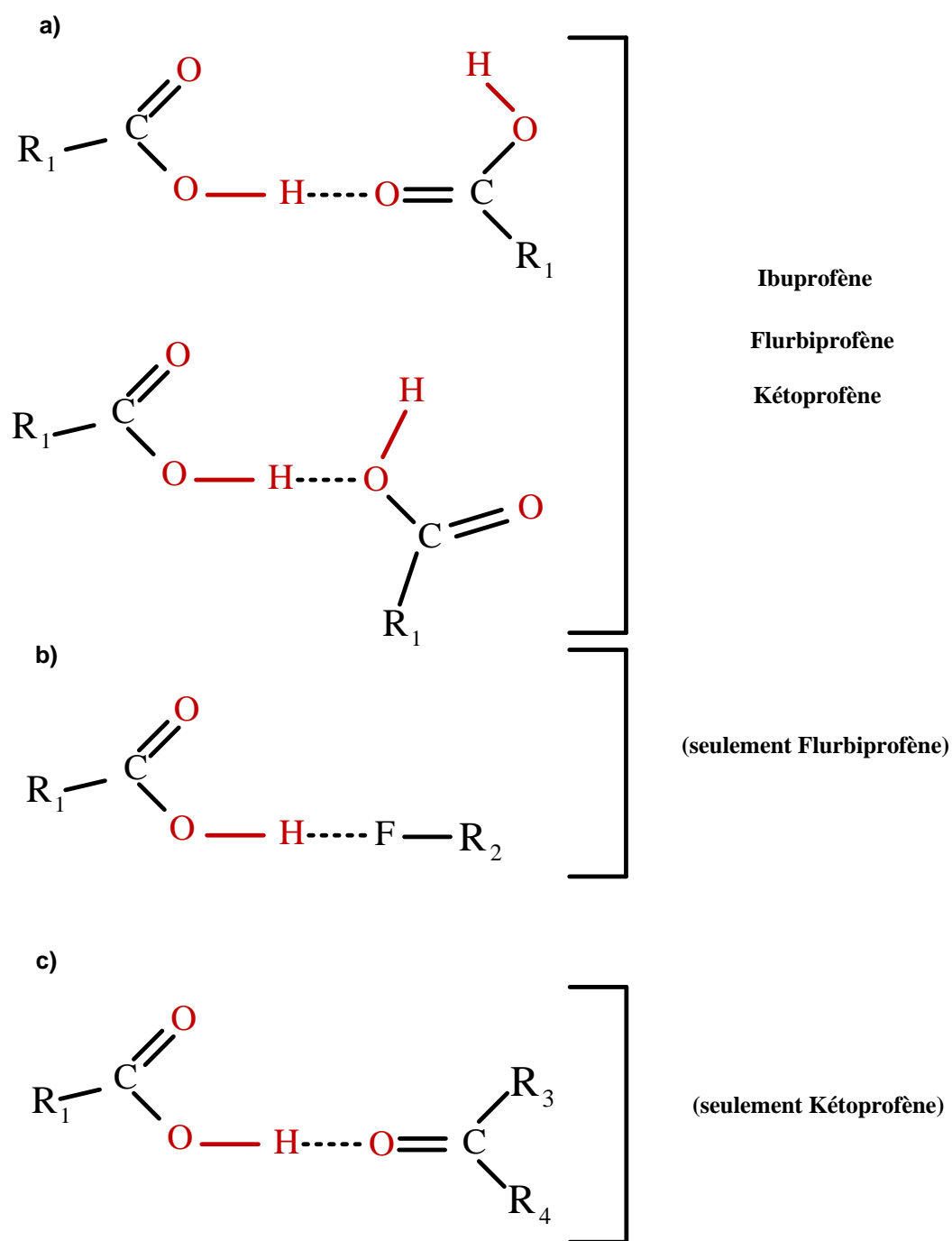


Figure 4.3 : Illustration des différentes associations possibles du groupe -OH. a) LH communes aux trois profènes. b) LH possible seulement dans le flurbiprofène. c) LH possible seulement dans le kétoprofène. R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un ensemble de différents groupes chimiques (voir figure 4.2).

La figure 4.3 illustre les différentes liaisons hydrogène intermoléculaires possibles du groupe –OH d'un groupe carboxylique. Pour l'ibuprofène, ce groupe OH peut former une liaison hydrogène, soit avec l'oxygène du carbonyle ($\cdots\text{O}=\text{C}$) ou avec l'oxygène hydroxyle ($\cdots\text{O}-\text{H}$) d'un autre groupe carboxylique (voir figure 4.3a). Pour le flurbiprofène et le kétoprofène, l'oxygène hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique peut former aussi une liaison hydrogène avec l'atome de fluor supplémentaire (O-H \cdots F) ou avec l'oxygène du groupe cétone ($\cdots\text{O}=\text{C}'$) présent respectivement dans le flurbiprofène (figure 4.3b) et le kétoprofène (figure 4.3c). À partir des calculs de DM, nous avons déterminé la probabilité de formation de liaisons hydrogène de l'oxygène hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique qui est reportée dans les tableaux 4.1, 4.2 et 4.3, respectivement pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène.

Tableau 4.1 Probabilité de liaisons hydrogène de l'oxygène hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique de la molécule d'ibuprofène en fonction de la température.

T(K)	% (O-H \cdots O-H)	%(O-H \cdots O=C)
500	13.5	86.5
450	12.5	87.5
400	11.4	88.6
380	10.9	89.1
360	10.7	89.3

Tableau 4.2 Probabilité de liaisons hydrogène de l'oxygène hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique de la molécule de flurbiprofène en fonction de la température.

T(K)	% (O-H \cdots O-H)	%(O-H \cdots O=C)	%(O-H \cdots F)
500	6.8	83.1	10.1
450	6.5	83.0	10.5
400	6.3	85.4	8.3
380	6.1	85.7	8.2
360	6.0	86.0	8.0

Tableau 4.3 Probabilité de liaisons hydrogène de l'oxygène hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique de la molécule de kétoprofène en fonction de la température. O=C' représente le carbonyle du groupement cétone.

T(K)	% (O-H \cdots O-H)	%(O-H \cdots O=C)	%(O-H \cdots O=C')
500	7.7	53.4	38.9
450	7.2	54.9	37.9
400	6.5	56.3	37.2
380	6.3	56.3	37.4
360	6.0	56.4	37.6

À partir des tableaux 4.1 et 4.2, nous observons une forte probabilité de la liaison (O-H...O=C), de l'ordre de 86-89% pour l'ibuprofène et de 83-86% pour le flurbiprofène. Celle-ci est compatible avec la formation de dimères cycliques (voir figures 4.4 et 4.5) pour lesquelles deux molécules sont liées par deux liaisons hydrogène via leur groupe carboxylique. On confirmera ce résultat dans la suite à partir du calcul du facteur de Kirkwood (voir section 5.1.3). Dans le cas du flurbiprofène (voir tableau 4.2), l'organisation des liaisons hydrogène ressemble beaucoup à celle observée dans l'ibuprofène (tableau 4.1) et est principalement due au groupe acide carboxylique (voir figure 4.2). En effet, la probabilité de formation des liaisons hydrogène (O-H...F) est seulement de 8 à 10%. Ce dernier résultat est en accord avec les résultats rapportés dans la littérature par Dunitz et Taylor [279], qui montrent que l'atome de fluor est un très faible accepteur de liaisons hydrogène probablement en raison de sa faible polarisabilité et de son faible rayon atomique. On peut donc supposer que l'organisation des liaisons hydrogène dans le flurbiprofène ressemble beaucoup à celle observée dans l'ibuprofène et est finalement due presque essentiellement aux associations intermoléculaires entre groupes carboxyliques.

Pour le kétoprofène, la probabilité de la liaison (O-H...O=C) chute à 53-56%. Un nombre significatif de liaison hydrogènes avec l'atome d'oxygène supplémentaire du groupe cétone (O=C') est formé de l'ordre de 37-39% (voir tableau 4.3 et figure 4.3c). Ces liaisons hydrogène supplémentaires sont ainsi en concurrence avec les liaisons hydrogène provenant du groupe carboxylique et, différentes structures associatives peuvent donc être formées, par rapport au cas de l'ibuprofène et du flurbiprofène.

Ces résultats sont cohérents avec les similarités des mobilités moléculaires observées expérimentalement entre ibuprofène et flurbiprofène et la différence par rapport à la dynamique du kétoprofène (voir figures 2.15, 2.18 et 2.20). On peut aussi signaler les associations un peu plus complexes par liaisons hydrogène dans la structure cristalline du kétoprofène par rapport à celle par exemple de l'ibuprofène (voir figures 2.11 et 2.14 du chapitre 2)

4.2 Statistiques d'agrégats

Ce travail d'analyse [216] est un peu plus complexe à réaliser qu'une simple analyse de paires pour la détermination de liaisons hydrogène en deux molécules. La première étape consiste, pour chaque pas d'une trajectoire de simulation, à construire la matrice de connectivité à nombre de lignes et de colonnes égal au nombre de molécules associées aux liaisons hydrogène trouvées à l'instant t de l'analyse. La deuxième étape consiste à

répertoire de manière exhaustive les liaisons hydrogène de chacune des molécules, puis celles des molécules auxquelles elles sont liées directement ou indirectement. Ainsi, par une recherche systématique de proche en proche, on obtient la liste complète des agrégats, et chacune des molécules du système est classée comme appartenant à un agrégat de taille comprise entre un (monomère) et le nombre de molécules du système. La somme des tailles de l'ensemble des agrégats doit être égale au nombre de molécules de la simulation [216].

En plus de ce travail, nous avons calculé, à différentes températures, la fraction moyenne, obtenue au cours de la simulation par dynamique moléculaire, des agrégats composés de n molécules de profènes, ou n -mers, formés par associations des liaisons hydrogène entre les groupes carboxyliques. Dans les figures 4.4, 4.5 et 4.6, nous présentons respectivement les fractions de multimères composés de n molécules d'ibuprofène, n molécules de flurbiprofène et n molécules de kétoprofène.

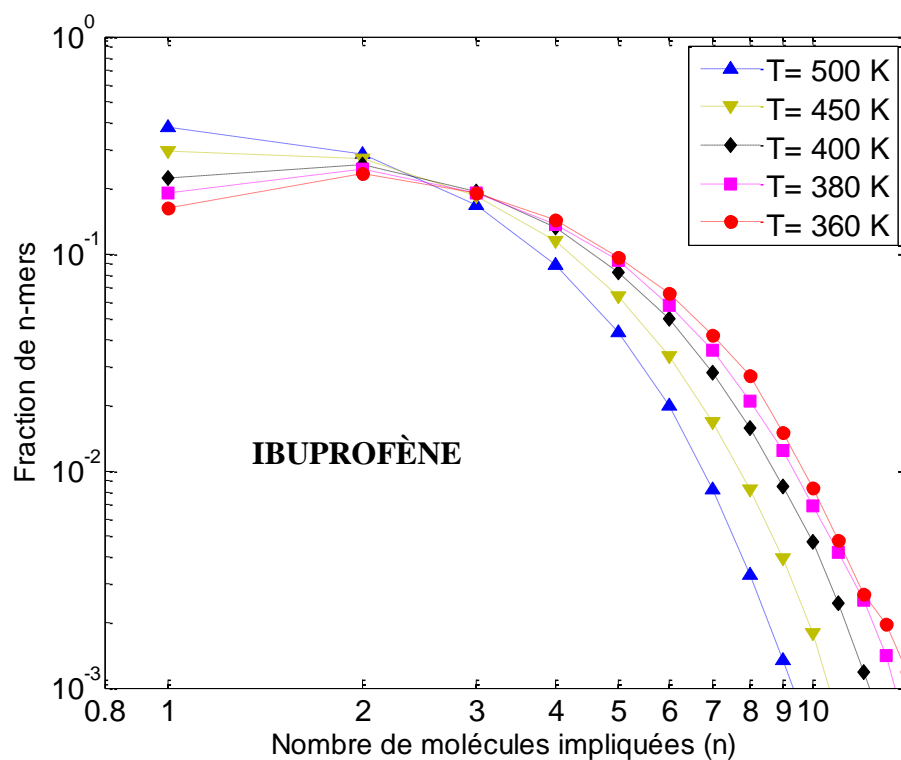


Figure 4.4 : Fraction d'agrégats composée de n molécules d'ibuprofène liées par LH intermoléculaire en fonction de la température.

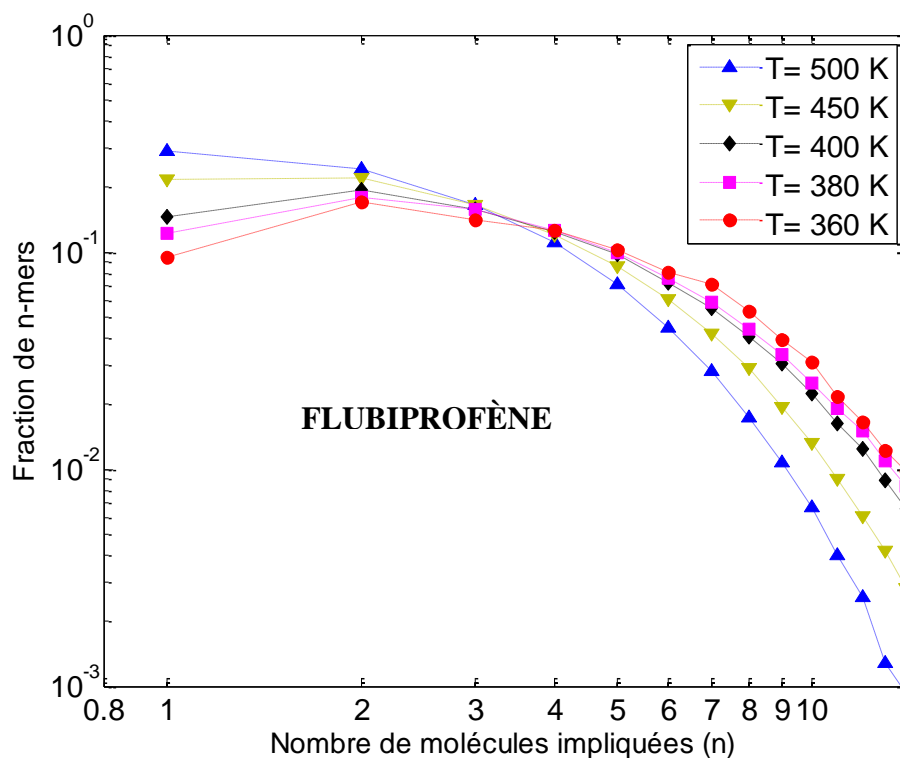


Figure 4.5 : Fraction d'agrégats composée de n molécules de flurbiprofène liées par LH intermoléculaire en fonction de la température.

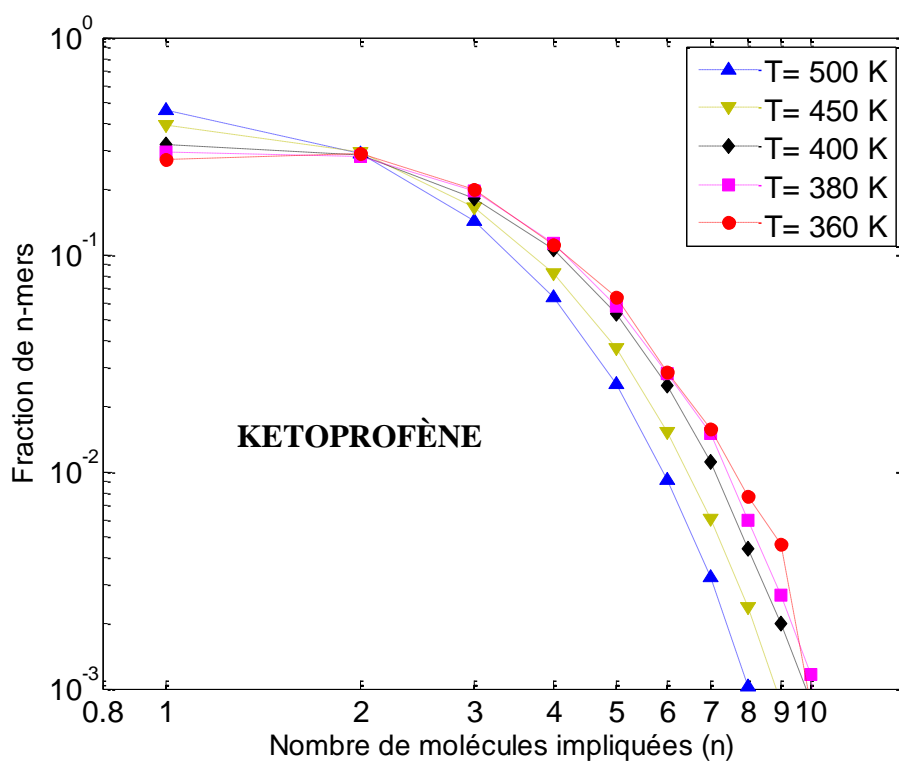


Figure 4.6 : Fraction d'agrégats composée de n molécules de kétoprofène liées par LH intermoléculaire en fonction de la température.

Ces figures montrent qu'une grande variété d'agrégats est théoriquement possible dans l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène (voir aussi les figures 4.8, 4.9 et 4.10 pour les configurations relatives à plusieurs types d'agrégats par liaisons hydrogène). En baissant la température, la fraction du nombre de molécules isolées ($n = 1$) décroît significativement, tandis que la population des multimères $n > 3$ augmente. À la température la plus basse étudiée $T = 360$ K, les dimères ($n = 2$) sont détectés comme les structures les plus probables. Les fractions de trimères ($n = 3$) et de tétramères ($n = 4$) sont nettement plus petites. En outre, de plus grandes structures sont également observées, mais leur fraction est vraiment très faible, comme indiqué dans les précédentes simulations de dynamique moléculaire de l'ibuprofène racémique [18]. On peut noter ici une différence significative par rapport aux alcools primaires où des associations de 5 à 10 molécules semblent privilégiées comme le suggèrent des calculs de dynamique moléculaire [11, 280] ou des expériences de diffraction X [133, 281].

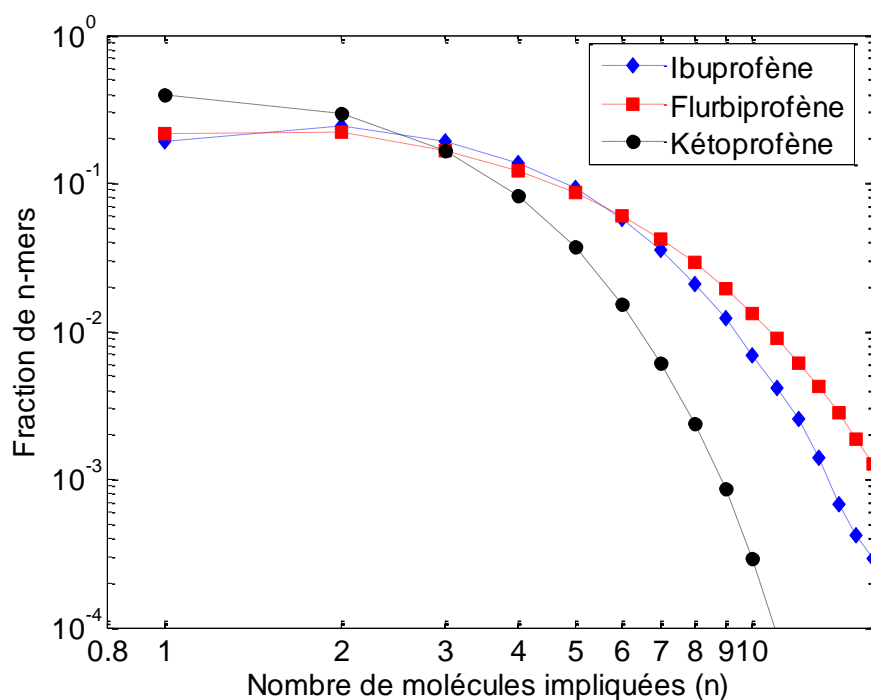


Figure 4.7: Distribution d'association en multimères à une température rééchelonnée T/T_g de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène. ($T = 380$ K pour l'ibuprofène, et 450 K pour le flurbiprofène et kétoprofène. $T_g = 228, 269$ et 271 K pour l'ibuprofène [4], le flurbiprofène [6] et le kétoprofène [61]).

Afin de permettre une comparaison du comportement de ces trois liquides, nous avons tracé sur la figure 4.7 la distribution des associations en multimères pour la même valeur $T/T_g = 1.66$.

Cette figure révèle la similarité dans la formation des agrégats dans l'ibuprofène et le flurbiprofène pour les valeurs les plus probables de n , c'est-à-dire de $n = 1$ à environ $n = 7$. Pour les valeurs supérieures à $n = 7$, la figure 4.7 met cependant en évidence des différences entre ibuprofène et flurbiprofène qui pourraient provenir de la plus grande capacité du flurbiprofène à former les liaisons hydrogène en raison de l'atome de fluor additionnel présent dans cette molécule. Il faut souligner encore une fois qu'il s'agit ici de grandes structures avec de faibles temps de vie comme il a été reporté dans les précédentes simulations de dynamique moléculaire de l'ibuprofène racémique [18].

La figure 4.7 montre aussi clairement la différence du comportement du kétoprofène avec les deux profènes précédents. On peut observer notamment que :

- la fraction du nombre de molécules isolées ($n = 1$) et de dimères ($n = 2$) est plus élevée dans le kétoprofène.
- le kétoprofène est moins capable de former des agrégats de grandes tailles ($n \geq 4$).

La fraction de trimères ($n = 3$) semble cependant similaire pour les trois profènes.

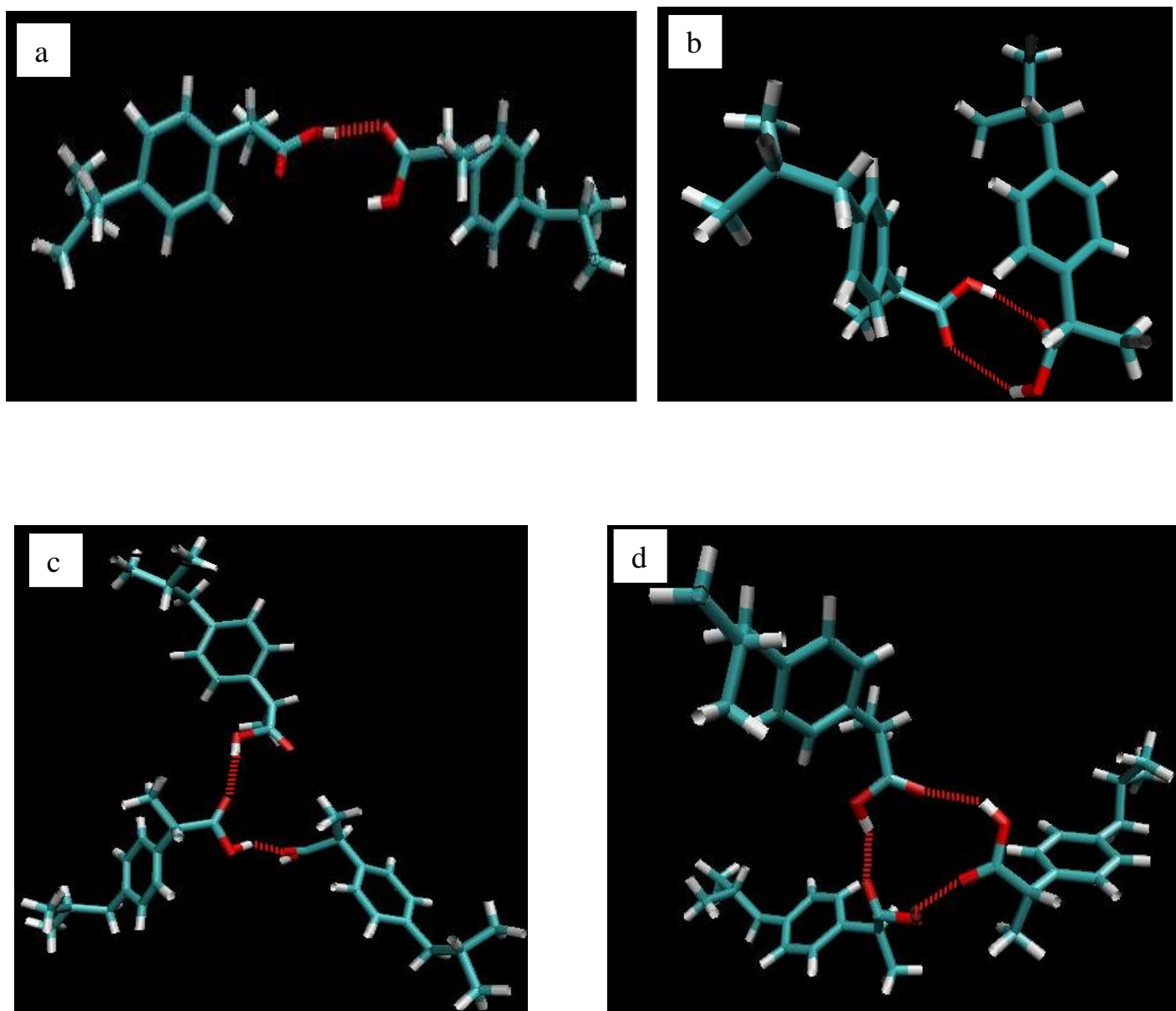


Figure 4.8: Configurations instantanées des possibles agrégats par liaisons hydrogène de molécules d'ibuprofène obtenues à partir des simulations de dynamique moléculaire : (a) dimère linéaire, (b) dimère cyclique, (c) trimère linéaire, et (d) trimère cyclique.

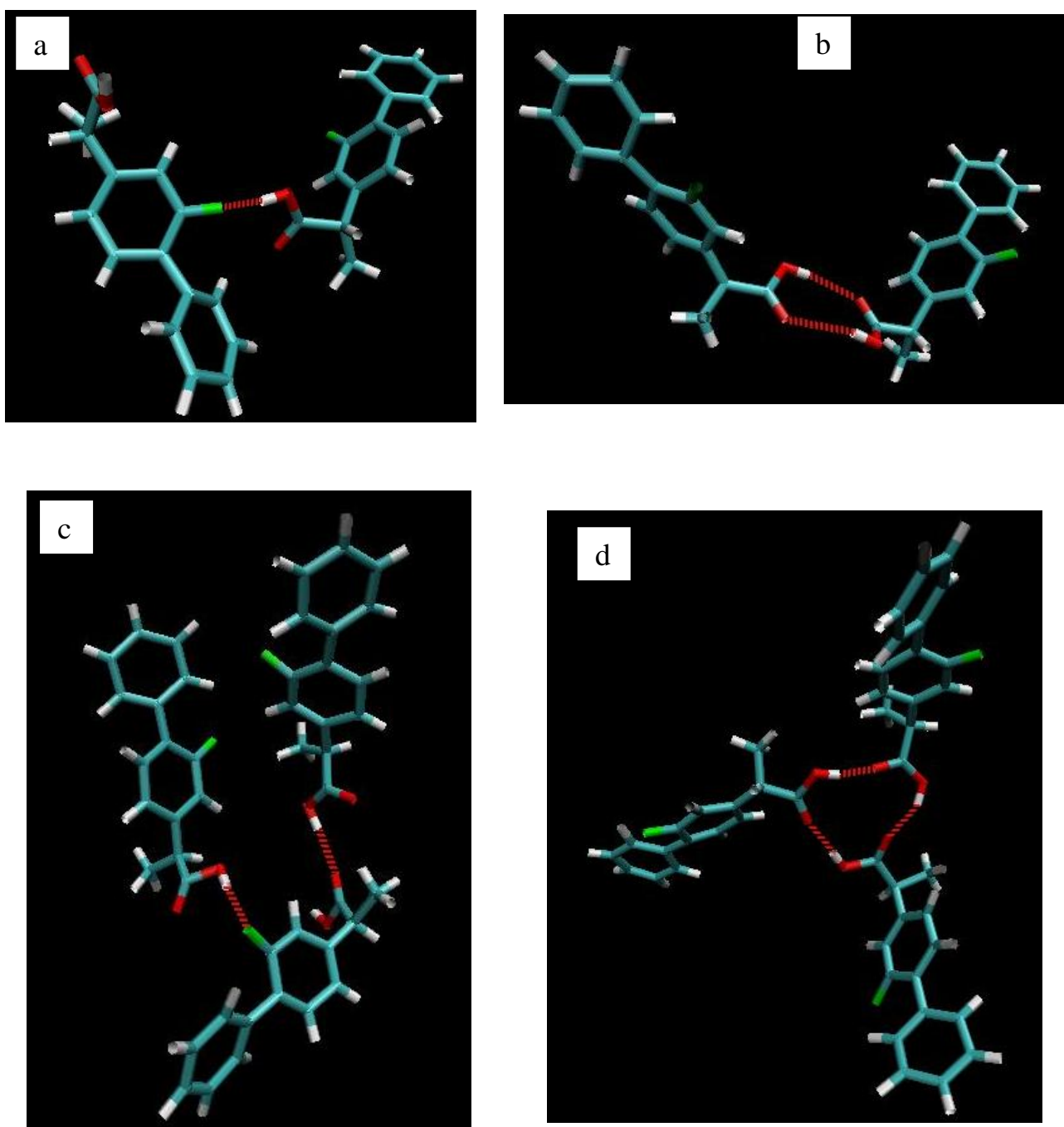


Figure 4.9: Configurations instantanées des possibles agrégats par liaisons hydrogène de molécules de flurbiprofène obtenues à partir des simulations de dynamique moléculaire : (a) dimère linéaire, (b) dimère cyclique, (c) trimère linéaire, et (d) trimère cyclique.

