

Université de Lille**École Doctorale**

Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement

Thèse pour obtenir le grade de**Docteur de l'Université de Lille**

en chimie organique, minérale, industrielle

Par

Valentin GOUSSARD**Nouveaux émoullients biosourcés : Modélisation, Synthèse,
Propriétés Physicochimiques et Fonctionnelles.**

Thèse réalisée à l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide, UMR 8181, équipe CİSCO

Soutenue le 28 Février 2019

*Thèse dirigée par :***Pr. Jean-Marie Aubry****Pr. Véronique Nardello-Rataj****Membres du Jury**

Pr. Yves Chevalier, Université Claude Bernard Lyon 1.

Dr. Dominique Vichard, Institut Lavoisier de Versailles.

Dr. Arthur Duprat, ESPCI Paris.

Dr. Pieter Van der Weeën, Oleon.

Pr. Jean-Marie Aubry, École Nationale Supérieure de Chimie de Lille.

Pr. Véronique Nardello-Rataj, Université de Lille.

Rapporteur, Président**Rapporteur****Examineur****Examineur****Directeur****Co-directrice**

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS UMR 8181) de l'Université de Lille, au sein de l'équipe Colloïdes Catalyse et Oxydation (CISCO), dans le cadre du projet Greenemol en collaboration avec l'entreprise Oleon. Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de nombreuses personnes, que je souhaite remercier ici.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Jean-Marie Aubry et au Professeur Véronique Nardello-Rataj, pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe CISCO et pour m'avoir guidé dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait partager vos connaissances et votre expertise. Nos discussions lors des réunions et vos conseils ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens à remercier le Docteur Dominique Vichard, Maître de Conférences à l'Institut Lavoisier de Versailles, ainsi que le Professeur Yves Chevalier, de l'Université Claude Bernard de Lyon, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse en tant que rapporteurs, et pour le temps consacré à la lecture de ce manuscrit.

Je remercie également le Docteur Arthur Duprat, Maître de Conférence à l'ESPCI, pour avoir accepté de participer à ce jury et pour les nombreuses et fructueuses discussions que nous avons eu pendant cette thèse. Merci pour votre investissement, vos conseils et votre aide précieuse dans la construction des modèles prédictifs.

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Pieter Van der Weeën, de la société Oleon, pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir encadré la majorité de ce projet. Je le remercie pour sa participation active lors de nos réunions.

J'en profite pour adresser mes remerciements à la société Oleon, pour le financement de ce projet. Dans ce contexte, je remercie sincèrement Aurélie Fievez, pour avoir suivi ce projet et pour sa gentillesse et sa disponibilité au cours de ces trois années. Merci également à Jessica Allard et Jean-Pierre Lallier, d'avoir pris part à l'encadrement de ce projet.

Un grand merci au Professeur Vincent Gerbaud de l'Université de Toulouse pour son expertise en thermodynamique et son aide pour la partie modélisation.

Je souhaite remercier chaleureusement le Docteur Raphaël Lebeuf, Maître de Conférence à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille, pour sa disponibilité et ses nombreux conseils en chimie organique. Merci pour ces bons moments passés au laboratoire, en salle de TP mais également en dehors des locaux de l'université.

Je remercie l'ensemble des permanents de l'équipe CISCO, le Docteur Christel Pierlot pour sa disponibilité, son enthousiasme et tous les moments partagés autour des stands de « Chimie itinérante », le Docteur Jesus Fermin Ontiveros pour son aide pour la partie physicochimie, ainsi que le Docteur Jean-François Dechezelles et le Docteur Loïc Leclercq. Merci également à Mike Ortega-Vaz pour son aide au sein de la vie du laboratoire.

Je remercie chaleureusement tous les doctorants qui m'ont accompagné pendant ces trois années et sans qui le quotidien n'aurait pas été aussi animé. Merci à Maxime, voisin de bureau pendant plus d'un an avec qui j'ai pu partager de nombreuses pauses midi à la salle de sport (allez burpees !) ; Romain, qui aura assurément marqué son passage par ses

expressions originales (Riiiiideau !) ; Laura, toujours souriante et prête à nous faire partager sa joie de vivre typique des Ch'tis ; Estelle, collègue de congrès, on en aura découvert des villes d'Allemagne ! ; Bingyu, tu nous auras fait réviser nos expressions françaises. Merci à Benjamin alias Pacaud, pour ta personnalité atypique (les pacaunades ou les (très) nombreux problèmes au sport entre autres...) mais aussi pour tes conseils en informatique et tes anecdotes loufoques (enfin quand tu arrivais à te lever pour nous les raconter !). Merci à Florian, alias Broux, pour avoir enrichi mon vocabulaire, toi qui lis beaucoup, pour tes innombrables (oui je connais ce mot) histoires que j'ai dû entendre au moins 10 fois, mais surtout pour l'entraide pendant la 3^e année. Merci à Greg, d'abord étudiant que j'ai eu le plaisir d'encadrer puis collègue de bureau, pour tes leçons de fléchettes et tes conseils running ; Alex, partenaire de Semi-Marathon et Marathon dans quelques mois (va falloir s'entraîner sinon c'est riiiiideau au 30^e !!), pour les moments partagés au labo mais surtout à l'extérieur, à courir sous la pluie en plein mois de décembre ; Agathe pour ta bonne humeur, toujours prête à aller boire une bière pour décompresser (même si apparemment je ne sors pas assez !) ; Guillaume, alias Choupi ou DJ La Maille, j'aurai essayé de t'apprendre le français mais le Ch'ti aura toujours le dernier mot, *et tous ceux quizont des maronnes comme ti, faudro pinser à t'in racater min garchon* ; Tristan que j'ai surtout côtoyé pendant son stage, prend pas trop le look parisien et revient un peu dans le Nord pour une soirée Chiba. Je n'oublie pas Benjamin Joossen, avec qui j'ai pu travailler à plusieurs reprises. J'ai apprécié ton enthousiasme et ta grande disponibilité. Plus que des collègues, j'ai découvert des amis pendant ces trois années.

Je remercie tous les étudiants qui ont contribué à ce travail de thèse : Grégory, Lison, Cyril, Florent, Anne, Justine, Violette et Camille sans oublier Caroline, que j'ai eu le plaisir d'encadrer pendant son stage, et qui m'a beaucoup aidé pour les dernières manipulations. Une pensée pour les autres stagiaires que j'ai côtoyés : Ingrid, Julie, Julien, Teresa, Katharina.

Enfin, mes remerciements s'adressent à toute ma famille, mes parents et ma sœur, qui m'ont toujours soutenu et qui ont toujours cru en moi. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci à mes amis de l'ENSCL et à mes amis du lycée. Mes retours en Seine-et-Marne n'étaient pas fréquents mais nos repas et soirées jeux étaient toujours un agréable moment de détente. Une mention spéciale pour Clément pour la relecture de certaines parties. Je remercie du fond du cœur Alizée, qui a toujours été là pour moi. Merci de m'avoir suivi dans cette aventure dans la plus belle région du monde, de m'avoir soutenu et encouragé à chaque instant et tout simplement pour ta présence quotidienne depuis bientôt 10 ans maintenant.

Résumé

Nouveaux émoullients biosourcés : Modélisation, Synthèse, Propriétés physicochimiques et fonctionnelles

La prise de conscience de la persistance et de la bioaccumulation dans l'environnement des silicones cycliques volatiles, telles que la décaméthylcyclopentasiloxane D5, a conduit à un durcissement de la réglementation cosmétique. Parallèlement, les consommateurs tendent à s'orienter vers des ingrédients plus naturels, tout en exigeant de leurs produits un profil sensoriel similaire à celui conféré par la D5. Ces évolutions incitent les industriels à rechercher des alternatives biosourcées aux cyclométhicones. L'établissement de relations entre la sensorialité des émoullients cosmétiques, leurs propriétés physicochimiques et leurs caractéristiques structurales a permis d'identifier des structures chimiques originales mimant, au mieux, l'ensemble des propriétés de la D5. Des synthèses automatiques *in silico* couplées à des modèles prédictifs des propriétés physicochimiques pertinentes ont permis de générer virtuellement de nombreux émoullients candidats susceptibles de favoriser l'étalement sur la peau et la sensation douce et légère apportée par la D5. Trois nouveaux modèles prédictifs, basés sur la théorie des réseaux de neurones et testés sur un ensemble d'émoullients commerciaux, se sont avérés plus efficaces que les modèles classique (contribution de groupes) ou théorique (COSMO-RS) pour prédire les propriétés physicochimiques d'un grand nombre de liquides à 25 °C. Ces modèles ont permis d'estimer avec précision les propriétés physicochimiques (tension de surface, viscosité, température d'ébullition) des émoullients potentiels pour faire ressortir les candidats les plus prometteurs. Des éthers de glycérol et des esters/diesters dérivés d'alcools ramifiés biosourcés ont ainsi été sélectionnés et synthétisés *in vitro*. Ils ont ensuite été évalués expérimentalement au regard de leurs propriétés physicochimiques, leur odeur et leur capacité d'étalement sur des surfaces modèles (PMMA et Vitro-skin®), présentant des propriétés surfaciques similaires à celles de la peau humaine. Puis, ces huiles ont été comparées aux émoullients commerciaux « benchmarks », dont l'émoullient cible D5. L'association des meilleurs candidats avec d'autres huiles cosmétiques a permis de mettre en évidence des effets synergiques importants, offrant la possibilité d'améliorer considérablement les propriétés d'étalement des émoullients candidats. Finalement, certains émoullients développés ont été intégrés dans la phase huileuse d'émulsions H/E, dont les propriétés physicochimiques se sont révélées similaires à celles d'émulsions formulées à partir d'émoullients commerciaux, en particulier la cyclométhicone D5.

Mots-clés : émoullient, relations structure/propriétés, outils prédictifs, réseaux de neurones, graph machines, étalement, cosmétique

Abstract

New biosourced emollients: Modeling, Synthesis, Physicochemical and Functional Properties

An increased awareness of both persistence and bioaccumulation in the environment of volatile cyclic silicones, such as decamethylcyclopentasiloxane (D5), has rendered the regulation in cosmetic field more stringent. In the meantime, consumers are increasingly responsive to natural products and require the same sensorial profile as the one offered by D5. These evolutions encouraged industrials to find biosourced alternatives to cyclomethicones. Highlighting relationships between the sensorial profile of cosmetic emollients, their physicochemical properties and their structural characteristics has led to the identification of original chemical structures, which offer physicochemical properties as close as possible to those of D5. The use of both *in silico* syntheses and accurate predictive models for physicochemical properties allow to generate several new virtual candidate emollients to improve spreading on the skin surface and reach the light and smooth after-feel offered by the D5. Based on neural networks modeling, three new predictive models tested on a set of commercial emollients turned out to be more efficient than classical (group contribution) or theoretical (COSMO-RS) ones to predict accurately the physicochemical properties of a wide range of liquids at 25 °C. Estimating accurately the surface tension, viscosity and boiling point of virtual emollients has led to the identification of the most promising candidates. Glycerol ethers and esters/diesters derived from branched biosourced alcohols were selected and synthesized *in vitro*. They were experimentally evaluated in terms of physicochemistry, odor and spreadability on both PMMA and Vitro-skin[®], two surfaces having properties very close to those of the human skin surface. The candidate emollients were benchmarked against commercial emollients, including the target emollient D5. Combining the most promising candidates with other cosmetic oils has resulted in high synergistic effects, offering the possibility to significantly improve the spreading properties of candidate emollients. Finally, some of the newly developed emollients have been used as part of the oil phase of O/W emulsions, whose physicochemical properties turned out to be comparable to those of emulsions formulated with commercial emollients and more particularly with D5.

Keywords: emollient, structure/property relationships, modeling tools, neural networks modeling, graph machines, spreading properties, cosmetic

Liste des abréviations

[x;y;z]	Composé éther de glycérol où x, y et z sont des chaînes alkyles liées aux 3 atomes d'oxygène du glycérol
μ	Viscosité
θ	Angle de contact
σ	Tension de surface
ω	Facteur acentrique
AG	Acides Gras
APTS	Acide paratoluènesulfonique
ATG	Analyse thermogravimétrique
BCF	Facteur de bioconcentration
CAOS	Computer Assisted Organic Synthesis
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CG	Contribution de groupes
COSMO	COnductor-Like Screening MOdel
COSMO-RS	COnductor-Like Screening MOdel for Real Solvents
COV	Composé Organique Volatil
CSP	Corresponding-State Principle
d	Désirabilité partielle
D	Désirabilité totale
D (3,2)	Diamètre de Sauter
D4	Octaméthylcyclotétrasiloxane
D5	Décaméthylcyclopentasiloxane
D6	Dodécaméthylcyclohexasiloxane
Di iA Cx	Diester dérivé de l'alcool isoamylique et du diacide contenant x atomes de carbone
Di iC10 Cx	Diester dérivé de l'alcool de Guerbet en C10 et du diacide contenant x atomes de carbone
DIA	Diisopropyl adipate
DFT	Density Functional Theory
DSA	Drop Shape Analyzer
DSC	Differential Scattering Calorimetry
Di tA Cx	Diester dérivé de l'alcool <i>tert</i> -amylique et du diacide contenant x atomes de carbone
E	Énergie de surface
E/H	Émulsion eau dans huile
eq	Équivalent
EQMA	Erreur quadratique moyenne en apprentissage
FAME	Fatty Acid Methyl Ester
G ₁₂	Paramètre d'interaction entre les composés 1 et 2 d'un mélange binaire
GC-FID	Gas Chromatography/Flame Ionization Detector
GC-MS	Gas Chromatography/Mass Spectrometry
Gly	Glycérol
GM	Graph machines
GRASS	GeneratoR of Agro-based Sustainable Solvents
H/E	Émulsion huile dans eau
iA	Isoamyl
IAL	Isoamyl laurate
IB	Isobutène
IBSS	InBioSynSolv
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
ININ	Isononyl isononanoate
IPIS	Isopropyl palmitate
IPM	Isopropyl myristate
<i>iso</i> -C _x	Alcane ramifié contenant x atomes de carbone
L4	Décaméthyltétrasiloxane

LOOV	Leave-One-Out Virtuel
M_i	Masse molaire du composé i
MCT	Middle Chain Triglycerides
MEC	Matrice extra cellulaire
MLR	Multilinear regression
MPG	Monopropylène glycol
MPG diC7	Monopropylene glycol diheptanoate
MSA	Mobile Surface Analyzer
MTBE	Methyl <i>tert</i> -butyl ether
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>n</i> -C _x	Alcane linéaire contenant x atomes de carbone
NMF	Natural Moisturizing Factor
NPG	Neopentyl glycol
NPG di C7	Neopentyl glycol diheptanoate
OWRK	Owens, Wendt, Rabel and Kaelble
PBT	Persistent, Bioaccumulative, Toxic
PDMS	Polydimethylsiloxane
PLS	Partial Least Square
PMC	Perceptron multicouche
PMMA	Poly(méthacrylate de méthyle)
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
QSAR	Quantitative structure–activity relationship
QSPR	Quantitative structure–property relationship
R^2	Coefficient de détermination
Rdt	Rendement
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RN	Réseau de neurones
rpm	Rotation par minute
RSPO	Roundtable on Sustainable Palm Oil
SC	Stratum corneum
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry Specification
<i>t</i> -amyl / <i>t</i> A	<i>tert</i> -amyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBA	<i>tert</i> -butyl alcohol
T_{eb}	Température d'ébullition
TEWL	TransEpidermal Water Loss
TG	Triglycérides
TMS	Tétraméthylsilane
TS	Tension de surface
UNIFAC	UNiversal Functional Activity Coefficient
UV	Ultra-Violet
vPvB	very Persistent and very Bioaccumulative
VS	Vitro-Skin®
x_i	Fraction molaire du composé i
w_i	Fraction massique du composé i
WWF	World Wild Fund for nature

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1. ÉTAT DE L'ART SUR LES EMOLLIENTS –	7
RELATIONS STRUCTURES CHIMIQUES / PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES / PROPRIETES FONCTIONNELLES	7
1 L'EMOLLIENCE – ETAT DE L'ART.....	9
1.1 <i>La peau</i>	9
1.2 <i>Qu'est-ce qu'un émollient et comment assure-t-il l'hydratation de la peau ?</i>	11
1.3 <i>Les différentes familles d'émollients.....</i>	13
1.4 <i>Propriétés physicochimiques et sensorielles des émollients</i>	21
2 ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURES CHIMIQUES/PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES/PROPRIETES SENSORIELLES ET FONCTIONNELLES.....	26
2.1 <i>État de l'art.....</i>	26
2.2 <i>Mise en évidence de nouvelles corrélations – Exploitation des données de la littérature.....</i>	29
2.3 <i>Bilan : de la structure chimique aux qualités sensorielles des émollients.....</i>	39
3 CARACTERISATION EXPERIMENTALE D'UN ENSEMBLE D'EMOLLIENTS COMMERCIAUX – ÉTABLISSEMENT DU CAHIER DES CHARGES.....	41
3.1 <i>Choix d'un ensemble d'huiles émollifiantes commerciales</i>	41
3.2 <i>Caractérisation expérimentale des émollients benchmarks</i>	46
3.3 <i>Établissement d'un cahier des charges.....</i>	51
4 VERS DES ALTERNATIVES BIOSOURCEES AUX SILICONES.....	51
4.1 <i>Les silicones et les enjeux sociétaux et environnementaux actuels</i>	51
4.2 <i>Les alternatives aux silicones.....</i>	53
5 CONCLUSION DU PREMIER CHAPITRE	54
6 PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 1.....	55
6.1 <i>Analyse de la pureté des émollients benchmarks.....</i>	55
6.2 <i>Mesure des propriétés physicochimiques des émollients benchmarks.....</i>	55
CHAPITRE 2. CONCEPTION RAISONNEE D'EMOLLIENTS CANDIDATS – DEVELOPPEMENT DE MODELES PREDICTIFS POUR OPTIMISER LES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES	59
1 ESTIMATION DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES : ETAT DE L'ART.....	62
1.1 <i>Modèles Quantitative Structure Property Relationship (QSPR).....</i>	62
1.2 <i>Modèles basés sur les contributions de groupes et le principe des états correspondants</i>	64
1.3 <i>Approche COSMO-RS</i>	66
1.4 <i>Modèles basés sur les réseaux de neurones</i>	71
2 PREDICTIONS DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES EMOLLIENTS	75
2.1 <i>Estimations à l'aide des modèles de contribution de groupes et états correspondants.....</i>	75
2.2 <i>Estimations basées sur l'approche COSMO-RS</i>	77
2.3 <i>Conclusion sur les prédictions effectuées avec les modèles décrits dans la littérature</i>	81
2.4 <i>Développement de notre propre modèle : le cas de la tension de surface</i>	81
2.5 <i>Extension à d'autres propriétés physicochimiques</i>	90
3 VERS UN TRI AUTOMATISE DES STRUCTURES GENEREES VIRTUELLEMENT	95
3.1 <i>Fonctions de désirabilité partielle.....</i>	95
3.2 <i>Fonction de désirabilité totale</i>	97
3.3 <i>Application de la fonction de désirabilité aux émollients benchmarks.....</i>	98

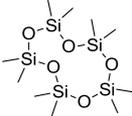
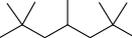
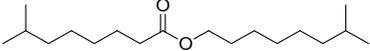
4	CONCEPTION DE MOLECULES VIRTUELLES ET CHOIX DES CANDIDATS LES PLUS PROMETTEURS	100
4.1	<i>Construction des molécules virtuelles</i>	100
4.2	<i>Prédictions et tri des molécules virtuelles</i>	103
4.3	<i>Sélection des candidats pour la synthèse</i>	110
5	CONCLUSION DU CHAPITRE 2.....	117
6	PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2.....	119
6.1	<i>Nomenclature SMILES</i>	119
6.2	<i>Prédictions basées sur les méthodes de contribution de groupes et le principe des états correspondants</i>	119
6.3	<i>Prédictions à partir du modèle COSMO-RS</i>	121
6.4	<i>Prédictions effectuées avec les modèles développés pendant la thèse</i>	122
CHAPITRE 3. SYNTHÈSE <i>IN VITRO</i> ET CARACTERISATIONS PHYSICOCHIMIQUE ET OLFACTIVE DES EMOLLIENTS CANDIDATS		123
1	SYNTHÈSE D'UNE SÉRIE D'ETHERS DE GLYCEROL	125
1.1	<i>Valorisation du glycérol</i>	125
1.2	<i>État de l'art sur les candidats retenus</i>	126
1.3	<i>Éthérification du glycérol en milieu acide</i>	127
1.4	<i>Synthèse par ouverture d'époxydes</i>	130
1.5	<i>Méthylation</i>	133
1.6	<i>« Verdissement » des synthèses</i>	134
2	SYNTHÈSE D'ESTERS ET DIESTERS RAMIFIÉS	135
2.1	<i>Monoesters de l'acide pivalique</i>	135
2.2	<i>Diesters dérivés d'alcools agro-sourcés</i>	135
2.3	<i>Éthers et esters dérivés d'un nouvel alcool de Guerbet agro-sourcé</i>	137
3	CARACTERISATIONS PHYSICOCHIMIQUE ET SENSORIELLE DES EMOLLIENTS CANDIDATS	141
3.1	<i>Caractérisation physicochimique des émollients candidats</i>	141
3.2	<i>Caractérisation olfactive des émollients candidats</i>	168
4	CONCLUSION DU CHAPITRE 3.....	176
5	PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 3.....	177
5.1	<i>Matières premières utilisées pour la synthèse in vitro d'émollients candidats</i>	177
5.2	<i>Analyses GC-FID</i>	178
5.3	<i>Analyses GC-MS</i>	179
5.4	<i>Analyses RMN ¹H et ¹³C</i>	179
5.5	<i>Protocoles expérimentaux de synthèse des éthers de glycérol</i>	179
5.6	<i>Protocoles expérimentaux de synthèse des esters</i>	184
5.7	<i>Protocoles expérimentaux de synthèse des diesters</i>	186
5.8	<i>Mesure de l'énergie de surface avec le MSA (Krüss) et comparaison avec des méthodes plus classiques (Zisman, Owens-Wendt)</i>	189
5.9	<i>Mesure de l'indice d'étalement</i>	190
5.10	<i>Hydratation des feuilles Vitro-Skin®</i>	190
CHAPITRE 4. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES MELANGES BINAIRES D'HUILES COSMETIQUES ET CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE D'EMULSIONS H/E		191
1	ÉVOLUTION DE LA TENSION DE SURFACE ET DE LA VISCOSITE D'UN MELANGE BINAIRE	193
1.1	<i>Quelques définitions</i>	193
1.2	<i>État de l'art sur la physicochimie des mélanges binaires</i>	194
1.3	<i>Application des effets de mélange au domaine cosmétique</i>	199
2	PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES MELANGES DE DEUX HUILES COMMERCIALES	201
2.1	<i>Sélection des constituants des mélanges binaires</i>	202

2.2	<i>Étude de la viscosité des mélanges alcane/éther et alcane/ester</i>	203
2.3	<i>Étude de la tension de surface des mélanges alcane/éther et alcane/ester</i>	207
2.4	<i>Étude des propriétés d'étalement des mélanges alcane/éther et alcane/ester</i>	209
3	REPLACEMENT DES EMOLLIENTS COMMERCIAUX PAR LES CANDIDATS SYNTHETISES LES PLUS PROMETTEURS...	215
3.1	<i>Sélection des émollients candidats</i>	215
3.2	<i>Étude de la viscosité des mélanges contenant les émollients candidats</i>	215
3.3	<i>Étude de la tension de surface des mélanges contenant les émollients candidats</i>	217
3.4	<i>Étude des propriétés d'étalement des mélanges contenant les émollients candidats</i>	218
4	VALORISATION DES CANDIDATS SYNTHETISES SOUS FORME D'ÉMULSIONS H/E	220
4.1	<i>Sélection des huiles émollientes et d'une émulsion H/E simple</i>	220
4.2	<i>Comparaison des émulsions : candidats vs émollients benchmarks</i>	221
5	CONCLUSION DU CHAPITRE 4.....	226
6	PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 4.....	227
6.1	<i>Préparation des mélanges et mesure des tensions de surface et viscosités</i>	227
6.2	<i>Mesure de l'étalement des mélanges binaires</i>	227
6.3	<i>Préparation des émulsions H/E</i>	227
6.4	<i>Caractérisation physicochimique des émulsions H/E</i>	227
	CONCLUSION GENERALE	229
	BIBLIOGRAPHIE	239
	ANNEXE 1 – NOMS, TENSIONS DE SURFACE (25 °C), TEMPERATURES D'EBULLITION, VISCOSITES DYNAMIQUES (25 °C), FORMULES CHIMIQUES ET NUMEROS CAS DES MOLECULES FIGURANT DANS LES BASES DE DONNEES.	253
	ANNEXE 2 – STRUCTURES CHIMIQUES DES MOLECULES SYNTHETISEES <i>IN VITRO</i> ET DE QUELQUES STRUCTURES VIRTUELLES DERIVEES D'ALCOOLS BIOSOURCES.	262

Introduction générale

L'émollience, une notion devenue incontournable en cosmétique, est souvent utilisée pour qualifier un produit ou une crème qui apporte un certain confort et qui permet d'« adoucir » et d'« assouplir » la peau ou le cheveu. L'émollience recouvre en effet un ensemble de caractéristiques sensorielles associées à des propriétés comme la douceur, l'élasticité, l'étalement et la brillance de la peau ou des cheveux.¹ À l'origine, le terme "émollient" était utilisé dans le domaine médical pour désigner une substance ayant pour propriétés d'amollir et de détendre les tissus de l'organisme. Les crèmes émoullientes sont ainsi recommandées en dermatologie pour nourrir et soigner des peaux sèches ou à tendance atopique. Les huiles et les graisses d'origines végétales, animales, minérales et synthétiques, composés organiques insolubles, sont des émoullients par excellence. Plus une huile est émoulliente, plus elle offre une sensation de douceur lors de l'application cutanée. Ce phénomène est étroitement lié à la facilité d'étalement du produit sur la peau et à la formation d'un film sur la surface cutanée. Les émoullients les plus gras s'étaient sur la peau avec plus de difficulté et ont un effet occlusif plus important par rapport à des substances moins grasses. Ainsi, les crèmes de nuit sont formulées en ajoutant principalement des agents émoullients riches en lipides, qui favorisent l'occlusion. Des émoullients moyennement gras entrent dans la composition des crèmes de jour tandis que des émoullients plus volatils sont utilisés pour formuler des laits corporels destinés à être appliqués sur de grandes surfaces telles que les bras et les jambes. Les ingrédients émoullients peuvent aussi être revendiqués pour leurs propriétés nourrissantes et hydratantes. Les émoullients couvrent plusieurs familles chimiques dont les principales sont les silicones mais également les alcanes, les esters et les éthers. Pour chacune de ces familles chimiques, un exemple d'émoullient couramment utilisé est donné dans le Tableau 0.1.

Tableau 0.1 – Structure chimique de quatre émoullients commerciaux appartenant à des familles chimiques différentes, i.e. silicone, alcane, ester et éther.

Émoullient commercial	Structure chimique
Decamethylcyclopentasiloxane (D5)	
Isododecane	
Isononyl isononanoate	
Dicaprylyl ether	

Ingrédient principal des phases huileuses des émulsions, les émoullients constituent le deuxième ingrédient majoritaire des formules cosmétiques après l'eau. Le marché des émoullients est d'ailleurs intimement lié à celui des produits cosmétiques, principalement gouverné par les produits de soin de la peau et des cheveux. Les recherches bibliographiques effectuées avec le mot-clé « *emollient* » dans la base de données SciFinder® (Figure 0.1) confirment cette étroite relation entre les deux marchés, et mettent par ailleurs en évidence l'importance des émoullients dans le domaine pharmaceutique. Comme expliqué ci-dessus, les émoullients sont souvent utilisés dans des préparations médicales pour traiter des maladies de la peau liées à un dysfonctionnement de la barrière cutanée et à un assèchement de

l'épiderme.² Dans notre étude, nous considérerons uniquement l'utilisation cosmétique des émoullients.

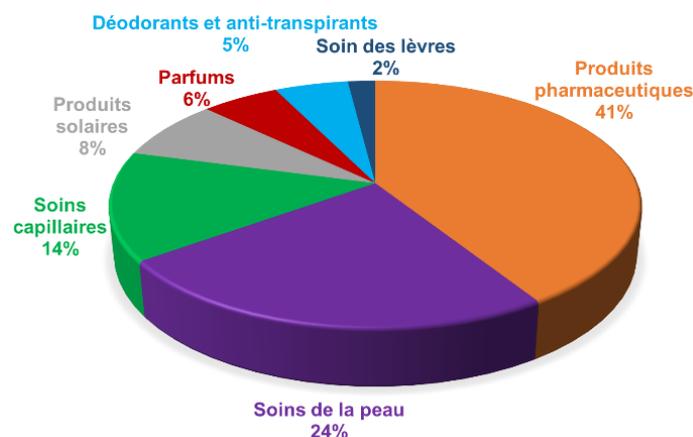


Figure 0.1 – Répartition des types de produits recensés avec le mot-clé « émoullient » dans la base de données SciFinder® (Décembre 2018).

Les excellentes propriétés d'étalement ainsi que le toucher léger et doux conférés aux formulations cosmétiques sont les qualités essentielles que doivent présenter les émoullients dits « volatils », auxquels nous nous intéresserons particulièrement dans ce manuscrit. L'étalement résulte de la capacité de l'émoullient à mouiller la surface de la peau et de ses propriétés filmogènes. Quant à la sensation légère ressentie lors de l'application, elle s'explique par le caractère volatil et évanescent de certains émoullients, en particulier les silicones cycliques. Ces propriétés fonctionnelles et sensorielles sont étroitement liées aux propriétés physicochimiques des émoullients, telles que la viscosité, la tension de surface et la tension interfaciale peau/émoullient, qui dépendent elles-mêmes de leur structure chimique.

Les huiles silicones offrent un profil sensoriel unique, qui s'explique par des propriétés physicochimiques particulières, en raison de la singularité de la liaison Si-O par rapport à la liaison C-C. Leurs excellentes propriétés d'étalement ainsi que le toucher léger et non gras qu'elles apportent aux produits cosmétiques expliquent leur omniprésence sur le marché cosmétique dès la deuxième moitié du 20^e siècle. Elles ont remplacé les huiles issues de l'industrie pétrolière, telles que les huiles de paraffine, largement utilisées jusqu'alors. Les huiles silicones utilisées en cosmétique sont de deux types :

- Les diméthicones possédant un squelette linéaire : elles présentent de larges gammes de viscosité (1 à 10 000 mPa.s) et sont principalement utilisées pour leur effet conditionneur dans les produits capillaires ou pour diminuer la sensation grasse des formulations.
- Les cyclométhicones dont les plus courantes sont l'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) et la décaméthylcyclopentasiloxane (D5) (Figure 0.2). Elles sont principalement utilisées pour leur caractère volatil et évanescent, qui offre une sensation de légèreté pendant et après l'application cutanée.

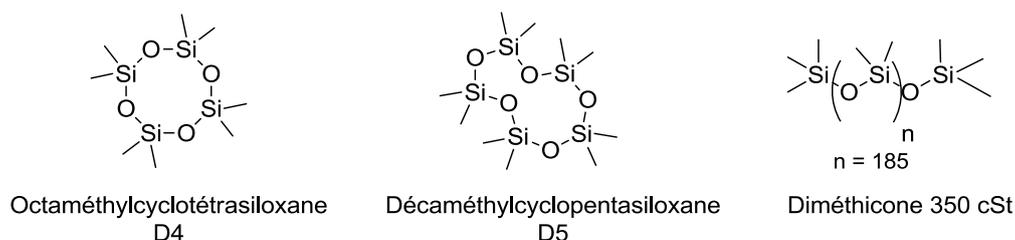


Figure 0.2 – Structure moléculaire des silicones cycliques volatiles D4 (gauche) et D5 (milieu) et de la diméthicone 350 cSt (droite).

Au-delà de leurs qualités sensorielles, les huiles silicones présentent une grande stabilité physique, chimie et biologique. En conséquence, elles ne sont pas biodégradables, ce qui soulève la question de leur persistance dans l'environnement et qui en fait des composés fortement décriés pour leur empreinte écologique. Ainsi, la silicone cyclique volatile D4, classée PBT (Persistent, Bioaccumulative and Toxic) n'est plus utilisée en cosmétique. Quant à la D5, elle est listée comme une substance dite vPvB (very Persistent and very Bioaccumulative). Par ailleurs, des études toxicologiques ont mis en évidence les dangers potentiels de la D4 sur la santé humaine, i.e. dégâts sur le foie, mimétisme des œstrogènes et effets néfastes sur la fertilité.³ C'est pourquoi la D4 a été classée reprotoxique de catégorie 3 par le Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs (SCCS). Concernant la D5, aucun effet néfaste sur la reproduction, ni sur l'activité des œstrogènes n'a été démontrée jusqu'à présent mais son utilisation reste très surveillée. La prise de conscience de l'impact de ces composés sur l'écosystème de la planète et sur la santé humaine a abouti à un durcissement de la réglementation cosmétique. Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) a effectivement restreint l'utilisation des cyclométhicones D4 et D5 à moins de 0,1 % massique dans les produits cosmétiques rincés, à partir du 31 janvier 2020 (Directive 76/769/EEC, Annexe XVII).⁴⁻⁶

Les enjeux sociétaux et environnementaux incitent les industriels et la communauté scientifique à se mobiliser pour développer des alternatives durables à ces substances pétro-sourcées. Les huiles végétales sont une solution de substitution, répondant en plus à la demande croissante des consommateurs pour des ingrédients d'origine naturelle. Une analyse de la littérature scientifique utilisant les mots-clés « *emollient + cosmetic* » et « *silicon-free* » (Figure 0.3) sur la base de données SciFinder® montre l'intérêt croissant des chercheurs industriels depuis 2015 pour le développement d'émollients biosourcés.

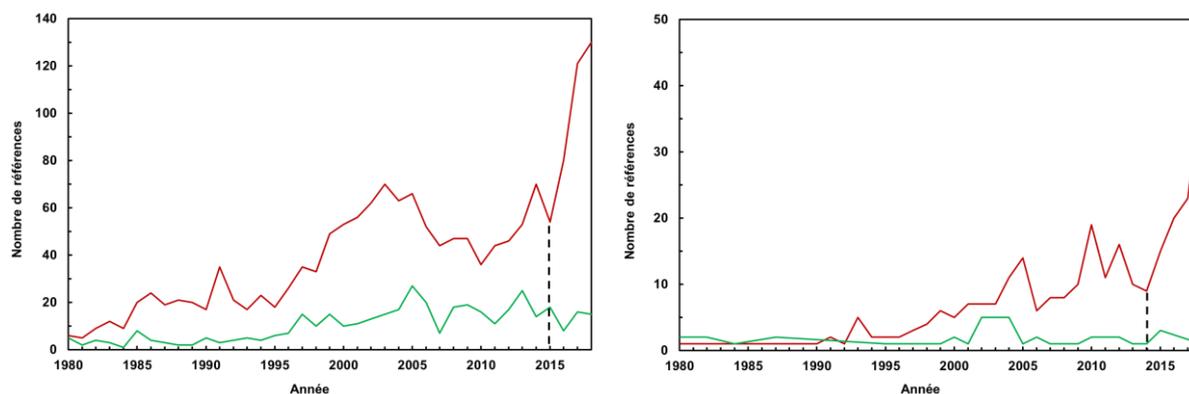


Figure 0.3 – Évolution du nombre de brevets (rouge) et d'articles (vert) répondant aux termes « *emollient + cosmetic* » (gauche) et « *silicon-free* » (droite) entre 1980 et 2018 (SciFinder®, Décembre 2018).

Une étude bibliométrique basée sur la construction de cartes conceptuelles nous a permis de faire ressortir les termes les plus occurrence associés aux émoullients cosmétiques (Figure 0.4).

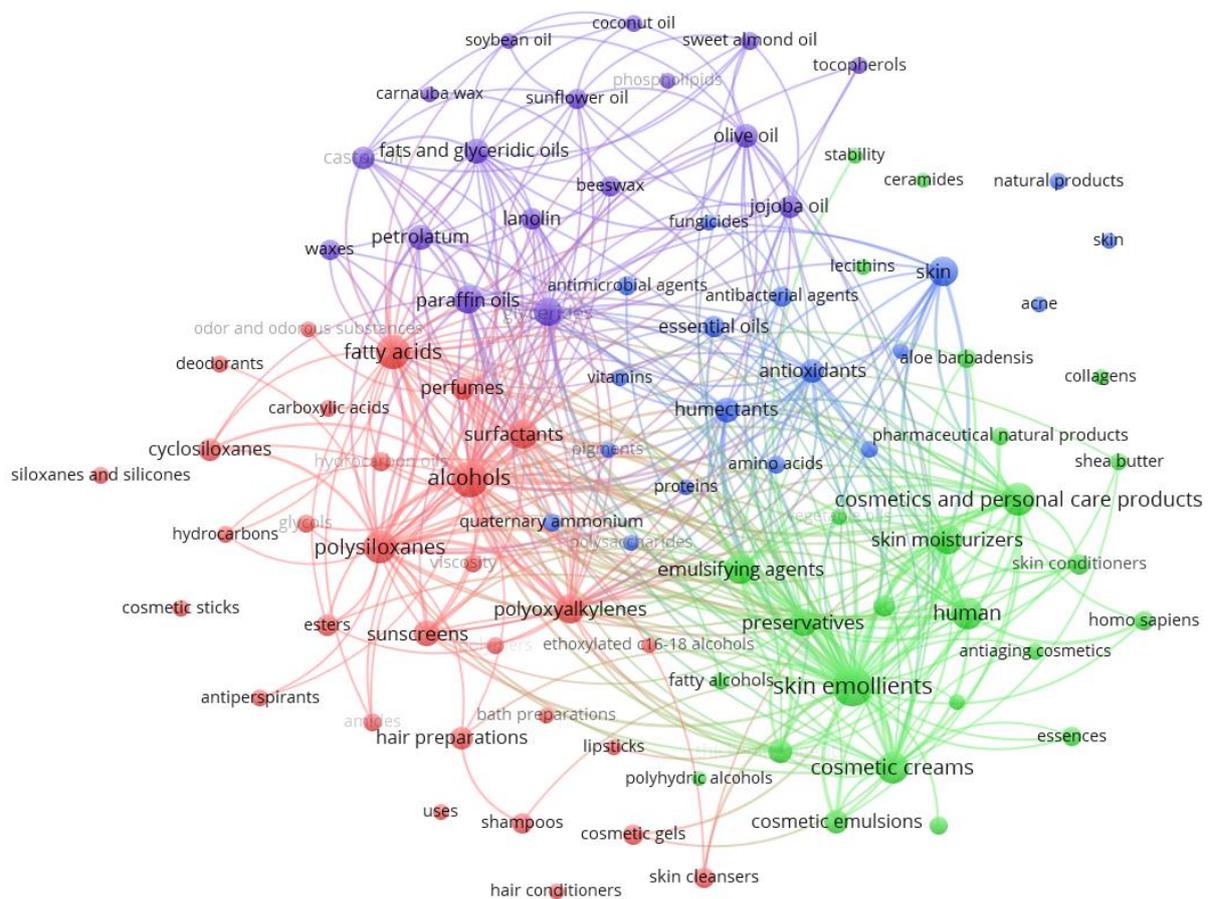


Figure 0.4 – Carte conceptuelle construite sur VOSviewer à partir de 2080 références (brevets et articles) répondant au mot-clé « emollient + cosmetic » sur SciFinder®, pour un minimum de 80 occurrences.

Cette approche met clairement en évidence la diversité des familles chimiques d'émoullients, i.e. les hydrocarbures, les acides gras, les esters ou encore les polysiloxanes et cyclosiloxanes. Elle montre par ailleurs l'omniprésence des huiles extraites de triglycérides naturelles comme l'huile d'olive, l'huile de palme, l'huile de tournesol ou encore l'huile de coco. En effectuant la même démarche en fonction des années, il apparaît que les recherches associées aux dérivés siliconés et aux huiles de paraffine se concentrent avant les années 2000 tandis que le concept « d'huiles d'origine végétale » émerge plutôt à partir de 2005.

C'est dans ce contexte de remise en question de l'utilisation d'émoullients pétro-sourcés, en particulier des silicones, et en cohérence avec les recherches actuelles sur les émoullients biosourcés, que s'inscrit le projet Greenemol. Il a été financé par la société Oleon, une des entreprises leader en matière d'oléochimie, fournissant de nombreuses matières premières et ingrédients d'origine naturelle pour de multiples applications et notamment pour les produits d'hygiène et de soin personnel. L'objectif est donc de développer de nouvelles molécules biosourcées, dérivées d'agro-synthons disponibles à large échelle, aux propriétés émoullientes et susceptibles de remplacer la cyclométhicone D5. Une substance est dite biosourcée lorsqu'elle est issue ou composée de matières premières provenant de la biomasse (origine végétale, animale ou minérale). Pour les substances d'origine végétale, le terme agro-sourcé

s'emploie également. Par ailleurs, ces notions sous-entendent des voies d'obtentions respectueuses de l'environnement. Pour relever ce défi, une démarche de type top-down, schématisée sur la Figure 0.5, a été envisagée.

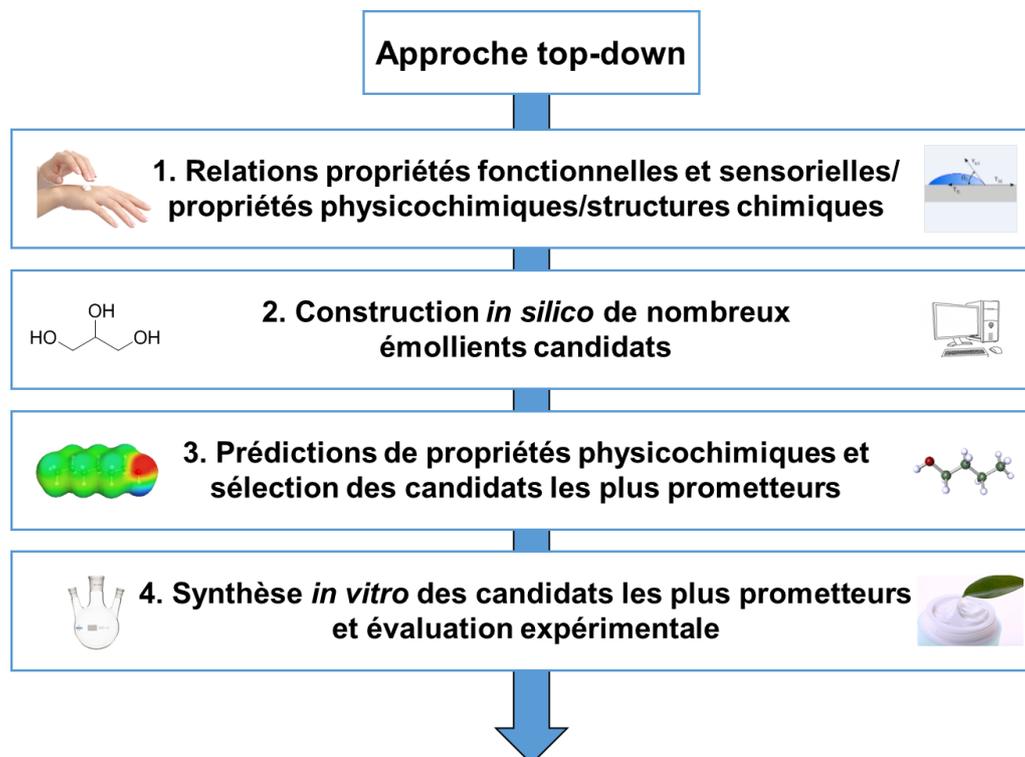


Figure 0.5 – Approche top-down mise en œuvre pendant la thèse pour la conception de nouvelles molécules émollissantes biosourcées.

Ce manuscrit se divise en quatre chapitres. Les trois premiers décrivent respectivement les étapes 1, 2-3 et 4 de l'approche top-down illustrée ci-dessus. Le quatrième chapitre examine la possibilité d'améliorer les propriétés physicochimiques des meilleurs émollissants candidats synthétisés en les mélangeant avec une autre huile cosmétique.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes attachés à établir des relations entre les qualités sensorielles des émollissants commerciaux, leurs propriétés physicochimiques (tension de surface, viscosité et température d'ébullition) et leur structure chimique. De nombreuses données de la littérature ont été examinées afin d'identifier les caractéristiques structurales pertinentes permettant de s'approcher au plus près des propriétés physicochimiques et sensorielles de la D5. À partir d'un ensemble d'émollissants commerciaux benchmarks judicieusement sélectionnés et caractérisés d'un point de vue physicochimique, un cahier des charges a été établi pour les futurs émollissants candidats.

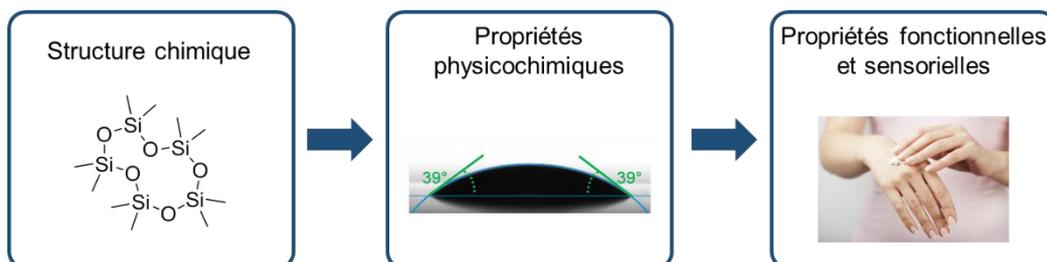
Le deuxième chapitre présente la démarche *in silico* employée pour générer puis trier un grand nombre de molécules virtuelles candidates susceptibles de favoriser l'étalement sur la peau et la sensation douce et légère apportée par la D5. Afin d'identifier les composés virtuels les plus prometteurs, leurs propriétés physicochimiques (tension de surface, viscosité et température d'ébullition) ont été prédites à l'aide de différents modèles théoriques. L'approche COSMO-RS, fondée sur une combinaison de chimie quantique et de thermodynamique statistique, ainsi que des modèles basés sur la contribution de groupes et le principe des états correspondants, disponibles au sein de l'équipe CİSCO (IBSS), ont été utilisés. Leur pouvoir prédictif a par ailleurs été comparé à celui de modèles développés

pendant la thèse, fondés sur la théorie des réseaux de neurones et des graph machines. Les candidats générés virtuellement ont ainsi été triés et classés, de manière à ne sélectionner que les plus prometteurs pour de futures synthèses *in vitro*.

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse *in vitro*, par des voies de synthèse classiques, des émoullients candidats les plus prometteurs. Les propriétés olfactives et physicochimiques (tension de surface, viscosité, température d'ébullition, angle de contact et étalement sur deux supports aux propriétés surfaciques similaires à celles de la peau humaine : PMMA et Vitro-Skin®) des molécules candidates synthétisées ont été évaluées expérimentalement et comparées à celles des émoullients commerciaux benchmarks, dont l'émoullient cible D5.

Bien que les propriétés physicochimiques et sensorielles uniques offertes par la D5 ne soient pas aisées à égaler, chaque famille d'émoullient présente ses avantages d'un point de vue physicochimique. Dans le quatrième chapitre, nous avons étudié en détails les propriétés physicochimiques de mélanges alcane/ester et alcane/éther en vue de s'approcher davantage des propriétés des cyclométhicones. Leurs viscosité, tension de surface et propriétés d'étalement ont été mesurées afin de mettre en évidence la possibilité d'obtenir des synergies pour s'approcher, au plus près, des valeurs de la D5 et pour répondre au cahier des charges. Une dernière partie a été consacrée à la formulation d'émulsions H/E, à partir d'émoullients candidats développés pendant la thèse et à partir d'émoullients commerciaux. L'objectif était de vérifier la compatibilité des meilleurs émoullients candidats avec d'autres ingrédients cosmétiques. De plus, nous avons comparé les propriétés physicochimiques des émulsions contenant les émoullients commerciaux et celles des émulsions formulées à partir des émoullients candidats.

Chapitre 1. État de l'art sur les émoullients – Relations structures chimiques / propriétés physicochimiques / propriétés fonctionnelles



1 L'émollience – état de l'art

1.1 La peau

1.1.1 Organisation structurale de la peau et fonction barrière⁷⁻¹⁰

Avec une masse d'environ 15 % de la masse totale de l'organisme et une surface totale d'environ 2 m² chez l'adulte, la peau constitue le plus grand organe du corps humain. Elle constitue la première barrière du corps humain contre les agressions externes, qu'elles soient mécaniques, chimiques ou thermiques. Outre ces fonctions protectrices majeures, la peau assure également de nombreuses fonctions vitales comme la transmission des stimuli sensoriels ou le maintien du taux d'humidité constant dans l'organisme en jouant un rôle de barrière. La peau se compose de trois couches successives : l'hypoderme, le derme et l'épiderme, de la plus profonde à la plus superficielle, comme illustré sur la Figure 1.1.



Figure 1.1 – Vue en coupe de la peau humaine.

Principalement constitué de lobules graisseux et de trames fibreuses, l'hypoderme assure les fonctions de protection thermique et mécanique de la peau. Quant au derme, il est constitué de fibroblastes qui participent à la synthèse des composants de la matrice extracellulaire (MEC) : collagène, élastine et glycoprotéines. Le collagène et l'élastine sont deux protéines qui assurent la résistance mécanique de la peau et qui lui confèrent son élasticité. Enfin, l'épiderme se divise lui-même en quatre couches successives (Figure 1.1) : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée ou stratum corneum (SC). Ces couches sont majoritairement composées de cellules appelées kératinocytes. De la jonction épidermique vers le SC, ces kératinocytes subissent le processus de kératinisation : ils migrent en se différenciant, se chargeant de plus en plus en kératine et s'aplatissant, jusqu'à devenir des cornéocytes, cellules mortes du SC, qui se détachent de la surface cutanée lors du phénomène de desquamation. Le modèle de « brick and mortar » proposé par Elias *et al.* rend compte de l'architecture du SC, formé de cornéocytes entourés d'une matrice fluide riche en lipides.^{11,12} De par cette structure, le SC constitue une barrière de protection en surface de la peau¹², qui lutte contre sa déshydratation en limitant la perte d'eau de l'organisme. L'eau naturellement présente dans les tissus cutanés s'évapore en effet continuellement à travers la peau : c'est le phénomène d'évaporation transépidermique (TransEpidermal Water Loss ou TEWL). De nombreux facteurs tels que la manipulation de produits chimiques, le stress psychologique, l'exposition aux rayonnements UV ou encore le

vieillessement naturel accélèrent la déshydratation de la peau et perturbent l'homéostasie de sa fonction barrière. Pour lutter contre cette déshydratation, le SC se renouvelle perpétuellement tous les 28 jours, grâce aux phénomènes de kératinisation et de desquamation. De nouvelles cellules issues de la kératinisation au sein des différentes couches de l'épiderme remplacent alors les cornéocytes éliminés par desquamation. L'équilibre entre ces deux phénomènes permet d'assurer un maintien constant de la fonction barrière de la peau.

Au sein des cornéocytes se trouve une fraction hydrophile d'humectants, représentant environ 15-20 % de la masse totale du SC. Il s'agit d'un ensemble de molécules hygroscopiques, de faible masse molaire, appelé le facteur naturel d'hydratation (Natural Moisturizing Factor NMF) et majoritairement constitué d'acides aminés (40 %), de sels minéraux (20 %), d'acide pyroglutamique (12 %), de sels de lactate (12 %), d'urée (7 %) et d'autres acides organiques. Ce NMF permet aux cornéocytes de maintenir leur forme et d'assurer leur rôle de barrière, garantissant l'hydratation des couches de la peau et donc sa flexibilité.

Outre la fonction de barrière naturelle assurée par le SC, les annexes cutanées, et plus particulièrement les glandes sébacées et les glandes sudoripares, participent activement à l'hydratation de la peau. Celles-ci sont localisées dans le derme. Principalement présentes sur le visage, le dos et la poitrine, les premières sont le siège de la sécrétion sébacée, dont résulte la formation du sébum. Composé de triglycérides (50-60 %), de cires (20-25 %), de squalène (10-12 %), de cholestérol (4-5 %) et d'acides gras libres (5 %), le sébum lubrifie naturellement la peau et le cheveu et participe à leur hydratation.^{7,13} Le film hydrolipidique, présent naturellement sur la surface cutanée, est effectivement composé majoritairement de sécrétions séborrhées et sudorales. Il participe à la constitution de la barrière cutanée et assure l'hydratation de la peau en limitant le TEWL et en retenant les substances hygroscopiques (NMF) à l'intérieur des cornéocytes.

1.1.2 Les modèles de peau

Étudier l'interaction émoullient/peau implique une étude toxicologique préalable, souvent chronophage et coûteuse. L'utilisation de substrats ou modèles de peau, mimant ses propriétés de surface, devient alors un réel atout. Le Poly(MéthAcrylate) de Méthyle (PMMA) est souvent utilisé car il présente une énergie de surface ($E_{\text{PMMA}} = 39 - 48 \text{ mN.m}^{-1}$) similaire à celle de la peau humaine ($E_{\text{Peau}} = 37 - 46 \text{ mN.m}^{-1}$) (Tableau 1.1). Cette ressemblance physicochimique peut s'expliquer par des similitudes entre la structure chimique du PMMA et celle des lipides présents en surface de la peau, présentant tous deux des fonctions esters polaires.¹⁴ Les valeurs d'énergie de surface de la peau sont plus élevées sur les zones riches en sébum, comme le front, que sur le reste du corps humain (Tableau 1.1).¹⁵ Elkhyat *et al.* ont montré que la présence de sébum sur la surface cutanée, majoritairement hydrophobe¹², se traduisait par une augmentation de son caractère hydrophile et une énergie de surface plus élevée.¹⁵

Tableau 1.1 – Comparaison des valeurs d'énergie de surface et des composantes polaires et dispersives pour le PMMA et la peau humaine.

Surface		Énergie de surface (mN.m^{-1})	Composante polaire (mN.m^{-1})	Composante dispersive (mN.m^{-1})
Peau humaine	Doigt ¹⁶	38,2	15,1	23,1
	Avant-bras ^{12,15,17-19}	$38,5 \pm 3,5$ $37,8 \pm 6,4^a$	$10,6 \pm 1,1$ -	$27,6 \pm 4,1$ -

	38,1 ± 6,1 ^b		
	38	3	35
	43,7	8	35,7
	42 – 46	-	-
Front ^{15,17}	42,5 ± 3,9 ^a	-	-
	43,7 ± 4,5 ^b	-	-
Pas d'indication de zone précise ^{20,21}	37	-	-
	38,9	9,3	29,6
	45,4	12,4	33,0
PMMA ^{14,16,21-23}	40,2	4,3	35,9
	39 – 48	-	-
	38	5,7	32,3

Liquides utilisés cités par l'auteur : ^aEau/Formamide/Diiodométhane – ^bEau/Glycérol/Diiodométhane. Les incertitudes indiquées sont fournies par les auteurs, dans les différentes références citées.

D'autres auteurs proposent de caractériser les surfaces solides par des valeurs de tension de surface critique, déterminées par la méthode de Zisman.²⁴ Cette dernière se fonde sur un principe simple : tout liquide ayant une tension de surface inférieure à la tension de surface critique du solide mouille totalement ce solide. Des valeurs de 26 à 29,4 mN.m⁻¹ ont été calculées pour la peau^{12,16,20,25,26} et de 35 à 39 mN.m⁻¹ pour le PMMA.^{16,23} La méthode de Zisman est cependant adaptée aux surfaces apolaires et la peau est une surface complexe, caractérisée par une dualité hydrophile/hydrophobe.¹² Ces valeurs ne sont donc pas prises en compte pour justifier le choix de modèles de peau.

D'autres substituts non polymériques sont utilisés pour mimer la peau. Citons par exemple les substituts dermiques et épidermiques, pouvant provenir de cultures cellulaires ou de déchets opératoires,^{27,28} comme les substrats EpiSkin[®], utilisés pour des tests d'irritation. Les Vitro-Skin[®] (IMS, Milford, CT), composés synthétiques formés à partir de protéines et de lipides, offrent une texture proche de celle de l'épiderme et sont utilisés pour mimer le comportement de la peau humaine en termes de topographie, pH, tension de surface critique et force ionique. Ces systèmes poreux reproduisent aussi les propriétés d'absorption de l'épiderme, contrairement aux surfaces polymères. Ils permettent de s'affranchir des hétérogénéités de surface de la peau humaine et ont déjà fait leurs preuves pour l'étude des propriétés d'étalement d'émoullients.²⁹ C'est pourquoi ces substrats ont été utilisés dans cette thèse pour effectuer des tests d'étalement (Chapitre 3).

1.2 Qu'est-ce qu'un émoullient et comment assure-t-il l'hydratation de la peau ?

1.2.1 Définition du terme émoullient et rôle de l'émoullient vis-à-vis de la peau

L'émoullience peut être définie comme un ensemble de caractéristiques, ressenties ou vues à un moment précis, et directement reliées à une sensation de douceur, d'élasticité et d'étalement sur la peau, ainsi qu'à un aspect visuel brillant ou mat.¹ Terme très utilisé pour désigner tout composé huileux dans les formulations cosmétiques, un émoullient peut être décrit comme un ingrédient multifonctionnel, dont les principales fonctions vis-à-vis de la peau sont ^{2,30,31} :

- Adoucissement et assouplissement de la peau ou du cheveu pour les rendre plus lisses et uniformes en surface.
- Amélioration des propriétés sensorielles des produits sur la peau ou le cheveu.
- Amélioration des propriétés d'étalement des produits sur la peau ou le cheveu, grâce à ses propriétés lubrifiantes, qui réduisent les forces de friction exercées par tout

contact avec le monde extérieur (peau-peau ou peau-vêtements par exemple), sources possibles d'inconfort et d'irritation.³²

- Formation d'un film occlusif en surface de la peau, renforçant la fonction barrière naturellement assurée par le SC, sans obstruer les pores de la peau (le terme « semi-occlusif » est d'ailleurs préféré). Ce film permet de lutter contre la sécheresse de la peau, souvent due à une altération de sa fonction barrière naturelle.
- Solubilisation d'actifs lipophiles comme les filtres UV.
- Modificateurs rhéologiques pour ajuster les propriétés des produits finis comme la consistance, la texture.²⁹
- Compléments lipidiques pour la peau suivant leur nature chimique.

En résumé, l'émoullient améliore les propriétés d'étalement, apporte une sensation douce et non collante sur la peau et participe à son hydratation grâce à ses propriétés filmogènes. Le radar ci-dessous (Figure 1.2) présente les résultats d'une étude sensorielle réalisée sur un panel de neuf juges experts, par l'entreprise Stéarinerie Dubois. Cette étude analyse le composé DUB ININ (isononyl isononanoate) revendiqué comme émoullient, agent hydratant et agent sensoriel.³³ Il résume les propriétés émoullientes principales recherchées par le consommateur, i.e. un bon étalement et un toucher doux, non collant.

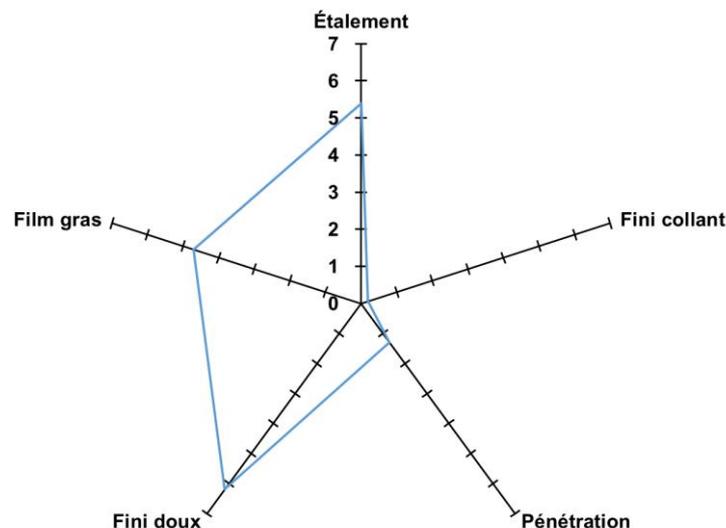


Figure 1.2 – Résultat d'une étude sensorielle réalisée en Mars 2014 sur un panel de neuf juges experts par l'entreprise Stéarinerie Dubois sur leur émoullient DUB ININ (isononyl isononanoate).³³

1.2.2 Modes d'hydratation de la peau

L'hydratation de la peau peut être obtenue de deux manières³² :

- Soit par apport extérieur d'eau : c'est le cas des humectants, molécules ayant un fort pouvoir hygroscopique, i.e. capables de retenir une grande quantité d'eau.
- Soit en limitant la perte d'eau par TEWL, grâce à la formation d'un film occlusif à la surface cutanée, qui assure le maintien du taux d'humidité constant dans la couche cornée.³⁴ L'occlusivité d'un émoullient dépend de sa masse molaire, de sa viscosité et ses propriétés d'étalement.³⁴ Par exemple, une chaîne alkyle assez longue offre une certaine substantivité du produit, c'est-à-dire une capacité à rester sur la peau sans la pénétrer. C'est le cas des huiles visqueuses qui n'auront pas tendance à s'étaler indéfiniment sur la surface cutanée. L'occlusivité est meilleure quand les

molécules sont susceptibles de s'aligner pour former une « palissade » sur la peau. C'est par exemple le cas des huiles minérales, composées de chaînes longues et linéaires.³⁵ Ainsi, les émoullients sont souvent considérés comme des hydratants cutanés indirects.³²

1.3 Les différentes familles d'émoullients

Les premières substances à avoir été utilisées en tant qu'émoullients étaient dérivées des huiles et des graisses animales et végétales. D'une manière générale, les émoullients sont des molécules constituées d'atomes de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et de silicium. Les émoullients commerciaux peuvent être classés en plusieurs sous-catégories en fonction de leur nature chimique. Ils se divisent généralement en trois grandes familles : les dérivés siliconés, les esters et les hydrocarbures. D'autres familles moins courantes sont aussi revendiquées en tant qu'émoullients : il s'agit notamment des éthers et des alcools gras.

1.3.1 Les silicones : des émoullients aux propriétés sensorielles uniques³⁶⁻⁴⁰

L'introduction des huiles silicones sur le marché cosmétique date des années 1950, mais ce n'est qu'à partir des années 1970 qu'elles l'ont complètement révolutionné. Étalement sur un grand nombre de surface et toucher doux, léger et non collant expliquent en partie leur omniprésence dans les formulations cosmétiques. Ces propriétés sensorielles remarquables et uniques des silicones sont corrélées à leur structure chimique particulière.

Les silicones sont des polymères organiques formés à partir du silicium, deuxième élément le plus abondant sur Terre, représentant 28 % de la croûte terrestre.⁴⁰ Obtenu à partir du quartz, le silicium subit une réaction avec du chlorure de méthyle (procédé de Müller-Rochow développé en 1940) conduisant à des chlorosilanes, ensuite hydrolysés. Les silanols ainsi obtenus sont condensés, conduisant à des siloxanes, pouvant ensuite être fonctionnalisés. De nombreux polydiméthylsiloxanes (PDMS) peuvent alors être synthétisés par des réactions de polymérisation. Selon le nombre de groupements présents sur l'atome de silicium, les silicones sont qualifiés de mono-, di-, tri- ou tétrafonctionnels (Figure 1.3).

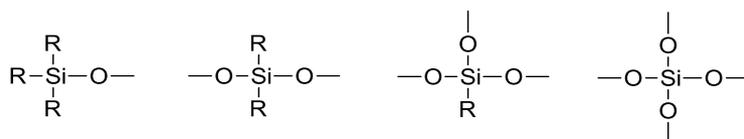


Figure 1.3 – Formules semi-développées des motifs siloxaniques. De gauche à droite : motifs mono-, di-, tri-, et tétrafonctionnels.

Caractéristique des PDMS, la présence simultanée d'un squelette inorganique composé d'un enchaînement d'atomes d'oxygène et de silicium et de groupements organiques, confère aux silicones leurs propriétés si particulières et uniques.^{38,39,41} Les silicones sont généralement réparties en quatre catégories selon leur structure chimique : linéaires, cycliques, greffées ou réticulées. Il est également possible de les classer selon leurs propriétés physicochimiques : fluides, élastomères et résines. Au sein de ces sous-groupes, le degré de réticulation ou la présence spécifique de groupements latéraux permettent de les distinguer davantage. Il s'agit donc d'un groupe d'ingrédients très versatile, offrant des larges possibilités d'applications dans l'aéronautique, l'automobile, le bâtiment, l'électronique, l'industrie plastique, les secteurs médical et pharmaceutique, l'alimentaire, la cosmétique ou encore le textile par exemple.^{37,40} Deux types d'huiles silicones sont majoritairement utilisés comme émoullients cosmétiques :

- Des propriétés d'étalement exceptionnelles sur un grand nombre de surfaces liées à une faible tension de surface (17 à 22 mN.m^{-1}) par rapport aux autres huiles émoullientes (23 à 35 mN.m^{-1}). Cela se traduit par d'excellentes propriétés filmogènes qui permettent de former facilement un film lisse et uniforme à la surface de la peau, participant ainsi à son hydratation.
- Un toucher sec, léger, doux, soyeux, à effet dit « poudré », ne laissant pas de résidus gras et collant. Cette sensorialité est liée à la volatilité et à l'évanescence caractéristiques des cyclométhicones. Grâce à leur haute pression de vapeur et à leur faible chaleur latente de vaporisation, les silicones bénéficient d'une évaporation rapide après application sur la surface cutanée.⁴⁰

Ces propriétés physicochimiques spécifiques sont le résultat de caractéristiques structurales particulières, résumées dans le Tableau 1.3.

Tableau 1.3 – Caractéristiques structurales des silicones et impact sur leurs propriétés physicochimiques et sensorielles.^{36,38,40,41}

Caractéristiques structurales	Conséquences chimiques	Impacts sur la physicochimie	Avantages pour l'utilisation cosmétique
Motif Si-O-Si	Énergie de liaison forte : Si-O : 439 kJ/mol C-C : 353 kJ/mol C-O : 336 kJ/mol	Bonne résistance à : - La chaleur (-80 à $+250^\circ\text{C}$) - Le vieillissement naturel	Inertie chimique et physiologique
	Liaison polarisée due à la faible électronégativité du silicium ($\Delta\chi=1,6$ vs $\Delta\chi=0,9$ pour C-O)	- La lumière - L'ozone - Certains produits chimiques - L'hydrolyse	Composés non oxydables et stables (facilite les procédés d'émulsification)
	Grand angle de valence Si-O : 130° C-C : 112° C-O : 111°	Grande mobilité et flexibilité de la chaîne confirmée par une température de transition faible (-123°C vs $+105^\circ\text{C}$ pour le PMMA)	Comportement élastique, faible évolution des propriétés avec la température (cas de la viscosité par exemple)
Absence de substituant sur l'oxygène	Distance interatomique élevée Si-O : 163 pm C-C : 154 pm C-O : 142 pm		Comportement amphiphile
	Faible encombrement stérique	Apporte également mobilité et flexibilité à la chaîne siloxane	Facilité d'étalement, bonnes propriétés filmogènes (recouvrement uniforme et lisse des surfaces), bon pouvoir glissant et bonne lubrification
Présence de groupements apolaires (méthyles) sur le silicium, en rotation autour de la chaîne Si-O	Énergie de rotation faible : 0,8 kJ/mole (C-O) 15 kJ/mole (C-C)	Comportement amphiphile (à la fois hydrophile et hydrophobe)	
	Faibles interactions intermoléculaires donc absence de cohésion intermoléculaire	Faible tension de surface ($17 - 22 \text{ mN.m}^{-1}$)	

La très grande stabilité physique, chimique et biologique due à la structure chimique des silicones a pour conséquence la persistance et la bioaccumulation de ces substances dans l'environnement. Cela a abouti, ces dernières années, à un durcissement de la réglementation cosmétique et a incité les consommateurs à se détourner des silicones au profit d'ingrédients naturels, plus respectueux de l'environnement. Les aspects toxicologiques et réglementaires seront discutés dans la partie 4.1 de ce chapitre.

1.3.2 Utilisation des esters en cosmétique⁴²⁻⁴⁴

Les esters constituent la classe d'ingrédients émoullients la plus variée, tant d'un point de vue structurale que physicochimique, expliquant leur omniprésence dans les produits cosmétiques. La possibilité de combiner de nombreux acides et alcools ainsi que la disponibilité de ces deux matières premières, pouvant être d'origine naturelle ou synthétique, contribuent à faire des esters le plus large groupe d'émoullients. L'utilisation de polyols, comme le glycérol (triol) ou le pentaérythritol (tétraol), ou de polyacides, tels que l'acide adipique et l'acide sébacique (Figure 1.5), participe également à la diversité de la famille, offrant de nombreuses possibilités d'obtention d'esters polyfonctionnels.