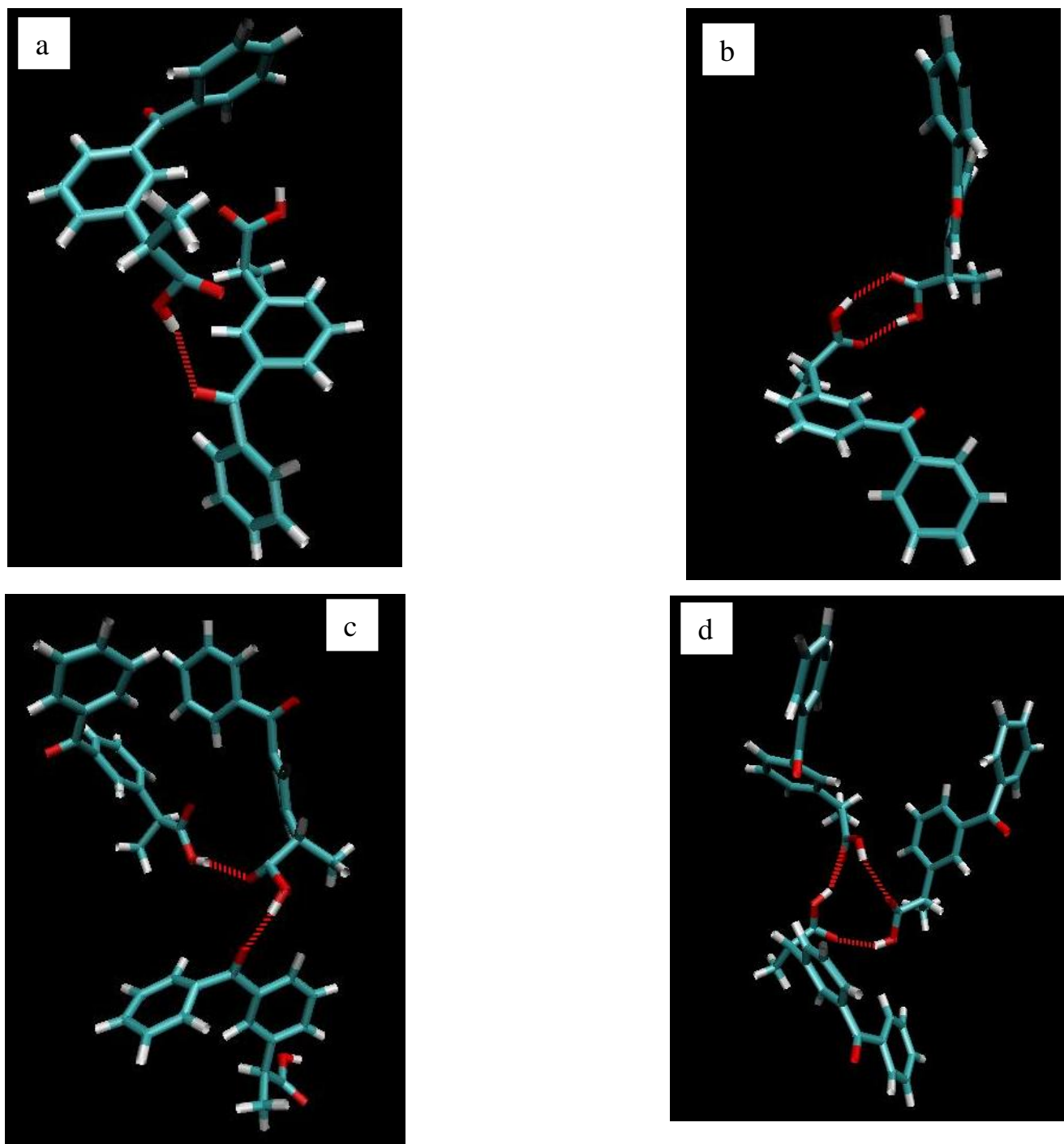


Figure 4.10: Configurations instantanées des possibles agrégats par liaisons hydrogène de molécules de kétoprofène obtenues à partir des simulations de dynamique moléculaire : (a) dimère linéaire, (b) dimère cyclique, (c) trimère linéaire, et (d) trimère cyclique.

Par la suite, le point important a été pour nous de déterminer la contribution des géométries linéaires et cycliques au nombre total de structures associant des dimères. Les associations linéaires et cycliques étudiées portent seulement sur le groupe carboxylique (voir figures 4.8, 4.9 et 4.10). Remarquons qu'un agrégat est linéaire si le nombre de liaisons hydrogène qu'il présente est inférieur au nombre de molécules qui le composent mais que, dans les agrégats cycliques, le nombre de liaisons hydrogène est au moins égal au nombre de molécules de l'agrégat ; par exemple, un trimère cyclique est composé de 3 molécules et de 3 liaisons hydrogène. C'est à partir de cette simple remarque que nous avons calculé les proportions d'agrégats cycliques et linéaires. Les géométries linéaires et cycliques et le nombre total de structures associant des dimères sont représentés respectivement pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène, dans les figures 4.11, 4.12 et 4.13.

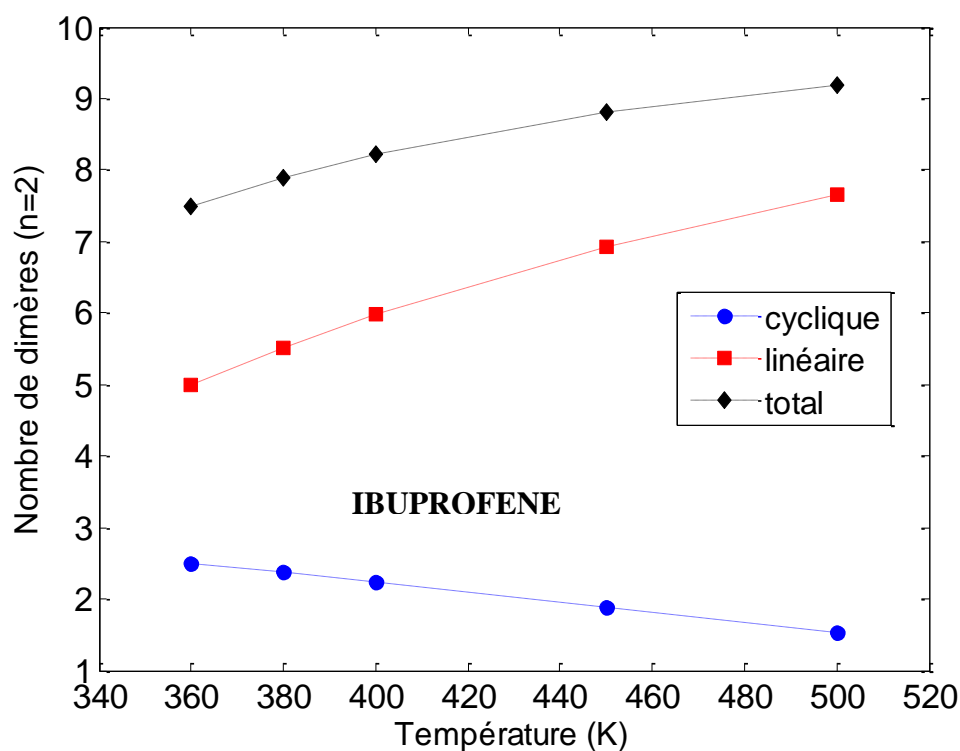


Figure 4.11 : Evolution du nombre de dimères linéaires, cycliques et total, en fonction de la température dans l'ibuprofène.

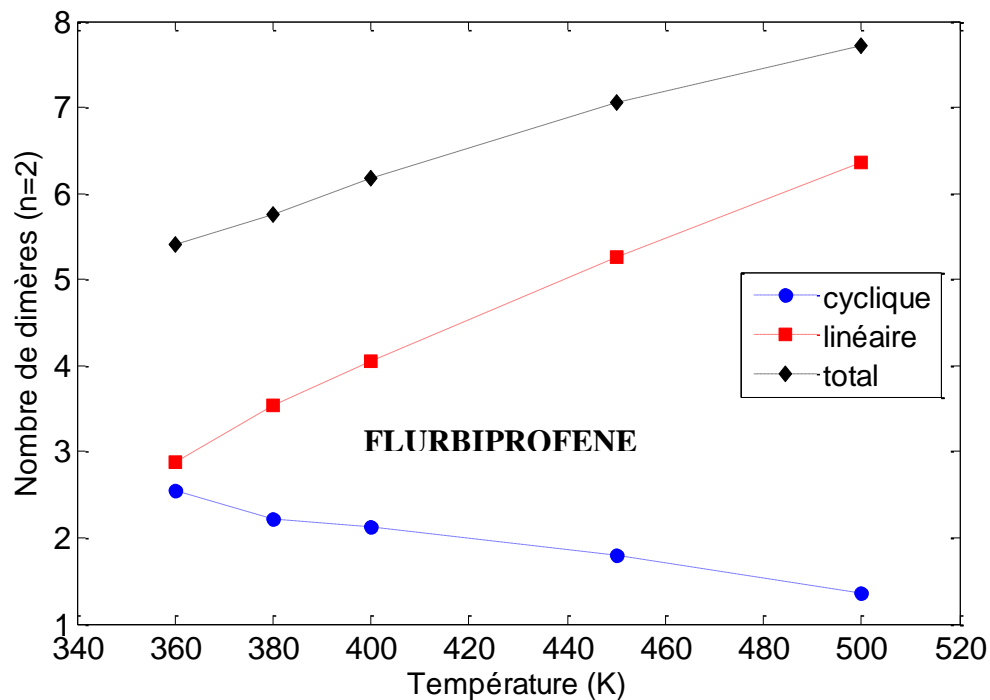


Figure 4.12 : Evolution du nombre de dimères linéaires, cycliques et total, en fonction de la température dans le flurbiprofène.

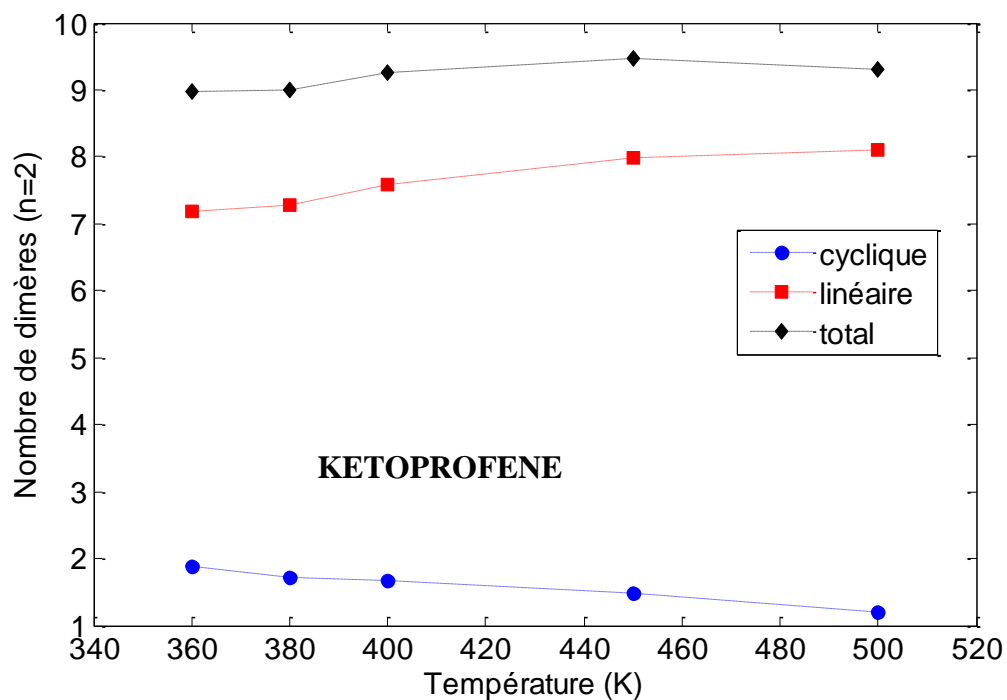


Figure 4.13 : Evolution du nombre de dimères linéaires, cycliques et total, en fonction de la température dans le kétoprofène.

Des structures cycliques de multimères à plus de deux molécules ne sont pas considérées dans la suite car, leur fraction est très faible (en dessous de 1% pour les trimères et tétramères) dans les simulations par dynamique moléculaire. De plus, l'existence des agrégats cycliques présentant un grand nombre de molécules est peu probable pour des raisons entropiques.

Les figures 4.11, 4.12 et 4.13 révèlent que la contribution des structures cycliques à $n=2$ devient de plus en plus importante lorsque la température diminue. Ces résultats sont cohérents avec ce qui est rapporté sur les structures cristallines des trois profènes dans lesquels les molécules forment des dimères cycliques à partir des liaisons hydrogène [6, 61, 74, 176]. De plus, il est prouvé que, ces structures cycliques sont plus stables que les structures linéaires [18]. Elles apparaissent ainsi comme précurseurs de l'organisation cristalline (voir figure 2.11 et 2.14 du chapitre 2).

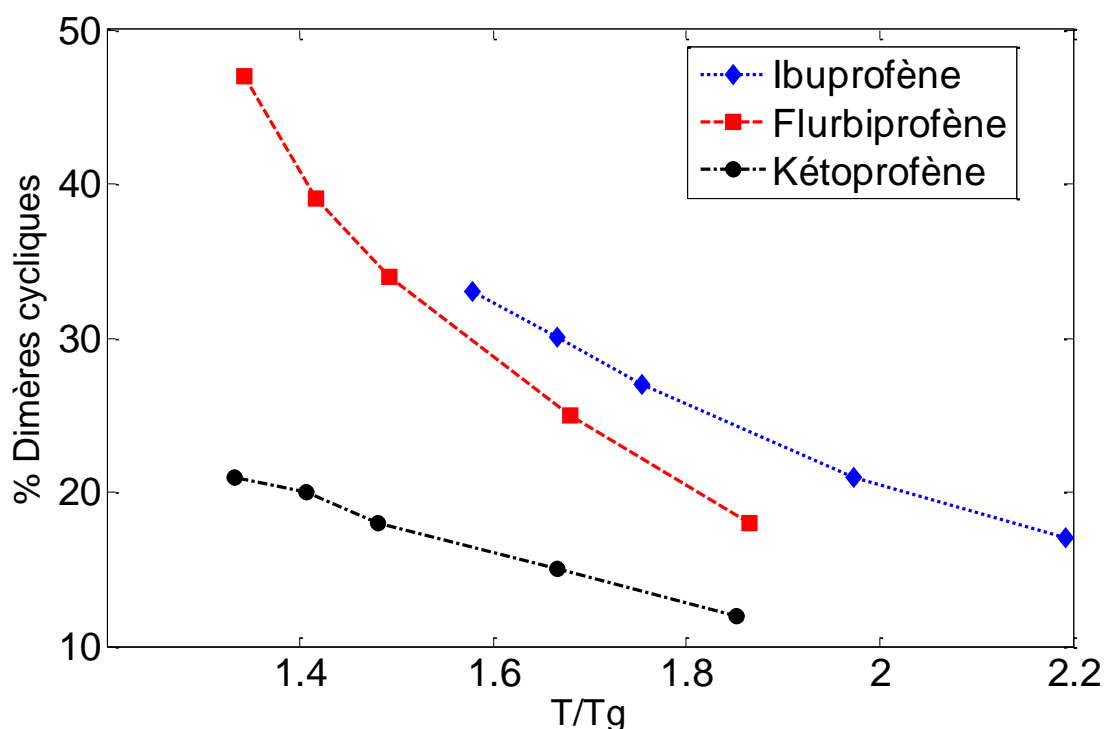


Figure 4.14 : Pourcentage des associations moléculaires des dimères cycliques constitués d'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène en fonction de la température rééchelonnée T/T_g . $T_g = 228, 269$ et 271 K pour l'ibuprofène [4], flurbiprofène [6] et kétoprofène [61] respectivement.

À partir de données obtenues sur le nombre de dimères cycliques formés dans chaque système en fonction de la température, nous avons déduit les pourcentages de dimères cycliques à partir de la relation :

$$\% \text{dimères} = \frac{\text{nombre de dimères cycliques}}{\text{nombre total de dimères}} \times 100 \quad (4.1)$$

Les résultats obtenus pour les trois systèmes étudiés sont montrés dans la figure 4.14. Un rééchelonnage par rapport à la température de transition vitreuse des trois systèmes a été effectué pour comparaison.

À $T/T_g = 1.66$, on observe qu'une fraction significative des dimères est constituée d'arrangements cycliques 31% dans l'ibuprofène et 26% le flurbiprofène. L'augmentation monotone du pourcentage de structures cycliques indiquée sur la figure 4.14, suggère que la même tendance pourrait se produire aux plus basses températures. Malgré la présence de l'atome Fluor dans le flurbiprofène, l'organisation des liaisons hydrogène ressemble beaucoup pour ce composé à celle observée dans l'ibuprofène et est principalement due au groupe acide carboxylique. Pour le kétoprofène, un taux significativement plus faible de dimères cycliques est obtenu. En effet, à $T/T_g = 1.66$, cette fraction n'est que de 16%. Cette différence provient de la capacité à former des liaisons hydrogène de l'atome d'oxygène du groupe fonctionnel cétone dans le kétoprofène (voir tableau 4.3 et figure 4.3c). La présence additionnelle de ce groupe modifie de manière significative l'organisation des liaisons hydrogène dans ce composé.

On verra dans la section suivante que ces résultats sont cohérents avec les valeurs des facteurs de corrélation de Kirkwood obtenues pour les différents systèmes simulés.

4.3 Conclusion

Le but de ce chapitre était de clarifier l'organisation structurale résultant des liaisons hydrogène de l'ibuprofène, du flubiprofène et du kétoprofène à l'état liquide, à l'aide de simulations de dynamique moléculaire.

À partir d'une définition géométrique physiquement raisonnable d'une liaison hydrogène qui permet d'inclure des liaisons hydrogène plus déformées et plus faibles, nous avons pu sonder les différents types d'association du groupe hydroxyle (O-H) du groupe carboxylique. Comme les alcools primaires, chaque molécule de profène ne possède en effet qu'un seul donneur de proton. Ces résultats démontrent la similarité de l'ibuprofène et du flurbiprofène à former préférentiellement des dimères cycliques pour lesquelles le groupe hydroxyle (O-H d'un groupe carboxylique s'associe au groupe carbonyle (O=C) d'un autre groupe et vice-versa. Cette formation de deux liaisons hydrogène entre deux molécules renforce la stabilité de cette association dans la phase liquide et est précurseur de l'ordre observé dans les structures cristallines. Pour le flubriprofène, la probabilité de formation des liaisons hydrogène (O-H---F) est faible en accord avec les résultats rapportés dans la

littérature et ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans les associations intermoléculaires formées par cette molécule. On observe des différences marquées pour le kétoprofène, par rapport à l'ibuprofène et au flurbiprofène. Un nombre significatif de liaisons hydrogène peut se former en effet avec l'atome d'oxygène supplémentaire du groupe cétone ($O=C'$). Celles-ci entrent donc en concurrence avec les liaisons hydrogène provenant du groupe carboxylique et génèrent des structures associatives plus complexes que de simples dimères cycliques que l'on observe aussi dans les phases cristallines.

Nous avons déterminé la population et la géométrie des agrégats constitués de molécules de profènes liées par liaison hydrogène. Ces résultats ont montré qu'une grande variété d'agrégats est théoriquement possible, principalement en raison de l'existence du groupe carboxylique dans les molécules des profènes. Les petits agrégats tels que les dimères, les trimères et les tétramères apparaissent comme les structures les plus probables. Les structures impliquant un plus grand nombre de molécules semblent peu probable. C'est une différence remarquable par rapport aux alcools primaires, pour lesquels des associations d'une dizaine de molécules semblent privilégiées.

Une analyse approfondie de ces structures, en particulier les dimères, confirme que la contribution des structures cycliques devient de plus en plus importante, lorsque la température baisse, en particulier, pour l'ibuprofène et le flurbiprofène, de manière cohérente avec les structures cristallines déterminées.

Dans le chapitre suivant, l'ensemble de ces résultats nous aidera à analyser les mobilités moléculaires complexes des différents profènes, et à expliquer les différences observées dans la dynamique du kétoprofène par rapport à celle de l'ibuprofène et du flurbiprofène.

CHAPITRE V

ANALYSE PAR SIMULATION DE DYNAMIQUE DE LA MOBILITÉ DES PROFÈNES

Ce chapitre est consacré à l'analyse des mobilités moléculaires à partir des simulations de dynamique moléculaire menées sur l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène en phase liquide. Dans la partie 5.1, nous nous intéressons aux corrélations dipolaires statiques. Dans la partie 5.2, nous analyserons les propriétés dynamiques et proposerons un modèle pour expliquer la nature du processus Debye détecté dans les profènes. Dans la partie 5.3, l'analyse des résultats sur les aspects diffusionnels sera présentée afin de sonder le découplage des dynamiques rotationnelles et translationnelles. Dans la partie 5.4, nous discuterons quelques résultats préliminaires concernant le désordre énantiomérique. Enfin, nous concluerons en 5.5.

5.1 Corrélations dipolaires statiques

Dans cette partie, nous nous intéressons aux propriétés diélectriques des différents composés modélisés : l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène dans le but : i) de reproduire par simulation les résultats expérimentaux observés par spectroscopie de relaxation diélectrique, ii) d'analyser les mobilités moléculaires complexes de ces matériaux, et iii) de proposer un modèle pour expliquer l'origine des relaxations Debye de ces systèmes.

5.1.1 Simulation par dynamique moléculaire et spectroscopie de relaxation diélectrique

La technique de spectroscopie de relaxation diélectrique permet de mesurer expérimentalement la permittivité diélectrique complexe ε^* [5, 282-284] (voir chapitre 1), définie comme suit :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) \quad (5.1)$$

où $\varepsilon'(\omega)$ et $\varepsilon''(\omega)$ désignent respectivement les parties réelles et imaginaires de la permittivité complexe; ces dernières sont généralement mesurées en fonction de la fréquence ω (en fait la fréquence angulaire ou pulsation) et la température T . Des études récentes ont aussi porté sur l'influence de la pression [20, 285-287]. La permittivité diélectrique est une grandeur macroscopique qui peut être directement comparée à des données microscopiques de simulation par dynamique moléculaire. La clé en est la fonction d'autocorrélation temporelle du moment dipolaire total du système mise en œuvre dans la relation fondamentale de la théorie de la réponse linéaire suivante [5, 283, 284, 288] :

$$\frac{\varepsilon^*(\omega) - \varepsilon_\infty}{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty} = 1 - i\omega \int_0^\infty \phi_M(t) \exp(-i\omega t) dt. \quad (5.2)$$

Dans l'équation (5.2), ε_s et ε_∞ représentent, respectivement, la valeur de la permittivité à fréquence nulle et à fréquence infinie ; $\phi_M(t)$ est la fonction d'autocorrélation normalisée du moment dipolaire total, définie par :

$$\phi_M(t) = \frac{\langle \vec{M}(t) \cdot \vec{M}(0) \rangle}{\langle M^2(0) \rangle} \quad (5.3)$$

Considérant un système composé de moléculaires polaires, on peut écrire que le moment dipolaire électrique total du système est $\vec{M}(t) = \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i(t)$, où $\vec{\mu}_i(t)$ est le moment dipolaire de la molécule i à un instant t , et N est le nombre total de molécules [18]. Les termes résultant de la polarisation induite sont difficiles à estimer à partir de la simulation par dynamique moléculaire et nécessitent un champ de force adapté [263-265]; ils ne sont pas pris en compte dans cette étude [289].

Il faut souligner que nous montrons, dans la suite, essentiellement des résultats fonction du temps t et non de la fréquence ω . Ces deux représentations des processus dynamiques observés sont, rappelons-le, équivalentes. Voir par exemple, la figure 1.4 du chapitre 1 qui montre schématiquement l'analogie entre les comportements de $\phi_M(t)$ en fonction du temps t et $\varepsilon''(\omega)$ en fonction de la fréquence ω . La transformée de Fourier qui permet de passer d'une représentation à l'autre n'a pas été calculée compte tenu des difficultés numériques produites par l'étalement des différents régimes dynamiques sur plusieurs ordres de grandeurs.

5.1.2 Degrés de liberté internes et moment dipolaire μ des profènes

Torsion du groupe carboxylique O=C-O-H

L'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène sont des molécules particulièrement flexibles qui possèdent de nombreux degrés de liberté internes (voir figure 4.2 du chapitre 4) : torsions de la chaîne aliphatique liée au cycle dans l'ibuprofène, planarité et angle entre les cycles dans le flurbiprofène et kétoprofène, etc... La torsion du groupe carboxylique O=C-O-H est un degré de liberté interne particulièrement important qui concentre l'essentielle de la polarité des profènes et qui va donc fortement influencer leurs propriétés diélectriques et en particulier le moment dipolaire.

Le groupe carboxylique O=C-O-H présente deux formes stables imposant à l'angle de torsion (angle dièdre ϕ) deux valeurs particulières (voir figure 5.1) :

- 0° correspondant à une conformation dite « *cis* » ou syn-périplanaire. Il s'agit de la conformation la plus stable déterminée par des calculs de DFT d'une molécule isolée [290, 291] comme on le verra ci-dessous et observée dans les structures des formes cristallines (voir chapitre 2).
- 180° correspondant à une conformation « *trans* » ou anti-périplanaire. Cette conformation est moins stable [9, 18].

À l'aide de simulations réalisées sur l'ibuprofène, nous avons calculé le profil d'énergie libre du groupe O=C-O-H. Ce dernier peut être obtenu à partir du potentiel de force moyenne (PMF) $A(\phi)$ calculé le long de la coordonnée de réaction choisie comme étant l'angle de torsion ϕ du groupe carboxylique O=C-O-H [292]. On a :

$$A(\phi) = -k_B T \ln[P(\phi)] \quad (5.4)$$

où $P(\phi)$ est la probabilité d'apparition d'une configuration de valeur de la coordonnée de réaction ϕ , T la température et k_B la constante de Boltzmann. Les calculs de simulation de dynamique moléculaire (voir tableau 3.2) effectués dans le présent travail allant de 40 à 200 ns sont assez longs pour échantillonner approximativement toutes les valeurs de ϕ - même les moins probables ($\phi \sim 90^\circ$) - associées à la probabilité de configuration $P(\phi)$.

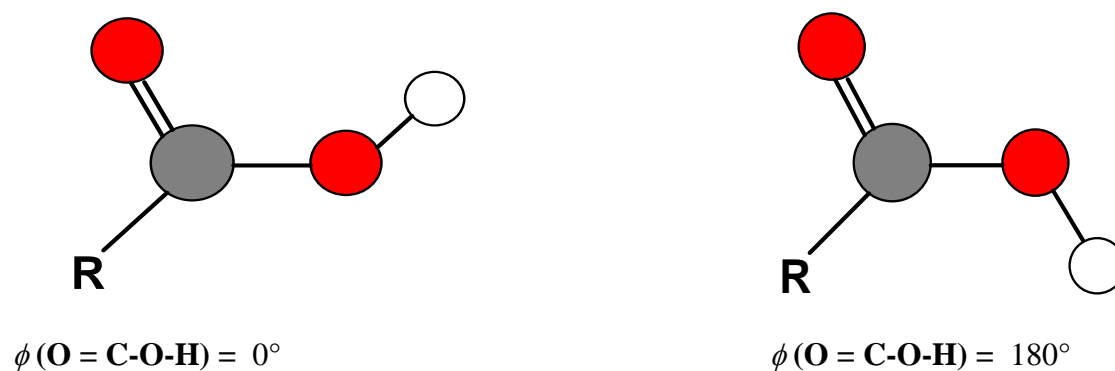


Figure 5.1 : Représentation schématique des deux conformations du groupe carboxylique de la molécule d'un profène (ibuprofène, flurbiprofène ou kétoprofène) : *cis* ou *synpériplanaire* ($\phi = 0^\circ$) (gauche) et *trans* ou *antipériplanaire* ($\phi = 180^\circ$) (droite). *R* représente le reste de la molécule.

La figure 5.2 présente le potentiel de force moyenne pour les trois systèmes étudiés à $T=500$ K, en fonction de l'angle de torsion ϕ (O=C-O-H). Cette figure donne accès à la stabilité de chaque isomère : *cis* ou *syn-périplanaire* ($\phi = 0^\circ$) et *trans* ou *anti-périplanaire* ($\phi = 180^\circ$) et à la barrière de conversion entre chacun d'eux.

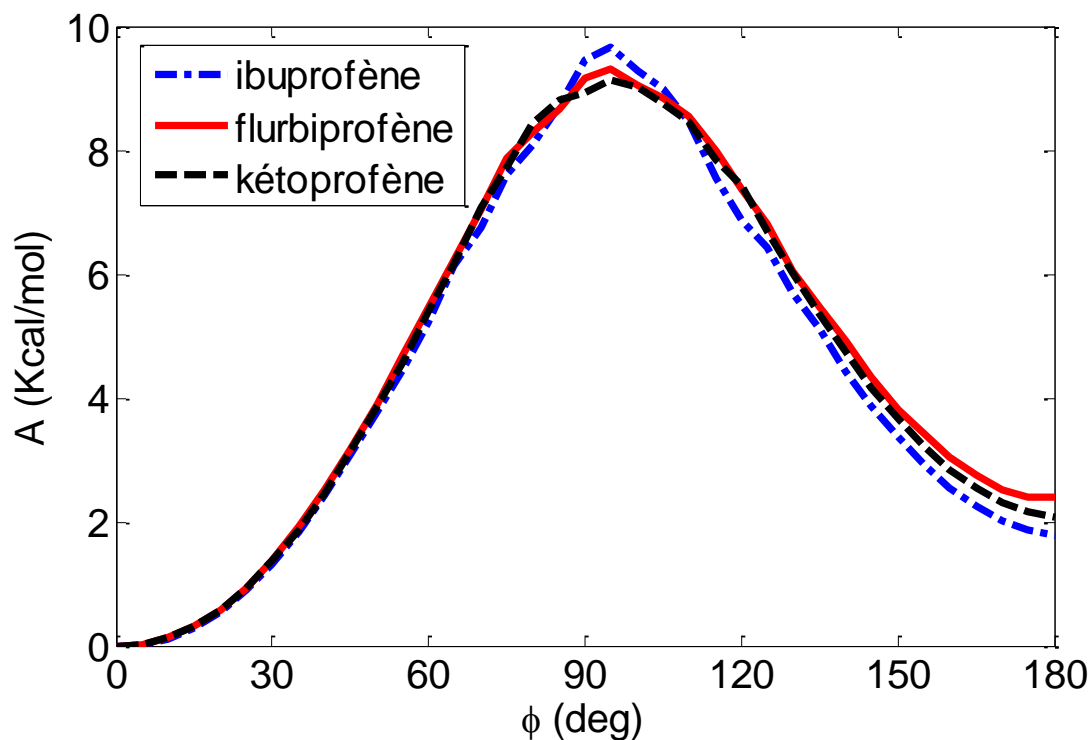


Figure 5.2 : Le potentiel de force moyenne $A(\phi)$ en fonction de l'angle de torsion ϕ (O=C-O-H) à une température de 500 K obtenu par simulation de dynamique moléculaire de l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène.

Il est important de noter qu'aucune dépendance significative de la température pour $A(\phi)$ n'a été trouvée dans la gamme de températures étudiées de 360 à 500 K. De plus, la figure 5.2 présente le même comportement pour les trois liquides étudiés. Les calculs du potentiel de force moyenne à $\phi \sim 90^\circ$ donnent ~ 9.5 kcal/mol pour l'ibuprofène, ~ 9.4 kcal/mol pour le flurbiprofène, et ~ 9.1 kcal/mol pour le kétoprofène. La différence d'énergie entre les isomères cis et trans est ~ 2.1 kcal/mol pour l'ibuprofène, ~ 2.3 kcal/mol pour le flurbiprofène, et ~ 2.2 kcal/mol pour le kétoprofène. L'isomère trans est donc moins stable que l'isomère cis.

Il est intéressant de comparer ces valeurs obtenues par dynamique moléculaire avec des résultats obtenus à partir de calculs ab-initio de l'énergie de configuration du groupe O=C-O-H dans l'acide formique en phase gazeuse [293] et de l'acide acétique en phase gaz et en présence d'un solvant implicite l'eau [294]. Aucune donnée de calculs de chimie quantique n'est publiée sur l'étude de la torsion O=C-O-H pour l'ibuprofène et le flurbiprofène à notre connaissance et seule une valeur est disponible pour le kétoprofène [196]. Les principales valeurs thermodynamiques sont résumées dans le tableau 5.1

Tableau 5.1 : Différence d'énergie ΔA^* entre les deux isomères et barrières d'énergie A^* (cis-trans) de conversion de l'un à l'autre, obtenues à $T = 500$ K pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène par simulation de dynamique moléculaire. Les valeurs obtenues pour le kétoprofène [196], l'acide formique [293] et pour l'acide acétique [294] par des calculs ab-initio d'une molécule isolée sont aussi indiquées pour comparaison. Les énergies sont en kcal/mol.

	Différence d'énergie entre isomères cis et trans A^* (cis-trans)	Barrière d'énergie cis-trans ΔA^*
Ibuprofène (DM)	2.1	9.5
Flurbiprofène (DM)	2.3	9.4
Kétoprofène (DM)	2.2	9.1
Kétoprofène (ab-initio phase gaz) [196]	4.3	-
Acide Formique (ab-initio phase gaz) [293]	4.61	12.39
Acide acétique (ab-initio phase gaz) [294]	4.47	12.51
Acide acétique (ab-initio avec eau) [294]	1.41	10.99

Les valeurs reportées dans le tableau 5.1 montrent clairement l'aptitude du champ de force OPLS [259] à reproduire de manière raisonnable les propriétés énergétiques de la torsion O=C-O-H en prenant comme référence les propriétés du kétoprofène, de l'acide formique et de l'acide acétique calculées par des méthodes ab-initio. Des différences sont cependant observées entre les résultats de dynamique moléculaire par rapport aux calculs ab-initio pour la stabilité et la barrière des deux isomères. Ces différences sont cependant attendues en de la nature du milieu dans lequel est mené le calcul: phase liquide vs gaz. On peut ainsi remarquer qu'en phase gazeuse, la différence d'énergie des calculs ab-initio entre isomères est semblable et relativement plus élevée ($\Delta A^* \sim 4.3$ kcal/mol pour le kétoprofène, ~ 4.61 kcal/mol pour l'acide formique, 4.47 pour l'acide acétique) que celle des profènes en phase liquide ($\Delta A^* \sim 2.1$ kcal/mol pour l'ibuprofène, ~ 2.3 kcal/mol pour le flurbiprofène et ~ 2.2 pour le kétoprofène).

Ces résultats suggèrent donc une fraction extrêmement faible d'isomères trans en phase gaz alors que celle-ci devient non-négligeable en phase liquide. La population de l'isomère trans peut être estimée en utilisant l'expression [18] :

$$P_{trans} = \frac{1}{1 + e^{+\beta\Delta A^*}} \quad (5.5)$$

où ΔA^* représente la différence d'énergie entre chaque isomère *cis* et *trans* et $\beta = \frac{1}{k_B T}$.

On obtient ainsi une population pour l'isomère trans d'environ 6 à 12 % pour les profènes en phase liquide sur l'échelle des températures simulées de 360 à 500 K et moins de 1% pour le kétoprofène, l'acide formique, et l'acide acétique en phase gaz. On peut cependant noter à partir des résultats déterminés pour l'acide acétique que la présence d'un solvant implicite, l'eau, abaisse cependant significativement ΔA^* vers des valeurs plus proches des profènes en phase liquide. L'ensemble de ces résultats suggèrent clairement que les associations intermoléculaires mises en évidence dans le chapitre 4 vont jouer un rôle prépondérant sur la flexibilité des profènes et en particulier sur le groupe carboxylique et les propriétés diélectriques (voir section 5.2).

Moment dipolaire

Le moment dipolaire moyen de chaque molécule a été déterminé à partir des charges ponctuelles localisées q_α (fixes) (voir tableau 3.1 du chapitre 3) sur chaque atome et de leur position \vec{r}_α :

$$\mu = \left\langle \left\| \sum_{\alpha} q_{\alpha} \vec{r}_{\alpha} \right\| \right\rangle \quad (5.6)$$

sachant que pour les molécules sont électriquement neutres $\sum_{\alpha} q_{\alpha} = 0$. Le symbole $\langle \rangle$ indique une double moyenne sur l'ensemble des molécules simulées et sur le temps. Les moments dipolaires moyens de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène, obtenus en fonction de la température, sont donnés dans le tableau 5.2. On a pris soin de distinguer dans ce tableau, lorsque les données étaient disponibles, les valeurs du moment dipolaire moyen de chaque conformère *cis* et *trans*. On a aussi représenté sur la figure 5.3, les cartes de niveau représentant la valeur du moment dipolaire en fonction de l'angle de torsion O=C-O-H obtenues par simulation de dynamique moléculaire à T = 500 K. Les valeurs correspondantes obtenues par calculs théoriques basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [6, 196, 295], sont aussi reportées dans le tableau 5.2 pour comparaison.

Tableau 5.2 Comparaison entre les moments dipolaires calculés des systèmes étudiés aux calculs théoriques basés sur la DFT[6, 196, 295].

Liquides	Moment dipolaire (en Debye)					
	500 K	450 K	400 K	380 K	360 K	DFT
Ibuprofène	2.02 Cis : 1.64 Trans:4.61	1.96	1.91	1.88	1.86	Cis : 1.4 [295]
Flurbiprofène	2.78 Cis : 2.68 Trans : 4.15	2.74	2.76	2.74	2.72	Cis : 2.35 [6]
Kétoprofène	3.20 Cis : 3.07 Trans : 4.58	3.18	3.16	3.17	3.18	Cis : 2.12-4.41 Trans:4.29-6.54 [196]

1 Debye = 3.328×10^{-30} C.m.

Les valeurs du moment dipolaire obtenues pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène sont en accord avec les valeurs reportées dans la littérature [6, 196, 295], obtenues à partir de calculs *ab initio*. De manière générale, le moment dipolaire du conformère trans est significativement plus élevé en moyenne que celui du conformère cis. De plus, nous remarquons que le moment dipolaire moyen, pour les trois liquides, diminue légèrement au fur et à mesure que la température décroît. Ce comportement peut être simplement expliqué à partir de l'équilibre entre les conformères cis et trans. La population du conformère cis qui est plus stable tend naturellement à augmenter lors d'une baisse de température. Comme il est moins polaire que le conformère trans, le moment dipolaire moyen tend à diminuer.

À partir des cartes de niveau (figure 5.3), on retrouve la position des maxima attendus à $\phi = 0^\circ$ et $\phi = 180^\circ$ et des moments dipolaires plus importants pour le conformère trans que pour le conformère cis. Des disparités concernant les distributions des profènes apparaissent cependant. Pour l'ibuprofène, on observe la présence de deux maxima assez bien marqués en ($\phi = 0^\circ$, $\mu = 1.6$ Debye) et ($\phi = 180^\circ$, $\mu = 4.6$ Debye). Pour le flurbiprofène et le kétoprofène, on note que les distributions sont beaucoup plus larges suggérant la possibilité de plus nombreuses configurations échantillonnées par rapport à l'ibuprofène. Ces résultats sont cohérents avec la complexité un peu plus élevée des molécules de flurbiprofène et de kétoprofène par rapport à l'ibuprofène et la présence dans ces deux molécules de sites supplémentaires (fluor et oxygène) capables de former des liaisons hydrogène comme nous l'avons dans le chapitre précédent.

+

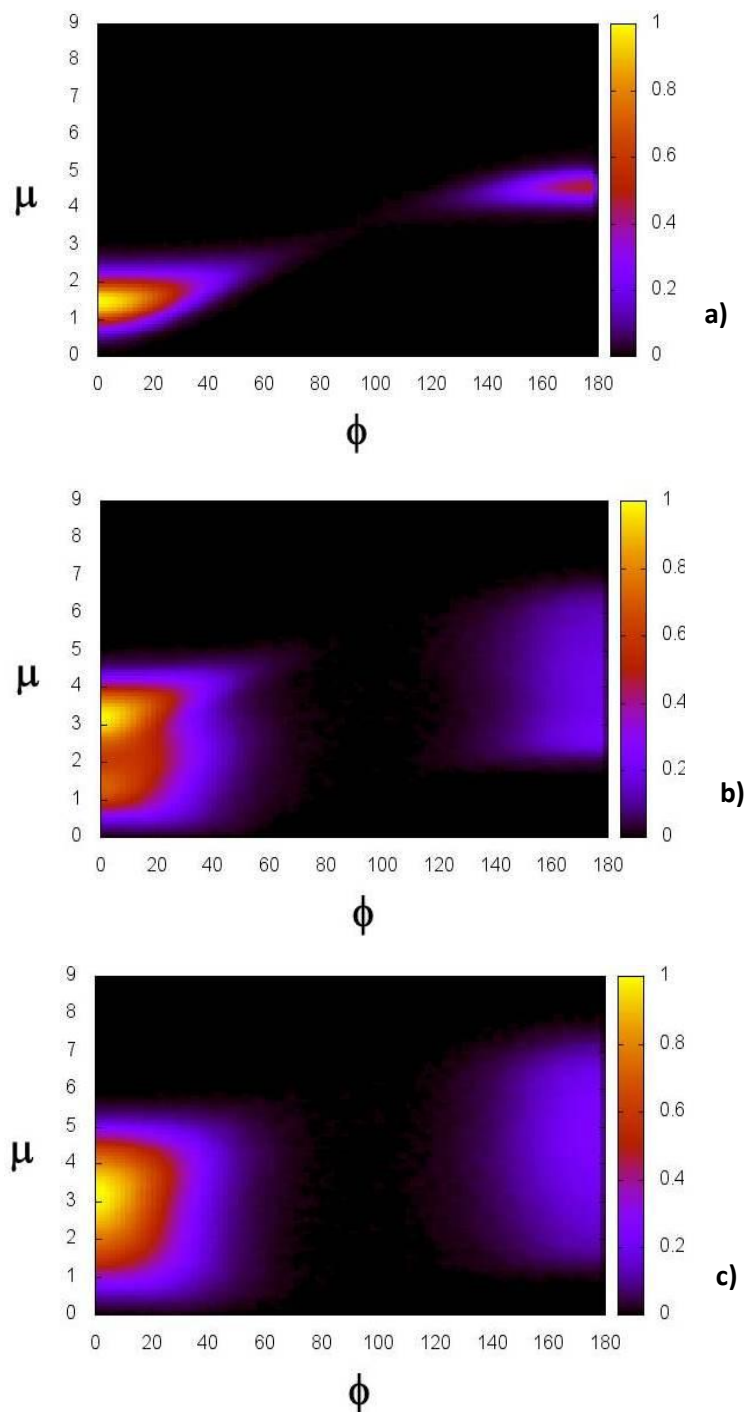


Figure 5.3. Cartes de niveau représentant la valeur du moment dipolaire (μ en Debye) en fonction de l'angle de torsion ϕ ($O=C-O-H$) en degré obtenues par simulation de dynamique moléculaire à $T = 500$ K pour l'ibuprofène (a), le flurbiprofène (b) et le kétoprofène (c).

5.1.3 Facteur de corrélation de Kirkwood G_k et constante diélectrique statique ϵ_s

Afin d'avoir accès aux informations sur la corrélation des moments dipolaires dans les liquides étudiés, nous avons calculé le facteur de corrélation de Kirkwood G_k , en utilisant la relation [282]:

$$G_k = \frac{\langle M^2 \rangle}{N\mu^2} = 1 + \frac{N-1}{\mu^2} \langle \bar{\mu}_i \cdot \bar{\mu}_j \rangle \quad (5.7)$$

où les moyennes des produits $\bar{\mu}_i \cdot \bar{\mu}_j$ sont effectuées pour différentes molécules ($i \neq j$) et les temps de calcul successifs. Le terme de fluctuation $\langle M^2 \rangle$ est cumulé au cours de la simulation ; comme, il converge lentement, cela nécessite plusieurs nanosecondes de temps de simulation [18]. Lorsque le facteur de corrélation de Kirkwood est égal à l'unité ($G_k = 1$), les orientations des dipôles moléculaires sont désordonnées, sans corrélation. Le cas $G_k \neq 1$, correspond à des corrélations parallèles si $G_k > 1$ et antiparallèles si $G_k < 1$ [282].

Les valeurs du facteur de corrélation de Kirkwood G_k obtenues pour chaque système sont listées et représentées respectivement dans le tableau 5.3 et figure 5.4, en fonction de la température. Les précédents résultats de simulations de G_k pour l'ibuprofène racémique [18] sont aussi listés, à titre comparatif.

Tableau 5.3 Facteur de corrélation de Kirkwood G_k de l'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène, obtenus dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température. Les données de l'ibuprofène racémique obtenues par une précédente simulation de DM [18] sont également illustrées. La valeur standard de la déviation G_k est environ ± 0.1 . Elle est déterminée à partir des calculs de G_k sur plusieurs blocs de simulation de 20 ns. (voir tableaux 3.2, 3.3 et 3.4 pour les temps de simulation).

Température	Ibuprofène		Flurbiprofène	Kétoprofène
	G_k	G_k [18]	G_k	G_k
500 K	0.99	1.03	1.08	1.16
450 K	0.97	0.99	1.04	1.17
400 K	0.93	0.98	1.03	1.12
380 K	0.92	0.92	0.93	1.13
360 K	0.88	0.94	0.90	1.01

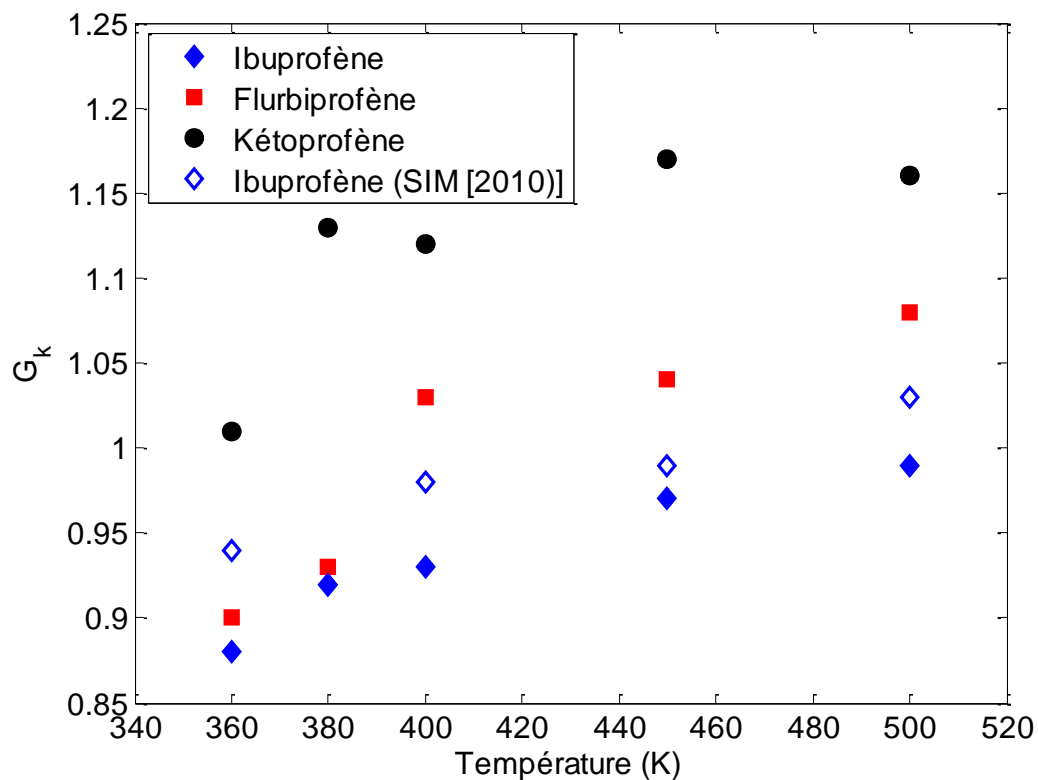


Figure 5.4 : Facteur de corrélation de Kirkwood G_k de l'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène, obtenus dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température. Les données de l'ibuprofène racémique obtenues par une précédente simulation de DM [18] sont également illustrées. Le terme simulation est abrégé par SIM.

Pour l'ibuprofène, les valeurs de G_k sont inférieures à 1 et décroissent avec la diminution de la température, montrant un couplage de plus en plus antiparallèle des dipôles. Ceci correspond à une différence significative du comportement diélectrique de l'ibuprofène, comparativement à celui observé dans certains alcools monohydroxylés pour lesquels le facteur de corrélation de Kirkwood G_k reste supérieur à 1. Des valeurs d'environ $G_k \approx 3$ ont été rapportées [24, 26, 292, 296]. Il convient de mentionner, que les résultats obtenus pour G_k en utilisant les molécules de (S) ibuprofène sont en parfait accord avec les résultats précédemment rapportés par Affouard et Correia [18] pour l'ibuprofène racémique (RS). Ce résultat suggère à nouveau des propriétés analogues pour le liquide composé d'un mélange racémique de deux énantiomères R et S et le liquide composé de l'énantiomère S pur.

Pour le flurbiprofène, on obtient une valeur proche de 1 aux températures élevées, suggérant des orientations dipolaires aléatoires. Cependant, aux faibles températures, il est à noter qu'une valeur sensiblement inférieure à 1 est obtenue de manière similaire à la molécule d'ibuprofène. Contrairement à ce qu'on observe pour les deux précédents liquides, les valeurs

de G_k pour le kétoprofène sont supérieures à 1 pour toutes les températures étudiées dans ce travail. Un facteur de corrélation de Kirkwood supérieur à 1 est souvent interprété comme la capacité des liquides à liaisons hydrogène à former des multimères ayant des orientations des dipôles parallèles [231]. Pour le kétoprofène, ces valeurs de G_k ($G_k > 1$ même pour les températures plus basses) sont particulièrement cohérentes avec des structures d'agrégats plutôt en chaîne qu'en dimères cycliques (voir figure 4.10 dans le chapitre 4).

Par ailleurs, les valeurs décroissantes de G_k ($G_k < 1$ pour les températures plus basses) de l'ibuprofène et du flurbiprofène suggèrent l'existence de petits multimères tels que les dimères cycliques et trimères avec des dipôles ayant des orientations antiparallèles comme observé dans certains alcools secondaires [297]. Ces faibles valeurs obtenues sont en particulièrement bon accord avec les structures d'agrégats formés par liaisons hydrogène (structure dimères cycliques) [6, 74].

En spectroscopie de relaxation diélectrique, l'intensité du pic de relaxation peut être estimée à partir de la relation de Onsager-Kirkwood-Frohlich [5, 282, 283, 288]:

$$\Delta\varepsilon = \frac{1}{3\varepsilon_0} G_k F \frac{\mu_0^2 N}{k_B T V} \quad (5.8)$$

où $\Delta\varepsilon = \varepsilon_s - \varepsilon_\infty$, ε_0 est la permittivité du vide, μ_0 le moment dipolaire dans le vide, N le nombre de molécules impliquées dans la relaxation, V le volume et $F \approx 1$ le facteur d'Onsager.

Le calcul des constantes diélectriques statiques ε_s offrent une possibilité intéressante de comparaison directe avec les données expérimentales (voir chapitre 3, section 3.2.2 pour le détail des calculs). Celles ci obtenues en fonction de la température sont représentées dans le tableau 5.4 et figure 5.5 pour l'ibuprofène, le flurbiprofène, et le kétoprofène. Sur cette même figure, les données expérimentales [4, 6, 70, 298] relatives aux trois systèmes sont également représentées, ainsi qu'une donnée sur l'ibuprofène racémique obtenue dans une précédente étude de simulation par DM [18].

La figure 5.5 montre que la valeur de ε_s et sa dépendance en température sont bien reproduites par simulation par dynamique moléculaire pour les trois systèmes étudiés. À $T = 360$ K, la valeur de la permittivité statique $\varepsilon_s = 1.92$, obtenue pour l'ibuprofène, est en accord avec la valeur expérimentale $\varepsilon_s = 2.65$ rapportée à $T = 274$ K par Brás et al. [4], ainsi que par Johari et al. [70]. La constante diélectrique, $\varepsilon_s = 1.90$ obtenue à $T = 380$ K, est aussi en parfait accord avec celle obtenue par Affouard et Correia $\varepsilon_s = 2.05$ à $T = 360$ K [18], calculée

à partir de simulation de dynamique moléculaire de l'ibuprofène racémique. Ce résultat révèle la similarité entre un liquide composé uniquement de molécules d'énantiomère S et d'un mélange racémique RS (voir section 5.4). Cette similarité sera aussi confirmée pour le facteur de Kirkwood, voir section suivante. Pour le flurbiprofène, la valeur $\epsilon_s = 2.77$ obtenue aussi à $T = 380$ K est en accord avec la valeur $\epsilon_s = 3.22$ rapportée expérimentalement par Rodrigues et al. à $T = 372$ K [6]. Pour le kétoprofène, la valeur $\epsilon_s = 3.74$ obtenue aussi à $T = 360$ K est également compatible avec la valeur expérimentale 10.0 rapportée dans [299] à $T = 298$ K puisqu'on s'attend à une diminution de ϵ_s quand la température croît. En effet, expérimentalement, pour la plupart des liquides, la permittivité statique diminue lorsque la température augmente, en raison de l'agitation thermique qui réduit la capacité des dipôles à s'orienter sous l'effet d'un champ électrique [57, 282, 283, 288].

La permittivité statique ϵ_s dépend principalement de trois paramètres (voir équation 5.8) : μ_0 le moment dipolaire individuel de chaque molécule (voir section 5.1.2), le facteur de Kirkwood G_k et la température T . À chaque température on observe clairement sur la figure 5.5 que la valeur de ϵ_s suit l'ordre décroissant : kétoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, en bon accord avec les valeurs de moment dipolaire et du facteur de Kirkwood (voir tableaux 5.2 et 5.3).

Tableau 5.4 Constantes diélectriques statistiques ϵ_s de l'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température. La valeur standard de la déviation ϵ_s est environ ± 0.1 .

Molécules	Ibuprofène	Flurbiprofène	Kétoprofène
Température (K)	ϵ_s	ϵ_s	ϵ_s
500	1.80	2.47	2.99
450	1.82	2.59	3.29
400	1.87	2.86	3.46
380	1.90	2.77	3.61
360	1.92	2.79	3.74

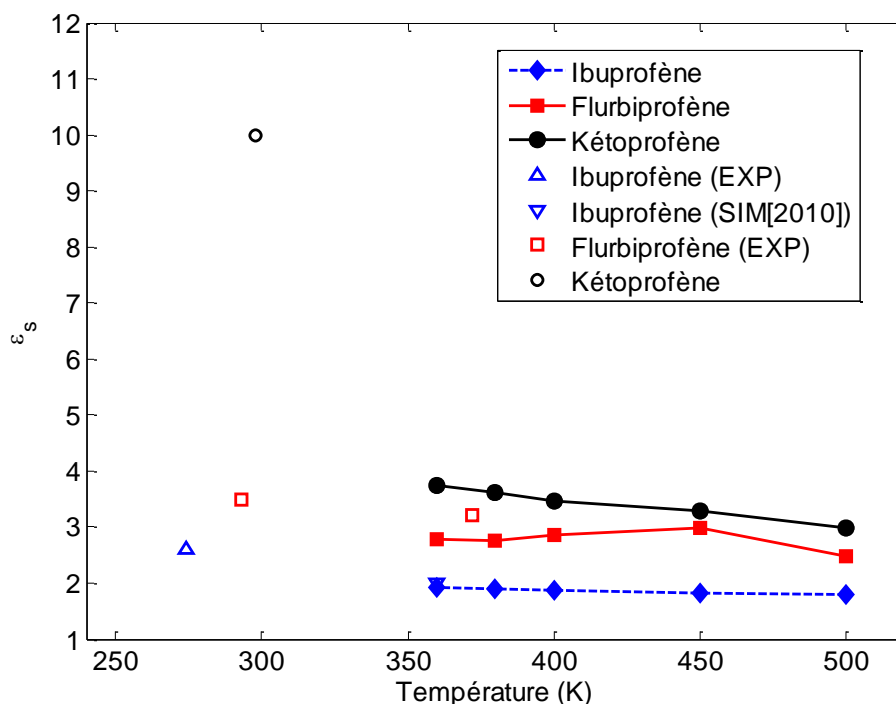


Figure 5.5 : Constantes diélectriques statistiques ϵ_s de l'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température. Les données expérimentales de l'ibuprofène [4, 70], du flurbiprofène [6, 299] et du kétoprofène [298] sont également représentées, ainsi qu'une donnée de l'ibuprofène racémique obtenue dans une précédente simulation de DM [18].

On peut aussi noter pour les trois systèmes une augmentation de la constante diélectrique statique ϵ_s lorsque la température diminue. Une partie de ce comportement peut être expliqué par un effet de température $1/T$ trivial (voir équation 5.8). Cependant des différences de tendances concernant l'évolution en fonction de la température sont observées pour les différents systèmes qui peuvent aussi être expliquées à partir du produit $G_k \times \mu_0^2$. En effet, ce produit suit une tendance croissante : ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène. La permittivité statique croît donc de façon plus importante pour le kétoprofène. Ces résultats sont donc en bon adéquation avec les organisations moléculaires différentes des profènes mise en évidence dans la section précédente. En effet, on a pu montrer que le pourcentage de structures cycliques suivait la tendance décroissante (voir figure 4.14) de l'ibuprofène au kétoprofène.

Une faible intensité de pic de Debye comme on l'observe dans l'ibuprofène et le flurbiprofène (voir figure 2.15 et 2.18) peut donc être naturellement liée aux faibles facteurs de corrélation de Kirkwood. Cet argument est souvent utilisé pour les alcools primaires présentant dans certaines conditions un pic de Debye peu intense. Ceci est observé lors d'une dilution dans des solvants non polaires. Par exemple, quand le n-pentanol est dilué dans

le tétrachlorométhane (CCl_4) [300], l'amplitude du pic de Debye basse fréquence diminue fortement. Une inversion de l'intensité relative des deux pics de relaxation Debye et α est même observée pour une dilution importante en CCl_4 . Les mêmes caractéristiques sont observées pour les solutions de n-butanol/n-bromobutane [153]. Elles sont interprétées comme la rupture de chaînes longues et la formation de petits multimères avec dipôles antiparallèles compatibles avec le facteur de corrélation de Kirkwood déterminé $G_k < 1$ [153]. Les investigations sur les mélanges de 2-éthyl-1-hexanol avec alcanes non polaires à différentes concentrations, révèlent la même tendance [26, 301]. Similairement à des effets de dilution, des propriétés d'encombrement stérique du groupe OH dans les molécules de formes similaires, peuvent également donner lieu à de faibles valeurs de G_k . Les liquides avec le groupe OH stériquement contraint, tel que 4-méthyl-2-pentanol, montrent différentes structures cycliques avec une faible valeur de G_k et un faible pic de type Debye [302]. Le remplacement d'un atome de H par un groupe phényle, dans la molécule du 1-propanol ou 1-éthanol, crée un encombrement stérique et empêche les liaisons hydrogène intermoléculaires. Cette modification entraîne la disparition des effets de relaxation diélectriques des associations à liaisons hydrogène, et le processus de relaxation de type Debye qui se produit dans le 1-propanol ou dans le 1-éthanol n'est pas présent dans le 1-phényl-1-propanol ou le 2-phényl-1-éthanol [23, 302].