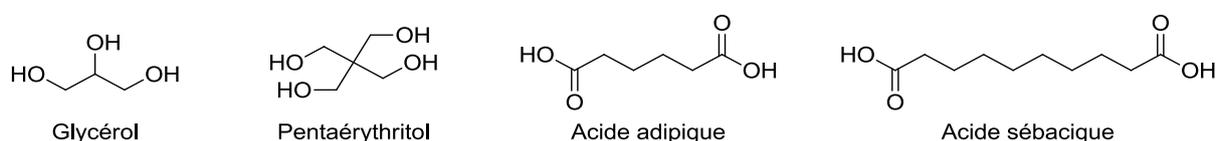


Figure 1.5 – Structures chimiques de polyols (glycérol et pentaérythritol) et polyacides (acides adipique et sébacique) utilisés comme matières premières pour la synthèse d'esters.

Les triglycérides sont une sous-catégorie importante de la grande famille des esters. Ils peuvent être utilisés directement en cosmétique⁴⁵ mais représentent également une source naturelle végétale majeure d'acides gras et de glycérol, obtenus après hydrolyse ou saponification (Figure 1.6). D'autres méthodes de clivage des triglycérides existent. Citons par exemple la transestérification avec le méthanol, donnant accès au glycérol et aux esters méthyliques correspondants. Ces acides gras sont ensuite séparés et purifiés par distillation⁴³ puis peuvent être à nouveau estérifiés par des mono-alcools, des polyols ou du glycérol, permettant ainsi d'obtenir respectivement des esters simples, des esters polyfonctionnels et des triglycérides synthétiques.

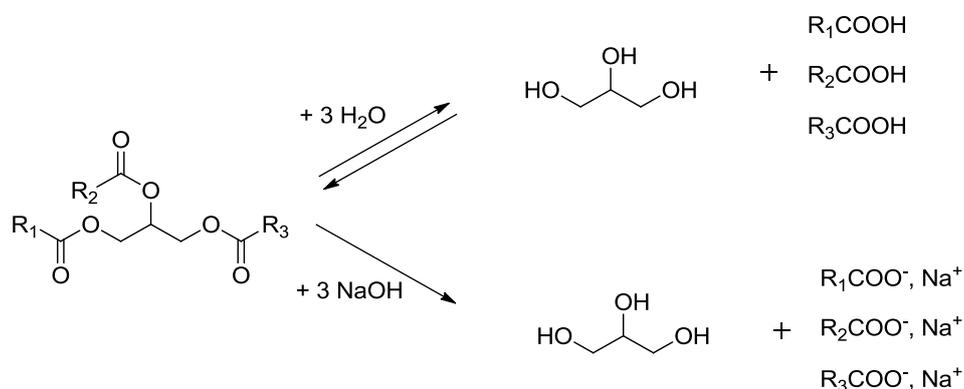


Figure 1.6 – Hydrolyse et saponification des triglycérides en glycérol et acides gras correspondants.⁴³

La plupart des acides gras extraits des huiles végétales et graisses animales possède un nombre pair d'atomes de carbone. En cosmétique, les chaînes grasses principalement utilisées comprennent entre 8 et 22 atomes de carbone.^{43,45} Les huiles de coco et de palmiste

constituent les principales sources d'acides gras à chaîne moyenne (de 8 à 14 atomes de carbone). Les acides capryliques et capriques, comprenant respectivement 8 et 10 atomes de carbone, servent d'ailleurs à la synthèse des triglycérides à chaînes moyennes (MCT), largement utilisés comme émoullients. D'autres triglycérides synthétiques comme la tricapriline ou la triéthylhexanoïne peuvent être obtenus à partir d'acides gras de longueurs de chaînes différentes. L'huile de palme constitue une source importante de chaînes palmitiques et oléiques. Sa vaste culture étant à l'origine de déforestations et de destructions d'habitations, notamment en Amérique du Sud et Asie du Sud-Est, des organisations comme la « World Wild Fund for Nature » (WWF) ou la « Roundtable on Sustainable Palm Oil » (RSPO) existent actuellement pour contrôler la production d'huile de palme et certifier la non dégradation sociale et environnementale liée à sa culture. La première huile de palme certifiée durable a fait son apparition sur le marché en 2008 et représente aujourd'hui environ 6 % des palmiers à huiles. Les huiles de soja, colza et tournesol fournissent des chaînes oléiques, linoléiques, linoléiques et stéariques (après hydrogénation de l'acide oléique). Ces trois dernières huiles sont également une source naturelle de tocophérols et de phytostérols, utilisés respectivement comme antioxydants et compléments alimentaires. Les chaînes palmitiques, stéariques et oléiques se retrouvent également dans les graisses animales. Le Tableau 1.4 donne la composition en acides gras des plusieurs huiles végétales.

Tableau 1.4 – Composition en acides gras (AG) des huiles végétales couramment utilisées comme matières premières en cosmétiques.⁴²

Huile ou graisse	AG saturés						AG	AG	
	C8:0	C10:0	C12:0	C14:0	C16:0	C18:0	monoinsaturés	polyinsaturés	
							C18:1	C18:2	C18:3
Coco	5-11	4-9	40-50	15-20	7-12	1-5	4-10	1-3	-
Palme	-	-	-	0-1	43-45	4-5	38-42	9-10	-
Colza	-	-	-	-	4-5	1-2	60-64	18-21	7-10
Amande douce	-	-	-	-	4-9	0-3	62-86	17-30	-
Tournesol	-	-	-	-	4-9	1-7	14-40	48-74	-
Olive	-	-	-	-	7-20	0-4	56-85	8-9	-
Soja	-	-	-	-	9-13	3-5	17-30	48-58	5-11

Deux huiles riches en acides gras monoinsaturés sont également très courantes dans les soins du corps : l'huile d'olive et l'huile d'amande douce. Leur faible teneur en acides linoléiques et linoléiques augmente leur stabilité à l'oxydation. L'acide oléique se retrouve aussi en grande partie dans le beurre de karité. La présence d'acides gras insaturés tels que les oméga-3, 6, 9 (acide linoléique, acide linoléique et acide oléique respectivement) influence la physiologie de la peau et a un effet sur la fonction barrière.

Les huiles sont extraites des graines, noyaux, fruits ou coques par pressage et extraction puis sont ensuite raffinées, blanchies et désodorisées. Des modifications telles qu'une hydrogénation peuvent ensuite être apportées. Par exemple, l'huile de colza peut être enrichie en acide érucique ou en acide oléique, permettant ainsi de modifier sa stabilité à l'oxydation, en diminuant la quantité d'acides gras polyinsaturés.⁴²

1.3.3 Utilisation des hydrocarbures en cosmétique^{35,42,46}

Les hydrocarbures constituent une famille variée d'émoullients, apparue sur le marché cosmétique entre la fin du 19^e siècle et le début du 20^e. Les hydrocarbures peuvent être d'origine naturelle, comme le squalène et son homologue hydrogéné le squalane (Figure 1.7,

a et b). Historiquement extrait de l'huile de foie de requin, le squalène provient maintenant principalement de l'huile d'olive.¹³ Composé chimiquement stable et inerte, le squalane est ensuite produit par hydrogénation. En raison de sa haute viscosité ($\mu = 28,1$ mPa.s), cet hydrocarbure offre une certaine substantivité et participe ainsi à l'hydratation de la peau en renforçant sa fonction barrière.⁴⁷ Le squalane peut aujourd'hui être obtenu par fermentation de la canne à sucre.⁴⁷ Cette même voie par fermentation permet aussi d'obtenir le farnésène (Figure 1.7, c) puis, après hydrogénation, le farnésane ou hémisqualane (Figure 1.7, d). Commercialisé par la société Amyris, l'hémisqualane est revendiqué comme une alternative biosourcée aux huiles silicones et huiles de paraffine pétro-sourcées. En effet, il offre d'excellentes propriétés d'étalement et un toucher doux et léger, similaire à celui conféré par la D5.⁴⁸ Les hydrocarbures pétro-sourcés sont généralement des mélanges d'hydrocarbures, raffinés puis purifiés, obtenus à partir des fractions de distillation du pétrole brut. Il s'agit par exemple des huiles de paraffine ou de vaseline. Cette dernière, de viscosité élevée, a un effet occlusif important et s'utilise davantage pour des pommades ou onguents.¹³ D'autres alcanes sont entièrement synthétiques, comme les isoparaffines. Ces composés proviennent de la distillation du pétrole brut, mais issus de fractions plus courtes que les huiles minérales. Ces oligomères synthétiques sont obtenus suite à une étape d'oligomérisation et d'hydrogénation. Par exemple, l'isododécane et l'isohexadécane (Figure 1.7, e et f), très utilisés en cosmétique, sont synthétisés à partir de l'isobutène.⁴⁹ Par rapport aux esters, les alcanes utilisés en cosmétique présentent l'avantage d'être inertes chimiquement et ne sont donc pas affectés pas les phénomènes d'oxydation, altérant la stabilité des huiles.⁴⁵

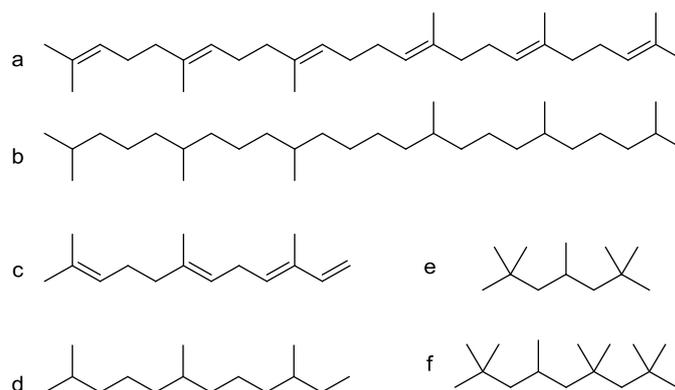


Figure 1.7 – Exemples d'huiles hydrocarbonées utilisées comme émoullients en cosmétique : le squalène (a) et le squalane (b) d'origine naturelle, le farnésène (c) et l'hémisqualane (d), obtenus par fermentation de la canne à sucre et les isoparaffines synthétiques pétro-sourcées isododécane (e) et isohexadécane (f), obtenues à partir d'une fraction en C4 de pétrole brut.

1.3.4 Autres familles chimiques moins utilisées comme émoullients

Les alcools gras figurent également parmi la liste d'émoullients dans les produits cosmétiques. Les alcools gras d'origine naturelle sont majoritairement linéaires. Il s'agit par exemple des alcools cétylique ou stéarylique, contenant respectivement 16 et 18 atomes de carbone (Figure 1.8). La présence d'une fonction hydroxyle engendre une augmentation de leur viscosité, comme nous le verrons par la suite. Ils sont ainsi majoritairement utilisés comme agents rhéologiques, permettant de modifier la texture des produits en leur apportant de la consistance.⁴⁵ La présence d'un ou plusieurs groupement(s) polaire(s) sur la chaîne alkyle apolaire des alcools leur confère un caractère amphiphile, c'est-à-dire un comportement à la fois hydrophile et hydrophobe. Ce comportement est caractéristique des tensioactifs, dont le rôle est de favoriser la dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (ou l'inverse)

en se plaçant à l'interface, stabilisant ainsi les émulsions H/E (ou E/H). Certains alcools gras utilisés comme co-tensioactifs dans les formulations cosmétiques sont également revendiqués pour leurs qualités émoullientes.

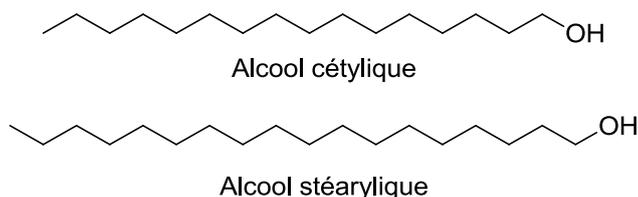


Figure 1.8 – Structures chimiques des alcools cétylique et stéarylique utilisés principalement comme co-tensioactifs et comme agents rhéologiques dans les formulations cosmétiques et revendiqués également pour leurs propriétés émoullientes.

Les alcools de Guerbet constituent une sous-catégorie des alcools gras. Ce sont des alcools primaires, ramifiés en position bêta, synthétisés par oxydation et condensation aldol (Réaction de Guerbet : Figure 1.9).⁵⁰ Comme pour les alcools gras, ils sont utilisés pour modifier la consistance des formulations.

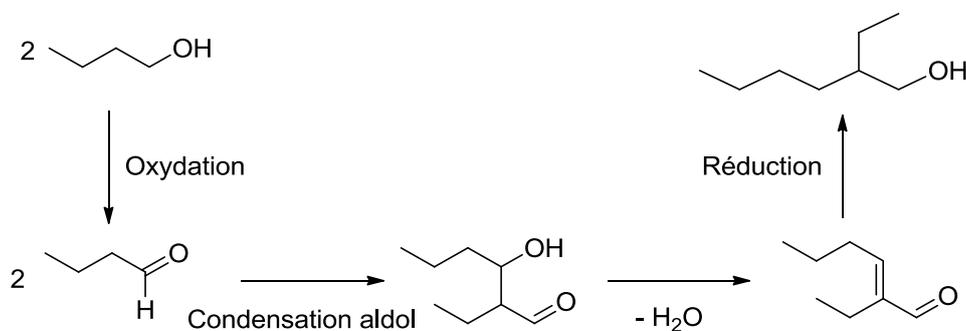


Figure 1.9 – Synthèse de l'alcool de Guerbet 2-éthylhexanol à partir du n-butanol.⁵⁰

Enfin, quelques éthers, d'origine synthétique, sont également utilisés comme émoullients. Le dicaprylyl ether, commercialisé par la société BASF et dont la structure chimique est représentée en Figure 1.10, offre un toucher sec, similaire à celui de la D5, et d'excellentes propriétés d'étalement.⁵¹

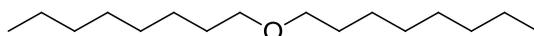


Figure 1.10 – Structure chimique du dicaprylyl ether, commercialisé par BASF sous le nom Cetiol® OE.

Dans le Tableau 1.5 sont résumées les différentes familles d'émoullients citées précédemment, la diversité structurale de chacune d'entre elles, les différentes origines des émoullients ainsi que quelques exemples et les avantages qu'offrent ces familles pour une application émoulliente.

Tableau 1.5 – Caractéristiques structurales et avantages pour l'utilisation cosmétique des différentes familles chimiques d'émollients.

Familles chimiques d'émollients	Caractéristiques et diversité structurale	Origine	Exemples (noms INCI)	Avantages pour l'utilisation cosmétique
Huiles siliconées	Degré de polymérisation, cyclisation, nombre de motifs siloxanes	Synthétique	Dimethicone, D5	Propriétés sensorielles exceptionnelles Excellentes propriétés d'étalement (partie 1.3.1)
Esters simples	Longueur de chaîne, ramification, insaturation des parties acides et alcools	Acides et alcools d'origine naturelle ou synthétique	Cetyl palmitate	Propriétés filmogènes : hydratation de la peau Bonnes propriétés d'étalement Assouplissement et adoucissement de la peau Améliorent la pénétration cutanée des produits Aident à la dispersion des pigments Utilisés comme agent de texture ou de brillance
Esters polyfonctionnels			Diisopropyl adipate	
Triglycérides			Naturelle	
	Dépend en plus de la nature des AG et TG	Synthétique	Caprylic/Capric Triglyceride (MCT)	
Acides gras	Longueur de chaîne, ramification, insaturation	Naturelle : végétale ou animale	Palmitic acid, Oleic acid	Présents dans le corps humain : rôle métabolique Stables à l'oxydation pour les huiles saturées Hydratent la peau : leur carence peut accélérer la desquamation et provoquer des maladies cutanées
		Synthétique	Isostearic acid	
Hydrocarbures	Longueur de chaîne, ramification, cyclisation, insaturation, motif monomère	Naturelle : végétale ou animale	Squalane, Hemisqualane	Toucher sec agréable et non huileux Bonnes propriétés d'étalement (TS < 30 mN.m ⁻¹) Propriétés occlusives : hydratation de la peau Inertie chimique et stabilité à l'oxydation pour les saturés
		Synthétique (pétro-sourcés)	Huiles de paraffine Isohexadecane	
Alcools gras	Longueur de chaîne, insaturation	Végétale	Cetyl alcohol	Polarité et viscosité élevées (groupe hydroxyle): modifient la consistance et la texture des formulations Interaction avec les lipides de la peau par liaisons hydrogène
		Synthétique	Cetearyl alcohol	
Alcool de Guerbet	Longueur de chaîne, ramification	Synthétique	Octyldodecanol,	Mêmes raisons que pour les alcools gras Généralement saturés donc résistance à l'oxydation
Éthers	Longueur de chaîne, ramification, nombre de motifs éthoxylats	Synthétique	Dicaprylyl ether	Sensation légère, sèche et agréable sur la peau Bonnes propriétés d'étalement (similaires à celles des hydrocarbures)

Face à cette diversité structurale, le nombre d'émoullients disponibles sur le marché cosmétique n'a fait qu'augmenter. Il est donc nécessaire de bien comprendre les relations entre la structure chimique, la physicochimie et la sensorialité afin de faire le bon choix d'ingrédients, d'autant plus que le profil sensoriel est souvent le résultat d'interactions entre les différents ingrédients de la formule.⁴²

1.4 Propriétés physicochimiques et sensorielles des émoullients

1.4.1 Propriétés physicochimiques des émoullients

Les émoullients sont caractérisés par plusieurs propriétés physicochimiques,⁴² dont les principales sont rassemblées dans le Tableau 1.6.

Tableau 1.6 – Propriétés physicochimiques caractéristiques des huiles émoulliantes, techniques de mesure et valeurs moyennes pour leur utilisation en cosmétique.^{29,30,52}

Propriétés physicochimiques	Techniques de mesure	Valeurs pour une utilisation en cosmétique
Densité	Densimètre à tube oscillant, picnomètre	0,70 – 0,97
Viscosité dynamique (mPa.s)	Rhéomètre cône-plan ou plan-plan, viscosimètre à chute de bille	1 – 1000
Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Goutte pendante, plaque de Wilhelmy, anneau de Du Noüy	17 – 35
Tension interfaciale (mN.m ⁻¹)	Goutte pendante, plaque de Wilhelmy, anneau de Du Noüy, goutte tournante	< 50
Angle de contact (°)	Goutte posée	Le plus proche de 0
Composantes polaire et dispersive (mN.m ⁻¹)	Déduite de la mesure de la tension de surface sur des matériaux spécifiques	Polaire : 0 – 15 Dispersive : 15 – 30
Pression de vapeur (mmHg)	Calculée à partir d'autres grandeurs (température, enthalpie de vaporisation)	< 10
Température d'ébullition (°C)	Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) – Capsule ouverte	175 (D4) – 400
Point éclair (°C)	Normes de Pensky-Martens, Abel, Tag, Cleveland	> 100
Indice de réfraction	Réfractomètre d'Abbé	1,38 – 1,50

Certaines des propriétés physicochimiques citées dans le Tableau 1.6 sont interdépendantes. C'est le cas de l'angle de contact, la tension interfaciale et la tension de surface par exemple. Lorsqu'une goutte de liquide est posée à la surface d'un solide, elle ne s'étale pas toujours entièrement mais prend la forme d'une calotte sphérique. Ce système à l'équilibre peut être défini par l'angle de contact θ , formé entre le solide et la tangente au liquide, c'est-à-dire au point de contact air/liquide/solide (point triple), comme illustré sur la Figure 1.11.⁵³ L'angle de contact peut varier de 0 à 180° et sa valeur caractérise la mouillabilité du solide par le liquide.

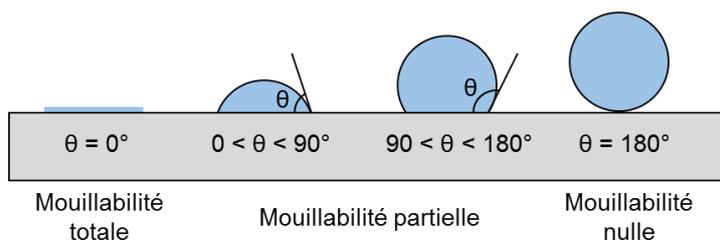


Figure 1.11 – Caractérisation de la mouillabilité d'un solide par un liquide par mesure de l'angle de contact au point triple.

Dans le cas des émoullients, l'angle de contact permet donc une caractérisation de la mouillabilité de la peau par l'huile cosmétique, autrement dit de l'étalement de cette huile sur la surface cutanée. L'étalement sera meilleur pour un angle de contact faible. Dans le cas particulier où l'angle est nul, l'étalement est total : le solide est alors entièrement recouvert par un film mince, d'épaisseur moléculaire.^{30,54} L'angle de contact est relié à la tension de surface de l'émoullient, à la tension interfaciale peau/émoullient et à l'énergie de surface de la peau par l'équation d'Young (1.1). Le schéma représenté sur la Figure 1.12 met en évidence que l'angle de contact diminue quand les tensions superficielle et interfaciale diminuent, l'énergie de surface du solide étant une donnée fixe, propre au support. Améliorer les propriétés d'étalement des émoullients sur la peau revient donc à minimiser à la fois la tension de surface et la tension interfaciale.

$$\sigma_S = \sigma_{SL} + \sigma_L \cdot \cos \theta \quad (1.1)$$

Avec θ : l'angle de contact

σ_S : l'énergie de surface du solide (peau)

σ_L : la tension de surface du liquide (émoullient)

σ_{SL} : la tension interfaciale solide/liquide (peau/émoullient)

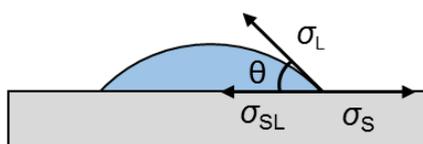


Figure 1.12 – Illustration de la relation d'Young (1.1) reliant l'angle de contact θ à l'énergie de surface du solide σ_S , à la tension de surface du liquide σ_L et à la tension interfaciale solide/liquide σ_{SL} .

La tension de surface d'un liquide dépend de sa polarité et peut être divisée en deux composantes, une polaire et une dispersive, selon l'équation de Fowkes⁵⁵(1.2) :

$$\sigma_L = \sigma_L^D + \sigma_L^P \quad (1.2)$$

- La partie polaire σ^P résulte de liaisons hydrogène et d'interactions dipôle-dipôle.
- La partie dispersive σ^D est le résultat d'interactions de Van der Waals de type London.⁵⁶

Ces composantes peuvent être calculées à partir de l'équation d'Owens, Wendt, Rabel et Kaelble (OWRK) (1.3), obtenue en injectant la relation de Fowkes dans celle d'Young²² :

$$2 * \left(\sqrt{\sigma_S^D \sigma_L^D} + \sqrt{\sigma_S^P \sigma_L^P} \right) = \sigma_L (\cos \theta + 1) \quad (1.3)$$

La polarité est une grandeur importante car elle influence significativement les propriétés physicochimiques des émoullients, comme nous le verrons dans la partie 2, et elle impacte donc leurs qualités sensorielles. La polarité influence également la solubilisation d'actifs tels que les

filtres UV par exemple.³¹

Enfin, l'étalement est une propriété essentielle pour caractériser l'émoullience. Elle indique l'aptitude de l'émoullient à se répandre à la surface de la peau et influence l'absorption cutanée.^{14,29,31,57} L'étalement est lié au phénomène de friction, qui correspond à la résistance au mouvement d'un fluide entre deux surfaces solides en contact.⁵⁸ De nombreux auteurs ont menés des études pour caractériser l'étalement des huiles cosmétiques, pures ou en émulsions, sur la peau.^{14,30,57,59-61} L'étalement peut être caractérisé de différentes manières :

- Par mesure des propriétés physicochimiques corrélées à l'étalement et notamment la viscosité, la tension de surface et l'angle de contact.^{14,30,60}
- Par détermination de l'indice d'étalement, correspondant à la zone de peau ou d'un modèle de peau, recouverte par une certaine quantité d'émoullient pendant un temps fixé.^{14,29,57,60}
- Par analyse sensorielle à l'aide d'un panel d'experts.^{14,59,61}

L'étalement peut être quantifié par un coefficient d'étalement S (ou pression d'étalement), représentant la différence entre le travail d'adhésion du liquide sur le solide et le travail de cohésion au sein du liquide. En utilisant la relation d'Young, ce coefficient est donné par l'équation (1.4). Le coefficient S ne peut qu'être négatif ou nul. Dans le dernier cas, l'étalement est total ; sinon, plus S est grand en valeur absolue, meilleur est l'étalement, c'est-à-dire que la tension de surface et la tension interfaciale sont faibles.⁵²

$$S = \sigma_L * (\cos \theta - 1) = \sigma_S - \sigma_{SL} - \sigma_L \quad (1.4)$$

1.4.2 Profil sensoriel des émoullients

1.4.2.1 Caractérisation par évaluation sensorielle

Le choix du consommateur est largement influencé par la facilité d'étalement, la sensation douce, légère, non collante et non grasse des produits et ingrédients. À cela s'ajoute une attente particulière en termes de couleur et d'odeur, premières propriétés à être perçues dès l'interaction individu/produit. L'odeur a fait l'objet d'une attention particulière dans ce manuscrit (Chapitre 3). La brillance, en revanche, n'a pas été examinée. La brillance peut être reliée à la présence d'un film résiduel gras en surface de la peau.⁶² Notre étude portant sur les émoullients volatils, à l'aspect plutôt mat⁵⁸, la brillance n'est pas été retenue comme critère pertinent à étudier en priorité.

Ces qualités sensorielles doivent être évaluées de la manière la plus fiable et la plus précise possible afin de satisfaire les attentes des consommateurs. L'évaluation sensorielle est une méthode couramment utilisée pour évaluer les qualités sensorielles des produits et ingrédients cosmétiques, dont les émoullients.⁶³ Différents tests sont disponibles selon l'objectif^{64,65} :

- Test discriminant permettant de comparer des échantillons entre eux.
- Test hédonique visant à confronter un produit aux attentes des consommateurs.
- Test descriptif pour caractériser un échantillon selon différents descripteurs. Il s'agit généralement d'adjectifs choisis au préalable. Les mots « fruité », « floral » ou encore « musqué » en sont quelques exemples.⁶⁶

Dans ce dernier cas, le principe consiste à faire juger une série d'émoullients, seuls ou formulés, à plusieurs testeurs, isolés dans des cabines sensorielles neutres et identiques. Les panelistes attribuent alors des notes d'appréciation aux échantillons, selon leur ressenti et pour chaque descripteur proposé. Ces descripteurs peuvent faire référence à un ressenti avant l'application du produit (odeur, couleur, brillance), pendant l'application du produit (facilité d'étalement, caractère huileux, gras ou collant) ou après l'application cutanée (caractère gras du film résiduel, pénétration dans la peau, sensorialité proche de la silicone).⁵⁸ Dans le cadre de cette thèse, plusieurs évaluations sensorielles olfactives ont été mises en place afin de caractériser l'odeur des nouveaux composés synthétisés et de les comparer entre eux ainsi qu'à des émoullients commerciaux, dont la D5 (Chapitre 3).

1.4.2.2 L'odeur, une propriété essentielle de l'émoullient

Dans la mesure où une mauvaise odeur est le plus souvent rédhibitoire pour le consommateur, le caractère inodore des émoullients est généralement recherché. Plusieurs auteurs ont cherché à corréler l'odeur d'un composé avec sa structure moléculaire mais cette propriété reste très difficile à anticiper, en raison des nombreux mécanismes mis en jeu.⁶⁶⁻⁷¹ Le plus souvent, il est donc nécessaire de synthétiser une molécule pour pouvoir apprécier son odeur. Plusieurs prérequis sont nécessaires pour qu'une odeur puisse être perçue par le système olfactif humain (Figure 1.13) :

- La molécule doit être suffisamment volatile pour atteindre l'épithélium olfactif (muqueuse de la cavité nasale). La pression de vapeur et la température d'ébullition d'une molécule, deux grandeurs physicochimiques corrélées et qui dépendent de la masse molaire, renseignent sur sa volatilité. D'un point de vue physicochimique, plus la température d'ébullition est faible et plus la pression de vapeur est élevée, plus la volatilité est importante.^{68,69,72} Le Tableau 1.7 illustre cette corrélation sur l'exemple des cyclométhicones : de la D3 à la D6, la température d'ébullition augmente et la pression de vapeur diminue, en lien avec l'augmentation de la masse molaire, ce qui se traduit par une diminution de la volatilité.

Tableau 1.7 – Relations entre les propriétés physicochimiques et la volatilité des cyclométhicones D3, D4, D5 et D6. Les « + » dans la dernière colonne sont donnés à titre indicatif.

Molécule	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Température d'ébullition (°C) ⁷³	Pression de vapeur à 25 °C (mmHg) ⁷³	Ordre de volatilité
D3	222,5	134	3,5	++++
D4	296,6	175	1,0	+++
D5	370,8	211	0,2	++
D6	444,9	245	0,02	+

- La molécule doit présenter une certaine hydrophilie afin de traverser le mucus nasal pour se lier aux récepteurs des neurones olfactifs. Cette hydrophilie peut être évaluée en utilisant le coefficient de partage octanol/eau. Plus ce coefficient augmente, plus le caractère hydrophobe de la molécule est marqué est moins elle sera susceptible de diffuser au travers du mucus nasal. Typiquement, l'acétate de décyle (log P = 5,1) présente une odeur détectable tandis que le *n*-dodécane (log P = 6,8) est totalement inodore.
- Les récepteurs étant des protéines présentant des parties polaires (groupements carboxyliques, amines et amides), les composés odorants ont généralement eux aussi une partie polaire. Celle-ci est capable de se lier par liaisons hydrogène aux

récepteurs, tandis que la partie hydrophobe des molécules odorantes vient se placer au niveau de l'espace hydrophobe du récepteur.^{67,68} De nombreuses interactions de types Van der Waals et hydrophobes interviennent donc au niveau des récepteurs. Bien qu'aucun groupe fonctionnel en particulier ne soit requis pour qu'une molécule présente une odeur⁶⁸, Turin *et al.* ont montré que la présence d'une fonction polaire était susceptible d'augmenter l'intensité olfactive d'une molécule.⁷⁰ Il est intéressant de noter que l'écrantage d'une telle fonction rend alors l'odeur moins perceptible.⁷⁰ À nombre d'atomes de carbone équivalent, des molécules de polarité différente présentent donc des intensités olfactives différentes. Une étude de la relation entre le nombre d'atomes de carbone d'une molécule et l'intensité de son odeur sera présentée dans la partie 2.2.5.

- Une fois lié au récepteur, un signal olfactif est émis par les neurones olfactifs vers le bulbe olfactif, puis transmis vers le cerveau par d'autres neurones.

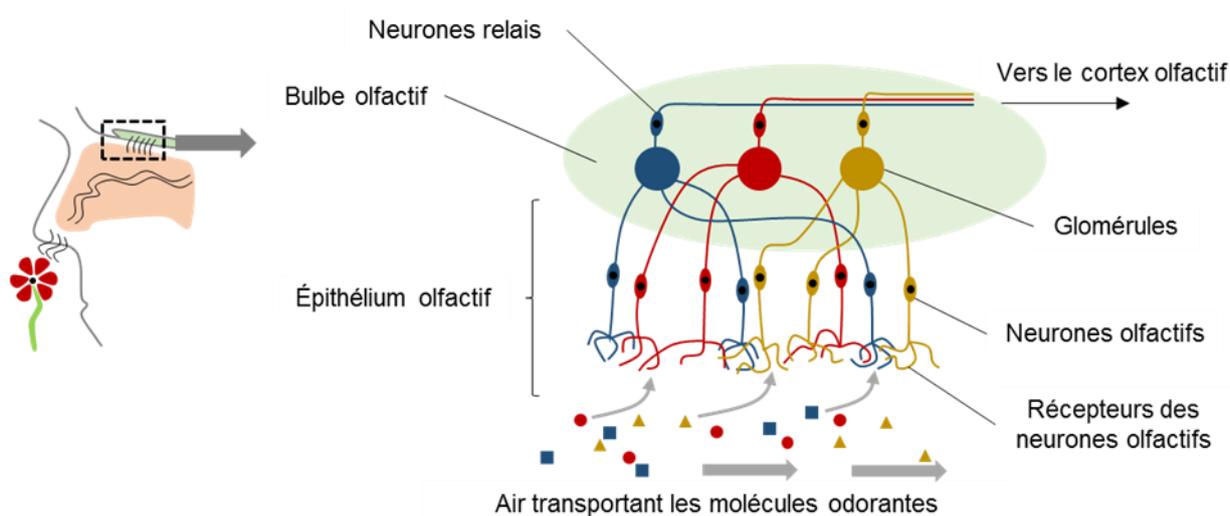


Figure 1.13 – Représentation schématique du mécanisme sensoriel olfactif (adapté de la littérature^{74,75}).

Les nombreuses odeurs discernables par l'être humain résultent des différentes combinaisons molécules-récepteurs possibles.⁶³ Les récepteurs olfactifs peuvent en effet être activés par différentes structures moléculaires et chaque molécule peut être reconnue par plusieurs récepteurs, ou par des combinaisons de récepteurs.⁷⁶ De plus, la très grande variété de récepteurs olfactifs offre la possibilité de détecter et de discriminer une multitude d'odeurs.⁷⁷ L'odeur dépend d'une part de l'arrangement spatial de la molécule au sein des sites des récepteurs, donc de sa géométrie⁶⁹, et d'autre part de sa structure chimique (nombre, nature et position des groupes fonctionnels, isomérisation, polarité). Cela explique qu'une faible modification structurale puisse produire des odeurs très différentes.⁷⁸ C'est par exemple le cas pour deux isomères, le (*R*)-limonène et le (*S*)-limonène ayant respectivement une odeur d'orange et de citron. À l'inverse, deux molécules de structures chimiques très différentes sont susceptibles de présenter des odeurs proches si elles se lient de façon similaire aux protéines réceptrices. En résumé, les quelques centaines de récepteurs n'étant pas spécifiques à une molécule, l'odeur d'une substance résulte de son association avec plusieurs sites protéiques des récepteurs, qu'elle active plus ou moins, ce qui la rend extrêmement difficile à anticiper.

2 Étude des relations structures chimiques/propriétés physicochimiques/propriétés sensorielles et fonctionnelles

2.1 État de l'art

2.1.1 Relations structures chimiques/propriétés physicochimiques^{30,42,44,79}

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la grande variété d'émoullients disponibles résulte en partie des nombreuses modifications structurales de ces composés telles que la présence d'un groupement polaire, la longueur de chaîne ou encore la présence de ramifications. Ces modifications influencent les propriétés physicochimiques des émoullients et, *a fortiori*, leurs qualités sensorielles. Afin de mieux comprendre le comportement d'un émoullient au regard de sa structure chimique, nous avons rassemblé dans le Tableau 1.8 l'influence de diverses modifications structurales sur les principales grandeurs physicochimiques liées à l'émoullience.

Tableau 1.8 – Relations entre la structure chimique des composés et leurs propriétés physicochimiques.^{30,42,44,79}

Propriétés physicochimiques	Évolutions avec les modifications structurales	Explications
Densité	↗ avec la masse molaire (alcane, éthers et alcools), le, la cyclisation et la polarité	Plus les chaînes sont ordonnées et peu encombrées stériquement, moins le volume qu'elles occupent est grand : la densité ↘.
	↘ avec la masse molaire (esters et acides carboxyliques) et la ramification	Cas des acides : ↗ du volume occupé par association sous forme de dimère (liaisons hydrogène).
Viscosité	↗ avec la masse molaire, la polarité et la cyclisation	Interactions intermoléculaires ↗ avec la longueur de chaîne : ↗ la résistance à l'écoulement.
	Influence de la ramification dépend de la structure et de la position du groupe branché	Parties polaires favorisent les liaisons intermoléculaires. La ramification et la cyclisation modifient la taille et la forme des molécules.
Tension de surface	↘ avec la ramification ↗ avec la longueur de chaîne, la polarité et la cyclisation	Liaisons intermoléculaires ↗ avec la longueur de chaîne et la présence de groupements polaires et ↘ avec la présence de groupes CH ₃ ramifiés.
Tension interfaciale avec la peau	↘ avec la polarité ↗ avec la longueur de chaîne, la ramification et la cyclisation	Chaînes ramifiées et cycliques moins mobiles à l'interface. Présence de fonctions polaires facilite les liaisons hydrogène et interactions polaires.
Polarité	↗ avec la présence d'un atome d'oxygène et la possibilité d'établir des liaisons hydrogène : Alcane < Ethers < Monoesters < Polyesters < Acides carboxyliques < Alcools	Liaisons hydrogène : cause majeure de polarité.

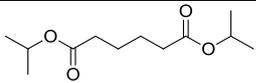
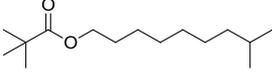
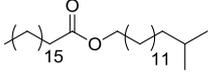
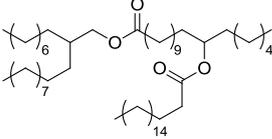
Température d'ébullition	↗ avec la longueur de chaîne, la polarité et la cyclisation	Plus les interactions intermoléculaires sont importantes, plus l'énergie nécessaire (donc T_{eb}) pour casser ces interactions ↗.
	↘ avec la ramification	
Indice de réfraction	↗ avec la longueur de chaîne et la polarité	Modification des propriétés d'absorption de la lumière

Dans la partie suivante, nous allons rechercher les propriétés physicochimiques pertinentes influençant la sensorialité des émoullients volatils. Une fois ces propriétés identifiées, les relations structures/propriétés mises en avant ci-dessus s'avèreront très utiles pour imaginer des nouvelles structures aux propriétés sensorielles similaires à celles de la D5.

2.1.2 Relations entre propriétés physicochimiques et qualités sensorielles

Comme expliqué dans la partie 1.4.2, les propriétés sensorielles des formulations et des ingrédients les composant sont difficiles à évaluer.^{42,60} Au contraire, les grandeurs physicochimiques sont facilement mesurables expérimentalement. L'établissement de relations entre la sensorialité des ingrédients cosmétiques comme les émoullients, et leurs propriétés physicochimiques se révèle être un réel atout pour le formulateur qui pourrait alors prévoir le profil sensoriel de ces produits. De nombreux auteurs se sont intéressés à établir de telles relations, tant pour des produits formulés⁸⁰⁻⁸² que pour des ingrédients, en particulier les émoullients.^{13,14,29,30,42,57,59-61,83} Stern *et al.* ont ainsi montré que l'étalement, la brillance et la dureté de 15 crèmes et 15 laits pour le corps (émulsions H/E et E/H) dépendaient fortement de la viscosité des formulations.^{80,81} Zeilder a été l'un des premiers auteurs à étudier les relations entre la sensorialité et les propriétés physicochimiques des émoullients. En 1985, il a mis en évidence la dépendance de l'étalement de 29 émoullients de nature chimique différente avec leur tension de surface et leur viscosité : une viscosité et une tension de surface basses favorisent les propriétés d'étalement.⁵⁷ L'étude de Savary *et al.* confirme cette relation : la facilité d'étalement se traduit par une valeur faible d'angle de contact, c'est-à-dire une tension de surface basse.¹⁴ En 2005, Parente *et al.* ont montré que l'aspect brillant, les résidus laissés sur la peau et le caractère huileux des émoullients sont proportionnels à la tension de surface. Par ailleurs, la difficulté d'étalement et l'aspect collant sont liés à une viscosité élevée. À l'inverse, une viscosité faible apporte un côté doux et glissant sur la peau.⁶² En 2010, Gorcea et Laura ont publié une étude recensant quatre esters ramifiés, et ont également conclu que de faibles valeurs de viscosités, corrélés à des masses molaires basses, permettaient d'atténuer le caractère collant et la présence de résidus sur la peau. D'un point de vue structural, les esters présentant des chaînes courtes (masse molaire plus faible) s'étalent mieux et apportent une sensation légère et peu grasse lors de l'application.⁶⁰ Les quatre émoullients présentés dans le Tableau 1.9 illustrent les relations entre la physicochimie et la sensorialité des émoullients. L'adipate de diisopropyle et le néopentanoate d'isodécyle sont deux émoullients légers et volatils, caractérisés par des indices d'étalement élevés. Cela est corrélé avec leurs faibles valeurs de viscosité et de tension de surface. Ils peuvent être utilisés dans des crèmes de jour ou des lotions par exemple, formulations pour lesquels la légèreté sur la peau est recherchée. Le stéarate d'isocétyle, dont les valeurs de viscosité et tension de surface sont plus élevées, s'étale moins facilement. Le 12-(stéaroyloxy)stéarate de 2-octyldodécyle possède une tension de surface supérieure à celles des autres émoullients et une viscosité beaucoup plus élevée. Il en résulte un indice d'étalement nettement inférieur. Ce genre d'émoullient est typique des crèmes de nuit, beaucoup plus occlusives, qui forment un film lipidique épais sur la peau.

Tableau 1.9 – Structures chimiques et propriétés physicochimiques et sensorielles de quatre émoullients commerciaux.⁶⁰

Émoullient	Structure chimique	Indice d'étalement (mm ²)	Viscosité cinématique (mm ² /s)	Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Aspect au toucher
Adipate de diisopropyle		1140	3,7	27	Léger et sec
Néopentanoate d'isodécyle		878	3,7	25	Léger et soyeux
Stéarate d'isocétyle		738	23,7	29	Intermédiaire
12-(stéaroyloxy) stéarate de 2-octyldodécyle		205	83	33	Lourd, gras

Récemment, Grisel *et al.* ont examiné l'influence relative de la viscosité, de la tension de surface et de la densité sur l'étalement de 53 émoullients commerciaux de nature chimique différente, i.e. esters, hydrocarbures et huiles silicones. Leur étude a mis en évidence que la viscosité était la propriété la plus influente sur l'étalement, suivie de la tension de surface et de la densité. Ils montrent également qu'au sein de la famille des esters, la viscosité reste le premier paramètre influençant l'étalement pour les esters les plus visqueux. En revanche, pour les esters moins visqueux (< 20 mPa.s), l'influence de la structure chimique des molécules sur leurs propriétés d'étalement est également à prendre en compte. Les auteurs montrent alors que des modifications structurales comme le degré d'insaturation, le nombre de fonctions esters ou encore la ramification influencent également les propriétés d'étalement.²⁹ La Figure 1.14 résume les propriétés physicochimiques identifiées pour favoriser l'étalement des émoullients et le toucher doux et non collant. Dans la suite de ce manuscrit, la viscosité et la tension de surface seront examinées en détails.

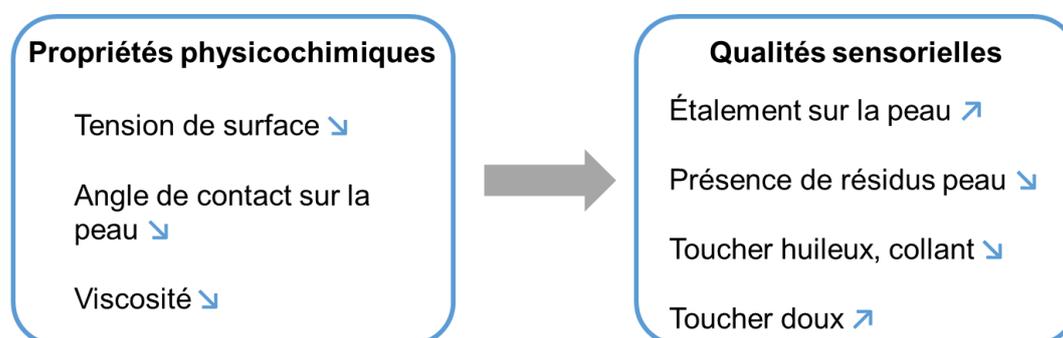


Figure 1.14 – Récapitulatif des relations propriétés physicochimiques/qualités sensorielles identifiées pour les émoullients volatils.

2.2 Mise en évidence de nouvelles corrélations – Exploitation des données de la littérature

2.2.1 Construction de bases de données à partir de la littérature

Dans cette partie, de nombreuses données reportées dans la littérature sont exploitées afin de compléter l'étude des relations structures/propriétés physicochimiques réalisée au préalable. Trois propriétés physicochimiques sont examinées en particulier :

- La viscosité et la tension de surface, grandeurs dont dépendent majoritairement les propriétés d'étalement.
- La température d'ébullition pour son influence sur la volatilité des produits, et donc sur la sensation de légèreté lors de l'application cutanée. La volatilité augmente avec la pression de vapeur⁶⁸ et diminue avec la température d'ébullition. Il a en effet été mis en évidence que ces deux grandeurs physicochimiques sont liées (Chapitre 3). Seule la température d'ébullition, pour laquelle nous disposons de données abondantes dans la littérature, sera examinée en détails par la suite. Par ailleurs, il s'agit d'une grandeur facilement mesurable expérimentalement (par DSC). Les nouvelles molécules synthétisées dans le cadre de cette thèse pourront alors facilement être caractérisées et comparées aux émoullients commerciaux (Chapitre 3).

Pour aller plus loin dans la compréhension de l'influence des modifications structurales sur les propriétés physicochimiques, des bases de données regroupant plusieurs dizaines de molécules ont été construites à partir de données compilées de la littérature. Ces bases prennent en compte différents critères :

- Chaque valeur retenue provient d'au moins deux sources bibliographiques, indépendantes et cohérentes⁸⁴⁻⁹⁰, de manière à assurer la véracité des valeurs utilisées.
- Toutes les molécules sélectionnées sont liquides à 25 °C. Les valeurs à cette température sont retenues.
- Les bases regroupent des liquides de différentes natures chimiques, i.e alcanes, éthers, esters, cétones, carbonates, acides carboxyliques, alcools, silanes et siloxanes, de manière à être représentatives des différentes familles d'émoullients.
- La diversité structurale est représentée au sein des bases, qui incluent des molécules linéaires, branchées, cycliques, avec des doubles liaisons, bi- et trifonctionnelles et de longueurs de chaînes variées.
- De larges gammes de tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition sont représentées, les valeurs retenues s'étalant respectivement de 12 à 48 mN.m⁻¹, 0,23 à 42,5 mPa.s, et 26 à 357 °C.

Une première base de données a été constituée pour la tension de surface, en regroupant les valeurs pour 269 composés. Cette base a ensuite été enrichie pour l'étude de la viscosité, en ajoutant en particulier des esters, diesters et triesters, afin de rendre compte de la diversité des valeurs de viscosités au sein de cette large famille. Une base de données regroupant 300 molécules a ainsi été construite. Pour l'étude de la température d'ébullition, 302 composés ont été sélectionnés. Toutes les valeurs n'ont pas été exploitées pour l'étude des relations structures/propriétés mais ces bases de données ont également une autre utilité : elles serviront de bases d'apprentissage pour l'estimation des propriétés physicochimiques à

l'aide de réseaux de neurones. Cette partie sera abordée dans le deuxième chapitre. Ces bases sont disponibles en totalité en fin de manuscrit (Annexe 1).

Au cours de notre étude des relations structures/propriétés physicochimiques, trois familles chimiques ont été examinées en détails : les alcanes, les esters et les éthers. Les deux premières ont été choisies pour leur utilisation majoritaire en tant qu'émoullients. Quant aux éthers, ils se sont par la suite avérés être des composés d'intérêt en raison de leurs viscosité et tension de surface faibles, similaires à celles des alcanes.

2.2.2 Influence de la longueur de chaîne et de la polarité sur la tension de surface et sur la viscosité

À partir des bases de données construites, l'influence de la longueur de chaîne des molécules, i.e. du nombre d'atomes de carbone (ou carbone + silicium pour les dérivés siliconés), sur la viscosité et la tension de surface a été étudiée. Les Figure 1.15 et Figure 1.16 illustrent les résultats obtenus. Seules les chaînes linéaires sont prises en compte dans un premier temps, excepté pour les silicones cycliques volatiles qui sont au cœur de notre étude.

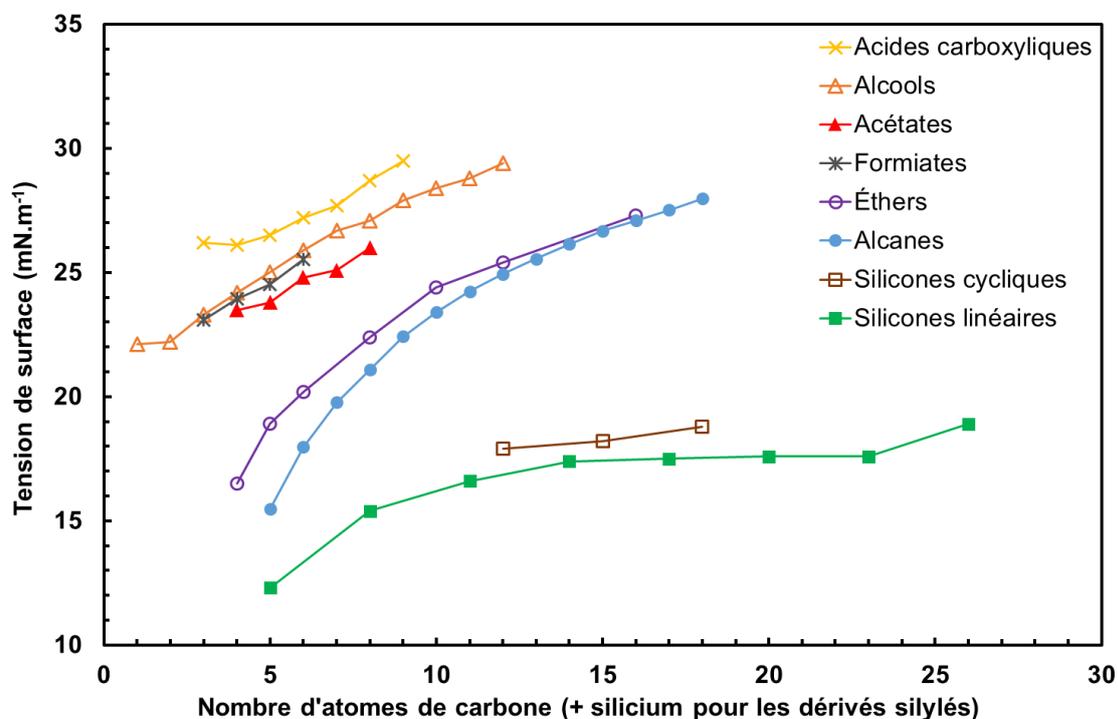


Figure 1.15 – Évolution de la tension de surface en fonction du nombre d'atomes de carbone (+ silicium) pour différentes familles chimiques.

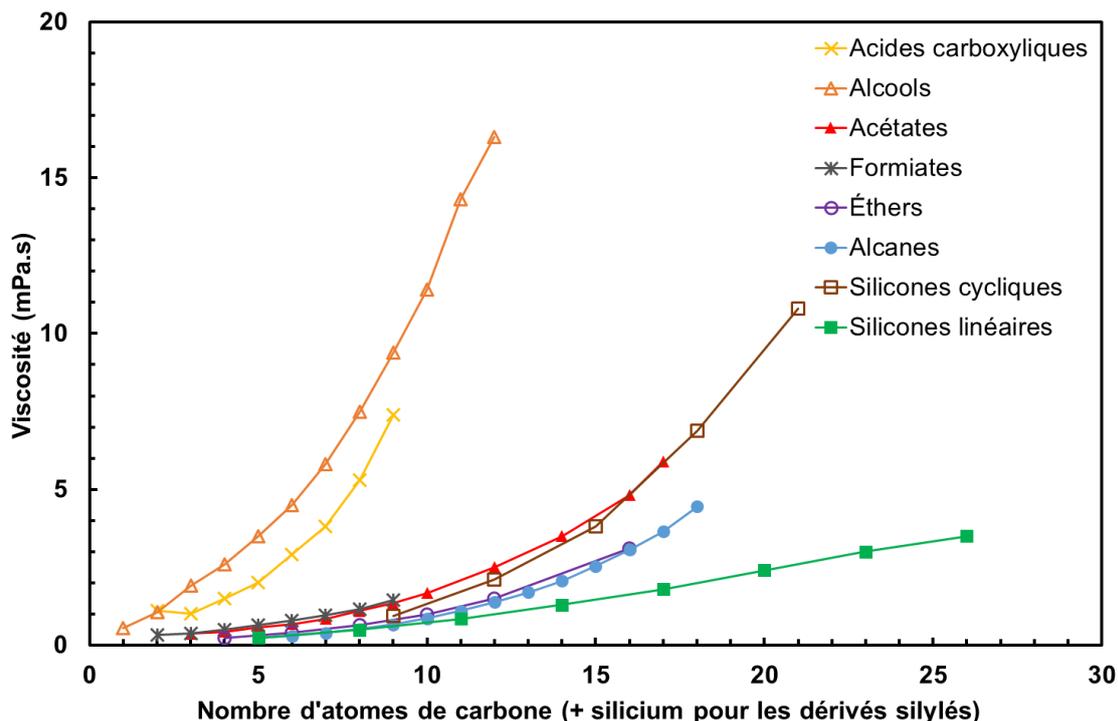


Figure 1.16 – Évolution de la viscosité en fonction du nombre d'atomes de carbone (+ silicium) pour différentes familles chimiques.

Quelle que soit la nature chimique des liquides, la tension de surface et la viscosité augmentent avec la longueur de chaîne. Cette observation est cohérente avec celles conclues à partir de la littérature (Tableau 1.8). La tension de surface résulte effectivement de l'existence de forces intermoléculaires à la surface du liquide. Ainsi, pour des chaînes plus longues, ces forces sont plus importantes, expliquant l'augmentation de la tension de surface. Dans le cas de la viscosité, qui représente la résistance à l'écoulement, i.e. la difficulté pour les couches de liquide de glisser les unes sur les autres, plus la longueur de chaîne augmente, plus les forces intermoléculaires sont importantes. Cela s'oppose à l'écoulement du liquide et induit une viscosité plus élevée. Quant à l'influence de la polarité, des tendances similaires sont observées pour les deux grandeurs physicochimiques :

- Les silicones présentent les valeurs de tension de surface et de viscosité les plus faibles. Les groupes méthyles apolaires, en rotation libre autour de la liaison polaire Si-O, masquent cette chaîne polaire, ce qui défavorise les interactions de type dipôle-dipôle. Cela engendre une diminution de la tension de surface. Le mouvement du liquide est favorisé par la diminution des interactions intermoléculaires, expliquant la faible viscosité des silicones linéaires. En revanche, la cyclisation de la chaîne diméthylsiloxane est responsable d'une grande augmentation de la viscosité.⁹¹ La présence d'un cycle réduit en effet significativement le degré de liberté de la molécule.
- Mis à part le cas des silicones, les alcanes et les éthers ont les tensions de surface et les viscosités les plus basses. Ceci est dû au fait que seules des interactions faibles de London se manifestent entre les groupements CH₂ et CH₃ présents sur les squelettes carbonés de ces molécules.
- Les esters présentent des valeurs de tension de surface et de viscosité supérieures à celles des alcanes et des éthers. En effet, la présence d'une fonction carbonyle

favorise les interactions de Keesom et de Debye, plus fortes que celles de London. Par ailleurs, l'existence d'interactions de type dipôle-dipôle ralentit l'écoulement du liquide, expliquant les valeurs de viscosités plus élevées.

- À nombre d'atomes de carbone équivalent, les valeurs de tension de surface et de viscosité sont plus élevées pour les composés fortement polaires, qui présentent une fonction hydroxyle, i.e. les alcools et les acides carboxyliques. Cette fonction hydroxyle permet l'établissement d'interactions intermoléculaires de type liaisons hydrogène, plus fortes que celles de Van der Waals citées précédemment. En conséquence, la possibilité d'association des molécules augmente la cohésion moléculaire en surface, donc la tension de surface. Par ailleurs, cela défavorise le mouvement des couches de liquides, ce qui se traduit par des valeurs plus élevées de viscosité.

Cette dépendance de la tension de surface et de la viscosité avec la polarité des liquides est cohérente avec l'analyse des références bibliographiques (Tableau 1.8).

2.2.3 Influence de la position de la fonction ester sur la viscosité

La Figure 1.17 représente l'évolution de la viscosité en fonction du nombre d'atomes de carbone, pour quatre positions différentes de la fonction ester sur la chaîne carbonée. Les esters dont la fonction carbonyle se trouve en position centrale semblent légèrement moins visqueux, à nombre de carbone équivalent. Les interactions intermoléculaires semblent en effet favorisées lorsque la fonction se situe en bout de la chaîne. Néanmoins, la viscosité ne dépend que très faiblement de la position de la fonction ester. Au vu de cette faible dépendance, seule la famille des acétates, pour laquelle nous disposons du plus grand nombre de données, sera exploitée par la suite. Les résultats sont similaires pour la tension de surface et ne sont pas présentés.

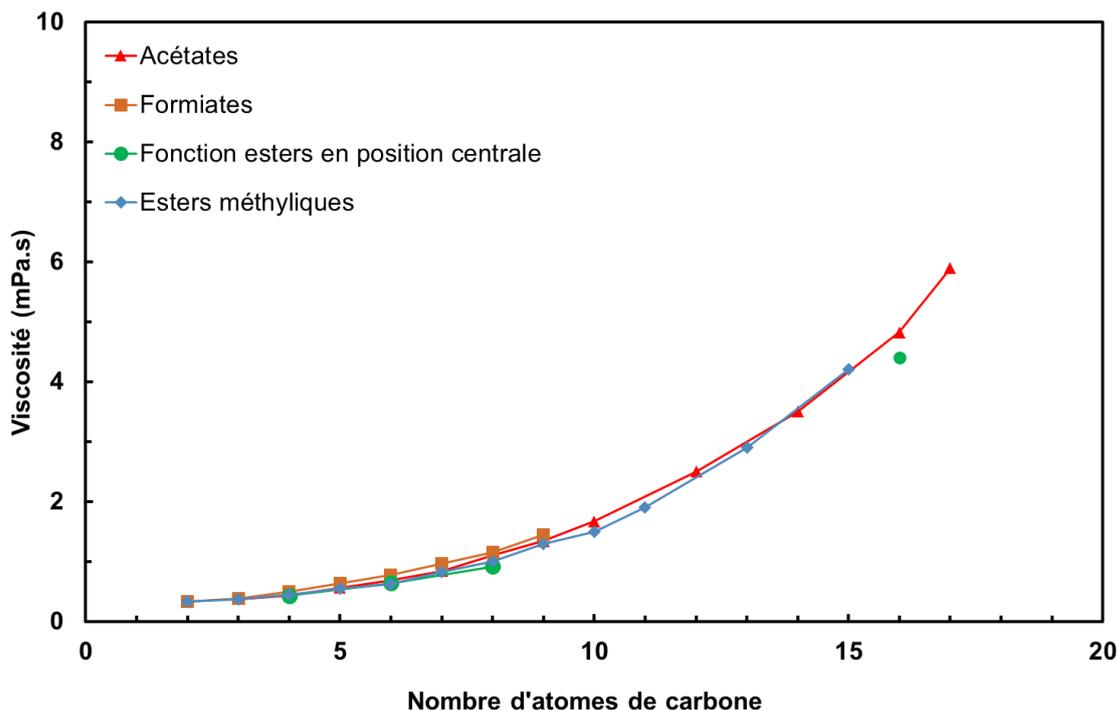


Figure 1.17 – Influence de la position de la fonction ester au sein de la chaîne carbonée sur la viscosité.

Le Tableau 1.10 résume l'influence de la polarité sur la tension de surface et la viscosité : elles augmentent quand la polarité du composé augmente et la position de la fonction ester sur la chaîne carbonée a peu d'influence. Les valeurs de tension de surface et de viscosité augmentent donc dans cet ordre :



Tableau 1.10 – Illustration de l'influence de la polarité sur la tension de surface et sur la viscosité pour l'exemple de structures possédant cinq atomes de carbone (+ silicium).

Molécule	Structure chimique	Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Viscosité (mPa.s)
Tétraméthylsilane		12,3	0,23
<i>n</i> -Pentane		15,5	0,23
Éthoxypropane		18,9	0,30
Acétate de propyle		23,8	0,56
Formiate de butyle		24,5	0,64
Pentan-1-ol		25,0	3,5
Acide pentanoïque		26,5	2,0

2.2.4 Effet de la ramification sur la tension de surface et la viscosité

D'autres modifications structurales telles que la ramification ou la cyclisation influencent la tension de surface et la viscosité. Les Figure 1.18 et Figure 1.19 représentent l'influence de la ramification sur la viscosité et la tension de surface des alcanes, éthers et esters.

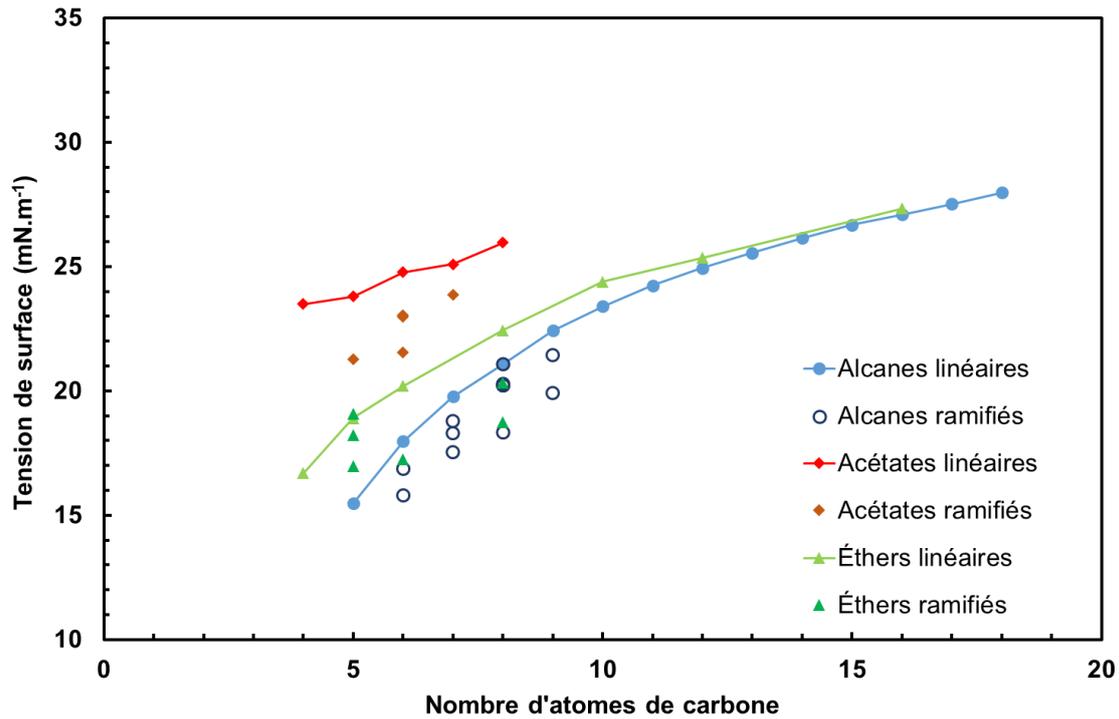


Figure 1.18 – Influence de la ramification sur la tension de surface des alcanes, éthers et esters.

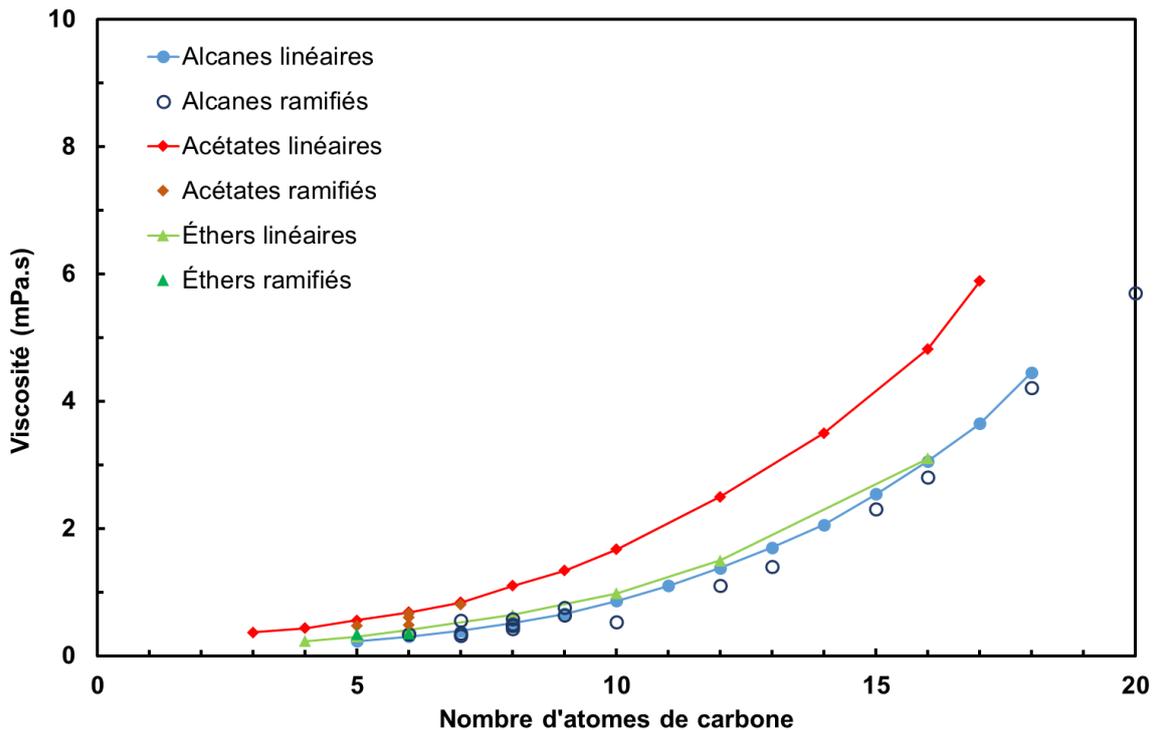


Figure 1.19 – Influence de la ramification sur la viscosité des alcanes, éthers et esters.

Nous pouvons constater que l'ajout d'une ramification tend à diminuer la tension de surface, indépendamment de la famille de composés considérée (Figure 1.18). L'arrangement de chaînes alkyles branchées est effectivement moins favorable que celui de chaînes linéaires. Ainsi, la ramification défavorise les interactions intermoléculaires, ce qui engendre une diminution de la cohésion des molécules en surface, c'est-à-dire une tension de surface plus

faible. La diminution de la tension de surface semble d'autant plus importante que le nombre de ramification augmente, d'après les données exploitées. Alors que l'acétate de butyle possède une tension de surface égale à $24,8 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$, l'acétate d'*iso*-butyle et l'acétate de *sec*-butyle (un groupe méthyle ramifié) ont des tensions de surface égales à $23,0$ et $23,1 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ respectivement et l'acétate de *tert*-butyle (deux groupes méthyles ramifiés) a une tension de surface égale à $21,9 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. La ramification ne semble en revanche n'avoir qu'une faible influence sur la viscosité (Figure 1.19), les molécules ramifiées présentant des valeurs de viscosité légèrement différentes de celles de leurs isomères linéaires. La viscosité est majoritairement influencée par la taille de la molécule et le nombre de ramifications. L'heptane par exemple possède une viscosité égale à $0,39 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ tandis que la viscosité du 2,2-diméthylpentane (deux groupes méthyles ramifiés) est égale à $0,31 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ et celle du 2,2,3-triméthylbutane (trois groupes méthyles ramifiés) est égale à $0,55 \text{ mPa}\cdot\text{s}$.

La présence d'un cycle au sein de la structure chimique engendre une augmentation de la tension de surface et de la viscosité pour les alcanes, éthers et esters. Par exemple, l'hexane possède une viscosité de $0,30 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ et une tension de surface de $18,0 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$, tandis que son homologue cyclique, le cyclohexane, est caractérisé par une viscosité de $0,90 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ et une tension de surface de $24,6 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Ceci s'explique par une diminution du degré de liberté due à la présence de noyaux cycliques, favorisant ainsi les interactions intermoléculaires. Cela a pour conséquence d'augmenter la force à la surface des liquides et de contraindre l'écoulement des fluides.⁹¹

2.2.5 Relation entre odeur et température d'ébullition

Comme rappelé de la partie 1.4.2.2, la perception de l'odeur d'une molécule dépend de sa pression de vapeur, car la concentration de la molécule dans l'air doit être suffisante pour que celle-ci parvienne jusqu'aux récepteurs olfactifs.⁶⁸ La pression de vapeur et la température d'ébullition étant liées, seule la température d'ébullition sera examinée dans la suite du manuscrit pour les raisons évoquées au début de la partie 2.2.1.

La Figure 1.20 met en évidence l'augmentation de la température d'ébullition avec la longueur de chaîne et avec la polarité. Les mêmes tendances que celles observées pour la tension de surface et la viscosité apparaissent. Effectivement, à nombre d'atomes de carbone équivalent, les valeurs de température d'ébullition évoluent de façon croissante dans cet ordre : alcane, éther, ester, alcool et acide carboxylique, autrement dit des composés apolaires aux composés les plus polaires. Comme la présence de groupements polaires (fonctions esters et fonctions hydroxyles) favorise les interactions intermoléculaires, il faut fournir plus d'énergie pour casser ces interactions et passer d'un état liquide à un état gazeux. Cela se traduit par une augmentation de la température d'ébullition.

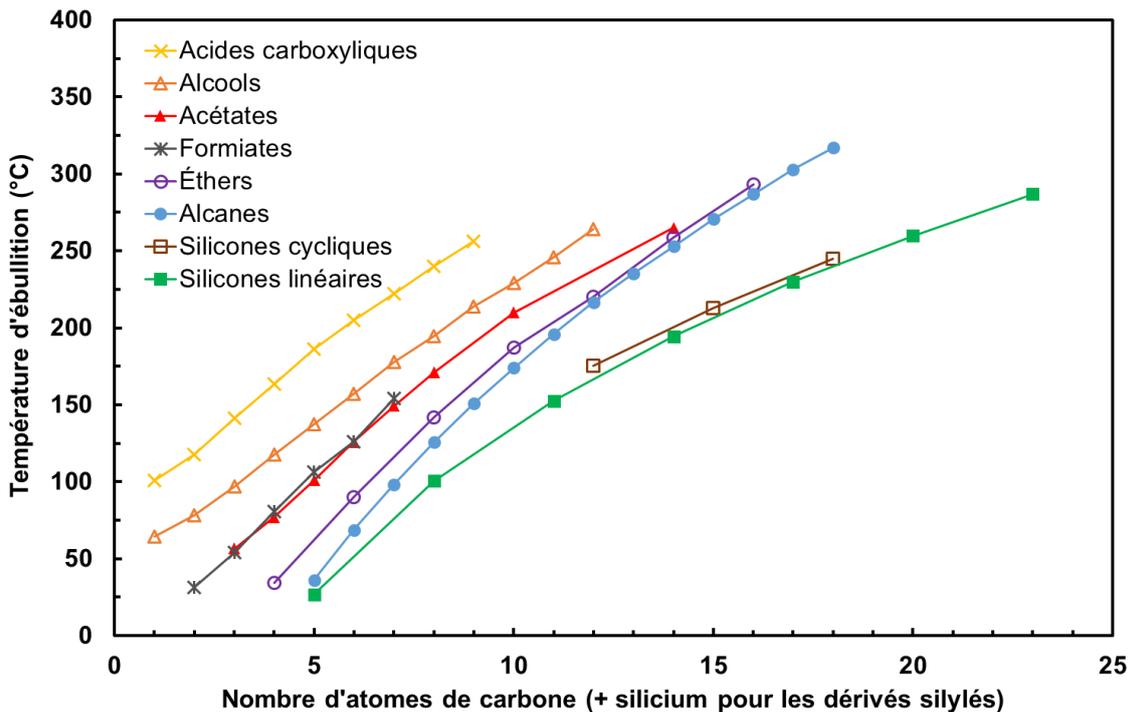


Figure 1.20 – Influence de la longueur de chaîne sur la température d'ébullition pour différentes familles chimiques de molécules.

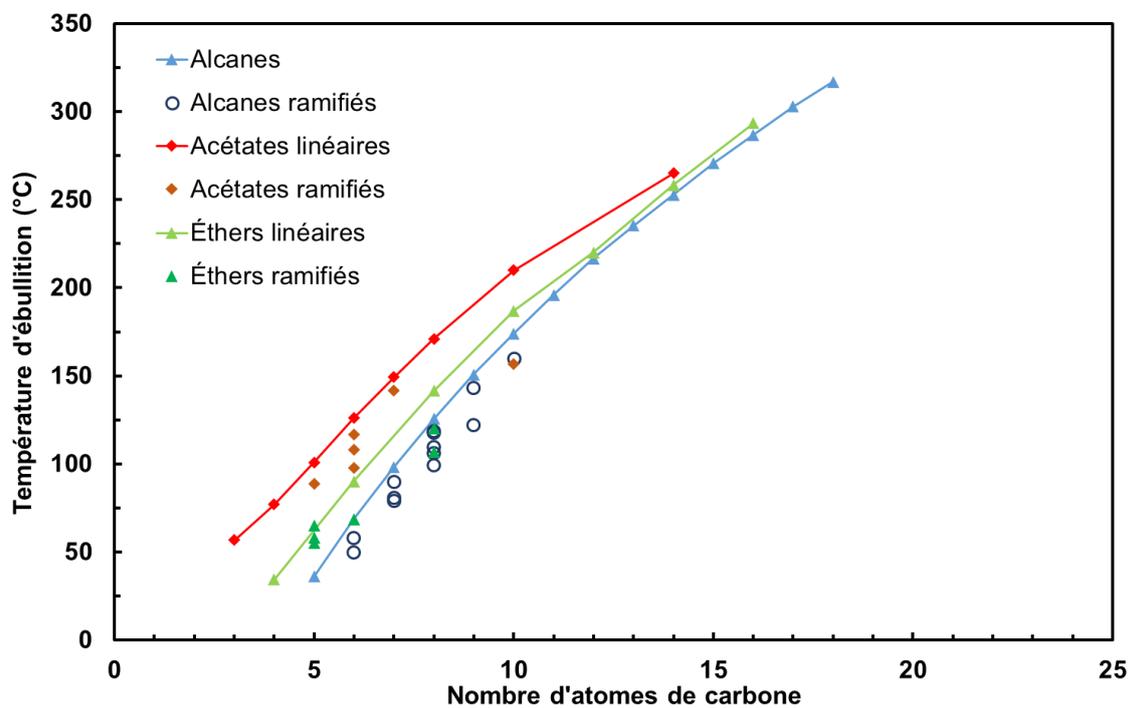


Figure 1.21 – Influence de la ramification de chaîne sur la température d'ébullition des alcanes, éthers et esters.

Dans le cas d'un composé ramifié, les interactions intermoléculaires sont moindres et il en résulte une énergie plus faible à fournir pour atteindre l'état gazeux, soit une température d'ébullition plus basse (Figure 1.21). Comme pour la tension de surface et la viscosité, l'influence de la position des fonctions éther et ester sur la température d'ébullition est négligeable (Figure 1.24).

Comme expliqué dans la partie 1.4.2.2, l'odeur d'une molécule est difficile à anticiper car elle dépend de plusieurs grandeurs physicochimiques telles que la température d'ébullition et la pression de vapeur, mais également de nombreux paramètres biologiques et physiologiques. Bien que plusieurs auteurs se soient intéressés à la prédiction de l'odeur d'une molécule à partir de sa structure topologique, il n'est pas trivial d'établir ce genre de relation, de petites modifications structurales pouvant engendrer des modifications d'odeur importantes.⁶⁷⁻⁷¹ L'objectif étant d'éviter toute odeur pour une application émoulliente, il est intéressant de corrélérer l'odeur d'un composé à sa température d'ébullition, afin d'essayer d'anticiper l'intensité olfactive de nouvelles molécules. Pour cela, plusieurs alcanes, esters et éthers, linéaires et branchés ont été sélectionnés et la perception d'une odeur a été jugée par évaluation olfactive (le protocole est donné dans le chapitre 3). Sur les Figure 1.22, Figure 1.23 et Figure 1.24, représentant l'évolution de la température d'ébullition en fonction de la longueur de chaîne, pour les alcanes, éthers et esters respectivement, différentes zones ont été coloriées de la manière suivante : odeur perçue en rouge ou non perçue en vert. Les zones jaunes indiquent la perception d'une odeur peu intense.

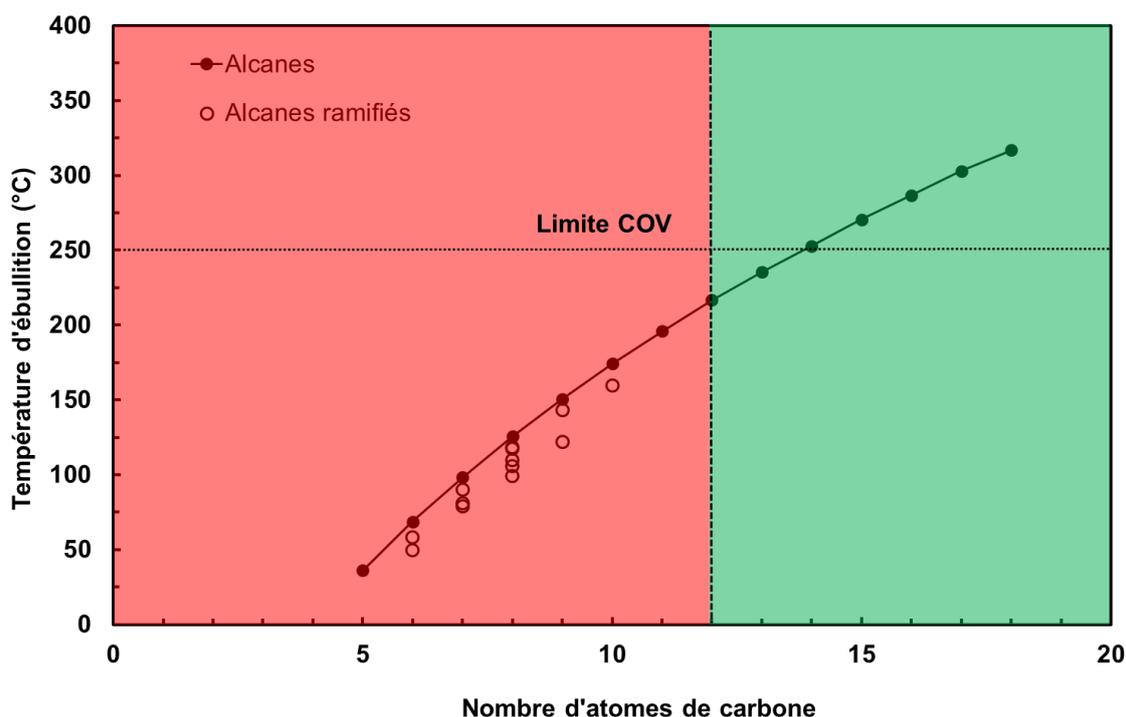


Figure 1.22 – Relation entre la longueur de chaîne, la température d'ébullition et l'intensité olfactive perçue pour la famille des alcanes : odeur perçue en rouge et non perçue en vert.

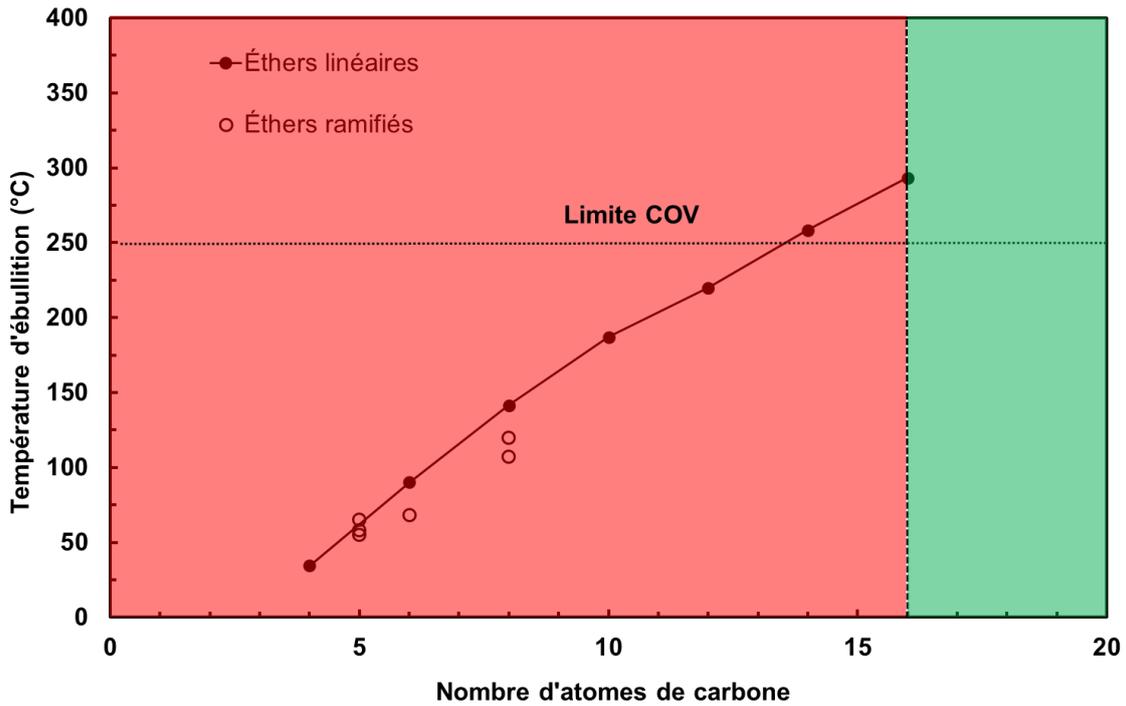


Figure 1.23 – Relation entre la longueur de chaîne, la température d'ébullition et l'intensité olfactive perçue pour la famille des éthers : odeur perçue en rouge et non perçue en vert.

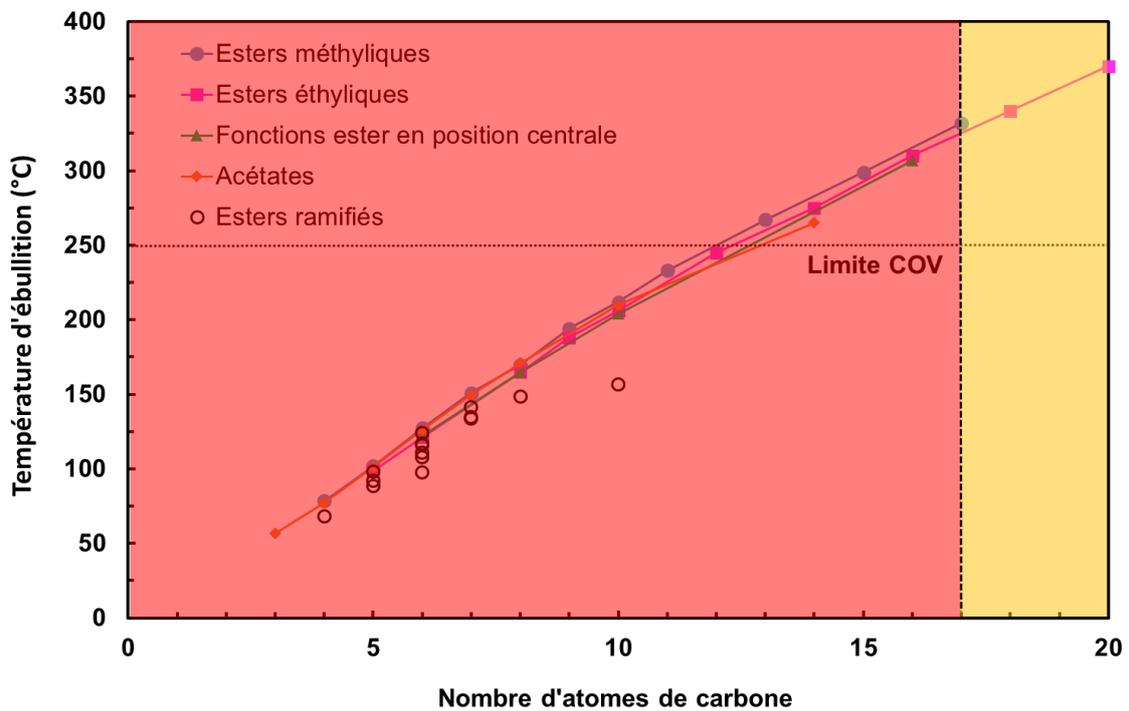


Figure 1.24 – Relation entre la longueur de chaîne, la température d'ébullition et l'intensité olfactive perçue pour la famille des esters : odeur perçue en rouge et peu intense en jaune.

La ligne en pointillé ($T_{eb} = 250\text{ °C}$), ajoutée sur les graphes, correspond à la frontière entre les Composés Organiques Volatils (COV) ($T_{eb} < 250\text{ °C}$) et les composés non COV ($T_{eb} > 250\text{ °C}$). Cette valeur est fixée par la Directive 2004-42/CE et le Décret n°2006-623 selon lesquels un COV est un « *composé organique dont le point d'ébullition initial, mesuré à la pression standard de 101,3 kPa, est inférieur ou égal à 250 °C* ». Dans le cas des éthers et des esters, tous les composés testés ayant une température d'ébullition inférieure à 250 °C ont une odeur. Ce n'est pas le cas pour les alcanes, ce qui peut s'expliquer par le fait que leur structure totalement apolaire ne se lie en effet probablement pas de la même manière aux récepteurs protéiques.⁷⁰

Grâce à cette étude, nous avons identifié un nombre d'atomes de carbone minimum, au-delà duquel les molécules ne sont *a priori* plus odorantes. Pour la suite, ces limites sont fixées à 12, 16 et 17 atomes de carbone pour les alcanes, les éthers et les esters respectivement. Les émoullients commerciaux sélectionnés dans la suite du manuscrit (Partie 3.1) sont inodores et présentent bien un nombre d'atomes de carbone supérieur à ces limites.

Toutes les conclusions tirées de l'exploitation des valeurs recensées dans les bases de données sont cohérentes avec les relations structures chimiques/propriétés physicochimiques reportées dans la littérature (Tableau 1.8, partie 2.1.1).

2.3 Bilan : de la structure chimique aux qualités sensorielles des émoullients

Les valeurs recensées dans les bases de données ont également été exploitées de manière à quantifier l'influence de diverses modifications structurales, i.e. longueur de chaîne, ramification, cyclisation et nombre de fonctions présentes sur la chaîne carbonée, sur les valeurs de viscosité, de tension de surface et de température d'ébullition. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.11. Les valeurs y sont reportées sous la forme d'intervalles car l'influence des modifications structurales sur les propriétés physicochimiques dépend du nombre d'atomes de carbone (i.e. de la masse molaire). Par exemple, la viscosité n'augmente que de 0,09 mPa.s entre l'hexane et l'heptane alors qu'elle augmente de 0,55 de l'hexadécane à l'heptadécane. À l'inverse, la tension de surface augmente de 1,8 mN.m⁻¹ entre l'hexane et l'heptane mais seulement de 0,4 entre l'hexadécane et l'heptadécane.

Ce tableau constitue un outil pertinent pour prévoir l'influence des modifications structurales sur les propriétés physicochimiques des nombreux liquides. Il sera utile pour imaginer des structures prometteuses, en vue d'une application émoulliente.

Tableau 1.11 – Influence des modifications structurales sur la viscosité, la tension de surface (TS) et la température d'ébullition (T_{eb}) des alcanes, éthers et esters.⁸⁴⁻⁹⁰

Modification de –CH ₂ –CH ₂ – par	Alcanes			Esters			Éthers		
	Viscosité (mPa.s)	TS (mN.m ⁻¹)	T_{eb} (°C)	Viscosité (mPa.s)	TS (mN.m ⁻¹)	T_{eb} (°C)	Viscosité (mPa.s)	TS (mN.m ⁻¹)	T_{eb} (°C)
–CH ₂ –CH ₂ – CH ₂ –	[+0,1 ; +0,6]	[+0,3 ; +2]	[+15 ; +25]	[+0,1 ; +0,3]	[+0,5 ; +1]	[+20 ; +25]	[+0,1 ; +0,3]	[+0,5 ; +1]	[+20 ; +25]
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH—} \end{array}$	[-0,3 ; +0,1]	[-0,5 ; -1]	[-5 ; -10]	[-0,1 ; -0,3]	[-0,5 ; -1,5]	[-5 ; -10]	- 0,1 (peu de données)	[-1 ; -2]	[-10 ; -15]
$\boxed{\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2}$	[+0,5 ; +2]	[+5 ; +10]	[+15 ; +25]	Pas d'esters cycliques dans nos bases de données			+ 1 (peu de données)	[+10 ; +15]	[+20 ; +30]
–H ₂ C–X–CH ₂ – X = O ou COO	-	-	-	Jusqu'à + 10 par fonction ester	+ ≈3 par fonction ester	[+20 ; +30] par fonction ester	[+0,2 ; +0,5] par fonction éther	+ ≈5 par fonction éther	+ ≈20 par fonction éther

L'étude des travaux reportés dans la littérature et l'exploitation des nombreuses valeurs compilées dans les bases de données, ont permis d'identifier :

- Les propriétés physicochimiques pertinentes influençant majoritairement les qualités sensorielles des émoullients. Ainsi, l'étalement a été corrélé à la viscosité et à la tension de surface. Cette dernière, ainsi que l'angle de contact et la tension interfaciale avec la peau impactent également la mouillabilité de la peau. La volatilité et l'évanescence des émoullients dépendent quant à elles de la température d'ébullition et de la pression de vapeur, deux grandeurs intimement liées et qui influencent l'intensité olfactive d'une molécule.
- Les spécificités structurales dont dépendent les propriétés physicochimiques pertinentes citées ci-dessus. La ramification permet ainsi d'abaisser la viscosité, la tension de surface et la température d'ébullition. Par ailleurs, un nombre d'atomes de carbone supérieur à environ 17 permettra de limiter la volatilité des composés de type éther et ester et donc également l'intensité de l'odeur perçue.

La Figure 1.25 résume les différentes relations établies entre la structure moléculaire des émoullients, leurs propriétés physicochimiques et leurs qualités sensorielles.

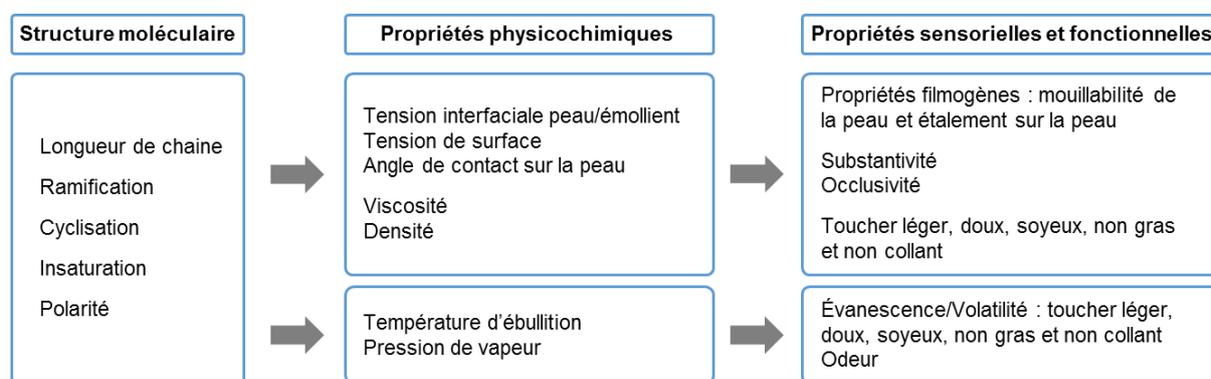


Figure 1.25 – Résumé des principales relations structures chimiques / propriétés physicochimiques / propriétés fonctionnelles et sensorielles des émoullients.

3 Caractérisation expérimentale d'un ensemble d'émoullients commerciaux – Établissement du cahier des charges

3.1 Choix d'un ensemble d'huiles émoullientes commerciales

L'objectif de la thèse étant de synthétiser de nouvelles molécules émoullientes pour substituer la cyclométhicone D5, nous avons, dans un premier temps, recensé différentes huiles commerciales dont la plupart sont actuellement revendiquées comme « silicon-like », et « D5-like ». Dans la suite du manuscrit, ces émoullients seront qualifiés d'« huiles benchmarks », d'« huiles commerciales » ou encore d'« émoullients benchmarks ». Cet ensemble d'émoullients benchmarks nous a permis d'identifier les valeurs des propriétés physicochimiques pertinentes pour obtenir un profil sensoriel similaire à celui de la D5. En accord avec les relations structures/propriétés mises en évidence dans la partie 2, les viscosités, tensions de surface et températures d'ébullition sont examinées en priorité. À partir de cet ensemble d'huiles benchmarks et de mesures physicochimiques expérimentales, un

cahier des charges a été mis en place. Les émoullients candidats synthétisés (Chapitre 3) y seront confrontés.

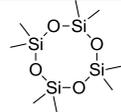
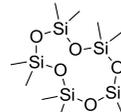
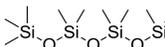
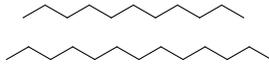
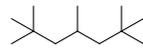
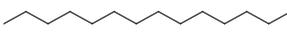
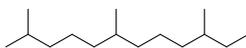
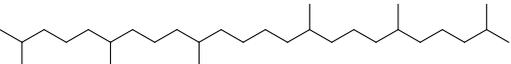
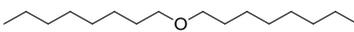
Dans un premier temps, nous avons sélectionné plusieurs huiles commerciales selon les critères listés ci-dessous, afin d'être représentatif de la variété d'émoullients disponibles, tant d'un point de vue structural que physicochimique.

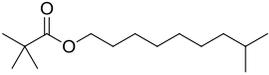
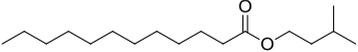
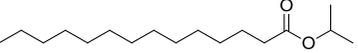
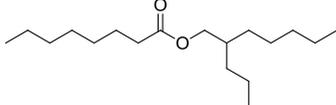
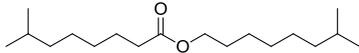
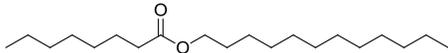
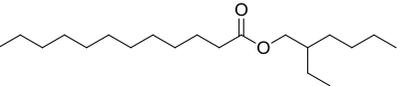
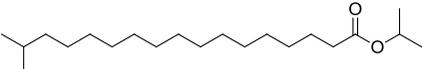
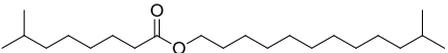
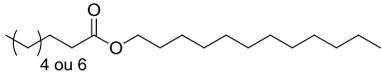
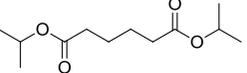
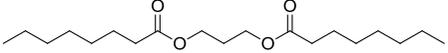
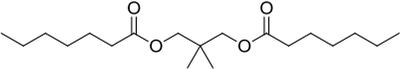
- Être représentatif des différentes familles chimiques d'émoullients.
- Être représentatif de la diversité structurale des émoullients (longueur de chaîne, nombre de fonctions chimiques, ramification). Les longueurs de chaînes considérées varient d'une dizaine à une trentaine d'atomes de carbone car il s'agit de l'intervalle moyen pour les huiles émoullientes. L'insaturation n'est pas envisagée dans la diversité structurale en raison de l'instabilité qu'elle confère aux molécules. De même, la cyclisation n'est pas prise en compte dans le choix des huiles benchmarks en raison de l'augmentation de la tension de surface et de la viscosité dont elle est responsable, comme explicité dans la partie 2.2.4,. De telles augmentations ne sont en effet pas souhaitées pour mimer les excellentes propriétés d'étalement des huiles silicones.
- Balayer des gammes de viscosité et de tension de surface assez larges, de 1 à 30 mPa.s et de 18 à 35 mN.m⁻¹ respectivement.
- Se limiter à l'étude des émoullients liquides à 25 °C, les cibles à substituer étant elles-mêmes liquides à cette température.

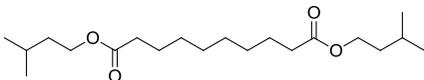
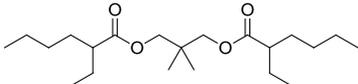
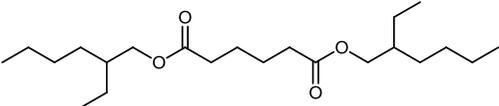
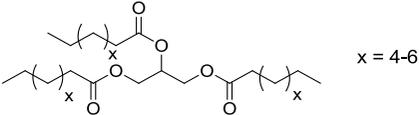
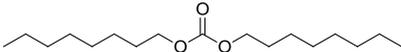
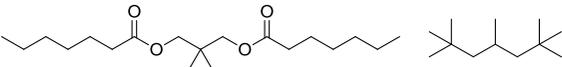
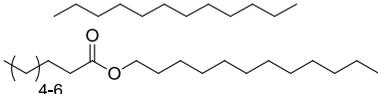
Un ensemble de 30 émoullients commerciaux a ainsi été sélectionné, regroupant trois dérivés siliconés, cinq alcanes, un éther, dix esters, six diesters, un triester, un carbonate et trois mélanges, dont un mélange alcane/alcane et deux mélanges alcane/ester. Mis à part le cas de l'éther et du carbonate, chaque famille contient des composés linéaires et ramifiés, de longueurs de chaînes variées. La plupart des benchmarks ont été choisis pour leur caractère « silicon-like » ou « D5-like » revendiqué par le fournisseur. Certains émoullients, plus visqueux, figurent également dans l'ensemble retenu, afin qu'il soit représentatif de la diversité des émoullients.

Les échantillons ont été fournis soit par le partenaire industriel Oleon, soit en démarchant directement les fournisseurs cosmétiques. Le Tableau 1.12 regroupe les 30 huiles benchmarks retenues, classées par nombre croissant d'atomes de carbone (ou carbone + silicone) pour chaque famille chimique. Ce tableau regroupe les noms INCI, les numéros CAS, les structures chimiques, les formules chimiques et les fournisseurs de ces 30 émoullients commerciaux.

Tableau 1.12 – Noms commerciaux, noms INCI, N° CAS, structures chimiques, formules chimiques et fournisseurs des 30 émoullissants benchmarks sélectionnés.

Nom commercial	Nom INCI	N° CAS	Structure chimique	Formule chimique	Fournisseur
Octamethylcyclo-tetrasiloxane (D4)	Cyclotetrasiloxane	556-67-2		C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	Fluka
Decamethylcyclo-pentasiloxane (D5)	Cyclopentasiloxane	541-02-6		C ₁₀ H ₃₀ O ₅ Si ₅	Fluka
Decamethyltetra-siloxane (L4)	Dimethicone	141-62-8		C ₁₀ H ₃₀ O ₃ Si ₄	Fluka
Cetiol® Ultimate	Undecane* (and) Tridecane**	1120-21-4* 629-50-5**		C ₁₁ H ₂₄ C ₁₃ H ₂₈	BASF
Creasil® ID CG	Isododecane	13475-82-6		C ₁₂ H ₂₆	The Innovation Company
Parafol 14-97	Tetradecane	629-59-4		C ₁₄ H ₃₀	Sasol Performance Chemicals
Neossance™ Hemisqualane	C13-C15 Alkanes	3891-98-3		C ₁₅ H ₃₂	Amyris
Creasil® IH CG / 2,2,4,4,6,8,8- heptamethylnonane	Isohexadecane	4390-04-9		C ₁₆ H ₃₄	The Innovatoin Company / Aldrich
Squalane	Squalane	111-01-3		C ₃₀ H ₆₂	Aldrich
Cetiol® OE	Dicaprylyl ether	629-82-3		C ₁₆ H ₃₄ O	BASF

DUB VCI 10	Isodecyl neopentanoate	60209-82-7		C ₁₅ H ₃₂ O ₂	Stéarinerie Dubois
Jolee 7750 / Dermofeel® Sensolv	Isoamyl laurate	6309-51-9		C ₁₇ H ₃₄ O ₂	Oleon / Evonik Dr. Straetmans GmbH
Crodamol™ IPM	Isopropyl myristate	110-27-0		C ₁₇ H ₃₄ O ₂	Croda
Cetiol® Sensoft	Propylheptyl caprylate	868839-23-0		C ₁₈ H ₃₆ O ₂	BASF
DUB ININ	Isononyl isononanoate	42131-25-9		C ₁₈ H ₃₆ O ₂	Stéarinerie Dubois
Cetiol® C5	Coco-Caprylate	107525-85-9		C ₂₀ H ₄₀ O ₂	BASF
DUB CO	2-ethylhexyl cocoate	92044-87-6		C ₂₀ H ₄₀ O ₂	Stéarinerie Dubois
Crodamol™ IPIS	Isopropyl isostearate	31478-84-9 / 68171-33-5		C ₂₁ H ₄₂ O ₂	Croda
Crodamol™ TN	Isotridecyl isononanoate	42131-27-1		C ₂₂ H ₄₄ O ₂	Croda
Cetiol® LC	Coco-Caprylate/Caprato	95912-86-0		C ₂₀ H ₄₀ O ₂ - C ₂₂ H ₄₄ O ₂	BASF
Crodamol™ DA / Schercemol™ DIA Ester	Diisopropyl adipate	6938-94-9		C ₁₂ H ₂₂ O ₄	Croda / Lubrizol
DUB Zeonate	Propanediol dicaprylate	56519-71-2		C ₁₉ H ₃₆ O ₄	Stéarinerie Dubois
DUB DNPG	Neopentyl glycol diheptanoate	85711-80-4		C ₁₉ H ₃₆ O ₄	Stéarinerie Dubois

Jolee 7751	Diisoamyl sebacate	10340-42-8		C ₂₀ H ₃₈ O ₄	Oleon
Schercemol™ NGDO Ester	Neopentyl glycol diethylhexanoate	28510-23-8		C ₂₁ H ₄₀ O ₄	Lubrizol
Crodamol™ DOA / DUB DOA	Diethylhexyl adipate	103-23-1		C ₂₂ H ₄₂ O ₄	Croda / Stéarinerie Dubois
Dermofeel® MCT	Caprylic/Capric Triglycerides	538-23-8 (x=4) 621-71-6 (x=6)		C ₂₇ H ₅₀ O ₆ - C ₃₃ H ₆₂ O ₆	Evonik Dr. Straetmans GmbH
Cetiol® CC	Dicaprylyl carbonate	1680-31-5		C ₁₇ H ₃₄ O ₃	BASF
Lexfeel® D5	Neopentyl glycol diheptanoate* (and) Isododecane**	85711-80-4* 13475-82-6**		C ₁₉ H ₃₆ O ₄ * C ₁₂ H ₂₆ **	Inolex Incorporated
Vegelight 1214LC	Coconut alkanes* (and) Coco-Caprylate/Caprates**	112-40-3* 95912-86-0**		C ₁₂ H ₂₆ * C ₂₀ H ₄₀ O ₂ - C ₂₂ H ₄₄ O ₂ **	Biosynthis

Dans les cas de mélanges, les astérisques sont utilisés pour spécifier les noms INCI, N° CAS, et formules chimiques de chacun des constituants.

Dans le cas où deux échantillons sont disponibles, les barres obliques sont utilisées pour spécifier les fournisseurs correspondant aux noms commerciaux.

3.2 Caractérisation expérimentale des émoullients benchmarks

3.2.1 Mesures physicochimiques expérimentales effectuées sur les émoullients benchmarks

Les huiles commerciales choisies ont tout d'abord été caractérisées d'un point de vue physicochimique. Les propriétés mesurées expérimentalement au laboratoire, les techniques employées ainsi que les protocoles expérimentaux et les appareils utilisés sont décrits dans la partie expérimentale (Tableau 1.17). Dans la suite du manuscrit, la viscosité dynamique sera utilisée pour caractériser et comparer les émoullients commerciaux et candidats. Sauf mention contraire, le terme viscosité fera référence à la viscosité dynamique, exprimée en mPa.s. La viscosité cinématique se calcule simplement en divisant la viscosité dynamique par la densité du liquide. Les angles de contact, qui renseignent sur les propriétés d'étalement, ont été mesurés sur deux surfaces solides (Figure 1.26) :

- Le Vitro-Skin[®], surface synthétique se présentant sous la forme de film souple, dont la composition et les propriétés surfaciques, ont été comparées à celles de la peau humaine dans la partie 1.1.2.
- Le PMMA, support polymère solide facile à utiliser et présentant des propriétés de surface comparables à celles de la peau humaine comme explicité dans la partie 1.1.2.



Figure 1.26 – Feuille Vitro-Skin[®] (gauche) et plaque de PMMA (droite) utilisées pour les mesures des angles de contact et la caractérisation des propriétés d'étalement des émoullients benchmarks et des candidats synthétisés.

Comme nous le verrons dans le chapitre 3, les huiles benchmarks étudiées s'étaient parfaitement sur ces supports puisqu'ils ont des propriétés similaires à celles de la peau. Les huiles forment donc des angles de contact très faibles, rendant difficile leur mesure. Une méthode alternative a donc été recherchée pour caractériser les propriétés d'étalement des émoullients. Celle-ci consiste à mesurer l'aire de solide recouverte par une quantité fixée d'émoullient, après un temps donné.²⁹ Cette méthode a permis de mesurer un indice d'étalement pour caractériser et comparer les émoullients benchmarks et les émoullients candidats synthétisés (Chapitre 3). Des mesures d'angles de contact ont par ailleurs été réalisées sur une surface en téflon (PolyTétraFluoroÉthylène : PTFE). Ce matériau polymère ne présente aucune similarité avec la peau mais son énergie de surface relativement basse ($18 - 19 \text{ mN.m}^{-1}$)^{21,23,92} explique que peu de liquides s'étaient entièrement sur sa surface. L'angle de contact formé par une goutte d'émoullient sur le PTFE est donc mesurable expérimentalement. Les angles mesurés pour l'ensemble des émoullients commerciaux nous ont permis de déterminer leurs composantes polaires et dispersives, d'après la relation d'Owens-Wendt (1.3). Le Tableau 1.13 regroupe les valeurs physicochimiques mesurées expérimentalement pour les 30 molécules commerciales.

Tableau 1.13 – Propriétés physicochimiques expérimentales mesurées pour les 30 émoullients commerciaux.

Émoullient	TS (mN.m ⁻¹)	μ (mPa.s)	v (mm ² /s)	Densité	T _{eb} (°C)	θ _{PMMA} (°)	θ _{PTFE} (°)	Composante polaire (mN.m ⁻¹)	Composante dispersive (mN.m ⁻¹)
D4	18,2	2,1	2,2	0,953	175	9,5	17,3	1,5	16,7
D5	18,4	3,7	3,8	0,956	211	8,7	25,5	2,3	16,1
L4	17,0	1,2	1,5	0,853	193	4,8	14,9	2,3	14,7
Cetiol Ultimate	24,3	1,1	1,4	0,745	205	11,8	40,1	0,1	24,2
iso-C12	21,6	1,0	1,3	0,747	180	8,0	31,7	0,6	20,9
n-C14	26,0	2,0	2,6	0,762	253	12,2	45,1	0,1	25,9
Hemisqualane	24,9	2,3	3,0	0,767	250	12,9	43,5	0,6	24,3
iso-C16	24,1	3,2	4,1	0,785	246	11,2	41,1	0,6	23,5
Squalane	28,3	28,1	34,9	0,807	414	29,5	53,3	1,4	26,9
Dicaprylyl ether	27,1	3,1	3,8	0,806	293	13,6	50,7	1,3	25,8
Isodecyl neopentanoate	25,4	3,4	4,0	0,855	262	13,5	47,3	1,5	23,9
IAL	28,3	4,3	5,1	0,856	318	13,4	53,1	1,3	27,0
IPM	28,3	4,4	5,2	0,853	311	12,0	52,9	1,2	27,2
Propylheptyl caprylate	27,4	4,3	5,1	0,858	318	14,6	52,2	1,7	25,6
ININ	26,2	5,4	6,3	0,859	309	14,6	50,2	1,9	24,2
Coco-caprylate	28,3	4,3	5,0	0,855	321	11,5	52,3	0,9	27,5
2-ethylhexyl cocoate	28,7	6,1	7,2	0,858	348	10,5	53,9	1,4	27,3
IPIS	27,6	8,5	9,9	0,864	345	14,2	50,5	0,8	26,8
Isotridecyl isononanoate	27,2	9,9	11,5	0,859	347	20,9	52,1	1,8	25,4
Coco-caprylate/caprato	30,1	8,2	9,6	0,856	375	12,1	58,6	1,6	28,5
DIA	28,7	3,5	3,6	0,962	259	11,6	57,1	2,9	25,8
Propanediol dicaprylate	27,8	7,9	8,5	0,930	364	13,8	57,3	3,7	24,1
NPG diheptanoate	28,8	7,4	8,0	0,925	348	12,1	56,0	2,2	26,6
Diisoamyl sebacate	29,3	9,8	10,7	0,924	371	14,5	58,4	3,0	26,3
NPG diethylhexanoate	27,8	11,0	12,0	0,915	345	18,3	53,1	1,8	26,0
Diethylhexyl adipate	29,5	10,6	11,5	0,924	378	14,2	58,9	3,1	26,4
MCT	29,2	20,2	21,9	0,920	401	15,6	60,9	4,4	24,8
Dicaprylyl carbonate	28,8	6,1	6,9	0,890	312	15,1	55,9	2,2	26,6
Lexfeel D5	24,7	3,3	3,9	0,856	259	12,0	41,2	0,1	24,6
VegeLight	25,5	1,6	2,1	0,764	222	12,8	44,2	0,3	25,2
Écart type max.	0,6	0,05	0,05	0,001	2	1,7	1,0	-	-

D'autres composés ont également été caractérisés (Tableau 1.14) car ils permettaient des comparaisons physicochimiques intéressantes avec certains émoullants benchmarks :

- Le *n*-dodécane (*n*-C12) et le *n*-pentadécane (*n*-C15), isomères linéaires respectifs de l'isododécane et de l'hémisqualane
- Le *n*-undécane (*n*-C11) et le *n*-tridécane (*n*-C13), constituants du Cetiol® Ultimate.

Tableau 1.14 – Données physicochimiques expérimentales mesurées pour quatre liquides supplémentaires.

Noms	Pureté	TS (mN.m ⁻¹)	μ (mPa.s)	v (mm ² /s)	Densité	T _{eb} (°C)
<i>n</i> -C11	> 99,0 %	23,9	1,1	1,5	0,7387	196
<i>n</i> -C12	> 99,0 %	24,5	1,3	1,8	0,7478	217
<i>n</i> -C13	> 99,0 %	24,9	1,8	2,3	0,7549	234
<i>n</i> -C15	> 99,0 %	26,6	2,4	3,2	0,7677	270

À partir des mesures expérimentales effectuées, nous avons proposé une représentation graphique du monde des émoullants benchmarks. Sur la Figure 1.27, les benchmarks sont positionnés en fonction de leur température d'ébullition et de leur tension de surface. La taille des points est, elle, proportionnelle à la viscosité des émoullants. La valeur de la viscosité (en mPa.s) est précisée à côté des noms des émoullants.

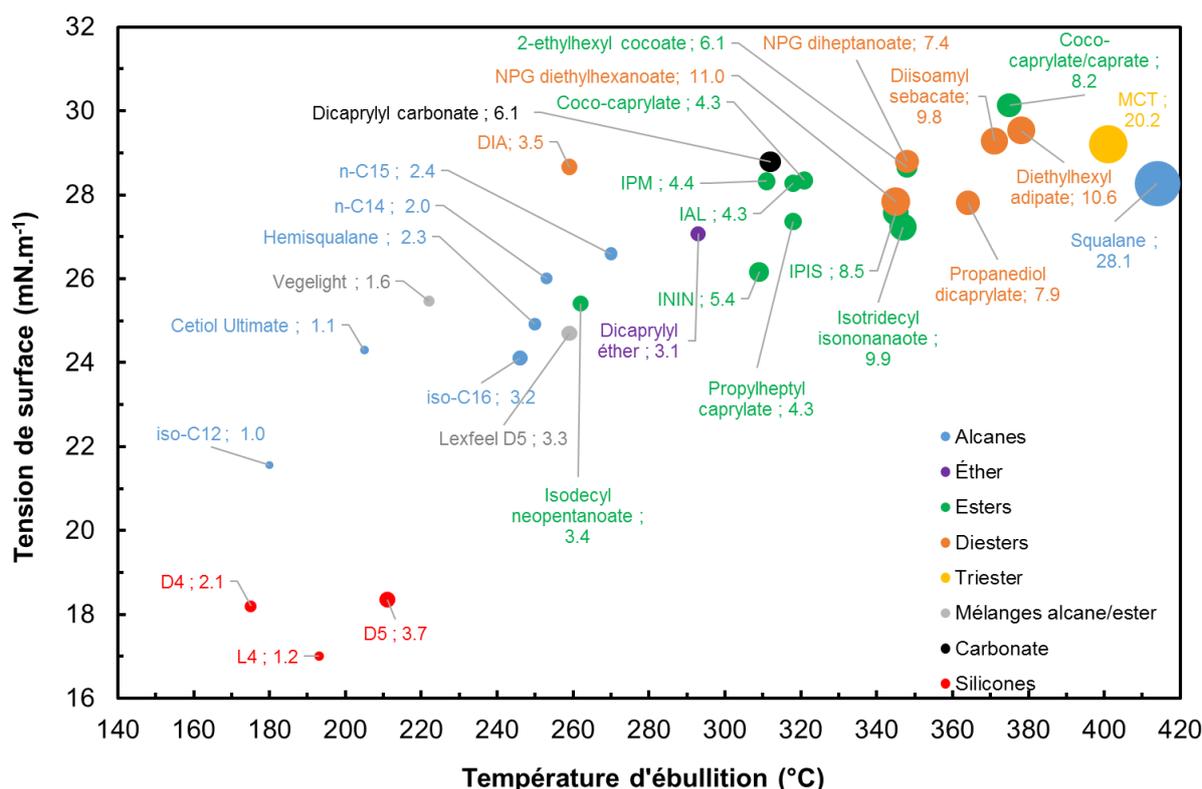


Figure 1.27 – Carte bidimensionnelle représentant les 30 émoullants benchmarks par leur température d'ébullition, tension de surface et viscosité dynamique (taille des points).

Cette représentation met en évidence l'augmentation des valeurs de viscosité, de tension de surface et de température d'ébullition avec la polarité de l'émoullant, ce qui est cohérent avec les observations faites à partir des données extraites de la littérature. Les huiles commerciales dont les propriétés physicochimiques s'approchent, au plus près, de celles des huiles silicones, et de la D5 en particulier, (en rouge sur la Figure 1.27), sont : les alcanes,

l'éther, les monoesters courts (nombre d'atomes de carbone inférieur à 20) ainsi que les deux mélanges alcane/ester. Cette dernière observation laisse donc penser que l'association de deux composés offrirait de réelles opportunités pour s'approcher des propriétés physicochimiques des huiles silicones. Ce point fera l'objet du quatrième chapitre de ce manuscrit.

Bien que l'utilisation du PTFE n'apporte aucune information sur la mouillabilité de la peau par les émoullants, les Figure 1.28 et Figure 1.29 mettent en évidence la dépendance de l'angle de contact, donc des propriétés d'étalement, avec la viscosité et la tension de surface. Lorsque les valeurs de viscosité ou de tension de surface diminuent, le cosinus de l'angle de contact augmente, ce qui se traduit par une meilleure mouillabilité. Cette corrélation est cohérente avec ce qui est reporté dans la littérature (Partie 2.1.2).

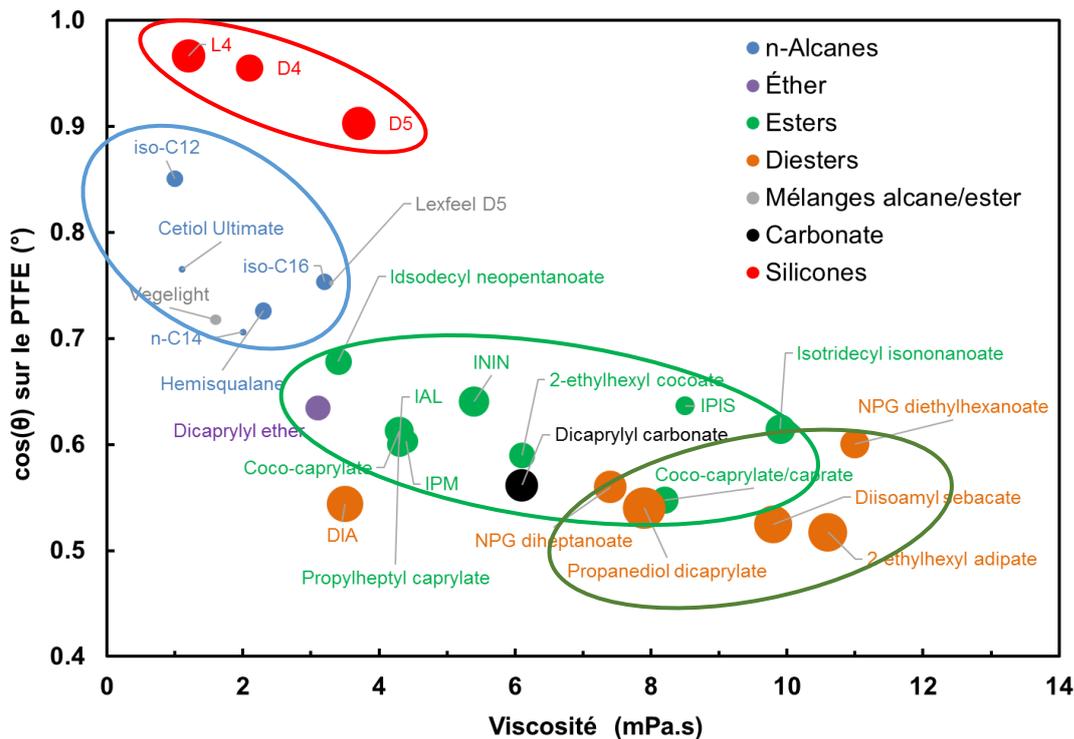


Figure 1.28 – Évolution de l'angle de contact sur le PTFE des 30 émoullants commerciaux avec la viscosité et la polarité (taille des points).

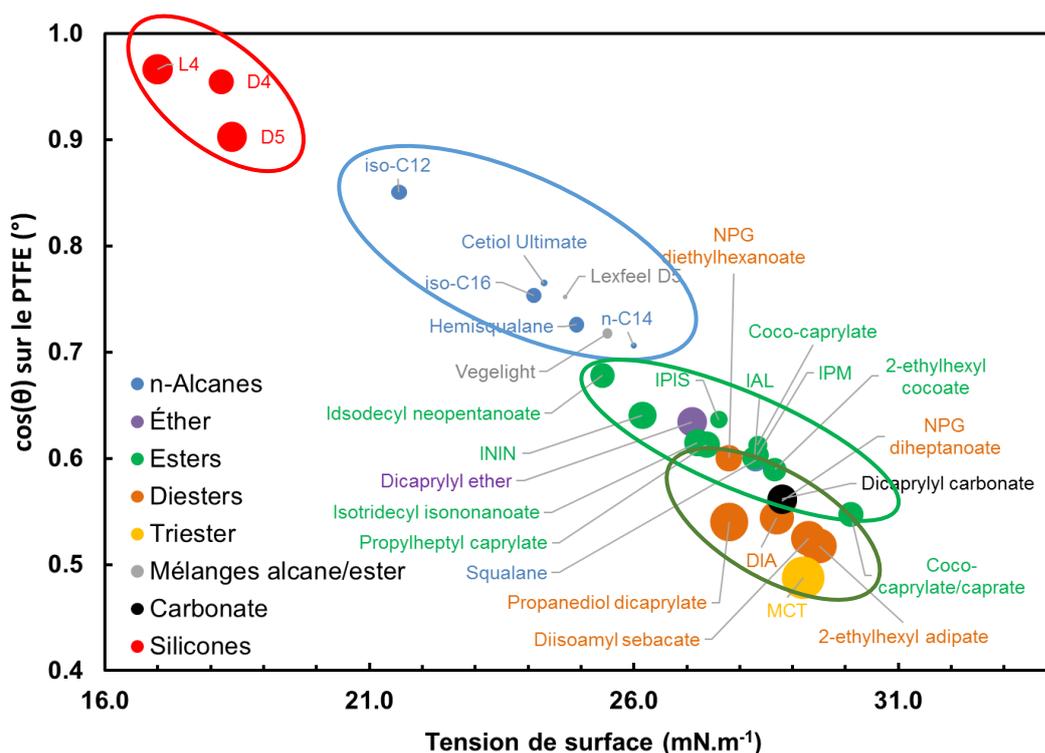


Figure 1.29 – Évolution de l'angle de contact sur le PTFE des 30 émoullients commerciaux avec la tension de surface et la polarité (taille des points).

Ces deux graphes montrent également que l'angle de contact sur le PTFE augmente avec la polarité (représentée par la taille des bulles), excepté pour les silicones. Ceci est cohérent avec la structure chimique de la surface : le PTFE étant une surface apolaire, plus l'huile est polaire, plus son affinité pour le support décroît, ce qui se traduit par un angle de contact plus élevé. Le cas particulier des silicones s'explique par leur très faible tension de surface ($\sigma = 17 - 18,4 \text{ mN.m}^{-1}$ pour les trois composés choisis), de l'ordre de grandeur de l'énergie de surface du téflon ($E = 18,0 \text{ mN.m}^{-1}$). Les silicones forment donc des angles de contact faibles ($\theta < 25^\circ$) par rapport aux autres huiles benchmarks ($30 < \theta < 60^\circ$ selon la polarité de l'huile).

À partir de ces représentations, il est possible de regrouper les émoullients en fonction de leur polarité. Des clusters apparaissent et mettent en évidence le comportement similaire des composés de même nature chimique : silicone, alcane, éther, ester. Il apparaît alors raisonnable de penser que les propriétés d'étalement sur d'autres surfaces, telles que le PMMA et les Vitro-Skin[®], présenteront également un comportement analogue pour les molécules d'une même famille chimique. Les propriétés d'étalement seront examinées en détails dans le chapitre 3.

3.2.2 Profil sensoriel des émoullients benchmarks

L'odeur d'un émoullient a été identifiée comme une propriété essentielle, la perception d'une odeur étant rédhibitoire pour une application émoulliente. Toutes les molécules de l'ensemble choisi sont revendiquées par leur fournisseur comme inodores ou quasiment inodores. Cette propriété n'a donc pas fait l'objet d'une étude approfondie pour les émoullients commerciaux. Néanmoins, tous les émoullients candidats synthésés seront soumis à une évaluation olfactive afin de juger l'intensité de leur odeur. Ils seront d'ailleurs comparés à certaines huiles benchmarks bien choisies, dont l'émoullient cible D5 (Chapitre 3).

3.3 Établissement d'un cahier des charges

La caractérisation physicochimique des 30 émoullients commerciaux sélectionnés a permis d'établir le cahier des charges présenté dans le Tableau 1.15. Les émoullients candidats synthétisés et étudiés dans le chapitre 3 seront confrontés à ce tableau, qui recense plusieurs données :

- Les propriétés physicochimiques de l'émoullient cible D5.
- Les valeurs cibles, correspondant aux propriétés à égaler.
- Les valeurs dites acceptables, qui sont les valeurs moyennes sur les 30 émoullients retenus, pour chaque propriété physicochimique.
- L'aspect inodore des molécules comme critère principal à remplir.

Tableau 1.15 – Cahier des charges retenu pour les émoullients candidats à la substitution de la D5.

Propriété physicochimique	Valeur pour la D5	Valeur cible	Valeur acceptable
Tension de surface (mN.m ⁻¹)	18,2	< 20	< 26
Viscosité dynamique (mPa.s)	3,7	< 4	< 7
Température d'ébullition (°C)	211	< 250	< 300
Angle de contact sur le PMMA (°)	9	Le plus faible possible	
Étalement	Total	Le plus grand possible	
Odeur	Inodore	Inodore	Couvrable

4 Vers des alternatives biosourcées aux silicones

4.1 Les silicones et les enjeux sociétaux et environnementaux actuels

4.1.1 Les silicones et les risques pour la santé humaine

D'après la directive CE 14/06/93, un produit cosmétique se définit comme une « substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou les maintenir en bon état ». Comme expliqué dans l'introduction, les émoullients cosmétiques, à application topique, agissent au niveau de l'épiderme et plus précisément sur la couche cornée. Ils se différencient ainsi des produits pharmaceutiques, pénétrant les couches plus profondes sous l'épiderme.

Les produits de soin pour le corps et les articles de toilettes se retrouvent aujourd'hui dans pratiquement tous les foyers et leur fréquence d'utilisation ainsi que le volume utilisé varient en fonction des besoins. Ils répondent à différentes nécessités que ce soit vis-à-vis de la peau, du cheveu ou des membranes muqueuses. La plupart des produits restent en contact avec le corps humain durant des périodes assez longues et sont utilisés quotidiennement. Des lois et réglementations existent pour protéger le consommateur et contrôler l'innocuité des ingrédients cosmétiques. Elles sont basées sur la Directive Européenne sur les Cosmétiques et ses amendements, ainsi que sur les recommandations de l'Office Fédéral de la santé publique et du Comité Scientifique de la Sécurité des Consommateurs (SCCS).

Les silicones cycliques volatiles, dont l'exposition principale se fait par voie cutanée et par inhalation, ont suscité de nombreuses études visant à investiguer leurs risques potentiels sur la santé humaine. Wang *et al.* ont publié une revue en 2013 sur les études toxicologiques récentes dont ont fait l'objet les D4, D5 et D6.³ La toxicité de la D4 vis-à-vis des organismes marins a ainsi été démontrée. Concernant les effets sur les mammifères, la D4 serait responsable de nombreux dommages, justifiant sa classification comme reprotoxique de catégorie 3 par le SCCS :

- Effet néfaste sur la fertilité, diminuant l'ovulation et affectant le cycle de reproduction
- Dégâts sur le foie
- Mimétisme des œstrogènes

Concernant la D5, des études ont montré que, lorsqu'elle pénètre l'organisme par inhalation, le foie et les poumons sont ses organes cibles, provoquant un grossissement du premier et une inflammation de ces derniers. La D5 montrerait un potentiel effet cancérogène, suite à des expositions chroniques de longue durée (2 ans).³ En revanche, elle ne présenterait aucun effet néfaste sur la reproduction, ni sur l'activité des œstrogènes. Son utilisation reste néanmoins très surveillée.

4.1.2 Bioaccumulation des silicones cycliques volatiles dans l'environnement

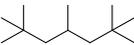
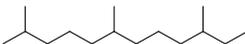
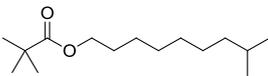
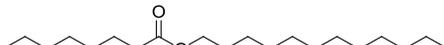
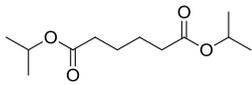
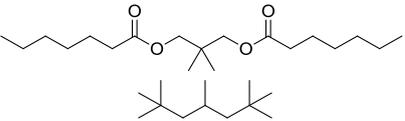
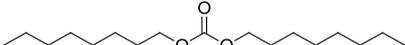
De récentes prises de conscience liées à la persistance et la bioaccumulation des silicones cycliques volatiles dans l'environnement ont mis ces molécules au cœur des débats sociétaux. Au sein des formulations cosmétiques, une partie des émoullients pénètre dans les couches superficielles de la peau tandis qu'une autre partie reste sur les vêtements puis est éliminée dans les eaux de rinçage, se retrouvant ensuite dans les sols, les eaux usées et l'air atmosphérique. C'est pourquoi il est primordial de s'intéresser à la biodégradabilité de ces ingrédients. Le devenir des émoullients peut être relié à leur volatilité, qui décroît rapidement avec l'augmentation de leur masse molaire.³⁹ Les émoullients légers et volatils auront tendance à s'accumuler dans l'air environnant : c'est le cas des silicones cycliques volatiles. En raison de leur importante volatilité et de leur pression de vapeur élevée, elles s'évaporent rapidement, pendant et après l'application des produits et se retrouvent ainsi dans l'environnement. Leur inertie face aux organismes vivants en font des composés très résistants aux différents contextes bio-physicochimiques.³⁹ En ajoutant à cela leur grande stabilité, ces substances présentent des biodégradabilités extrêmement longues³⁹, ce qui explique leur bioaccumulation. De plus, leur très mauvaise solubilité dans l'eau résulte en une accumulation dans les milieux aquatiques.⁴⁰

La persistance des composés dans l'environnement peut être traduite par le facteur de bioconcentration (BCF), défini comme le rapport entre la concentration du composé dans l'organisme vivant et celle dans le milieu environnant. Une substance est dite bioaccumulative si le BCF est supérieur à 2000 L.kg⁻¹ et très bioaccumulative si le BCF est supérieur à 5000 L.kg⁻¹. Le BCF a été estimé à 12400 L.kg⁻¹, 4450 L.kg⁻¹, et 1202 L.kg⁻¹ pour la D4, D5 et D6 respectivement, témoignant de l'accumulation massive des silicones D4 et D5 dans l'environnement.³ L'annexe XIII de la réglementation REACH définit les notions de PBT (Persistent, Bioaccumulative and Toxic) et de vPvB (very Persistent and very Bioaccumulative) permettant de caractériser la persistance des substances dans l'environnement. Ainsi, la D4 a été listée PBT et vPvB et la D5 a été classée vPvB.^{4,93,94} Dans ce contexte, l'utilisation de la D4 et de la D5 a été restreinte à moins de 0,1 % massique dans les produits cosmétiques rincés, à partir du 31 janvier 2020 (Directive 76/769/EEC, Annexe XVII).⁴⁻⁶

4.2 Les alternatives aux silicones

Face au durcissement de la réglementation cosmétique et en réponse aux attentes des consommateurs qui se tournent vers des ingrédients plus respectueux de l'environnement, les industriels recherchent des alternatives biosourcées aux cyclométhicones. Des émoullients, dont le profil sensoriel est revendiqué « silicon-like » ou « D5-like » sont actuellement disponibles sur le marché. Le Tableau 1.16 en donne quelques exemples. Tous ces exemples sont inclus dans l'ensemble d'émoullients benchmarks (Tableau 1.12).

Tableau 1.16 – Exemple de quelques émoullients commerciaux revendiqués pour leur profil sensoriel proche de celui des silicones cycliques volatiles.

Nom commercial / Nom INCI	Structure chimique	Fournisseur	Propriétés sensorielles revendiquées
Creasil® ID CG / Isododecane		The Innovation Company	Émoullient très volatil Pas de résidu sur la peau et sensation légère
Hemisqualane / C13-C15 Alkanes		Amyris	Alternative biosourcée aux huiles silicones et paraffines Excellentes propriétés d'étalement Toucher doux et léger
Cetiol® OE / Dicaprylyl ether		BASF	Toucher soyeux et léger
DUB VCI 10 / Isodecyl neopentanoate		Stéarinerie Dubois	Émoullient léger de très faible viscosité Excellentes propriétés d'étalement
Cetiol® C5 / Coco caprylate		BASF	Émoullient 100 % naturel, de profil sensoriel similaire à celui des cyclométhicones
Schercemol DIA / Diisopropyl adipate		Lubrizol	Émoullient non huileux Alternative aux cyclométhicones
Lexfeel D5 / Isododecane (and) Neopentyl glycol diheptanoate		Inolex	Émoullient léger sec Profil sensoriel « D5-like »
Cetiol® CC / Dicaprylyl carbonate		BASF	Toucher léger, sec, doux, lisse, soyeux et velouté, similaire à celui apporté par la D5

5 Conclusion du premier chapitre

Dans ce chapitre, nous avons identifié les propriétés sensorielles indispensables aux nouveaux émoullients qui ont vocation à remplacer la silicone cyclique volatile D5. Nous recherchons donc d'excellentes propriétés d'étalement ainsi qu'un toucher plaisant, léger et doux, sans résidu collant laissé après application sur la peau.

Nous avons montré que de telles qualités sensorielles dépendent fortement des propriétés physicochimiques des émoullients. Ainsi, il a été mis en évidence que de faibles valeurs de viscosité et de tension de surface favorisent les propriétés d'étalement. Par ailleurs, une tension interfaciale faible entre l'émoullient et la peau (ou modèles de peau) favorise également l'étalement, d'après la relation d'Young. Le caractère volatil et évanescent des cyclométhicones a été corrélé à la température d'ébullition et à la pression de vapeur, deux grandeurs physicochimiques interdépendantes. Effectivement, une augmentation de la pression de vapeur et une diminution de la température d'ébullition accroissent le caractère volatil. Des valeurs faibles de température d'ébullition résultent en un toucher léger, doux et sec, lié à une évaporation rapide de la surface cutanée. Néanmoins, il a été montré que l'augmentation de la volatilité accentue la probabilité que les molécules atteignent les récepteurs olfactifs et donc qu'elles présentent une odeur, ce qui est rédhibitoire pour une application émoulliente. Malgré la difficulté de prévoir l'odeur d'une molécule, nous sommes parvenus à identifier un nombre d'atomes de carbone limite, au-delà duquel les molécules ne présentent *a priori* plus d'odeur : 12, 16 et 17 pour les alcanes, éthers et esters respectivement.

Ces grandeurs physicochimiques dépendent de la structure chimique des émoullients. Ainsi, nous avons montré que la présence de ramification entraîne une diminution notable de la tension de surface et de la température d'ébullition et a un effet moins marqué sur la viscosité. En revanche la présence de cycles est à bannir car elle provoque l'augmentation des valeurs de viscosité, tension de surface et température d'ébullition. Il a également été mis en évidence que l'augmentation de la polarité engendre une augmentation des valeurs de tension de surface, viscosité et température d'ébullition. En revanche, la présence de groupements polaires diminue la tension interfaciale avec la peau, surface majoritairement hydrophobe mais dont le caractère hydrophile varie en fonction de la quantité de sébum. C'est pourquoi, des structures légèrement polaires sont à privilégier afin de concilier des valeurs basses de viscosité, de tension de surface et de tension interfaciale avec la peau.

L'établissement de ces relations entre les propriétés sensorielles des émoullients, leur grandeur physicochimique et leur structure chimique nous a permis d'identifier les spécificités structurales permettant de s'approcher au plus près de l'ensemble des propriétés de la D5. Dans la suite de ce manuscrit, des structures ramifiées de type alcane, éther et monoester seront donc examinées en priorité.

6 Partie expérimentale du chapitre 1

6.1 Analyse de la pureté des émoullients benchmarks

6.1.1 Chromatographie en phase gazeuse

Les émoullients commerciaux ont été analysés à l'aide d'une chromatographie en phase gazeuse GC 6890 N (Agilent, US) équipée d'un injecteur automatique 7683, d'un détecteur à ionisation de flamme (Flame Ionization Detector FID) et d'une colonne HP-1 methyl siloxane (30 m x 0,32 mm x 0,25 μm), le gaz vecteur étant N_2 . Le programme de température est le suivant :

Rampe ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	Valeur à atteindre ($^{\circ}\text{C}$)	Durée de maintien (min)
-	60	5
2	120	0
5	200	0
10	280	2

Les analyses sont doublées afin de minimiser l'erreur expérimentale.

6.2 Mesure des propriétés physicochimiques des émoullients benchmarks

Tableau 1.17 – Tableau récapitulatif des différentes propriétés physicochimiques mesurées expérimentalement pour l'ensemble d'émoullients.

Propriété physicochimique	Unité de mesure	Température de mesure	Technique de mesure	Appareil utilisé Entreprise
Tension de surface (TS)	$\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	25 $^{\circ}\text{C}$	Plaque de Wilhelmy	Tensiomètre K100 Krüss
Viscosité dynamique (η)	$\text{mPa}\cdot\text{s}$	25 $^{\circ}\text{C}$	Chute de bille	Viscosimètre Lovis 2000 ME Anton Paar
Viscosité cinématique (ν)	mm^2/s	25 $^{\circ}\text{C}$	Chute de bille	Viscosimètre Lovis 2000 ME Anton Paar
Densité	-	25 $^{\circ}\text{C}$	Tube oscillant	Densimètre DMA 4100 M Anton Paar
Température d'ébullition (T_{eb})	$^{\circ}\text{C}$	-	Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	Calorimétrie différentielle à balayage Q2000 TA Instruments
Angle de contact	$^{\circ}$	Température de la pièce (23,5 $^{\circ}\text{C}$)	Goutte posée	Goniomètre DSA100 Krüss
Étalement	mm^2	Température de la pièce (23,5 $^{\circ}\text{C}$)	Aire recouverte par l'émoullient*	Goniomètre DSA100 Krüss

*Pour la détermination de l'étalement par mesure de la surface recouverte par un volume de liquide, les différents supports utilisés sont donnés dans la suite du texte.

6.2.1 Mesure de la tension de surface

La tension de surface des émoullients a été déterminée expérimentalement, à 25 °C, en utilisant le tensiomètre K100 de Krüss, dont la mesure repose sur le principe de la plaque de Wilhelmy. Une lame de platine est immergée de deux millimètres dans le liquide puis retirée à une vitesse fixée à 10 mm/min. La force capillaire exercée par le liquide sur la lame est enregistrée et reliée à la tension de surface par la relation (1.5).

$$\sigma = \frac{F}{P_m} \quad (1.5)$$

Dans notre cas, la lame a été remplacée par un bâton, pour s'affranchir des effets de bords. Lors de la mesure, des valeurs de tension sont enregistrées toutes les trois secondes jusqu'à ce que l'écart type entre les cinq dernières mesures soit inférieur à 0,1 mN.m⁻¹. Trois mesures sont effectuées pour chaque échantillon et la moyenne sur les trois est retenue. L'écart type obtenu est inférieur à 0,6 mN.m⁻¹. L'eau est utilisée comme référence ($\sigma = 72,0$ mN.m⁻¹ à 25 °C).

La tension de surface de quelques échantillons a été mesurée en utilisant la méthode de la goutte pendante, à l'aide du goniomètre Drop Shape Analyzer DSA100 de Krüss. Nous avons ainsi vérifié la reproductibilité des valeurs, d'une méthode à l'autre.

6.2.2 Mesure de la densité et des viscosités cinématique et dynamique

La viscosité est mesurée expérimentalement par le viscosimètre à chute de bille Lovis 2000 ME de la société Anton Paar. La mesure consiste à enregistrer le temps mis par une bille (de diamètre 1,50 mm et de densité 7,70) pour s'écouler au sein du liquide étudié, dans un capillaire de 1,59 mm de diamètre. Cette mesure requiert de connaître la densité du liquide. La densité est mesurée à l'aide du densimètre DMA 4100 M de la même société et couplé au viscosimètre précédemment décrit. Un tube en U contenant le liquide mesure la densité par oscillations. L'utilisation en mode couplé de ces deux appareils permet donc de mesurer la densité puis les viscosités cinématique et dynamique sur un même échantillon. Chacune des mesures est doublée et les valeurs de densité et viscosités présentées dans la suite sont les moyennes des deux mesures. Les écarts types obtenus sont de 10⁻³ et 0,05 mPa.s respectivement. L'eau est utilisée comme référence ($d = 0,995$ et $\mu = 0,91$ mPa.s à 25 °C).