Ces résultats montrent l'intérêt de la simulation pour la détermination du facteur de corrélation de Kirkwood G_k , un paramètre qui est difficilement accessible par des techniques de spectroscopie de relaxation diélectrique [4, 6, 61].

5.2 Propriétés dynamiques

Dans cette partie, nous discutons des propriétés dynamiques des profènes étudiés à l'aide de trois types de fonctions : $\phi_M(t)$ la fonction d'autocorrélation du moment dipolaire total défini dans l'équation (5.9) (directement liée à la permittivité ε^* mesurée par spectroscopie de relaxation diélectrique), $\phi_\mu(t)$ et $\phi_{OH}(t)$. $\phi_\mu(t)$ est la fonction d'autocorrélation des moments dipolaires individuels de chaque molécule moyennée sur l'ensemble des molécules dans chaque système et $\phi_{OH}(t)$ est la fonction d'autocorrélation du dipôle lié au groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique. Cette dernière permet de caractériser uniquement la réponse dipolaire du groupe carboxylique qui porte l'essentiel de la polarité des molécules de profènes [18, 295]. $\phi_M(t)$ permet de sonder la

dynamique collective des dipôles, tandis que $\phi_\mu(t)$ permet d'en sonder la dynamique individuelle. La fonction d'autocorrélation des moments dipolaires individuels de chaque molécule moyennée sur l'ensemble des molécules, $\phi_\mu(t)$ a été calculée à partir de l'équation :

$$\phi_\mu(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\langle \vec{\mu}_i(t) \cdot \vec{\mu}_i(0) \rangle}{\langle \mu_i^2(0) \rangle} \quad (5.9)$$

où $\vec{\mu}_i(t)$ est le moment dipolaire de la molécule i à l'instant t . La fonction d'autocorrélation pour le dipôle du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique, $\phi_{OH}(t)$ est définie par l'équation :

$$\phi_{OH}(t) = \frac{\langle \vec{\mu}_{OH}(t) \vec{\mu}_{OH}(0) \rangle}{\langle \mu_{OH}^2(0) \rangle} \quad (5.10)$$

où $\vec{\mu}_{OH}$ est obtenue à partir de :

$$\vec{\mu}_{OH}(t) = \sum_{\alpha=1}^4 q_\alpha \vec{r}_\alpha(t) \quad (5.11)$$

où $\alpha = 1, \dots, 4$, porte sur les 4 atomes du groupe carboxylique (O=C-O-H) et $\vec{r}_\alpha(t)$ désigne leur position dans le repère du groupe carboxylique (voir figure 5.6). À l'aide d'un calcul géométrique élémentaire, on peut montrer que la fonction d'autocorrélation $\phi_{OH}(t)$ est égale à :

$$\phi_{OH}(t) = \frac{\langle \vec{\mu}_{OH}(t) \vec{\mu}_{OH}(0) \rangle}{\langle \mu_{OH}^2(0) \rangle} = \frac{A + B \langle \cos(\phi(t) - \phi(0)) \rangle}{A + B} \quad (5.12)$$

où A et B sont des constantes indépendantes du temps et $\langle \cos(\phi(t) - \phi(0)) \rangle$ est la fonction d'autocorrélation de l'angle de torsion ϕ du groupe carboxylique O=C-O-H (voir figure 5.6). La réponse temporelle dipolaire du groupe O=C-O-H est donc fonction uniquement d'un seul degré de liberté, l'angle dièdre ϕ .

Le pic de Debye de l'ibuprofène et du flurbiprofène [6, 18, 74] est observé en relaxation diélectrique une à deux décades plus bas en fréquence que le pic α et possède une faible intensité (1/10 de l'intensité du pic α).

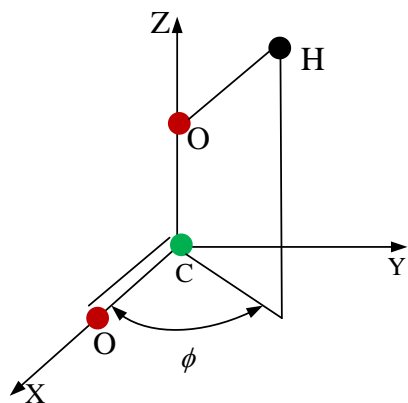


Figure 5.6: Représentation schématique du mouvement du groupe OH dans un repère fixe. ϕ est l'angle dièdre du groupe carboxylique.

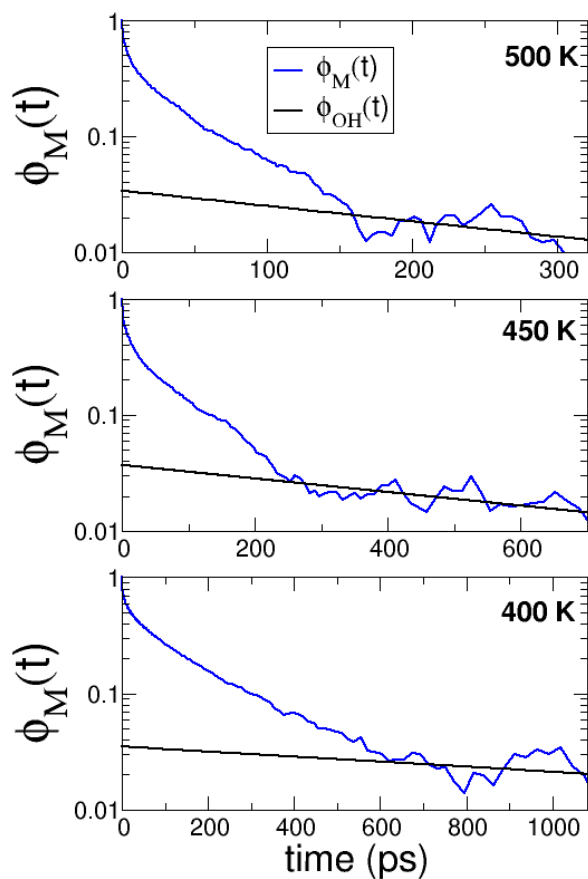


Figure 5.7 : Représentation des fonctions $\phi_M(t)$ et $\phi_{OH}(t)$ en échelle logarithmique sur l'axe des ordonnées afin d'améliorer la détection du processus Debye dans la partie bruitée aux temps longs de $\phi_M(t)$. La fonction $\phi_{OH}(t)$ a été rééchelonnée par un facteur d'amplitude d'environ 0.03.

Il doit donc être recherché aux temps longs sur la fonction $\phi_M(t)$ donc dans la queue de la fonction, malheureusement très bruitée (voir figure 5.7 et 5.8). C'est un travail ardu. On réalise cependant que la majeure partie de la réponse diélectrique provient du groupe O=C-O-H d'où l'intérêt du calcul de $\phi_{OH}(t)$. La figure 5.7 représente les fonctions $\phi_M(t)$ et $\phi_{OH}(t)$ en échelle logarithmique sur l'axe des ordonnées pour quelques températures. Elle met en évidence la présence de la dynamique $\phi_{OH}(t)$ dans la queue de la fonction $\phi_M(t)$.

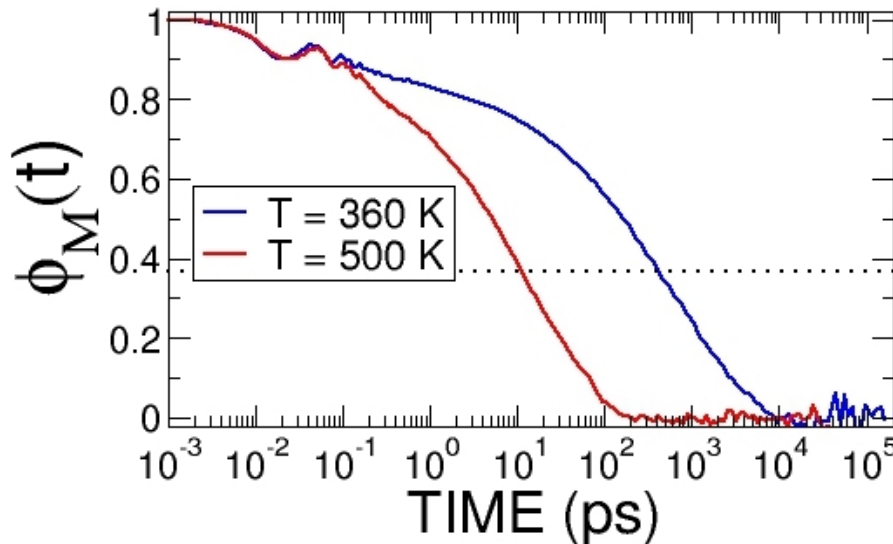


Figure 5.8: Fonction d'autocorrélation du moment dipolaire total $\phi_M(t)$ de l'ibuprofène à deux différentes températures. D'après [18]

Temps courts – comportement général des fonctions $\phi_M(t)$

La figure 5.8 représente un exemple de fonction $\phi_M(t)$ obtenue pour l'ibuprofène racémique à deux températures [230]. Le même comportement est observé pour toutes les températures, et pour les trois liquides. Ce comportement correspond au comportement classique attendu pour un liquide formateur de verre. Aux temps très courts (< 1 ps), une première décroissance de $\phi_M(t)$ est observée suivie d'une petite oscillation. Cette première décroissance très peu dépendante de la température correspond au régime balistique et à la dynamique vibrationnelle. Pour des temps plus longs, la fonction temporelle de $\phi_M(t)$ ralentit fortement et une relaxation en deux temps dite $\alpha - \beta$, bien décrite dans les théories de couplage de modes (MCT) [303] apparaît, comme prévu pour les liquides formateurs de verre [304, 305]. Nous ne discuterons par la suite, que de la dynamique aux temps supérieurs à 1 ps plus sensible à la température.

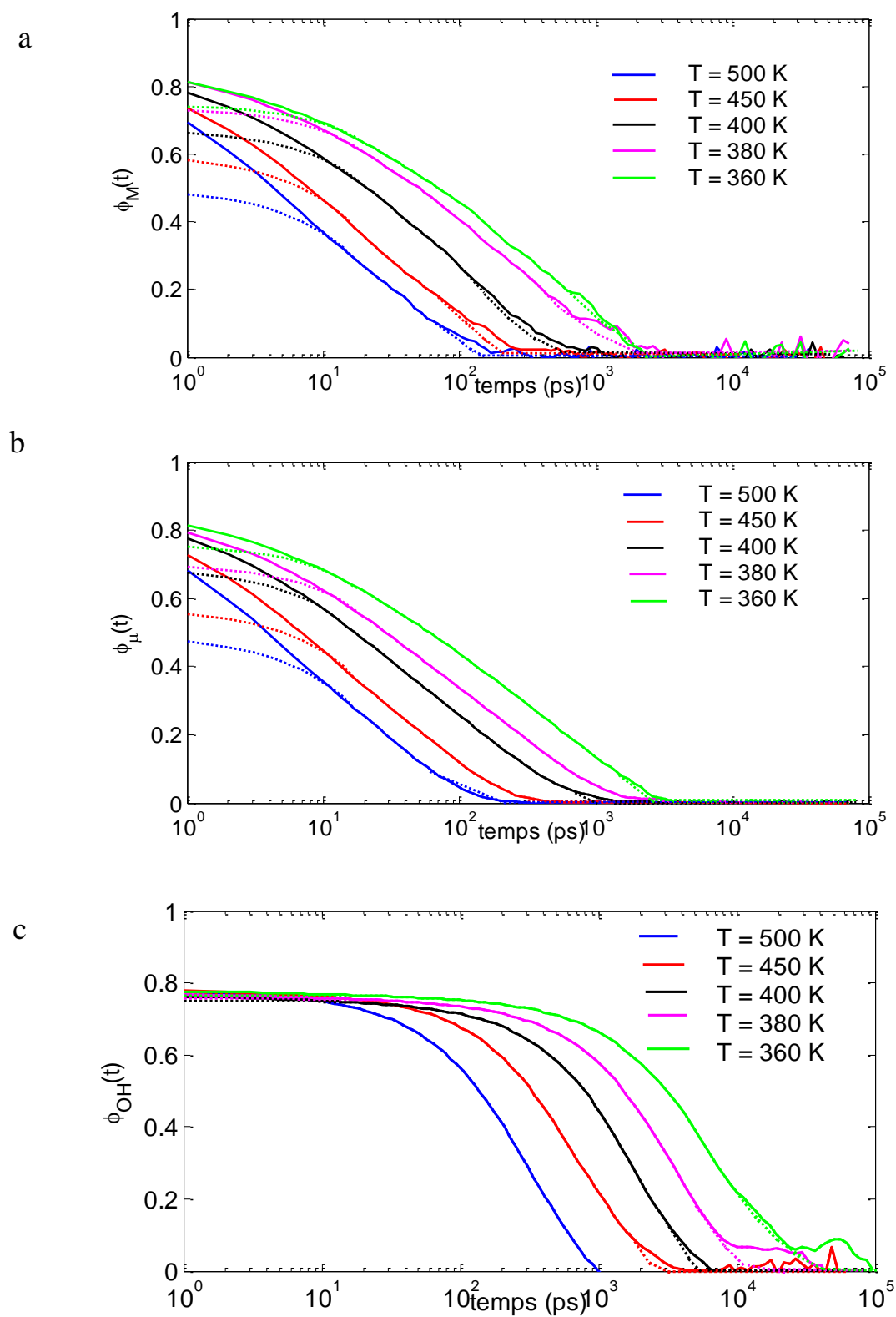


Figure 5.9 : Fonctions d'autocorrélation de l'ibuprofène, en fonction du temps. (a) Moment dipolaire total $\phi_M(t)$, (b) Moment dipolaire individuel $\phi_\mu(t)$, et (c) dipôle du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique $\phi_{OH}(t)$. Les fits respectifs de chaque courbe sont en pointillés.

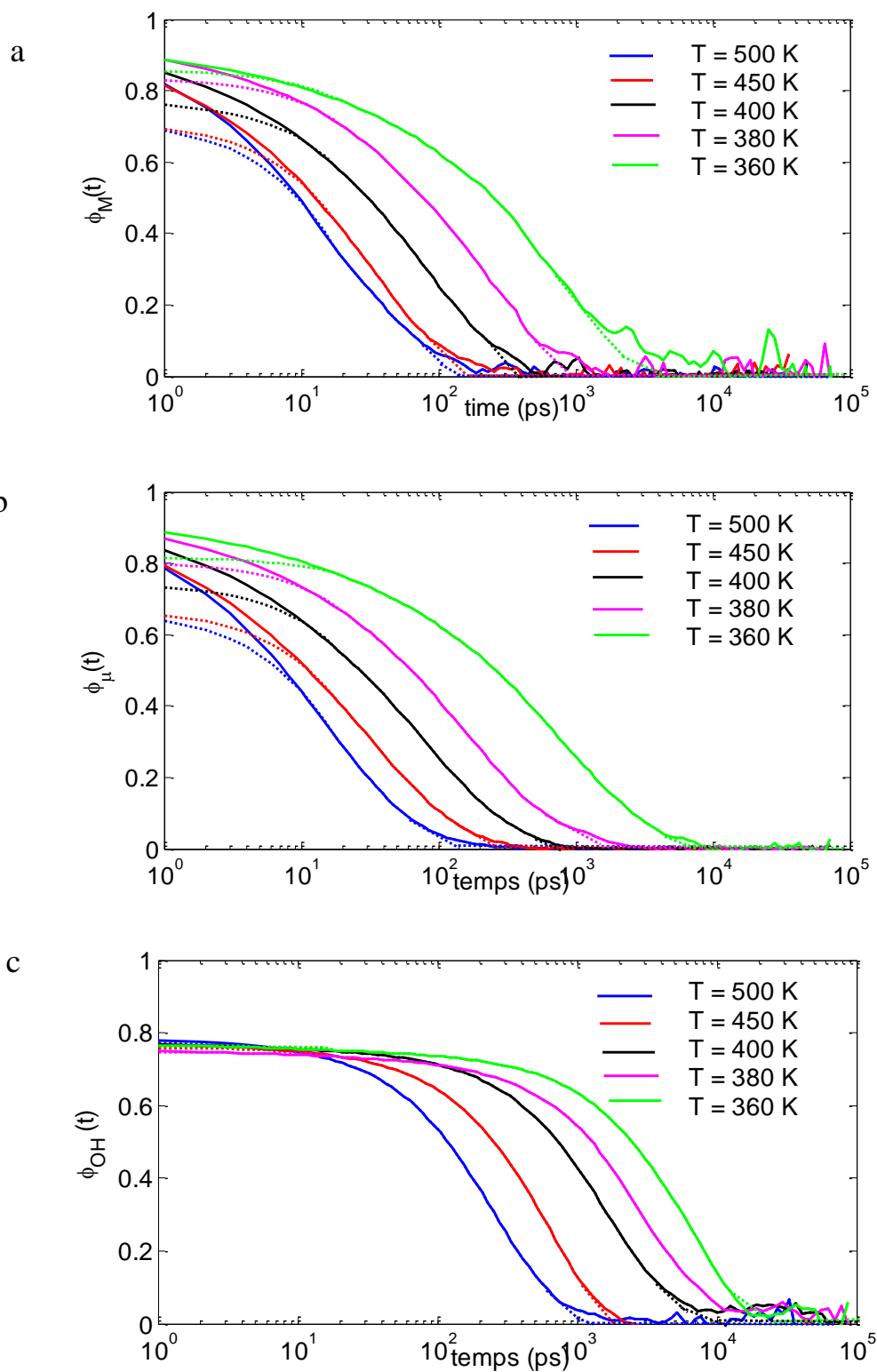


Figure 5.10 : Fonctions d'autocorrélation du flurbiprofène, en fonction du temps. (a) Moment dipolaire total $\phi_M(t)$, (b) Moment dipolaire individuel $\phi_\mu(t)$, et (c) dipôle du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique $\phi_{OH}(t)$. Les fits respectifs de chaque courbe sont en pointillés.

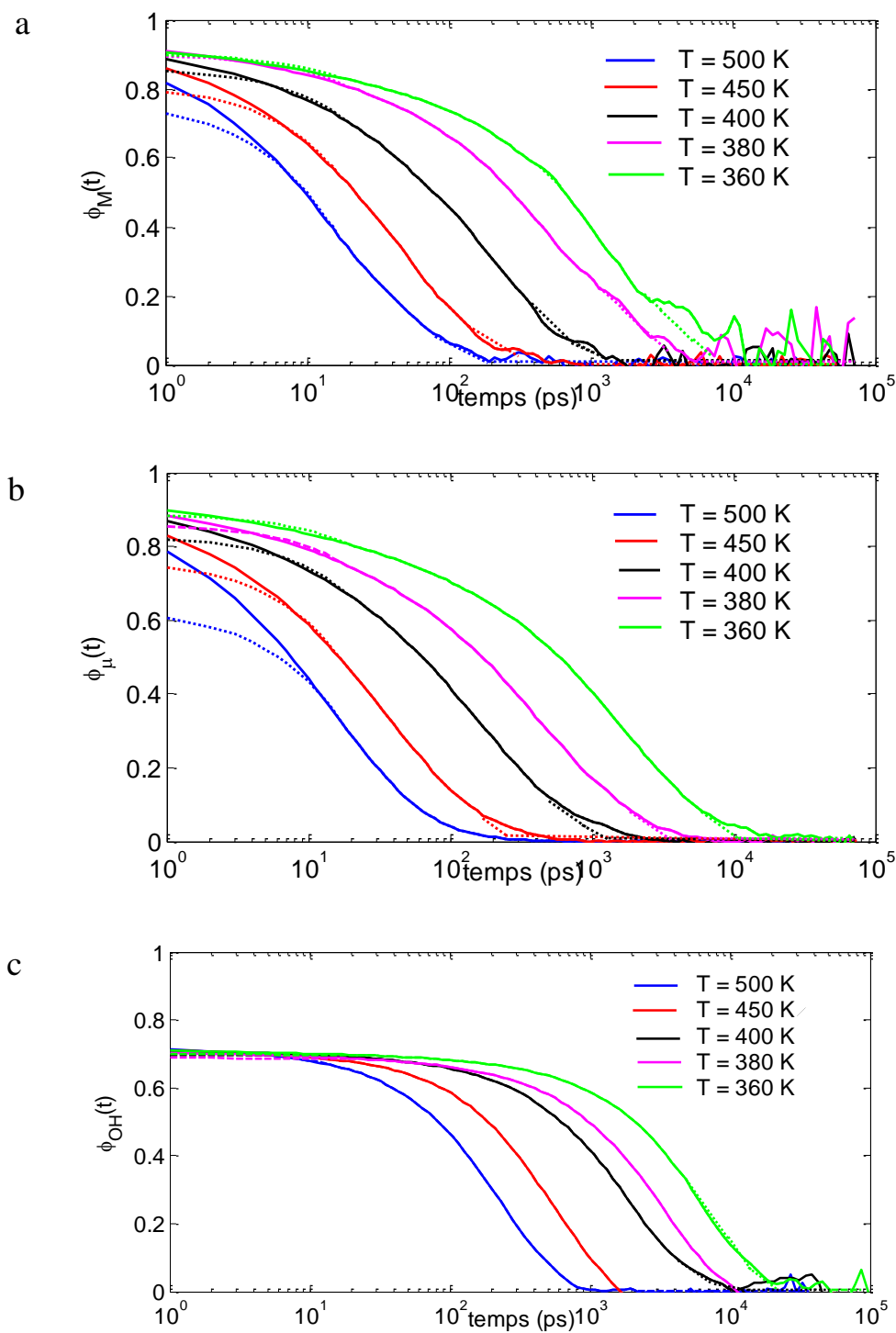


Figure 5.11 : Fonctions d'autocorrélation du kétoprofène en fonction du temps. (a) Moment dipolaire total $\phi_M(t)$, (b) Moment dipolaire individuel $\phi_\mu(t)$, et (c) dipôle du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique $\phi_{OH}(t)$. Les fits respectifs de chaque courbe sont en pointillés.

Les figures 5.9, 5.10 et 5.11, respectivement, montrent, en fonction du temps, les fonctions d'autocorrélation $\phi_M(t)$, $\phi_\mu(t)$ et $\phi_{OH}(t)$ obtenues pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène à différentes températures.

Ces figures montrent que $\phi_M(t)$ et $\phi_\mu(t)$ se comportent sensiblement de la même manière pour les trois liquides, à tous les instants. Ce résultat est contraire au comportement classiquement observé dans les alcools primaires où $\phi_M(t)$ domine $\phi_\mu(t)$ aux temps longs [231, 300]. On peut expliquer cette différence en montrant que les fonctions $\phi_M(t)$ et $\phi_\mu(t)$ sont en fait dépendantes l'une de l'autre via la relation :

$$\phi_M(t) = \frac{1}{G_k} \phi_\mu(t) + \left(1 - \frac{1}{G_k}\right) \phi_{dist}(t) \quad (5.13)$$

où G_k est le facteur de corrélation de Kirkwood déterminé précédemment dans la section 5.1.3 et $\phi_{dis}(t) = \langle \bar{\mu}_i(t) \cdot \bar{\mu}_j(0) \rangle / \langle \bar{\mu}_i(0) \cdot \bar{\mu}_j(0) \rangle$ représente la fonction de corrélation entre dipôles distincts pour laquelle les moyennes du produit ($\langle \rangle$) sont effectuées pour différentes molécules ($i \neq j$). La relation 5.13 montre que le comportement de $\phi_M(t)$ diffère de celui $\phi_\mu(t)$ en raison de la présence de termes croisés ($i \neq j$) et d'une pondération due au facteur de corrélation de Kirkwood G_k .

En utilisant les valeurs du facteur de corrélation de Kirkwood $G_k \approx 1$ reportées dans le tableau 5.3 en préfacteurs de $\phi_\mu(t)$ et $\phi_{dis}(t)$ dans l'équation 5.13, on confirme que pour les trois profènes, le comportement de la fonction d'autocorrélation du moment dipolaire total $\phi_M(t)$ est principalement dominé par la fonction d'autocorrélation des moments dipolaires individuels $\phi_\mu(t)$. Dans les cas des alcools primaires pour lesquels des valeurs de $G_k \approx 3$ sont reportées [24, 26, 292, 296], on observe un effet inverse où $\phi_{dis}(t)$ domine. Cette tendance est donc compatible avec l'absence pour les profènes de dynamiques collectives aux temps longs associées à des arrangements linéaires de nombreuses molécules par liaisons hydrogène comme on l'observe dans les alcools (voir les tailles d'agrégats reportées dans le chapitre 4 figure 4.4 par exemple).

Les deux fonctions $\phi_M(t)$ et $\phi_\mu(t)$ ont été respectivement ajustées avec une loi classique en exponentielle étirée utilisée pour les liquides formateurs de verre [18]: $A \exp\left[-(t/\tau_M)^{\beta_M}\right]$ et $B \exp\left[-(t/\tau_\mu)^{\beta_\mu}\right]$. Ces ajustements permettent d'estimer : les temps

caractéristiques de relaxation τ_M et τ_μ , les exposants des exponentielles étirées β_M et β_μ et les amplitudes maximales A et B de la relaxation α . Par la suite, nous nous intéresserons pas au comportement de A et B .

Les exposants des exponentielles étirées β_M et β_μ obtenues dans ce travail, ainsi que les données expérimentales pour les trois profènes [4, 6, 61, 75] sont résumées dans le tableau 5.5.

Tableau 5.5 : Comparaison entre les exposants des exponentielles étirées calculés pur l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène avec les valeurs expérimentales. Les valeurs des exposants β augmentent légèrement avec la température comme attendu dans certains modèles décrivant la mobilité des liquides vitrifiables [88] et on a indiqué ici l'intervalle de variation.

Molécule	β_μ	β_M	β_{KWW} (Expériences)
Ibuprofène	[0.48-0.49]	[0.51-0.53]	0.52 [4], 0.55 [285]
Flurbiprofène	[0.47-0.50]	[0.50-0.53]	0.52 [6]
Kétoprofène	[0.64-0.65]	[0.67-0.71]	0.71 [61]

Ce tableau montre un bon accord entre les valeurs trouvées dans nos simulations et les données expérimentales obtenues par Brás et al. [4] et Adrjanowicz et al. [285], pour l'ibuprofène racémique, Rodrigues et al. [6], pour le flurbiprofène et Sailaja et al. [61] pour le kétoprofène. Une nette similitude est observée pour les valeurs de l'ibuprofène et du flurbiprofène contrairement à celles du kétoprofène. Cette différence en comportement est bien reproduite par simulation et sera discutée à la fin de cette section pour fournir une tentative d'explication de la non observation du processus Debye dans le kétoprofène.

La fonction d'autocorrélation $\phi_{OH}(t)$ (équation 5.12) des dipôles du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique (figures 5.9c, 5.10c, 5.11c pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène respectivement), fournit une estimation du mouvement dipolaire résultant seulement du mouvement interne de torsion de la liaison O=C-O-H. Comme nous l'avons vu (section 5.1.2), le groupe carboxylique présente deux conformations avec des moments dipolaires nettement différents: une conformation cis ou *syn-périplanaire* équivalent à $\phi(O=C-O-H) = 0^\circ$ et une conformation trans ou *anti-périplanaire* où $\phi(O=C-O-H) = 180^\circ$. Le mouvement sondé au moyen de $\phi_{OH}(t)$ pourrait donc générer un mode actif du mouvement dipolaire qui aboutit une relaxation diélectrique [18].

Un point très important est de noter que ce mouvement dipolaire est loin d'être un mouvement libre. En raison des multiples possibilités d'associations par LHs illustrées au chapitre précédent, la conversion cis-trans interne du groupe $O=C-O-H$ est fortement couplée à la modification des structures linéaires / cycliques inter-moléculaires. Il est clair que les dimères cycliques (figure 5.12 droite) vont avoir tendance à inhiber cette conversion car deux liaisons hydrogène sont formées entre chaque groupe carboxylique qui bloquent cette rotation. Au contraire, les dimères ou trimères linéaires vont favoriser cette rotation en stabilisant l'isomère trans (voir figure 5.12 gauche). On verra par la suite que cette constatation peut être à l'origine des différences observées du kétoprofène par rapport à l'ibuprofène et le flurbiprofène.

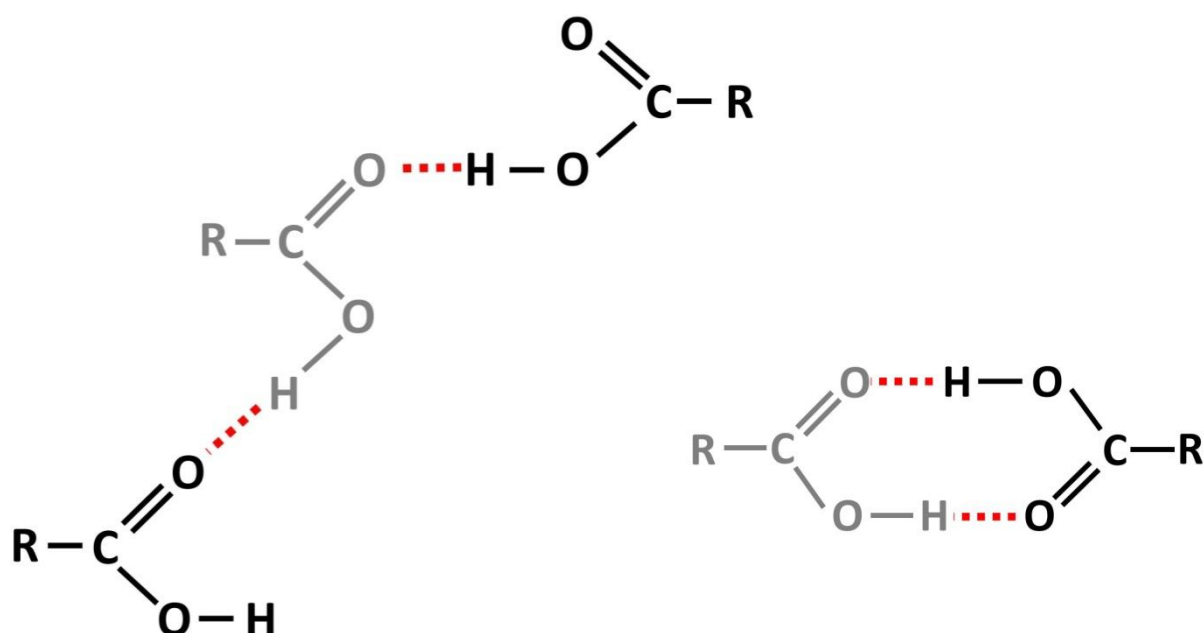


Figure 5.12: Représentation schématique d'associations de molécules de profènes. On a représenté seulement le groupe carboxylique $O=C-O-H$ pour plus de clareté. R représente le reste de la molécule. Les traits pointillés schématisent les liaisons hydrogène. À gauche, une association en trimère est représentée qui montre comment le conformère trans de la molécule centrale grisée peut être stabilisé. À droite, une association en dimère cyclique montre l'impossibilité pour la molécule de gauche (grisée) de conversion cis-trans.