6.2.3 Mesure de la température d'ébullition

La température d'ébullition est déterminée par la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) Q2000 de la société TA Instruments. Le liquide (5 à 10 mg) est placé dans un creuset recouvert d'un couvercle percé d'un trou de 75 µm, afin d'éviter des effets possibles de surpression. Après un temps d'équilibre de 5 minutes à 25 °C, l'échantillon subit une montée en température jusqu'à 400 °C, avec une rampe de chauffage de 5 °C/min. Les courbes résultantes présentent un pic endothermique correspondant au changement d'état liquide/gazeux du liquide. Chaque mesure est doublée et l'écart type obtenu est inférieur à 2 °C. L'indium est utilisé comme référence ($T_{eb} = 156,7$ °C).

6.2.4 Analyse thermogravimétrique (ATG)

Avant chaque mesure de DSC, une analyse thermogravimétrique est réalisée à l'aide d'un analyseur Q500 (TA Instruments). 5 à 10 mg de produit sont placés dans une capsule

ouverte, chauffés jusqu'à 400 °C avec une rampe de 5 °C/min, sous un débit de 100 mL.min⁻¹ d'azote. Cela permet d'identifier la température à laquelle le produit commence à s'évaporer. L'analyseur Q500 de TA Instruments est utilisé.

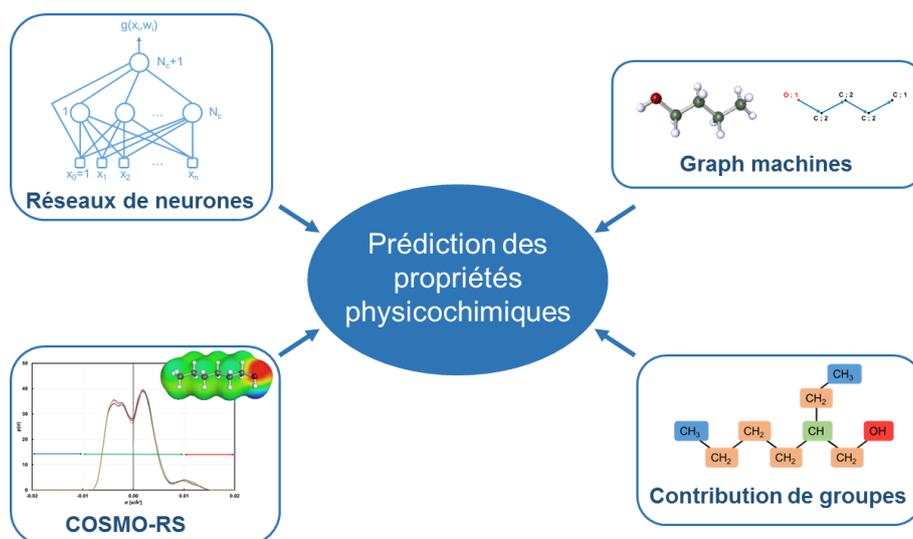
6.2.5 Mesure des angles de contact

Les mesures d'angles de contact par la méthode de la goutte posée sont réalisées à l'aide du goniomètre *Drop Shape Analyzer DSA100* (Krüss). La goutte est formée à l'extrémité d'une aiguille de diamètre 0,564 µm. Les positions de dosage, dépôt et attente sont définies automatiquement par le logiciel *Advance*. Pour chaque goutte, 30 mesures d'angles de contact, à gauche et à droite, sont effectuées. Le logiciel calcule les angles moyens pour chaque goutte et également la moyenne sur les 30 mesures. Pour chaque liquide, cinq gouttes sont formées et la valeur retenue est la moyenne des 30 mesures effectuées sur les cinq gouttes. Les écarts type sont de 1,0° et 1,7° pour les angles sur le PTFE et le PMMA respectivement. Pour les Vitro-Skin®, aucun écart type n'est calculé puisqu'une seule mesure a été effectuée en raison de la quantité limitée de feuilles.

La procédure automatique est la suivante :

- Déplacement en position d'attente
- Déplacement en position de dosage
- Dosage de la goutte : 4 µL, débit 0,5 µL/s
- Déplacement en position de dépôt
- Déplacement en position d'attente
- Définition de la méthode de mesure
- Réalisation de 30 mesures uniques (1 mesure/seconde) sur la goutte. Un délai d'une seconde est fixé entre la première mesure et l'étape qui la précède afin de s'assurer que cette première mesure est exploitable et que le profil de la goutte n'est pas déformé par l'aiguille.

Chapitre 2. Conception raisonnée d'émollients candidats – Développement de modèles prédictifs pour optimiser les propriétés physicochimiques



D'après ce qui a été expliqué dans le chapitre précédent, trois propriétés physicochimiques sont critiques pour l'émollescence et seront examinées dans ce deuxième chapitre :

- La tension de surface et la viscosité, qui jouent un rôle majeur quant aux propriétés d'étalement des émollients sur la peau.
- La température d'ébullition, qui a une influence sur la volatilité des émollients, donc sur leur odeur et sur la sensation qu'ils laissent une fois appliqués sur la peau.

Nous avons identifié que des alternatives potentielles à la D5 devront présenter une tension de surface et une viscosité basses afin d'avoir de bonnes propriétés d'étalement. Une température d'ébullition inférieure à environ 250 – 300 °C apportera une certaine évanescence et un toucher léger, les molécules devant malgré tout rester inodores. D'un point de vue structural, des chaînes ramifiées sont à privilégier pour optimiser les propriétés sensorielles.

Afin de synthétiser des émollients candidats comme substituants à la D5, répondant au cahier des charges donné dans le premier chapitre, l'optimisation des propriétés physicochimiques, donc des structures chimiques, est réalisée en suivant une approche de type bottom-up. Ce type d'approche permet de générer *in silico* de nombreuses structures virtuelles et de faire ressortir celles répondant au mieux au cahier des charges. La stratégie de sélection d'émollients candidats repose sur les principales étapes suivantes :

- Construction *in silico* de nombreuses molécules virtuelles, à partir d'outils informatiques.
- Prédiction des propriétés physicochimiques pertinentes, i.e. tension de surface, viscosité et température d'ébullition, à partir de modèles théoriques existants ou développés durant la thèse.
- Classement et tri des molécules en trouvant le meilleur compromis entre ces trois propriétés physicochimiques, grâce à l'utilisation des fonctions de désirabilité : sélection des structures répondant au mieux au cahier des charges.
- Synthèse *in vitro* des molécules candidates les plus prometteuses.
- Caractérisation physicochimique de celles-ci et comparaison avec les propriétés de la D5.

Dans cette optique, une première partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude des modèles prédictifs connus et utilisés pour prédire les propriétés physicochimiques de nombreuses molécules. Dans une deuxième partie, nous détaillerons la construction d'un nouveau modèle prédictif basé sur la théorie des réseaux de neurones. La fin du chapitre sera ensuite consacrée au choix des meilleures structures virtuelles candidates, grâce à l'utilisation de fonctions de désirabilité, nous permettant de trouver le meilleur compromis entre les trois propriétés physicochimiques étudiées. En plus du cahier des charges, les problématiques liées à la propriété intellectuelle seront également considérées dans le choix des candidats pour la synthèse *in vitro*.

Dans ce chapitre, le terme viscosité fera référence à la viscosité dynamique, exprimée en mPa.s.

1 Estimation des propriétés physicochimiques : état de l'art

1.1 Modèles Quantitative Structure Property Relationship (QSPR)

1.1.1 Généralités

Les modèles QSAR/QSPR sont utilisés depuis des dizaines d'années dans le but de corréler quantitativement des caractéristiques moléculaires, appelées descripteurs, à des grandeurs macroscopiques comme une activité biologique (première application de ces modèles⁹⁵) ou des propriétés physicochimiques.⁹⁶ Différents descripteurs peuvent être utilisés pour décrire la structure moléculaire des composés : les descripteurs topologiques, géométriques ou quantiques en sont quelques exemples.⁹⁷ Il s'agit de méthodes de régression ou de classification pouvant prendre différentes formes telles que des régressions multilinéaires (MLR), des régressions aux moindres carrés partiels (PLS) ou encore des réseaux de neurones.^{96,98-101} Ces modèles reposent sur une idée simple : des structures chimiques similaires doivent avoir des propriétés similaires et des modifications de structures sont susceptibles de modifier ces propriétés macroscopiques.⁹⁷ Ainsi, ces modèles requièrent la construction d'une base de données fiable, incluant un certain nombre de molécules et leurs descripteurs moléculaires. Le modèle est développé à partir de cette base puis validé et testé afin de mettre à l'épreuve son pouvoir prédictif.⁹⁷ En général, ces bases de données sont divisées en une base d'apprentissage permettant de construire et valider le modèle et une base de test, utilisée pour évaluer le pouvoir prédictif du modèle. Nous reviendrons en détails sur ces notions dans la partie 2.4.

1.1.2 État de l'art

Les modèles QSPR ont été largement utilisés pour prédire de nombreuses propriétés physicochimiques telles que les températures de fusion et d'ébullition, les tensions de surface ou encore les viscosités.^{102,103} Le Tableau 2.1 présente les caractéristiques de quelques uns de ces modèles, utilisés pour prédire les propriétés physicochimiques pertinentes de notre étude.

Tableau 2.1 – Récapitulatif de plusieurs modèles QSPR décrits dans la littérature pour prédire la tension de surface, la viscosité et la température d'ébullition. Les coefficients de détermination et écarts types indiqués correspondent à la phase d'apprentissage, tandis que les valeurs entre parenthèses sont relatives aux phases de tests.

Propriété étudiée	Référence	Nombre de descripteurs	Nombre de molécules dans la base d'apprentissage (de test)	Coefficient de détermination R ²	Ecart type	Commentaires						
Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Stanton et Jurs 1992 ¹⁰⁴	10	166 (20)	0,983 (0,974)	0,40 (0,70) mN.m ⁻¹	Régression de type MLR Alcanes, alcools et esters						
	Kauffman et Jurs 2001 ¹⁰⁵	8	199	0,931 (0,953)	2,22 (2,76) mN.m ⁻¹	Combinaison MLR et RN 11,0 – 63,3 mN.m ⁻¹						
	Delgado et Diaz 2006 ¹⁰⁶	6	320 (55)	0,96 (0,94)	1,43 (1,52) mN.m ⁻¹	Large gamme de TS couverte (14 – 45 mN.m ⁻¹) Six descripteurs topologiques						
Viscosité (mPa.s)	Suzuki <i>et al.</i> 1996 ¹⁰⁷	18	116*	0,933*	0,14 mPa.s*	0,197 – 19,9 mPa.s						
		18	116**	0,931**	0,15 mPa.s**	MLR*						
		18	105***	0,963***	0,094 mPa.s***	PLS** MLR amélioré***						
	Suzuki <i>et al.</i> 1997 ¹⁰⁸	9	237 (124)	0,916 (0,919)* 0,958 (0,926)**	0,167 (0,168) * 0,118 (0,161)** (log units)	MLR* RN** 0,164 – 1490 mPa.s 20 °C						
							Katritzky <i>et al.</i> 2000 ¹⁰⁹	5	361	0,854	0,22 (log units)	Liquides organiques (C, H, O, N, S et halogènes) 0,197 to 1490 mPa.s
							Kauffman et Jurs 2001 ¹⁰⁵	8	212	0,949 (0,787)	0,147 (0,24) mPa.s	Combinaison MLR et RN 0,215 – 944,1 mPa.s
Lučić <i>et al.</i> 2002 ¹¹⁰	5	361	0,908	0,18 mPa.s	Régression multiple non linéaire 20 °C							
Température d'ébullition (°C ou K)	Wessel et Jurs 1995 ¹¹¹	10	300 (27)	-	11,6 (10,5) K	Descripteurs moléculaires						
	Katritzky <i>et al.</i> 1996 ¹¹²	4	298	0,973	12,4 K	MLR						
	Hall et Story 1996 ¹¹³	19	268 (30)	0,995 (0,993)	5,30 (5,87)	RN (5 neurones cachés) Descripteurs topologiques						
	Sola <i>et al.</i> 2008 ¹¹⁴	8	135 (20)	0,985	9,10 (7,3) K	Grande variété de structures moléculaires						

1.2 Modèles basés sur les contributions de groupes et le principe des états correspondants

1.2.1 Généralités

1.2.1.1 Méthodes de contribution de groupes

Depuis plusieurs années, les méthodes basées sur le principe de la contribution de groupes (CG) sont utilisées pour prédire de nombreuses propriétés physicochimiques.^{115,116} Le principe de ces méthodes consiste à fractionner la structure topologique d'une molécule en différents fragments/groupes, enchainés les uns aux autres, comme l'illustre la Figure 2.1 sur l'exemple du 2-éthylhexanol. Chaque fragment ayant des propriétés spécifiques, les propriétés de la molécule étudiée sont alors calculées en sommant les contributions apportées par chacun des groupes.

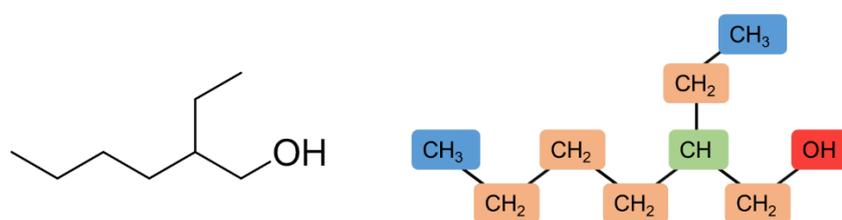


Figure 2.1 – Représentation schématique du 2-éthylhexanol, fragmenté en plusieurs groupes.

Plusieurs niveaux de contribution ont été distingués^{97,116,117} :

- Contribution de premier ordre relative à l'occurrence du groupe au sein de la molécule, c'est-à-dire à sa fréquence d'apparition. Ce niveau décrit les groupes fonctionnels les plus couramment rencontrés sur les squelettes des molécules organiques.
- Contribution de second ordre relative aux liaisons du fragment avec les groupes adjacents.
- Contribution de troisième ordre tenant compte d'autres considérations moléculaires.

Les contributions de second et troisième ordre fournissent une description plus détaillée des molécules que le premier ordre, incluant davantage de fragments moléculaires et résultant ainsi en des prédictions plus précises.⁹⁷

Ces méthodes sont cependant limitées aux différents groupes décrits par les auteurs, rendant alors impossibles les calculs pour des fragments non étudiés. Pour pallier ce manque d'informations, Gani *et al.* ont proposé un modèle amélioré, incluant de nouveaux groupes dont les contributions sont prédites selon le principe de l'indice de connectivité entre les atomes (Connectivity Index CI).¹¹⁸⁻¹²⁰ Hukkerikar *et al.* ont validé ce modèle combiné pour estimer de nombreuses propriétés telles que les températures d'ébullition et de fusion ou encore les coefficients de partage pour 18 composés purs.¹²⁰

1.2.1.2 Principe des états correspondants

Introduit par Brock et Bird en 1955, le principe des états correspondants (Corresponding-State Principle : CSP) a également fait ses preuves dans la prédiction de propriétés physicochimiques telles que la tension de surface.¹²¹ Ce principe repose sur l'idée que des propriétés adimensionnées vont suivre le même comportement que d'autres variables d'état adimensionnées pour tous les composés.¹²² Typiquement, ces variables d'état sont la

température réduite ($T_r=T/T_c$) et la pression réduite ($P_r=P/P_c$), où T_c et P_c sont respectivement la température critique et la pression critique. Ce type de modèle est appelé états correspondants à deux paramètres.

Ces modèles CSP ont ensuite été améliorés par différents auteurs. Dans le cas de la tension de surface par exemple, le modèle étant restreint aux calculs sur des petites molécules faiblement polaires, il a été amélioré par Curl et Pitzer en 1995. Un paramètre supplémentaire, le facteur acentrique de Pitzer ω , a alors été introduit afin de mieux correspondre aux données expérimentales.^{123,124} Deux ans plus tard, Zuo et Stenby proposent des nouvelles équations, en utilisant le méthane et le *n*-octane comme fluides de référence. Ces modèles pour la tension de surface seront évoqués dans la suite du chapitre et les équations associées sont données dans la partie expérimentale.

1.2.2 État de l'art

Le Tableau 2.2 présente différents modèles basés sur les théories des CG et CSP, utilisés pour prédire les tension de surface, viscosité et température d'ébullition de nombreux composés.

Tableau 2.2 – Récapitulatif de plusieurs modèles CG et CSP utilisés pour prédire la tension de surface, la viscosité et la température d'ébullition.

Propriété étudiée	Référence	Nombre de molécules dans la base	Coefficient de détermination R ²	Ecart type	Commentaires
Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Egemen <i>et al.</i> 2000 ¹²⁵	349/44	0,890	1,07	12 groupes utilisés
	Conte <i>et al.</i> 2008 ¹¹⁸	402	0,960	1,47 1,05	3 niveaux 25 °C
	Curl et Pitzer 1958 ¹²³	-	-	> 5 % pour les liquides polaires	CSP – Facteur acentrique Liquides apolaires
	Brock et Bird 2000 ¹²¹	-	-	5 %	CSP – 3 paramètres Liquides apolaires et chaînes courtes
	Zuo et Stenby 1997 ¹²⁶	86	-	< 5 % et écarts prop. à polarité	CSP par rapport à des valeurs de référence Liquides apolaires
	Escobedo <i>et al.</i> 1996 ¹²⁷	94	-	2,57 %	Principalement des hydrocarbures
	Li <i>et al.</i> 1996 ¹²⁸	3699 points à différentes T	-	0,89 % 0,36 %	2 méthodes – combinaison CG-CSP 20 °C Écarts prop. à la polarité
Viscosité (mPa.s)	Sastri et Rao 1992 ¹²⁹	652	-	< 20 %	Liquides polaires et apolaires
	Joback et Reid 1987 ¹¹⁷	41 groupes	-	20	Liquides polaires et apolaires
	Conte <i>et al.</i> 2008 ¹¹⁸	430	0,985	0,89 0,37	3 niveaux 300 K

Température d'ébullition (°C)	Reid et Joback 1987 ¹¹⁷	438	-	17,9	1 seul niveau Liquides polaires et apolaires
	Constantinou et Gani 1994 ¹¹⁶	392	-	7,70	2 niveaux
	Marrero et Gani 2001 ¹¹⁵	1211	-	8,01	3 niveaux
	Hukkerikar <i>et al.</i> 2012 ¹²⁰	3510	0,998	7,90	3 niveaux

1.3 Approche COSMO-RS

Afin d'étudier de nombreux systèmes organiques liquides, Klamt a développé l'approche COSMO-RS (COnductor-like Screening MOdel for Real Solvents), basée sur une combinaison de chimie quantique et de thermodynamique statistique.¹³⁰ Cette approche peut être visualisée comme la suite de deux étapes :

- Une première étape de calcul, basée sur des principes de chimie quantique, permet de décrire une molécule dans son état isolé, c'est-à-dire sans aucune interaction avec son environnement : c'est l'approche COSMO (COnductor-like Screening MOdel).¹³¹
- Dans un deuxième temps, la molécule est, cette fois, considérée dans un état dit « réel », c'est-à-dire au sein de son environnement. Des calculs de thermodynamique statistique permettent alors de caractériser les différentes interactions entre la molécule étudiée et le milieu, en calculant son potentiel chimique : il s'agit de l'approche COSMO-RS, publiée en 1995.^{130,132}

Le modèle COSMO a été développé par Klamt en 1993 afin d'étudier les systèmes liquides de type soluté-solvant. Le principe consiste à remplacer le solvant par un continuum diélectrique polarisable, de constante diélectrique ϵ , de manière à s'affranchir de la complexité des effets de solvant.¹³¹ Ainsi, la molécule de soluté se retrouve totalement isolée dans une cavité, au sein d'un milieu continu polarisable.

Dans son modèle, Klamt proposa de représenter chaque molécule par sa σ -surface. Cette représentation, basée sur des calculs de chimie quantique de type DFT (Density Functional Theory), exprime la densité de charge existante en chaque point de la surface de la molécule. Le code couleur suivant rend compte de la densité surfacique de charge de la molécule dans le conducteur virtuel :

- Les parties vertes correspondent aux parties ayant une densité de charge nulle, c'est-à-dire aux zones hydrophobes ; souvent la chaîne carbonée des molécules.
- Les parties bleues font référence à une densité surfacique de charge positive δ^+ , soit une zone « donneur de liaisons hydrogène »
- Les parties rouges indiquent une densité surfacique de charge négative δ^- , soit une zone dite « accepteur de liaisons hydrogène ».

Sur l'exemple de la molécule d'hexan-1-ol, représentée en Figure 2.2, la partie verte correspond au squelette hydrocarboné, la partie rouge à l'atome d'oxygène, riche en électrons et la partie bleu à l'atome d'hydrogène, pauvre en électrons.

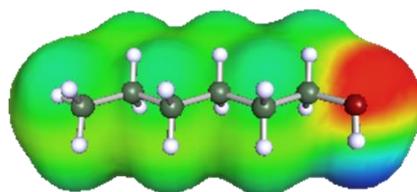


Figure 2.2 – σ -surface de l'hexan-1-ol.

Afin de faciliter le traitement mathématique, l'ensemble de l'information tridimensionnelle de la σ -surface est réduite à une donnée bidimensionnelle appelée le σ -profil $p^X(\sigma)$ de la molécule X. Ce profil représente l'histogramme lissé exprimant la redondance des densités de charge présentes sur la σ -surface.

La Figure 2.3 montre les σ -surfaces et σ -profils de trois émollients figurant dans notre ensemble d'émollients benchmarks : le caprylate de propylheptyle, l'éther di-octylique et le *n*-tétradécane.

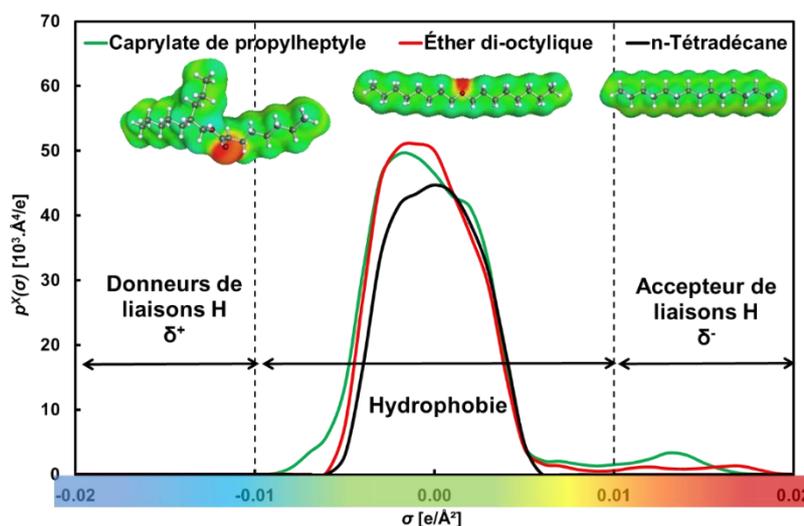


Figure 2.3 – σ -surfaces et σ -profils de trois huiles cosmétiques : le caprylate de propylheptyle (vert), l'éther di-octylique (rouge) et le *n*-tétradécane (noir).

Aucune de ces trois molécules ne présente d'acidité au sens de Lewis, traduit sur le σ -profil par une absence de pic dans la région « donneur de liaisons hydrogène », inférieure à $-0,01 \text{ e}/\text{A}^2$. Les profils diffèrent en revanche par leur caractère basique au sens de Lewis (région « accepteur de liaisons hydrogène »). En effet, le caprylate de propylheptyle présente le pic le plus intense, à $0,014 \text{ e}/\text{A}^2$, s'expliquant par la présence des deux atomes d'oxygène δ^- de la fonction ester. L'éther di-octylique ne possédant qu'un seul atome d'oxygène, le pic vers $0,017 \text{ e}/\text{A}^2$ est moins intense, bien que la charge δ^- soit plus prononcée (jusqu'à $0,019 \text{ e}/\text{A}^2$ environ).

Ces deux grandeurs que sont la σ -surface et le σ -profil constituent en quelque sorte la carte d'identité d'une molécule en tant que soluté dans le conducteur parfait. Cet état ne prend cependant pas en compte les molécules environnantes autour du soluté, celui-ci étant totalement isolé. Afin de rectifier cela dans l'étude des systèmes soluté-solvant, c'est-à-dire de considérer l'ensemble des interactions pouvant exister au sein du système, une deuxième étape de calcul thermodynamique statistique est nécessaire.

Deux années plus tard, en 1995, Klamt propose donc l'approche COSMO-RS, dont l'objectif est d'étudier les différentes interactions existantes au sein d'un système liquide. Il s'agit alors de considérer les interactions complexes entre deux liquides comme plusieurs interactions locales entre deux segments de surface, de densité de charge σ et σ' , ce que Klamt appelle les interactions de paires de segments de surface.¹³² Cette opération est répétée jusqu'à ce que chaque segment de densité σ ait formé une paire avec tous les segments de densité de charge σ' , de -3 à 3 e/Å². À chaque contact local est associée une énergie dépendant bien entendu du contact au niveau de la paire de segments mais également de l'énergie résultant des liaisons hydrogène ainsi que de l'énergie dite de « misfit », traduisant le fait que les deux molécules en contact ne sont pas parfaitement complémentaires.

De cette démarche thermodynamique statistique découle une information quant à l'affinité d'une molécule, considérée ici comme solvant, pour une certaine densité de charge σ . Effectivement, à chaque fragment de densité σ correspond une affinité de la molécule de solvant et cette affinité est traduite graphiquement par le σ -potentiel $\mu_S(\sigma)$. Celui-ci exprime alors le potentiel chimique d'un fragment de densité de charge σ dans le solvant S. Ainsi, plus l'affinité de la molécule de solvant S pour la densité surfacique σ est grande, plus le σ -potentiel sera négatif.

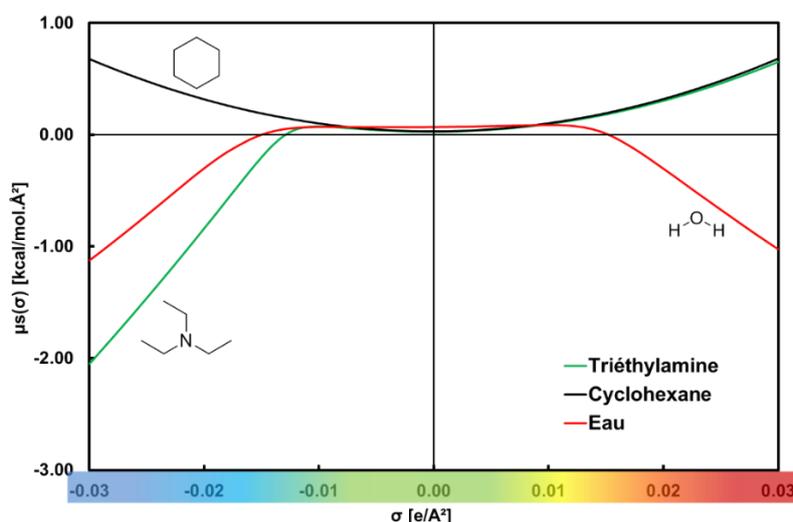


Figure 2.4 – σ -potentiels $\mu_S(\sigma)$ de l'eau (rouge), de la triéthylamine (vert) et du cyclohexane (noir).

La Figure 2.4 donne l'exemple des σ -potentiels de trois solvants classiques que sont l'eau, la triéthylamine et le cyclohexane :

- Dans le cas de l'eau, la présence de l'atome d'oxygène et des atomes d'hydrogène explique les affinités respectives pour les densités de charge positives (à gauche) et négatives (à droite).
- Dans le cas de la triéthylamine, le σ -potentiel met en évidence l'affinité de ce solvant uniquement pour les densités de charge positives (à gauche).
- Le cas du cyclohexane illustre le fait que ce solvant, de par son caractère entièrement apolaire, n'a d'affinité ni pour les densités positives ni pour les densités négatives.

Au même titre que le σ -profil caractérise une molécule en tant que soluté, le σ -potentiel constitue la signature d'une molécule en tant que solvant. En utilisant ces deux descripteurs

complémentaires, Klamt développa une équation (2.1) permettant de calculer l'affinité d'un soluté i dans un solvant S :

$$\mu_i^S = \mu_i^C + \int p_i(\sigma) \mu_S(\sigma) d\sigma \quad (2.1)$$

Avec μ_i^S : le potentiel chimique du soluté i dans le solvant S (Kcal.mol⁻¹)

μ_i^C : le terme combinatoire (Kcal.mol⁻¹)

$p_i(\sigma)$: le σ -profil du soluté i (10³. Å⁴/e)

$\mu_S(\sigma)$: le σ -potentiel du solvant S (Kcal.mol⁻¹.Å⁻²)

σ : la densité de charge (e.Å⁻²)

Ce potentiel chimique du soluté i dans le solvant S est calculé par intégration sur σ du produit du σ -profil du soluté i par le σ -potentiel du solvant S , auquel s'ajoute un terme combinatoire. Ce dernier correspond à un terme correctif qui rend compte de la différence de volume entre le soluté et le solvant.

Ce calcul du potentiel chimique constitue le point de départ pour la prédiction de nombreuses grandeurs physicochimiques comme les coefficients d'activité, les coefficients de partage, les énergies de solvation, les températures d'ébullition ou encore les tensions interfaciales. Il présente l'avantage de ne nécessiter la connaissance d'aucune donnée expérimentale préalable, contrairement à des méthodes plus traditionnelles de contribution de groupes telles qu'UNIFAC.^{130,132-134}

Malgré la diversité de calculs possibles par le logiciel COSMOtherm, l'estimation de certaines grandeurs, comme la tension de surface, qui nous intéresse particulièrement, demeure à ce jour un défi non résolu par l'équipe COSMOlogic (discussion avec Klamt,⁹⁷), bien que cette propriété ait été abordée dans le travail initial de Klamt.¹³² Récemment, Gaudin a montré que la tension de surface d'un composé X pouvait être prédite directement par COSMO-RS, en calculant l'énergie libre de solvation de ce composé.¹³⁵ Les résultats sont prometteurs pour une grande majorité des structures testées, avec une erreur absolue moyenne de 4,6 mN.m⁻¹. Néanmoins, son modèle repose sur l'hypothèse que toutes les molécules se placent de manière similaire à l'interface liquide-air et ne tient pas compte de l'orientation préférentielle de certaines structures en surface. Ainsi, pour des composés polaires et capables de former des liaisons hydrogène intermoléculaires, plaçant donc préférentiellement leurs parties apolaires vers l'air, le modèle n'est plus adapté et les tensions de surface sont sur-prédites.¹³⁵

Lorsqu'un calcul direct par le logiciel COSMOtherm est impossible ou limité, une alternative consiste à utiliser des descripteurs calculés par COSMOtherm, les σ -moments, comme paramètres d'entrées de modèles QSPR. Klamt a suggéré l'utilisation de ces descripteurs pour estimer le coefficient de partage K d'un soluté X entre deux phases liquides selon l'équation (2.2)¹³⁰ :

$$RT \ln K = c_{acc} M_{acc}^X + c_{don} M_{don}^X + \sum_{i=0}^m c_i M_i^X \quad (2.2)$$

Avec M_i^X : le σ -moment i associé à la molécule X

c_i : le coefficient associé au σ -moment M_i^X

Les indices « acc » et « don » font référence au caractère accepteur et donneur de liaisons hydrogène respectivement.

Selon l'auteur, un développement jusqu'à $m = 6$ suffit à prédire de manière satisfaisante le coefficient de partage K .¹³⁰ Les σ -moments M_i^X de la molécule X sont calculés à partir de

son σ -profil $p^X(\sigma)$, selon les équations (2.3) à (2.5) :

$$M_{acc}^X = \int_{+\sigma_{HB}}^{+\infty} p^X(\sigma) (\sigma - \sigma_{HB}) d\sigma \quad (2.3)$$

$$M_{don}^X = \int_{-\infty}^{-\sigma_{HB}} p^X(\sigma) (-\sigma - \sigma_{HB}) d\sigma \quad (2.4)$$

$$M_i^X = \int_{-\infty}^{+\infty} p^X(\sigma) \sigma^i d\sigma \quad (2.5)$$

Parmi les 15 σ -moments, seuls les premiers ont une véritable signification physique :

- Le σ -moment d'ordre zéro M_0^X correspond à l'aire de la σ -surface de la molécule X, exprimée en \AA^2 .
- Le σ -moment de premier ordre M_1^X donne la charge totale de la molécule X, exprimée en e. Pour les molécules non chargées, ce moment est nul.
- Le σ -moment d'ordre deux M_2^X exprime la polarité de la molécule X, en $e^2 \cdot \text{\AA}^2$.
- Le σ -moment d'ordre trois M_3^X représente l'asymétrie du σ -profil $p^X(\sigma)$.
- Les moments M_4^X , M_5^X et M_6^X n'ont pas de signification physique connue.
- Enfin les σ -moments M_{acc}^X et M_{don}^X , exprimés en e, représentent l'aptitude de la molécule X à interagir avec les accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène respectivement.

Ces σ -moments seront utilisés afin de prédire la tension de surface, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre. Ils sont calculés à l'aide du logiciel COSMOtherm.

La Figure 2.5 résume la démarche de l'approche COSMO-RS, de la construction de la molécule jusqu'à l'estimation des propriétés physicochimiques, illustrée par l'exemple de la D5.

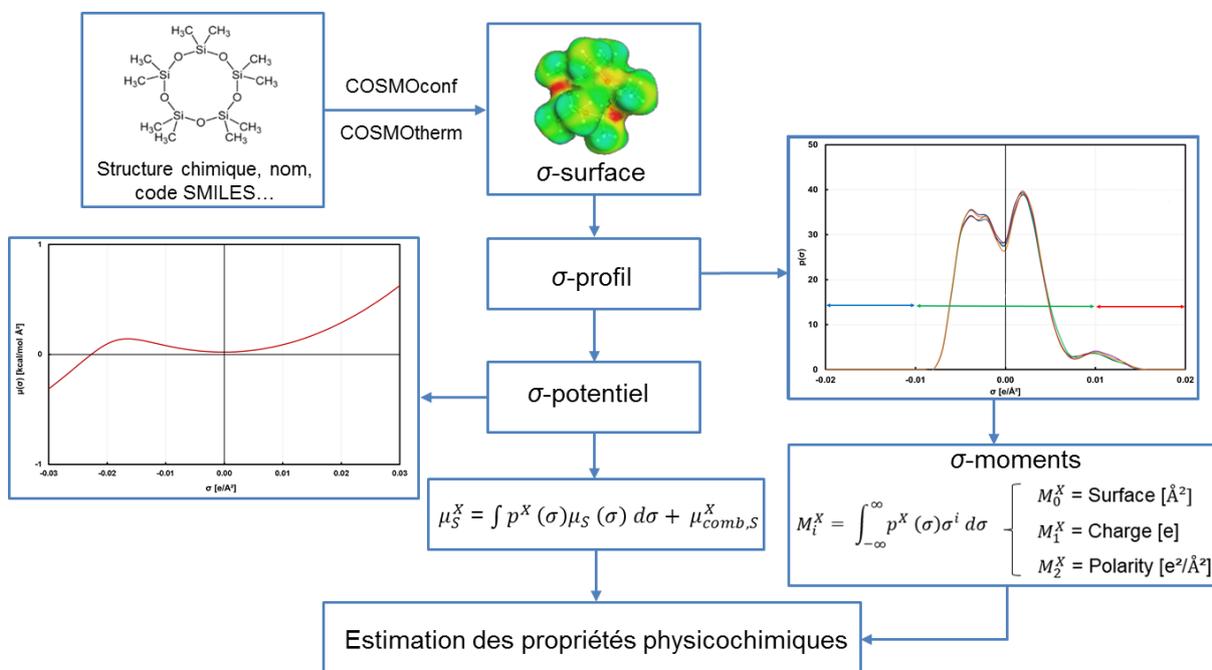


Figure 2.5 – Méthodologie utilisée pour estimer les propriétés physicochimiques par l'approche COSMO-RS, exemplifiée sur la D5.

1.4 Modèles basés sur les réseaux de neurones

1.4.1 Présentation et généralités

Les réseaux de neurones sont des modèles mathématiques historiquement inspirés des réseaux neuronaux biologiques. Certains termes employés sont d'ailleurs à rapprocher de leur définition biologique comme nous le verrons par la suite.

Un neurone formel est défini comme une fonction non linéaire, paramétrée et bornée, transformant des variables dites « d'entrée » en valeurs dites de « sortie », comme représenté schématiquement par la Figure 2.6.¹³⁶

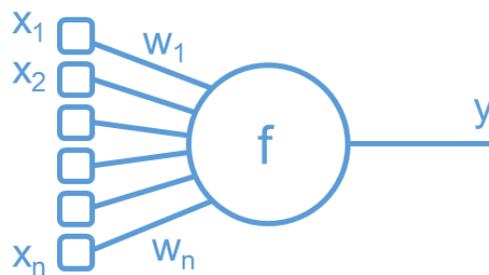


Figure 2.6 – Représentation schématique d'un neurone de type $y=f(x_i)$.

Les grandeurs x_i constituent les variables d'entrée, auxquelles sont associés des « poids », aussi appelés poids synaptiques par analogie avec les synapses biologiques, et y est la valeur de sortie. La fonction f , appelée fonction d'activation, est une combinaison non linéaire des x_i , pondérés par les poids w_i . Elle peut prendre différentes formes. Les considérations mathématiques associées à cette fonction pouvant être assez complexes, elles ne seront pas abordées en détails dans ce manuscrit. Elles sont par exemple décrites dans l'ouvrage : réseaux de neurones, méthodologie et applications.¹³⁶ Nous ne décrivons ici que le cas où la fonction f est de type sigmoïdal, comme par exemple la tangente hyperbolique \tanh . Dans ce cas, le neurone peut être vu mathématiquement de la façon suivante :

$$y = \tanh(v) \quad (2.6)$$

$$\text{Avec} \quad v = w_0 + \sum_{i=1}^n w_i x_i \quad (2.7)$$

Dans l'équation (2.7), le terme w_0 est appelé le « biais ». Il peut être considéré comme une entrée supplémentaire égale à 1, et applique une transformation affine.

Un réseau de neurones se définit alors comme la combinaison des fonctions non linéaires d'au moins deux neurones.¹³⁶ Le réseau se compose de plusieurs couches de neurones, connectés les uns aux autres et à travers lesquels circule une information, uniquement dans le sens des entrées vers les sorties. Au sein de ce réseau, les neurones de la couche N reçoivent leurs informations des neurones de la couche $N-1$, qu'ils renvoient aux neurones de la couche $N+1$ après avoir appliqué la fonction f . Ces neurones sont appelés neurones cachés. Un réseau de neurones se définit donc par son nombre d'entrées, son nombre de neurones cachés et son nombre de neurones de sortie. Dans le cas de cette thèse et des différents calculs qui suivront, nous considérerons un cas pratique très utilisé de neurones : celui dans lequel le réseau ne contient qu'une seule couche de neurones cachés,

dont la fonction d'activation est de type sigmoïdale, et dont un seul neurone de sortie applique une fonction linéaire pour calculer la valeur d'intérêt (propriété physicochimique étudiée dans notre cas). La Figure 2.7 représente schématiquement ce type de réseau de neurones. Pour un réseau de neurones à plusieurs couches dont les fonctions appliquées sont des sigmoïdes, le terme de perceptron multicouche (PMC) s'emploie, le perceptron faisant référence au neurone formel.¹³⁶

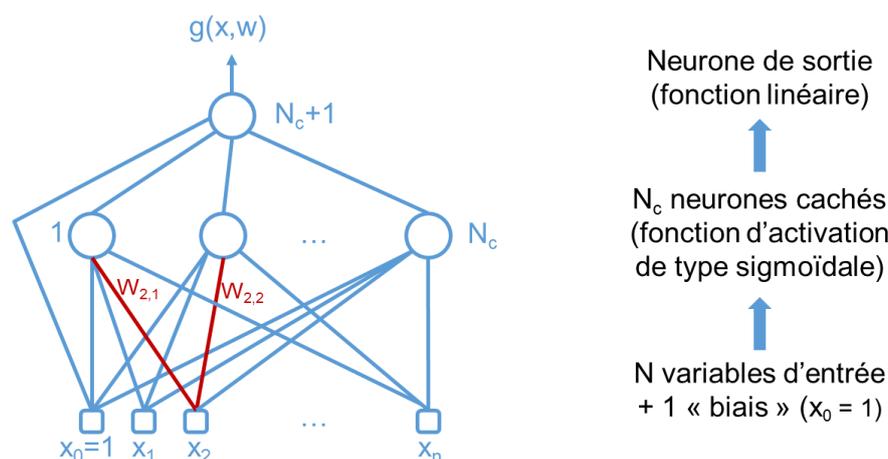


Figure 2.7 – Représentation schématique d'un réseau de neurones contenant $n + 1$ variables d'entrée, une couche composée de N_c neurones cachés (fonction d'activation de type sigmoïdale) et un neurone de sortie linéaire. La fonction de sortie $g(x,w)$ est une fonction non linéaire des vecteurs d'entrée x ($x_0 = 1$ (biais), x_1, \dots, x_n) et des vecteurs des paramètres w (appelés poids). Les paramètres $w_{1,2}$ et $w_{2,2}$ indiqués en rouge sont des exemples de poids.¹³⁶

Goulon *et al.* ont proposé une méthode alternative aux modèles QSAR/QSPR, basée sur les réseaux de neurones : il s'agit du cas particulier des graph machines.¹³⁷ Ce sont également des modèles de régression ou de classification, se distinguant des régressions QSPR par les données d'entrée qu'ils requièrent : les graph machines utilisent directement les structures moléculaires, via leur code SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification), pour estimer les propriétés physicochimiques. Le SMILES est un langage symbolique permettant de décrire la structure d'une molécule, en indiquant tous les atomes, hors atome d'hydrogène, rencontrés en parcourant son squelette carboné. Les parenthèses sont utilisées pour rendre compte de la présence de ramifications, et les chiffres de la présence de cycles. Le Tableau 2.3 donne quelques exemples de codes SMILES pour des molécules organiques classiques.

Tableau 2.3 – Exemple de codes SMILES de quelques molécules organiques.

Nom	Structure chimique	Code SMILES
Hexane		CCCCCC
Cyclohexane		C1CCCCC1
Butan-1-ol		CCCCO
Acide isovalérique		CC(C)CC(O)=O
Myristate d'isopropyle		CCCCCCCCCCCC(OC(C)C)=O
Décaméthylcyclopentasiloxane		C[Si]1(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O[Si](C)(C)O1

Le principe des méthodes de type graph machines consiste à décrire chaque molécule comme un graphe qui reflète sa structure moléculaire.¹³⁸ La propriété étudiée est alors calculée à partir d'une fonction paramétrée issue de ce graphe, qui tient compte à la fois de la topologie de la molécule, de ses atomes constitutifs et de la nature des liaisons entre ces atomes.

La construction des graphes que nous utiliserons dans la suite du chapitre est telle que :

- Chaque atome, exceptés les atomes d'hydrogène, forme un nœud.
- Chaque liaison forme une arête.
- À chaque nœud est associée une étiquette, indiquant la nature de l'atome et sa connectivité, c'est-à-dire le nombre de liaisons le connectant aux atomes voisins, hors atome d'hydrogène.
- Le graphe est orienté, c'est-à-dire qu'un nœud central est choisi, appelé aussi nœud de sortie.
- Dans le cas d'une molécule cyclique, une arête est supprimée afin de former un graphe acyclique, dans lequel chaque trajectoire du graphe se termine sur le nœud de sortie. La connectivité initiale des atomes concernés par l'effacement de l'arête est toutefois conservée.

La Figure 2.8 donne l'exemple de la construction du graphe de deux molécules à partir de leur structure moléculaire : le 3-butène-1-ol (gauche) et le 2,3-diméthylphénol (droite). Pour ce dernier, une fois son graphe rendu acyclique par effacement de l'arête encadrée en pointillés rouges, le degré des deux atomes de carbone impliqués reste inchangé.

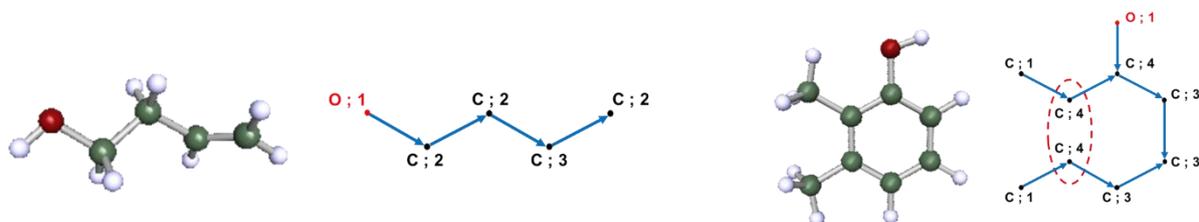


Figure 2.8 – Construction des graphes acycliques orientés utilisés dans la méthodologie graph machines, à partir des structures moléculaires : exemple du 3-butén-1-ol (gauche) et du 2,3-diméthylphénol (droite).

La construction d'un modèle basé sur les graph machines se fait en plusieurs étapes :

- La sélection d'un ensemble de molécules de taille suffisante et dont la propriété à prédire est connue avec précision et fiabilité pour chaque composé. Cet ensemble est appelé base d'apprentissage car il est utilisé dans la phase d'apprentissage pour déterminer les paramètres les plus adaptés au problème.
- La construction des graphes acycliques orientés des molécules à partir de leur code SMILES, comme expliqué ci-dessus.
- La construction de l'architecture de calcul : pour chaque graphe de la base d'apprentissage, une fonction G (la graph machine) est générée en appliquant à chaque nœud une même fonction g non linéaire paramétrée appelée « fonction de nœud », par exemple un PMC. Ainsi, dans un graphe comportant N_G nœuds, pour un nœud donné, les entrées de la fonction g sont notamment les sorties de la fonction g des nœuds enfants, et les sorties de g sont les entrées de la fonction de nœud g de son parent. G est par suite une combinaison complexe de la fonction g qui s'y trouve appliquée N_G fois. La valeur calculée par le nœud de sortie de chaque graph

machine, c'est-à-dire la valeur estimée de la propriété étudiée, dépend donc de la structure bidimensionnelle de chaque molécule et des paramètres de la fonction de nœud.

- L'estimation des paramètres du modèle, par apprentissage sur la base de données : ceci est réalisé en minimisant la somme des erreurs au carré $J(\theta)$, comme détaillé ci-après (2.8). Dans la suite de ce chapitre uniquement, θ représente le vecteur des paramètres du modèle et non plus l'angle de contact.

Les paramètres des graph machines sont estimés pendant la phase d'apprentissage à partir de la base d'apprentissage qui regroupe les codes SMILES et les valeurs de sortie, *i.e.* les valeurs expérimentales de la propriété étudiée dans notre cas. L'étape d'apprentissage consiste à minimiser la quantité $J(\theta)$, représentant la différence quadratique entre les valeurs de sortie estimées et les valeurs expérimentales présentes dans la base (2.8). Il s'agit d'ajuster les poids de manière à retrouver la valeur de sortie attendue pour chaque molécule. Dans notre étude, la minimisation de la quantité $J(\theta)$ est réalisée par l'algorithme de Levenberg-Marquardt, qui utilise la méthode des moindres carrés.

$$J(\theta) = \sum_{i=1}^{N_T} (y_i - g_i(\theta))^2 \quad (2.8)$$

Avec y_i : la valeur mesurée de la propriété étudiée pour le $i^{\text{ème}}$ composé de la base d'apprentissage

$g_i(\theta)$: la valeur de la propriété étudiée estimée par le réseau de neurones

N_T : le nombre de composés de la base d'apprentissage

θ : le vecteur des paramètres du modèle

À l'issue de l'étape d'apprentissage, les modèles ayant la meilleure capacité de généralisation sont conservés. Ce sont les modèles qui sont susceptibles d'estimer avec une bonne précision la propriété étudiée pour de nouvelles molécules. Cette méthodologie sera développée dans la partie 2.4.

1.4.2 État de l'art

De nombreux auteurs ont utilisé des modèles de type réseaux de neurones pour prédire la tension de surface et la viscosité de nombreux liquides.^{105,108,108,139-141} Quelques exemples de modèles reportés dans la littérature sont recensés dans le Tableau 2.1 (Partie 1.1.2). Une étude a été reportée pour prédire la tension de surface de nombreux liquides à l'aide d'un réseau de neurones, dont les descripteurs sont les σ -moments issus de l'approche COSMO-RS.¹⁴¹ Les résultats de cette étude seront discutés plus en détails dans les parties 2.2.3 et 2.4.5.

2 Prédictions des propriétés physicochimiques des émollients

L'objectif étant d'estimer les propriétés physicochimiques de molécules émollientes visant à remplacer la D5, les valeurs qui nous intéressent se retrouvent finalement dans des intervalles assez restreints. Néanmoins, afin de s'assurer de la fiabilité des modèles prédictifs, il est important d'étendre les gammes d'études et de considérer des plages de données plus larges que celles qui nous intéressent réellement. Ainsi, avant de prédire les valeurs pour des ensembles d'émollients, des calculs seront réalisés sur des ensembles de molécules beaucoup plus complets, balayant de plus larges gammes de viscosités, tensions de surface et températures d'ébullition. Les bases de données utilisées sont les mêmes que celles exploitées dans le premier chapitre. Leur construction est détaillée dans le chapitre 1. Elles serviront dans cette partie aux étapes d'apprentissage et de test, pour le développement des modèles de type réseaux de neurones.

2.1 Estimations à l'aide des modèles de contribution de groupes et états correspondants

Dans le cadre de la thèse, les prédictions basées sur les modèles CG et CSP ont été réalisées à partir de la bibliothèque de propriétés développée par Heintz *et al.*¹⁴² et implémentée dans le programme IBSS (InBioSynSolv). Ce programme a été conçu pour trouver des molécules satisfaisant des propriétés physicochimiques spécifiques et donc également pour estimer de nombreuses propriétés physicochimiques, au moyen de différentes méthodes encodées dans cette librairie.^{118,142} Les différents modèles et équations associées, pour les calculs de tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition, sont présentés dans la partie expérimentale de ce chapitre.

2.1.1 Température d'ébullition

Les températures d'ébullition des 302 liquides de la base de données construite dans le premier chapitre, ainsi que de 22 émollients commerciaux ont été estimées par contribution de groupes, en utilisant deux méthodes implémentées dans IBSS. La Figure 2.9 montre les corrélations entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées.

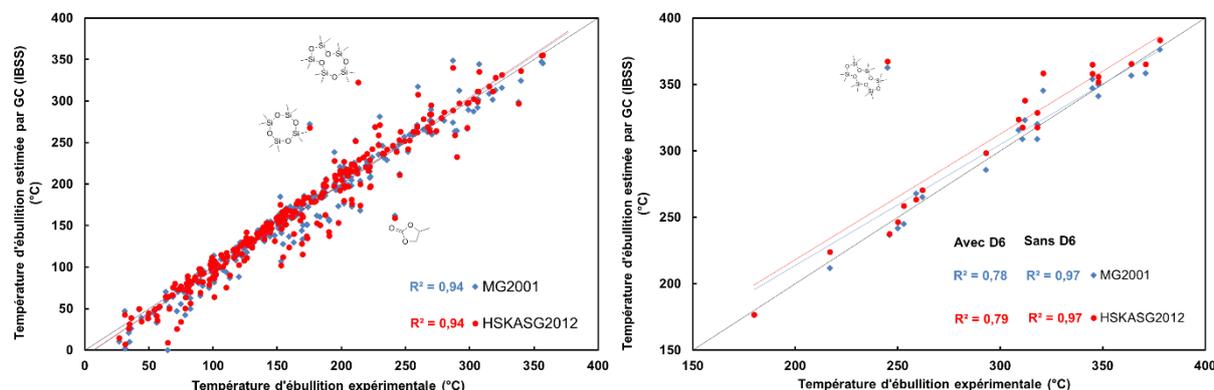


Figure 2.9 – Températures d'ébullition estimées par contribution de groupes (logiciel IBSS) en fonction des températures d'ébullition expérimentales pour les 302 liquides de la base de données (gauche) et pour 22 émollients commerciaux (droite). Les coefficients de détermination R^2 sont donnés en incluant et en excluant la D6.

Comme le montrent les coefficients de détermination R^2 égaux à 0,94 et 0,97 pour les 302 liquides et les 21 émollients (en excluant la D6) respectivement, les estimations des températures d'ébullition sont satisfaisantes. De mauvaises prédictions sont néanmoins observées pour certains composés : les dérivés siliconés cycliques, en particulier, sont très nettement sur-prédits. Cela s'explique par le fait que le groupe siloxane est mal décrit dans les bases de données des modèles CG utilisés. En excluant les dérivés siliconés et les composés cycliques (qui ne nous intéressent pas), les modèles de contribution de groupes semblent fiables pour estimer les températures d'ébullition de nombreuses molécules de nature chimique variée, linéaires et branchées. En effet, le coefficient de détermination R^2 est nettement amélioré après avoir exclu la silicone D6 de l'ensemble d'émollients commerciaux : R^2 est égal à 0,79 en incluant la D6 tandis qu'il vaut 0,97 en l'excluant.

2.1.2 Viscosité

Nous avons effectué des calculs de viscosité sur les 300 molécules de la base de données construite ainsi que sur le même ensemble de 22 émollients commerciaux. La Figure 2.10 montre les valeurs estimées comparées aux valeurs expérimentales.

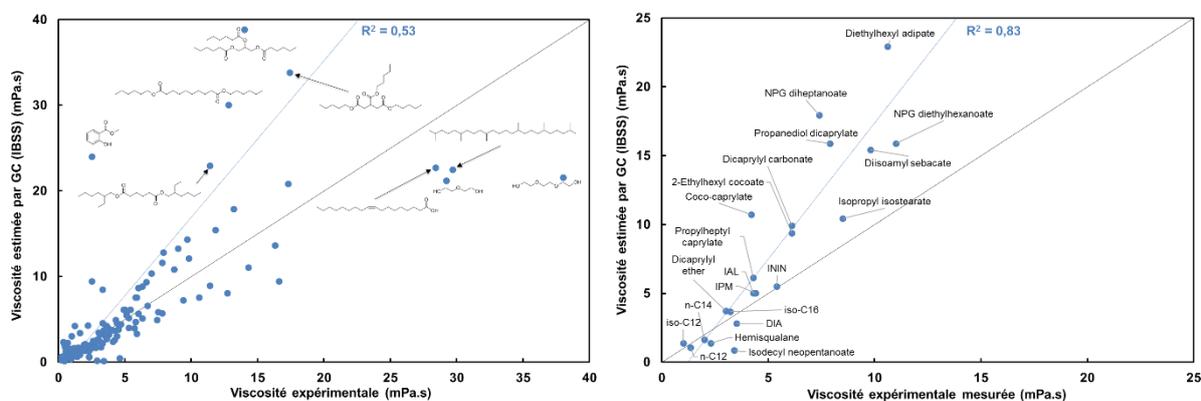


Figure 2.10 – Viscosités estimées par contribution de groupes (logiciel IBSS) en fonction des viscosités expérimentales à 25 °C pour les 300 liquides de la base de données (gauche) et pour 22 émollients commerciaux (droite).

D'après la Figure 2.10, il semble y avoir une nette tendance à la sur-prédiction pour les composés polaires de type esters polyfonctionnels, comportant des chaînes alkyles longues. Le modèle initial développé par Conte *et al.* a été construit sur une base de données ne contenant pas ce type de molécules, expliquant alors les déviations importantes avec les valeurs expérimentales. La conclusion est similaire pour l'ensemble d'émollients cosmétiques, pour lequel seules les molécules courtes, apolaires et de viscosités faibles (typiquement les alcanes), présentent des valeurs estimées satisfaisantes. Face à ces résultats, un autre modèle plus pertinent devra être recherché pour la viscosité.

2.1.3 Tension de surface

De même que pour les deux autres propriétés physicochimiques, la tension de surface a tout d'abord été calculée pour les 269 liquides de la base de données puis pour un ensemble de 23 émollients commerciaux. La Figure 2.11 compare les valeurs expérimentales aux valeurs prédites par la méthode CG CMMG2008¹¹⁸ et par les deux méthodes CSP Pitzer 1995¹²³ et ZuoStenby1997.¹²⁶

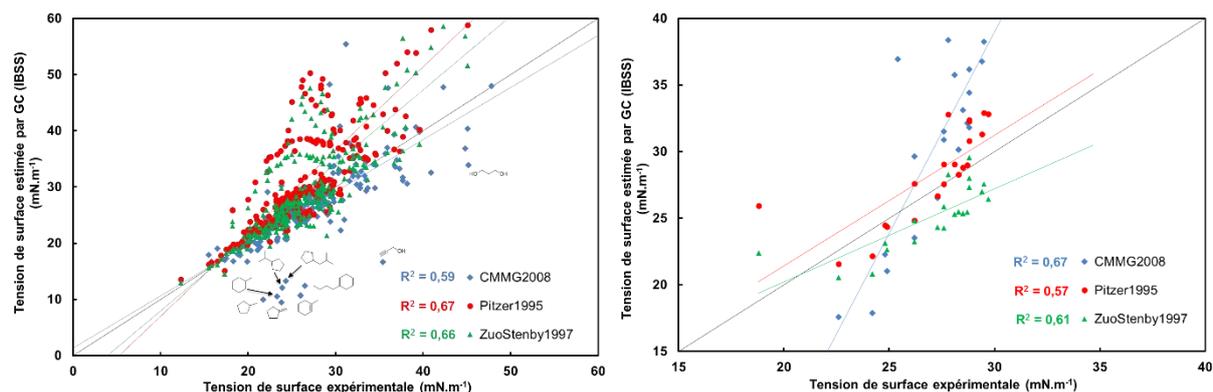


Figure 2.11 – Tensions de surface estimées par contribution de groupes (logiciel IBSS) en fonction des tensions de surface expérimentales mesurées à 25 °C pour les 269 liquides de la base de données (gauche) et pour 23 émolllients commerciaux (droite).

Pour l'ensemble des 269 liquides, la Figure 2.11 montre que les deux méthodes basées sur le principe des états correspondants tendent à sur-prédire les valeurs de tension de surface, tandis que les valeurs estimées par la méthode de contribution de groupes sont globalement inférieures aux valeurs expérimentales. Cette observation est notamment vraie pour les alcanes cycliques, en bas à gauche sur la Figure 2.11. Dans leur article, Conte *et al.* expliquent que les structures cycliques sont majoritairement représentées au sein du troisième ordre, ordre pour lequel peu de groupes sont disponibles (8 et 12 groupes pour la tension de surface et la viscosité respectivement contre 98 et 108 groupes pour le premier ordre).¹¹⁸ Il semble alors probable que la faible présence de structures cycliques dans les groupes de premier ordre justifie les mauvaises prédictions. Quant à l'ensemble d'émollients commerciaux, les coefficients de détermination égaux à 0,67, 0,57 et 0,61 obtenus avec le modèle CG et les deux modèles CSP respectivement, laissent transparaître des estimations non satisfaisantes des tensions de surface : les méthodes CG et CSP ne semblent donc pas adaptées aux calculs de tension de surface pour les structures chimiques qui nous intéressent. De même que pour la viscosité, un autre modèle plus fiable devra être recherché.

2.2 Estimations basées sur l'approche COSMO-RS

2.2.1 Température d'ébullition

La température d'ébullition est une donnée directement calculable par l'approche COSMO-RS, à partir du logiciel COSMOtherm.¹⁴³ La précision des estimations est de l'ordre de 15 à 18 K, selon les composés (taille, groupes fonctionnels, etc), et est meilleure dans la gamme de température 250 – 550 K.¹³²

La Figure 2.12 montre les corrélations entre valeurs expérimentales et valeurs estimées par COSMO-RS pour les molécules de la base de données ainsi que pour un ensemble de 25 émolllients commerciaux. D'une manière générale, les prédictions semblent assez satisfaisantes, comme l'indiquent les coefficients de détermination égaux à 0,92 et 0,84 pour les molécules de la base de données et les émolllients respectivement. L'approche COSMO-RS semble malgré tout trouver ses limites pour des structures moins classiques : les températures d'ébullition sont sur-estimées pour les triesters et les dérivés siliconés cycliques et sous-estimées dans le cas du squalane et du triéthylène glycol.

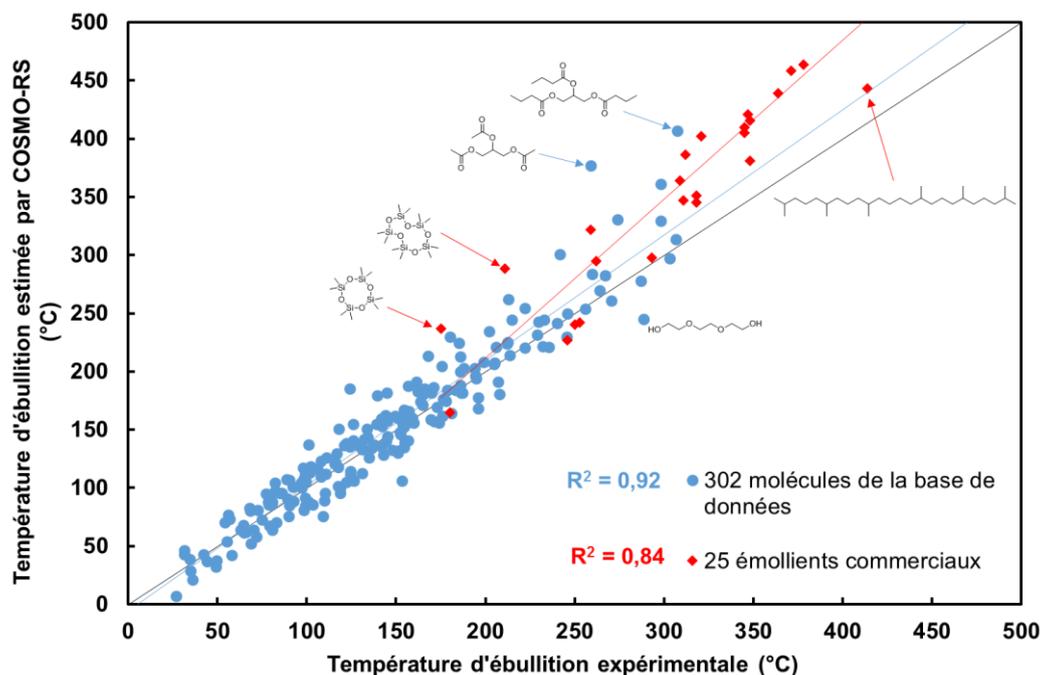


Figure 2.12 – Températures d'ébullition estimées par COSMO-RS en fonction des températures d'ébullition expérimentales pour les 302 molécules de la base de données (cercles bleus) et pour 25 émollents commerciaux (losanges rouges).

2.2.2 Viscosité

Le logiciel COSMOtherm permet des calculs de viscosité de liquides purs via un modèle QSPR à cinq descripteurs. La viscosité est calculée d'après l'équation 2.9 :

$$\ln(\eta_i) = c_{\text{Area}}A_i + c_{M_2}M_i^2 + c_{N_{\text{Ring}}}N_i^{\text{Ring}} + c_{\text{TS}}TS_i + c_0 \quad (2.9)$$

Avec A_i : l'aire de la surface de la molécule

M_i^2 : le deuxième σ -moment

N_i^{Ring} : le nombre d'atomes impliqués dans des cycles

TS_i : le produit de la température par l'entropie de la molécule pure

c_0 : une constante

c_{Area} , c_{M_2} , $c_{N_{\text{Ring}}}$, c_{TS} : les coefficients associés respectivement à A_i , M_i^2 , N_i^{Ring} , TS_i

Les paramètres de l'équation (2.9) ont été déterminés à partir d'un ensemble de 175 valeurs de viscosité de liquides organiques, à 25 °C. Ainsi, les prédictions de viscosité seront plus rigoureuses et plus précises à cette température. Ce modèle est valable pour les composés organiques neutres.¹⁴⁴

Nous avons appliqué ce modèle aux 300 liquides de la base de données ainsi qu'à un ensemble de 22 émollents commerciaux, afin de tester le pouvoir prédictif de COSMO-RS.

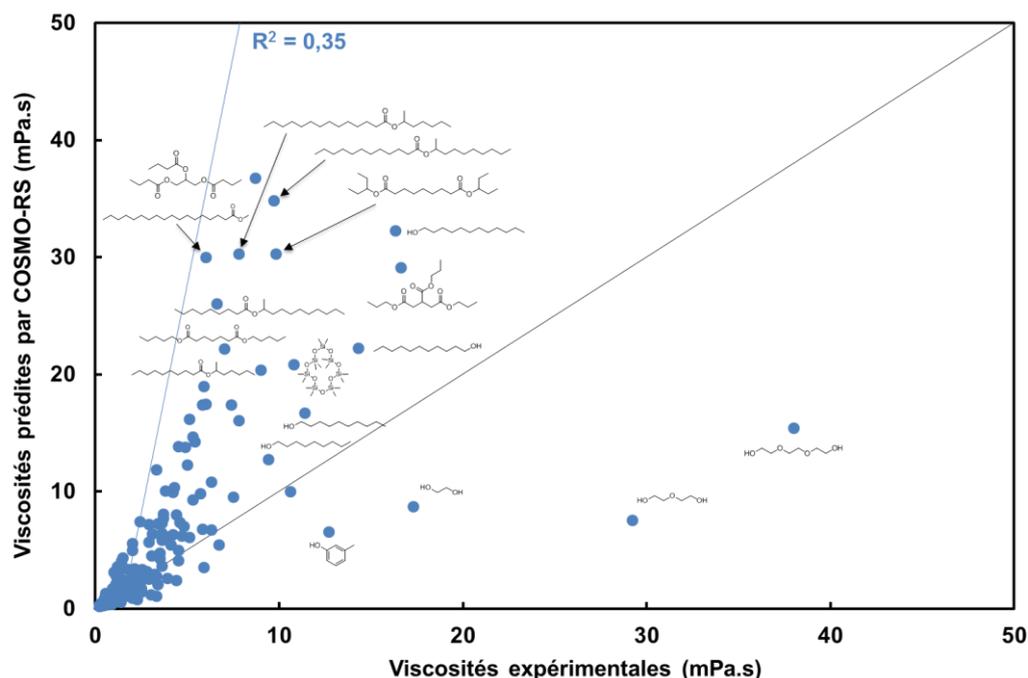


Figure 2.13 – Viscosités estimées par COSMO-RS à 25 °C en fonction des viscosités expérimentales à 25 °C pour les 300 liquides de la base de données.

La Figure 2.13 montre une assez nette tendance à la sur-prédiction par le modèle QSPR. Effectivement, pour des viscosités expérimentales supérieures à environ 5 mPa.s, les valeurs prédites tendent à être supérieures aux valeurs expérimentales et ce, d'autant plus que la viscosité augmente. Le cas des diols semble être un cas particulier de sous-prédiction de la viscosité par COSMO-RS. L'hypothèse selon laquelle COSMO-RS appréhende mal les liaisons intermoléculaires de type hydrogène pourrait permettre de justifier les valeurs calculées. D'autre part, il apparaît raisonnable de penser que l'ensemble de 175 molécules utilisé par COSMOlogic pour mettre en place le modèle ne contient que peu de molécules polaires ou de type esters/diesters à chaînes alkyles longues, expliquant alors les mauvaises prédictions pour ce type de composés ($R^2 = 0,35$ sur la Figure 2.13). Ceci a été confirmé lors d'une discussion avec des personnes de l'entreprise COSMOlogic, qui ont effectivement justifié ces mauvaises prédictions par le fait que « des esters et éthers à longue chaîne ne font pas partie du set ».

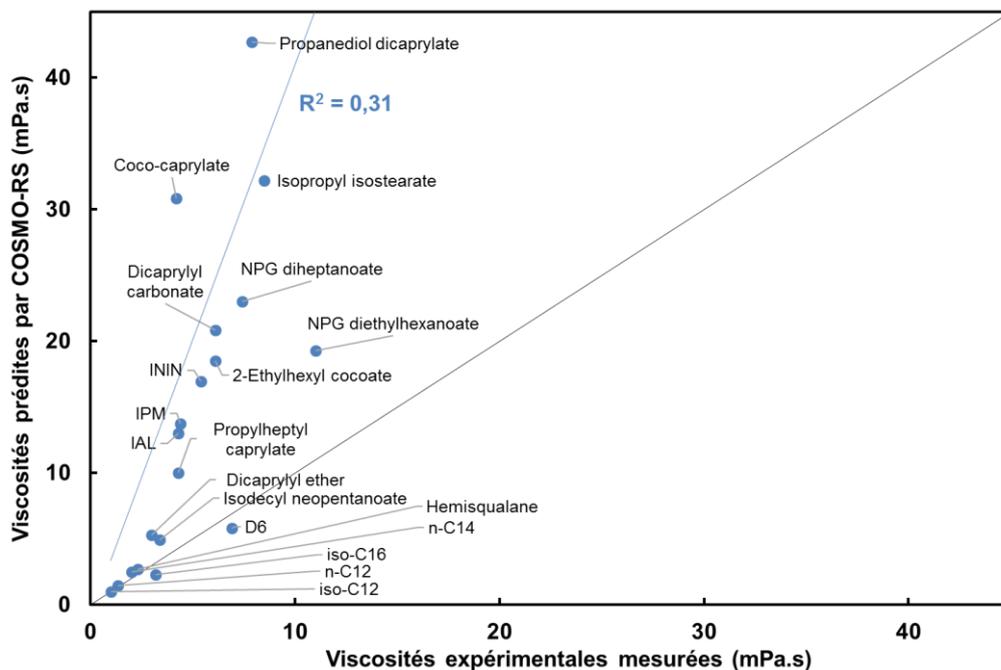


Figure 2.14 – Viscosités estimées par COSMO-RS à 25 °C en fonction des viscosités expérimentales mesurées à 25 °C pour 22 émollissants commerciaux.