Pour toutes les températures étudiées, les fonctions d'autocorrélation $\phi_{OH}(t)$ présentent une décroissance du type Debye, puisqu'elles peuvent être bien ajustées au moyen d'une loi exponentielle simple $C \exp(-t/\tau_{OH})$, comme il est observé dans l'ibuprofène [4, 75], l'ibuprofène méthylé [17] et le flurbiprofène [6]. Ces ajustements permettent d'estimer le temps caractéristique de relaxation τ_{OH} du groupe OH dans le repère moléculaire du groupe carboxylique ainsi que l'amplitude maximale C , trouvée ici constante du fait de la normalisation de $\phi_{OH}(t)$ par $\langle \mu_{OH}^2(0) \rangle$ (équation 5.10).

Les temps caractéristiques de relaxation τ_{μ} , τ_M et τ_{OH} obtenus pour chaque profène sont reportés dans le tableau 5.6. Sur les figures 5.13, 5.14 et 5.15, nous représentons dans un diagramme d'Arrhénius $\log \tau = f(1000/T)$, l'évolution des temps caractéristiques τ_M , τ_{μ} et τ_{OH} obtenus respectivement pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène. Les temps de relaxation issus de mesures de spectroscopie de relaxation diélectrique [4, 6, 61] pour le processus Debye et le processus α sont également inclus dans ces figures, pour la comparaison.

Tableau 5.6: Temps de relaxation τ_{μ} , τ_M et τ_{OH} extraits des fonctions d'autocorrélations dipolaires respectives pour chaque système. L'unité des temps de relaxation est la picoseconde.

T (K)	Ibuprofène			Flurbiprofène			Kétoprofène		
	τ_{μ}	τ_M	τ_{OH}	τ_{μ}	τ_M	τ_{OH}	τ_{μ}	τ_M	τ_{OH}
500	18	21	236	18	23	235	20	23	158
450	30	33	560	32	35	425	37	50	332
400	72	90	1323	75	83	1805	161	195	1183
380	129	176	2806	159	176	3062	400	614	2006
360	280	308	5342	553	681	6416	1268	1407	4204

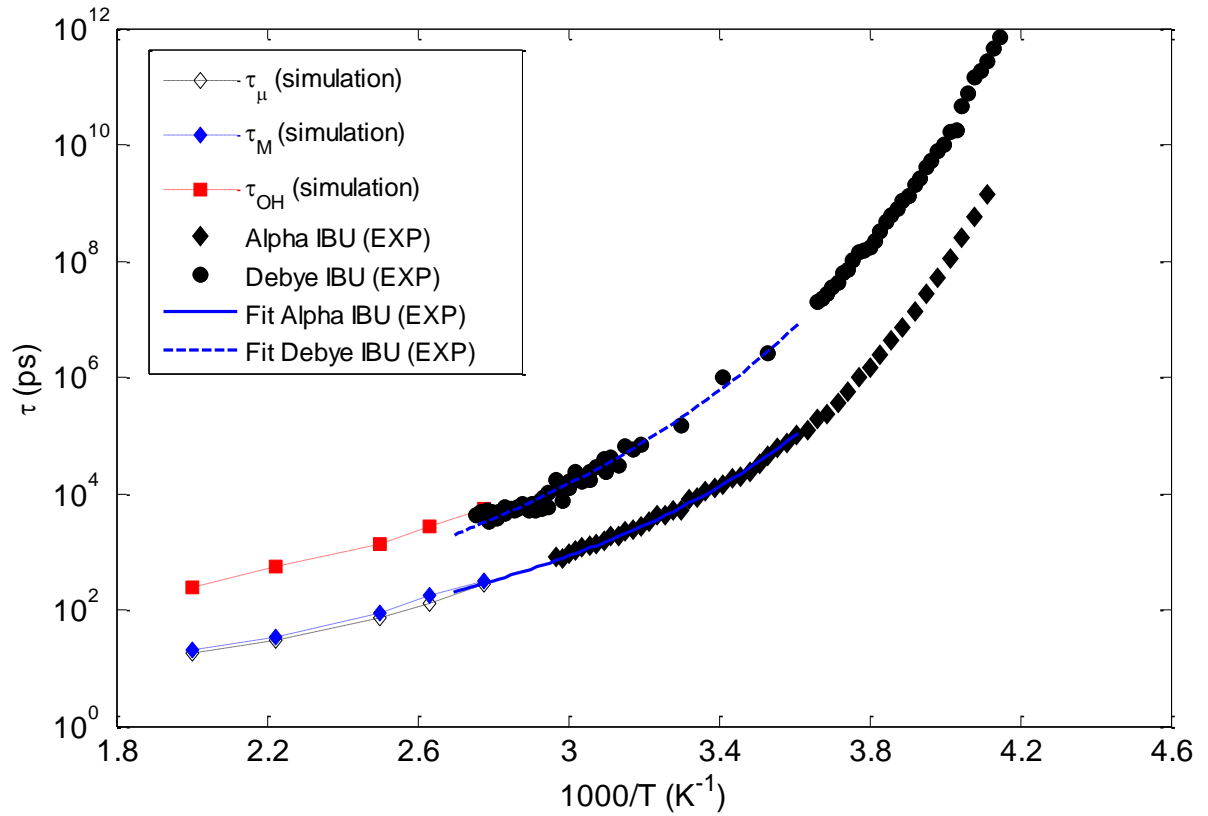


Figure 5.13 : Les temps caractéristiques de relaxations τ_{μ} , τ_M et τ_{OH} calculés dans la présente étude pour l'ibuprofène en fonction de la température. Les temps de relaxation ajustés sur une loi de type Vogel-Fulcher-Tamman (VFT) des données expérimentales de spectroscopie de relaxation diélectrique pour la relaxation α et le processus Debye, ainsi que les points expérimentaux, sont également indiqués pour comparaison [4]. L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique.

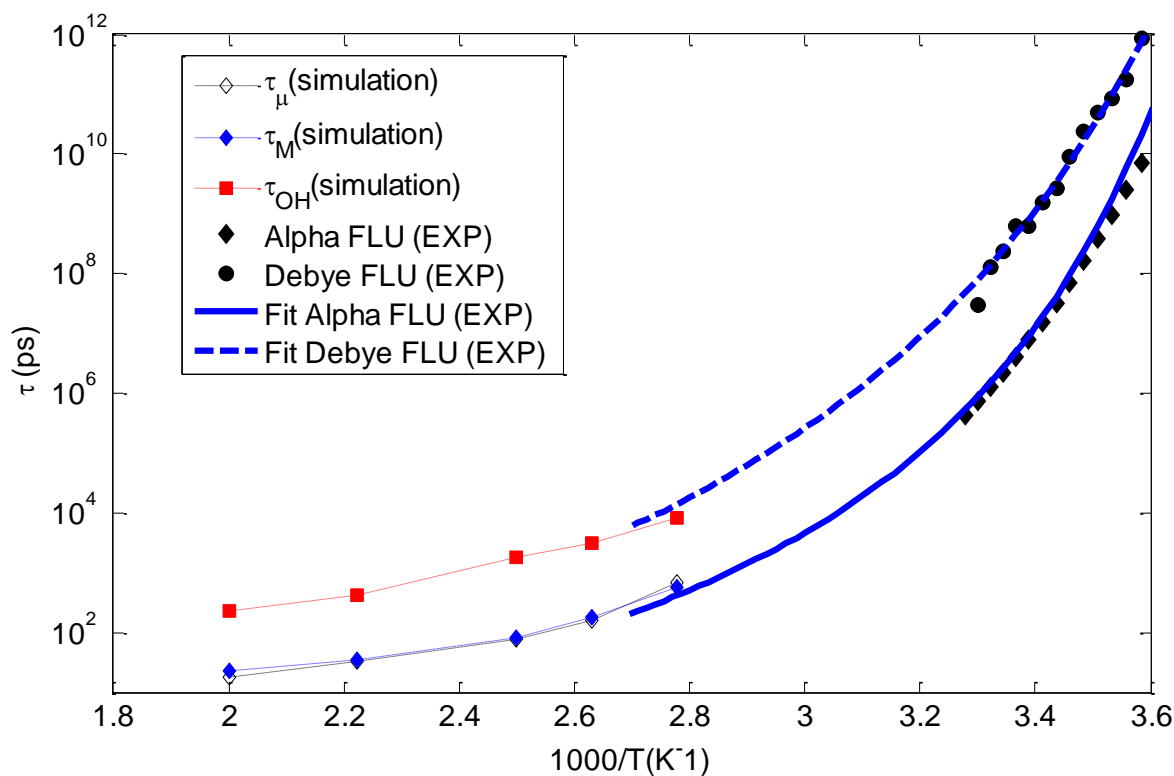


Figure 5.14 : Les temps caractéristiques de relaxations τ_μ , τ_M et τ_{OH} calculés dans la présente étude pour le flurbiprofène en fonction de la température. Les temps de relaxation ajustés sur une loi de type Vogel-Fulcher-Tamman (VFT) des données expérimentales de spectroscopie de relaxation diélectrique pour la relaxation α et le processus Debye, ainsi que les points expérimentaux, sont également indiqués pour comparaison [6, 306]. L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique.

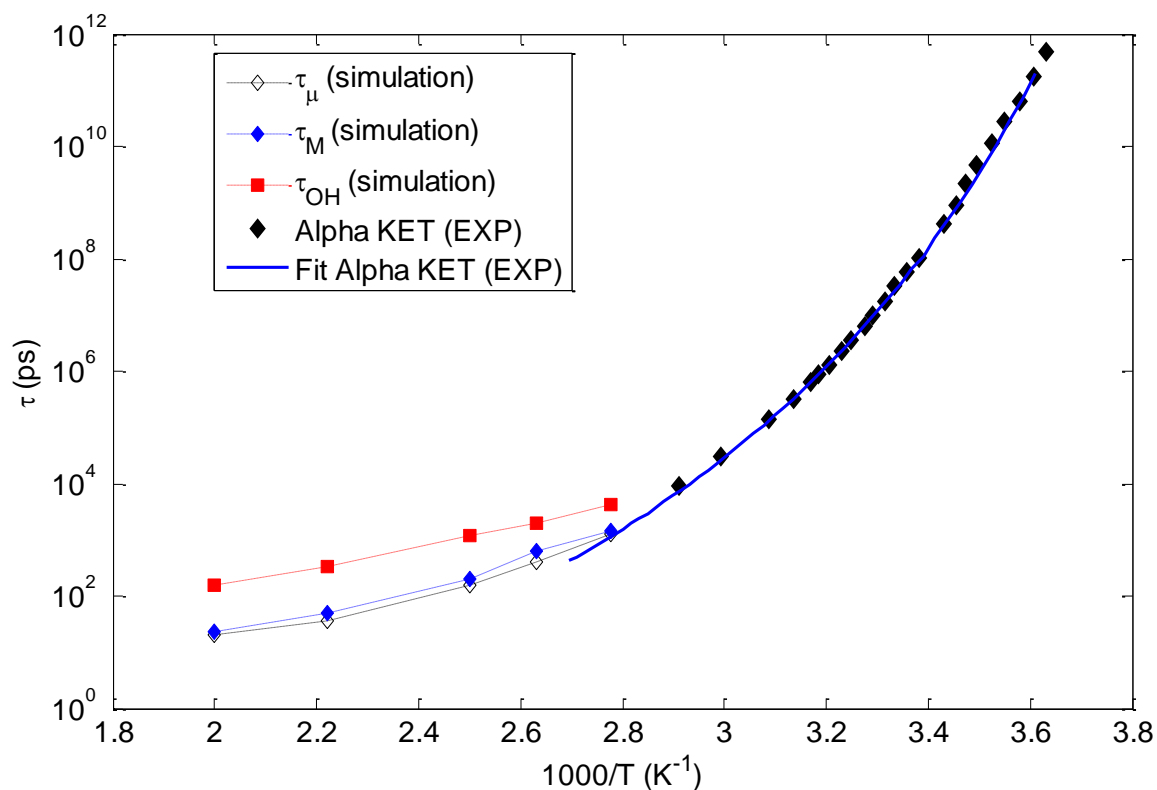


Figure 5.15 : Les temps caractéristiques de relaxations τ_{μ} , τ_M et τ_{OH} calculés dans la présente étude pour le kétoprofène en fonction de la température. Les temps de relaxation ajustés sur une loi de type Vogel-Fulcher-Tamman (VFT) des données expérimentales de spectroscopie de relaxation diélectrique pour la relaxation α ainsi que les points expérimentaux, sont également indiqués pour comparaison [61]. L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique.

De manière générale, le tableau 5.5 montre que τ_M est du même ordre de grandeur que τ_{μ} pour toutes les températures étudiées de manière cohérente avec la discussion faite ci-dessus entre le lien de ϕ_M et ϕ_{μ} .

Pour les liquides d'ibuprofène et de flurbiprofène, une même tendance est observée dans notre étude par simulation de dynamique moléculaire. Les figures 5.13 et 5.14 montrent que les temps caractéristiques (τ_{μ} , τ_M) et τ_{OH} déterminés à partir de nos simulations par dynamique moléculaire sont en bon accord respectivement avec les temps de relaxation du processus α et du processus Debye obtenus à partir des expériences de spectroscopie de relaxation diélectrique pour l'ibuprofène [4] et pour le flurbiprofène [6, 306] (voir aussi les

figures 2.16 et 2.19 des diagrammes d'Arrhénius expérimentaux) . Les deux processus sont séparés d'environ une décade dans le temps (ou en fréquence) et présentent une évolution parallèle - non -Arrhénienne - dans le domaine de température étudié très ressemblant à celui observé pour les alcools monohydroxylés (voir figure 1.8). On peut aussi noter une différence significative avec le cas du cyclohexane et ses dérivés (voir section 1.3 chapitre 1) et de l'ibuprofène méthylé [9] où des comportements Arrhéniens sont mis en évidence.

Si on considère cependant uniquement la plage des températures élevées de cette étude (500K, 450K), on peut extraire très grossièrement de l'évolution des temps caractéristiques τ_{OH} en fonction de la température pour les systèmes étudiés, (voir figures 5.13 et 5.14) une barrière d'activation effective d'environ 7.1 kcal/mol pour l'ibuprofène et 7.1 kcal/mol pour le flurbiprofène. Ces valeurs sont en accord avec les calculs du potentiel de force moyenne de la torsion O=C-O-H à partir desquels une barrière d'activation de l'ordre de 7,4 kcal/mol pour l'ibuprofène et de 7.1 kcal/mol pour le flurbiprofène ont été prévues (voir figure 5.2 section 5.1.2).

Ces résultats nous amènent donc à suggérer que le mouvement associé au changement de conformation cis-trans du groupe O=C-O-H pourrait être à l'origine du processus Debye détecté par spectroscopie de relaxation diélectrique dans l'ibuprofène et le flurbiprofène. Comme indiqué précédemment ce mouvement interne est intrinsèquement fortement couplé avec les associations intermoléculaires qui peuvent se former par liaisons liaison.

Pour le kétoprofène (voir figure 5.15), un comportement globalement assez différent est trouvé entre les données de simulations et de relaxation diélectrique. Les temps caractéristiques τ_{μ} , τ_M restent proches des temps expérimentaux de relaxation du processus α [61] mais avec une dépendance en température assez différente. On ne détecte pas non plus de processus Debye expérimentalement alors qu'il est observé par simulation. On peut cependant noter dans ce système, que les temps de relaxation (τ_{μ} , τ_M) et τ_{OH} déterminés à partir des simulations par dynamique moléculaire sont séparés par moins d'une décade dans le temps, et semblent converger lorsque la température diminue. Ce rapprochement entre les temps (τ_{μ} , τ_M) et τ_{OH} et en bon adéquation avec les organisation structurales observées. On a ainsi vu dans le chapitre précédent, que le kétoprofène forme moins de dimères cycliques par liaisons hydrogène (voir dans le chapitre 4 la figure 4.14 représentant le pourcentage dimères cyclique). Ces dimères cycliques ont en fait pour effet de stabiliser le conformère cis et ralentissent donc la dynamique de conversion cis-trans (voir ci-dessous figure 5.12). On

peut en effet remarquer que les temps caractéristiques τ_{OH} sont plus courts dans le kétoprofène que l'ibuprofène ou le flurbiprofène.

On pourrait donc émettre l'hypothèse que le processus Debye non détecté expérimentalement dans le kétoprofène pourrait être également présent, mais caché sous le processus α . Pour renforcer cette suggestion, on peut remarquer que le facteur de non-exponentialité β du kétoprofène déterminé expérimentalement ($\beta_{kww} = 0.71$) ou à partir des simulations de dynamique moléculaire ($\beta_M = 0.67-0.71$) est significativement plus élevé que celui de l'ibuprofène ($\beta_{kww} = 0.52-0.55$, $\beta_M = 0.51-0.53$) ou du flurbiprofène ($\beta_{kww} = 0.52$, $\beta_M = 0.50-0.53$) qui sont, de plus, très proches l'un de l'autre. Dans le cas où le processus Debye serait bien présent mais caché sous le processus α , il impacterait le facteur de non-exponentialité qui traduirait en fait une partie de cette relaxation exponentielle ($\beta = 1$).

On peut aussi souligner que si on considère seulement les températures les plus élevées de (500K, 450K), on peut extraire de l'évolution des temps caractéristiques τ_{OH} en fonction de la température du kétoprofène (voir figure 5.15) une barrière d'activation effective d'environ 7 kcal/mol en bon accord avec les calculs du potentiel de force moyenne de la torsion O=C-O-H à partir desquels une barrière d'activation de l'ordre de 6.9 kcal/mol est déterminée (voir figure 5.2).

Comme nous l'avons précisé précédemment, la rotation interne de la torsion O=C-O-H, attribuée au processus Debye, n'est pas libre mais fortement couplée avec les modifications du réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires. Une preuve expérimentale est apportée par une étude de spectroscopie par relaxation diélectrique très récente réalisée par Adrjanowicz et al. [17] sur un dérivé de l'ibuprofène : l'ester méthylique d'ibuprofène. Ce composé résulte d'une modification chimique où on a remplacé chimiquement le groupe hydroxyle de l'ibuprofène par un groupe méthyle (voir figure 5.16 (gauche)). Ce changement modifie considérablement les propriétés de formation de liaison hydrogène par la suppression du seul donneur de proton de la molécule d'ibuprofène. Des liaisons hydrogènes plus faibles (C-H---O) peuvent cependant quand même exister. La figure 5.16 (gauche) montre la partie imaginaire de la permittivité diélectrique de l'ester méthylique d'ibuprofène où la présence d'un processus Debye (D-relaxation) est clairement observée à gauche du pic principal α . Il a été interprété par les auteurs [17] comme résultant du mouvement interne de la torsion O=C-O-CH₃ de l'ester méthylique d'ibuprofène de manière analogue à la torsion O=C-O-H de l'ibuprofène. Ces travaux montrent donc que la présence de liaisons d'hydrogène n'est pas une condition nécessaire pour observer ce processus Debye particulier. L'évolution en

température de ce dernier est par contre cependant fortement influencée par ce type de liaisons. En effet, sur la figure 5.16 (droite), on a comparé en rééchelonnant les données dans un diagramme d'Angell en T_g/T , les évolutions des temps caractéristiques associées aux processus α et Debye de l'ibuprofène et de l'ester méthylique d'ibuprofène. On observe, une similarité nette entre les processus α des deux composés qui se superposent assez bien. On remarque aussi un comportement en température très différent pour les processus Debye. Pour l'ibuprofène, le processus Debye est non-Arrhénien et son évolution est parallèle à l'évolution du processus pour l'ester méthylique d'ibuprofène, le processus est Arrhénien et son évolution semble découpler de celle de la relaxation α de manière très similaire à ce qui est observé dans le cyclohexane et ces dérivés (voir figure 1.11 du chapitre 1) [138]. On peut aussi noter que l'énergie d'activation du processus Debye calculée dans l'ester méthylique d'ibuprofène est compatible avec celle déterminée pour l'ibuprofène à haute température de l'ordre de ~ 7 kcal/mol. Ce dernier résultat confirme l'analogie du mouvement interne de la torsion O=C-O-CH₃ de l'ester méthylique d'ibuprofène à la torsion O=C-O-H de l'ibuprofène.

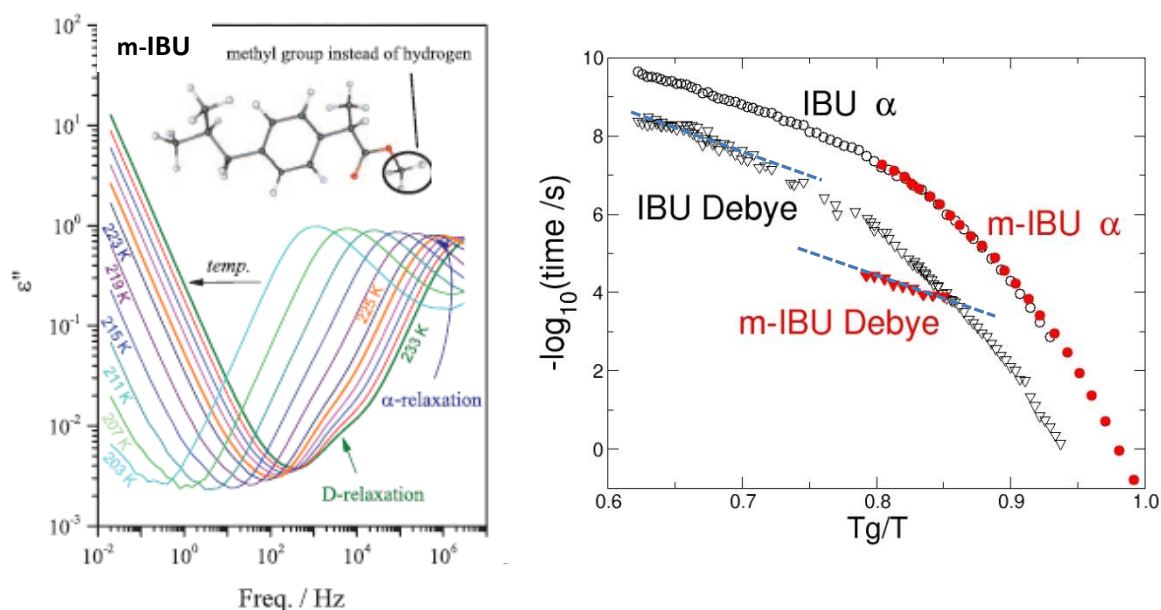


Figure 5.16 : Gauche : Partie imaginaire de la permittivité complexe de l'ester méthylique d'ibuprofène (m-IBU) [17]. Droite : Comparaison des temps de relaxation de l'ibuprofène (IBU) et de l'ester méthylique d'ibuprofène (m-IBU) rééchelonnés en T_g/T : (○) – relaxation principale α et (▽) – relaxation de type Debye. $T_g=226$ K et 184.6 K pour l'ibuprofène [4] et l'ester méthylique d'ibuprofène [17]. Les données pour l'ester méthylique d'ibuprofène ont été extraites de [17]. En traits pointillés, on a indiqué les comportements Arrhéliens semblables des processus Debye dans l'ester méthylique d'ibuprofène et la partie haute température de l'ibuprofène.

5.3 Etude du couplage des degrés de liberté translationnels et rotationnels.

Dans cette partie, nous étudions le couplage entre les dynamiques translationnelle et rotationnelle des molécules d'ibuprofène, flurbiprofène et kétoprofène. Ceci nous permettra entre autre de discuter de la validité de la loi de Stokes-Einstein [307]. Nous avons donc calculé les coefficients de diffusion translationnels à partir des déplacements quadratiques moyens des centres de masse.

5.3.1 Déplacement carré moyen, coefficient de diffusion translationnel D_T

La dynamique translationnelle des molécules d'ibuprofène, de flurbiprofène et de kétoprofène peut être étudiée à l'aide du déplacement quadratique moyen (en anglais Mean-Squared-Displacement, MSD) du centre de masse défini à l'instant t comme [205, 308]:

$$MSD(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left\langle \left| \vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t_0) \right|^2 \right\rangle \quad (5.14)$$

où $\vec{r}_i(t)$ est la position du centre de masse de la molécule i et N est le nombre total de molécules. $\langle \rangle$ indique la moyenne sur les origines de temps t_0 .

La fonction $MSD(t)$, qui traduit l'aire moyenne balayée par les molécules au temps t , indique bien la façon dont les molécules diffusent dans l'échantillon. Lorsque le système est solide, la MSD converge vers une valeur finie. Dans le cas où le système est liquide, le MSD augmente de façon linéaire dans le temps en suivant la loi $MSD \approx 6D_T \times t$ où D est le coefficient de diffusion [205, 308].

Les figures 5.17, 5.18 et 5.19 montrent respectivement le déplacement carré moyen obtenu à différentes températures, pour les trois systèmes étudiés.

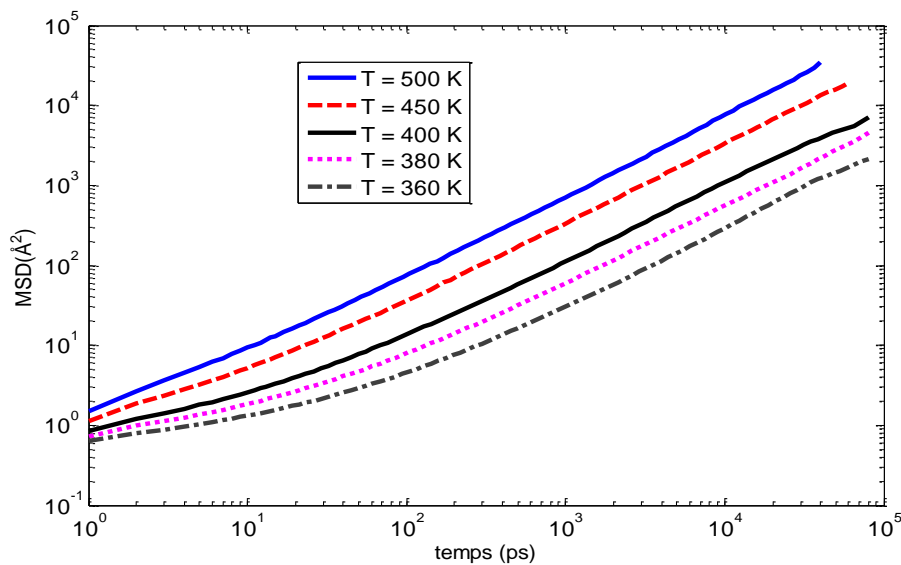


Figure 5.17: Déplacement carré moyen des centres des masses des molécules d'ibuprofène aux cinq températures différentes.

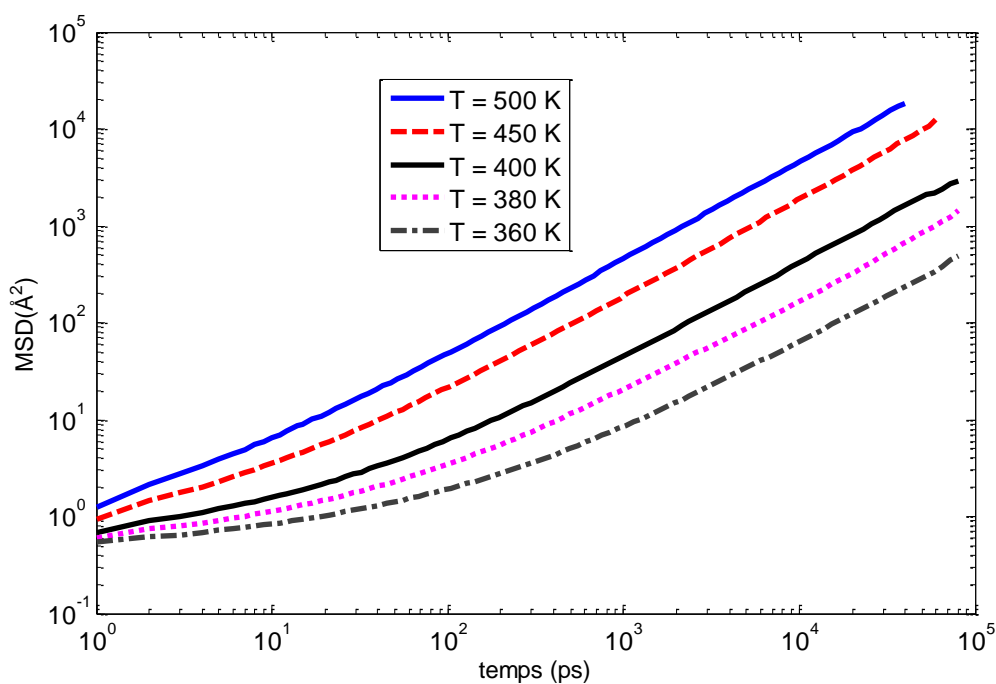


Figure 5.18: Déplacement carré moyen pour la molécule de flurbiprofène à cinq températures différentes.