Les observations précédentes sur la base des 300 liquides sont cohérentes avec celles obtenues avec les 22 émollissants, présentées en Figure 2.14. En effet, les valeurs de viscosité estimées paraissent satisfaisantes pour l'isododécane, le dodécane, l'isohexadécane, le tétradécane, l'hémisqualane, le neopentanoate d'isodécyle et l'éther dicaprylique, soit des composés de viscosité relativement faible (< 5 mPa.s) et apolaires ou faiblement polaires. Cependant, pour les autres composés plus polaires, principalement des esters et diesters, de longueurs de chaîne plus élevées et présentant généralement des structures ramifiées, la tendance à la sur-prédiction apparaît de nouveau (coefficient de détermination R^2 égal à 0,31).

2.2.3 Tension de surface

Bien que la tension interfaciale entre deux milieux liquides soit une donnée calculable par COSMO-RS¹³⁴, l'inventeur de la méthodologie, Klamt, nous a confirmé ne pas être actuellement en mesure de pouvoir prédire la tension interfaciale dans le cas particulier où l'un des deux milieux du système est l'air, autrement dit la tension de surface.

Kondor *et al.* ont proposé de prédire la tension de surface, à différentes températures, par une méthode de régression non linéaire de type réseau de neurones, en utilisant comme paramètres d'entrée des σ -moments de COSMO-RS.¹⁴¹ Ils exploitent alors le « set de σ -moments de Klamt », un set de cinq σ -moments, revendiqué pour contenir autant d'information que les 15 σ -moments.^{130,133,145} Kondor *et al.* ont utilisé un ensemble de 1275 valeurs de tensions de surface pour construire et valider leur modèle. Une fois ce modèle appliqué à un ensemble de 225 autres valeurs de tension de surface, le coefficient de corrélation résultant est égal à 0,96. Ce modèle a été construit en utilisant un ensemble de 1500 valeurs de tension de surface pour une base de données contenant 188 molécules uniquement. Ainsi, plusieurs valeurs de tensions de surface d'une même molécule, à différentes températures, ont été utilisées. Les estimations fournies peuvent donc être davantage perçues comme des extrapolations à différentes températures que comme de véritables calculs prédictifs, reposant sur la structure moléculaire du liquide. Les prédictions de tensions de surface par

COSMOtherm directement étant très limitées comme expliqué précédemment^{97,135}, nous utiliserons également les σ -moments comme descripteurs d'un réseau de neurones. Une démarche similaire à celle proposée par Kondor *et al.* sera envisagée, i.e. séparation d'une base de données en une base d'apprentissage et une base de test. À la différence de cette étude, toutes les tensions de surface retenues seront des valeurs à 25 °C. Cette approche sera détaillée dans la partie 2.4.3.

2.3 Conclusion sur les prédictions effectuées avec les modèles décrits dans la littérature

Le Tableau 2.4 regroupe l'ensemble des coefficients de détermination obtenus dans les parties 2.1 et 2.2, en utilisant les bases de données constituées dans le premier chapitre et des ensembles d'émollients. Mis à part le cas de la température d'ébullition pour lequel les modèles testés fournissent des résultats globalement satisfaisants, les valeurs résumées dans ce tableau justifient pleinement la recherche d'un nouveau modèle, plus précis, pour l'estimation des viscosités et tensions de surface.

Tableau 2.4 – Récapitulatif des coefficients de détermination obtenus avec les méthodes CG, CSP et par l'approche COSMO-RS pour les trois propriétés physicochimiques étudiées, en utilisant les bases de données explicitées dans le premier chapitre et différents ensembles d'émollients commerciaux.

	Méthodes CG et CSP		COSMO-RS	
	Set de liquides classiques	Set d'émollients commerciaux	Set de liquides classiques	Set d'émollients commerciaux
Température d'ébullition (°C)	0,94 ¹ 0,94 ²	0,78 ¹ 0,79 ²	0,92	0,84
Tension de surface (mN.m ⁻¹)	0,59 ³ 0,67 ⁴ 0,67 ⁵	0,67 ³ 0,57 ⁴ 0,61 ⁵	Pas de calculs possible	
Viscosité (mPa.s)	0,53 ³	0,83 ³	0,35	0,31

¹MG2001 ; ²HSKASG2012 ; ³CMMG2008 ; ⁴Pitzer1995 ; ⁵ZuoStenby1997

2.4 Développement de notre propre modèle : le cas de la tension de surface

Cette partie détaille la construction d'un nouveau modèle prédictif pour estimer les valeurs de tension de surface de nombreux liquides à 25 °C, soit à partir de réseaux de neurones simples, soit à partir des graph machines. Deux modèles ont été construits, l'un basant ces calculs sur le PMC et utilisant les σ -moments calculés par l'approche COSMO-RS comme valeurs d'entrées et l'autre s'appuyant sur les graph machines. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of Chemical Information and Modeling*, dans laquelle est détaillé le développement de ces nouveaux modèles. Leur pouvoir prédictif est comparé à celui obtenu avec des méthodes basées sur les contributions de groupes et le principe des états correspondants, dans le cas de la tension de surface de 23 émoullients commerciaux.¹⁴⁶

2.4.1 Construction d'une base de données

Comme évoqué précédemment, tout calcul par réseau de neurones nécessite une première phase d'apprentissage, réalisée sur une base de données regroupant de nombreuses valeurs de la propriété étudiée. Nous avons ainsi construit une base de données regroupant 269 valeurs de tensions de surface mesurées à 25 °C. Cette base a ensuite été adaptée et enrichie pour en former deux autres : une composée de 300 valeurs de viscosité dynamique mesurées à 25 °C et une contenant 302 valeurs de températures d'ébullition

mesurées sous pression atmosphérique. Ces bases de données qui nous ont également servi à comprendre les relations entre les structures moléculaires et les propriétés physicochimiques sont les mêmes que celles citées dans le premier chapitre. Pour rappel, ces bases ont été construites en respectant les différents points suivants :

- Être représentatif des variations de la tension de surface, de la viscosité et de la température d'ébullition avec la longueur de chaîne, pour les différentes familles considérées. Les valeurs de tension de surface prises en compte varient de 12 à 48 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$, celles de viscosité de 0,23 à 42,5 $\text{mPa}\cdot\text{s}$, et celles de température d'ébullition de 26 à 357 °C (un seul des composés retenus présente une température inférieure (Acétaldéhyde : $T_{\text{eb}} = 21$ °C).
- N'inclure que les atomes constituant les molécules qui nous intéressent : carbone, hydrogène, oxygène et silicium.
- Avoir, pour chaque molécule de la base de données, au moins deux sources bibliographiques indépendantes et cohérentes, de manière à s'assurer de la fiabilité des valeurs retenues.
- N'inclure que des molécules liquides à 25 °C, sous pression atmosphérique.

2.4.2 Sélection du meilleur modèle

Dans toute méthodologie basée sur l'apprentissage automatique des données, une phase de sélection du modèle est primordiale. Cette étape permet de trouver la meilleure complexité du modèle, c'est-à-dire celle permettant la meilleure généralisation. Autrement dit, cette complexité permet d'obtenir les prédictions les plus précises par rapport aux valeurs expérimentales pour des molécules tests non incluses dans la base d'apprentissage. Cette aptitude à généraliser dépend du nombre de neurones cachés du PMC. En effet, un réseau de neurones contenant trop de neurones cachés i.e. un nombre important de paramètres variables, va permettre un apprentissage très précis mais montrer des difficultés à généraliser avec des molécules inconnues, extérieures à la base d'apprentissage. À l'inverse, un nombre trop faible de neurones cachés conduira à un apprentissage peu fiable et donc à une généralisation peu satisfaisante : ce phénomène est couramment appelé le dilemme biais-variance en modélisation statistique et en apprentissage automatique.

Pour l'étape de sélection de la meilleure architecture, la base de données de 269 molécules a été divisée en deux :

- Une base d'apprentissage composée de 244 molécules.
- Une base de test contenant 25 molécules.

Les 25 molécules sont choisies parmi les 269 composés de la manière suivante (Figure 2.15) :

- Avoir, au sein de chaque famille chimique, une distribution des molécules aussi similaire que possible dans la base d'apprentissage et la base de test.
- Avoir une distribution des tensions de surface aussi uniforme que possible parmi toutes les valeurs de tensions de surface.

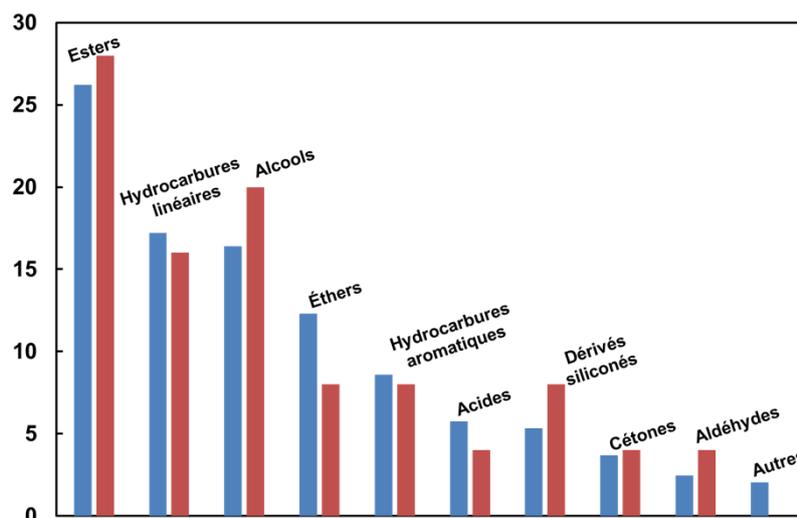


Figure 2.15 – Distribution des molécules (en pourcentages) au sein des différentes familles chimiques pour la base d'apprentissage (en bleu à gauche) et pour la base de test (en rouge à droite).

La sélection des modèles est réalisée en calculant le score de leave-one-out virtuel (LOOV), dont la définition est détaillée dans la partie 2.4.3, pour chaque modèle à la fin de l'apprentissage sur l'ensemble des 244 molécules. Une fois le meilleur modèle sélectionné comme expliqué dans la partie 2.4.3, celui-ci est évalué en utilisant la base des 25 molécules.

2.4.3 Estimation des tensions de surface par réseau de neurones (PMC)

Cette partie traite de la conception et la validation du PMC pour estimer les tensions de surface des 269 molécules de la base de données. Les descripteurs σ -moments sont utilisés comme variables d'entrée. Ces descripteurs ont déjà fait l'objet d'une étude, par Kondor *et al.*, qui ont estimé les tensions de surface de leurs composés à l'aide d'un PMC, à partir des cinq σ -moments de COSMO-RS suivants : M_0 , M_2 , M_3 , M_{acc} and M_{don} .¹⁴¹ Dans notre cas, nous avons également montré que ces descripteurs étaient les plus pertinents. Pour cette méthode, la base de données des 269 liquides est constituée des valeurs des cinq σ -moments et des valeurs expérimentales de la tension de surface de chaque molécule. Ces σ -moments sont calculés à l'aide du logiciel COSMOtherm, comme expliqué dans la partie 1.3.

La sélection du meilleur modèle a été réalisée en augmentant au fur et à mesure la complexité du PMC utilisé, c'est-à-dire le nombre de ses neurones cachés. Pour chaque complexité, 100 apprentissages ont été effectués avec à chaque fois un tirage aléatoire de leurs poids initiaux. En fin d'apprentissage, l'erreur quadratique moyenne sur l'apprentissage (EQMA) et le score de leave-one-out virtuel (LOOV) sont calculés selon les équations (2.10) et (2.11) :

$$EQMA = \sqrt{\frac{J(\theta_m)}{N_T}} \quad (2.10)$$

Avec $J(\theta)$: la somme des erreurs au carré (équation 2.8)

θ_m : le vecteur de paramètres du modèle en fin d'apprentissage

N_T : le nombre de molécules dans l'ensemble d'apprentissage (244)

$$Score\ LOOV = \sqrt{\frac{1}{N_T} \sum_{i=1}^{N_T} [y_i - g_i(\theta_m^{-i})]^2} \quad (2.11)$$

Avec y_i : la tension de surface expérimentale pour la molécule i

$g_i(\theta_m^{-i})$: la tension de surface de la molécule i estimée par le modèle si cette molécule i avait été retirée de la base d'apprentissage, c'est-à-dire estimée en utilisant un modèle ayant appris avec toutes les molécules de la base d'apprentissage excepté la molécule i .

L'erreur quadratique moyenne renseigne sur le qualité de l'apprentissage, tandis que le score de LOOV fournit une estimation non biaisée de la capacité du modèle à généraliser.¹⁴⁷ La méthode du LOOV est un calcul qui permet d'approcher l'estimation de la valeur de la tension de surface qui serait faite par le modèle pour toutes les molécules de la base, si elles en étaient ôtées à tour de rôle. Elle se substitue ainsi avantageusement à la méthode du Leave-One-Out, très consommatrice en ressources. Une fois les 100 apprentissages effectués, les dix ayant les plus petits scores de LOOV sont retenus afin d'évaluer le pouvoir prédictif de la complexité choisie. Les résultats correspondants sont rassemblés dans le Tableau 2.5 pour un nombre de neurones cachés variant de 4 à 13, c'est à dire pour un nombre de paramètres (poids) allant de 29 à 92.

La troisième ligne du Tableau 2.5 donne l'erreur quadratique moyenne sur l'apprentissage (EQMA) la plus faible calculée pour les 244 molécules de la base pour chaque complexité. Cela correspond au tirage qui a conduit au meilleur apprentissage. Ces erreurs diminuent logiquement quand la complexité du modèle augmente, un nombre plus important de neurones permettant un apprentissage plus poussé. Concernant la moyenne du score de LOOV des dix apprentissages retenus (quatrième ligne), il diminue dans un premier temps, avant d'atteindre un minimum pour le modèle à 78 paramètres (PMC avec 11 neurones cachés), puis augmente ensuite. Cette observation illustre bien le phénomène du dilemme biais-variance expliqué dans la partie 2.4.2. La différence entre les moyennes des scores de LOOV des modèles à 71 et 78 paramètres étant très faible, le PMC à dix neurones cachés (71 paramètres) est choisi car il est conseillé, dans un tel cas, de sélectionner le modèle le plus parcimonieux, c'est-à-dire le moins complexe. Les modèles avec moins de quatre neurones cachés ne sont pas présentés dans le Tableau 2.5 car ils donnent des erreurs plus importantes.

Tableau 2.5 – Estimation de la tension de surface par réseau de neurones, à partir des σ -moments de COSMO-RS. Estimation de la qualité de l'apprentissage et de l'aptitude à généraliser pour des complexités croissantes du PMC.

Nombre de paramètres	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92
Nombre de neurones cachés	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
EQMA	2,55	2,41	2,22	1,94	1,75	1,66	1,46	1,28	1,25	1,13
Score de LOOV moyen	3,54	3,29	3,17	2,98	2,96	2,83	2,72	2,71	2,71	2,74

Sur la Figure 2.16 sont portées les valeurs estimées par le modèle à dix neurones cachés en fonction des valeurs expérimentales pour les 244 molécules de la base d'apprentissage et les 25 molécules de la base de test. Les erreurs quadratiques moyennes calculées pour ces ensembles sont de 1,91 et 3,60 mN.m⁻¹ respectivement, et les coefficients de détermination

R^2 des droites de régression représentées en pointillé sont égaux à 0,89 et 0,76 respectivement. Nous remarquons sur ce graphe que les valeurs estimées pour les molécules de la base de test sont satisfaisantes dans la zone centrale de l'intervalle de tensions de surface étudié, puisque les points sont bien regroupés autour de la droite de régression. En revanche, pour les exemples dont les tensions de surface se situent près des extrémités de l'intervalle d'étude, les calculs donnent des résultats beaucoup moins bons, ce qui explique la faible valeur du coefficient de détermination calculé dans le cas de la base de test.

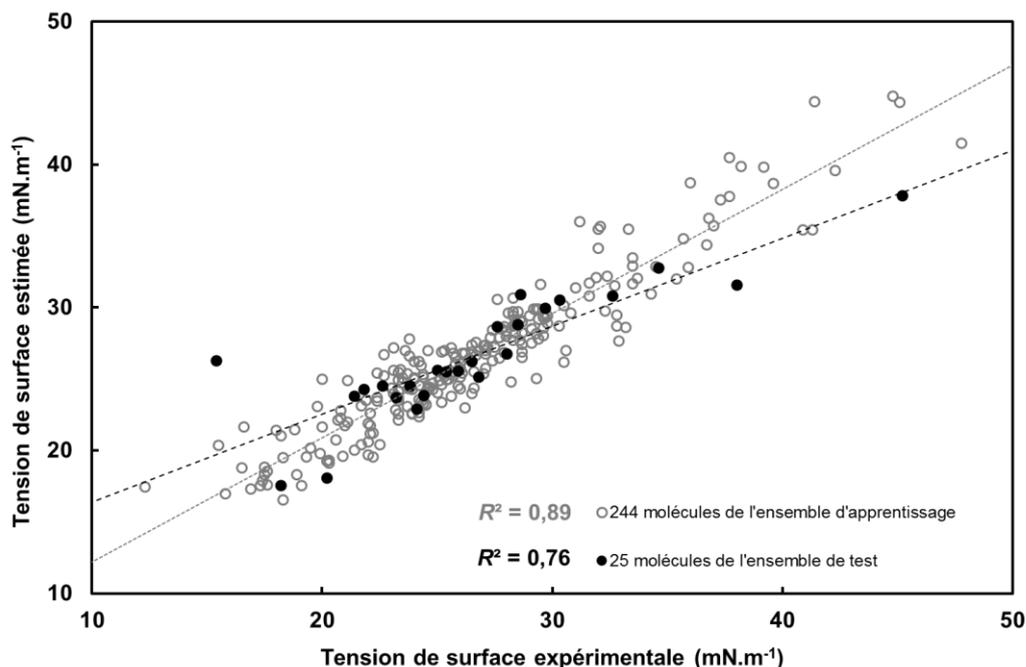


Figure 2.16 – Tensions de surface estimées par le réseau de neurones à dix neurones cachés à partir des σ -moments de COSMO-RS en fonction des tensions de surface expérimentales pour les 244 molécules de la base d'apprentissage (cercles gris) et pour les 25 molécules de la base de test (disques noirs). Les lignes grise et noire en pointillé correspondent aux droites de régression pour les ensembles d'apprentissage (244 molécules) et de test (25 molécules) respectivement.

2.4.4 Estimation des tensions de surface par les graph machines

De manière similaire à ce qui a été expliqué dans la partie 2.4.3, nous allons maintenant discuter de la conception et de la validation de l'architecture des graph machines pour estimer les tensions de surface des 269 molécules de la base de données. Pour cette méthode, la base de données utilisée contient les codes SMILES de toutes les molécules et les valeurs expérimentales des tensions de surface.

La sélection du modèle est similaire à celle déployée pour les réseaux de neurones de la partie précédente. Des séries de 100 apprentissages sont effectués pour des modèles de complexité croissante, ce qui correspond là aussi à augmenter le nombre de neurones cachés de la fonction de nœud. À la fin de chaque série, l'erreur quadratique moyenne d'apprentissage est calculée ainsi que les scores de LOOV, puis les dix modèles parmi les 100 ayant les scores de LOOV les plus bas sont retenus.

La troisième ligne du Tableau 2.6 présente les erreurs quadratiques moyennes d'apprentissage obtenues pour les 244 molécules de la base d'apprentissage dans le cas des modèles les plus performants à complexité croissante (EQMA le plus faible parmi les 100 obtenus). Ces EQMA diminuent continûment quand la complexité augmente, tandis que la

valeur moyenne du score de LOOV pour les dix modèles retenus (quatrième ligne du tableau) passe par un minimum pour l'architecture comportant 95 paramètres. Ces comportements sont similaires à ceux rapportés dans le Tableau 2.5 pour les réseaux de neurones à descripteurs, mais les valeurs sont ici plus faibles, donc meilleures. En conséquence, le modèle à 95 paramètres, c'est-à-dire celui pour lequel la fonction de nœud comporte sept neurones cachés, est retenu pour les estimations à venir.

Tableau 2.6 – Tensions de surface estimées par les graph machines à partir des codes SMILES des molécules. Estimation de la qualité de l'apprentissage et de l'aptitude à généraliser pour des complexités croissantes des graph machines.

Nombre de paramètres	31	44	59	76	95	116	139	164
Nombre de neurones cachés	3	4	5	6	7	8	9	10
EQMA	1,99	1,33	0,94	0,75	0,49	0,40	0,31	0,18
Score de LOOV moyen	2,77	2,40	2,31	2,05	1,71	1,85	1,90	2,46

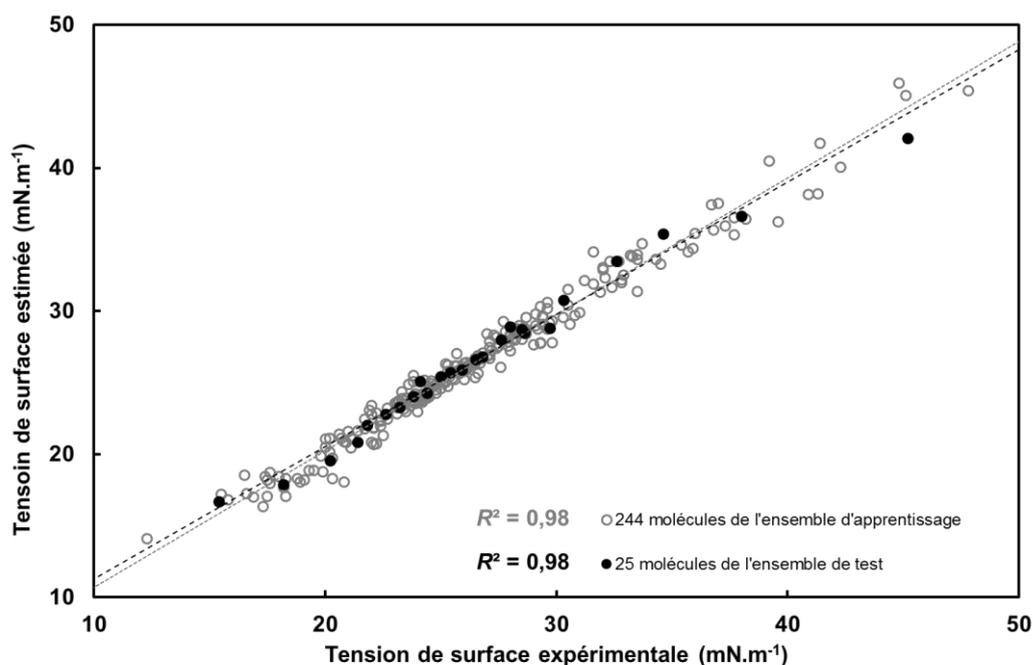


Figure 2.17 – Tensions de surface estimées par les graph machines (fonction de nœud à sept neurones cachés) en fonction des tensions de surface expérimentales pour les 244 molécules de la base d'apprentissage (cercles gris) et pour les 25 molécules de la base de test (disques noirs). Les lignes grise et noire en pointillé correspondent aux droites de régression pour les ensembles d'apprentissage (244 molécules) et de test (25 molécules) respectivement.

La Figure 2.17 montre les corrélations pour les 244 molécules de l'ensemble d'apprentissage et les 25 molécules de l'ensemble de test, entre les valeurs des tensions de surface estimées par les graph machines et les valeurs expérimentales des tensions de surface. Les erreurs quadratiques moyennes calculées sont de 0,9 mN.m⁻¹ pour les deux ensembles, et les coefficients de détermination des droites de régression représentées sont tous les deux égaux à 0,98.

Cette étude nous permet de conclure que les estimations sont meilleures avec le modèle graph machines qu'avec le modèle PMC utilisant les σ -moments. Dans le cas des graph machines, l'erreur sur l'estimation est similaire sur les ensembles d'apprentissage et de test. Elle est également du même ordre de grandeur que l'incertitude expérimentale, d'après les données recensées dans la littérature. Ces deux remarques soulignent que le modèle obtenu est performant, et qu'il conduira à des résultats précis particulièrement pour les valeurs de tension de surface comprises dans l'intervalle 20 – 35 mN.m⁻¹.

2.4.5 Estimation des valeurs de tension de surface des émollients

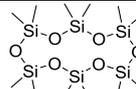
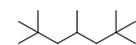
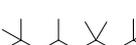
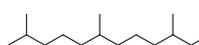
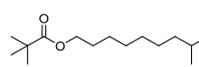
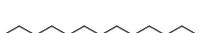
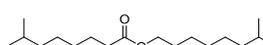
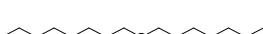
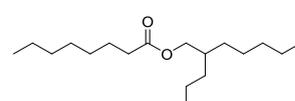
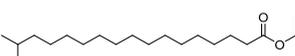
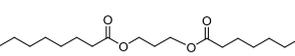
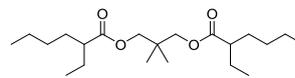
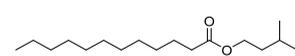
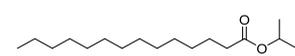
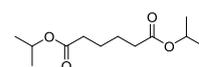
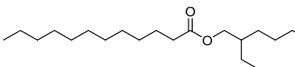
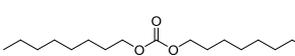
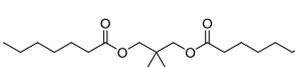
Le modèle précédemment validé peut être testé sur un ensemble de molécules d'intérêt, pour lesquelles les valeurs de tension de surface sont mesurées expérimentalement précisément. Pour tirer profit du maximum d'informations de la littérature, la totalité des 269 molécules est utilisée pour réaliser les apprentissages. Le nouvel ensemble de test est constitué de 23 émollients pour lesquels les valeurs de tension de surface ont été mesurées expérimentalement au laboratoire. En plus de la mise à l'épreuve des systèmes réseaux de neurones et graph machines sélectionnés, les prédictions sont effectuées en parallèle avec les modèles de type contribution de groupes et états correspondants, de manière à comparer les pouvoirs prédictifs de nos modèles à ceux des modèles issus de la littérature. Parmi l'ensemble d'émollients, la plupart des molécules sont polaires. D'après ce que nous avons expliqué dans la partie 2.1, nous nous attendons donc à observer un écart important entre les valeurs expérimentales et les valeurs estimées par la méthode de contribution de groupes. En effet, le modèle de Conte *et al.* contient principalement des petites molécules apolaires,¹¹⁸ qui ne sont pas représentatives des structures chimiques qui nous intéressent. Les résultats obtenus par cette méthode sont reportés dans le Tableau 2.7 mais ne sont pas représentés sur la Figure 2.18.

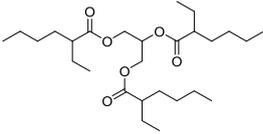
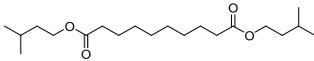
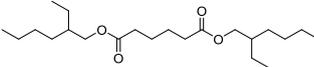
Pour les calculs avec nos modèles, les paramètres adoptés sont les suivants :

- Pour les graph machines, 250 modèles à sept neurones cachés sont entraînés. Les 25 meilleurs apprentissages, présentant les scores de LOOV les plus faibles sont retenus pour le test avec les 23 émollients. Les résultats ont donné une erreur quadratique moyenne en apprentissage de 0,9 mN.m⁻¹.
- Pour le PMC utilisant les σ -moments, 250 modèles à dix neurones cachés ont été entraînés et, de même, les 25 meilleurs apprentissages sont retenus pour les estimations sur l'ensemble des 23 émollients.

Le Tableau 2.7 donne les écarts entre les valeurs mesurées expérimentalement à 25 °C et les valeurs estimées par les quatre modèles suivants : CG, CSP, PMC basé sur les σ -moments de COSMO-RS et graph machines. Comme la méthode CG de Conte *et al.* n'inclut pas de groupe siloxane dans sa base de données, aucune valeur n'a pu être calculée pour la D6 avec cette méthode.

Tableau 2.7 – Écart entre les tensions de surfaces (TS) mesurées expérimentalement à 25 °C et les tensions de surface estimées par les différentes méthodologies pour l'ensemble des 23 émollients commerciaux.

Entrée	Molécule	Structure chimique	TS mes ^a	Écart entre les valeurs estimées et mesurées			
				CG ^b	CSP ^c	σ -mom ^d	GM ^e
1	D6		18,8	-	-3,6	+1,5	+0,6
2	iso-C12		21,6	+4,0	+1,0	0,0	-0,9
3	iso-C16		24,1	+6,4	+3,5	+0,2	0,1
4	n-C12		24,8	+2,5	+1,7	+0,1	-0,2
5	Hémisqualane		24,9	+3,9	+2,3	0,0	+0,3
6	Isodecyl neopentanoate		25,4	-11,5	-1,9	-2,5	-1,7
7	n-C14		26,0	+2,7	+3,0	+0,4	-0,1
8	ININ		26,2	-3,5	+1,4	-3,7	-0,9
9	Dicaprylyl ether		27,1	+0,6	+2,8	+0,8	0,0
10	Propylheptyl caprylate		27,4	-3,5	+1,5	-2,4	-0,6
11	IPIS		27,6	-3,9	+3,3	-2,3	-1,3
12	Propanediol Dicaprylate		27,8	-10,6	-0,5	-6,6	-0,6
13	NPG diethylhexanoate		27,8	-7,6	+2,9	-2,0	+1,0
14	Coco-caprylate		28,3	-4,8	+2,9	-2,2	-0,5
15	IAL		28,3	-1,8	+2,8	-1,6	-0,8
16	IPM		28,3	-1,8	+2,8	-1,3	-0,9
17	DIA		28,7	-3,1	-0,8	-4,2	-0,9
18	2-ethylhexyl cocoate		28,7	-3,4	+3,3	-1,6	-0,5
19	Dicaprylyl carbonate		28,8	-5,6	+1,5	-2,2	-0,2
20	NPG diheptanoate		28,8	-7,4	+0,8	-1,8	+1,9

21	Triethylhexanoïn		28,9	-16,8	+2,5	-5,7	-0,2
22	Disoamyl sebacate		29,3	-7,3	+2,5	-2,4	-1,7
23	Diethylhexyl adipate		29,5	-8,8	+1,9	-2,7	-1,8
Erreur quadratique moyenne ^f				6,7	2,4	2,7	0,9

^aValeurs moyennes sur trois mesures à 25 °C

^bMéthode CMMG 2008 implémentée dans le programme IBSS

^cMéthode ZuoStenby1997 implémentée dans le programme IBSS

^dModèle PMC à dix neurones cachés utilisant cinq σ -moments calculés par COSMOtherm

^eModèle graph machines à sept neurones cachés

^fErreur quadratique moyenne pour les 23 émollents

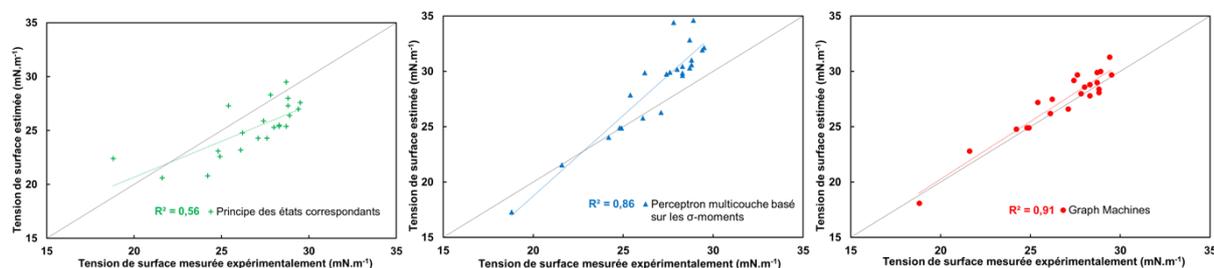


Figure 2.18 – Tensions de surface estimées par les graph machines (disques rouges), par le PMC basé sur cinq σ -moments (triangles bleus), et par la méthode CSP (croix vertes) en fonction des tensions de surface mesurées expérimentalement pour l'ensemble de test composé de 23 émollents commerciaux.

Sachant que la prédiction des tensions de surface est d'autant meilleure que les points représentés sont proches de la diagonale pour chacun des diagrammes proposés, la Figure 2.18 met en évidence une qualité de prédiction similaire entre le PMC et la méthode CSP : dans les deux cas, les points sont relativement éloignés de la diagonale. Bien que ce regroupement autour de la diagonale soit meilleur pour le PMC (Figure 2.18, milieu), la prédiction semble légèrement meilleure avec la méthode CSP, comme le montrent les erreurs quadratiques moyennes calculées, égales à 2,7 et 2,4 respectivement (Tableau 2.7). Ceci laisse alors penser que les informations contenues dans les σ -moments ne sont pas suffisamment pertinentes pour notre étude de prédiction de la tension de surface. Les résultats obtenus avec le PMC semblent par ailleurs moins satisfaisants que ceux obtenus par Kondor *et al.* (détaillés dans la partie 2.2.3).¹⁴¹ Néanmoins, il faut noter que la base de données utilisée pour tester leur modèle (225 valeurs) contient plus d'exemples que le nombre total de molécules utilisées (188). Ainsi, certains des composés se retrouvent inévitablement dans la base d'apprentissage ainsi que dans la base de test. Ceci est le cas pour le composé « dioxyde de carbone » par exemple, pour lequel trois points figurent dans la base d'apprentissage et un point est inclus dans la base de test. Rappelons ici que pour évaluer de manière fiable le pouvoir prédictif d'un modèle de type réseau de neurones, il est essentiel que la base de test contienne des molécules n'ayant pas servi à la phase d'apprentissage.

Finalement, ce sont les graph machines qui fournissent les valeurs estimées les plus proches de celles mesurées expérimentalement, et donc les plus satisfaisantes. Les points sont bien regroupés autour de la droite de régression (ce que traduit la valeur du coefficient de détermination R^2 égale à 0,91) et de la diagonale. Les calculs par les graph machines

n'étant basés que sur la structure bidimensionnelle des molécules, cela permet de s'affranchir d'une étape de sélection des descripteurs les plus pertinents, comme dans le cas des PMC par exemple. Les calculs des σ -moments par exemple sont chronophages et requièrent de générer les conformères stables de toutes les molécules ne figurant pas dans la base de données inhérente au logiciel COSMOtherm. Cette étape de calcul moléculaire peut s'avérer relativement longue, jusqu'à plusieurs jours pour les composés les plus volumineux.

2.5 Extension à d'autres propriétés physicochimiques

2.5.1 Cas de la viscosité

Les modèles explicités dans les parties 2.1.2 et 2.2.2 n'étant pas optimaux pour la viscosité, nous avons décidé d'appliquer les modèles PMC et graph machines à la viscosité.

La base de données utilisée pour la tension de surface a été enrichie pour former une base de 300 liquides à 25 °C. Parmi ces 300 composés, 30 sont choisis comme ensemble de test, les autres servant aux étapes d'apprentissage, comme expliqué précédemment pour le cas de la tension de surface. La sélection des meilleures architectures réseaux de neurones et graph machines s'est faite de la même manière que pour la tension de surface. Nous détaillons ici uniquement la sélection du meilleur modèle graph machines, car il s'agit, comme pour la tension de surface, de l'approche fournissant les meilleures estimations, comme nous le verrons par la suite. Comme expliqué dans la partie 2.4.4, des graph machines de complexité croissante sont entraînées. Pour chaque architecture, 100 apprentissages sont effectués, puis les erreurs quadratiques moyennes (EQMA) et les scores de LOOV sont calculés, d'après les équations (2.10) et (2.11) (Partie 2.4.3) respectivement. Dans chaque cas, les dix tirages parmi les 100 donnant les scores de LOOV les plus bas sont retenus. Le Tableau 2.8 résume les EQMA et les scores de LOOV obtenus pour les complexités croissantes de graph machines.

Tableau 2.8 – Viscosités estimées par les graph machines à partir des codes SMILES des molécules. Estimation de la qualité de l'apprentissage et de l'aptitude à généraliser pour des complexités croissantes des graph machines.

Nombre de paramètres	31	45	61	79	99	121	145	172
Nombre de neurones cachés	3	4	5	6	7	8	9	10
EQMA	0,12	0,10	0,08	0,07	0,05	0,04	0,03	0,02
Score de LOOV moyen	0,15	0,13	0,12	0,11	0,10	0,10	0,11	0,13

Comme dans le cas des tensions de surface, le score de LOOV atteint un minimum pour sept et huit neurones cachés. Nous retenons alors le modèle le plus parcimonieux, c'est-à-dire le moins complexe, soit celui pour lequel la fonction de nœud contient sept neurones cachés. La Figure 2.19 montre les corrélations obtenues entre les valeurs estimées avec les graph machines et les valeurs expérimentales, exprimées sous forme de leur logarithme décimal, pour les 270 molécules de l'ensemble d'apprentissage et les 30 molécules de l'ensemble de test. Les coefficients de détermination R^2 des droites de régression sont respectivement égaux à 0,99 et 0,98 pour ces deux ensembles, montrant bien la pertinence de l'architecture retenue.

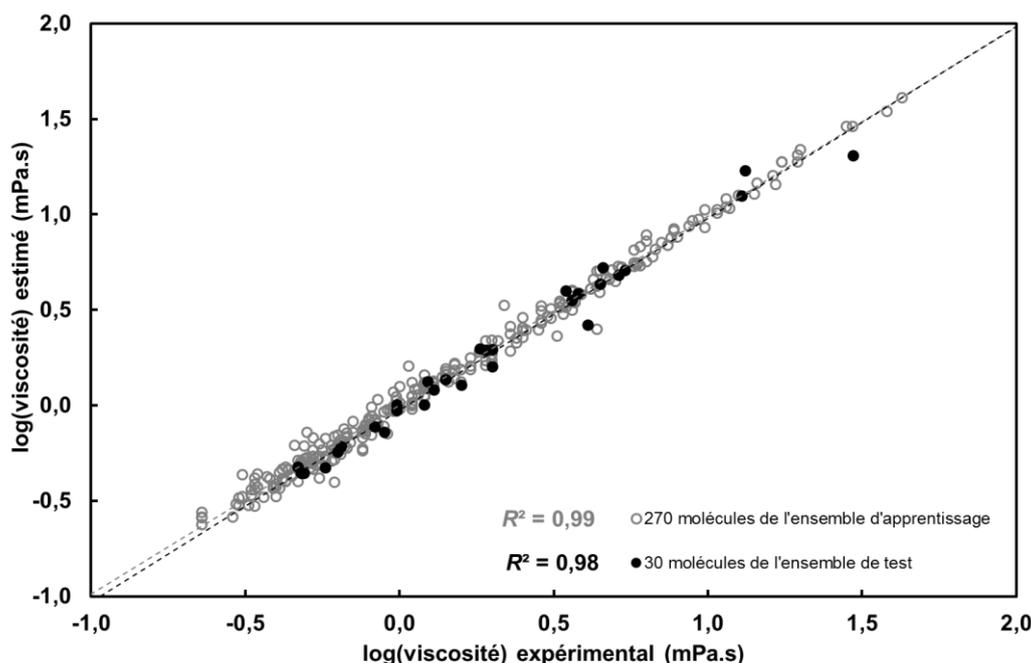


Figure 2.19 – $\log(\text{viscosité})$ estimés par les graph machines (fonction de nœud à sept neurones cachés) à partir des codes SMILES des molécules en fonction de $\log(\text{viscosité})$ expérimentaux pour les 270 molécules de la base d'apprentissage (cercles gris) et pour les 30 molécules de la base de test (disques noirs). Les lignes grise et noire en pointillé correspondent aux droites de régression pour les ensembles d'apprentissage (270 molécules) et de test (30 molécules) respectivement.

En utilisant maintenant les 300 molécules pour les étapes d'apprentissage, les viscosités de 22 émoullissants sont estimées et comparées aux valeurs mesurées expérimentalement, afin de valider le pouvoir prédictif du modèle. Comme pour les tensions de surface, le Tableau 2.9 donne les écarts entre les valeurs mesurées expérimentalement à 25 °C et les valeurs estimées à l'aide des quatre modèles suivants : CG, COSMO-RS, PMC basé sur les σ -moments de COSMO-RS et graph machines. À nouveau, comme la méthode CG de Conte *et al.* n'inclut pas de groupe siloxane dans sa base de données d'apprentissage, aucune valeur n'a pu être calculée pour la D6 avec cette méthode. Par ailleurs, aucune valeur n'a pu être mesurée expérimentalement pour la triéthylhexanoïne et celle-ci n'est donc pas discutée ici.

Tableau 2.9 – Écart entre les viscosités (*visco*) mesurées expérimentalement à 25 °C et les viscosités estimées par les différentes méthodologies pour les 22 émoullissants commerciaux.

Entrée	Molécule	Structure chimique	Visco mes ^a	Écart entre les valeurs estimées et mesurées			
				CG ^b	COSMO-RS ^c	σ -mom ^d	GM ^e
1	iso-C12		1,0	-0,4	+0,0	+0,2	+0,0
2	n-C12		1,4	+0,3	-0,1	+0,0	+0,0
3	n-C14		2,0	+0,4	-0,5	-0,2	+0,0
4	Hemisqualane		2,3	+0,9	-0,4	+0,3	+0,1
5	Dicaprylyl ether		3,0	-0,7	-2,3	-0,9	+0,4

Chapitre 2 : Conception raisonnée d'émollients candidats

Développement de modèles prédictifs pour optimiser les propriétés physicochimiques

6	iso-C16		3,2	-0,5	+0,9	+1,6	+0,2
7	Isodecyl neopentanoate		3,4	+2,5	-1,5	+0,6	+0,5
8	DIA		3,5	+0,7	-76,0	-0,2	+0,3
9	Coco-caprylate		4,2	-6,5	-26,7	-5,1	-1,7
10	Propylheptyl caprylate		4,3	-1,8	-5,7	-1,2	-1,8
11	IAL		4,3	-0,7	-8,7	-0,9	-0,5
12	IPM		4,4	-0,6	-9,3	-0,5	-0,7
13	ININ		5,4	-0,1	-11,5	-0,1	+0,5
14	2-ethylhexyl cocoate		6,1	-3,3	-12,4	-1,9	-0,6
15	Dicaprylyl carbonate		6,1	-3,8	-14,7	-1,8	0,2
16	D6		6,9	-	+1,1	+3,1	+1,9
17	NPG diheptanoate		7,4	-10,5	-15,6	-2,1	-0,3
18	Propanediol Dicaprylate		7,9	-8,0	-34,8	-3,2	+2,4
19	IPIS		8,5	-1,9	-23,7	-0,4	-0,2
20	Disoamyl sebacate		9,8	-5,6	-44,4	-0,1	-0,9
21	Diethylhexyl adipate		10,6	-12,3	-57,8	-1,3	-0,8
22	NPG diethylhexanoate		11,0	-4,9	-8,3	+1,9	+2,9
Erreur quadratique moyenne ^f				4,7	25,8	1,8	1,1

^aValeurs moyennes sur trois mesures à 25 °C

^bMéthode CMMG 2008 implémentée dans le programme IBSS

^cLogiciel COSMOtherm X17

^dModèle PMC à dix neurones cachés, utilisant cinq σ -moments calculés par COSMOtherm

^eModèle graph machines à sept neurones cachés

^fErreur quadratique moyenne pour les 22 émoullients

Les graphes de la Figure 2.20 montrent les corrélations entre les valeurs estimées par les différents modèles et les valeurs mesurées expérimentalement pour la viscosité. Les valeurs estimées par les deux modèles développés sont comparées à celles calculées par contribution de groupes et par l'approche COSMO-RS. Comme expliqué précédemment, ces modèles (GC et COSMO-RS) ne fournissent pas des estimations satisfaisantes. De même que dans le cas de la tension de surface, les calculs par graph machines offrent les meilleures estimations. Les points sont bien répartis autour de la droite de régression et de la diagonale, se traduisant par un coefficient de détermination égal à 0,85 et une erreur quadratique

moyenne de 1,1 mPa.s.

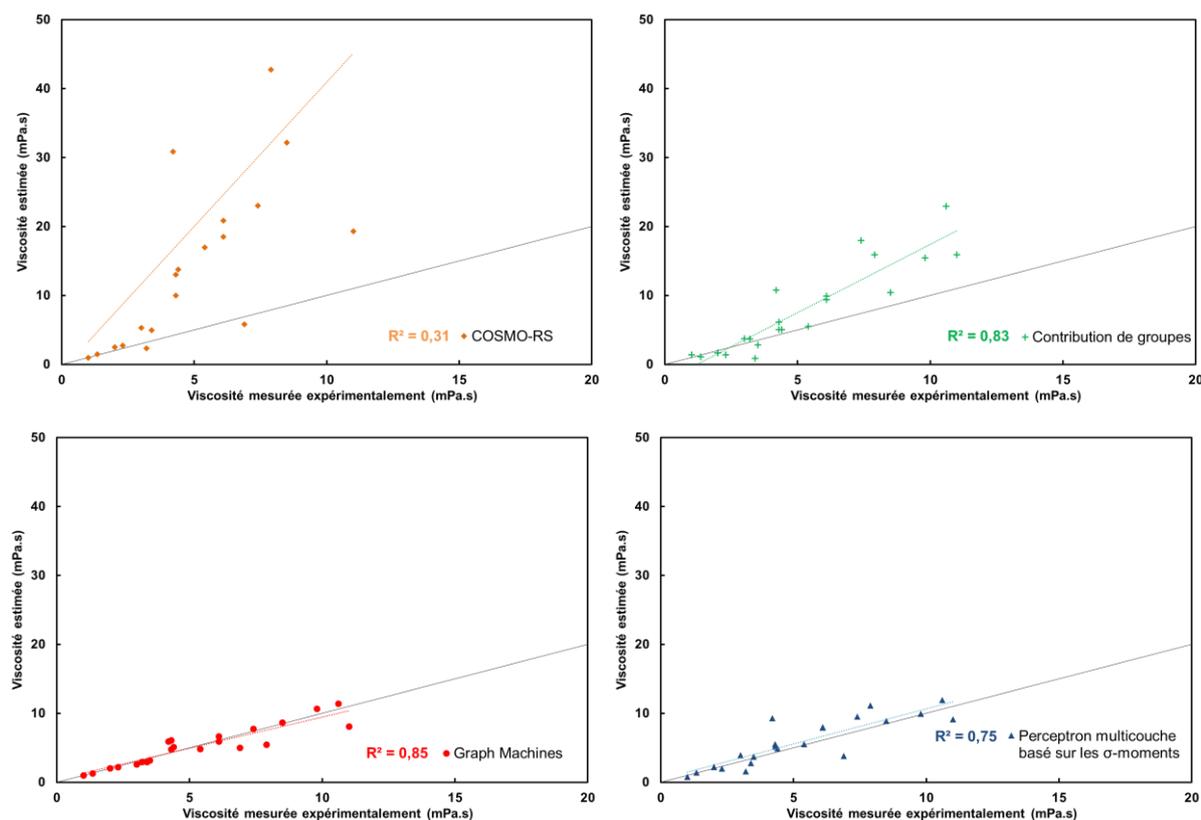


Figure 2.20 – Viscosités estimées par les graph machines (cercles rouges), par le PMC basé sur cinq σ -moments (triangles bleus), par contribution de groupes (croix vertes) et par COSMO-RS (losanges oranges) en fonction des viscosités mesurées expérimentalement pour l'ensemble de test composé de 22 émoullients commerciaux.

2.5.2 Cas de la température d'ébullition

Bien que les modèles décrits dans les parties 2.1.1 et 2.2.1 soient satisfaisants pour estimer les températures d'ébullition, nous avons voulu mettre à l'épreuve le modèle graph machines pour estimer cette propriété physicochimique également. Nous ne détaillons ici que brièvement la phase de sélection du meilleur modèle, qui a été faite de la même manière que pour la tension de surface et la viscosité. Le Tableau 2.10 justifie le choix de l'architecture à sept neurones cachés (score de LOOV le plus bas sur les dix modèles retenus sur les 100 entraînés).

Tableau 2.10 – Températures d'ébullition estimées par les graph machines à partir des codes SMILES des molécules. Estimation de la qualité de l'apprentissage et de l'aptitude à généraliser pour des complexités croissantes des graph machines.

Nombre de paramètres	31	44	59	76	95	116	139	164
Nombre de neurones cachés	3	4	5	6	7	8	9	10
EQMA	13,0	10,1	8,4	6,6	5,0	4,2	3,1	2,3
Score de LOOV moyen	15,6	14,2	13,9	12,6	10,9	11,5	13,5	14,5

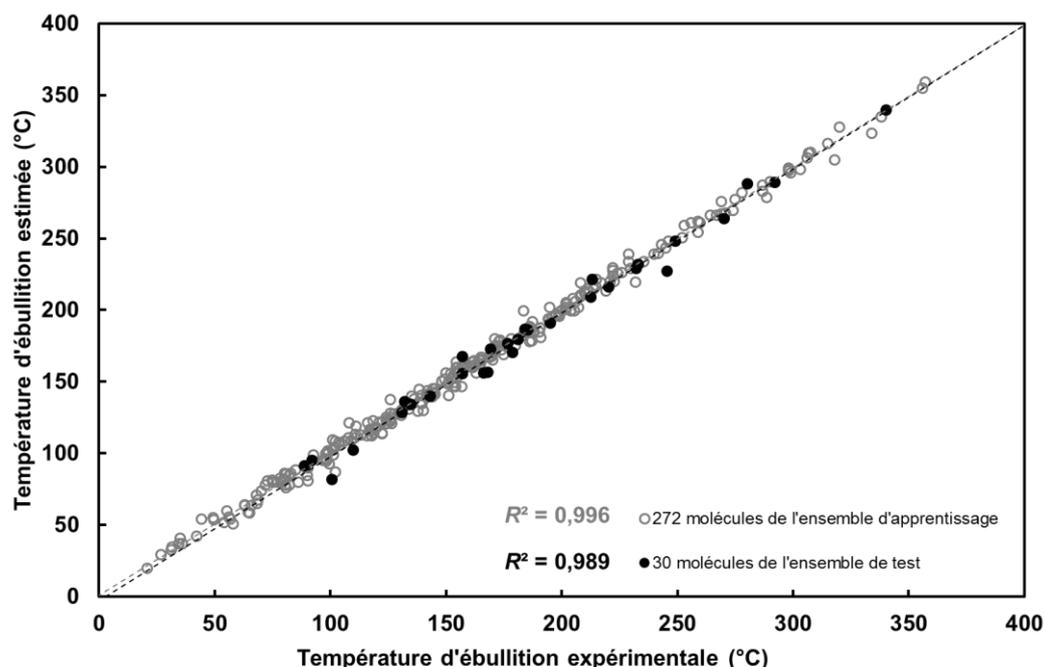


Figure 2.21 – Températures d'ébullition estimées par les graph machines (fonction de nœud à sept neurones cachés) à partir des codes SMILES des molécules en fonction des températures d'ébullition expérimentales pour les 272 molécules de la base d'apprentissage (cercles gris) et pour les 30 molécules de la base de test (disques noirs). Les lignes grise et noire en pointillé correspondent aux droites de régression pour les ensembles d'apprentissage (272 molécules) et de test (30 molécules) respectivement.

Les coefficients de détermination R^2 des droites de régression obtenues pour les ensembles d'apprentissage et de test (Figure 2.21) sont encore meilleurs que ceux calculés pour les deux propriétés précédemment étudiées, confirmant que la température d'ébullition est plus facile à prédire que la tension de surface et la viscosité. Nous avons déjà tiré cette conclusion en examinant de près les pouvoirs prédictifs des modèles de type contribution de groupes et de COSMO-RS. Ainsi, nous ne détaillons pas ici la comparaison des différentes méthodologies. Dans la suite de ce chapitre, les valeurs de tension de surface, viscosité et température d'ébullition calculées par les graph machines seront retenues.

3 Vers un tri automatisé des structures générées virtuellement

Une fois les propriétés physicochimiques de nombreuses molécules virtuelles estimées, il est nécessaire de les trier et de les classer afin de ne garder que les plus prometteuses. En effet, parmi toutes les structures générées virtuellement, très peu sont finalement mises en avant car pour un nombre trop important de composés, il devient difficile de les trier « à la main » pour faire ressortir les meilleures. Avoir recours à un système de tri automatique capable d'identifier rapidement les structures répondant au mieux à l'ensemble des propriétés du cahier des charges s'avère être un outil précieux. Afin de trouver le meilleur compromis, la notion de fonction de désirabilité a été utilisée.

3.1 Fonctions de désirabilité partielle

Pour chaque propriété physicochimique, une fonction de désirabilité partielle d peut être définie. Cette fonction permet d'attribuer une note, variant de 0 à 1, pour chaque propriété. Cette note indique si la propriété satisfait ou non le cahier des charges. Cette fonction d est construite de la manière suivante pour la tension de surface, la viscosité et la température d'ébullition :

- Pour toute valeur p satisfaisant pleinement le cahier des charges, $d = 1$
- Pour toute valeur p exclue du cahier des charges, donc non satisfaisante pour l'application recherchée, $d = 0$
- Entre ces deux extrémités, d prend la forme d'une fonction exponentielle, de manière à ce que plus p se rapproche de la valeur satisfaisant le cahier des charges, plus d tend vers la valeur unité. La fonction f entre 0 et 1 s'écrit selon l'équation (2.12).^{142,148}

$$d(x) = \exp \left[\ln(\text{Val}) * \left(\frac{p - x}{\text{Tol}} \right)^2 \right] \quad (2.12)$$

Afin de faire ressortir les meilleurs candidats, l'objectif de ces fonctions de désirabilité est d'être le plus discriminant possible parmi les composés générés virtuellement. L'utilisation de la fonction exponentielle rend alors possible cette discrimination car elle permet de s'éloigner rapidement de la note maximale lorsque p s'écarte du cahier des charges. Mais l'objectif est double et il s'agit aussi de pouvoir ordonner les nombreuses molécules virtuelles en fonction des trois grandeurs physicochimiques d'intérêt. La notation ne doit donc pas être trop stricte afin d'éviter que la plupart des molécules qui ne répondent pas exactement au cahier des charges se voient attribuer des notes nulles. Ainsi nous nous autoriserons à avoir des valeurs de d non nulles même en dehors des zones acceptables du cahier des charges. Parmi les émollients benchmarks, nous avons fait en sorte que leurs notes s'étalent entre 0 et 1. Cela permet d'éviter que ceux qui ne respectent pas parfaitement le cahier des charges aient des valeurs de désirabilité partielle nulle. Par ailleurs, les 30 émollients choisis dans le premier chapitre sont de nature chimique et topologique variées, et certains seulement sont revendiqués comme « D5-like ». Ainsi, tous ne doivent pas non plus se voir attribuer une note $d = 1$. La flexibilité des fonctions f est d'autre part apportée par les valeurs Val et Tol de l'équation (2.12).

Les Figure 2.22, Figure 2.23 et Figure 2.24 montrent les fonctions de désirabilités partielles pour les trois propriétés physicochimiques étudiées.

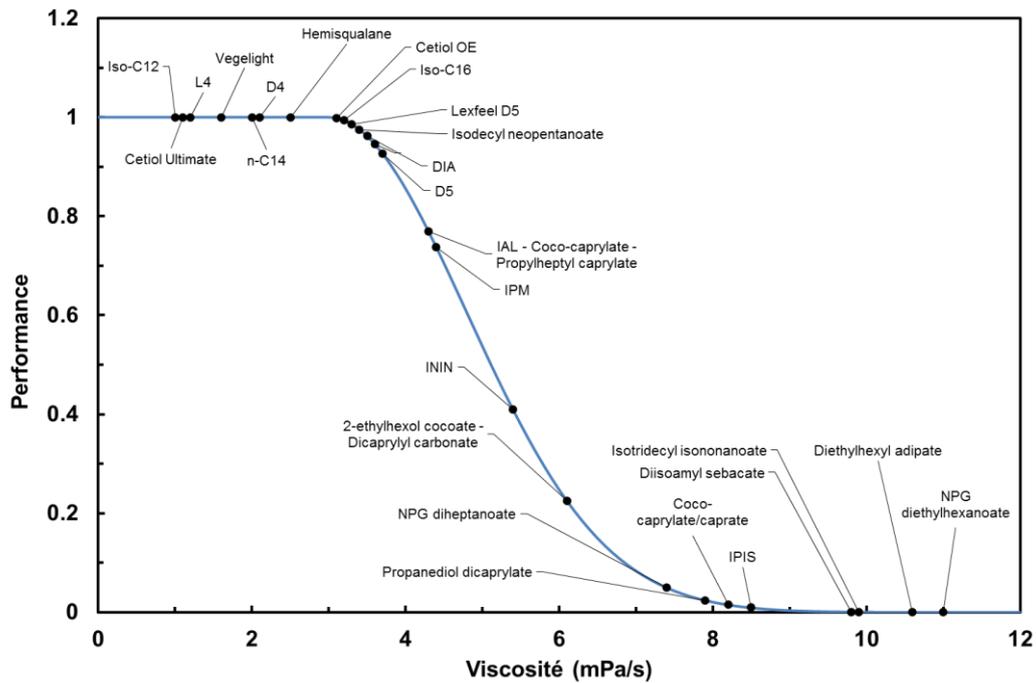


Figure 2.22 – Fonction de désirabilité choisie pour la viscosité et positionnement des 30 émollients benchmarks.

Dans le cas de la viscosité, de nombreux émollients commerciaux étant moins visqueux que la D5, nous avons attribuer à cette dernière une valeur légèrement inférieure à 1 ($d = 0,93$).

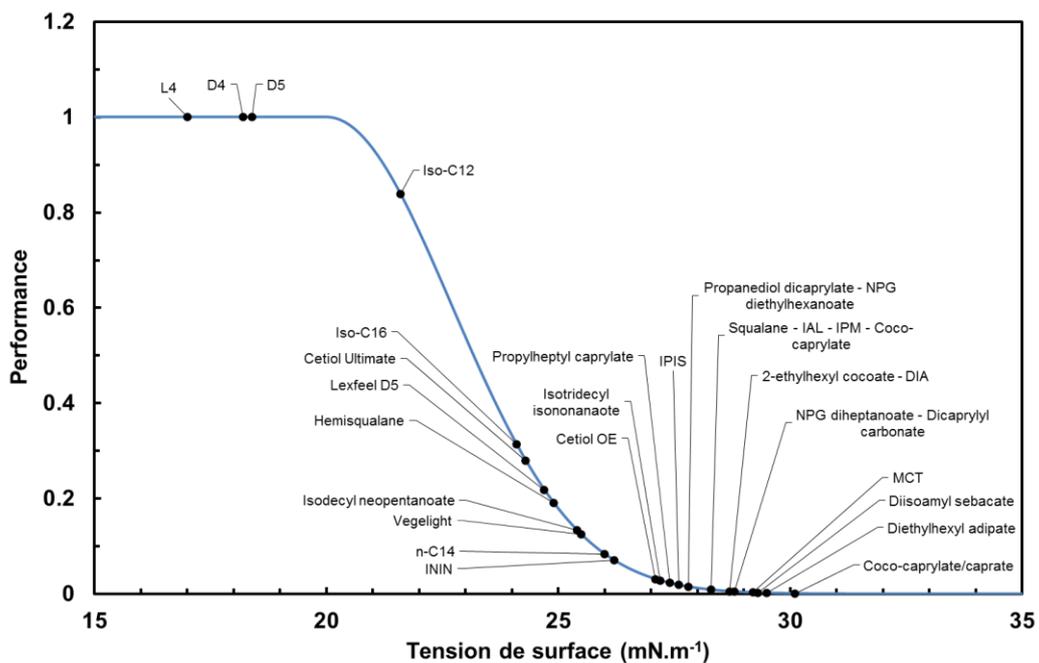


Figure 2.23 – Fonction de désirabilité choisie pour la tension de surface et positionnement des 30 émollients benchmarks.

L'écart de tension de surface entre les silicones et les meilleurs émollients carbonés vendus en remplacement de la D5 étant d'environ 5 mN.m^{-1} , les meilleurs benchmarks sans atome de silicium n'ont pas tous une note égale à 1.

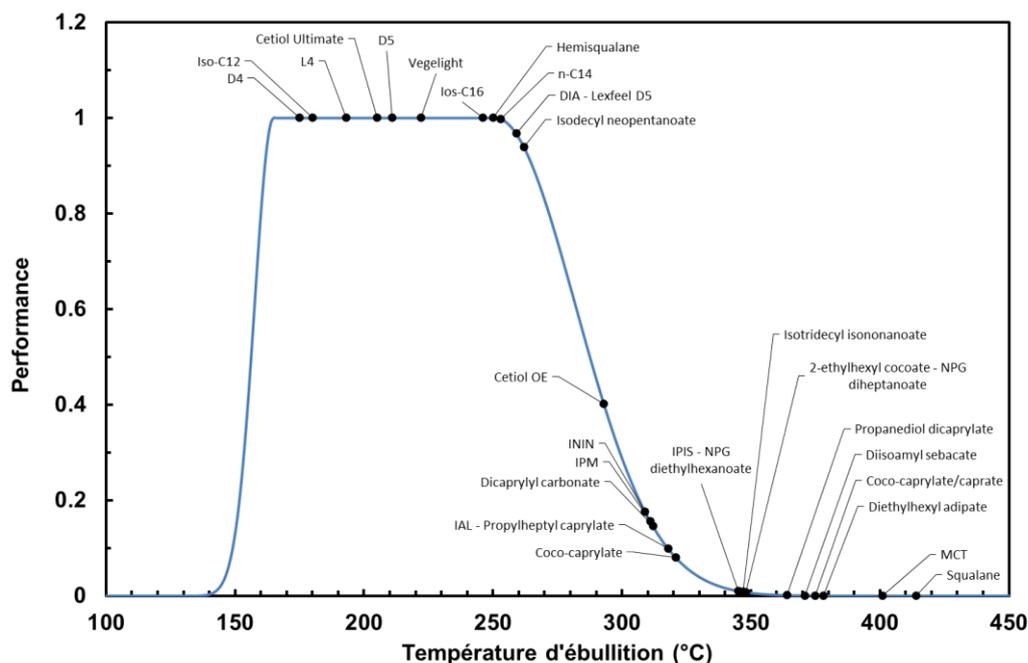


Figure 2.24 – Fonction de désirabilité choisie pour la température d'ébullition et positionnement des 30 émollients benchmarks.

La valeur de température d'ébullition spécifiée dans le cahier des charges est de 250 °C, afin de ne pas sélectionner de candidats trop volatils et donc susceptibles d'avoir une odeur. Néanmoins plusieurs benchmarks dont les silicones et quelques alcanes ont des températures d'ébullition inférieures à 250 °C. Ainsi, nous attribuons une note $d = 1$ pour des structures dont les points d'ébullition sont inférieurs à 250 °C. Comme expliqué dans le chapitre 1, une hypothèse possible pour expliquer l'absence d'odeur pour ces alcanes volatils pourrait être leur caractère apolaire, défavorisant leur solubilisation dans le mucus nasal ainsi que leur interaction avec les récepteurs olfactifs. La limite inférieure de la zone $d = 1$ est fixée à $T_{eb}(D4) - 10\text{ °C}$ soit 165 °C, afin d'inclure la D4, historiquement utilisée comme émollient avant son remplacement par la D5.

Les courbes représentées sur les Figure 2.22, Figure 2.23 et Figure 2.24, et reflétant le cahier de charges défini dans le premier chapitre, permettent une bonne discrimination des émollients commerciaux étudiés. En effet, seuls les émollients revendiqués comme « D5-like » ont leurs trois désirabilités partielles égales ou quasiment égales à 1.

Si nos trois modèles de désirabilité partielle fournissent une bonne différenciation des émollients commerciaux, alors la discrimination des nombreuses molécules virtuelles devrait *a fortiori* être également satisfaisante et permettre de mettre en lumière les structures les plus prometteuses.

3.2 Fonction de désirabilité totale

Après avoir jugé individuellement chacune des propriétés physicochimiques comme satisfaisante ou non, une fonction de désirabilité totale D permet d'optimiser simultanément les trois propriétés. Compte tenu de la définition des fonctions d , cette fonction D varie de 0 à 1 et nous permet de mettre en évidence les molécules candidates les plus prometteuses d'un point de vue physicochimique : celles-ci présentent une fonction de désirabilité totale D proche de 1. D se définit comme la moyenne géométrique des fonctions de désirabilité partielle, selon

l'équation (2.13).¹⁴⁹

$$D = \sqrt[3]{d_{\eta} * d_{\sigma} * d_{BP}} \quad (2.13)$$

Ainsi, le meilleur candidat ($D = 1$) aura des valeurs optimales pour chaque propriété physicochimique : $D = 1$ si $d_{\eta} = d_{\sigma} = d_{BP} = 1$. D'autre part, si un candidat ne répond pas au cahier des charges pour l'une des trois propriétés, il sera directement éliminé ($D = 0$ si d_{η} , d_{σ} ou $d_{BP} = 0$).

Il est également possible d'allouer un poids plus important à l'une des propriétés physicochimiques, jugée comme plus pertinente au vu de l'application recherchée. Dans notre cas, nous accordons un poids plus important à la viscosité, propriété influençant majoritairement l'étalement des émollients à la surface cutanée, comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 1. Ainsi, l'expression utilisée pour D est donnée par l'équation (2.14).

$$D = \sqrt[6]{d_{\eta}^3 * d_{\sigma}^2 * d_{BP}} \quad (2.14)$$

Bien que cet outil facilite le tri pour un large ensemble d'émollients candidats générés virtuellement, il ne tient compte que des propriétés physicochimiques des molécules, qui ne gouvernent qu'une partie des propriétés sensorielles recherchées. Effectivement, nous verrons par la suite que d'autres critères importants, non inclus dans cette fonction de désirabilité, sont à prendre en compte. Il s'agit notamment du prix des matières premières, de la faisabilité à l'échelle industrielle et donc des voies de synthèse, de la biodégradabilité, de la propriété intellectuelle et de l'odeur. Une fonction de désirabilité aurait pu être définie pour l'odeur, en donnant les notes de 0 et 1 pour les molécules odorantes et inodores respectivement. Néanmoins, comme nous l'avons expliqué dans le chapitre 1, l'odeur est une propriété difficile à prédire et il est nécessaire de synthétiser *in vitro* une molécule afin de juger son odeur.⁶⁷ Inclure une fonction de désirabilité pour l'odeur va donc à l'encontre de l'approche bottom-up ici mise en avant, visant à estimer les propriétés avant de synthétiser *in vitro* les molécules.

3.3 Application de la fonction de désirabilité aux émollients benchmarks

Dans un premier temps, nous avons appliqué les fonctions de désirabilité aux 30 émollients benchmarks présentés dans le chapitre 1. Les valeurs utilisées sont donc ici les valeurs expérimentales mesurées au laboratoire pour chacune des trois propriétés physicochimiques (données dans le chapitre 1). Nous avons testé plusieurs paramètres pour la fonction D , en faisant varier les puissances respectives de chaque désirabilité partielle d . La fonction D a alors été calculée dans les différents cas suivants :

- $\alpha = \beta = \gamma = 1$
- $\alpha = 2$ et $\beta = \gamma = 1$
- $\beta = 2$ et $\alpha = \gamma = 1$
- $\alpha = 3$; $\beta = 2$ et $\gamma = 1$

Avec α , β et γ représentant les puissances auxquelles sont élevées la viscosité, la tension de surface et la température d'ébullition respectivement.

Le classement des 30 émollients, par désirabilité décroissante, ayant donné des résultats très similaires dans les quatre cas, nous présentons ici uniquement ceux obtenus lorsque $\alpha = 3$; $\beta = 2$ et $\gamma = 1$, pour les raisons qui ont été évoquées précédemment. Le Tableau

2.11 donne les désirabilités partielles et totale calculées pour les 30 émollients commerciaux.

Tableau 2.11 – Valeurs de tension de surface (TS), viscosité, température d'ébullition (T_{eb}), désirabilités partielles (d) et totale (D) pour les 30 émollients commerciaux benchmarks.