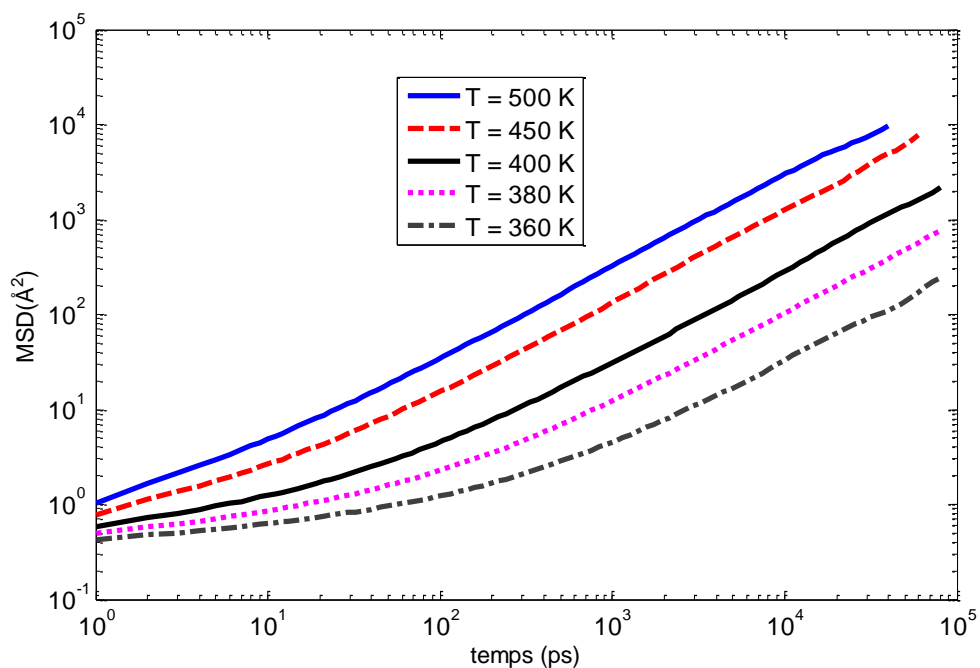


Figure 5.19: Déplacement carré moyen pour la molécule de kétoprofène à cinq températures différentes.

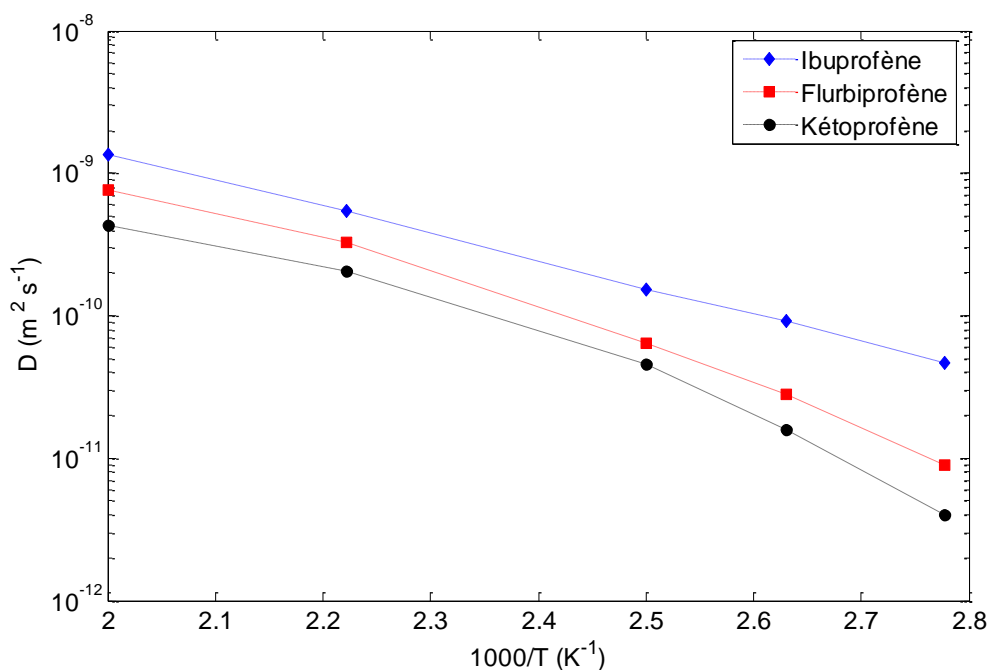


Figure 5.20: Variations de la constante de diffusion D_T translationnel en fonction de l'inverse de la température.

Pour quantifier cette diffusion, nous avons calculé la constante de diffusion à partir du déplacement carré moyen. Le coefficient de diffusion translationnel D_T (en trois dimensions) est calculé par la loi d'Einstein [205, 308] :

$$D_T = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \frac{MSD(t)}{6} \quad (5.15)$$

En pratique, on calcule la constante de diffusion pour le temps final de la simulation, ce qui est une approximation valable si le régime diffusif a été atteint. La figure 5.20 montre les valeurs calculées du coefficient de diffusion translationnel D_T en diagramme d'Arrhénius pour l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène. On observe que le coefficient de diffusion de chaque système décroît lorsque la température diminue comme on l'attend. De plus, la molécule d'ibuprofène diffuse plus rapidement que celle du flurbiprofène et du kétoprofène. L'autodiffusion des molécules étudiées satisfait pour toutes les températures étudiées l'inégalité $D_{ibuprofène} > D_{flurbiprofène} > D_{kétoprofène}$ (voir tableau 5.7) en bon accord avec les valeurs des masses molaires de chaque molécule (voir tableau 2.2 du chapitre 2).

Tableau 5.7 Constantes de diffusion translationnelles D_T des molécules de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène, obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire en fonction de la température.

Molécules	Ibuprofène	Flurbiprofène	Kétoprofène
Température (K)	$D_T(\text{m}^2/\text{s}) \times 10^{-8}$	$D_T(\text{m}^2/\text{s}) \times 10^{-8}$	$D_T(\text{m}^2/\text{s}) \times 10^{-8}$
500	0.1341	0.0768	0.0430
450	0.0541	0.0324	0.0207
400	0.0154	0.0064	0.0046
380	0.0092	0.0028	0.0016
360	0.0047	0.0009	0.0004

Il n'est malheureusement pas possible de comparer avec les données expérimentales car à notre connaissance aucun travail n'a été publié sur la détermination du coefficient de diffusion des trois systèmes.

5.3.2 Couplage translation-rotation : Loi de Stokes-Einstein.

Nous avons utilisé la loi de Stokes-Einstein [309] pour discuter du couplage entre les degrés de liberté translationnels et rotationnels. Le coefficient de diffusion rotationnelle D_{rot} a été calculé à partir de l'équation [309] :

$$D_{rot} = \frac{1}{l(l+1)\tau_\mu} = \frac{1}{2\tau_\mu} \quad (5.16)$$

Avec l l'ordre du polynôme de Legendre associé au type de mesures concernées : $l=1$ pour la spectroscopie de relaxation diélectrique, $l=2$ pour RMN et spectroscopie Raman. Dans notre cas, nous avons donc utilisé $l=1$ et τ_μ , le temps de relaxation des moments dipolaires individuels déterminé en section 5.2.

À partir des modèles de Stokes-Einstein, deux équations peuvent être établies, l'une pour les degrés de liberté rotationnels et l'autre pour les degrés de liberté translationnels [309] soit :

$$D_{Rot} = \frac{k_B T}{8\pi\eta R_H^3} \quad (5.17)$$

et

$$D_T = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_H} \quad (5.18)$$

où R_H est le rayon hydrodynamique de la molécule et η la viscosité.

À partir de ces deux équations on peut montrer que :

$$\frac{D_T}{D_{Rot}} = \frac{4}{3} R_H^2 \quad (5.19)$$

En reportant le coefficient de diffusion translationnelle en fonction du coefficient de diffusion rotationnelle en échelle logarithme (figure 5.21), on observe approximativement un seul régime linéaire pour les 3 systèmes étudiés qui montre que la relation de Stokes-Einstein est bien vérifiée : $D_T \propto D_{Rot}$. L'ajustement par une droite de pente 1 dans ce régime à haute température donne accès au rayon hydrodynamique approximativement de 3.7 Å pour l'ibuprofène, 3.8 Å pour le flurbiprofène et 3.9 Å pour le kétoprofène.

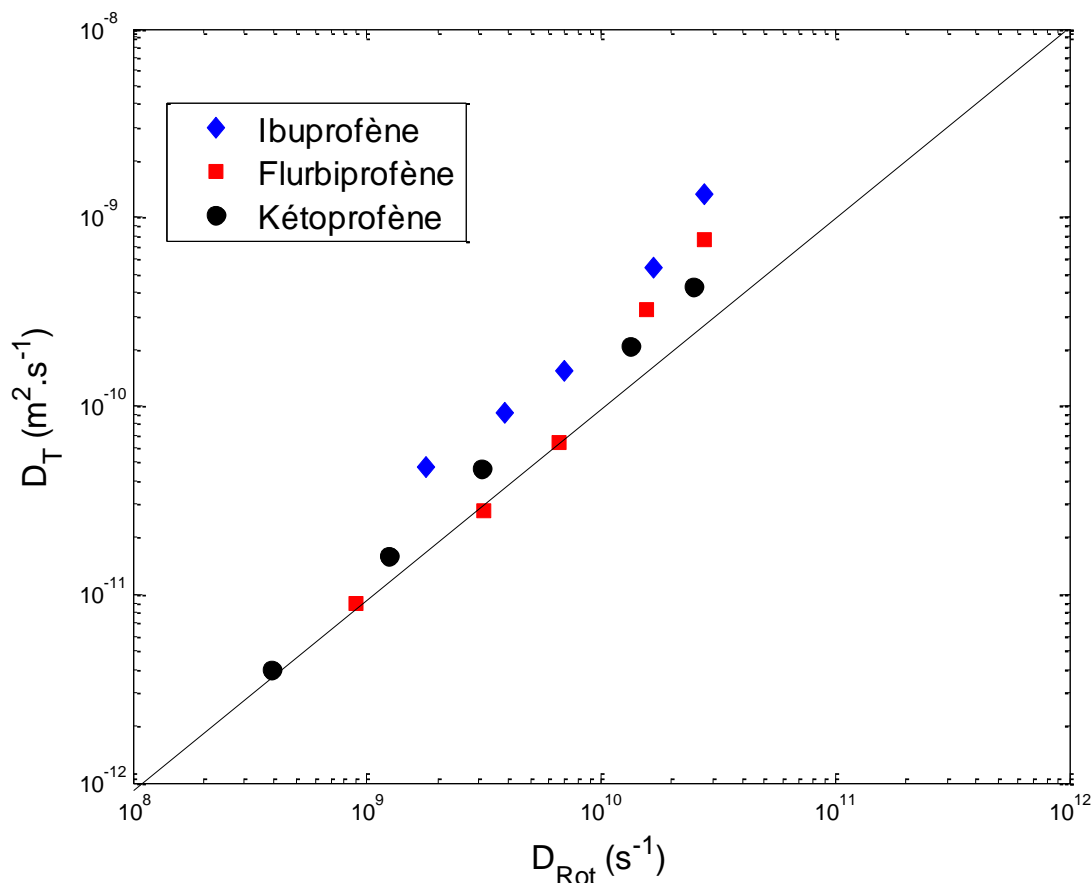


Figure 5.21 : Représentation en échelle logarithme de la diffusion translationnelle en fonction de la diffusion rotationnelle de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène.

Par dynamique moléculaire, nous avons calculé directement le rayon de giration R_g [216, 217, 254] des trois molécules à $T = 500$ K. Le rayon de giration R_g est défini comme :

$$R_g^2 = \frac{\sum_i m_i r_i^2}{\sum_i m_i} \quad (5.20)$$

où i désigne l'indice des atomes d'une molécule de profène donnée, et m_i et r_i la masse et la distance au centre de masse de la molécule de l'atome i . Ce paramètre nous a permis d'avoir accès approximativement à la taille de chaque molécule. On obtient $R_g = 3.8 \text{ \AA}$ pour l'ibuprofène, 3.9 \AA pour le flurbiprofène et 3.9 \AA pour le kétoprofène en bon accord avec les résultats obtenus à partir de la relation de Stokes-Einstein. Ce résultat montre bien que la dynamique rotationnelle associée au temps τ_μ et donc au processus de relaxation α (voir figures 5.13, 5.14 et 5.15) trouve une contre-partie dans la dynamique translationnelle comme

on l'observe dans les alcools primaires entre le processus de faible intensité noté II et la signature de relaxation mécanique (voir figure 1.8).

On peut signaler que l'utilisation de τ_{OH} à la place de τ_{μ} dans l'équation 5.16 conduit bien aussi à une relation du type $D_T \propto D_{Rot}$ car dans le régime haute température étudié tous les temps caractéristiques ont approximativement un comportement Arrhénien avec la même énergie d'activation. Le rayon hydrodynamique R_H que l'on peut extraire d'un graphe équivalent à la figure 5.21 dans ce cas ne correspond cependant pas à la taille approximative des molécules. La dynamique rotationnelle associée au mouvement du groupe carboxylique τ_{OH} ne semble donc pas avoir de signature translationnelle en se basant sur les prédictions de Stokes-Einstein.

5.4 Désordre énantiomérique

L'étude des molécules chirales a fait l'objet d'importants travaux en raison de nombreuses applications industrielles potentielles. La séparation des énantiomères est par exemple fondamentale dans le développement pharmacologique [310]. Les énantiomères sont chimiquement identiques, mais en fonction de leur environnement, chiral ou non, ils peuvent présenter des propriétés radicalement différentes. Les spectres obtenus à partir de techniques spectroscopiques (relaxation diélectrique, Raman, infrarouge, diffusion de la diffusion des neutrons, Kerr- effet, RMN, diffusion de la lumière) sont identiques pour un composé constitué uniquement d'énantiomères R ou S mais peuvent être différents pour les mélanges énantiomériques [311]. Ceci est une conséquence d'un effet subtil du au couplage entre la dynamique rotationnelle et translationnelle d'une même molécule. Certains éléments de la matrice de couplage rotation-translation sont de signe opposé pour les deux énantiomères car ils sont images l'un de l'autre dans un miroir. Pour un composé énantiomériquement pur, ceci n'a pas d'effet. Par contre, pour un mélange énantiomérique, ces éléments de signe opposé de la matrice de couplage rotation-translation vont s'annuler partiellement ou totalement et donc engendrer une différence sur la dynamique moléculaire. Cela a des effets remarquables sur les spectres mesurés et les propriétés physiques à l'état condensé [311].

Nous avons vu au chapitre 2 que l'ibuprofène peut exister sous la forme de deux énantiomères R et S (voir figure 2.1). Des différences très marquées de structures cristallines et de points de fusion apparaissent entre le composé racémique (composition équimolaire de d'énantiomères R et S) [170] et le composé pur (100% d'énantiomère S) [170]. Dans la littérature, l'influence sur la mobilité de ce type de désordre particulier a fait l'objet de peu

d'investigations approfondies. Cela nous a motivé à réaliser une étude afin d'évaluer l'impact de ce désordre sur les mobilités complexes de l'ibuprofène.

Pour cela, nous avons réalisé des simulations de dynamique moléculaire de différents mélanges composés d'énantiomères R et S d'ibuprofène en utilisant le même champ de force et en se plaçant dans les même condition de température et de pression que les études menées sur le composé (S) ibuprofène pur (voir détails chapitre 3). Les compositions des différents systèmes étudiés sont résumées dans le tableau 5.8.

La figure 5.22 représente une comparaison des densités en fonction de la température des différents mélanges énantiomériques d'ibuprofène R et S, obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire. Il est apparait clairement sur cette figure qu'aucune différence marquée n'existe entre les différents mélanges. La figure 5.23 représente les temps caractéristiques τ_{μ} et τ_{OH} en fonction de la température des différents mélanges énantiomériques. On a aussi ajouté sur cette figure les temps associés aux processus α et Debye déterminés expérimentalement pour le mélange racémique RS. Les temps τ_{μ} et τ_{OH} attribués respectivement aux processus α et Debye dans notre analyse précédente ne semble pas affecté par le mélange énantiomérique. Ceci confirme les résultats sur les propriétés statiques comme le facteur de Kirkwood G_k (voir tableau 5.3) ou sur la permittivité statique ϵ_s (voir figure 5.4)

Faute de temps, nous n'avons pas pu finaliser complètement cette investigation. Ces premiers résultats encourageant motivent cependant clairement une étude plus poussée et, en particulier, une comparaison fine des associations par liaisons hydrogène entre énantiomères R et S sur le modèle du composé pur. Il faut noter que des analyses expérimentales des différentes mobilités sont en cours : i) dynamique relaxationnelle par spectroscopie de relaxation diélectrique (coll. Natalia Correia) afin d'obtenir des informations sur le composé S-ibuprofène pur, ii) dynamique vibrationnelle par des investigations par diffusion neutronique (ILL, Grenoble) pour comparer S et RS-ibuprofène.

Tableau 5.8 : Nombre de molécules et concentration molaire des différents mélanges énantiomériques simulés.

Concentration molaire en énantiomères S	Nombre de molécules (Enantiomère R)	Nombre de molécules (Enantiomère S)
100 %	0	64
75 %	16	48
50 %	32	32
25 %	48	16

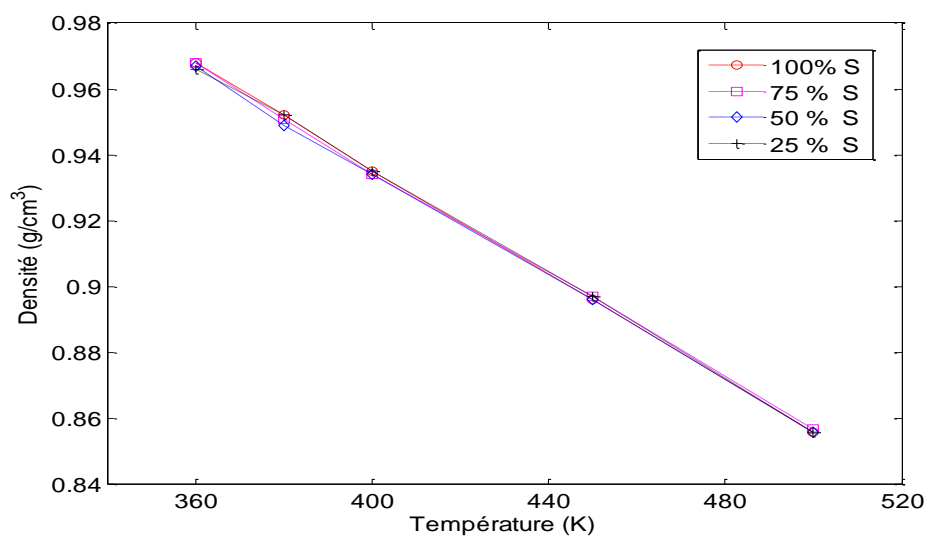


Figure 5.22 : Comparaison des densités de différents mélanges énantiomérique d'ibuprofène R est S, obtenues dans notre étude par dynamique moléculaire, en fonction de la température.

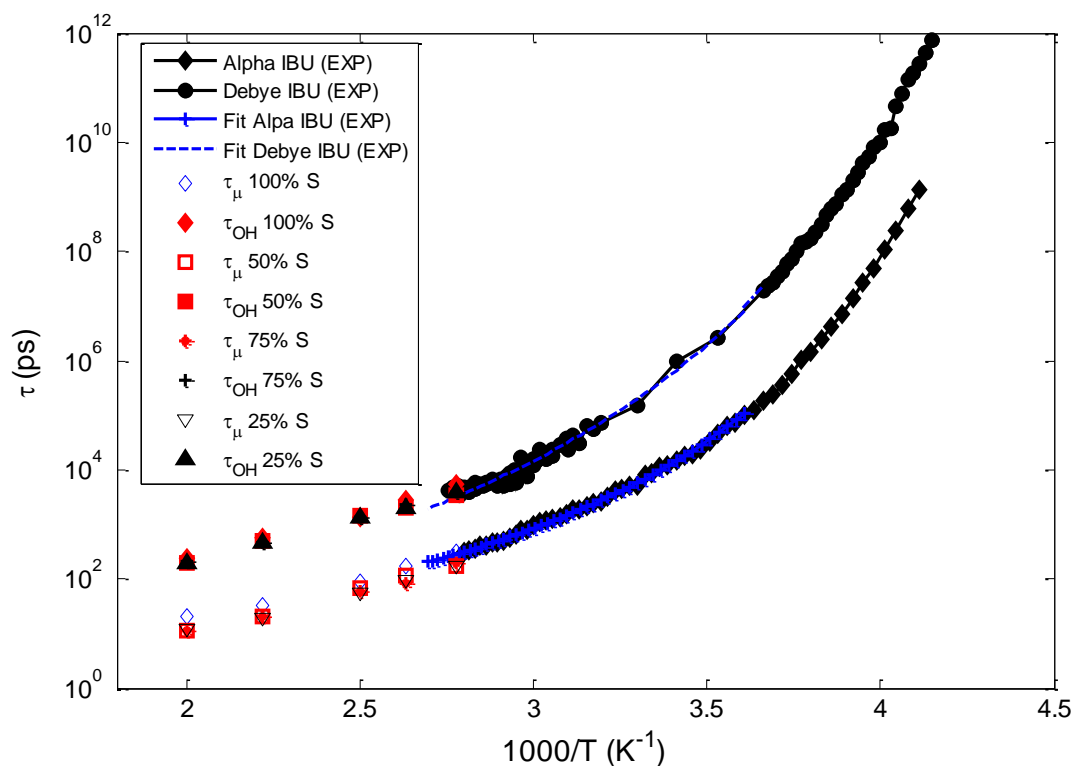


Figure 5.23 : Comparaison des temps de relaxation τ_μ et τ_{OH} obtenus par simulation de dynamique moléculaire pour différents mélanges énantiomériques d'ibuprofène R et S. Les temps caractéristiques des processus α et Debye déterminés expérimentalement pour le mélange racémique RS sont aussi indiqués pour comparaison [4]. L'axe des ordonnées est en échelle logarithmique.

5.5 Conclusion

Ce chapitre a été principalement consacré à l'analyse des mobilités moléculaires complexes de trois formateurs de verre : l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène en phase liquide à partir de calculs par simulations de dynamique moléculaire de fonctions dépendantes du temps bien adaptées pour : le moment dipolaire total, les moments dipolaires individuels de chaque molécule ou d'un groupe chimique particulier (principalement le groupe carboxylique). Nos investigations ont porté uniquement sur des liquides composés d'énantiomères S. Des études comparatives préliminaires par simulation de dynamique moléculaire de différents mélanges énantiomériques R/S nous ont permis de montrer qu'il n'existait pas cependant de différences significatives en bon accord des résultats expérimentaux récents de la mobilité moléculaire.

Le bon accord général entre les résultats numériques et expérimentaux a permis de proposer un modèle pour expliquer la nature microscopique du processus Debye détecté dans certains des profènes comme l'ibuprofène et le flurbiprofène et d'expliquer pourquoi il n'était

pas détecté dans le kétoprofène. Ce processus Debye est peu fréquent et non-conventionnel pour un liquide vitrifiable et n'avait été observé jusqu'à présent que dans les alcools et amides primaires pour lesquels le groupe –OH ou –NH est stériquement accessible.

À la différence des alcools, une caractéristique importante des profènes est la présence d'un groupe carboxylique O=C-O-H par lequel ces molécules sont capables de former des associations par liaisons hydrogène intermoléculaires complexes. Ce groupe chimique concentre l'essentielle de la polarité des molécules et impacte significativement sur les propriétés diélectriques de ces matériaux. Il présente deux conformations stables: cis (syn-périplanaire) et trans (anti-périplanaire). Nous avons proposé que la réorientation interne du groupe carboxylique entre ces deux conformations puisse expliquer l'origine de la relaxation Debye. Un point important est que cette rotation n'est pas libre mais fortement couplée à la modification des associations par liaisons hydrogène formées entre les molécules de profènes. On a pu mesurer l'impact de la suppression des liaisons hydrogène sur la dynamique du processus Debye à partir des résultats publiés sur l'ester méthylique d'ibuprofène. Des structures linéaires et/ou cycliques par liaisons hydrogène très différentes peuvent exister comme nous l'avons vu au chapitre précédent et comme il ressort des propriétés diélectriques statiques (facteur de corrélations de Kirkwood G_k , permittivité statique ϵ_s). Il apparaît clairement que la formation de dimères cycliques va inhiber la conversion entre conformation cis et trans alors que la formation de dimères ou trimères linéaires va favoriser cette transformation en stabilisant le conformère le moins stable trans. La présence d'une petite fraction de ce dernier (~ 6 à 12 % qui augmente lorsque la température augmente) déterminée à partir d'une analyse par potentiel de force moyenne (PMF) est de plus en très bon accord avec la très faible intensité du processus associée à la relaxation de Debye dans les profènes et son histoire thermique. On observe notamment un accroissement de l'intensité du pic Debye lorsque le liquide est maintenu de manière isotherme au-dessus de la température de fusion.

De la même manière que pour les alcools, on peut invoquer les idées proposées par Anderson & Ullman et Johari & Dannhauser concernant les dipôles relaxant lentement dans des environnements rapides pour expliquer la nature simplement exponentielle de cette relaxation. En effet, les temps caractéristiques des processus associés aux changements d'arrangements intermoléculaires formés par liaisons hydrogène entre molécules de profènes sont 1 à 2 décades plus rapides que la conversion cis-trans elle-même. Tous les groupes O=C-O-H ressentent donc en moyenne le même environnement et donc la même barrière d'énergie potentielle. Une simple loi de Debye peut décrire ce processus de conversion. À partir des températures les plus élevées de nos simulations, on a pu extraire de l'évolution des

temps caractéristiques en fonction de la température une barrière d'activation effective en bon accord avec les calculs du potentiel de force moyenne de la torsion O=C-O-H qui renforce ces idées.

Les résultats obtenus dans l'ibuprofène et le flurbiprofène sont en parfait accord avec les temps de relaxation du processus α et du processus Debye déterminés à partir des expériences de spectroscopie de relaxation diélectrique. Le temps caractéristique du processus Debye montre notamment un comportement analogue à celui des alcools et amides primaires avec une évolution non-Arrhénienne parallèle au processus α en fonction de la température. On peut ainsi noter une différence significative avec le cas du cyclohexane et ses dérivés ou de l'ester méthylique d'ibuprofène pour lesquels un mécanisme intra-moléculaire est aussi à l'origine du processus Debye observé mais qui présente un comportement Arrhénien en fonction de la température. L'analyse des couplages entre dynamique rotationnelle et translationnelle suggère aussi que le processus Debye des profènes ne présente pas de signature dans la dynamique translationnelle comme pour des alcools et amides primaires.

À partir des résultats de simulations, nous avons proposé que le processus Debye non détecté expérimentalement pourrait quand même être présent, mais caché sous le processus α . En effet, on observe, que les temps de relaxation des processus α et Debye déterminés numériquement semblent converger lorsque la température diminue en bon adéquation avec les organisations structurales observées. Le kétoprofène forme en effet moins de dimères cycliques qui stabilisent le conformère cis et ralentissent donc la dynamique de conversion cis-trans. On peut en effet remarquer que les temps caractéristiques sont plus courts dans le kétoprofène que l'ibuprofène ou le flurbiprofène. Cette suggestion est aussi renforcée par le facteur de non-exponentialité ($\beta < 1$) du kétoprofène déterminé expérimentalement ou à partir des simulations de dynamique moléculaire qui est significativement plus élevé que celui de l'ibuprofène ou du flurbiprofène. Cette valeur plus élevée pourrait résulter de la présence d'un processus Debye ($\beta = 1$) sous-jacent au processus α qui impacterait sa non-exponentialité.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier le lien entre structure et dynamique dans les matériaux moléculaires amorphes constitués de molécules capables de former des liaisons hydrogène. L'idée générale était de comprendre les mécanismes physiques qui sont à l'origine des différentes mobilités complexes observées typiquement par spectroscopie de relaxation diélectrique. Nous avons choisi l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène comme systèmes modèles car, ceux-ci sont de bons formateurs de verre et possèdent des similarités moléculaires. Ces matériaux avaient de plus déjà fait l'objet de plusieurs investigations de la structure, la dynamique et la thermodynamique, qui avaient mis en évidence un fort intérêt pour l'étude de l'état physique vis-à-vis par exemple de leur richesse polymorphique et de leur aptitude à former des amorphes. Les profènes étudiés possèdent notamment une riche carte de relaxations avec différents processus classiquement observés dans les formateurs de verre : relaxation principale α , relaxations secondaires β Johari-Goldstein et γ . Pour l'ibuprofène et le flurbiprofène, on observe de plus un processus non-conventionnel aux très basses fréquences de type Debye de manière analogue aux alcools et amides primaires. Une relaxation de type Debye – simplement exponentielle – est communément observée dans ces liquides et se caractérise par une contribution basse fréquence de très grande amplitude et de forme symétrique caractéristique dans le spectre de relaxation diélectrique. L'origine de ce pic dit « Debye » demeure encore très mal comprise. Il est particulièrement surprenant pour un liquide formateur de verre où une relaxation non-exponentielle est généralement attendue. De plus, ce pic correspond à environ 90% de la réponse diélectrique et ne semble pourtant pas couplé à la viscosité $\eta(\omega)$ ou la chaleur spécifique complexe $C(\omega)$.

Au cours de cette thèse, nous avons réalisé des simulations de dynamique moléculaire. Cette technique numérique offre des possibilités uniques de sonder les propriétés spatiales et temporelles de matériaux moléculaires soumis à des perturbations de natures diverses, comme des variations de température par exemple. De manière générale, l'accord entre nos résultats et les données expérimentales et simulations déjà publiées est tout à fait satisfaisant et confirme la validité du champ de force OPLS choisi. Nos simulations ont porté uniquement sur des liquides composés d'énantiomères S, mais des simulations préliminaires de différents mélanges énantiomériques R/S ne révèlent pas de différences significatives, ce qui semble aussi le cas expérimentalement.

Les simulations de dynamique moléculaire nous ont permis d'obtenir des informations sur la microstructure de l'ibuprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène en phase liquide. Nous avons pu par exemple examiner les différents types de liaisons hydrogène entre les molécules

de profènes, leurs distributions ; ainsi que les géométries des agrégats formés. Ce travail a offert une compréhension approfondie des mécanismes d'organisation moléculaire dans les systèmes à liaisons hydrogène et a permis de montrer l'existence d'arrangements moléculaires particuliers (dimères cycliques) et d'aider à établir leur lien avec les mobilités moléculaires obtenues par simulation ou à partir d'expérience de spectroscopie de relaxation diélectrique. Différentes propriétés diélectriques ont été évaluées comme par exemple le moment dipolaire, la permittivité diélectrique statique, les corrélations dipolaires entre les molécules, par calcul du facteur de corrélation de Kirkwood G_k . L'analyse des mobilités moléculaires complexes a été menée à partir de calculs de fonctions d'autocorrélation dépendantes du temps du moment dipolaire total, des moments dipolaires individuels de chaque molécule ou d'un groupe chimique particulier comme le groupe carboxylique.

Cette étude a montré qu'une large variété d'agrégats est théoriquement possible, principalement due à l'existence du groupe carboxylique O=C-O-H dans les trois molécules. Dans le domaine des températures étudiées, nous avons montré pour l'ibuprofène et le flurbiprofène, que l'organisation dominante est composée de petits agrégats correspondant à des dimères cycliques possédant donc une organisation dipolaire anti-parallèle ($G_k < 1$). Pour le kétoprofène, les molécules ont tendance préférentiellement à s'organiser en dimères linéaires, avec une orientation parallèle des dipôles ($G_k > 1$). La contribution des dimères cycliques devient de plus en plus importante lorsque la température diminue en bonne cohérence avec la structure des phases cristallines. Par une analyse approfondie, nous avons montré que les probabilités de formation de liaisons hydrogène dans l'ibuprofène et le flurbiprofène sont similaires et proviennent principalement du groupe carboxylique. Cette similarité résulte de la capacité chimique très limitée de l'atome de fluor du flurbiprofène, à former les liaisons hydrogène. Pour le kétoprofène, l'atome d'oxygène supplémentaire provenant du groupe cétone peut, quant à lui, former un nombre significatif de liaisons hydrogène, ce qui modifie sensiblement l'organisation structurale, réduisant ainsi la capacité de former des dimères cycliques.

Le calcul des fonctions d'autocorrélation dépendantes du temps ont permis de proposer un modèle pour expliquer la nature microscopique du processus Debye détecté dans certains des profènes comme l'ibuprofène et le flurbiprofène, et d'expliquer pourquoi il n'était pas détecté dans le kétoprofène. Nos résultats suggèrent un mécanisme très particulier de conversion intra-moléculaire lié au groupe carboxylique O=C-O-H entre deux conformations caractérisées par des angles de torsion différents: i) 0° , cis ou syn-périplanaire et ii) 180° , trans ou anti-périplanaire. Ce groupe chimique très polaire est responsable des propriétés

diélectriques principales de ces matériaux et nous avons montré que cette conversion peut générer une réponse diélectrique car, les deux conformations ont des polarités différentes. Ce processus n'est pas libre et au contraire, il est particulièrement sensible aux associations par liaisons hydrogène entre molécules de profènes : la formation de dimères cycliques inhibe la conversion cis-trans à la différence des dimères et trimères linéaires qui favorisent cette transformation et stabilisent l'isomère trans. Cette conversion entre les deux conformères est très lente par rapport à la relaxation principale α , de sorte que tous les groupes carboxyliques ressentent le même environnement et donc, la même barrière d'énergie potentielle en moyenne. Une simple loi de Debye peut décrire ce processus de conversion en bon accord avec les idées proposées par Anderson & Ullman et Johari & Dannhauser pour les alcools, pour des dipôles relaxant lentement dans des environnements rapides.

Nous avons observé un comportement similaire pour les temps caractéristiques calculés de l'ibuprofène et du flurbiprofène, qui sont en parfait accord avec les temps de relaxation des processus α et Debye obtenus à partir des expériences de spectroscopie de relaxation diélectrique. Pour ces deux liquides, nous avons également montré que les processus α et Debye sont séparés d'environ une décade en temps et présentent une évolution similaire en température très semblable au comportement observé dans les alcools primaires. Pour le kétoprofène, les temps de relaxation des processus α et Debye déterminés numériquement semblent converger lorsque la température diminue, en bon adéquation avec les organisations structurales observées. Nous avons donc suggéré que le processus Debye qui n'est pas détecté expérimentalement pourrait cependant être présent, mais caché sous le pic associé à la relaxation principale α . Le kétoprofène forme en effet moins de dimères cycliques que l'ibuprofène et le flurbiprofène qui tendent à stabiliser le conformère cis et ralentissent donc la dynamique associée à la conversion entre conformères. On observe en effet des temps caractéristiques plus courts dans le kétoprofène que dans l'ibuprofène ou le flurbiprofène. Cette suggestion est aussi renforcée par le facteur de non-exponentialité (β) du kétoprofène déterminé expérimentalement ou à partir des simulations de dynamique moléculaire, qui est significativement plus élevé que celui de l'ibuprofène ou du flurbiprofène. Cette valeur plus élevée pourrait provenir de la présence d'un processus Debye ($\beta=1$) sous-jacent au processus α qui impacterait sa non-exponentialité.

Perspectives

Les résultats très encourageants obtenus au cours de ce travail motivent clairement à poursuivre nos investigations sur les profènes afin d'affiner la compréhension du lien entre les organisations structurales pilotées par liaisons hydrogène et les mobilités moléculaires. Cette

poursuite d'études permettrait de confirmer l'origine microscopique du processus Debye particulier observé dans cette classe de matériaux et offrirait une possibilité originale de discussion de l'origine des processus Debye dans les alcools et les amides primaires.

Deux axes de recherche nous intéressent particulièrement : i) Mélanges énantiomériques et ii) confinement. Ceux-ci ont déjà été abordés par des simulations préliminaires réalisées par nos soins au cours de cette thèse mais, par manque de temps, nous n'avons pas pu finaliser complètement ces investigations et les inclure dans ce manuscrit.

i) Mélanges énantiomériques

Nous avons vu que les profènes peuvent exister sous la forme de deux énantiomères R et S, avec des différences très marquées de structures cristallines et de points de fusion entre le composé racémique et le composé pur. Nous avons déjà réalisé des simulations de dynamique moléculaire préliminaires de différents mélanges composés d'énantiomères R et S d'ibuprofène, qui ne semblent pour l'instant pas mettre en évidence d'effet significatif dû au mélange. Ces premiers résultats motivent cependant clairement une étude plus poussée et, en particulier, une comparaison fine des associations par liaisons hydrogène entre énantiomères R et S sur le modèle du composé pur. Il faut aussi noter que des analyses expérimentales des différentes mobilités sont en cours : i) dynamique relaxationnelle par spectroscopie de relaxation diélectrique (coll. Natalia Correia) afin d'obtenir des informations sur le composé (S) ibuprofène pur, ii) dynamique vibrationnelle par des investigations par diffusion neutronique (ILL, Grenoble) pour comparer S et RS-ibuprofène.

ii) Confinement

Nous souhaiterions aussi poursuivre nos travaux sur l'étude des profènes en situation de confinement, qui est un thème de recherche très actif expérimentalement et numériquement [232, 312]. Il est bien connu que les comportements dynamiques peuvent changer de façon spectaculaire lors d'un confinement dans des géométries nanométriques avec un abaissement par exemple significative de la température de transition vitreuse. Des études par spectroscopie de relaxation diélectrique ont été menées par Brás et al. [312], sur l'effet du confinement nanométrique sur la dynamique de l'ibuprofène confiné dans des matrices poreuses de silice (MCM-41 et SBA-15). Les auteurs ont observé clairement l'existence de plusieurs processus de relaxations diélectriques comme pour l'ibuprofène en volume incluant le processus Debye. Ces relaxations sont cependant influencées par le confinement en raison d'effets de surface dus aux molécules d'ibuprofène qui se lient à la surface interne des pores par liaisons hydrogène. Les premiers résultats de simulation révèlent les inhomogénéités des molécules à proximité de la paroi de la cavité à partir du calcul des profils de densité. Il

semble aussi possible d'analyser le ralentissement des différentes dynamiques près de la surface des pores par rapport au comportement au centre des pores (volume) et donc de discriminer l'influence des effets de surface induits par le confinement sur les processus de relaxations.

ANNEXES

Modèles

- **Modèle de Debye**

Debye [90] a expliqué le phénomène de relaxation diélectrique en supposant que chaque molécule constitue un dipôle qui peut être orienté parallèlement ou antiparallèlement au champ électrique appliqué. Lorsque la fréquence du champ oscillant est suffisamment élevée, les dipôles (et donc la polarisation) ne peuvent plus suivre les variations du champ électrique appliqué, ce qui donne naissance à une "relaxation" de la permittivité diélectrique. Dans ce modèle, la permittivité diélectrique complexe est donnée par [90]:

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

et est décrit dans le temps par une fonction exponentielle simple soit : $\phi(t) \sim e^{-\frac{t}{\tau}}$.

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

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + \omega^2\tau^2}$$

et

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

où : ω est la pulsation, τ est le temps caractéristique de relaxation dipolaire, ε_∞ est la constante diélectrique à très haute fréquence et ε_s est la permittivité statique. On note généralement $\Delta\varepsilon = \varepsilon_s - \varepsilon_\infty$ la force diélectrique de relaxation.

La partie réelle de la permittivité diélectrique du matériau $\varepsilon'(\omega)$ correspond à la réponse en phase avec la sollicitation électrique. La partie imaginaire $\varepsilon''(\omega)$, en retard de phase de $\frac{\pi}{2}$ par rapport au champ appliqué, représente les pertes diélectriques associées à l'énergie dissipée dans le matériau.

Cette relaxation est qualifiée "d'idéale" car tous les dipôles ont le même temps de relaxation τ . Ce comportement a été principalement observé dans les liquides comme l'eau [284]. La représentation du spectre diélectrique de Debye est donnée par la figure I.

On note que $\varepsilon''(\omega)$ passe par un maximum pour $\omega = \omega_0 = \frac{1}{\tau}$ alors que $\varepsilon'(\omega)$ subit une inflexion. Cette fréquence caractéristique correspond au maximum de dissipation de l'énergie dans le matériau.

Des études sur les phénomènes de relaxation diélectrique dans différents types de matériaux formateurs de verre [282, 283, 288] ont montré souvent que la réponse en régime dynamique d'un grand nombre de matériaux s'éloigne considérablement des prédictions du modèle de Debye. En raison de l'inhomogénéité et des environnements différents que peuvent avoir les diverses molécules dans ces milieux, les dipôles ne sont pas équivalents et la constante τ n'est pas unique et doit être définie à l'aide d'une certaine distribution [282, 283, 288]. Pour décrire ces relaxations, plusieurs modèles empiriques peuvent être utilisés pour décrire l'allure de la permittivité diélectrique complexe [313]. Ces modèles sont tous inspirés de l'équation de Debye. Il est intéressant aussi, de noter que malgré la nature très différente des systèmes relaxant et indépendamment de la technique utilisée, le comportement observé expérimentalement est très semblable. Nous présentons ici les modèles les plus fréquemment utilisés.

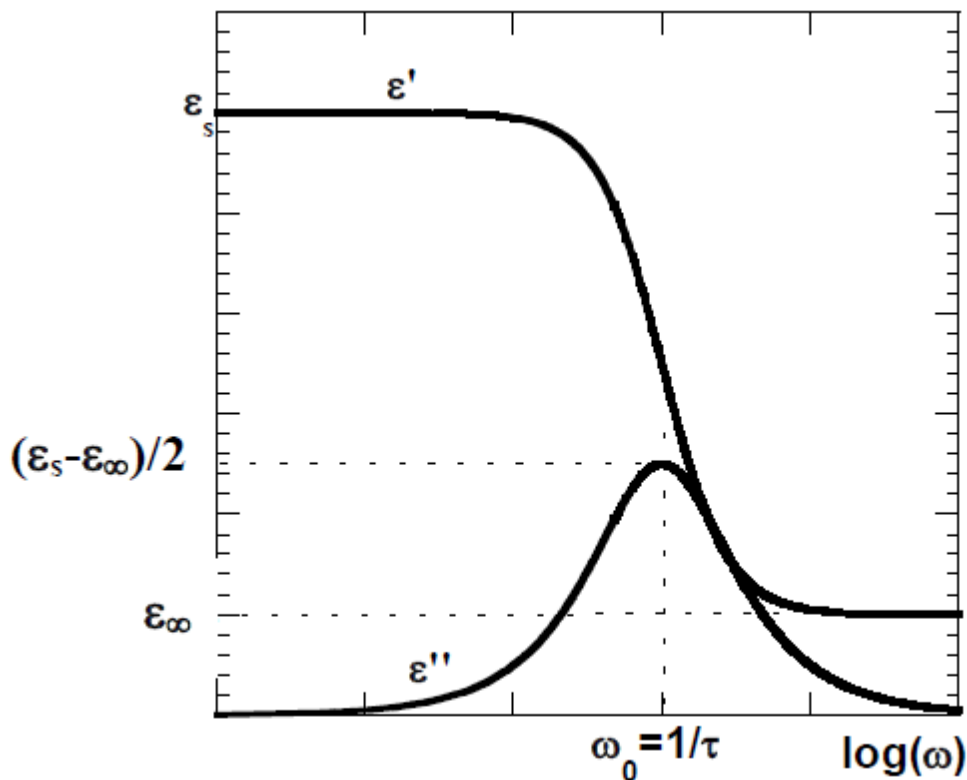


Figure 1: Spectre diélectrique de relaxation de type Debye

- **Modèle de Cole et Cole**

L'expression de la permittivité proposée par K.S. Cole et R.H. Cole [91] est :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + (i\omega\tau_{cc})^\alpha} \quad (\text{I.3})$$

Le coefficient α ($0 < \alpha \leq 1$) traduit l'élargissement des courbes de la partie imaginaire de la permittivité diélectrique complexe $\varepsilon^*(\omega)$. Cette relation permet d'avoir une réponse fréquentielle symétrique, mais plus aplatie que dans le modèle de Debye. Elle est utilisée la plupart du temps, dans les liquides surfondus [4, 6].

- **Modèle de Cole et Davidson**

L'expression de Cole - Cole décrit correctement les faibles déviations à la réponse idéale de Debye, mais n'est pas adaptée pour représenter tous les autres comportements des matériaux diélectriques différents de celui d'une relaxation de type Debye (par exemple dans les diélectriques liquides). Cela a conduit Davidson et Cole [19] à apporter la modification suivante, à la relation précédente :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + (i\omega\tau_{cd})^\beta} \quad (\text{I.4})$$

où τ_{cd} est le centre de la distribution de temps de relaxation et β ($0 < \beta \leq 1$) est fonction de la variance statistique de cette distribution. Cette relation permet d'avoir une réponse fréquentielle asymétrique, qui suit la courbe de Debye dans les basses fréquences et qui a une pente plus faible aux hautes fréquences.

- **Modèle de Havriliak et Negami (H-N)**

Afin de tenir compte de la dissymétrie des modes de relaxation, Havriliak et Negami [92] ont proposé une généralisation de l'équation de Debye en introduisant deux paramètres permettant de prendre en compte à la fois la dissymétrie et la largeur du pic. Ce modèle est une généralisation des équations de Cole - Cole et Davidson-Cole. L'équation d'Havriliak-Negami est:

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{\left(1 + (i\omega\tau_{HN})^\alpha\right)^\beta} \quad (\text{I.5})$$

avec $0 < \alpha \leq 1$ et $0 < \beta \leq 1$ qui sont respectivement les paramètres quantifiant la déviation symétrique et asymétrique de la relaxation par rapport à une relaxation de type Debye. Les expressions de Debye, Cole-Cole et Davidson-Cole sont retrouvées respectivement pour les cas où :

- $\alpha = 1$ et $\beta = 1$: l'expression de Debye.

- $\beta = 1$ et $0 < \alpha < 1$: l'expression de Cole-Cole.
- $\alpha = 1$ et $0 < \beta < 1$: l'expression de Davidson-Cole.

Ce modèle se révèle particulièrement performant pour représenter de nombreux résultats expérimentaux. Il a été utilisé pour l'analyse des résultats de l'ibuprofène, du flurbiprofène et du kétoprofène (ref). Un exemple est représenté sur la figure ci-dessous.

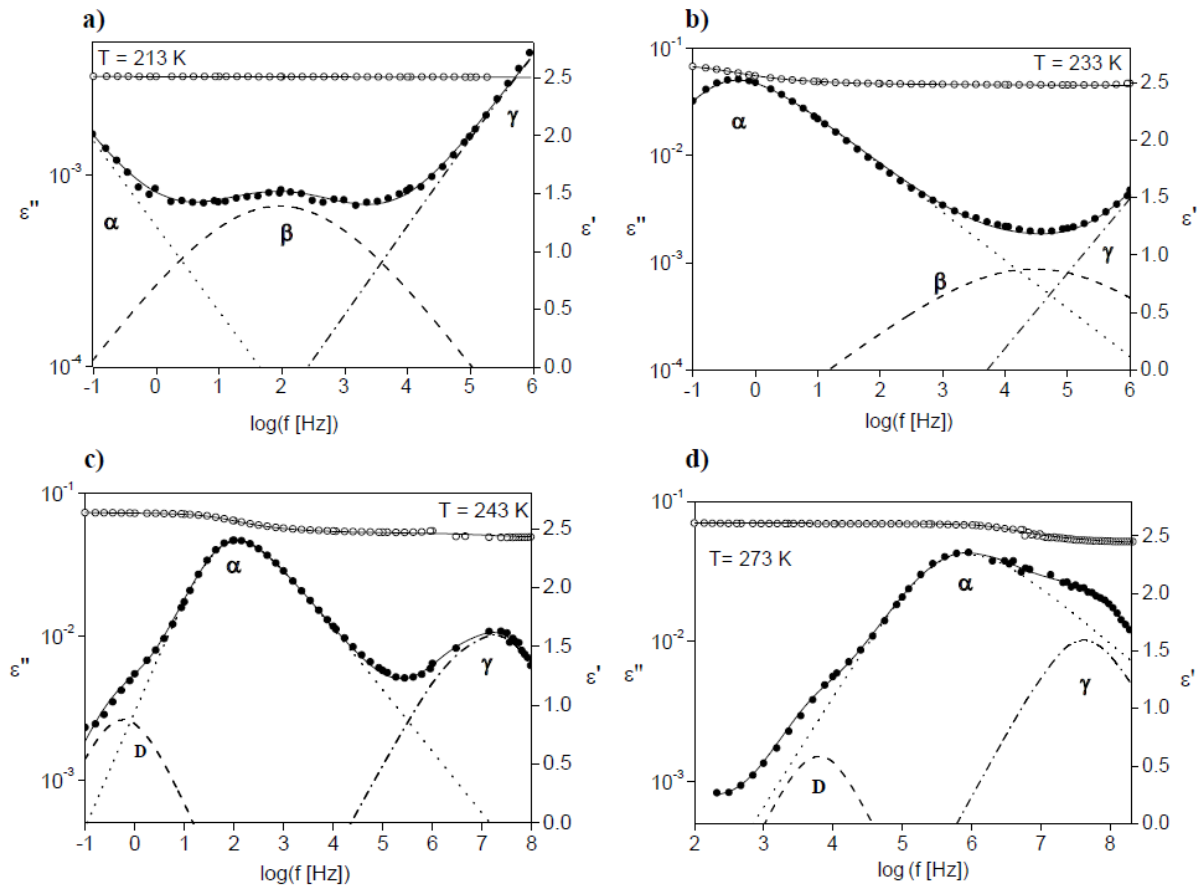


Figure II : Quatre exemples d'ajustement des données de spectres diélectriques à différentes températures en utilisant le modèle de Havriliak et Negami : les cercles fermés et ouverts représentent respectivement la partie réelle et imaginaire de la permittivité complexe. Une description plus complète de cette figure est donnée dans la référence [4].

REFERENCES

- [1] J. Zuegg, J.E. Gready, *Biochemistry* 38 (1999) 13862.
- [2] Q. Yang, C. Zhong, *J.Chem. Phys. B.* 109 (2000) 11862.
- [3] Z.H. Ye, Y.X. Liu, *J. Material. Science* 39 (2004) 6153.
- [4] A.R. Brás, J.P. Noronha, A.M.M. Antunes, M.M. Cardoso, A. Schönhals, F. Affouard, M. Dionisio, N.T. Correia, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 11087.
- [5] F. Kremer, A. Schönhals, *Broadband Dielectric Spectroscopy*. Springer Verlag: Berlin, 2002.
- [6] A. Rodrigues, T. Viciosa, F. Danède, F. Affouard, N. Correia, *Mol. Pharm.* 11 (2014) 112.
- [7] P. Derollez, E. Dudognon, F. Affouard, F. Danède, N.T. Correia, M. Descamps, *Acta Crystallogr.* 66 (2010) 76.
- [8] E. Dudognon, F. Danede, M. Descamps, N. Correia, *Pharmaceutical Res.* 25 (2008) 2853.
- [9] K. Adrjanowicz, K. Kaminski, M. Dulski, P. Włodarczyk, G. Bartkowiak, L. Popenda, S. Jurga, J. Kujawski, J. Kruk, M.K. Bernard, M. Paluch, *J. Chem. Phys.* 139 (2013) 111103.
- [10] D.Q.M. Craig, *Dielectric Analysis of Pharmaceutical Systems*; Taylor & Francis: London, U.K., 1995.
- [11] L. Zoranic, F. Sokolic, A. Perera, *J. Chem. Phys.* 127 (2007) 024502.
- [12] A. Hédoux, A.A. Decroix, Y. Guinet, L. Paccou, P. Derollez, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B* 115 (2001) 5746.
- [13] A. Hédoux, J.F. Willart, L. Paccou, Y. Guinet, F. Affouard, A. Lebret, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 6119.
- [14] J.F. Willart, L. Carpentier, F. Danède, M. Descamps, *J.Pharm.Sci.* 101 (2012) 1570.
- [15] A. Mathieu, J.F. Willart, E. Dudognon, M.D. Eddleston, W. Jones, F. Danède, M. Descamps, *J.Pharm.Sci.* 102 (2013) 462.
- [16] A. Hédoux, L. Paccou, Y. Guinet, J.F. Willart, M. Descamps, *Eur. J. Pharm. Sciences.* 38 (2009) 156.
- [17] K. Adrjanowicz, K. Kaminski, M. Dulski, P. Włodarczyk, G. Bartkowiak, L. Popenda, S. Jurga, J. Kujawski, J. Kruk, M.K. Bernard, M. Paluch, *J. Chem. Phys.* 139 (2013) 111103.
- [18] F. Affouard, N.T. Correia, *J.Chem. Phys. B.* 114 (2010) 11397.
- [19] D. Davidson, K. Cole, *J. Chem. Phys.* 19 (1951) 1984.
- [20] D. Fragiadakis, C.M. Roland, R. Casalini, *J. Chem. Phys.* 132 (2010).
- [21] C. Hansen, F. Stickel, T. Berger, R. Richert, E.W. Fischer, *J. Chem.Phys.* 107 (1997) 1086.
- [22] G.P. Johari, W. Dannhauser, *J. Chem. Phys.* 50 (1969) 1862.
- [23] G.P. Johari, O.E. Kalinovskaya, J.K. Vij, *J. Chem. Phys.* 114 (2001) 4634.
- [24] O.E. Kalinovskaya, J.K. Vij, *J. Chem. Phys.* 112 (2000) 3262.
- [25] T.A. Litovitz, G.E. McDuffie, *J. Chem. Phys.* 39 (1963) 729.
- [26] S.S.N. Murthy, M. Tyagi, *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 3837.
- [27] G. Power, J.K. Vij, G.P. Johari, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 034512.
- [28] W. Dannhauser, *J. Chem. Phys.* 48 (1968) 1911.
- [29] S.J. Bass, W.I. Nathan, R.M. Meighan, R.H. Cole, *J. Phys. Chem.* 68 (1964) 509.
- [30] W.L. Jorgensen, J. Tiradorives, *J.Am.Chem.Society* 110 (1988) 1657.
- [31] J. Zarzycki, "Les verres et l'état vitreux", *Maison-Paris*, 224, 1982
- [32] K.F. Kelton, *Solid. State. Physics.* 45 (1991) 75.
- [33] D.A. Porter, K.E. Earsterling, *Phase Transformations in Metals and Alloys*, 2nd edn, Chapman ,hall, London (1992).
- [34] K.L. Ngai, R. Casalini, S. Capaccioli, M. Paluch, C.M. Roland, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 17356.
- [35] A. Paul, *Chemistry of glasses*, 2nd ed., Chapman, (1990) 276.
- [36] K.L. Ngai, R. Casalini, S. Capaccioli, M. Paluch, C.M. Roland, *J. Phys. Chem. B.* 109 (2005) 17356.
- [37] K.L. Ngai, C.T. White, *Phys. Rev. B.* 20 (1979) 2475.
- [38] C.A. Angell, K.L. Ngai, G.B. McKenna, P.F. McMillan, S.W. Martin, *J. Appl. Phys* 88 (2000) 3113.
- [39] M. Cuikermann, J.W. Lane, D.R. Uhlmann, *J. Chem. Phys* 59 (1973) 3639.

- [40] P.G. Debenedetti, Princeton Univ (1996).
- [41] P.G. Debenedetti, F.H. Stillinger, T.M. Truskett, C.P. Lewis, *Adv. Chem. Eng* 28 (2001) 21.
- [42] P.G. Debenedetti, *Metastable Liquids: Concepts and Principles*. Princeton University Press, 1997.
- [43] R. Bruning, K. Samwer, *Phys. Rev. B* 46 (1992) 318.
- [44] R. Bruning, M. Sutton, *Phys. Rev. B* 49 (1994) 3124.
- [45] G.P. Johari, A. Hallbrucker, E. Mayers, *J. Phys. Chem* 93 (1989) 2648.
- [46] C.T. Limbach, U. Gonser, *J. Non-Cryst. Solids* 106 (1988) 399.
- [47] H.N. Ritland, *J. Am. Ceram* 37 (1954) 370.
- [48] C.Y. Yang, D.E. Sayers, M.A. Paesler, *Phys. Rev. B* 36 (1987) 8122.
- [49] J. Baschnagel, K. Binder, H.P. Wittmann, *J. Phys. Condens. Matter* 5 (1993) 1597.
- [50] J.R. Fox, H.C. Andersen, *J. Phys. Chem* 88 (1984) 4019.
- [51] S.K. Lai, M.S. Lin, *J. Non-Cryst. Sol* 907 (1990) 117.
- [52] H. Miyagawa, Y. Hiwatari, *Phys. Rev. A* 40 (1989) 6007.
- [53] R.J. Speedy, *Mol. Phys* 88 (1994) 591.
- [54] K. Vollmayr, W. Kob, K. Binder, *Phys. Rev. B* 54 (1996) 15808.
- [55] K. Vollmayr-Lee, W. Kob, K. Binder, *Europhysics Lett* 32 (1995) 715.
- [56] M.D. Ediger, C.A. Angell, S. Nagel, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 13200.
- [57] J.A. Baird, B.V. Eerdenbrugh, L.S. Taylor, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 3787.
- [58] K. Pajula, M. Taskinen, V.P. Letho, J. Ketolainen, O. Koronen, *Mol. Pharm* 7 (2010) 795.
- [59] A. Karamanov, B. Dzhantov, M. Paganelli, D. Sighinolfi, *Thermochim. Acta* 553 (2013) 1.
- [60] S. Ettienne, L. David, *Introduction à la physique des polymères*, (Dunod, Paris, 2002).
- [61] U. Sailaja, M. Shahin Thayyil, N.S. Krishna Kumar, G. Govindaraj, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 49 (2013) 333.
- [62] T. Lyon, T.A. Litovitz, *J. App. Phys.* 27 (1956) 179.
- [63] R. Kono, T.A. Litovitz, G.E. Mcduffie, *J. Chem. Phys.* 45 (1966) 1790.
- [64] B. Jakobsen, C. Maggi, T. Christensen, J.C. Dyre, *J. Chem. Phys.* 129 (2008) 184502.
- [65] G. Smith, A.P. Duffy, J. Shen, C.J. Olliff, *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 1029.
- [66] L. Carpentier, R. Decressain, S. Desprez, M. Descamps, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 457.
- [67] R. He, D.Q.M. Craig, *J. Pharm. Pharmacol.* 53 (2001) 41.
- [68] Z. Wojnarowska, K. Adrjanowicz, P. Wlodarczyk, E. Kaminska, K. Kaminski, K. Grzybowska, R. Wrzalik, M. Paluch, K.L. Ngai, *J. Phys. Chem.* 113 (2009) 12536.
- [69] G.P. Johari, S. Kim, R.M. Shanker, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 2207.
- [70] G.P. Johari, S. Kim, R.M. Shanker, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 1159.
- [71] R. Nath, T. El Goresy, B. Geil, H. Zimmermann, R. Böhmer, *Phys. Rev. E.* 74 (2006) 021506.
- [72] L. Carpentier, R. Decressain, A. De Gusseme, C. Neves, M. Descamps, *Pharm. Res.* 23 (2006) 798.
- [73] K. Kaminski, M. Paluch, J. Ziolo, K.L. Ngai, *J. Phys. Condens. Matter* 18 (2006) 5607.
- [74] A.R. Brás, M. Dionísio, N.T. Correia, *AIP Conf. Proc.* 982 (2008) 91.
- [75] K. Adrjanowicz, K. Kaminski, Z. Wojnarowska, M. Dulski, L. Hawelek, S. Pawlus, M. Paluch, W. Sawicki, *J. Phys. Chem. B* 114 (2010) 6579.
- [76] K. Grzybowska, M. Paluch, A. Grzybowski, Z. Wojnarowska, L. Hawelek, K. Kolodziejczyk, K.L. Ngai, *Phys. Chem. B* 114 (2010) 12792.
- [77] A.K.R. Dantuluri, A. Amin, V. Puri, A.K. Bansal, *Mol. Pharmaceutics* 8 (2011) 814.
- [78] O. Andersson, G.P. Johari, R.M. Shanker, *J. Pharm. Sci.* 95 (2006) 2406.
- [79] T. El Goresy, R. Bohmer, *J. Non-Cryst. Solids* 352 (2006) 4459.
- [80] T. El Goresy, R.D. Böhmer, *J. Phys. Condens. Matter* 19 (2007) 205134.
- [81] G.P. Johari, O. Andersson, *J. Chem. Phys.* 125 (2006) 124501.
- [82] G.P. Johari, S. Kim, R.M. Shanker, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 1358.
- [83] J. Alie, J. Menegotto, P. Cardon, H. Duplaa, A. Caron, C. Lacabanne, M. Bauer, *J. Pharm. Sci.* 93 (2004) 218.
- [84] O. Koronen, C. Bhugra, M.J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 3830.
- [85] K. Adrjanowicz, Z. Wojnarowska, P. Wlodarczyk, K. Kaminski, M. Paluch, J. Mazgalski, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 395.