Molécule	TS (mN.m ⁻¹)	Viscosité (mPa.s)	T_{eb} (°C)	d_{σ}	d_{η}	$d_{T_{eb}}$	D
D4	18,2	2,1	175	1,00	1,00	1,00	1,00
L4	17,0	1,2	193	1,00	1,00	1,00	1,00
D5	18,4	3,7	211	1,00	0,93	1,00	0,96
iso-C12	21,6	1,0	180	0,84	1,00	1,00	0,96
iso-C16	24,1	3,2	246	0,31	0,99	1,00	0,75
Cetiol Ultimate	24,3	1,1	205	0,28	1,00	1,00	0,73
Lexfeel D5	24,7	3,3	259	0,22	0,99	0,97	0,67
Hemisqualane	24,9	2,3	250	0,19	1,00	1,00	0,66
Vegetlight	25,5	1,6	222	0,12	1,00	1,00	0,59
Isodecyl neopentanoate	25,4	3,4	262	0,13	0,98	0,94	0,59
n-C14	26,0	2,0	253	0,08	1,00	1,00	0,54
Dicaprylyl ether	27,1	3,1	293	0,03	1,00	0,40	0,33
DIA	28,7	3,5	259	0,01	0,96	0,97	0,26
ININ	26,2	5,4	309	0,07	0,41	0,18	0,21
Propylheptyl caprylate	27,4	4,3	318	0,02	0,77	0,10	0,19
IPM	28,3	4,4	311	0,01	0,74	0,16	0,16
IAL	28,3	4,3	318	0,01	0,77	0,10	0,15
Coco-caprylate	28,3	4,3	321	0,01	0,77	0,08	0,14
Dicaprylyl carbonate	28,8	6,1	312	0,00	0,23	0,15	0,08
2-ethylhexyl cocoate	28,7	6,1	348	0,01	0,23	0,01	0,04
NPG diheptanoate	28,8	7,4	348	0,00	0,05	0,01	0,02
IPIS	27,6	8,5	345	0,02	0,01	0,01	0,01
Propanediol dicaprylate	27,8	7,9	364	0,02	0,02	0,00	0,01
Isotridecyl isononanoate	27,2	9,9	347	0,03	0,00	0,01	0,00
Coco-caprylate/caprato	30,1	8,2	375	0,00	0,02	0,00	0,00
Diisoamyl sebacate	29,3	9,8	371	0,00	0,00	0,00	0,00
NPG diethylhexanoate	27,8	11,0	345	0,02	0,00	0,01	0,00
Diethylhexyl adipate	29,5	10,6	378	0,00	0,00	0,00	0,00
MCT	29,2	20,2	401	0,00	0,00	0,00	0,00
Squalane	28,3	28,1	414	0,01	0,00	0,00	0,00

Les valeurs de désirabilité rassemblées dans le Tableau 2.11 nous permettent de mettre en évidence quels benchmarks parmi ceux sélectionnés offrent le meilleur compromis entre les trois propriétés physicochimiques, pour s'approcher de la silicone D5 à substituer. Il apparait assez clairement que les alcanes sont les composés les plus prometteurs, ce qui est assez logique au vu de ce qui a été expliqué dans le chapitre 1. Effectivement, leurs structures apolaires leur confèrent des tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition faibles par rapport aux autres benchmarks, i.e. éthers et esters. Ces derniers présentent en effet des scores de désirabilité plus faibles que ceux des alcanes, en raison de la présence d'atomes d'oxygène sur leur squelette carboné. Les valeurs de désirabilité élevées pour les deux mélanges Lexfeel D5 et Vegetlight illustrent le fait qu'ils soient revendiqués comme « D5-

like ». Enfin, le classement du DIA à proximité des esters est à noter et montre que des diesters à chaîne courte peuvent également être des candidats prometteurs.

Cette étude préliminaire nous indique que les éthers, esters et diesters à chaîne courte doivent faire partie des familles chimiques à explorer en priorité dans le processus de sélection des candidats les plus prometteurs.

4 Conception de molécules virtuelles et choix des candidats les plus prometteurs

4.1 Construction des molécules virtuelles

4.1.1 À partir du logiciel GRASS

4.1.1.1 Présentation de l'outil

Nous disposons d'un logiciel de synthèse automatique, nommé GRASS (GeneratoR of Agro-based Sustainable Solvents), développé au sein de l'équipe CİSCO par Laurianne Moity pendant sa thèse.^{148,150,151} Il s'agit d'un outil informatique de type CAOS (Computer Assisted Organic Synthesis) dédié à l'aide à la synthèse organique, permettant de générer *in silico* de nombreuses structures à partir d'un synthon choisi. À ce synthon et à des co-réactifs bien choisis est appliquée une liste de transformations chimiques, implémentée dans le logiciel. Une première série de composés, dits de « première génération » est alors obtenue. Ces structures peuvent ensuite subir des transformations chimiques et conduire à des composés de « deuxième génération » et ainsi de suite. Le logiciel s'arrête lorsque toutes les transformations codées ont été essayées sur toutes les fonctions réactives des réactifs.^{148,150,151} Les molécules générées sont alors disponibles sous la forme de leurs codes SMILES, nomenclature particulièrement intéressante pour être directement utilisée comme paramètre d'entrée des différents modèles présentés dans la partie 2.

Les 53 transformations chimiques implémentées dans GRASS ont été choisies en tenant compte de la « verdeur » des synthèses, de la facilité de mise en œuvre ainsi que de la fréquence d'utilisation à l'échelle industrielle, de manière à garantir la faisabilité des molécules générées. GRASS a été développé dans le cadre de la synthèse de produits de commodités, c'est-à-dire des synthèses simples, en peu d'étapes et à partir de réactifs bon marché et disponibles industriellement.^{148,150,151} Il est donc important de noter que, dans le cas de synthèses de molécules plus complexes, dans lesquelles peuvent entrer en jeu des phénomènes stériques ou des conditions expérimentales moins classiques, la faisabilité de la réaction aura plus de mal à être évaluée par un logiciel de type CAOS. Dans notre cas, nous utilisons GRASS uniquement pour mettre en évidence des types de structures prometteurs et non pour faire émerger directement des composés précis. Il s'agit d'un travail préliminaire permettant d'avoir une vision globale de l'ensemble des structures pouvant être obtenues à partir du et des synthon(s) d'intérêt choisi(s). Le choix des structures et des futures transformations à leur faire subir sera ensuite basé sur notre connaissance des relations structures chimiques/propriétés physicochimiques mises en évidence dans le premier chapitre.

4.1.1.2 Première génération de composés virtuels

Comme nous l'expliquerons plus en détails au début du troisième chapitre, le glycérol est un synthon d'intérêt pour la construction de molécules virtuelles, auquel nous avons donc

appliqué les transformations chimiques implémentées dans GRASS. En utilisant les huit co-réactifs présents dans le logiciel, i.e. le formaldéhyde, l'éthylène, l'oxyde d'éthylène, la méthylamine, le méthanol, l'acide acétique, l'acétone ainsi qu'un réactif d'oxydation, nous avons obtenu 66 dérivés de première génération. Cohérents avec les réactifs utilisés, ces 66 composés seront bien évidemment triés avant tout sur le critère de leur structure moléculaire, nos composés d'intérêt ne contenant que des atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. De plus, les structures présentant des doubles liaisons et/ou cycles seront également éliminées pour les raisons évoquées dans le chapitre 1. Une désirabilité faible devrait d'ailleurs être caractéristique de ce type de structure.

4.1.1.3 Hydrophobation

Plusieurs molécules générées directement par GRASS contiennent des fonctions fortement polaires (alcools et acides) qui sont *a priori* incompatibles avec les propriétés physicochimiques des émollients. Comme expliqué dans le chapitre 1, cette forte polarité résulte, entre autre, en l'augmentation de la tension de surface et de la viscosité, défavorisant les propriétés d'étalement des huiles sur la peau. Afin de pallier ce problème de forte polarité, les fonctions acides et alcools des molécules générées par GRASS sont étherifiées et estérifiées *in silico*. Toutes les fonctions ont ainsi fait l'objet de deux substitutions : l'une par un groupement -OMe et l'autre par un groupement -O-(CO)Me. Cela permettra de comparer l'influence des fonctions hydroxyles, éthers et esters sur les propriétés physicochimiques. Après un premier tri « à la main » des 66 structures de première génération et après avoir effectué les deux modifications d'hydrophobation précédemment citées, ces deux groupements -OMe et -O-(CO)Me ont été à leur tour substitués. Nous avons ainsi enrichi notre bibliothèque de molécules virtuelles en faisant varier la longueur des chaînes alkyles et leur ramification. La structure chimique des composés ainsi générés est représentée par la Figure 2.25 et les modifications structurales associées sont décrites dans le Tableau 2.12.

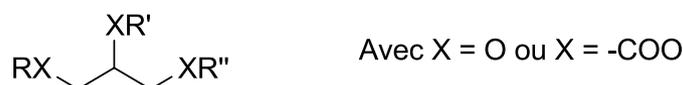


Figure 2.25 – Motif de la structure chimique des composés construits *in silico*.

Tableau 2.12 – Modifications structurales appliquées à la structure présentée en Figure 2.25.

Entrée	R	R'	R''
1	-Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent Avec X = O et -COO	H, avec X = O	= R
2	Idem 1	Me, avec X = O	= R
3	Idem 1	Me, avec X = -COO	= R
4	Me, avec X = O	-Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent Avec X = O et -COO	= R
5	Et, avec X = O	Idem 4	= R
6	Me, avec X = O	-Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent Avec X = O et -COO	= R'
7	Et, avec X = O	Idem 6	Idem 6
8	Me, avec X = -COO	Idem 6	Idem 6
9	tBu, avec X = O	Idem 6	Idem 6
10	tBu, avec X = O	Me, avec X = -COO	-Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent Avec X = O

Cette liste de composés a ensuite été enrichie en construisant des nouvelles structures à partir d'autres synthons, jugés intéressants soit pour leur caractère biosourcé, soit pour leur disponibilité chez le partenaire industriel Oleon. Il s'agit notamment de l'éthane-1,2-diol, du propane-1,2-diol, du propane-1,3-diol, de l'alcool isoamylique (3-méthylbutan-1-ol), de l'acide succinique et de l'acide pivalique. Ce dernier semble particulièrement intéressant en raison de son haut degré de ramification. De plus, la revendication du néopentanoate d'isodécyle (DUB VCI 10) par Stéarinerie Dubois comme alternative sensorielle à la D5, nous laisse penser que des structures dérivées de l'acide pivalique méritent d'être étudiées, au moins *in silico*.¹⁵²

80 molécules supplémentaires sont donc dessinées, en appliquant les modifications suivantes aux structures de la Figure 2.26 :

- Pour l'éthane-1,2-diol, le propane-1,2-diol, le propane-1,3-diol et l'acide succinique, R = R' = -Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent ainsi que leurs homologues avec une fonction ester à la place de la fonction éther (sauf pour l'acide succinique).
- Pour l'acide pivalique, R = -Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent
- Pour l'alcool isoamylique, R = -Me, -Et, -Pro, -iPro, -Bu, -tBu, -iPent, -neoPent ainsi que leurs homologues avec une fonction ester à la place de la fonction éther.

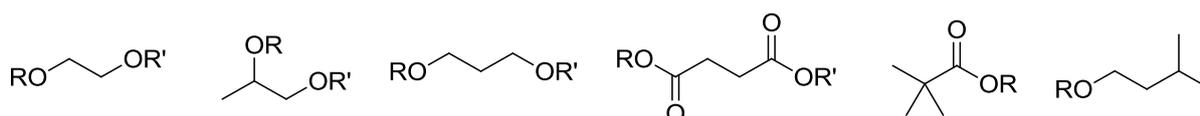


Figure 2.26 – Motifs des structures chimiques utilisées pour la construction des structures *in silico*.

Un ensemble de 232 composés virtuels a ainsi été généré. Les modèles prédictifs développés et détaillés dans la partie 2 ont ensuite été appliqués à l'ensemble de ces structures virtuelles, de manière à faire ressortir les plus prometteuses, d'un point de vue physicochimique.

4.1.2 À partir des directions données par le partenaire industriel Oleon

Pour des raisons propres à leurs valeurs et à leurs installations industrielles, le partenaire Oleon a souhaité qu'une majeure partie des synthèses *in vitro* soient dédiées à l'obtention de composés de type ester. Dans ce contexte, nous avons recensé plusieurs acides et alcools en vue de concevoir *in silico* de nombreux esters. Les acides et alcools figurant dans le Tableau 2.15 (Partie 4.2) ont été choisis en tenant compte des différents points suivants :

- En examinant les matières premières dont dérivent les différents esters émoullissants.
- En incluant de nombreuses molécules ramifiées, *a priori* intéressantes d'un point de vue physicochimique, ainsi que leurs homologues linéaires afin de pouvoir comparer les propriétés des différents esters formés.
- En considérant des séries de longueurs de chaînes d'acides et d'alcools croissantes.

368 nouvelles structures ont ainsi été générées et seront également triées grâce à l'utilisation des fonctions de désirabilité, après avoir prédit les propriétés physicochimiques. Les résultats sont présentés dans la partie 4.2 (Tableau 2.15).

En plus de ces structures de type esters, et pour des raisons liées à la propriété intellectuelle, détaillées plus loin dans la partie 4.3.2, une série de structures de type diesters

a également été conçue *in silico*. Nous avons alors choisi une série de diacides de longueur de chaîne croissante, afin de pouvoir à nouveau mettre en évidence l'influence de la structure chimique sur les propriétés physicochimiques. Dans ce contexte, les acides oxalique, succinique, adipique et azélaïque ont été retenus comme matières premières. Le choix du dernier diacide est d'autant plus intéressant dans le cadre de cette thèse, qu'il a montré des propriétés anti-acnéiques sur la peau^{153,154} et joue donc également le rôle d'actif cosmétique. Finalement, un dernier diester est considéré : il s'agit de l'acide 2-méthylglutarique, isomère de l'acide adipique. Celui-ci est intéressant de par sa ramification, devant induire une diminution de la tension de surface, de la viscosité et de la température d'ébullition, comme expliqué dans le chapitre 1.

D'autre part, en tant qu'une des entreprises leader en matière d'oléochimie, la volonté d'Oleon de concevoir avant tout des produits biosourcés a également été prise en compte dans le choix des matières premières. Ainsi, deux alcools seront au cœur de notre étude sur les diesters : l'alcool isoamylique (*iA*), ainsi que son isomère doublement ramifié, l'alcool *tert*-amylique (*tA*). Un troisième alcool sera ensuite considéré : l'alcool de Guerbet obtenu à partir de l'alcool isoamylique, le 2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol, synthétisé chez Oleon et actuellement en cours de développement dans leurs laboratoires. Les structures chimiques de ces trois alcools sont représentées en Figure 2.27.

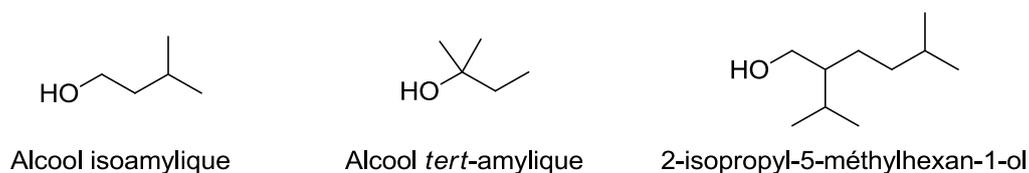
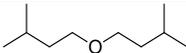
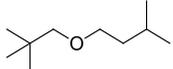
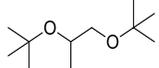
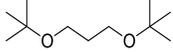
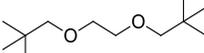
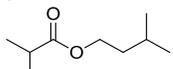
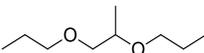
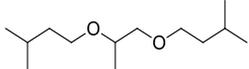
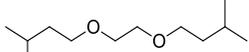
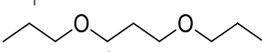
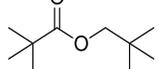
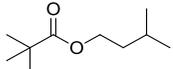
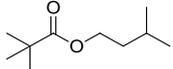
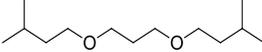


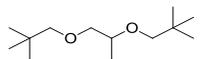
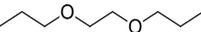
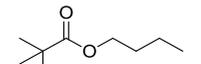
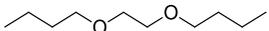
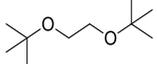
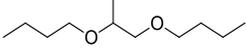
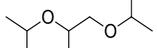
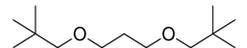
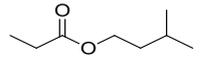
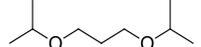
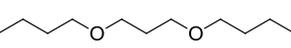
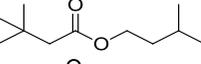
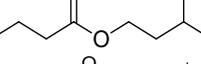
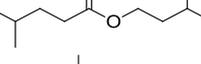
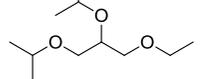
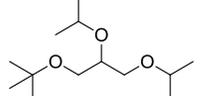
Figure 2.27 – Structures chimiques des trois alcools biosourcés étudiés pour la synthèse de candidats de type diester.

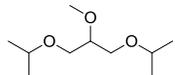
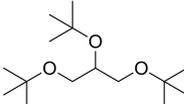
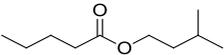
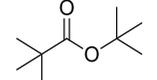
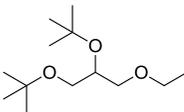
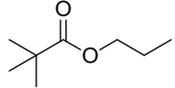
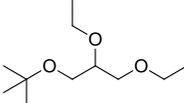
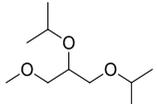
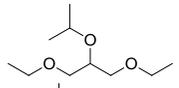
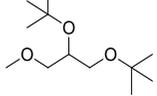
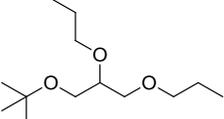
4.2 Prédiction et tri des molécules virtuelles

Les propriétés physicochimiques, i.e. la tension de surface, la viscosité ainsi que la température d'ébullition des molécules virtuelles ont été estimées à l'aide des outils développés pendant la thèse et présentés dans la partie 2. Le Tableau 2.13 présente les composés les plus prometteurs ($D > 0,40$) parmi les 232 décrits dans la partie 4.1.1, classés par désirabilité décroissante. Il y aurait ici peu d'intérêt à détailler les valeurs estimées pour l'ensemble des structures virtuelles, l'idée principale étant de faire ressortir les types de structures les plus prometteurs.

Tableau 2.13 – Noms, structures chimiques, tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition prédites pour les candidats ayant une désirabilité supérieure à 0,40 sur les 232 composés générés *in silico*.

Molécule	Structure chimique	TS prédite (mN.m ⁻¹)	Viscosité prédite (mPa.s)	T _{eb} prédite (°C)	D
1-(isopentyloxy)-3-methylbutane		22,0	0,7	166	0,91
3-methyl-1-(neopentyloxy)butane		21,8	0,7	160	0,89
1,2-di-tert-butoxypropane		22,7	1,1	165	0,84
1,3-di-tert-butoxypropane		23,7	1,1	165	0,73
1,2-bis(neopentyloxy)ethane		23,8	1,2	205	0,72
isopentyl isobutyrate		23,9	0,9	171	0,71
1,2-dipropoxypropane		23,9	1,1	173	0,70
1-((1-(isopentyloxy)propan-2-yl)oxy)-3-methylbutane		23,9	2,0	227	0,70
1,2-bis(isopentyloxy)ethane		24,0	1,4	216	0,70
1,3-dipropoxypropane		24,0	1,0	174	0,69
neopentyl pivalate		24,1	1,0	179	0,68
isopentyl pivalate		24,1	1,1	184	0,67
isopentyl pivalate		24,1	1,1	184	0,67
1,3-bis(isopentyloxy)propane		24,2	1,7	228	0,66

2,2-dimethyl-1-((1-(neopentyloxy)propan-2-yl)oxy)propane		24,2	1,7	217	0,66
1,2-dipropoxyethane		23,5	0,8	156	0,66
butyl pivalate		24,3	1,0	169	0,65
1,2-dibutoxyethane		24,4	1,2	193	0,64
1,2-di-tert-butoxyethane		24,4	0,9	150	0,64
1-((1-butoxypropan-2-yl)oxy)butane		24,4	1,6	207	0,64
1,2-diisopropoxypropane		22,1	0,9	149	0,61
1,3-bis(neopentyloxy)propane		24,7	1,5	218	0,61
isopentyl propionate		24,5	0,9	160	0,61
1,3-diisopropoxypropane		22,6	0,9	150	0,60
1,3-dibutoxypropane		24,8	1,4	207	0,59
isopentyl 3,3-dimethylbutanoate		24,8	1,3	204	0,59
isopentyl butyrate		24,9	1,1	179	0,58
isopentyl 4-methylpentanoate		25,1	1,4	210	0,56
1-ethoxy-2,3-diisopropoxypropane		25,1	1,7	201	0,55
1-(tert-butoxy)-2,3-diisopropoxypropane		25,1	2,0	208	0,55

1,3-diisopropoxy-2-methoxypropane		25,2	1,5	284	0,54
1,2,3-tri-tert-butoxypropane		25,3	2,4	221	0,52
isopentyl pentanoate		25,4	1,3	198	0,52
tert-butyl pivalate		23,6	0,8	149	0,49
1,2-di-tert-butoxy-3-ethoxypropane		25,7	2,1	213	0,48
propyl pivalate		23,7	0,8	148	0,47
1-(tert-butoxy)-2,3-diethoxypropane		25,9	1,7	200	0,46
1,2-diisopropoxy-3-methoxypropane		25,9	1,5	189	0,45
1,3-diethoxy-2-isopropoxypropane		26,0	1,5	197	0,44
1,2-di-tert-butoxy-3-methoxypropane		26,1	1,8	202	0,43
1-(tert-butoxy)-2,3-dipropoxypropane		26,1	2,4	227	0,42

Plusieurs tendances ressortent de ce tableau :

- Les esters à chaînes courtes présentent des propriétés physicochimiques intéressantes. Les esters dérivés de l'acide pivalique constituent des molécules *a priori* prometteuses, au vu des désirabilités élevées calculées.
- D'une manière générale, les composés les plus ramifiés présentent les meilleures désirabilités, ce qui est en accord avec ce que nous avons détaillé dans le chapitre 1 : les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition sont abaissées par la présence de ramifications. Cela nous permet d'ailleurs de vérifier que les modèles graph machines que nous avons développés parviennent à appréhender de manière satisfaisante ces effets dus à la ramification.
- L'augmentation de la masse molaire entraîne inévitablement une hausse des valeurs de viscosité, tension de surface et température d'ébullition. Cela se traduit par une diminution de la désirabilité. Ainsi, les structures dérivées de l'éthylène glycol, du propane-1,2-diol ou encore du propane-1,3-diol présentent des désirabilités plus élevées que celles issues du glycérol. Cependant, nous allons, dans un premier temps, privilégier ce dernier. Dans ce contexte, les tri-alkyles éthers de glycérol semblent être des structures potentielles à examiner en priorité.

Concernant les 368 esters générés virtuellement, le Tableau 2.15 fournit les scores de désirabilité, calculés suite aux prédictions, pour tous les esters construits *in silico* à partir des acides et alcools listés.

Pour un acide donné, le score de désirabilité augmente quand la longueur de chaîne de l'alcool augmente, passe par un maximum puis diminue. Ces observations sont les mêmes si la longueur de la chaîne de l'acide augmente, pour un alcool fixé. Cela montre qu'il existe un nombre d'atomes de carbone optimal offrant le meilleur compromis entre les propriétés physicochimiques. Au vu des valeurs calculées, les esters comprenant entre 9 et 12 atomes de carbone semblent être les plus prometteurs d'un point de vue physicochimique. Néanmoins, il convient ici de rappeler que nous avons identifié, dans le premier chapitre, un nombre d'atomes de carbone minimum (17 dans le cas des esters) correspondant à la frontière entre les composés odorants et inodores. Il faut donc être prudent avec ce score de désirabilité, qui ne tient compte que des trois propriétés physicochimiques d'intérêt simultanément. Il convient de regarder individuellement chacune des valeurs prédites pour les composés virtuels.

En comparant les valeurs calculées pour des esters dérivés d'acides et/ou d'alcools ramifiés à celles calculées pour les esters dérivés de leurs homologues linéaires, il apparaît très nettement que les composés ramifiés présentent les désirabilités les plus élevées.

Enfin, les valeurs indiquées en rouge dans le Tableau 2.15 correspondant aux esters commerciaux inclus dans l'ensemble d'émollients benchmarks. Les faibles valeurs de désirabilité s'expliquent à nouveau par le fait que nous avons cherché à être discriminant dans la définition des fonctions *d*, les propriétés physicochimiques de la D5 étant nettement inférieures à celles des benchmarks actuels. Le Tableau 2.14 compare les valeurs estimées aux valeurs mesurées pour ces émollients.

Tableau 2.14 – Comparaison entre les valeurs prédites et mesurées pour les émollients benchmarks de type ester.

Molécule	TS exp (mN.m ⁻¹)	Viscosité exp (mPa.s)	T _{eb} exp (°C)	D	TS pred (mN.m ⁻¹)	Viscosité pred (mPa.s)	T _{eb} pred (°C)	D
Isodecyl neopentanoate	25,4	3,4	262	0,59	27,1	3,2	272	0,30
ININ	26,2	5,4	309	0,21	27,5	5,0	324	0,13
Propylheptyl caprylate	27,4	4,3	318	0,19	29,0	5,8	320	0,06
IPM	28,3	4,4	311	0,16	28,8	5,1	314	0,08
IAL	28,3	4,3	318	0,15	28,3	4,8	316	0,11
2-ethylhexyl cocoate	28,7	6,1	348	0,04	29,0	6,8	354	0,02
IPIS	27,6	8,5	345	0,01	29,1	8,4	365	0,01

Malgré des valeurs estimées proches des valeurs expérimentales, les différences de score de désirabilité s'expliquent par le fait que la fonction exponentielle utilisée induit de fortes variations de d pour de petites modifications des valeurs physicochimiques.

4.3 Sélection des candidats pour la synthèse

Au vu des résultats présentés dans la partie 4.2, nous avons sélectionné une bibliothèque de molécules réelles pour les synthétiser et les caractériser *in vitro*. Cela fera l'objet du troisième chapitre de ce manuscrit.

4.3.1 À partir des prédictions et scores de désirabilité

D'après les résultats obtenus sur les 232 structures décrites au début de la partie 4.2, une série d'éthers prometteurs est retenue pour des synthèses *in vitro*. Ce choix repose sur les critères suivants :

- Valorisation du glycérol comme matière première.
- Valorisation des structures ramifiées.
- Sélection de structures linéaires, de même nombre d'atomes de carbone que les structures ramifiées afin de mettre en évidence l'effet de la ramification sur les propriétés physicochimiques des composés synthétisés au laboratoire.

Par ailleurs, parmi les nombreux esters présentés dans le Tableau 2.15, nous en avons sélectionné quelques-uns dérivés de l'acide pivalique ayant les meilleures désirabilités. L'émollient benchmark DUB VCI 10 de Stéarinerie Dubois exploite d'ailleurs cet acide fortement branché, revendiqué pour son toucher « D5-like », justifiant alors le choix de cet acide.¹⁵²

4.3.2 Vers des structures libres d'un point de vue de la propriété intellectuelle

L'objectif final de ce travail de thèse étant de fournir au partenaire industriel des structures émollientes prometteuses et potentiellement brevetables afin d'enrichir son portefeuille de produits, il est primordial de s'intéresser aux problématiques liées à la propriété intellectuelle pour faire un choix pertinent des molécules à synthétiser *in vitro*. Les esters sont des composés très utilisés en cosmétique et par conséquent très souvent décrits dans les brevets. Dans le Tableau 2.15, les cases encadrées en rouge correspondent aux esters dont les structures sont couvertes par les brevets que nous avons recensés. Tous les acides ramifiés listés dans ce tableau sont au moins en partie couverts par des brevets. Ils sont soit couplés avec de nombreux alcools également branchés, soit avec des séries d'alcools ayant entre deux et dix atomes de carbone généralement. Le Tableau 2.16 regroupe quelques brevets pris en compte dans le choix des structures prioritaires.

Tableau 2.16 – Liste de brevets liés aux molécules candidates investiguées.

Année	Inventeur	Structures brevetées	Applications revendiquées
2015 ¹⁵⁵	Croda	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{O} - \text{R}_2 \end{array} $ <p>R₁ : hydrocarbure ramifié, saturé, contenant de 9 à 29 atomes de carbone R₂ : Hydrocarbure saturé contenant de 2 à 16 atomes de carbone – Alcool primaire R₁ > R₂</p>	Utilisation en tant qu'émollient (sensorialité) – Faible odeur
2003 ¹⁵⁶	Stéarinerie Dubois	<p>Mélange de deux esters choisis parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ester d'un mono-acide ramifié contenant de 4 à 8 atomes de carbone et d'un alcool ramifié contenant de 7 à 12 atomes de carbone - Diester d'un diacide contenant de 8 à 12 atomes de carbone et d'un alcool ramifié contenant de 3 à 6 atomes de carbone 	Effet synergique du mélange d'ester sur l'indice SPF des formulations
2010 ¹⁵⁷	Cognis	<p>Composition cosmétique contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un mono-alkyl éther de glycérol, avec une chaîne alkyle ramifiée ou non et contenant de 12 à 22 atomes de carbone - Un di-alkyl éther de glycérol, avec des chaînes alkyles ramifiées ou non et contenant de 12 à 18 atomes de carbone, les –OH libres pouvant être en position 2 ou 3 	Utilisation cosmétique

Le brevet déposé en 2015 par l'entreprise Croda¹⁵⁵ couvre par exemple toutes les structures de type esters répondant aux critères suivants :

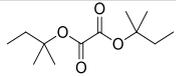
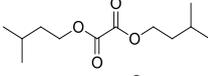
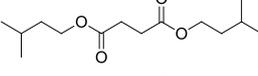
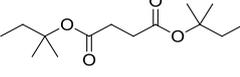
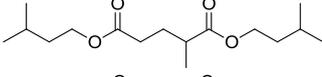
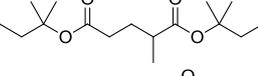
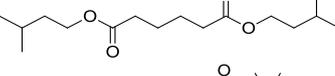
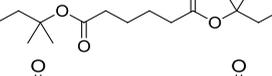
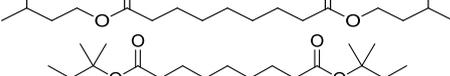
- L'acide est ramifié et contient entre 9 et 29 atomes de carbone.
- L'alcool contient entre 2 et 16 atomes de carbone.
- La chaîne carbonée de l'acide est plus longue que celle de l'alcool.

Le brevet de 2003 de Stéarinerie Dubois¹⁵⁶ couvre les mélanges de deux esters : il montre bien la pertinence des structures de type ester et diester pour une utilisation cosmétique. Le brevet de 2010 de Cognis¹⁵⁷ traite lui des mélanges d'éthers de glycérol, montrant également l'intérêt de telles structures pour les applications cosmétiques. Un autre brevet de Foamix international datant de 2009 couvre les compositions contenant deux éthers de glycérol : l'un volatil, l'autre pas. Ce brevet justifie alors l'utilisation d'éthers de glycérol pour apporter une certaine volatilité aux formulations cosmétiques.¹⁵⁸ Bien que ces brevets traitant de mélanges ne nous bloquent pas, *a priori*, dans la recherche de nouveaux émollients, ils nous montrent que les molécules candidates que nous avons retenues sont pertinentes pour des utilisations en cosmétique.

Outre les considérations liées à la propriété intellectuelle, l'odeur des molécules doit être discutée. Les composés trop volatiles sont effectivement susceptibles de présenter une odeur, ce qui est rédhibitoire pour l'acceptation du candidat. Dans le Tableau 2.15, le trait gras violet marque la frontière entre les monoesters présentant moins de 17 atomes de carbone, et ceux

en contenant davantage (limite fixée dans le premier chapitre entre les monoesters odorants et ceux quasiment inodores). En éliminant les structures couvertes par les brevets ainsi que les composés jugés trop volatils, le nombre de candidats chute drastiquement. Ainsi, nous nous dirigerons davantage vers les composés de type diesters pour les synthèses *in vitro*. Il s'agit de structures nettement plus libres du point de vue de la propriété intellectuelle. De plus, l'ajout d'une fonction ester entraînant une augmentation de la température d'ébullition, ces composés sont moins susceptibles de présenter une odeur. Ce dernier point fera malgré tout l'objet d'une étude approfondie après synthèse *in vitro* des candidats sélectionnés. En revanche, l'ajout d'une deuxième fonction ester engendre indéniablement une augmentation de la tension de surface et de la viscosité, expliquant les scores de désirabilités très bas pour les composés diesters. Le Tableau 2.17 rassemble le nombre de brevets et d'articles scientifiques référencés dans la base de données SciFinder®, pour les différents diesters évoqués dans la partie 4.1.2. Les recherches bibliographiques mettent en évidence que ces structures sont nettement moins décrites et couvertes que les monesters. Un brevet de L'Oréal revendiquant l'utilisation de diesters dérivés de l'acide 2-méthylsuccinique a été publié en 2012.¹⁵⁹ La structure similaire de l'acide 2-méthylglutarique envisagée semble alors particulièrement intéressante.

Tableau 2.17 – Nombre de publications scientifiques et de brevets pour les diesters dérivés de l'alcool isoamylique et de l'alcool tert-amylique.

Structure chimique	Numéro CAS	Nombre de publications/ brevets	Applications revendiquées
	690-71-1	9 / 1	Revêtements
	2051-00-5	25 / 33	Biodiesel/additifs
	818-04-2	4 / 11	Procédés
	77106-39-9	21 / 4	Semiconducteurs / Pigment (1 brevet en cosmétique)
	-	-	-
	-	-	-
	6624-70-0	16 / 23	Parfums/Lubrifiant
	-	-	-
	10340-99-5	3 / 1	Lubrifiant
	-	-	-

4.3.3 Structures retenues pour la synthèse *in vitro*

Parmi les éthers, les dérivés du glycérol alkylés par des groupements *tert*-butyles seront étudiés en priorité. Des éthers de glycérol possédant des chaînes alkyles linéaires seront également synthétisés de manière à examiner l'influence de la ramification sur les propriétés

physicochimiques. Parmi les esters, nous considérerons pour la synthèse *in vitro*, trois esters dérivés de l'acide pivalique. Puis au vu des problématiques liées à la propriété intellectuelle, les structures de type diesters seront examinées. Nous envisagerons dans ce contexte les acides oxalique, succinique, adipique, azelaïque et 2-méthylglutarique. Ces derniers seront estérifiés par deux alcools biosourcés : l'alcool isoamylique et l'alcool *tert*-amylique. Seuls ces diesters seront synthétisés *in vitro* afin de se focaliser avant tout sur les alcools biosourcés, valorisables chez le partenaire industriel. Un brevet de 2012, déposé par l'entreprise Evonick, traite d'ailleurs d'esters issus de mélanges du 2-méthyl-1-butanol et du 3-méthyl-1-butanol (alcool iA). Cela montre l'intérêt de ces alcools pour l'application cosmétique.¹⁶⁰ Finalement, les Tableaux 2.19 et 2.20 présentent les éthers et esters sélectionnés pour les synthèses *in vitro*, les valeurs estimées des propriétés physicochimiques ainsi que les valeurs de désirabilité.

Dans le cas des éthers de glycérol, une nomenclature de type [x;y;z] est adoptée. x, y et z renvoient aux différents groupes alkyles liés aux trois atomes d'oxygène du glycérol. Le Tableau 2.18 précise les différentes possibilités envisagées pour x, y et z, ainsi que leur signification.

Tableau 2.18 – Codage de la nomenclature utilisées pour les éthers de glycérol.

Code	Structure
0	Hydroxyle libre
1	Méthyle
4	<i>n</i> -butyle
t4	<i>tert</i> -butyle
t5	<i>tert</i> -amyle
2-ethhex	2-ethylhexyle
3,7-dimethyl C8	3,7-dimethyloctyle

Tableau 2.19 – Noms, structures chimiques, tensions de surface, viscosités, températures d'ébullition prédites et désirabilités calculées pour les éthers candidats sélectionnés.

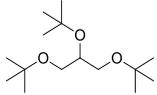
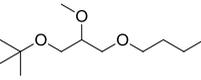
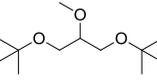
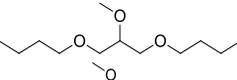
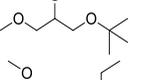
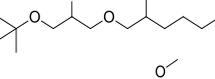
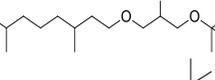
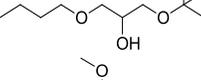
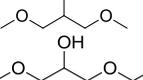
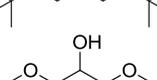
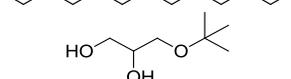
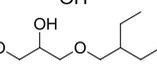
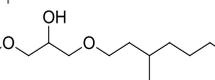
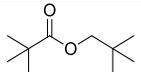
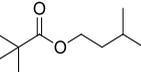
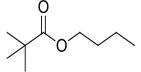
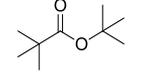
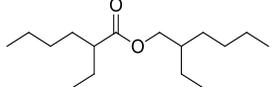
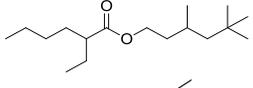
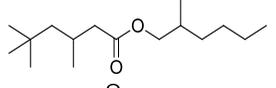
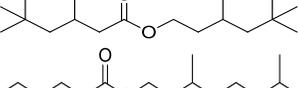
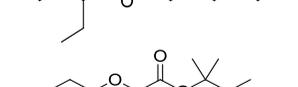
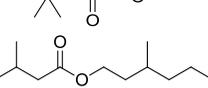
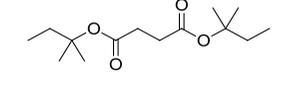
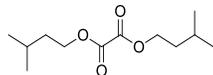
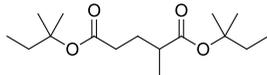
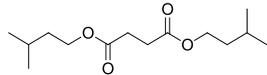
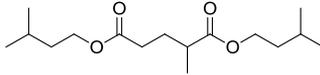
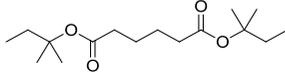
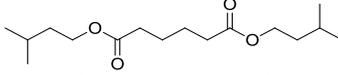
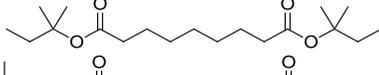
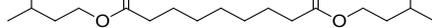
Molécule	Abréviation	Structure chimique	TS prédite (mN.m ⁻¹)	Viscosité prédite (mPa.s)	T _{eb} prédite (°C)	D
1,2,3-tri-tert-butoxypropane	[t4;t4;t4]		25,3	2,4	221	0,52
1-(3-(tert-butoxy)-2-methoxypropoxy)butane	[t4;1;4]		25,6	1,8	210	0,49
1,3-di-tert-butoxy-2-methoxypropane	[t4;1;t4]		25,7	1,9	193	0,47
1-(3-butoxy-2-methoxypropoxy)butane	[4;1;4]		26,8	2,6	228	0,34
1-(tert-butoxy)-2,3-dimethoxypropane	[t4;1;1]		26,9	1,3	174	0,33
3-((3-(tert-butoxy)-2-methoxypropoxy)methyl)heptane	[t4;1;2-ethhex]		26,8	3,4	272	0,33
1-(3-(tert-butoxy)-2-methoxypropoxy)-3,7-dimethyloctane	[t4;1;3,7-dimethyl C8]		27,0	4,7	299	0,22
1-(tert-butoxy)-3-butoxypropan-2-ol	[t4;0;4]		26,9	5,6	226	0,19
1,2,3-trimethoxypropane	[1;1;1]		29,6	1,0	150	0,08
1,3-di-tert-butoxypropan-2-ol	[t4;0;t4]		26,7	8,3	212	0,04
1,3-dibutoxypropan-2-ol	[4;0;4]		28,1	10,3	242	0,00
3-(tert-butoxy)propane-1,2-diol	[t4;0;0]		29,6	10,4	232	0,00
1-(tert-butoxy)-3-((2-ethylhexyl)oxy)propan-2-ol	[t4;0;2-ethhex]		28,1	10,9	283	0,00
1-(tert-butoxy)-3-((3,7-dimethyloctyl)oxy)propan-2-ol	[t4;0;3,7-dimethyl C8]		28,2	17,6	313	0,00

Tableau 2.20 – Noms, structures chimiques, tensions de surface, viscosités, températures d'ébullition prédites et désirabilités calculées pour les esters/diesters candidats sélectionnés.

Molécule	Abréviation	Structure chimique	TS prédite (mN.m ⁻¹)	Viscosité prédite (mPa.s)	T _{eb} prédite (°C)	D
neopentyl pivalate	neopentyl pivalate		24,1	1,0	179	0,68
isopentyl pivalate	isopentyl pivalate		24,1	1,1	184	0,67
butyl pivalate	butyl pivalate		24,3	1,0	169	0,65
tert-butyl pivalate	tert-butyl pivalate		23,6	0,8	149	0,49
2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate	2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate		27,2	3,4	291	0,26
2-ethylhexyl 3,5,5-trimethylhexanoate	2-ethylhexyl 3,5,5-trimethylhexanoate		27,2	3,7	300	0,24
3,5,5-trimethylhexyl 2-ethylhexanoate	3,5,5-trimethylhexyl 2-ethylhexanoate		27,4	3,7	298	0,23
3,5,5-trimethylhexyl 3,5,5-trimethylhexanoate	3,5,5-trimethylhexyl 3,5,5-trimethylhexanoate		27,1	3,9	307	0,23
3,7-dimethyloctyl 2-ethylhexanoate	3,7-dimethyloctyl 2-ethylhexanoate		27,3	4,7	316	0,16
di-tert-pentyl oxalate	Di tA C2		28,9	3,2	251	0,16
3,7-dimethyloctyl 3,5,5-trimethylhexanoate	-		27,4	5,0	323	0,13
di-tert-pentyl succinate	Di tA C4		30,0	3,8	269	0,10

diisopentyl oxalate	Di iA C2		29,9	3,9	267	0,10
di-tert-pentyl 2-methylpentanedioate	Di tA iC6		29,1	5,4	289	0,08
diisopentyl succinate	Di iA C4		30,3	4,2	286	0,07
Diisopentyl 2-methylpentanedioate	Di iA iC6		29,0	5,8	306	0,07
di-tert-pentyl adipate	Di tA C6		30,3	5,2	301	0,05
diisopentyl adipate	Di iA C6		30,2	5,5	320	0,04
di-tert-pentyl nonanedioate	Di tA C9		30,9	8,6	338	0,00
diisopentyl nonanedioate	Di iA C9		31,1	9,4	354	0,00

5 Conclusion du chapitre 2

Notre approche nous a permis de générer rapidement un très grand nombre de structures virtuelles. Celles-ci ont été classées en fonction de leur conformité au cahier des charges, de façon à faire ressortir uniquement les plus prometteuses. L'utilisation des fonctions de désirabilité nous a permis de trouver le meilleur compromis entre les trois propriétés physicochimiques étudiées : la tension de surface, la viscosité ainsi que la température d'ébullition.

La mesure expérimentale des propriétés physicochimiques étant impossible pour des composés virtuels, il devient essentiel d'avoir des outils informatiques capables de prédire, le plus précisément possible, ces propriétés. Dans ce contexte, des modèles fondés sur les réseaux de neurones et les graph machines ont été construits pour les trois propriétés d'intérêt. Les résultats obtenus avec ces modèles ont été comparés à ceux issus de modèles de la littérature, i.e. les modèles de contribution de groupes, les méthodes basées sur la loi des états correspondants et l'approche COSMO-RS. Deux types de données d'entrées ont été utilisés pour construire nos modèles : les descripteurs σ -moments, calculés à partir de COSMO-RS ainsi que les code SMILES des molécules. Les modèles graph machines se sont révélés être les plus prometteurs.

Grâce à ces modèles prédictifs, nous sommes parvenus à estimer les propriétés physicochimiques de nombreux éthers et esters dérivés de matières premières variées. Nous avons sélectionné une série d'émollients candidats de type éther de glycérol destinés à être synthétisés *in vitro*. Nous avons également retenu quelques structures de type esters. Cependant, le grand nombre de brevets exploitant les monoesters pour des applications cosmétiques et émollientes nous a conduit à nous focaliser sur les diesters. Les valeurs de désirabilité calculées sont inférieures à celles des monoesters, en raison de la présence d'une deuxième fonction ester, responsable de l'augmentation des tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition. Cependant, les diesters constituent une famille de candidats à ne pas négliger, en ce sens qu'ils sont nettement moins couverts par les brevets que les monoesters.

La suite de ce travail consiste alors à synthétiser *in vitro* les candidats retenus et cités dans les Tableau 2.19 et 2.20. La caractérisation physicochimique de ces molécules permettra alors, dans un premier temps, de valider les modèles prédictifs, sur nos structures d'intérêt, puis dans un second temps, de comparer nos candidats à la D5 en terme de propriétés physicochimiques. Tout ce travail fait l'objet du troisième chapitre de ce manuscrit.

6 Partie expérimentale du chapitre 2

6.1 Nomenclature SMILES

Tous les modèles utilisés pour les prédictions des propriétés physicochimiques, excepté COSMO-RS requièrent le code SMILES des molécules étudiées. Dans le cas de l'utilisation du logiciel GRASS, celui-ci fournit directement les codes SMILES pour les structures générées virtuellement. Pour toutes les autres structures étudiées, les codes SMILES ont été récupérés à partir des structures chimiques dessinées sur ChemDraw (Version 12.0.2, CambridgeSoft)

6.2 Prédictions basées sur les méthodes de contribution de groupes et le principe des états correspondants

6.2.1 Viscosité

Les viscosités sont prédites à l'aide du logiciel IBSS dans lequel est implémenté le modèle de Conte *et al.*, référencé sous le nom CMMG2008.¹¹⁸ Les prédictions sont effectuées à 300 K. L'écart type reporté par les auteurs est de 0,89 mPa.s et l'erreur absolue moyenne de 0,37 mPa.s sur une base de 430 points. La viscosité est calculée selon l'équation (2.15) :

$$\ln \eta = \sum_i N_i C_i + w \sum_j M_j D_j + z \sum_k O_k E_k \quad (2.15)$$

6.2.2 Tension de surface

IBSS dispose des trois méthodes citées ci-dessous pour prédire la tension de surface : la première par CG et les deux autres basées sur le principe des CSP :

- Modèle de Conte *et al.*, référencé sous le nom CMMG2008.¹¹⁸ Les prédictions sont effectuées à 298 K, selon l'équation (2.16) :

$$ST = \sum_i N_i C_i + \sum_j M_j D_j + \sum_k O_k E_k \quad (2.16)$$

Avec ST : la tension de surface

C_i , D_j , et E_k : les contributions de premier, deuxième et troisième ordre, estimées par régressions linéaires successives

N_i , M_j et O_k : les différentes occurrences des groupes moléculaires

Avec les 402 points utilisés, l'écart type reporté sur les prédictions est de 1,47 mN.m⁻¹ et l'erreur absolue moyenne de 1,05 mN.m⁻¹. Les auteurs rapportent également que des difficultés de prédictions peuvent apparaître, comme par exemple une décomposition non unique de certaines structures moléculaires, impliquant différents groupes, ou encore une fragmentation résultant en des groupes pour lesquels aucune contribution n'a encore été définie. Ce dernier point se produit dans notre étude dans le cas des dérivés siliconés, pour lesquels les prédictions sont donc impossibles.

- Modèle de Curl et Pitzer, référencé sous le nom Pitzer1995.¹²³ Les auteurs annoncent que leur modèle est adapté uniquement aux liquides apolaires. La tension de surface est calculée selon l'équation (2.17) :

$$ST = P_c^{2/3} T_c^{1/3} \frac{1.86 + 1.18\omega}{19.05} \left[\frac{3.75 + 0.91\omega}{0.291 - 0.08\omega} \right]^{2/3} (1 - T_r)^{11/9} \quad (2.17)$$

Avec ST : la tension de surface

P_c et T_c : les pression et température critiques respectivement

ω : le facteur acentrique de Pitzer

T_r : la température réduite

- Modèle de Zuo et Stendy, référencé sous le nom ZuoStenby1997.¹²⁶ Les auteurs annoncent une précision de 5 % et un modèle uniquement adapté pour les liquides apolaires également. La tension de surface est calculée selon les équations (2.18) à (2.21) :

$$ST_r = \ln \left(1 + \frac{ST}{P_c^{2/3} T_c^{1/3}} \right) \quad (2.18)$$

$$ST_r = ST_r^{(1)} + \frac{\omega - \omega^{(1)}}{\omega^{(2)} - \omega^{(1)}} (ST_r^{(2)} - ST_r^{(1)}) \quad (2.19)$$

Avec $ST_r^{(1)} = 40.520(1 - T_r)^{1.287} \quad (2.20)$

et $ST_r^{(2)} = 52.095(1 - T_r)^{1.21548} \quad (2.21)$

1 : méthane ; 2 : n-octane

Avec ST : la tension de surface

P_c et T_c : les pression et température critiques respectivement

ω : la facteur acentrique de Pitzer

T_r : la température réduite

6.2.3 Température d'ébullition

Les différents modèles implémentés dans le programme IBSS pour le calcul de la température d'ébullition sont les suivants :

- Modèle de Reid et Joback, référencé sous le nom JR1987. Il s'agit d'un modèle à un seul niveau de contribution, développé à partir de 438 points expérimentaux. Les auteurs reportent un écart type 17,9 K et une erreur moyenne absolue de 12,9 K.¹¹⁷
- Modèle de Constantinou et Gani, référencé sous le nom CG1994. C'est un modèle à deux niveaux de contribution, construit à partir de 392 points. L'écart type et l'erreur moyenne absolue sont de 7,70 et 5,35 K respectivement.¹¹⁶
- Modèle de Marrero et Gani, référencé sous le nom MG2001. Les auteurs ont augmenté le nombre de points à 1211 pour proposer un modèle à trois niveaux de contribution. La précision est similaire à celle du modèle de CG1994 : écart type de 8,01 K et erreur moyenne absolue de 5,89 K.¹¹⁵
- Modèle de Hukkerikar *et al.*, référencé sous le nom HSKASG2012. Il s'agit d'un modèle à trois ordres, développé sur 3510 points, dont l'écart type et l'erreur moyenne absolue sont de 7,67 K et 5,96 K respectivement.¹²⁰

Les prédictions ont été réalisées en utilisant le modèle HSKASG2012, qui offre les résultats les plus cohérents par rapport aux valeurs compilées dans la littérature. Le température d'ébullition est alors calculée selon l'équation (2.22) :

$$\exp\left(\frac{T_b}{T_{bo}}\right) = \sum_i N_i C_i + w \sum_j M_j D_j + z \sum_k O_k E_k \quad (2.22)$$

Avec T_b : la température d'ébullition

T_{bo} : une constante universelle

C_i , D_j , et E_k : les contributions de 1^{er}, 2^e et 3^e ordre, estimées par régressions linéaires

N_i , M_j et O_k : les différentes occurrences des groupes moléculaires

6.3 Prédictions à partir du modèle COSMO-RS

6.3.1 Génération des conformères les plus stables pour les calculs COSMO-RS

Le logiciel COSMOtherm (version X17) dispose d'une riche base de données. Pour les composés étudiés ne figurant pas dans cette vaste liste, une analyse conformationnelle a été réalisée pour chacun d'entre eux, à l'aide du logiciel COSMOconf (version X15). Au cours de cette analyse, des calculs semi-empiriques AM1 (Austin Model 1) fournissent les conformations les plus stables. Puis, celles-ci sont soumises à des calculs de type DFT, conduisant à un set de conformères. Ensuite, les propriétés physicochimiques peuvent être calculées directement par le logiciel COSMOtherm ou alors les σ -moments sont calculés et utilisés comme descripteurs d'autres modèles. Pour chaque molécule étudiée, plusieurs conformères sont généralement générés. Les données thermodynamiques calculées sont les moyennes sur tous les conformères, pondérées par le pourcentage massique de chaque conformère.

6.3.2 Viscosité

Les viscosités sont estimées par COSMO-RS à 25 °C, à l'aide d'une relation de type QSPR, utilisant cinq paramètres d'entrées. Cette relation est donnée par l'équation (2.23) :

$$\ln(\eta_i) = c_{Area} A_i + c_{M_2} M_i^2 + c_{N_{Ring}} N_i^{Ring} + c_{TS} TS_i + c_0 \quad (2.23)$$

Avec A_i : l'aire de la surface de la molécule

M_i^2 : le deuxième σ -moment

N_i^{Ring} : le nombre d'atomes impliqués dans des cycles

TS_i : le produit de la température par l'entropie de la molécule pure

c_0 : une constante

c_{Area} , c_{M_2} , $c_{N_{Ring}}$, c_{TS} : les coefficients associés respectivement à A_i , M_i^2 , N_i^{Ring} , TS_i

6.3.3 Température d'ébullition

Les températures d'ébullition sont directement calculées par le logiciel COSMOtherm et consistent en l'optimisation de la température d'équilibre pour une pression de vapeur donnée. La pression de vapeur du système est calculée pour chaque température considérée, jusqu'à la pression de vapeur totale, pour laquelle la température correspond à la température d'ébullition.

6.4 Prédictions effectuées avec les modèles développés pendant la thèse

6.4.1 Technologie Docker

Les calculs par réseaux de neurones à partir des σ -moments et par graph machines ont été réalisés à l'aide d'un logiciel développé par l'entreprise Netral S.A. Une démonstration interactive a été proposée en utilisant la technologie Docker. Dans un deuxième temps, les calculs ont pu être réalisés au laboratoire de l'Université, en utilisant cette technologie.

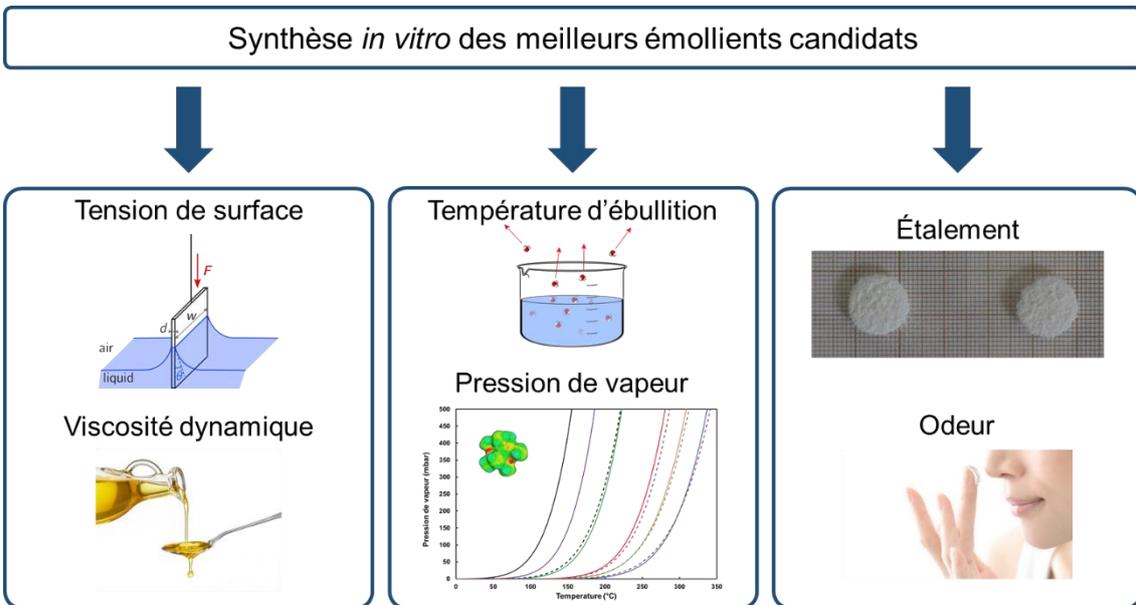
6.4.2 Calculs

Les calculs des tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition par les graph machines ont été effectués en utilisant les bases de données contenant respectivement 269, 300 et 302 molécules liquides à 25 °C. Ces bases sont les mêmes que celles construites dans le premier chapitre de ce manuscrit et les valeurs utilisées sont repertoriées dans le tableau de l'annexe 1. Les paramètres retenus pour l'apprentissage sont les suivants :

- Nombre de neurones cachés : 7
- Nombre d'initialisations : 1000
- Nombre de modèles retenus : les 50 ayant les scores VLOO les plus bas

Les modèles graph machines et réseaux neuronaux sont ensuite appliqués à un ensemble contenant 23 émollissants, dont les valeurs de tension de surface, viscosité et température d'ébullition sont mesurées expérimentalement. Pour la viscosité, seuls 22 émollissants sont retenus puisqu'aucune valeur expérimentale n'a pu être mesurée pour la triéthylhexanoïne. Cette étape permet de tester le pouvoir prédictif des graph machines et réseaux de neurones sur des structures émollissantes et de confronter ces modèles à ceux issus de la littérature. Pour chaque émollissant, trois calculs sont effectués. La valeur estimée retenue est la moyenne sur les trois valeurs calculées. L'écart type moyen sur les trois prédictions est inférieur à 5 °C, 0,9 mN.m⁻¹ et 1,1 mPa.s pour la température d'ébullition, la tension de surface et la viscosité respectivement. Les calculs sur les structures candidates construites *in silico* sont finalement effectués avec les mêmes paramètres que ceux détaillés ci-dessus. Les calculs sont expliqués en détails dans la partie supplémentaire de la publication parue suite à cette étude.¹⁴⁶

Chapitre 3. Synthèse *in vitro* et caractérisations physicochimique et olfactive des émoulients candidats



Ce troisième chapitre est consacré à l'étude des émoullients candidats les plus prometteurs. Ceux-ci sont synthétisés *in vitro* par des voies de synthèse classiques puis caractérisés expérimentalement par mesure de leurs propriétés physicochimiques (tension de surface, viscosité, température d'ébullition, angle de contact et étalement sur des surfaces modèles) et sensorielles (odeur). Les candidats sont ainsi comparés aux émoullients commerciaux benchmarks, dont la cible D5. Toutes les matières premières utilisées pour les différentes synthèses décrites dans ce chapitre, leur structure chimique ainsi que leurs pureté et fournisseur sont rassemblés dans le Tableau 3.22 de la partie expérimentale. De plus, les structures chimiques de toutes les molécules synthétisées sont référencées, par un numéro, à la fin du manuscrit (Annexe 2). D'autres structures dont il est question dans ce chapitre y figurent également.

1 Synthèse d'une série d'éthers de glycérol

1.1 Valorisation du glycérol

Énormément étudié et valorisé depuis quelques années, le glycérol fut découvert en 1783 par Carl Wilhelm Scheele qui observa la formation d'un composé sucré en étudiant l'hydrolyse des triglycérides naturels en milieu alcalin.¹⁶¹ Le nom de glycérol, du grec « glykos » (sucré) ne fut attribué à cette molécule qu'en 1811 par le chimiste Michel Eugene Chevreul. Dès la deuxième moitié du 19^e siècle, le glycérol a été principalement utilisé pour produire du trinitrate de glycérol, plus connu sous le nom de nitroglycérine, et utilisé pour ses propriétés explosives. Puis, l'intérêt croissant pour les huiles et graisses naturelles a assuré une disponibilité grandissante en glycérol. Les sources majeures de glycérol sont en effet les huiles et graisses végétales et animales qui, une fois hydrolysées, saponifiées ou transestérifiées donnent accès au glycérol (Figure 3.1).^{43,161-163} En 2008, ce sont plus de 20 millions de tonnes d'huiles et graisses qui sont traités dans l'industrie chimique, offrant de grandes quantités de glycérol disponibles.¹⁶¹

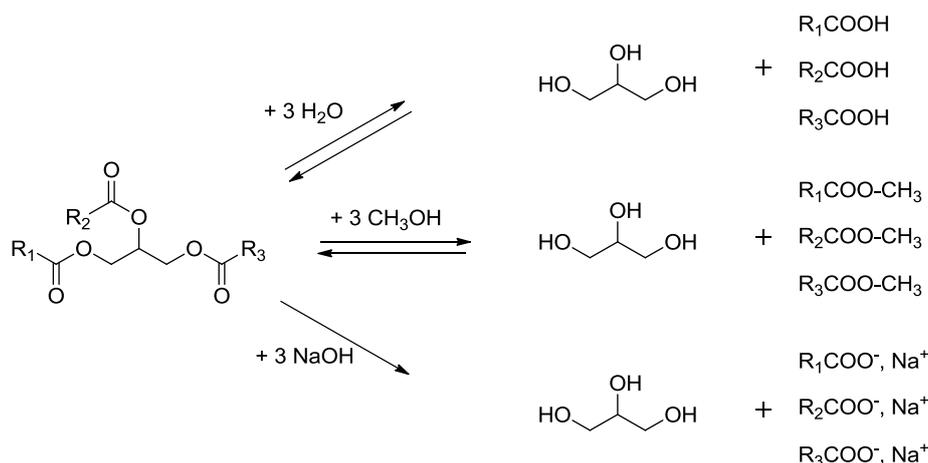


Figure 3.1 – Hydrolyse, transestérification et saponification des huiles naturelles.^{43,161-163}

La production d'huiles et graisses naturelles est également liée au secteur énergétique, avec notamment le développement du biodiesel comme additif pour carburant ces dernières années.^{161,163-169} La transestérification des triglycérides naturels tels que l'huile de colza par le méthanol conduit à la formation d'esters méthyliques d'acides gras (FAME Fatty Acid Methyl Esters) (biodiesel) et au glycérol comme sous-produit. La production de biodiesel génère environ 10 % en masse du glycérol brut.^{166,167} De 2006 à 2010, la production de biodiesel a

doublé, passant de 6 à 12 millions de tonnes, influençant considérablement la production et donc le prix du glycérol. De 2000 à 2006, le prix d'une tonne de glycérol a en effet diminué d'environ 1000 à 500 euros.¹⁶¹

Afin de valoriser ce composé biosourcé et largement disponible, de nombreux dérivés du glycérol sont aujourd'hui décrits pour des applications variées (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, carburant automobile) mais également comme intermédiaires à la synthèse de nombreux autres composés utilisés dans l'industrie tels que les polyols ou les époxydes.^{161,163,165,166,168-171} L'utilisation du glycérol dans le domaine cosmétique représente environ 16 % de son marché.^{162,164,167,172}

Les éthers de glycérol en particulier ont été grandement étudiés. Les monoéthers de glycérol trouvent des applications comme co-tensioactifs¹⁷³, comme solvants¹⁷⁴, dans les phytosanitaires¹⁷⁵ ou encore dans différentes formulations solaires¹⁷⁶, de déodorant¹⁷⁷, de nettoyage¹⁷⁸ ou encore de soin de la peau.^{179,180} L'éthylhexylglycérine (Figure 3.2) est d'ailleurs utilisée comme hydratant dans des produits de soin.

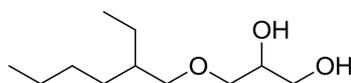


Figure 3.2 – Structure chimique de l'éthylhexylglycérine, émoullient commercialisé par Schüke & Mayr sous le nom de Sensiva® SC50.

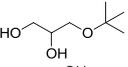
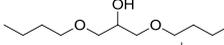
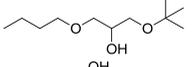
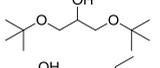
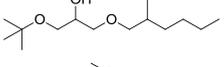
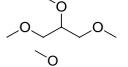
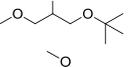
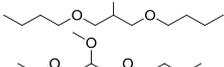
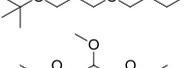
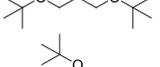
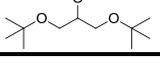
Par ailleurs, les monoéthers de glycérol sont de plus en plus étudiés comme substituants aux éthers de glycol, dont l'image est compromise car certains sont classés CMR.¹⁷³ Quant aux dérivés moins polaires (mélanges de di- et triéthers de glycérol), solubles dans les fluides apolaires, ils sont majoritairement utilisés comme additifs pour carburant.^{161,170,171,181,182} Utilisés comme additifs au diesel, ces composés permettent en effet de limiter l'émission de particules.^{161,167}

1.2 État de l'art sur les candidats retenus

Le Tableau 3.1 résume le nombre de publications et de brevets ainsi que les domaines d'applications recensés dans la base de données SciFinder® pour les éthers de glycérol candidats, listés dans le chapitre 2. Les utilisations en tant que solvants et additifs pour carburant sont majoritaires. Une étude plus approfondie a mis en évidence l'existence de quelques brevets citant des utilisations cosmétiques des éthers de glycérol, justifiant entre autres le choix du glycérol comme matière première utilisée dans ce projet :

- Brevet de L'Oréal en 1978 sur l'utilisation d'éthers et d'esters de glycérol disubstitués en position 1 et 3, non symétriques (un groupement alkyl branché et un autre linéaire), pour des compositions cosmétiques de viscosité comprise entre 10 et 100 mPa.s.¹⁸³
- Brevet de Cognis en 2010 sur les compositions cosmétiques contenant un mélange d'éthers de glycérol monoalkylés et dialkylés.¹⁵⁷
- Brevet de Foamix en 2009 sur l'utilisation de mélanges d'éthers de glycérol volatils, influençant la sensorialité de formulations cosmétiques et pharmaceutiques topiques.¹⁵⁸

Tableau 3.1 – Nombre (Nb) de publications/brevets et principaux domaines d'applications pour les éthers de glycérol retenus (Source : SciFinder®).

Abréviation	N°	Structure chimique	N° CAS	Nb de publications	Nb de brevets	Domaine d'application
[t4;0;0]	2		74338-98-0	66	29	Biodiesel, additifs
[4;0;4]	3		2216-77-5	36	17	Solvants
[t4;0;4]	4		42910-65-6	7	1	Solvants
[t4;0;t4]	5		79808-30-3	47	21	Biodiesel, additifs
[t4;0;Et hexyl]	6		-	-	-	-
[1;1;1]	9		20637-49-4	52	37	Biodiesel, solvants
[t4;1;1]	11		172888-77-6	4	1	Solvants
[4;1;4]	12		1234705-06-6	6	1	Solvants
[t4;1;4]	13		1248082-99-0	1	-	Solvants
[t4;1;t4]	14		-	-	-	-
[t4;t4;t4]	16		92867-55-5	81	42	Biodiesel, additifs

1.3 Éthérification du glycérol en milieu acide

Plusieurs voies de synthèse des éthers de glycérol sont décrites dans la littérature, en particulier *via* l'addition d'un alcène et *via* la condensation d'un alcool sur le glycérol.^{161,167} Dans le cas des éthers de glycérol *tert*-butylés, les réactions du glycérol avec l'isobutène et le *tert*-butanol respectivement, impliquant différents catalyseurs, ont été très étudiées. (Tableau 3.2).^{161,170,171,184-189} Les catalyseurs les plus couramment utilisés et décrits dans la littérature pour ce type de réaction sont l'acide paratoluènesulfonique (APTS), les résines acides échangeuses d'ions, comme l'Amberlyst 15 ou encore les zéolites synthétiques.¹⁶¹ Les catalyseurs hétérogènes sont néanmoins préférés.¹⁷¹

Tableau 3.2 – Références bibliographiques traitant de l'addition d'isobutène (IB) et de la condensation du *tert*-butanol (TBA) sur le glycérol (Gly). La sélectivité fait référence à l'obtention des composés di- et trialkylés.

Référence	Ratio réactifs	Température (°C)	Catalyseur	Conversion (%)	Sélectivité (%)
Behr <i>et al.</i> , 2002 ¹⁹⁰	IB : Gly 2 : 1	90	APTS	89	47
Klepáčová <i>et al.</i> , 2003 ¹⁸⁴	TBA : Gly 4 : 1	90	Amberlyst 15	96	25
Karinen et Krause, 2006 ¹⁸⁶	IB : Gly 3 : 1	80	Amberlyst 30 WET	100	92
Klepáčová <i>et al.</i> , 2006 ¹⁸⁷	TBA : Gly 4 : 1	75	Amberlyst 15 / Amberlyst 35	79 / 86	19 / 16

	IB : Gly 4 : 1	60	Amberlyst 15 / Amberlyst 35	100 / 100	92 / 91
Frusteri <i>et al.</i> , 2009 ¹⁹¹	TBA : Gly 5 : 1	70	Amberlyst 15	95	28
Jérôme <i>et al.</i> , 2011 ¹⁷⁰	IB : Gly 4 : 1	75	Résines acides macroporeuses	100	90
Viswanadham <i>et al.</i> , 2013 ¹⁹²	TBA : Gly 4 : 1	110	Zéolites	< 85	< 70
Zhou <i>et al.</i> , 2014 ¹⁸⁸	IB : Gly 4 : 1	60-70	Graphène sulfoné	100	92
Cannilla <i>et al.</i> , 2014 ¹⁹³	TBA : Gly 4 : 1	70	Amberlyst 15	79	28
Estevez <i>et al.</i> , 2016 ¹⁹⁴	TBA : Gly 4 : 1	75	Amberlyst 15 Résines acides mésoporeuses	51 74	18 19

Klepáčová *et al.* ont montré que l'addition d'isobutène offrait une meilleure conversion que la condensation avec le *tert*-butanol.¹⁸⁵ Effectivement, en présence d'alcool, la formation d'eau par déshydratation de celui-ci tend à désactiver la résine acide et donc à diminuer la conversion et le rendement. L'utilisation du *tert*-butanol comme agent étherifiant permet essentiellement d'isoler le composé mono *tert*-alkylé.¹⁸⁷ Néanmoins, la voie de synthèse avec l'alcool, liquide, plutôt qu'avec le composé gazeux, sera préférée dans notre étude pour des raisons pratiques.