- [86] K. Adrjanowicz, D. Zakowiecki, K. Kaminski, L. Hawelek, K. Grzybowska, M. Tarnacka, M. Paluch, K. Cal, *Mol. Pharmaceutics* 9 (2012) 1748.
- [87] Z. Wojnarowska, K. Grzybowska, L. Hawelek, A. Swiety-Pospiech, E. Masiewicz, M. Paluch, W. Sawicki, A. Chmielewska, P. Bujak, J. Markowski, *Mol. Pharmaceutics* 9 (2012) 1250.
- [88] K.L. Ngai, *Relaxation and Diffusion in Complex Systems* Springer, 2011.
- [89] L.-M. Wang, R. Richert, *J. Phys. Rev. B.* 76 (2007) 064201.
- [90] P. Debye, *Polar Molecules*, Dover, New York, 1945.
- [91] K. Cole, R. Cole, *J. Chem. Phys.* 341 (1941) 51.
- [92] S. Havriliak, S. Negami, *Polymer* 8 (1967) 161.
- [93] G.P. Johari, *J.Chem. Phys.* 58 (1973) 1766.
- [94] G. Williams, *J. Non-Cryst. Solids* 131 (1991) 1.
- [95] R. Kohlrausch, *Pogg. Ann. Phys (III)* 2 (1847) 393.
- [96] G. Williams, D.C. Watts, *Trans. Faraday Soc.* 66 (1970) 80.
- [97] F. Spaepen, D. Turnbull, *Annual. Rev. Phys. Chem* 35 (1984) 241.
- [98] G. Tammann, G. Hesse, *Anorg. Allgem. Chem* 156 (1926) 245.
- [99] C.A. Angell, *Science* 267 (1995) 1924.
- [100] C.A. Angell, *J.Non-Cryst. Solids* 102 (1988) 205.
- [101] C.A. Angell, *Relaxation in complex systems. Strong and fragile liquid.* Washington D. C.: U.S.GPO.1985.
- [102] G. Adam, J.H. Gibbs, *J.Chem. Phys.* 43 (1965) 139.
- [103] I. Avramov, A. Milchev, *J.Non-Cryst. Solids* 104 (1988) 253.
- [104] M.L. Williams, R.F. Landel, J.D. Ferry, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 3701.
- [105] G.S. Fulcher, *J. Am. Ceram. Soc.* 8 (1925) 339.
- [106] G.W. Scherer, *J. Am. Ceram. Soc.* 75 (1992) 1060.
- [107] G. Tammann, 9 (1925) 166.
- [108] H. Vogel, *Phys. Z.* 22 (1921) 645.
- [109] J.C. Mauro, Y. Yue, A. Ellison, P.K. Gupta, D.C. Allan, *Proceedings of the National Academy of sciences of the United states of America* 106 (2009) 19780.
- [110] L.M. Wang, C.A. Angell, R. Richert, *J.Chem. Phys.* 125 (2006) 074505.
- [111] C.A. Angell, D.L. Smith, *J. Phys. Chem* 86 (1982) 3845.
- [112] R. Richert, *Physica* 287 (2000) 26.
- [113] A. Guesseme De, L. Carpentier, J.F. Williard, M. Descamps, *J.Chem. Phys. B.* 107 (2003) 10879.
- [114] D.P. Miller, J.J. de Pablo, *J. Phys. chem. B* 104 (2000).
- [115] L. Stade, H. Levine, *Crit. Rev. Food Sci. Nutri.* 30 (1991) 115.
- [116] S. Nema, K.E. Avis, *J. Parenter. Sci. Technolo.* 47 (1992) 76.
- [117] L.-M. Wang, S. Shahriari, R. Richert, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 23255.
- [118] J.G. Berberian, R.H. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 3100.
- [119] A. Dworkin, A.H. Fuchs, M. Ghelfenstein, H. Szwarc, *J.Phys. Lett* 43 (1982) 21.
- [120] K.L. Ngai, J.H. Magill, D.J. Plazek, *J.Chem. Phys.* 112 (2000) 1887.
- [121] J. Heijboer, *International Journal of Polymeric Materials* 6 (1977) 11.
- [122] F. Kremer, A. Huwe, A. Schönhals, S.A. Rozanski, *Broadband Dielectric Spectroscopy.* Springer Verlag: Berlin, 2003.
- [123] C. Hansen, F. Stickel, T. Berger, R. Richert, E.W. Fischer, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 1086.
- [124] B. Jakobsen, C. Maggi, T. Christensen, J.C. Dyre, *J. Chem. Phys.* 129 (2008) 184502.
- [125] D. Morineau, C. Alba-Simionesco, *J. Chem. Phys.* 109 (1998).
- [126] A. Hédoux, Y. Guinet, M. Descamps, *Phys. Rev. B* 58 (1998) 31.
- [127] A. Hédoux, O. Hernandez, J. Lefèvre, Y. Guinet, M. Descamps, *Phys. Rev. B* 60 (1999) 9390.
- [128] A. Hédoux, Y. Guinet, P. Derollez, E. Dudognon, N.T. Correia, *Int. J. Pharm.* 241 (2011) 45.
- [129] A. Hédoux, P. Derollez, Y. Guinet, J.A. Dianoux, M. Descamps, *Phys. Rev. B* 63 (2001) 144202.
- [130] P. Borderwijk, F. Gransch, C.J.F. Böttcher, *J. Phys. Chem.* 73 (1969) 3255.
- [131] C. Gainaru, R. Meier, S. Schildmann, C. Lederle, W. Hiller, E.A. Rössler, R. Böhmer, *Phys. Rev. Lett.* 105 (2010) 258303.
- [132] J.L. MacCallum, D.P. Tieleman, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 15085.

- [133] C. Gainaru, R. Figuli, T. Hecksher, B. Jakobsen, J.C. Dyre, M. Wilhelm, R. Böhmer, *Phys. Rev. Lett.* (2014).
- [134] L.P. Singh, C. Alba-Simionesco, R. Richert, *J.Chem. Phys.* 139 (2013) 144503.
- [135] L.-M. Wang, R. Richert, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 8767.
- [136] H. Huth, L.-M. Wang, C. Schick, R. Richert, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 104503.
- [137] A. Mandanici, M. Cutroni, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 10999.
- [138] A. Mandanici, W. Huang, M. Cutroni, R. Richert, *J. Chem. Phys.* 128 (2008) 124505
- [139] G. Power, G.P. Johari, J.K. Vij, *J.Chem. Phys.* 116 (2002) 2002.
- [140] J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Biomol. Struct. Dyn* 14 (1996) 117.
- [141] K. Vahvaselkä, R. Serimaa, M. Torkkeli, *J. Appl. Cryst.* 28 (1995) 189.
- [142] M. Descamps, V. Legrand, Y. Guinet, A. Amazzal, C. Alba-Simionesco, J. Dore, *Prog. Theor. Phys. Suppl.*, 126 (1997) 207.
- [143] K.S. Vahvaselkä, S. R., T. M, *J. Appl. Cryst.* 28 (1995) 189.
- [144] M.A. Floriano, C.A. Angell, *J. Chem. Phys.* 91 (1989) 2537.
- [145] D.J. Denney, J.W. Ring, *J. Chem. Phys.* 39 (1963) 1268.
- [146] M. Sagal, *J. Chem. Phys.* 36 (1962) 2437.
- [147] A.K. Karmakar, S. Sarkar, R.N. Joarder, *J. Phys. Chem.* 45 (1995) 16501.
- [148] S.W. Benson, *J. Am. Chem. Soc* 118 (1996) 10645.
- [149] R. Ludwig, *ChemPhysChem* 6 (2005) 1369.
- [150] A.K. Sum, S.I. Sandler, *J. Phys. Chem. A* 104 (2000) 1121.
- [151] F.X. Hession, R.H. Cole, *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1756.
- [152] L.-M. Wang, R. Richert, *J. Chem. Phys.* 123 (2005) 054516.
- [153] T. El Goresy, R. Böhmer, *J. Chem. Phys.* 128 (2008) 154520.
- [154] J.E. Andersen, R. Ullman, *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 2178.
- [155] G. Williams, 286 (2009) 1.
- [156] V.E. Petrenko, M.L. Dubova, Y.M. Kessler, M.Y. Perova, *J. Phys. Chem* 74 (2000) 1777.
- [157] B.C. Hancock, G. Zografi, *J.Pharm.Sci.* 86 (1997) 1.
- [158] V. Adronis, G. Zografi, *Pharm. Res.* 15 (1998) 835.
- [159] E. Shalaev, M. Shalaev, G. Zografi, *J.Pharm.Sci.* 91 (2002) 584.
- [160] S.L. Shamblin, Hancock, M.J. Pikal, *Pharm. Res.* 23 (2006) 2254.
- [161] J. Fossgreen, B. Kirchheiner, F.O. Petersen, E. Topfhoj, E. Zachariae, *Scand. J. Rheumatol.* 21 (1976) 93.
- [162] C.D. Palma, R.D. Paola, C. Perrotta, E. Mazzon, D. Cattaneo, E. Trabucchi, S. Cuzzocrea, *Pharmacological Research* 60 (2009) 221.
- [163] K. Brune, W.S. Beck, G. Geisslinger, S. Menzel-Soglowek, B.M. Peskar, B.A. Pescar, *Experientia* 47 (1991) 257.
- [164] Y. Nakamura, T. Yamaguchi, S. Takahashi, S. Hashimoto, K. Iwatani, Y. Nakagawa, *J.Pharmacobio. Dyn* 4 (1981) 1.
- [165] L. Leiserowitz, *Acta Cryst.* B32 (1976).
- [166] S.C. Monteiro, A. Boxall, *Rev. Environ. Contam. Toxicol* 202 (2010) 53.
- [167] P.H. Howard, Ed. *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Pesticides.* Lewis Publishers, Chelsea, MI (1991) 6.
- [168] A. Freer, J.M. Bunyan, N. Shankland, D.B. Sheen, *acta Cryst.* 49 (1993) 61.
- [169] L.K. Hansen, G.L. Perlovich, B.B. A., *acta Cryst.* 59 (2003) 1357.
- [170] N.V. Phadnis, R. Suryanarayanan, *Pharm. Res.* 14 (1997) 1176.
- [171] Power Diffraction File: Set 33, *Inorganic and Organic Databook.* International Centre for diffraction data, Swarthmore, 1989.
- [172] W.C. Zang, Thèse de Doctorat, *Mesocrystals, Nucleation and Crystal Growth of racemic (RS) sodium ibuprofen dihydrate.* (2007).
- [173] G.L. Perlovich, S.V. Kurkov, L.K. Hansen, A. Bauer-Brandl, *J. Phann. Sci.* 93 (2004) 654.
- [174] S.S. Braga, I.S. Goncalves, E. Herdtweck, J.J.C. Teixeira-Dias, *New. J. Chem* 27 (2003) 597.
- [175] J. bernstein, *Polymorphism in molecular crystals.* New York: Oxford, 2002.
- [176] A.L. Grzesiak, A.J. Matzger, *J.Pharm.Sci.* 96 (2007) 2978.

- [177] J. Zaccaro, J. Matic, A.S. Myerson, B.A. Garetz, *Cryst. Growth. Des* 1 (2001) 5.
- [178] R.G. Gonnade, S. Iwama, R. Sugiwake, K. Manoj, H. Takahashi, H. Tsue, R. Tamura, *Chem. Commun* 48 (2012) 2791.
- [179] C.P. Price, A.L. Grzesiak, M. Lang, A.J. Matzger, *Cryst. Growth. Des* 2 (2002) 501.
- [180] S. Byrn, R. Pfeiffer, M. Ganey, C. Hoiberg, G. Poochikian, *Pharm. Res.* 12 (1995) 945.
- [181] J.M. Ha, J.H. Wolf, M.A. Hillmyer, M.D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 3382.
- [182] M. Dixit, K. Kulkarni, R. Vaghela, *Pharm. Res.* 12 (2013) 317.
- [183] E. Hoti, G. Qendro, R. Censi, P. Dimartino, L. Malaj, *J. Chem. Chem. Eng.* 6 (2012) 646.
- [184] J.F. Connell, *Cryst. Struct. Commun.* 3 (1974) 73.
- [185] N. Shankland, C.C. Wilson, A.J. Florence, P.C. Cox, *Acta Cryst.* C53 (1997) 951.
- [186] S. Tavornvipas, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, T. Ishiguro, M. Oka, K. Hamayasu, H. Hashimoto, *Int. J. Pharm.* 249 (2002) 199.
- [187] M.M. Maitre, M.R. Longhi, G.G. Granero, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 33 (2007) 311.
- [188] Martinade, *The complete drug reference*. London, Pharmaceutical press, 2007.
- [189] Q. Li, T.Y. Kato, Y. Sai, Y. Kubo, A. Tsugi, *J. Controll. Release* 110 (2006) 542.
- [190] B.J. Cathcart, J.D. Vince, A.J. Gordon, M.A. Bell, I.M. Chalmers, *Ann. Rheum. Dis* 32 (1973) 62.
- [191] J. Fossgreen, *Scand. J. Rheumatol.* 5 (1976) 7.
- [192] F. Jamali, A.S. Russell, R.T. Foster, C. Lemko, *J. Pharm. Sci* 79 (1990) 460.
- [193] J.L. Flippen, R.D. Gilardi, *acta Cryst.* 31 (1975) 926.
- [194] F. Lacoulonche, A. Chauvet, J. Masse, *Int. J. Pharm.* 153 (1997) 167.
- [195] J.O. Henck, M. Kuhnert-Brandstätter, *J.Pharm.Sci.* 88 (1999) 103.
- [196] M.L. Vueba, M.E. Pina, L.A.E.B. de carvalho, *Int. Journal. Pharm.* 307 (2006) 56.
- [197] B. Avouac, M. Teule, *J. Clin. Pharmacol.* 28 (1988) 2.
- [198] A.R. Brás, *Influence of constraining and confinement in the molecular mobility of low molecular weight materials*. Thèse de Doctorat, Université de Lisbonne (2009).
- [199] A.C. Rodrigues, M.T. Viciosa, N.T. Correia, Non publié.
- [200] J. Norberg, L. Nilsson, *Biophys.* 79 (2000) 1537.
- [201] L. Perea, U. Essmann, M.L. Berkowitz, *J.Chem. Phys.* 102 (1995) 450.
- [202] P.H. Hünenberger, U. Börjesson, R.D. Lins, *Chimia* 55 (2001) 861.
- [203] R. Gargallo, P.H. Hünenberger, F.X. Aviles, B. Olivia, *Protein Science* 12 (2003) 2161.
- [204] M. Patra, M. Karttunen, M.T. Hyvönen, E. Falck, P. Lindqvist, I. Vattulainen, *Biophys.* 84 (2003) 3636.
- [205] M.P. Allen, D.J. Tildesley, *Computer Simulation of liquids*; Oxford University Press, Oxford, New York, (1987).
- [206] J.A. Smirnova, L.V. Zhigilei, B.J. Garrison, *Comp. Phys. Commun.* 118 (1999) 1999.
- [207] H.A. Wu, G.R. Liu, X. Han, X.X. Wang, *Chaos. Solitons. Fractals* 30 (2006) 791.
- [208] N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* 21 (1953) 1087.
- [209] B.J. Alder, T.E. Wainwright, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 1208.
- [210] J.B. Gibson, A.N. Goland, M. Milgram, G.H. Vineyard, *Phys. Rev* 120 (1960) 1229.
- [211] A. Rahman, *Phys. Rev. A.* 136 (1964) 405.
- [212] L. Verlet, *Phys. Rev.* 159 (1967) 98.
- [213] L. Verlet, *Phys. Rev.* 165 (1967) 201.
- [214] J. Hansen, L. Verlet, *Phys. Rev* 184 (1969) 151.
- [215] P. Bordat, A. Lebet, F. Affouard, J.P. Demaret, M. Descamps, *Europhysics Lett* 65 (2004) 41.
- [216] A. Lebet, P. Bordat, F. Affouard, M. Descamps, *J.Chem. Phys. B.* 109 (2005) 11046.
- [217] A. Lebet, P. Bordat, F. Affouard, Y. Guinet, A. Hédoux, L. Paccou, D. Prevost, M. Descamps, *Carbohydrate Research* 340 (2005) 881.
- [218] A. Raman, F.H. Stillinger, *J.Chem. Phys.* 55 (1971) 336.
- [219] D.C. Rapport, *The art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge University, Cambridge (2004).
- [220] R.W. Hockney, *Meth. Comp. Phys.* 9 (1970) 136.
- [221] W.C. Swope, H.C. Anderson, P.H. Berens, K.R. Wilson, *J. Chem. Phys.* 76 (1982) 637.

- [222] S. Plimpton, *J. Comp. Phys.* 117 (1995) 1.
- [223] W. Smith, CSE Department, STFC Daresbury Laboratory.
- [224] K. Refson, *Comp. Phys. Commun.* 126 (2000) 310.
- [225] C. Chipot, Ed. *Les méthodes numériques de la dynamique moléculaire*; www.edam.uhp.nancy.fr/Permanents/ChrisChipot/ecole.pdf, 2003.
- [226] D. Beeman, *J.Com.Phys.* 20 (1976) 130.
- [227] K. Refson, *Physica* 131 (1985) 256.
- [228] R. Busselez, R. Ecolivet, R. Guégan, R. Lefort, D. Morineau, B. Toudic, M. Guendouz, F. Affouard, *Int. Journ. Nanotechnology.* 5 (2008) 867.
- [229] K. Lüdtke, R. Jordan, N. Furr, S. Garg, K. Forsythe, C.A. Naumann, *Langmiur* 24 (2008) 5580.
- [230] F. Affouard, M.T. Ottou Abe, L.-C. Valdes, N.T. Correia, *AIP. Conf. Proc.* 1518 (2013) 121.
- [231] L. Saiz, E. Guardia, J.A. Padro, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 2814.
- [232] R. Busselez, R. Lefort, Q. Ji, F. Affouard, D. Morineau, *Phys. Chemistry. Chemical. Phys* 11 (2009) 11127.
- [233] J.P. Ryckaert, G. Ciccotti, H.J.C. Berendsen, *J. Comput. Phys.* 23 (1977) 327.
- [234] A. Hédox, Y. Guinet, L. Paccou, P. Derollez, F. Danède, *J.Chem. Phys.* 138 (2012) 214506.
- [235] P. Derollez, Y. Guinet, F. Affouard, F. Danède, L. Carpentier, A. Hédox, *Acta Cryst. Section B. Structural Science* 68 (2012) 407.
- [236] J.M. Haile, *Molecular dynamics simulation elementary methods*, New York: Wiley 1997.
- [237] G. Kikugawa, R. Apostolov, N. Kamiya, M. Taiji, R. Himeno, H. Nakamura, Y. Yonezawa, *J.Comput.Chem.* 30 (2009) 110.
- [238] Y. Yonezawa, I. Fukuda, N. Kamiya, H. Shimoyama, H. Nakamura, *J. Chem. Theor. Comput.* 7 (2011) 1484.
- [239] D. Wolf, P. Keblinski, S.R. Phillipot, J. Eggebrecht, *J. Chem. Phys* 110 (1999) 8254.
- [240] I. Fukuda, H. Nakamura, *Biophys. Rev.* 4 (2012) 161.
- [241] C. Ngô, H. Ngô, *Physique Statistique*, 3Ed, Dumod, 2008.
- [242] H.J.C. Berendsen, J.P.M. Postma, W.F. van Gunsteren, A. DiNola, J.R. Haak, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 3684.
- [243] P. Langevin, *Comptes Rendus de l'académie des Sciences.* 146 (1908) 530.
- [244] W.G. Hoover, *Phys. Rev. A.* 31 (1985) 1695.
- [245] S. Nosé, *J. Chem. Phys.* 52 (1984) 255.
- [246] W.G. Hoover, *Phys. Rev. A.* 34 (1986) 2499.
- [247] S. Nosé, *J. Chem. Phys* 81 (1984) 511.
- [248] S. Nosé, *Mol. Phys.* 100 (2002) 191.
- [249] J. Anwar, D. Frenkel, M.G. Noro, *J.Chem. Phys.* 118 (2003) 728.
- [250] M.J. Frisch, in: *r.a. Gaussian98 (Ed.)*, 1998.
- [251] T.A. Soares, X. Daura, C. Oostenbrink, L.J. Smith, W.F. Van Gunsteren, *J. Biom. NMR.* 30 (2004) 407.
- [252] V. Schultheis, R. Reichold, B. Schropp, T. Paul, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 12217.
- [253] A. Hédox, L. Paccou, S. Achir, Y. Guinet, *J.Pharm.Sci.* 102 (2013) 2484.
- [254] A. Lebret, F. Affouard, P. Bordat, A. Hédox, M. Descamps, *J.Chem. Phys.* 139 (2009) 245103.
- [255] R.W. Williams, E.J. Heilweil, *Chem. Phys.* 373 (2010) 251.
- [256] F.A. Momany, R. Rone, *J. Comp. Chem.* 13 (1992) 888.
- [257] D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A.W. Goetz, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, R.M. Wolf, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P.A. Kollman, *AMBER 12*, University of California, San Francisco, 2012.
- [258] W.F. Van Gunsteren, H.J.C. Berendsen, *Mol. Phys.* 34 (1977) 1311.
- [259] W.L. Jorgensen, D. Maxwell, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225.
- [260] J. Wang, R.M. Wolf, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, D.A. Case, *J.Comput.Chem.* 25 (2004) 1157.
- [261] H. Sun, *J. Phys. Chem. B.* 102 (1998) 7338.

- [262] E. Neria, S. Fischer, M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 1902.
- [263] W. Xie, J. Pu, A.D. MacKerell, J. Gao, *J.Chem. Theory. Comput.* 3 (2007) 1878.
- [264] M. Swart, P. Van Duijnen, *Molecular Simulation* 32 (2006) 471.
- [265] P.Y. Ren, J.W. Ponder, *J. Comp. Chem.* 23 (2002) 1497.
- [266] L. Saiz, E. Guardia, J.A. Padro, *J. Chem. Phys.* 113 (1999) 2814.
- [267] J.C. Fennell, J.D. Gezelter, *J.Chem. Phys.* 124 (2006) 234104.
- [268] D. Wolf, *Phys. Rev. Lett* 68 (1992) 3315.
- [269] I. Prigogine, A.R. Stuart, *Advances in Chemical Physics Volume XVII*, Intersciences Publishers (1970).
- [270] E. Myrow, J.E. Gareth, T.C. Williams, P. Grigolini, *Molecular dynamics*, Wiley-Interscience, 1982.
- [271] www.ccdc.cam.ac.uk.
- [272] I. Tanis, K. Karatasos, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 10984.
- [273] P. Ewald, *Ann. Phys.* 64 (1921) 253.
- [274] M. Neumann, *Mol. Phys.* 50 (1983) 841.
- [275] E. Guardia, Marti., *J. Phys. Rev. E.* 69 (2004) 011502.
- [276] S. Gupta, *Comp. Phys. Commun.* 70 (1992) 243.
- [277] P.G. Debenedetti, *Metastable Liquids Concepts and Principles*, Princeton University Press. (1995).
- [278] X. Feng, B.B. Laird, *Mol. Phys.* 103 (2005) 2795.
- [279] J.D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J* 3 (1997).
- [280] J. Lethola, M. Hakala, K. Hämäläinen, *J. Phys. Chem. B.* 114 (2010) 6426.
- [281] N.P. Franks, M.H. Abraham, W.R. Lieb, *J. Phann. Sci.* 82 (1993) 466.
- [282] C.J.F. Böttcher, *Theory of dielectric polarization*. Elsevier:Amsterdam, 1973.
- [283] C.J.F. Böttcher, P. Bordewijk, *Theory of dielectric polarization I*. Elsevier:Amsterdam, 1978.
- [284] A.K. Jonscher, *Dielectric relaxation in solids*, Chelsea Dielectric Press, London, 1983.
- [285] K. Adrjanowicz, K. Kaminski, M. Paluch, P. Wlodarczyk, K. Gzybowska, Z. Wojnarowska, L. Hawelek, W. Sawicki, P. Lepek, R. Lunio, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 828.
- [286] S. Pawlus, M. Paluch, H. Nagase, J.K. Vij, *J. Chem. Phys.* 135 (2011).
- [287] S. Pawlus, M. Wikarek, C. Gainaru, M. Paluch, R. Böhmer, *J.Chem. Phys.* 139 (2013) 064501.
- [288] C.J.F. Böttcher, P. Bordewijk, *Theory of dielectric polarization II*. Elsevier:Amsterdam, London, 1978.
- [289] M. Allen, D. Tildesley, *Computer simulation of liquids*, Clarendon Press (1989).
- [290] L.M. Lawson Daku, J. Linares, M.L. Boillot, *Chem.Phys.Chem* 8 (2007) 1402.
- [291] M. Mcharfi, M. Benzakour, M. Chaouch, A. Daoudi, G. Boussard, A. Aubry, M. Marraud, A. Cartier, J.L. Rivail, *Phys. Chem. News* 2 (2001) 79.
- [292] S. Pal, B. Bagchi, S. Balasubramanian, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 12879.
- [293] K.B. Wiberg, K.E. Laidig, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5935.
- [294] P.I. Nagy, *Comp. Theo. Chem.* 1022 (2013) 59.
- [295] M.L. Vueba, M.E. Pina, L.A.E.B. de Carvalho, *J. Pharm. Sci.* 97 (2007) 834.
- [296] U. Kaatze, R. Behrends, R.J.N.-C.S. Pottel, 305, 19., *J. Non-Cryst. Solids* 305 (2002) 19.
- [297] L.P. Singh, C. Alba-Simionesco, R. Richert, *J. Chem. Phys.* 139 (2013) 144503.
- [298] Unpublished Data.
- [299] N.T. Correia, Non publié.
- [300] H. Weingärtner, H. Nádolny, A. Oleinikova, R. Ludwig, *J. Chem. Phys.* 120 (2004) 11692.
- [301] R. Richert, L.-M. Wang, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 11091.
- [302] S.S.N. Murthy, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 8508.
- [303] W. Götze, L. Sjögren, *Rep. Prog. Phys.* 55 (1992) 241.
- [304] F. Affouard, E. Cochon, R. Decressain, M. Descamps, W. Haeussler, *J. Chem. Phys.* 123 (2005) 0854501.
- [305] W. Kob, H.C. Andersen, *Phys. Rev. E.* 52 (1995) 4134.
- [306] M.T. Ottou Abe, N.T. Correia, L.-C. Valdes, J.M.B. Ndjaka, F. Affouard, *Soumis dans J. Phys. Chem* (2014).

- [307] F. Affouard, M. Descamps, L.-C. Valdes, J. Habasaki, P. Bordat, K.L. Ngai, *J.Chem. Phys.* 131 (2009) 104510.
- [308] J.P. Hansen, I.R. McDonald, *Theory of simple liquids*; London: Academy Press, 2nd ed., (1986).
- [309] R. Busselez, *Propriétés de fluides vitrifiables bioprotecteurs nanoconfinés*. Thèse de Doctorat, Université de rennes 1, (2008).
- [310] R. Hilifiker, *Polymorphism in the pharmaceutical industry* Willey-VCH. 2006.
- [311] E.W. Myron, J. Wiley, Sons, *Advances in Chemical Physics, Dynamical Processes in Condensed Matter*. 2009.
- [312] A.R. Brás, E.G. Merino, P.D. Neves, I.M. Fonseca, M. Dionísio, A. Schonhlaas, N.T. Correia, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 4616.
- [313] R. Zorn, *J. Chem. Phys.* 116 (2002) 3204.