1.3.1 Éthérification du glycérol par un alcool tertiaire

Deux réactions de condensation d'alcools ramifiés sur le glycérol ont été effectuées : l'une avec le *tert*-butanol et l'autre avec l'alcool *tert*-amylique, agro-sourcé (Figure 3.3). La résine Dowex 50WX8-400, similaire à l'Amberlyst 15 en termes de taille de pores et d'acidité, est utilisée comme catalyseur acide hétérogène. Afin d'augmenter le taux de conversion et de limiter la désactivation de la résine, l'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark contenant du tamis moléculaire (taille des pores 3 Å). L'eau et le *tert*-butanol formant un mélange azéotrope (*tert*-butanol/eau 65/35, $T_{eb} = 80$ °C), le tamis moléculaire permet de retenir l'eau et assure ainsi que seul le *tert*-butanol retourne dans le milieu réactionnel. Le protocole expérimental est donné dans la partie expérimentale de ce chapitre.¹⁸²

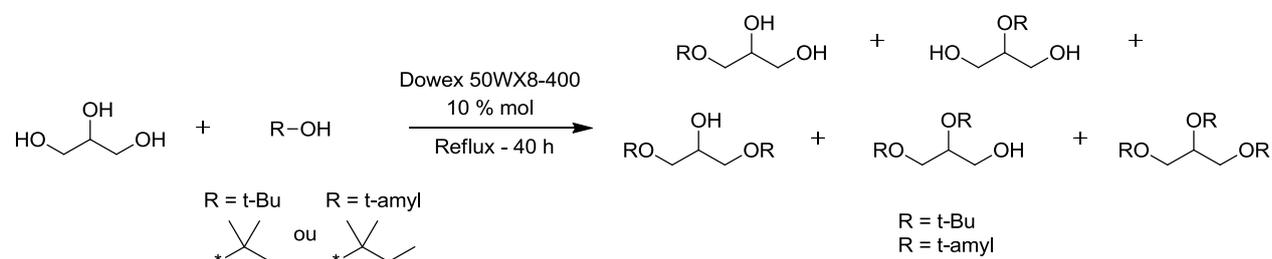


Figure 3.3 – Préparation d'éthers de glycérol par réaction de condensation du *tert*-butanol ou de l'alcool *tert*-amylique sur le glycérol.

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie en phase gazeuse équipée d'un détecteur à ionisation de flamme (GC-FID). Les monoéthers de glycérol ont déjà fait l'objet de plusieurs études au laboratoire, notamment pour des applications en tant qu'hydrotropes.^{195,196} Ainsi, le composé [t4;0;0] disponible au laboratoire et également

commercial, a pu être utilisé comme référence pour suivre la conversion du glycérol et la sélectivité en composés di- et tri-alkylés.

Dans le cas de la réaction avec le *tert*-butanol, le composé [t4;0;0] a principalement été isolé, avec un rendement faible de 34 %. Les rendements en composés di- et tri-alkylés étant très faibles (inférieurs à 10 %), une méthode alternative, décrite dans la partie 1.4.1, basée sur l'utilisation d'époxydes, a permis d'obtenir les composés [t4;0;t4] et [t4;t4;t4] avec de meilleurs rendements.

Dans le cas de la condensation par l'alcool *tert*-amylique, le composé [t5;0;t5] est isolé et purifié par distillation sous pression réduite puis par chromatographie sur colonne de silice. Un rendement de 21 % est obtenu. L'étape de purification par chromatographie sur colonne permet de séparer le composé dialkylé du composé trialkylé, formé minoritairement. Cette séparation des composés di- et tri-alkylés sera expliquée plus en détails sur l'exemple des éthers de glycérol *tert*-butylés (Partie 1.4.1)

Dans les deux cas, les faibles rendements peuvent s'expliquer par :

- La présence d'eau qui désactive le catalyseur.
- L'évaporation de l'isobutène ($T_{eb} = -7\text{ °C}$) et de l'isoamylène ($T_{eb} = 40\text{ °C}$) générés *in situ* par déshydratation du *tert*-butanol et de l'alcool *tert*-amylique respectivement. Les rendements décrits dans la littérature sont meilleurs car les synthèses sont principalement effectuées sans perte de réactif, en autoclave à pression supérieure à la pression atmosphérique.^{186,190,191,193}

Les équipements disponibles au laboratoire ne nous permettent pas de travailler avec de gros volumes à haute pression. Néanmoins, une voie alternative en enceinte fermée, dans un petit réacteur (< 20 mL) a été envisagée (Partie 1.3.2).

1.3.2 Réaction d'addition d'un alcène sur le glycérol par voie micro-onde

L'addition de l'isoamylène sur le glycérol en milieu acide, en enceinte fermée, a été réalisée dans un réacteur micro-onde (Figure 3.4). Pour des raisons pratiques, l'isoamylène ($T_{eb} = 40\text{ °C}$) est préféré à l'isobutène ($T_{eb} = -7\text{ °C}$) qui est gazeux à température ambiante.



Figure 3.4 – Réacteur micro-onde utilisé pour l'addition de l'isoamylène sur le glycérol.

Les deux réactifs, i.e. glycérol et isoamylène ne sont pas miscibles. L'ajout d'alcool *tert*-amylique, soluble dans ces deux réactifs, a permis d'obtenir un milieu réactionnel homogène.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Les meilleures conversions ont été obtenues avec un ratio Glycérol/Isoamylène/Alcool *tert*-amylique égal à 1/2/3, en présence de 10 % molaire de résine Dowex 50WX8-400, à 75 °C et sous pression autogénérée (environ 5 bar). Une sélectivité de 72 % en composé [t5;0;t5] a été observée après 120 h de réaction, mais pour une conversion du glycérol d'environ 15 % uniquement. Les conditions opératoires n'étant pas optimales pour synthétiser les quantités nécessaires à une caractérisation physicochimique satisfaisante, cette voie de synthèse n'a finalement pas été retenue.

1.4 Synthèse par ouverture d'époxydes

1.4.1 Ouverture de l'époxyde par le *tert*-butanol

Une voie de synthèse alternative des éthers de glycérol par ouverture d'époxyde a donc fait l'objet d'une étude plus approfondie, les époxydes présentant l'avantage d'être très réactifs.

L'ouverture du *tert*-butyl glycidyl ether par le *tert*-butanol en milieu acide, sous assistance électrophile de l'éthérate de trifluorure de bore BF₃Et₂O (Figure 3.5), a permis d'isoler les composés [t4;0;t4] et [t4;t4;t4], avec des rendements de 74 et 13 % respectivement.^{182,200}

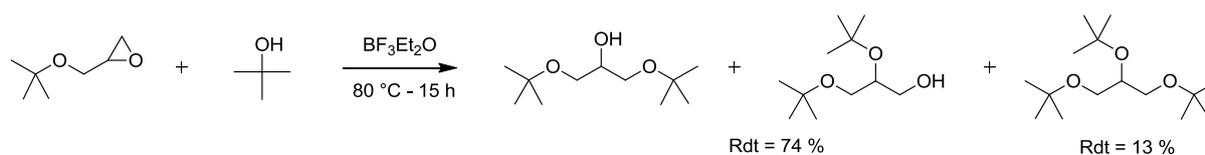


Figure 3.5 – Ouverture de l'époxyde *tert*-butyl glycidyl ether par le *tert*-butanol en milieu acide.

Les produits obtenus sont distillés sous pression réduite. Les analyses par GC-FID (Figure 3.6) et RMN ¹H et ¹³C des différentes fractions de distillation montrent une séparation difficile des produits di- et trialkylés, en raison de températures d'ébullition proches (écart de 10 °C mesuré par DSC entre ces deux composés purs une fois isolés (Partie 3.1)). Les composés [t4;0;t4] et [t4;t4;t4] ont finalement été séparés par chromatographie sur colonne. La bonne séparation est confirmée par analyses GC-FID (Figure 3.6) et RMN ¹H et ¹³C.

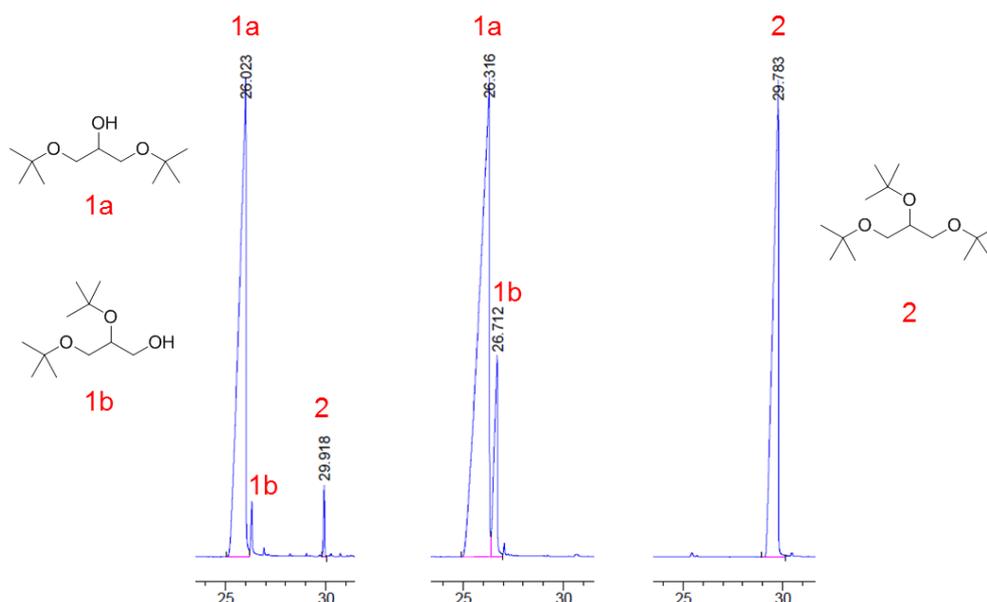


Figure 3.6 – Chromatogrammes GC avant (gauche) et après (milieu et droite) séparation des composés par chromatographie sur colonne.

Par ailleurs, deux produits régio-isomères sont obtenus : le [t4;0;t4] et le [t4;t4;0], comme le montrent les chromatogrammes GC-FID (Figure 3.6). Ces deux composés n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur colonne en raison de leurs points d'ébullition très rapprochés.

Plus sélective en milieu basique, l'ouverture du *tert*-butyl glycidyl éther par le *tert*-butanol a donc également été effectuée d'après le schéma réactionnel donné en Figure 3.7, de manière à former sélectivement le composé [t4;0;t4]. Cette meilleure sélectivité a été confirmée par analyses GC-FID.

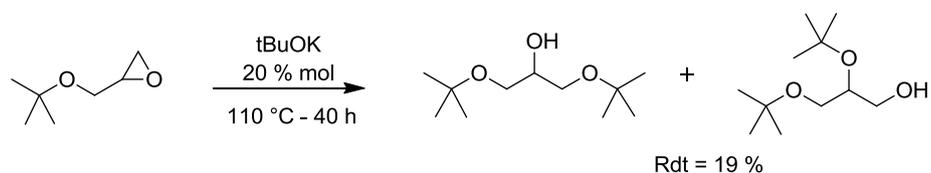


Figure 3.7 – Ouverture de l'époxyde par le *tert*-butanol en milieu basique.

Le faible rendement obtenu par cette voie en milieu basique peut s'expliquer par la formation de dimères (Figure 3.8). Cette hypothèse semble confirmée par la présence résiduelle de fractions plus lourdes et à l'aspect plus visqueux en fin de distillation du produit obtenu. Il y a une compétition entre le produit formé (voie 2 sur la Figure 3.8) et le *tert*-butanolate (voie 2' sur la Figure 3.8) vis-à-vis de l'ouverture de l'époxyde. Dans le cas présent, la voie (2) semble favorisée pour les deux raisons suivantes :

- La cinétique de la voie (2') est lente en raison de l'encombrement stérique du *tert*-butanolate.
- La réaction acide/base (1) favorise la formation de l'alcoolate secondaire.

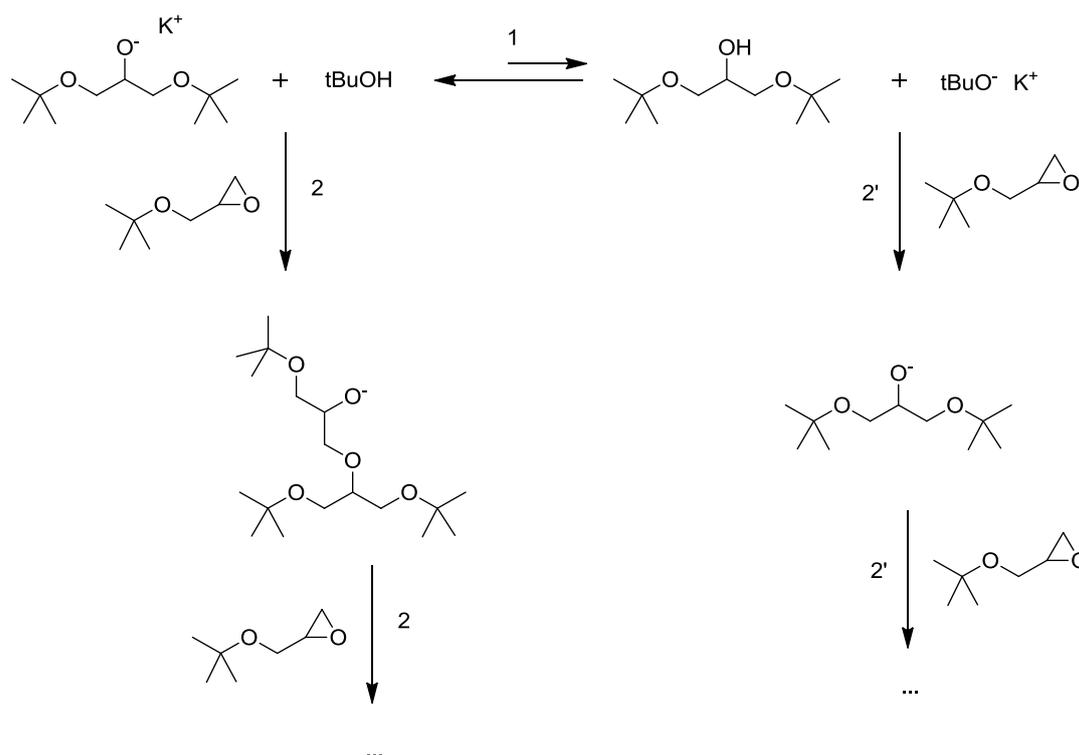


Figure 3.8 – Réaction secondaire expliquant la diminution du rendement en composé [t4;0;t4].²⁰¹

Cette voie de synthèse n'est finalement pas optimale au vu du faible rendement obtenu, d'autant plus que l'influence d'une faible quantité de l'isomère [t4;t4;0] sur les propriétés physicochimiques est négligeable, comme nous avons pu le vérifier.

1.4.2 Ouverture de l'époxyde par un alcool primaire

Les composés [t4;0;4] et [4;0;4] sont synthétisés par ouverture d'époxydes par le butan-1-ol, en milieu basique, selon le schéma réactionnel présenté en Figure 3.9.¹⁷⁴ Le composé [t4;0;Et hexyl] est synthétisé par ouverture du *tert*-butyl glycidyl éther par le 2-éthylhexanol selon le même protocole expérimental. La voie en milieu basique est préférée afin de former sélectivement les éthers de glycérol dialkylés en position 1 et 3 et limiter la formation de produits secondaires :

- Sur l'exemple de la Figure 3.8, la réaction acide/base (1) conduit, cette fois-ci, préférentiellement à la formation de l'alcoolate primaire.
- La cinétique de l'ouverture de l'époxyde est plus rapide avec les alcoolates primaires.

L'alcoolate est formé *in situ* par déprotonation de l'alcool par du sodium métallique. La cinétique de la formation de l'alcoolate est accélérée en chauffant le milieu réactionnel. De plus, le chauffage permet d'augmenter la solubilité de l'alcoolate dans l'alcool. Le protocole détaillé est donné en partie expérimentale. Les éthers de glycérol obtenus sont ensuite purifiés par distillation sous pression réduite.

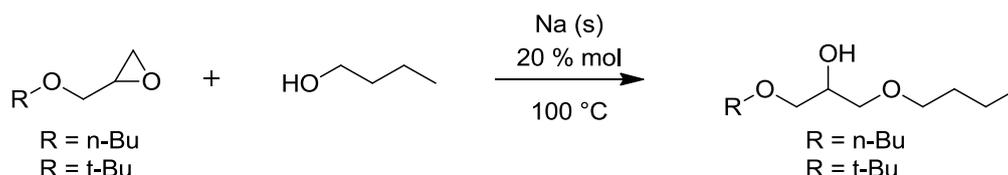


Figure 3.9 – Obtention d'éthers de glycérol par ouverture d'époxyde en milieu basique.

Le Tableau 3.3 donne les temps de réaction et rendements obtenus pour les produits isolés.

Tableau 3.3 – Temps de réaction et rendements isolés pour les éthers de glycérol [x;0;y].

Composé	N°	Structure chimique	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
[4;0;4]	3		23	66
[t4;0;4]	4		22	66
[t4;0;Et hexyl]	6		23	20

Garcia *et al.* ont montré que cette réaction était dévalorisée dans le cas des alcools secondaires et/ou des alcools moins réactifs.²⁰² Cela peut alors expliquer le faible rendement obtenu avec le 2-éthylhexanol, primaire mais plus encombré que le *n*-butanol.

1.5 Méthylation

Comme rappelé dans le chapitre 1, les fonctions hydroxyles sont souvent incompatibles avec la fonction émoulliente car elles induisent une forte augmentation des valeurs de tension de surface et de viscosité des huiles, et modifient ainsi les propriétés d'étalement et le ressenti sur la peau. À partir des composés [t4;0;t4], [t4;0;4] et [4;0;4] isolés précédemment, une deuxième étape de méthylation de la fonction hydroxyle libre en deuxième position a permis de synthétiser des composés [t4;1;t4], [t4;1;4] et [4;1;4] respectivement (Figure 3.10).²⁰³ Le groupement méthyle est choisi afin de ne pas alourdir les structures, i.e. ne pas engendrer une augmentation trop importante des viscosités, tensions de surface et températures d'ébullition. Par ailleurs, le sulfate de diméthyle est un réactif disponible commercialement.

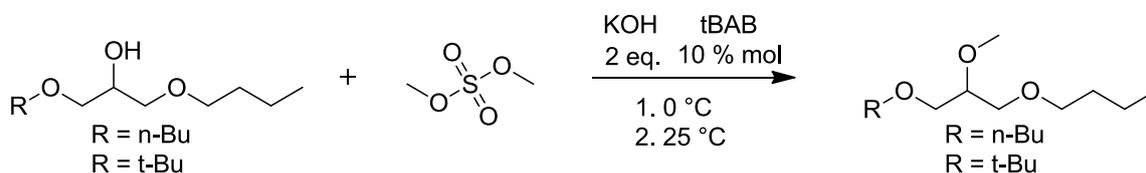


Figure 3.10 - Méthylation de la fonction hydroxyle libre des éthers de glycérol dialkylés.

Le Tableau 3.4 donne les temps de réaction et rendements obtenus pour les produits isolés.

Tableau 3.4 – Temps de réaction et rendements isolés pour les éthers de glycérol [x;1;y].

Composé	N°	Structure chimique	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
[4;1;4]	12		116	87
[t4;1;4]	13		60	82
[t4;1;t4]	14		48	83

Le composé [t4;1;1] est obtenu en méthylant les deux fonctions hydroxyles libres du composé commercial [t4;0;0] (Figure 3.11).²⁰³

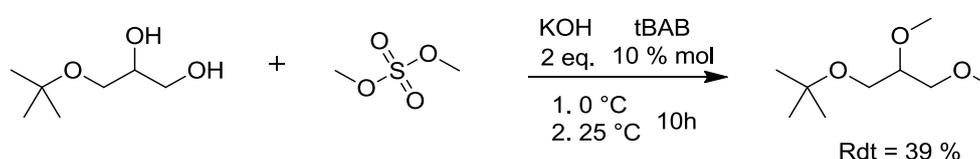


Figure 3.11 – Synthèse du composé [t4;1;1] par méthylation du [t4;0;0].

1.6 « Verdissement » des synthèses

L'utilisation d'époxydes permet l'obtention rapide des éthers de glycérol, en quantité suffisante pour permettre leur caractérisation physicochimique et olfactive. Toutefois, ces voies de synthèse ne sont pas éco-compatibles, ce qui exclue toute transposition à l'échelle industrielle chez notre partenaire Oleon. Depuis quelques années, l'équipe du professeur M. Lemaire développe des synthèses originales d'éthers de polyols à partir d'aldéhydes²⁰⁴⁻²⁰⁶, de cétones²⁰⁷, d'acides carboxyliques²⁰⁸ ou d'esters méthyliques.²⁰⁹ Si les propriétés de certains émoullients candidats s'avèrent satisfaisantes, il sera donc possible d'envisager des voies de synthèse plus éco-compatibles.

L'étape de méthylation telle que décrite dans la partie 1.5 n'est pas éco-compatibile, notamment en raison des réactifs mis en jeu. À ce jour, peu de procédés éco-compatibles ont été décrits pour ce genre de réaction. Bien que les composés trialkylés présentent *a priori* les caractéristiques physicochimiques les plus prometteuses, certaines structures dialkylées ont finalement des propriétés physicochimiques très similaires à celles des composés trialkylés. Ce point sera détaillé ultérieurement dans la partie 3.1. En conséquence, les composés trialkylés obtenus par des voies peu éco-compatibles, et dont les propriétés physicochimiques ne se sont pas révélées meilleures que celles des éthers de glycérol dialkylés, ont finalement été évincés de la liste des candidats potentiels.

présenté sur la Figure 3.13.

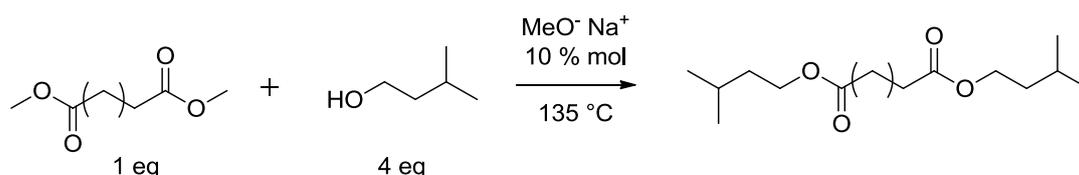


Figure 3.13 – Synthèse des diesters de l'alcool isoamylique par transestérification des diesters méthyliques.

Les temps de réactions et rendements obtenus après purification par distillation sous pression réduite sont répertoriés dans le Tableau 3.6.

Tableau 3.6 – Temps de réaction et rendements isolés pour les diesters de l'alcool isoamylique.

Composé	N°	Structure chimique	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
Di iA C2	21		20	54
Di iA C4	22		9	60
Di iA C6	23		22	80
Di iA iC6	24		24	77
Di iA C9	25		20	63

Ce protocole de transestérification n'étant pas optimal avec l'alcool tertiaire²¹¹, excepté pour le di *tert*-amyl oxalate (Di tA C2), une voie alternative a été recherchée pour synthétiser les diesters dérivés de l'alcool *tert*-amylique.

2.2.2 Acylation des alcools

Excepté donc pour le composé Di tA C2, les diesters de l'alcool *tert*-amylique sont synthétisés par substitution nucléophile entre un chlorure d'acyle et l'alcool *tert*-amylique²¹², selon le schéma réactionnel donné en Figure 3.14.

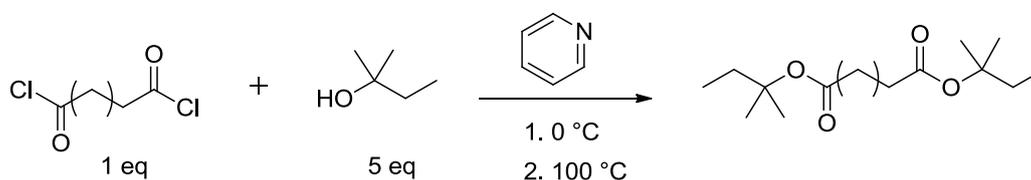
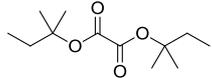
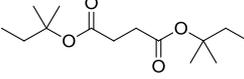
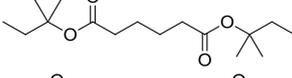
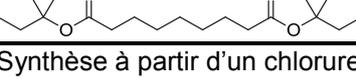


Figure 3.14 – Synthèse des diesters de l'alcool *tert*-amylique par substitution nucléophile d'acyle.

Les temps de réaction et rendements obtenus sont donnés dans le Tableau 3.7.

Tableau 3.7 – Temps de réaction et rendements isolés pour les diesters de l'alcool tert-amylique.

Composé	N°	Structure chimique	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
Di tA C2 ¹	29		15	60
Di tA C4 ¹	30		3	14
Di tA C6 ²	31		4	39
Di tA C9 ²	32		2	52

¹Synthèse par transestérification ; ²Synthèse à partir d'un chlorure d'acyle

Le faible rendement obtenu avec le chlorure de succinyle peut s'expliquer par la formation de sous-produits de type cétones (Figure 3.15). Effectivement, tous les hydrogènes de la chaîne succinyle sont en position alpha d'une fonction carbonyle et sont donc relativement acides. Une réaction acide/base avec la pyridine entraîne la formation de cétones, favorisée par la présence du bon groupement partant Cl⁻. Ainsi, le di tA C4 a finalement été isolé par transestérification du succinate de diméthyle. Les difficultés pour obtenir ce diester, quelle que soit la voie de synthèse choisie expliquent le faible rendement obtenu.

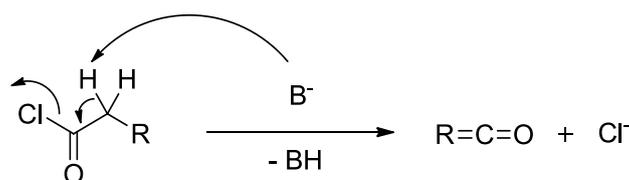
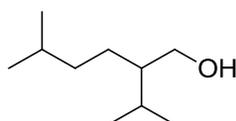


Figure 3.15 – Réaction générale de formation de cétones pouvant expliquer la diminution du rendement dans le cas de la synthèse du composé Di tA C4.

2.3 Éthers et esters dérivés d'un nouvel alcool de Guerbet agro-sourcé

2.3.1 État de l'art sur les candidats dérivés de l'alcool de Guerbet

Comme évoqué dans le chapitre précédent, le choix des alcools utilisés pour la synthèse des diesters a été largement influencé par notre partenaire industriel Oleon, dont la volonté est avant tout de concevoir des émoullients biosourcés. Outre les deux alcools évoqués précédemment, Oleon développe actuellement un alcool de Guerbet à 10 atomes de carbone, le 2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol, qu'ils synthétisent en interne (Figure 3.16, N° 33).



2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol

Figure 3.16 - Structure chimique de l'alcool de Guerbet 2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol, développé par Oleon et utilisé comme matière première pour la synthèse d'émoullients candidats.

Nous avons donc considéré cet alcool comme matière première pour la synthèse d'une nouvelle série de diesters. Trois diacides sont retenus pour la synthèse *in vitro* : l'acide succinique, l'acide adipique et l'acide 2-méthylglutarique. Les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition des trois diesters correspondant sont prédites par les graph

machines et données dans le Tableau 3.11. L'acide azelaïque, issu du clivage de l'acide oléique^{45,213}, n'a pas été retenu ici car la masse molaire du diester résultant (468,75 g/mol) conduirait à une huile trop lourde (T_{eb} prédite = 285°C) et trop visqueuse (μ prédite = 24,5 mPa.s). Cet alcool de Guerbet (N° 33) présente l'avantage d'être très peu cité dans les brevets, pour les huiles de type esters et éthers. Effectivement, pour les différentes structures virtuelles imaginées, une recherche du nombre de brevets et publications scientifiques dans la base de données SciFinder® fait ressortir un seul brevet pour des applications dans l'aéronautique impliquant le composé Di iC10 C6 (N° 27).

2.3.2 Diesters dérivés de l'alcool de Guerbet

Le protocole expérimental mis en œuvre est très similaire à celui utilisé pour la synthèse des diesters de l'alcool isoamylique, à la seule différence que la quantité d'alcool introduite dans le milieu réactionnel est diminuée de 4 à 2,5 équivalents en raison de la quantité limitée en alcool de Guerbet, fourni par Oleon (Figure 3.17). En conséquence de l'augmentation de la masse molaire par rapport aux diesters dérivés des alcools isoamylique et *tert*-amylique, des points d'ébullition plus élevés sont attendus pour les diesters de l'alcool de Guerbet en C10. Dans les conditions opératoires possibles au laboratoire, la purification par distillation sous pression réduite n'est pas réalisable et les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne. Les temps de réaction et rendements obtenus figurent dans le Tableau 3.8.

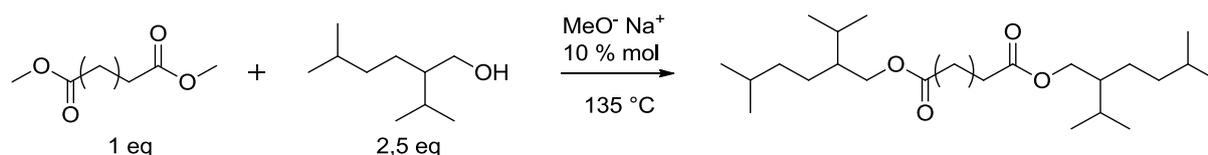


Figure 3.17 – Synthèse des diesters de l'alcool de Guerbet par transestérification des diesters méthyliques.

Tableau 3.8 – Temps de réaction et rendements isolés pour les diesters de l'alcool de Guerbet.

Composé	N°	Structure chimique	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
Di iC10 C4	26		20	70
Di iC10 C6	27		23	63
Di iC10 iC6	28		24	68

2.3.3 Monoesters dérivés de l'alcool de Guerbet

Les diesters de l'alcool de Guerbet étant des composés lourds, caractérisés par des valeurs élevées de température d'ébullition, tension de surface et viscosité (Partie 3.1.2), les monoesters dérivés de cet alcool ont également été considérés, dans un deuxième temps. Effectivement, contrairement aux esters dérivés d'alcools plus « classiques » présentés dans le deuxième chapitre, les structures dérivées de l'alcool de Guerbet sont, à notre connaissance, libres de brevets.

Plusieurs structures virtuelles ont donc été envisagées. Le Tableau 3.9 donne les structures et les valeurs physicochimiques prédites par les graph machines pour ces composés. Les structures sont choisies selon les critères suivants :

- Le nombre d'atomes de carbone de l'ester doit être supérieur à 17, limite définie dans le premier chapitre pour qu'un ester ne présente *a priori* pas d'odeur.
- Le nombre d'atomes de carbone ne doit pas être trop élevé pour ne pas augmenter les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition des candidats. Typiquement, nous considérerons principalement les structures avec un nombre d'atomes de carbone compris entre 17 et 20, correspondant au nombre d'atomes de carbone caractéristique des esters commerciaux revendiqués « D5-like » (laurate d'isoamyle et myristate d'isopropyle : 17 atomes de carbone, caprylate de propylheptyle : 18 atomes de carbone, isononanoate d'isononyl : 19 atomes de carbone).
- Les acides branchés ainsi que leurs homologues linéaires sont étudiés pour comparaison. Les chaînes capryliques/capriques (C8/C10 linéaires) sont particulièrement intéressantes car elles sont disponibles dans les huiles naturelles (huile de palmiste et de coco). Elles sont utilisées en particulier pour synthétiser les triglycérides à chaînes moyennes (caprylic/capric triglycérides : MCT), émoullients très utilisés. Les valeurs sont prédites pour les esters des acides octanoïque et décanoïque séparément car nos modèles ne nous permettent pas de traiter des mélanges de composés.

Tableau 3.9 – Structures virtuelles envisagées et estimation par les graph machines des propriétés physicochimiques pour les monoesters de l'alcool de Guerbet.

Candidat	N°	Structure chimique	T _{eb} estimée (°C)	ST estimée (mN.m ⁻¹)	Viscosité estimée (mPa.s)	Score de désira- bilité D
iC10 hexanoate	34		287	27,1	3,7	0,27
iC10 2- ethylhexan- oate	35		308	27	4,6	0,20
iC10 3,5,5- trimethyl- hexanoate	36		318	26,9	5,3	0,15
iC10 octanoate	20		315	28,0	5,2	0,11
iC10 isonona- naote	37		323	26,9	5,9	0,11
iC10 nonanoate	38		327	28,4	6,2	0,06
iC10 decanoate	39		338	28,6	7,1	0,03

* SciFinder®

Étant donné la faible quantité d'alcool de Guerbet (N° 33) disponible, seul le composé dérivé de l'acide octanoïque a été synthétisé *in vitro*. (Figure 3.18). Cependant, les autres esters figurant dans le Tableau 3.9 mériteraient d'être également étudiés, et tout particulièrement les esters dérivés du mélange des acides en C8 et C10, beaucoup moins coûteux que les autres acides.

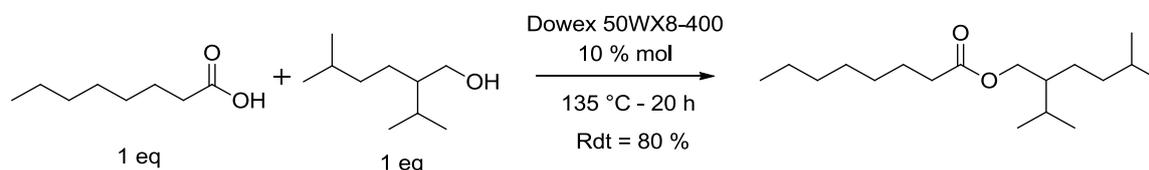


Figure 3.18 – Formation du 2-isopropyl-5-méthylhexyl octanoate par estérification entre l'acide octanoïque et le 2-isopropyl-5-méthylhexanol.

2.3.4 Éther de glycérol dérivé de l'alcool de Guerbet

Le composé [t4;0;iC10] a été synthétisé en suivant le même protocole que celui décrit dans la partie 1.4, par ouverture du *tert*-butyl glycidyl éther par l'alcool de Guerbet.

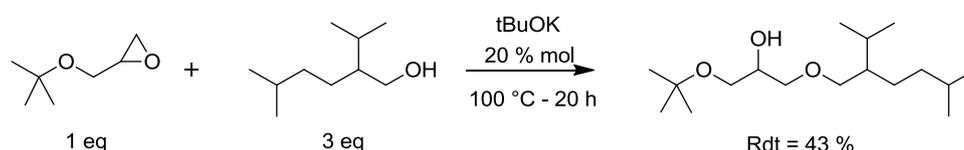


Figure 3.19 – Synthèse du composé [t4;0;iC10] pour ouverture d'époxyde par le 2-isopropyl-5-méthylhexanol.

La formation de l'alcoolate est assurée par le *tert*-butylate de potassium et non par du sodium métallique. En effet, la réaction avec ce dernier aurait été longue et la solubilité de l'alcoolate formé dans l'alcool *a priori* faible au vu de la structure chimique de celui-ci (longue chaîne apolaire encombrée d'un point de vue stérique). Le produit est isolé et purifié par distillation sous pression réduite. Tout comme dans le cas de l'ouverture de l'époxyde par le 2-éthylhexanol, l'encombrement de l'alcool primaire peut justifier la valeur modeste du rendement obtenu.

3 Caractérisations physicochimique et sensorielle des émoullients candidats

3.1 Caractérisation physicochimique des émoullients candidats

3.1.1 Mesures physicochimiques effectuées

Les composés synthétisés *in vitro* ont été caractérisés d'un point de vue physicochimique, de la même manière que l'ensemble des émoullients benchmarks présentés dans le premier chapitre, par :

- Mesure de la température d'ébullition par DSC (TA Instruments).
- Détermination du profil thermogravimétrique (TA Instruments).
- Mesure de la tension de surface par la méthode de Wilhelmy à l'aide du tensiomètre K100 (Krüss).
- Mesure de la densité par oscillation d'un tube en U à l'aide du densimètre Density Meter DMA 4100 M (Anton Paar).
- Mesure des viscosités cinématique et dynamique par chute de bille à l'aide du viscosimètre Micro Viscometer Lovis 2000 ME (Anton Paar).
- Mesure de l'angle de contact formé sur un support en PMMA et sur un support Vitro-Skin[®], à l'aide du goniomètre DSA100 (Krüss).
- Calcul des composantes polaires et dispersives par mesure de l'angle de contact sur une surface en PTFE.
- Mesure de l'indice d'étalement des produits sur le PMMA et les Vitro-Skin[®] selon la méthode expliquée dans la partie 3.1.5.3. Avant d'être utilisées, les feuilles Vitro-Skin[®] doivent subir une étape d'hydratation afin d'avoir les propriétés de surface les plus représentatives de celles de la peau humaine. Cette étape est décrite dans la partie expérimentale de ce chapitre.

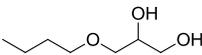
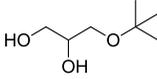
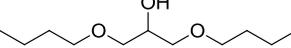
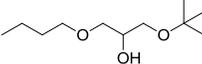
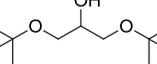
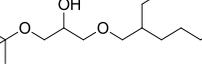
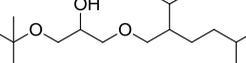
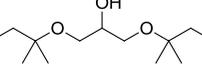
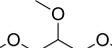
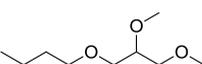
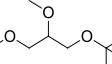
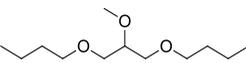
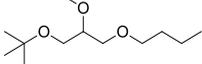
La plupart des protocoles utilisés ont déjà été décrits dans la partie expérimentale du premier chapitre.

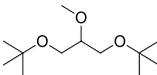
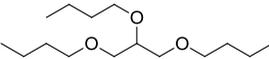
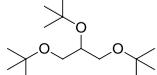
3.1.2 Mise en évidence de relations structures/propriétés à partir des données mesurées expérimentalement

Les Tableau 3.10 et Tableau 3.11 regroupent l'ensemble des valeurs de température d'ébullition, tension de surface et viscosité dynamique mesurées expérimentalement pour les 28 émoullients candidats synthétisés. Les valeurs estimées par les modèles graph machines et données dans le deuxième chapitre sont à nouveau indiquées afin d'évaluer le pouvoir prédictif du modèle graph machines sur les molécules d'intérêt.

Les entrées 1, 9, 10 et 15 ne correspondent pas à des produits synthétisés dans le cadre du projet Greenemol mais à des éthers de glycérol décrits par Garcia *et al.*¹⁷⁴, dont les propriétés physicochimiques seront utiles pour compléter notre étude des relations structures/propriétés. Les différences entre les valeurs de viscosité mesurées et les valeurs reportées par Garcia *et al.* peuvent s'expliquer par le fait que les mesures n'ont pas été réalisées par la même méthode : les viscosités sont mesurées au laboratoire à l'aide d'un viscosimètre à chute de bille, tandis que celles effectuées par Garcia *et al.* le sont par ascension capillaire.

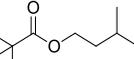
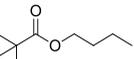
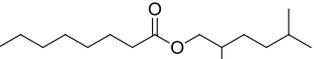
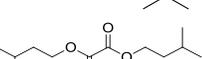
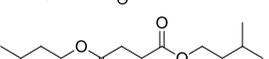
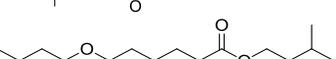
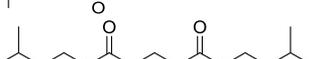
Tableau 3.10 – Valeurs de température d'ébullition, tension de surface et viscosité pour les éthers de glycérol synthétisés in vitro. Comparaison avec les valeurs estimées par les graph machines (Chapitre 2).

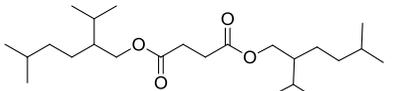
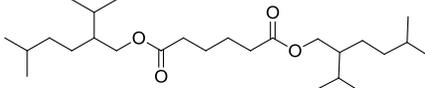
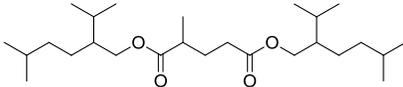
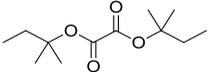
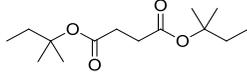
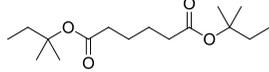
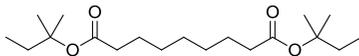
N°	Abréviation	Structure chimique	TS estimée (mN.m ⁻¹)	TS mesurée (mN.m ⁻¹)	Viscosité estimée (mPa.s)	Viscosité mesurée (mPa.s)	T _{eb} estimée (°C)	T _{eb} mesurée (°C)
1	[4;0;0]		31,0	28,4	23,3	42,1*	253	249*
2	[t4;0;0]		29,6	27,8	10,4	99,8	232	234
3	[4;0;4]		28,1	26,7	10,3	5,2/6,1*	242	253/248*
4	[t4;0;4]		26,9	23,8	5,6	6,4	226	238/230*
5	[t4;0;t4]		26,7	22,4	8,3	9,5	212	220
6	[t4;0;Et hexyl]		28,1	26,5	10,9	11,3	283	288
7	[t4;0;iC10]		27,9	26,1	15,9	20,4	304	306
8	[t5;0;t5]		27,7	23,2	13,1	15,4	239	252
9	[1;1;1]		29,6	23,8	1,0	0,9	150	149/150*
10	[4;1;1]		27,2	24,2	1,3	1,3	197	199*
11	[t4;1;1]		26,9	23,7	1,3	3,2*	174	183/180*
12	[4;1;4]		26,8	23,5	2,6	2,0/4,3*	228	245/244*
13	[t4;1;4]		25,6	23,7	1,8	2,1	210	228/234*

14	[t4;1;t4]		25,7	22,9	1,9	2,4	193	212
15	[4;4;4]		27,4		4,0	3,3*	268	270*
16	[t4;t4;t4]		25,3	22,5	2,4	4,4	221	230

*valeurs reportées par Garcia *et al.*¹⁷⁴

Tableau 3.11 – Valeurs de température d'ébullition, tension de surface et viscosité pour les monesters et diesters synthétisés *in vitro*. Comparaison avec les valeurs estimées par les graph machines (Chapitre 2).

N°	Abréviation	Structure chimique	TS estimée (mN.m ⁻¹)	TS mesurée (mN.m ⁻¹)	Viscosité estimée (mPa.s)	Viscosité mesurée (mPa.s)	T _{eb} estimée (°C)	T _{eb} mesurée (°C)
17	Neopentyl pivalate		24,1	21,6	1,0	1,3	179	167
18	Isopentyl pivalate		24,1	22,9	1,1	1,3	184	179
19	Butyl pivalate		24,3	23,2	1,0	1,0	169	162
20	iC10 octanoate		28,0	24,3	5,4	4,6	317	315
21	Di iA C2		29,9	23,8	3,9	3,9	267	268
22	Di iA C4		30,3	24,1	4,2	6,3	286	281
23	Di iA C6		30,2	25,1	5,5	6,6	320	328
24	Di iA iC6		29,0	25,5	5,8	6,3	306	309
25	Di iA C9		31,1	27,0	9,4	10,1	354	353

26	Di iC10 C4		30,4	23,6	12,2	20,5	368	368
27	Di iC10 C6		30,5	25,1	16,8	22,0	377	379
28	Di iC10 iC6		29,3	26,1	16,8	20,6	365	374
29	Di tA C2		28,9	25,3	3,2	8,6	251	-
30	Di tA C4		30,0	27,9	3,8	9,7	269	262
31	Di tA C6		30,3	28,2	5,2	11,3	301	321
32	Di tA C9		30,9	29,4	8,6	15,6	338	358

3.1.2.1 Éthers de glycérol candidats

Le Tableau 3.12 illustre les différentes relations structures/propriétés mises en évidence suite à la caractérisation physicochimique des candidats synthétisés.

Tableau 3.12 – Influence de nombreuses variations structurales sur les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition des éthers de glycérol synthétisés *in vitro*.

Modification structurale	Tension de surface (mN.m ⁻¹)		Viscosité (mPa.s)		Température d'ébullition (°C)	
	Pred.	Exp.	Pred.	Exp.	Pred.	Exp.
↗ longueur de chaîne						
Me -> <i>n</i> -Bu [4;1;1] -> [4;1;4] [4;1;4] -> [4;4;4] [t4;1;1] -> [t4;1;4]	-1/+0,5	-0,4	+0,5/+1,3	+1,7	+30/40	+30/45
Me -> <i>t</i> -Bu [t4;1;1] -> [t4;1;t4] + 2 CH ₂ [t4;0;t4] -> [t5;0;t5] + 4/6 CH ₂ [t4;0;t4] -> [t4;0;Et hexyl] [t4;0;t4] -> [t4;0;iC10]	-1,2 +1	-0,8 +0,8	+0,6 +4,8	- +5,9	+19 +29	+29 +32
↗ ramification						
<i>n</i> -Bu -> <i>t</i> -Bu (présence d'un -OH) [4;0;4] -> [t4;0;4] [t4;0;4] -> [t4;0;t4]	-1,2 -0,2	-2,9 -1,4	-4,7 +2,7	+1,2 +3,1	-18 -12	-15 -18
<i>n</i> -Bu -> <i>t</i> -Bu (pas de groupe -OH) [4;1;4] -> [t4;1;4] -> [t4;1;t4] [4;1;1] -> [t4;1;1]	-0,7	-0,6	-0,5	+0,2	-17	-18
↗ polarité						
+ 1 -OH : [t4;t4;t4] -> [t4;0;t4] + 1 -OH : [t4;1;t4] -> [t4;0;t4] + 1 -OH : [t4;1;4] -> [t4;0;4] + 1 -OH : [4;1;4] -> [4;0;4] + 2 -OH [4;1;1] -> [4;0;0] [t4;1;1] -> [t4;0;0]	+1,4 +1,0 +1,3 +1,3 +3,3	-0,1 -0,5 +0,1 +3,2 +4,1	+5,9 +6,4 +3,8 +7,7 +16	+5,1 +7,1 +4,5 +3,2 +97	-9 +19 +16 +14 +57	-10 +8 +10 +8 +50

3.1.2.1.1 Influence de la polarité

La substitution des deux fonctions hydroxyles libres des monoéthers de glycérol par des groupements alkyles diminue fortement les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition, pour les raisons évoquées dans le premier chapitre : en supprimant la possibilité pour les molécules d'établir des liaisons hydrogène, les interactions intermoléculaires diminuent fortement, résultant en une diminution des valeurs de ces trois propriétés physicochimiques.

Lorsqu'un seul -OH est substitué, la diminution est moindre comme attendu. Il est intéressant de noter que pour les composés de type [x;y;z] tels que x ou z ou les deux sont des groupements *tert*-butyles, l'alkylation du -OH libre en 2^e position, par un groupe méthyle ou *tert*-butyle, a une très faible influence sur la tension de surface du composé (Tableau 3.12). Une explication plausible pourrait être que dans le cas des composés [t4;0;4] et [t4;0;t4], la présence de groupements *tert*-butyles, fortement encombrés stériquement, écrante la fonction hydroxyle, rendant les molécules globalement hydrophobes en surface. Le groupe -OH,

masqué, voit par conséquent sa capacité à établir des liaisons hydrogène avec les molécules voisines fortement diminuée, expliquant la baisse de la cohésion intermoléculaire en surface et donc de la tension de surface. L'alkylation de la fonction hydroxyle libre n'a donc qu'une faible influence sur les propriétés physicochimiques des éthers de glycérol. En revanche, dans le cas de l'hydrophobation du composé [4;0;4] en [4;1;4], les groupements *n*-butyles ne masquent pas autant la fonction hydroxyle et la diminution de la tension de surface s'explique logiquement par la disparition des liaisons possibles avec le groupe –OH.

3.1.2.1.2 Influence de la ramification

Le raisonnement sur l'effet de la ramification est mené pour des groupements alkyles de même longueur de chaîne. Comme expliqué dans le premier chapitre, l'ajout de groupes branchés tend à diminuer la température d'ébullition et la tension de surface et a un effet sur la viscosité qui dépend de la taille des groupements branchés. Ceci est confirmé pour la série [4;0;4] -> [t4;0;4] -> [t4;0;t4]. De plus, l'ajout de ramification peut engendrer un effet écran masquant la fonction hydroxyle comme expliqué dans le paragraphe précédent. Cela explique également la diminution de la tension de surface pour la série [4;0;4] -> [t4;0;4] -> [t4;0;t4]. Pour les éthers de glycérol trialkylés, l'effet de la ramification sur la viscosité et surtout sur la tension de surface n'est plus si marqué. Des tensions de surface et viscosités très similaires sont effectivement mesurées pour les composés [4;1;4], [t4;1;4] et [t4;1;t4]. Ainsi, l'effet de la polarité semble prédominant sur l'effet de la ramification.

3.1.2.1.3 Influence de la longueur de chaîne

Les valeurs des tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition sont proportionnelles à la longueur de chaîne : elles augmentent lorsque le groupement *t*-butyle du composé [t4;0;t4] est remplacé par une chaîne alkyle en C8 ([t4;0;Et hexyl]) ou en C10 ([t4;0;iC10]). En revanche, la comparaison des valeurs pour ces deux derniers composés est délicate car le type de ramification varie en plus de la longueur de chaîne.

Il est intéressant de noter que pour les éthers de glycérol [t4;1;1] et [4;1;1], l'allongement de la chaîne méthyle en 3^e position du glycérol en une chaîne *n*-butyle ou *t*-butyle a peu d'influence sur la tension de surface voire en diminue la valeur. Il peut être formulé comme hypothèse que pour les composés de type [x;1;1], les interactions intermoléculaires impliquant les atomes d'oxygène sont favorisées par le faible volume occupé par les groupements méthyles. Dans les cas des composés [x;1;4] ou [x;1;t4], le volume occupé par les chaînes *n*-butyle ou *t*-butyle peut alors défavoriser ces interactions, les atomes d'oxygène se retrouvant « moins accessibles ».

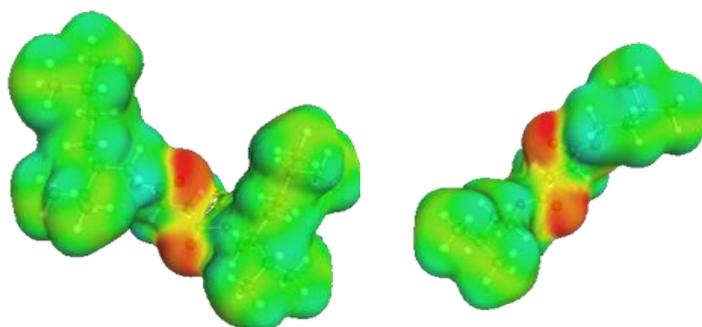
3.1.2.2 Diesters candidats

Le Tableau 3.13 montre les relations structures/propriétés mises en évidence par la caractérisation physicochimique des différents diesters candidats synthétisés.

Tableau 3.13 – Influence de nombreuses variations structurales sur les tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition des diesters synthétisés *in vitro*.

Modification structurale	Tension de surface (mN.m ⁻¹)		Viscosité (mPa.s)		Température d'ébullition (°C)	
	Pred.	Exp.	Pred.	Exp.	Pred.	Exp.
	↗ longueur de chaîne acide : + 2 à 3 CH ₂					
21 -> 22 -> 23 -> 25 26 -> 27 29 -> 30 -> 31 -> 32	+0,6	+1,3	+1,9	+2,3	+26	+31
	↗ longueur de chaîne alcool : Isoamyle -> iC10					
22 -> 26 23 -> 27 24 -> 28	+0,3	-0,3	+10	+14,6	+66	+68
	↗ ramification acide : Acide adipique -> acide 2-méthylglutarique					
23 -> 24 27 -> 28	-1,2	+0,7	+0,1	-0,8	-13	-12
	↗ ramification alcool : Isoamyl -> <i>tert</i> -amyl					
21 -> 29 22 -> 30 23 -> 31 25 -> 32	-0,4	+2,7	-0,5	+4,6	-17	-10

L'augmentation de la longueur de chaîne de la partie acide entraîne, comme attendu, une augmentation des valeurs de tension de surface, viscosité et température d'ébullition. De même, la substitution de la chaîne isoamyle (iA) par la chaîne 2-isopropyl-5-méthylhexyle (iC10) (22->26, 23->27 et 24->28), résulte logiquement en des valeurs de viscosité et température d'ébullition plus élevées. En revanche, cette même modification structurale (iA -> iC10) n'affecte que très peu la tension de surface. Une explication plausible pourrait être que la chaîne 2-isopropyl-5-méthylhexyle, plus volumineuse et encombrée stériquement que la chaîne isoamyle, résulte en un fort écrantage des parties polaires des diesters et apporte du désordre au sein du liquide. Ces deux phénomènes tendent à diminuer les interactions intermoléculaires et donc la tension de surface, expliquant que celle-ci n'augmente pas significativement malgré l'allongement des chaînes alkyles. La représentation des σ -surfaces du Di iC10 C4 et du Di iA C4 (Figure 3.20) semble confirmer cette hypothèse : les interactions intermoléculaires de type polaire semblent nettement défavorisées pour le diester de l'alcool de Guerbet (Figure 3.20, gauche).

Figure 3.20 – σ -surfaces du Di iC10 C4 (gauche) et du Di iA C4 (droite), modélisées par COSMO-RS.

L'ajout d'un groupement méthyle branché à la chaîne isoamyle (21->29, 22->30, 23->31 et 25->32), résulte en une augmentation des valeurs de viscosité et une diminution des valeurs de température d'ébullition. Ceci est cohérent avec les relations structures/propriétés mises en évidence dans le premier chapitre. Mais l'ajout de cette ramification engendre une augmentation de la tension de surface, contrairement à ce qui est attendu et cet effet n'est pas aisé à expliquer. Une hypothèse pourrait être que les deux ramifications en alpha de l'atome d'oxygène apportent plus de rigidité à la molécule et diminuent le degré de liberté des chaînes alkyles. La présence des chaînes *t*-amyles diminue donc le désordre au sein du liquide. Cela favorise les interactions intermoléculaires et explique l'augmentation de la tension de surface.

L'ajout d'une ramification à la chaîne acide modifie peu les propriétés physicochimiques, ce qui est attendu : une modification structurale entre les deux fonctions carbonyles est négligeable devant des modifications des chaînes alkyles aux extrémités de la molécule.

3.1.2.3 Comparaison entre les valeurs mesurées et estimées

Les Tableaux 3.10 et Tableau 3.11 montrent que les tensions de surface sont généralement sur-prédites par le modèle graph machines, et d'autant plus que les valeurs sont faibles. En effet, les phénomènes stériques et arrangements spatiaux détaillés précédemment sont difficilement appréhendés par les graph machines. Peu de composés éthers et diesters structuralement similaires à nos molécules d'intérêt sont présents dans la base d'apprentissage, expliquant les écarts entre les valeurs estimées et celles mesurées expérimentalement.

Pour la viscosité au contraire, les valeurs estimées sont légèrement sous-prédites pour la plupart des candidats et d'autant plus que la valeur est grande. C'est le cas en particulier pour les diesters dérivés de l'alcool de Guerbet, de plus haute masse molaire. À nouveau, bien que la base d'apprentissage utilisée ait été enrichie en diesters, peu de composés sont fortement ramifiés, expliquant les difficultés du modèle à généraliser sur des structures non apprises. Pour améliorer les prédictions, il faudrait enrichir les bases d'apprentissage en incluant des structures proches de celles qui nous intéressent. Ce point sera détaillé dans la partie 3.1.4.

3.1.3 Comparaison avec la D5 et les autres benchmarks et confrontation au cahier des charges

Les valeurs mesurées expérimentalement ont permis de réaliser des cartographies similaires à celles présentées dans le premier chapitre. Ces représentations facilitent la comparaison des candidats avec les différents émoullients commerciaux. À la différence des figures du chapitre 1, tous les émoullients benchmarks n'ont pas été représentés de manière à alléger les représentations et faciliter les interprétations : 15 émoullients sur les 30 sont conservés, environ la moitié des émoullients de chaque famille chimique, de manière à être représentatif de l'ensemble des 30 molécules.

Les Figures 3.21 et Figure 3.22 mettent en évidence qu'aucun candidat synthétisé, de même qu'aucun émoullient commercial se revendiquant comme « D5-like » n'atteint les tensions de surface des silicones, relativement basses pour les raisons moléculaires expliquées dans le premier chapitre. Égaler l'ensemble des propriétés des silicones s'avère donc irréalisable et il s'agit plutôt de s'en approcher au maximum.

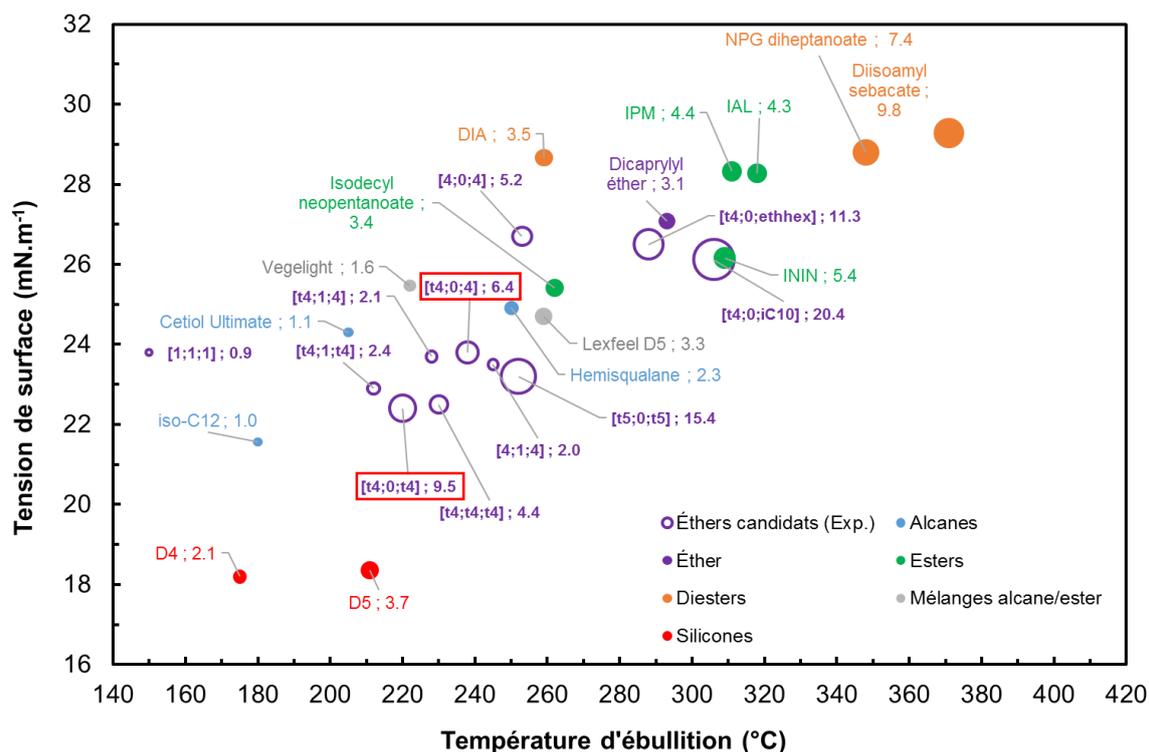


Figure 3.21 – Carte bidimensionnelle représentant 15 émoullants de l'ensemble des 30 benchmarks et les éthers de glycérol synthétisés *in vitro*. Leur positionnement est fonction de leurs température d'ébullition, tension de surface et viscosité (taille des points). Les noms des émoullants candidats les plus prometteurs, en tenant compte de la physicochimie, de l'odeur et de la voie de synthèse, sont encadrés en rouge.

La plupart des éthers de glycérol synthétisés ont des propriétés physicochimiques très proches de celles des alcanes et des mélanges commerciaux, revendiqués pour leurs profils sensoriels « D5-like ». Plusieurs éthers de glycérol se positionnent dans une zone tout à fait acceptable par rapport aux émoullants benchmarks actuels. Les candidats [t4;t4;t4], [t4;1;t4], [t4;1;4] et [t4;0;t4] en particulier présentent des températures d'ébullition proches de celle de la D5 ($T_{\text{eb}} = 211\text{ }^{\circ}\text{C}$), des viscosités de l'ordre de grandeur voire inférieures à celle de la D5 ($\mu = 3,7\text{ mPa}\cdot\text{s}$) et des tensions de surface basses ($\sigma = 22 - 24\text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$), proches de celles des alcanes malgré la présence d'atomes d'oxygène. Cela est certainement dû à la présence de groupements *tert*-butyles, exerçant un effet écran important pour des raisons stériques, comme expliqué dans la partie 3.1.2.1. Ainsi, malgré la présence d'un groupement hydroxyle fortement polaire, les composés [t4;0;4] et [t4;0;t4] ont des tensions de surface du même ordre de grandeur que celles des éthers de glycérol trialkylés et des alcanes benchmarks, émoullants commerciaux dont les propriétés physicochimiques s'approchent au plus de celles de la D5. Seules leurs valeurs de viscosité sont légèrement plus élevées que celles de la D5.

De par leur haut degré de ramification, les éthers de glycérol sont donc des candidats prometteurs comme substituants à la D5 d'un point de vue physicochimique. Nous verrons par la suite que l'odeur et les voies de synthèse sont bien évidemment à prendre en compte.

La Figure 3.22 montre le positionnement des esters et diesters synthétisés par rapport aux émoullants commerciaux.

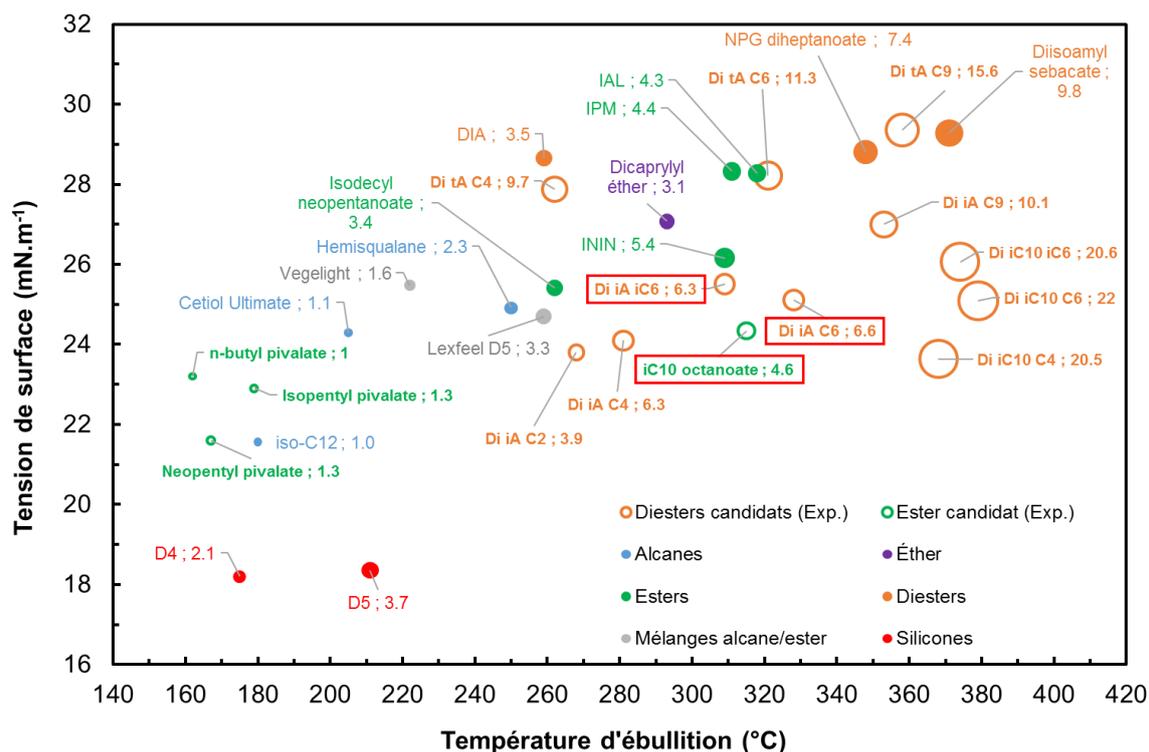


Figure 3.22 – Carte bidimensionnelle représentant 15 émoullients de l'ensemble des 30 benchmarks et les esters et diesters synthétisés *in vitro*. Leur positionnement est fonction de leurs température d'ébullition, tension de surface et viscosité (taille des points). Les noms des émoullients candidats les plus prometteurs, en tenant compte de la physicochimie, de l'odeur et de la voie de synthèse, sont encadrés en rouge.

Les trois esters de l'acide pivalique présentent les valeurs de tension de surface, viscosité et température d'ébullition les plus proches de celles de la D5, s'expliquant notamment par leur haut degré de ramification et leur faible masse molaire. Cependant, comme nous le verrons par la suite, cette faible masse molaire s'accompagne d'odeurs intenses, rédhitoires pour une application émoulliente. Cela nous a contraint à laisser de côté ces molécules pour nous concentrer sur les diesters, beaucoup moins volatils.

Les diesters présentent des tensions de surface, viscosités et températures d'ébullition sensiblement plus élevées que les éthers, ce qui les éloignent de la D5 cible. Néanmoins, comme le montre la Figure 3.22, ces composés sont bien positionnés par rapport aux autres diesters commerciaux. Les diesters dérivés de l'alcool isoamylique ont des propriétés physicochimiques proches de celles des émoullients esters, et meilleures que celles des diesters commerciaux.

Quant aux diesters de l'alcool de Guerbet, leurs tensions de surface sont étonnamment basses ($\sigma = 24 - 26 \text{ mN.m}^{-1}$) en raison du caractère très ramifié de la chaîne alkyle en C10, mais ils présentent des viscosités élevées ($\mu = 20 - 22 \text{ mPa.s}$), en lien avec leurs masses molaires plus élevées que celle des émoullients commerciaux. Ces composés ne peuvent égaler les propriétés physicochimiques et sensorielles des silicones cycliques volatils, mais ce sont des substituants bio-sourcés prometteurs aux huiles silicones plus visqueuses.

Enfin, les monoesters dérivés de l'alcool de Guerbet constituent un compromis idéal. Le composé iC10 octanoate (N° 20), seul candidat synthétisé *in vitro* pour des raisons de temps et de disponibilité de la matière première, offre une tension de surface ($\sigma = 24,3 \text{ mN.m}^{-1}$) et une viscosité ($\mu = 4,6 \text{ mPa.s}$) relativement basses par rapport aux autres esters commerciaux.

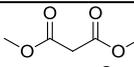
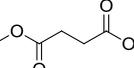
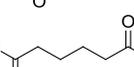
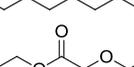
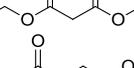
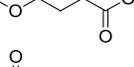
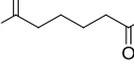
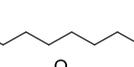
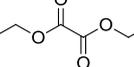
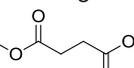
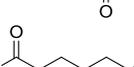
($\sigma = 27 - 28 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\mu = 4 - 10 \text{ mPa.s}$). Substituer l'acide octanoïque par un acide ramifié devrait permettre d'abaisser encore la tension de surface et le remplacer par un mélange d'acides octanoïque et décanoïque en réduirait le coût.

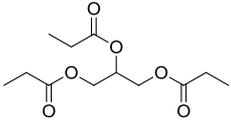
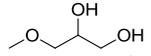
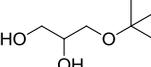
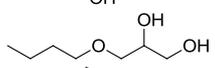
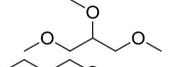
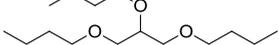
3.1.4 Amélioration des modèles prédictifs

3.1.4.1 Cas de la tension de surface

Au vu des résultats présentés dans les Tableau 3.10 et Tableau 3.11, le modèle graph machines développé dans le chapitre 2 et testé sur l'ensemble des émoullients commerciaux, tend à sur-prédire les valeurs de tension de surface pour les émoullients candidats. Cela peut s'expliquer par le fait que la base d'apprentissage utilisée comporte peu d'éthers de glycérol fortement ramifiés et de diesters. Effectivement, les données physicochimiques disponibles dans la littérature concernent des structures plus courtes et linéaires. Nous avons donc cherché à améliorer notre modèle en ajoutant à la base d'apprentissage des structures plus proches de celles qui nous intéressent (Tableau 3.14). Les diesters recensés ont été achetés et les tensions de surface mesurées expérimentalement. Les éthers de glycérol étaient disponibles au laboratoire et les tensions ont également été mesurées expérimentalement. La plupart des valeurs ont déjà été renseignées dans le Tableau 3.10.

Tableau 3.14 – Composés supplémentaires ajoutés à la base d'apprentissage pour améliorer les prédictions des tensions de surface par les graph machines.

Composé	Structure chimique	Tension de surface expérimentale (mN.m^{-1})
Dimethyl malonate		36,1
Dimethyl succinate		35,4
Dimethyl adipate		35,0
Dimethyl azelate		34,6
Diethyl oxalate		30,9
Diethyl malonate		30,9
Diethyl succinate		30,9
Diethyl adipate		31,7
Diethyl azelate		31,9
Dibutyl oxalate		28,9
Dibutyl succinate		29,5
Dibutyl adipate		30,4
1,2-diacetin		37,7

Tripropionin		31,7
[1;0;0]		39,1
[t4;0;0]		27,8
[4;0;0]		28,4
[1;1;1]		23,8
[4;4;4]		24,2

Suite à cet enrichissement de la base de données, les estimations ont été améliorées pour les éthers de glycérol mais très peu pour les diesters candidats. Cela s'explique par le fait que les nouveaux diesters inclus dans la base d'apprentissage (Tableau 3.14) présentent des chaînes alkyles courtes et linéaires, contrairement aux diesters candidats, dont les chaînes sont ramifiées. Il a donc été décidé, dans un deuxième temps, d'inclure dans la base d'apprentissage certains diesters candidats synthétisés, i.e. le di iA C4, le di tA C4 et le di iC10 C4. Cela permet d'évaluer si les prédictions sur les autres diesters candidats sont améliorées suite à l'apprentissage de structures similaires. La Figure 3.23 montre la corrélation entre les valeurs estimées et les valeurs mesurées expérimentalement avant et après l'ajout des nouvelles molécules en apprentissage. En obligeant le modèle à apprendre quelques diesters ramifiés, les valeurs de tensions de surface des autres candidats sont prédites de manière nettement plus précise : les points sont en effet beaucoup mieux répartis autour de la diagonale.

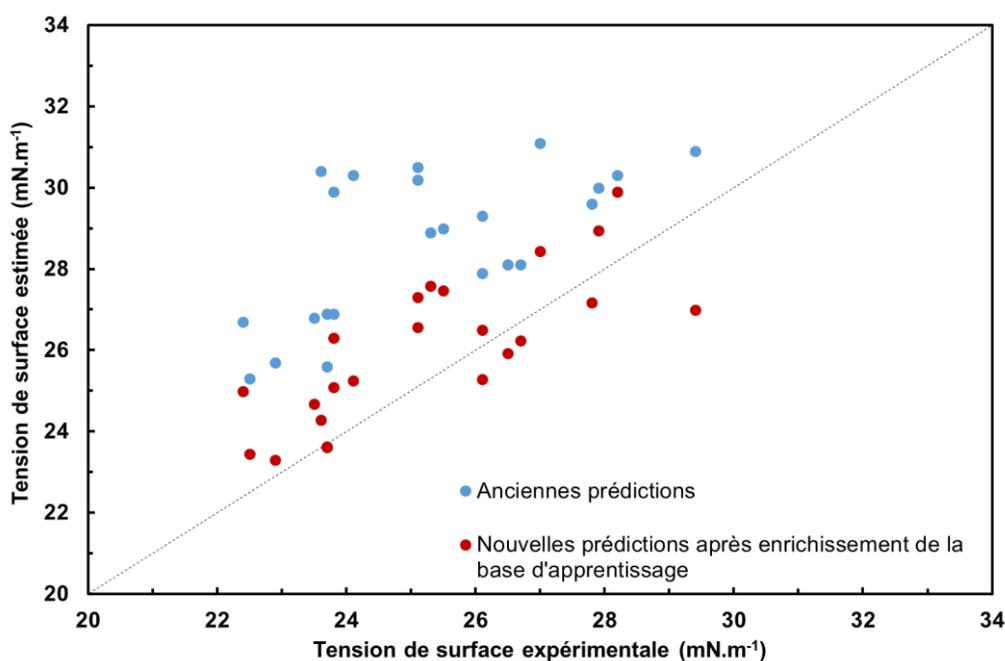


Figure 3.23 – Tensions de surface mesurées expérimentalement en fonction des tensions de surface estimées par les graph machines avec la base d'apprentissage initiale de 269 molécules (bleu) et avec la nouvelle base de données enrichie (rouge) pour les éthers de glycérol et les diesters candidats.

En adoptant la même stratégie, nous avons inclus dans la base d'apprentissage l'ester iC10 octanoate, dérivé de l'alcool de Guerbet en C10 et prometteur comme émoullient candidat, afin d'améliorer les estimations des valeurs de tension de surface des autres esters analogues, évoqués dans la partie 2.3.3 (Tableau 3.9).

Tableau 3.15 – Amélioration des prédictions des tensions de surface pour les monoesters dérivés de l'alcool de Guerbet.

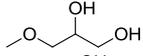
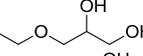
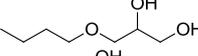
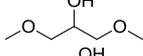
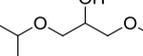
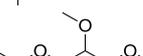
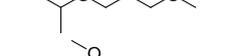
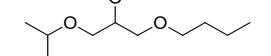
Candidat	N°	Structure chimique	Ancienne pred. ST (mN.m ⁻¹)	Nouvelle pred. ST (mN.m ⁻¹)
iC10 hexanoate	34		27,1	25,8
iC10 octanoate	20		28,0	24,6 (exp 24,3)
iC10 nonanoate	38		28,4	24,9
iC10 isononanoate	37		26,9	24,2
iC10 decanoate	39		28,6	25,1
iC10 2-ethylhexanoate	35		27,0	25,7
iC10 3,5,5-trimethylhexanoate	36		26,9	25,9

Au vu du bon apprentissage du composé iC10 octanoate par le modèle graph machines (Tableau 3.15 : pred. 24,6 vs. exp. 24,3 mN.m⁻¹), il est raisonnable de penser que les valeurs estimées pour les autres esters virtuels sont fiables et proches de celles qui seraient mesurées une fois ces composés synthétisés. Faute de temps, d'autres esters dérivés de l'alcool de Guerbet n'ont pas pu être synthétisés *in vitro* mais mériteraient de l'être.

3.1.4.2 Cas de la viscosité

Dans le cas de la viscosité, les valeurs estimées sont globalement satisfaisantes en comparaison avec celles mesurées expérimentalement, excepté dans les cas des diesters dérivés de l'alcool *tert*-amylique et de l'alcool de Guerbet, ainsi que pour les éthers de glycérol [t4;0;iC10], [t4;0;0] et [4;0;0]. Il est clair que le modèle développé a du mal à appréhender les structures très ramifiées d'une part et fortement polaires d'autre part. À nouveau, cela s'explique par le fait que ces types de structure n'ont pas été appris. Afin d'améliorer les estimations des viscosités des éthers de glycérol, les valeurs mesurées par Garcia *et al.* ont été ajoutées à la base d'apprentissage (Tableau 3.16).¹⁷⁴

Tableau 3.16 – Composés supplémentaires ajoutés à la base d'apprentissage pour améliorer les prédictions des viscosités par les graph machines.

Composé	Structure chimique	Viscosité (mPa.s)
[1;0;0]		37,7
[2;0;0]		35,1
[4;0;0]		42,0
[1;0;1]		3,9
[3i;0;1]		3,4
[3i;1;1]		1,0
[3i;1;4]		1,7
[4;4;4]		2,7

L'ajout de ces huit nouvelles structures a permis d'améliorer les prédictions des viscosités des composés de type [x;0;0]. Mais pour les autres composés, la qualité de la prédiction n'est pas meilleure avec le nouveau modèle, voire moins satisfaisante. Cela illustre les limites de ce genre de modèles prédictifs : en l'obligeant à apprendre des valeurs en dehors de la zone d'intérêt, i.e. hautes viscosités des diols ($\mu > 30$ mPa.s), le modèle alloue davantage de paramètres à ces valeurs particulières, au détriment des autres. Les trois composés monoalkylés [1;0;0], [2;0;0] et [4;0;0] n'étant pas au cœur de notre étude, ils ont finalement été retirés de la nouvelle base d'apprentissage.

Partant de la base de données de 269 composés ayant servi à estimer les tensions de surface, de nombreux diesters avaient déjà été ajoutés pour les calculs de viscosité, comme expliqué dans le deuxième chapitre. Néanmoins, cela ne semble pas suffisant pour prédire de façon satisfaisante les viscosités des structures très ramifiées, i.e. diesters dérivés de l'alcool *tert*-amylique et de l'alcool de Guerbet. À défaut de données disponibles dans la littérature pour de telles structures, les trois diesters di iA C4, le di tA C4 et le di iC10 C4 ont été ajoutés pour l'apprentissage. Ceci n'a pas permis une amélioration notable des prédictions pour les diesters dérivés de l'alcool *tert*-amylique et de l'alcool de Guerbet. Dans une deuxième étape, les composés di tA C6 et di iC10 C6 ont été à leur tour ajoutés à la base, conduisant cette fois-ci à une nette amélioration des estimations des viscosités des autres diesters. Cela montre bien que pour permettre des estimations précises, il est nécessaire d'apprendre plusieurs structures apparentées à celles d'intérêt. Il serait donc intéressant de synthétiser davantage de diesters hautement ramifiés pour les inclure dans la base d'apprentissage après avoir mesuré expérimentalement leurs viscosités.

Nous touchons ici à la limite des modèles par apprentissage automatique. Effectivement, tant que des structures proches de celles que l'on souhaite évaluer sont connues et apprises par le modèle, celui-ci est capable d'estimer de manière très satisfaisante les propriétés physicochimiques d'autres composés inconnus. En revanche, la précision du calcul diminue fortement lorsque les structures d'intérêt sont trop différentes de celles apprises. Ces méthodes diffèrent ainsi d'une approche *ab initio* telle que COSMO-RS par exemple qui permet des calculs de grandeurs physicochimiques sans nécessiter de donnée expérimentale.

3.1.5 Étalement des émoullients candidats sur des surfaces modèles

Dans la perspective d'une application émoulliente, la caractérisation des propriétés d'étalement des candidats est incontournable. À la différence des propriétés physicochimiques citées précédemment, il est plus difficile de prédire l'étalement d'un produit par des modèles théoriques, même s'il est possible de l'anticiper en estimant les grandeurs l'influençant comme expliqué dans le premier chapitre. Grisel *et al.* ont d'ailleurs établi des relations entre mesures sensorielles et mesures instrumentales.^{14,214} Durant la thèse, l'étalement a été caractérisé de différentes manières :

- Par mesure de l'angle de contact formé par une goutte d'émoullient déposée sur deux surfaces modèles : le PMMA et les Vitro-Skin® (VS) (Partie 3.1.5.2).
- Par mesure de l'indice d'étalement après dépôt d'une goutte d'émoullient de 4 µL sur ces deux surfaces modèles (Partie 3.1.5.3).

3.1.5.1 Détermination de l'énergie de surface des supports modèles

Nous avons montré dans le premier chapitre que différents supports sont préconisés pour mimer la surface cutanée, dont le PMMA et les Vitro-Skin®. Afin de confirmer les informations trouvées dans la littérature, nous avons dans un premier temps déterminé les énergies de surface de ces deux supports, afin de les comparer à celle de la peau humaine. Le calcul de l'énergie de surface du téflon (PTFE) est également pertinent comme surface de référence en plus du PMMA, afin de vérifier que nous retrouvons bien les valeurs de la littérature pour ces différents types de surface. L'énergie de surface d'un solide est généralement calculée à partir des mesures d'angles de contact formés par différents liquides sur cette surface. Il existe plusieurs théories qui peuvent être classées selon le nombre de composantes de l'énergie de surface qu'elles décrivent (Tableau 3.17).

Tableau 3.17 – Principales théories employées pour déterminer l'énergie de surface (E) d'un solide.

Théorie	Nombre de composantes	Hypothèse	Méthode de détermination
Zisman ²⁴	1	E = tension de surface la plus élevée du liquide mouillant totalement la surface	Tracé des cos(θ) en fonction des tensions de surface pour plusieurs liquides Extrapolation : cos(θ) = 1
Owens/Wendt ²¹⁵	2	E scindée en deux composantes, une dispersive et une polaire	$\frac{\gamma_L (\cos \theta + 1)}{2\sqrt{\gamma_L^D}} = \frac{\sqrt{\gamma_S^P} \sqrt{\gamma_L^P}}{\sqrt{\gamma_L^D}} + \sqrt{\gamma_S^D}$
Wu ²¹⁶	2	Similaire à Owens/Wendt à la seule différence que E est calculée avec une moyenne géométrique et non harmonique	$\gamma_{SL} = \gamma_S + \gamma_L - 4 \left[\frac{\gamma_S^D \gamma_L^D}{(\gamma_S^D + \gamma_L^D)} + \frac{\gamma_S^P \gamma_L^P}{(\gamma_S^P + \gamma_L^P)} \right]$
Van Oss ²¹⁷	3	Division de la composante polaire en : - une composante acide (accepteur d'électrons) - une composante basique (donneur d'électrons)	$\gamma_L (\cos \theta + 1) = 2 \left[\sqrt{\gamma_L^D \gamma_S^D} + \sqrt{\gamma_L^+ \gamma_S^-} + \sqrt{\gamma_L^- \gamma_S^+} \right]$

La théorie de Zisman n'a pas fourni de résultats satisfaisants car elle est principalement adaptée aux surfaces apolaires ou faiblement énergétiques. Les résultats obtenus avec le modèle de Van Oss ne sont pas satisfaisants non plus. En effet, ce modèle requiert des valeurs de composantes acides et basiques, et très peu sont disponibles dans la littérature. La théorie d'Owens/Wendt est retenue pour calculer les énergies de surface car elle a donné les résultats les plus cohérents avec les valeurs de la littérature (Tableau 1.1 du chapitre 1). D'après les équations (3.1) et (3.2), le tracé de Y en fonction de X donne une droite affine, où les composantes polaire et dispersive sont directement données par la pente et l'ordonnée à l'origine respectivement.

$$\frac{\gamma_L (\cos \theta + 1)}{2\sqrt{\gamma_L^D}} = \frac{\sqrt{\gamma_S^P} \sqrt{\gamma_L^P}}{\sqrt{\gamma_L^D}} + \sqrt{\gamma_S^D} \quad (3.1)$$

$$Y = \sqrt{\gamma_S^P} * X + \sqrt{\gamma_S^D} \quad (3.2)$$

En posant $Y = \frac{\gamma_L (\cos \theta + 1)}{2\sqrt{\gamma_L^D}}$ et $X = \frac{\sqrt{\gamma_L^P}}{\sqrt{\gamma_L^D}}$

Généralement, un set de solvants classiques, représentant une gamme variée de tensions de surface est utilisé. Le Tableau 3.18 donne la liste des solvants conseillés par l'entreprise Krüss, ainsi que les grandeurs physicochimiques pertinentes pour l'étude.²³

Tableau 3.18 – Données physicochimiques relatives au set de solvants utilisé pour la détermination des énergies de surface (Source : Krüss²³).

Solvant	Tension de surface (mN.m ⁻¹)	Composante polaire (mN.m ⁻¹)	Composante dispersive (mN.m ⁻¹)	θ _{PMMA} (°)	θ _{PTFE} (°)
Hexane	18,4	0,0	18,4	0	12,0
Heptane	19,9	0,0	19,9	0	25,6
Octane	21,3	0,0	21,3	0	33,0
Décane	23,8	0,0	23,8	0	42,3
Cyclohexane	25,5	0,0	25,5	0	47,1
Tétradecane	26,4	0,0	26,4	0	49,4
Toluène	28,4	2,3	26,1	0	58,2
Nitrométhane	36,5	14,5	22,0	16,5	84,8
Alcool benzylique	39,0	8,7	30,3	15,1	78,6
Ethylène Glycol	47,7	21,3	26,4	46,7	94,9
Formamide	57,0	34,6	22,4	64,1	107,2
Glycérol	63,4	26,4	37,0	61,5	100,7
Eau	72,8	46,4	26,4	75,6	113,7

Pour déterminer les énergies de surface des VS, du PMMA et du PTFE, neuf liquides de la liste précédente sont sélectionnés et les angles de contact formés sur les différentes surfaces sont mesurés à l'aide du goniomètre *Drop Shape Analyser DSA100* (Krüss) (Figure 3.24). Le Tableau 3.19 donne les valeurs d'angles de contact mesurées pour chacune des trois surfaces à caractériser.

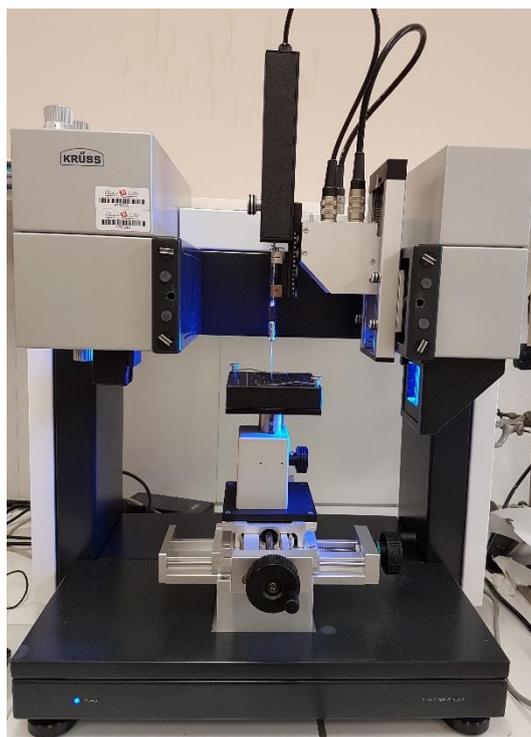


Figure 3.24 – Appareil Drop Shape Analyzer DSA100 (Krüss) utilisé pour les mesures expérimentales d'angles de contact.

Tableau 3.19 – Valeurs d'angles de contact mesurées expérimentalement sur différents solides (VS, PMMA et PTFE) pour le calcul des énergies de surface.

Solvant	θ_{VS} (°)	θ_{PMMA} (°)	θ_{PTFE} (°)
Octane	0,0	0,0	40,9
Cyclohexane	0,0	0,0	-
Toluène	0,0	0,0	48,5
Nitrométhane	20,8	15,9	67,5
Alcool benzylique	13,6	12,4	75,2
Ethylène Glycol	58,1	53,9	89,5
Formamide	63,7	59,1	96,1
Glycérol	65,7	61,6	103,2
Eau	85,5	73,6	106,0

Les valeurs mesurées expérimentalement au laboratoire (Tableau 3.19) sont cohérentes avec celles publiées par Krüss²³ (Tableau 3.18) comme le montre la Figure 3.25 (gauche). Les coefficients de détermination de la corrélation entre les valeurs d'angle de contact mesurées au laboratoire et celles publiées par Krüss sont en effet égaux à 0,99 et 0,92 pour le PMMA et le PTFE respectivement.

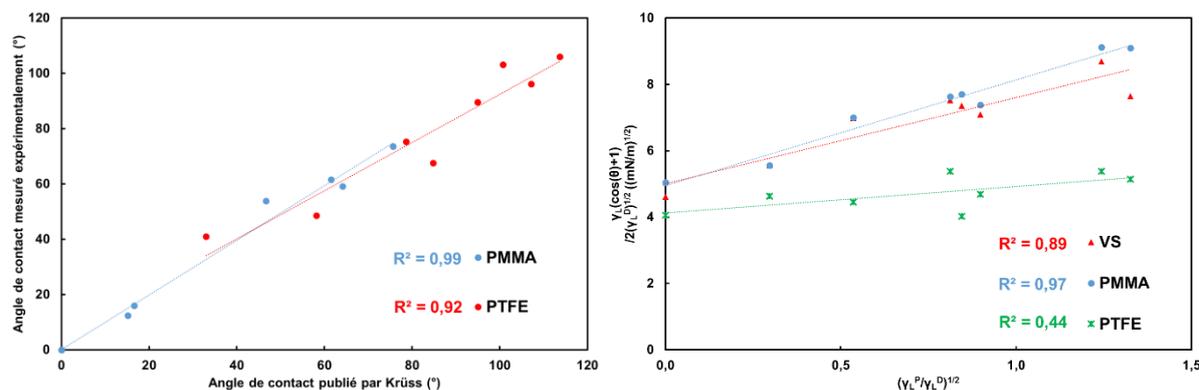


Figure 3.25 – Comparaison entre les valeurs d'angle de contact publiées par Krüss et celles mesurées expérimentalement au laboratoire (gauche) et détermination des énergies de surface par la théorie d'Owens/Wendt (droite).

Les valeurs d'énergie de surface sont ensuite déterminées comme expliqué ci-dessus, en utilisant l'équation (3.1). Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.20. Les valeurs d'énergie de surface, de composantes polaire et dispersive calculées, reportées dans ce tableau, pour le PMMA et le PTFE sont de l'ordre de grandeur de celles publiées par Krüss (PTFE : $E = 18,0 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 0,0 \text{ mN.m}^{-1}$ et PMMA : $E = 38,0 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 5,7 \text{ mN.m}^{-1}$), ce qui confirme que le modèle d'Owens/Wendt est bien adapté pour les matériaux étudiés.

Les valeurs d'énergie de surface de la peau humaine reportées dans le premier chapitre varient entre 35 et 45 mN.m^{-1} selon l'endroit du corps, avec des composantes polaires s'étalant de 3 à 15 mN.m^{-1} . Les valeurs calculées à partir de nos mesures expérimentales pour le PMMA ($E = 34,6 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 10,2 \text{ mN.m}^{-1}$) et les VS ($E = 31,8 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 6,8 \text{ mN.m}^{-1}$) sont de l'ordre de grandeur de celles de la peau humaine, justifiant leur utilisation comme surfaces modèles. Les écarts peuvent s'expliquer par le fait que la mesure d'angle de contact est sensible à de nombreux facteurs comme l'hétérogénéité ou la propreté de la surface solide. Pour s'affranchir des problèmes dus à l'inhomogénéité de surface du solide, plusieurs gouttes sont formées sur différentes zones de la surface et la moyenne des angles de contact est prise en compte. De plus, la tension de surface étant sensible à la température, la mesure de l'angle de contact l'est également. En toute rigueur, il faudrait effectuer les mesures d'angles de contact dans une pièce à température constante.

Parallèlement, ces énergies de surface ont été calculées en utilisant le *Mobile Surface Analyser* MSA (Krüss). Il s'agit d'un appareil portatif doté de deux réservoirs à liquide : l'un contenant de l'eau (liquide polaire) et l'autre du diiodométhane (liquide apolaire) (Figure 3.26).



Figure 3.26 – Appareil Mobile Surface Analyzer MSA (Krüss) : vue de face (gauche) et vue du dessous (droite).

Grâce à ces deux réservoirs, cet appareil peut déposer deux gouttes simultanément (Figure 3.27). Doté d'une caméra reliée au logiciel *Advance*, les angles de contact sont directement mesurés et l'énergie de surface est calculée par différentes théories.



Figure 3.27 – Gouttes d'eau (gauche) et de diiodométhane (droite) déposées par le MSA (Krüss) sur une surface de PMMA et calcul des angles de contact à gauche et à droite par le logiciel *Advance*.

Les valeurs déterminées par le modèle d'Owens/Wendt sont retenues de manière à pouvoir les comparer à celles calculées à partir des mesures d'angles de contact avec le DSA100. Le Tableau 3.20 permet une comparaison des valeurs déterminées à partir des mesures réalisées sur les deux appareils.

Tableau 3.20 – Comparaison entre les valeurs d'énergie de surface déterminées avec le DSA100 et le MSA.

Surface	Énergie de surface E (mN.m ⁻¹)		Composante polaire σ_L^p (mN.m ⁻¹)		Composante dispersive σ_L^d (mN.m ⁻¹)	
	DSA100	MSA	DSA100	MSA	DSA100	MSA
Appareil utilisé						
Vitro-Skin®	31,8	36,3	6,8	0,6	25,1	37,8
PMMA	34,6	47,4	10,2	5,9	24,4	41,5
PTFE	17,6	17,1	0,6	1,0	17,0	16,1

L'énergie de surface du PMMA calculée à partir des mesures du MSA est plus élevée que celle déterminée par les mesures d'angles avec le DSA100 et que celles publiées dans la littérature. Les valeurs des composantes polaires et dispersives diffèrent également, et davantage pour les substrats Vitro-Skin®. Les angles mesurés à l'aide du MSA résultent effectivement en une composante polaire quasi nulle, ce qui n'est pas cohérent avec la valeur attendue pour mimer la peau humaine. Cette valeur n'est pas cohérente non plus avec celle calculée à partir des mesures faites avec le DSA100. Le nombre de liquides utilisés pour

calculer les énergies de surface peut être une explication aux différences observées. En effet, alors que le MSA ne détermine l'énergie de surface qu'à partir de deux liquides, les valeurs calculées avec le DSA100 reposent sur l'utilisation d'un set de neuf liquides. Ces derniers, de polarité variée, semblent alors plus fiables pour déterminer les composantes polaires et dispersives. La connaissance des énergies de surface servira ultérieurement, pour tracer les enveloppes de mouillage (Partie 3.1.5.5).

3.1.5.2 Par mesure de l'angle de contact

Par définition et comme nous l'avons expliqué dans le premier chapitre, l'étalement d'un liquide sur une surface solide peut être caractérisé par mesure de l'angle de contact que forme une goutte du liquide sur la surface : plus l'angle est faible, meilleur est la mouillabilité du solide par le liquide, c'est-à-dire meilleures sont les propriétés d'étalement du liquide étudié.

Les angles de contact ont été mesurés pour les 30 émoullients commerciaux (Tableau 1.13 du chapitre 1) et pour les candidats synthétisés sur le PMMA. Les mesures sur les Vitro-Skin® ont été effectuées sur certains émoullients et candidats uniquement, en raison de la quantité limitée de feuilles.

Les molécules étudiées (émoullients benchmarks et candidats) s'étalent largement sur le PMMA et les Vitro-Skin®, ce qui est attendu et recherché. Bien que la sensibilité de la caméra du DSA100 nous permette d'obtenir 25 images par seconde, la décroissance quasi instantanée de l'angle de contact rend très difficile sa quantification. En effet, quelle que soit la nature chimique de l'émoullient, tous les angles sont inférieurs à 15° environ (Figure 3.28) et il n'est pas aisé de discriminer les différentes huiles. Seuls les angles de contact des diesters dérivés de l'alcool de Guerbet (Di iC10 C4, Di iC10 C6 et Di iC10 iC6) sont supérieurs à tous les autres ($\theta \approx 20^\circ$). Les plus hautes valeurs de viscosité pour ces candidats permettent d'expliquer les angles de contact plus élevés et la facilité de mesure, comme en témoignent les valeurs d'écart type, globalement inférieures pour ces candidats (Figure 3.28). Les écarts type ne sont représentés que pour les mesures sur le PMMA car une seule mesure est faite sur les VS en raison de la quantité limitée de feuilles. Face aux difficultés pour caractériser l'étalement et pour comparer les émoullients candidats aux émoullients commerciaux par la méthode de la goutte posée, une méthode alternative a été utilisée.

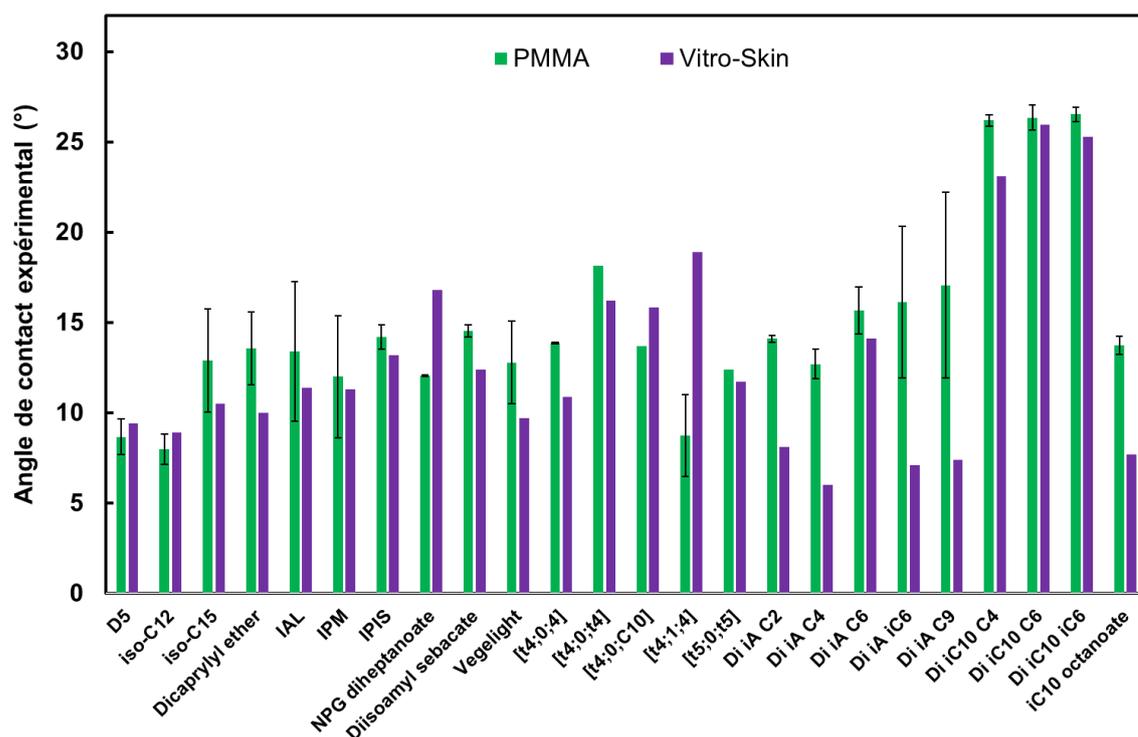


Figure 3.28 – Angles de contact de quelques émoullients benchmarks et candidats sur le PMMA (à gauche en vert) et sur les supports Vitro-Skin® (à droite en violet).

3.1.5.3 Par mesure de l'aire du solide recouverte par l'émoullient (indice d'étalement)

Grisel *et al.* ont caractérisé l'étalement spontané d'un liquide à la surface d'un solide en mesurant la surface du solide recouverte par un volume fixe de liquide après un temps donné.²⁹ Nous nous sommes inspirés de cette méthode pour caractériser l'étalement des huiles benchmarks et des candidats synthétisés sur les deux surfaces modèles : le PMMA et les Vitro-Skin®. Le protocole mis en place, schématisé sur la Figure 3.29 se divise en plusieurs étapes :

- Formation d'une goutte de volume fixé préalablement défini (4µL), à l'aide du goniomètre DSA100 (Krüss). L'utilisation du goniomètre permet d'assurer la répétabilité des mesures : volume inchangé et dépôt parfaitement perpendiculaire à la surface.
- Dépôt de la goutte sur la surface étudiée.
- Choix de la durée d'étalement spontané. Cette étude sera réalisée pour trois temps : 1, 5 et 10 minutes. Il s'agit des temps les plus fréquemment rencontrés dans la littérature pour ce genre d'étude.^{29,51,218}
- Délimitation de la surface recouverte par le liquide en saupoudrant de la farine blanche. La farine stoppe instantanément l'étalement spontané du liquide, sans modifier l'aire occupée par le liquide sur la surface. Il a effectivement été vérifié que l'absorption du liquide par la farine ne modifie pas l'aire recouverte par l'émoullient.
- Photographie du support solide avec l'emplacement du liquide délimité par la farine. La photo est prise en utilisant un trépied, afin d'assurer la répétabilité entre les différentes expériences. Par ailleurs, il est important que l'appareil photo soit placé perpendiculairement à la surface. Cela permet ensuite de mesurer l'aire recouverte

de la manière la plus précise possible. Le support (transparent pour le PMMA et quasiment pour les Vitro-Skin®) est placé sur une feuille de papier millimétré et une règle graduée est placée à côté, de manière à disposer d'une échelle sur l'image photographiée (Figure 3.30). L'option retardateur de l'appareil photo est utilisée pour assurer la netteté de la photo.

- Calcul de l'aire occupée (indice d'étalement) par le liquide à l'aide du logiciel de traitement d'image *ImageJ*, préalablement calibré au moyen du papier millimétré ou de la règle graduée.



Figure 3.29 – Représentation schématique du protocole mis en place pour mesurer les indices d'étalement.

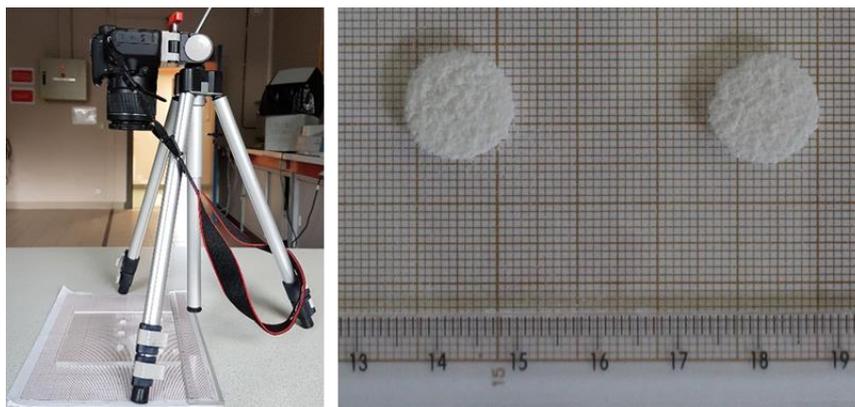


Figure 3.30 – Dispositif utilisé pour photographier les surfaces recouvertes par les émoullients benchmarks et candidats (gauche) et exemple de cliché obtenu (droite).

Sur les Figure 3.31 et 3.33, le diamètre des points est proportionnel à l'indice d'étalement mesuré après une minute. L'étalement semble faiblement dépendant des propriétés physicochimiques et de la polarité des huiles. Il faut cependant noter que les indices d'étalement sont supérieurs pour les silicones ainsi que pour les deux mélanges Lexfeel D5 et Vegelight. L'association des deux huiles semble avoir un effet synergique sur l'étalement : ce point sera détaillé dans le quatrième chapitre. La faible influence de la physicochimie sur l'indice d'étalement peut s'expliquer par le fait que les gammes de viscosité et de tension de surface couvertes par les émoullients choisis sont assez restreintes. En effet, pour l'ensemble des 30 émoullients, les valeurs de tensions de surface et de viscosité s'étalent de 17 à 30 mN.m⁻¹ et de 1 à 35 mPa.s respectivement. Grisel *et al.* ont reporté des indices d'étalement significativement différents entre différents esters, ainsi qu'une corrélation notable entre l'étalement et la viscosité mais pour des valeurs de viscosité variant de 2 à 253 mPa.s au sein de la famille d'ester étudiée.²⁹

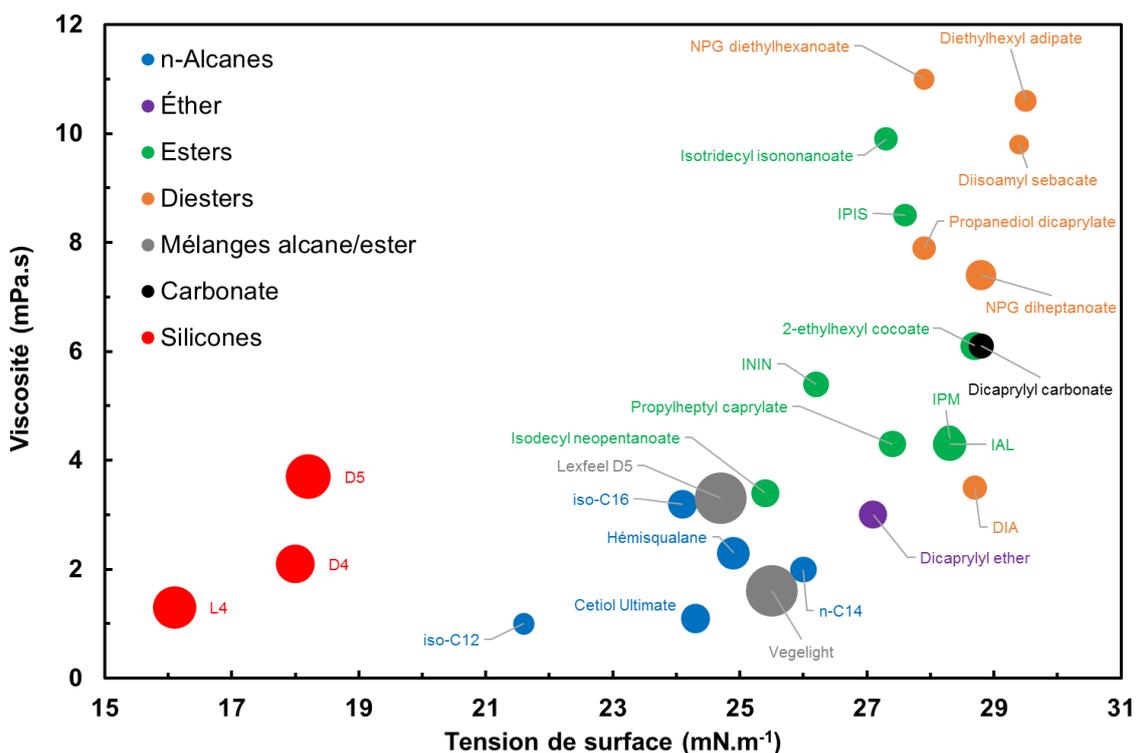


Figure 3.31 – Carte bidimensionnelle représentant les 30 émoullants benchmarks en fonction de leur tension de surface, viscosité et indice d'étalement après une minute sur le PMMA (taille des points).

Sur la Figure 3.33, les indices d'étalement mesurés pour les émoullants candidats synthétisés sont comparés à ceux mesurés pour les émoullants commerciaux (l'ensemble allégé de 15 huiles). D'une manière générale, les éthers de glycérol et diesters candidats présentent des indices d'étalement semblables à ceux des émoullants commerciaux, dont certains revendiqués « D5-like ». Cela confirme qu'il s'agit de candidats prometteurs pour substituer la D5. En moyenne, les indices d'étalement semblent supérieurs pour les candidats de type diester et cela peut s'expliquer par la tension interfaciale diester/PMMA inférieure à la tension interfaciale éther/PMMA. La ressemblance moléculaire entre les candidats diesters et le support PMMA¹⁴ résulte en effet en une diminution de la tension interfaciale entre l'émoullant et le solide, ce qui se traduit par une diminution de l'angle de contact d'après la relation d'Young (Figure 3.32), et par conséquent en un meilleur étalement.



Figure 3.32 – Représentation schématisée de l'équation d'Young régissant l'équilibre des forces s'exerçant au point triple lorsqu'une goutte de liquide est déposée sur une surface solide. L'énergie de surface du solide σ_S étant fixe, l'étalement de la goutte sera favorisé pour une tension de surface du liquide σ_L et une tension interfaciale solide/liquide σ_{SL} faibles.

La Figure 3.33 met en évidence la tension de surface ($\sigma = 24,3 \text{ mN.m}^{-1}$) relativement basse et la viscosité ($\mu = 4,6 \text{ mPa.s}$) du même ordre de grandeur que celles des esters commerciaux (Partie 3.1.3) de l'émoullant candidat iC10 octanoate (encadré en rouge). Par ailleurs, ses propriétés d'étalement sont très similaires à celles des esters commerciaux « D5-like », ce qui en fait un candidat très prometteur pour le remplacement de cette cyclométhicone. Les diesters dérivés de l'alcool de Guerbet, plus visqueux, présentent des

indices d'étalement plus faibles, illustrant bien la dépendance de l'étalement avec la viscosité. Ils ne sont pas représentés sur la Figure 3.33 et seront discutés dans la partie 3.1.5.4.

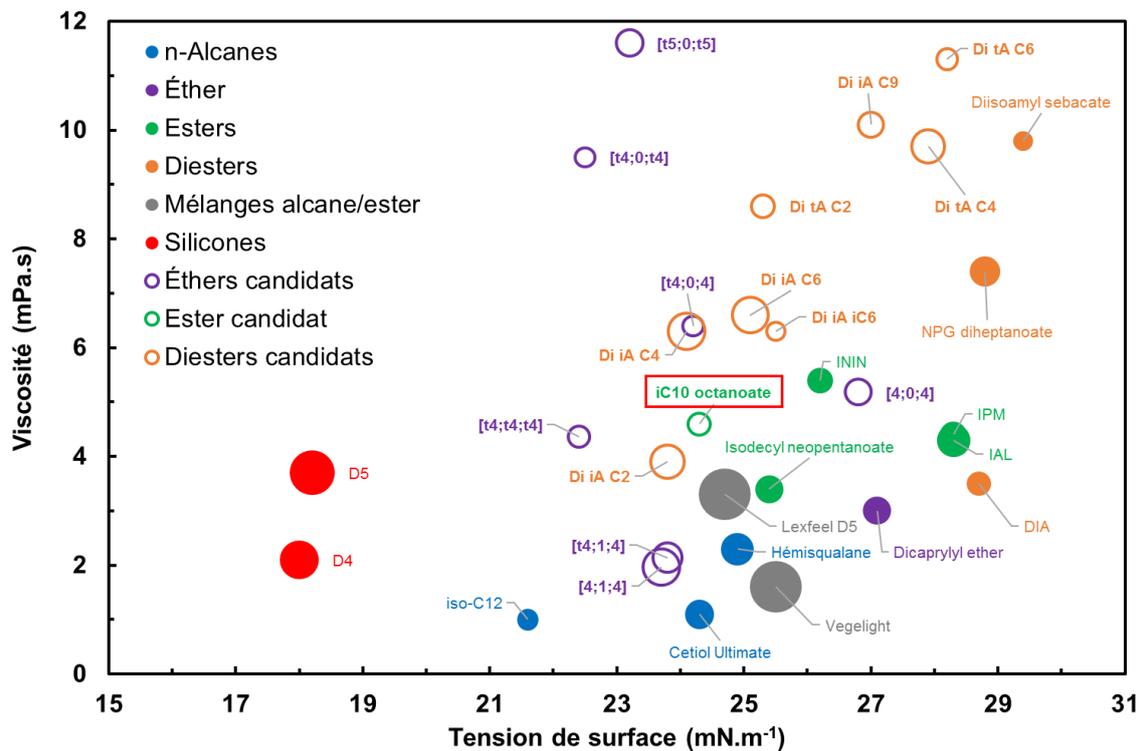


Figure 3.33 – Carte bidimensionnelle représentant 15 émoullients benchmarks et les éthers et esters/diesters synthétisés *in vitro* en fonction de leur tension de surface, viscosité et indice d'étalement après une minute sur le PMMA (taille des points).

3.1.5.4 Étude de la cinétique d'étalement

Les mesures des indices d'étalement à 1, 5 et 10 minutes nous permettent de réaliser une étude cinétique de l'étalement des huiles sur le PMMA.

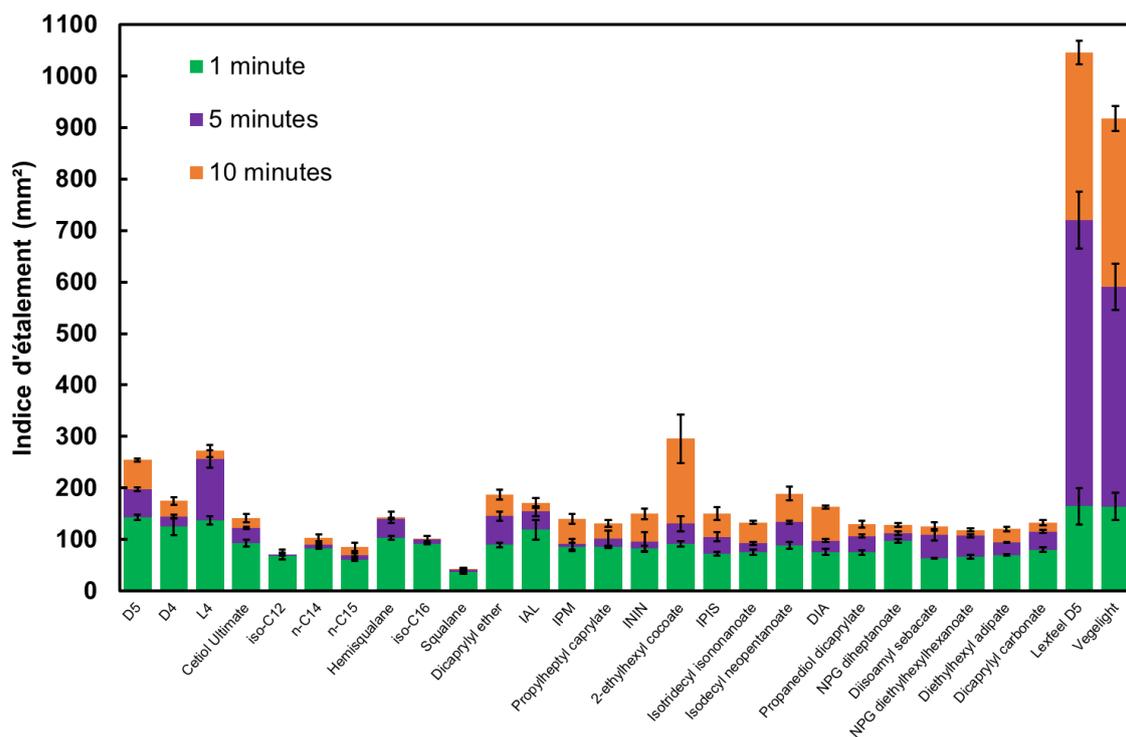


Figure 3.34 – Indices d'étalement (mm^2) après 1, 5 et 10 minutes pour les 30 émoullients commerciaux.

D'après l'histogramme de la Figure 3.34, l'effet synergique évoqué précédemment pour les deux mélanges commerciaux, i.e Lexfeel D5 et Vegalight, se manifeste davantage après 5 et 10 minutes. Mis à part ces deux huiles qui se démarquent, les indices d'étalement mesurés après 5 et 10 minutes sont semblables entre les différents émoullients, pour les raisons évoquées précédemment : les viscosités et tensions de surface de ces émoullients sont relativement proches, expliquant le comportement analogue vis-à-vis de l'étalement. Il convient néanmoins de noter que les alcanes présentent des indices d'étalement légèrement plus faibles que les éthers et esters, bien que leurs plus faibles tensions de surface et viscosités laissent supposer l'inverse. Par ailleurs, l'étude cinétique met en évidence que ces indices évoluent très peu après la première minute pour la famille des alcanes. Cette observation nous permet d'ailleurs de vérifier qu'il n'y a pas d'évaporation du composé pendant toute la durée de l'étude. Effectivement, une évaporation se traduirait par une diminution de l'angle de contact et de l'indice d'étalement, ce qui n'est pas le cas ici. Dans le cas de l'isododécane, qui est volatil ($T_{\text{eb}} = 180\text{ °C}$), les indices mesurés après 1, 5 et 10 minutes sont en effet égaux à 68, 71 et 71 mm^2 respectivement. Dans le cas du squalane, son très faible indice d'étalement (38 mm^2 après 1 minute), inférieur à ceux mesurés pour les autres alcanes, s'explique par sa valeur de viscosité élevée ($\mu = 35,0\text{ mPa.s}$). Cela traduit à nouveau l'influence de la viscosité sur l'étalement.

Les faibles indices d'étalement mesurés pour cette famille en particulier peuvent s'expliquer par la faible affinité entre les alcanes, totalement apolaires, et la surface de PMMA. Cela se traduit par une augmentation de la tension interfaciale émoullient/PMMA et défavorise l'étalement, d'après la relation d'Young. Cette étude nous permet de conclure que la présence d'une partie polaire, traduite par une tension interfaciale avec le PMMA faible, est nécessaire pour favoriser l'étalement. Ce même raisonnement peut être suivi pour l'étalement des émoullients sur la peau, caractérisée par sa dualité hydrophile / hydrophobe (Chapitre 1). Les valeurs d'énergie de surface et de composantes polaires de la peau et du PMMA données

dans la partie 3.1.5.1 et rappelées ci-dessous, justifient en effet ce comportement *a priori* analogue entre le PMMA et sur la peau humaine :

PMMA (Krüss) : $E = 38,0 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 5,7 \text{ mN.m}^{-1}$

PMMA (mesures avec le DSA100) : $E = 34,6 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_L^P = 10,2 \text{ mN.m}^{-1}$

Peau humaine : E comprise entre 35 et 45 mN.m^{-1} et σ_L^P comprise entre 3 et 15 mN.m^{-1}

Les indices d'étalement des éthers de glycérol et esters/diesters synthétisés, après 1, 5 et 10 minutes sont représentés sur l'histogramme de la Figure 3.35. Les indices mesurés pour la D5, le dicaprylyl ether ainsi que le diisoamyl sebacate sont rappelés pour comparaison avec les candidats.

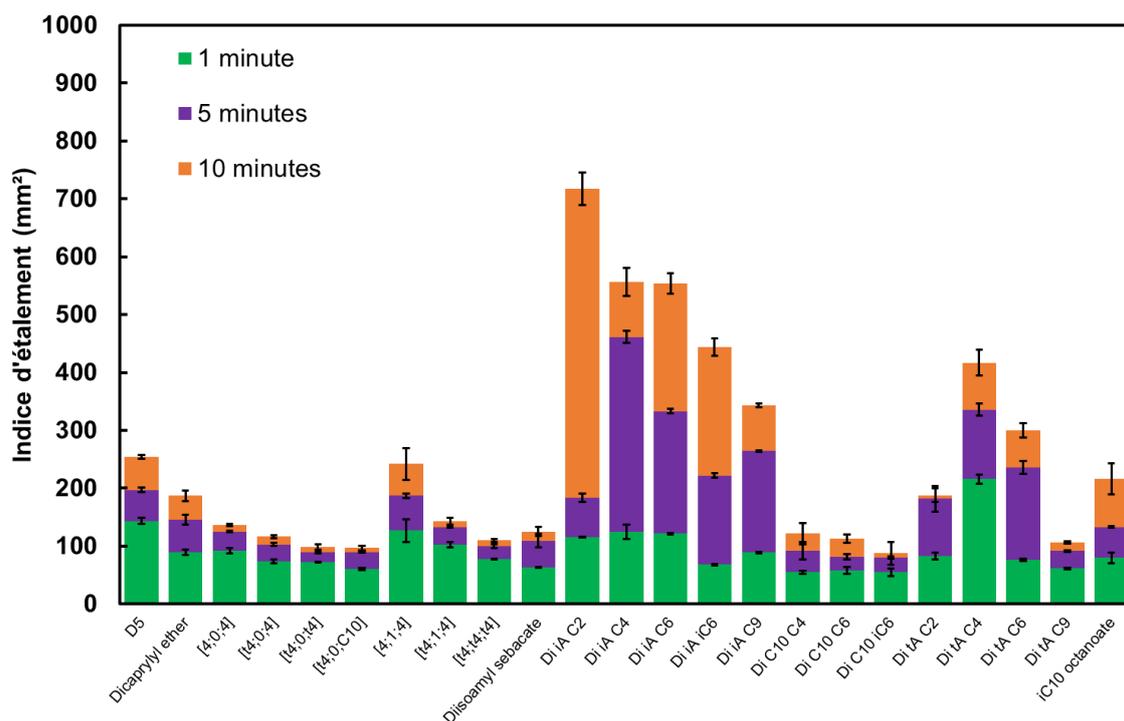


Figure 3.35 – Indices d'étalement (mm^2) après 1, 5 et 10 minutes pour les candidats synthétisés *in vitro*.

Les éthers de glycérol candidats présentent des indices d'étalement après 5 et 10 minutes légèrement inférieurs à ceux mesurés pour le dicaprylyl ether. Les indices d'étalement des composés [4;1;4] et [t4;1;4] sont les plus proches de ceux mesurés pour le dicaprylyl ether. Ces deux composés ont en effet des valeurs de viscosité similaires à celle de l'éther benchmark et légèrement inférieures à celles des autres éthers candidats ($\mu_{\text{Dicaprylyl ether}} = 3,1 \text{ mPa.s}$; $\mu_{[4;1;4]} = 2,0 \text{ mPa.s}$ et $\mu_{[t4;1;4]} = 2,1 \text{ mPa.s}$).

Les diesters candidats se démarquent par des indices d'étalement élevés, de l'ordre $500 - 600 \text{ mm}^2$, après 10 minutes. Comme expliqué précédemment, la diminution de la tension interfaciale avec le support, en lien avec la présence de deux fonctions esters, favorise considérablement les propriétés d'étalement, et d'autant plus que la durée d'étalement augmente. Les indices d'étalement sont d'ailleurs supérieurs à ceux des diesters commerciaux, faisant des diesters synthétisés des candidats prometteurs du point de vue de l'étalement. La différence de comportement entre les diesters candidats, notamment ceux dérivés de l'alcool isoamylique, et les diesters commerciaux peut s'expliquer par l'écart de

tension de surface et de viscosité ($\sigma = 25 - 26 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\mu = 6 - 7 \text{ mPa.s}$ pour les diesters candidats dérivés de l'alcool isoamylique et $\sigma = 28 - 29 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\mu = 8 - 9 \text{ mPa.s}$ pour les diesters commerciaux). L'étude cinétique confirme les conclusions énoncées dans la partie 3.1.5.2 à propos des diesters dérivés de l'alcool de Guerbet : leurs plus faibles indices d'étalement s'expliquent majoritairement par leurs valeurs de viscosité élevées ($\mu = 20 - 22 \text{ mPa.s}$). Les indices mesurés pour le candidat iC10 octanoate sont très proches de ceux mesurés pour la D5, illustrant à nouveau la possibilité de substituer la D5 par cet ester, d'un point de vue physicochimique.

En conclusion, les émoullients candidats, et notamment les diesters dérivés de l'alcool isoamylique, présentent des propriétés d'étalement proches voire supérieures, à celles des émoullients commerciaux, en conformité avec le cahier des charges.

3.1.5.5 Enveloppes de mouillage

Les enveloppes de mouillage sont une représentation graphique du comportement de différents liquides sur une surface donnée. Chaque enveloppe correspondant à un angle de contact précis. L'enveloppe $\theta = 0^\circ$ par exemple, correspond à l'ensemble des liquides virtuels de coordonnées (composante dispersive ; composante polaire), qui forment un angle de contact de 0° sur la surface du solide étudié. Tous les liquides se plaçant à l'intérieur de cette enveloppe forment un angle de contact nul sur la surface étudiée, contrairement à ceux se trouvant à l'extérieur, caractérisés par un angle de contact non nul. Elle est construite à partir de l'équation d'OWRK, en fixant $\theta = 0^\circ$ (3.3), puis en calculant les valeurs de composante dispersive du liquide pour chaque valeur de composante polaire, celle-ci variant selon un pas fixé ici à 0,1. Les composantes polaires et dispersives du solide étudié sont un prérequis nécessaire à la construction de telles enveloppes.

$$\sqrt{\sigma_S^D \sigma_L^D} + \sqrt{\sigma_S^P \sigma_L^P} = \sigma_L^D + \sigma_L^P \quad (3.3)$$

Par extension, les autres enveloppes sont construites de la même façon mais pour différentes valeurs d'angle de contact. Connaissant les composantes polaires et dispersives des différents liquides étudiés, il est ainsi possible de les positionner selon l'angle de contact qu'ils vont former sur le solide en question. Les enveloppes de mouillage sont donc particulièrement utiles pour anticiper l'étalement de nombreux liquides sur des surfaces.

Nous avons ainsi construit les enveloppes de mouillage du PTFE, du PMMA et des Vitro-Skin®, très similaires à celles du PMMA en raison des valeurs très proches d'énergies de surface. Celles du PMMA sont représentées en Figure 3.36. Les différents liquides du « set classique » qui forment un angle de contact non nul sur le PMMA (Tableau 3.19), sont placés sur les enveloppes en fonction de leurs composantes polaires et dispersives. La valeur indiquée à côté des noms des liquides correspond à l'angle de contact mesuré expérimentalement au laboratoire. À l'exception du formamide ($\theta_{\text{exp}} = 59,1^\circ$) qui devrait se trouver à l'intérieur de l'enveloppe $\theta = 60^\circ$, tous les liquides sont correctement positionnés. Notons ici que la valeur d'angle de contact du formamide sur le PMMA publiée par Krüss est égale à $64,1^\circ$, et donc parfaitement cohérente avec son placement. Cela confirme la pertinence et la fiabilité de l'outil pour anticiper les valeurs des angles de contact, en gardant toujours en tête que ces mesures sont très sensibles aux conditions opératoires.

Les émoullients benchmarks et candidats sont également positionnés sur la Figure 3.36, après avoir calculé leurs composantes polaires et dispersives à partir des valeurs d'angles de contact mesurées expérimentalement sur le PTFE. Le PTFE étant une surface apolaire, la

mesure de l'angle de contact permet en effet de déterminer la composante dispersive puis de calculer la composante polaire par simple soustraction. Comme le montre la Figure 3.36, toutes ces molécules se situent à l'intérieur de l'enveloppe $CA = 0^\circ$. Les résultats sont similaires pour les enveloppes de mouillage des VS. Les émoullients s'étalant totalement sur la peau, donc également *a priori* sur les surfaces modèles utilisées, ce résultat est prévisible. Les enveloppes de mouillage mettent également en évidence l'étalement total des émoullients candidats sur le PMMA et les Vitro-Skin® et donc *a priori* sur la peau, ce qui est recherché.

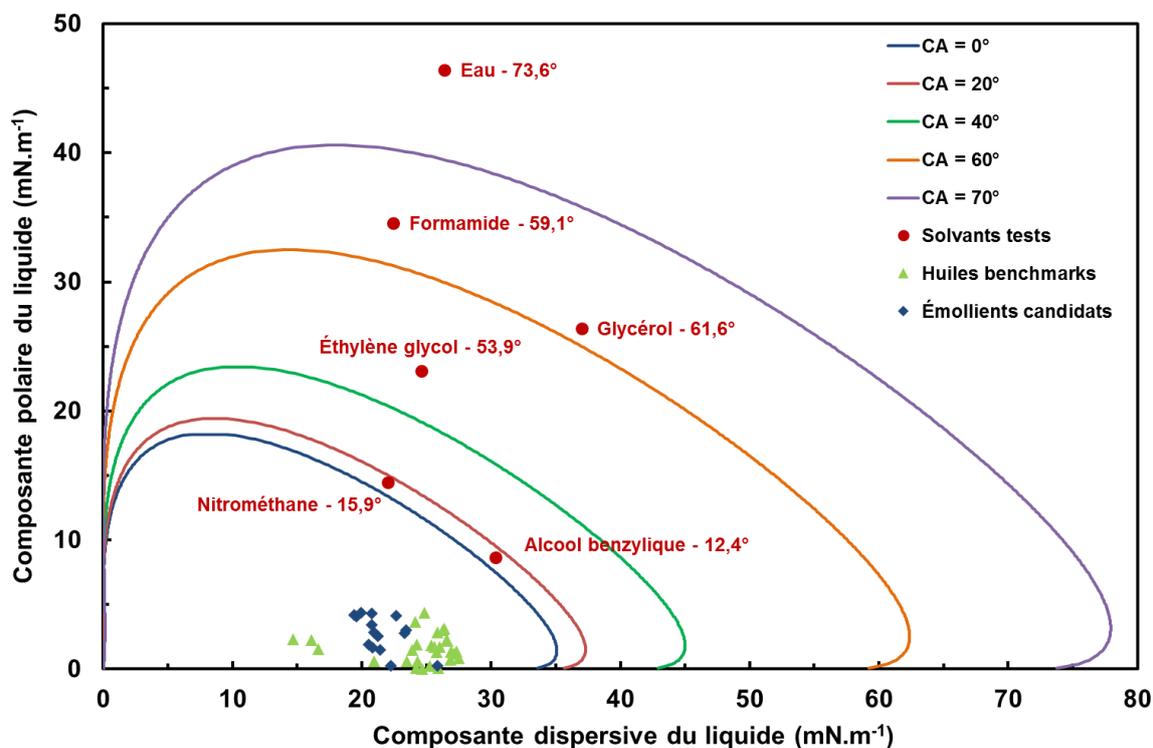


Figure 3.36 – Enveloppes de mouillage du PMMA. Positionnement de quelques émoullients benchmarks dans l'enveloppe $\theta = 0^\circ$ et de quelques liquides classiques utilisés pour déterminer l'énergie de surface (les valeurs indiquées à côté des noms sont les angles de contact mesurés sur le PMMA).

Il s'agit donc d'un outil pertinent permettant d'anticiper l'étalement d'un liquide sur un solide donné, et ce, grâce à la seule connaissance de l'énergie de surface du solide, de la tension de surface du liquide et de l'angle de contact formé par le liquide sur une surface en téflon.

3.2 Caractérisation olfactive des émoullients candidats

3.2.1 Mise en place du test

L'odeur des produits cosmétiques, pharmaceutiques ou agroalimentaires est une caractéristique primordiale car elle conditionne en partie l'acceptation ou le rejet du produit par le consommateur. Dans notre cas, un émoullient odorant n'est pas acceptable pour l'application recherchée. Pour ces raisons, l'ensemble des produits synthétisés a fait l'objet d'une évaluation sensorielle olfactive. L'objectif de ces analyses est double :

- Caractériser l'intensité olfactive des candidats pour les comparer entre eux et à des émoullients benchmarks bien choisis.
- Qualifier l'odeur perçue à l'aide d'adjectifs spécifiques préalablement définis.

Afin de réduire au maximum les erreurs pendant l'évaluation olfactive, des règles strictes doivent être suivies (Tableau 3.21).^{63,219}

Tableau 3.21 – Règles à suivre pour l'évaluation olfactive et actions menées pour minimiser les erreurs lors des différentes sessions organisées au sein de l'équipe CÍSCO.

Règles à suivre	Actions prises pour mettre en place les sessions d'évaluation olfactive
Identification claire des tâches à effectuer par le paneliste.	Explications données : Attribution d'une note selon l'intensité de l'odeur perçue : 0 (pas d'odeur) à 5 (forte intensité). Il est expliqué aux panelistes que l'intensité de l'odeur doit être évaluée indépendamment du caractère plaisant ou non de l'odeur perçue. Caractérisation de l'odeur selon une liste donnée de 10 adjectifs (boisé, floral/végétal, fruité, sucré, amère, musqué, doux, frais, irritant, solvant).
Déroulement du test dans un lieu neutre, calme et inodore, identique d'un test à l'autre.	Sessions organisées dans la bibliothèque de l'équipe CÍSCO, un seul testeur à la fois.
Opacité des flacons contenant les échantillons à tester afin que la couleur n'influence pas le paneliste.	Flacons recouverts de papier aluminium.
Codage des échantillons afin de ne pas pouvoir être reconnus ou devinés par les panelistes.	Chaque échantillon est codé par une lettre, connue uniquement par l'organisateur.
Définition de bornes positives (note de 5) et négatives (note de 0) comme références pour le test.	Deux liquides, choisis au préalable, fournis aux panelistes afin de lui donner des références en matière d'intensité olfactive.
Nombre limité d'échantillons à tester.	Nombre maximum de sept à huit échantillons par session.
Introduction d'un échantillon doublon dans les produits à tester pour éliminer les panelistes non reproductibles et donc susceptibles de biaiser les résultats de l'évaluation.	Introduction d'un doublon dans chacun session.

Toutes ces conditions doivent être identiques d'un test à un autre et sont d'autant plus importantes dans notre cas que le panel de testeurs est un panel dit « naïf » : les panelistes n'ont jamais été entraînés à l'évaluation olfactive. Pour cette même raison, les adjectifs sélectionnés doivent leur rappeler des odeurs qu'ils connaissent afin de pouvoir décrire de la manière la plus fiable possible les odeurs perçues.

Plusieurs séries de test sont organisées selon la nature chimique des candidats :

- Séries avec les diesters dérivés des alcools isoamylique et *tert*-amylique.
- Séries avec les éthers de glycérol.

Caractérisés par des odeurs très marquées, les trois esters issus de l'acide pivalique n'ont pas l'objet d'une évaluation olfactive plus approfondie.

Pour chaque session, un ou deux émoullients benchmarks sont introduits, en plus des échantillons à évaluer, afin de comparer les intensités olfactives des candidats à celles d'émoullients actuellement disponibles sur le marché.

3.2.2 Résultats par rapport aux benchmarks

3.2.2.1 Diesters candidats

L'émoullient commercial diisoamyl sebacate a été inclus dans la liste d'échantillons à évaluer afin de comparer les candidats à un émoullient commercial de même nature chimique. En effet, en plus de sa volatilité, l'intensité olfactive d'une molécule dépend de nombreux autres paramètres comme la polarité et l'arrangement spatial, qui influencent sa solubilisation dans le mucus nasal et son affinité pour les nombreux récepteurs du bulbe olfactif (Chapitre 1). Ainsi, il est préférable de comparer les candidats à des émoullients de même nature chimique. La Figure 3.37 représente la corrélation entre l'intensité de l'odeur perçue pendant l'évaluation sensorielle et la température à 50% de perte de masse, notée $T_{50\%}$, et déterminée par ATG. Cette température constitue un indicateur de la volatilité des huiles et permet de les comparer entre elles. Plus elle est élevée, moins le composé est volatil. Les candidats ayant des $T_{50\%}$ élevées ont été notés avec les intensités les plus faibles (en haut à gauche sur la Figure 3.37). Ceci est cohérent avec la structure chimique des composés de ces séries : plus la chaîne acide est longue, moins le composé est volatil et moins l'intensité perçue est forte. Pour les candidats les plus odorants (entourés en rouge sur la Figure 3.37), l'odeur a souvent été caractérisée comme irritante/piquante, rappelant des odeurs de gaz et de solvant. Pour les diesters ayant obtenu des notes autour de 2, les adjectifs « foral » et « végétal » ont souvent été utilisés pour qualifier l'odeur. Finalement il a été assez difficile pour les panelistes de caractériser l'odeur par un adjectif lorsque celle-ci était très peu intense.

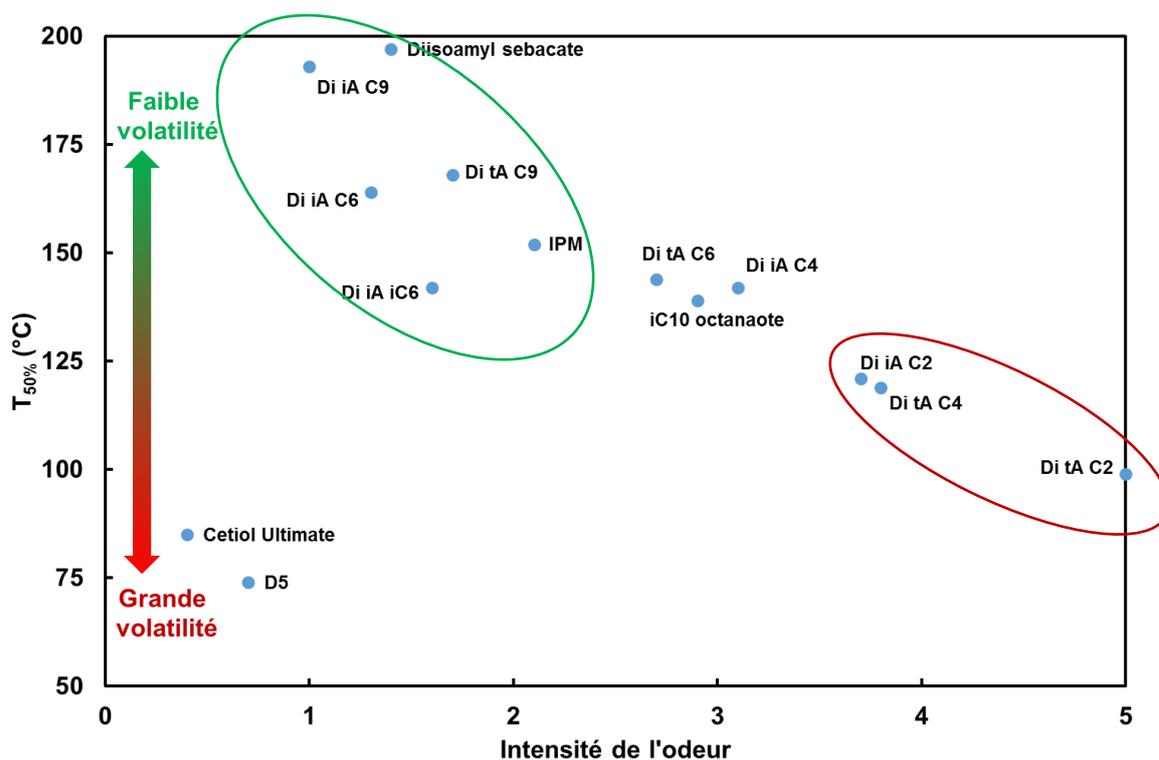


Figure 3.37 – Intensité de l'odeur notée par évaluation olfactive en fonction de la température $T_{50\%}$ déterminée par ATG pour les esters/diesters candidats.

L'intensité olfactive des candidats a également été comparée à celle de deux autres émoullients commerciaux : la D5 car il s'agit de la cible à atteindre et le Cetiol® Ulimite. Il n'est pas nécessaire d'inclure davantage d'huiles benchmarks afin de ne pas surcharger le travail des panelistes. Ces deux composés sont revendus pour leur grande volatilité, offrant une

sensation de légèreté sur la peau. Bien que très volatils, ces deux émoullants sont inodores et quasiment jugés comme tel par le panel, leur ayant accordé des notes inférieures à 1 (en bas à gauche sur la Figure 3.37).

Pour aller plus loin dans la comparaison de la volatilité des produits, il est intéressant de comparer leurs pressions de vapeur à 37 °C. Cette grandeur étant facilement calculable par COSMO-RS, à partir de la température d'ébullition, nous l'avons tracé en fonction de la température (Figure 3.38), afin de connaître sa valeur à la température du corps humain (37 °C).

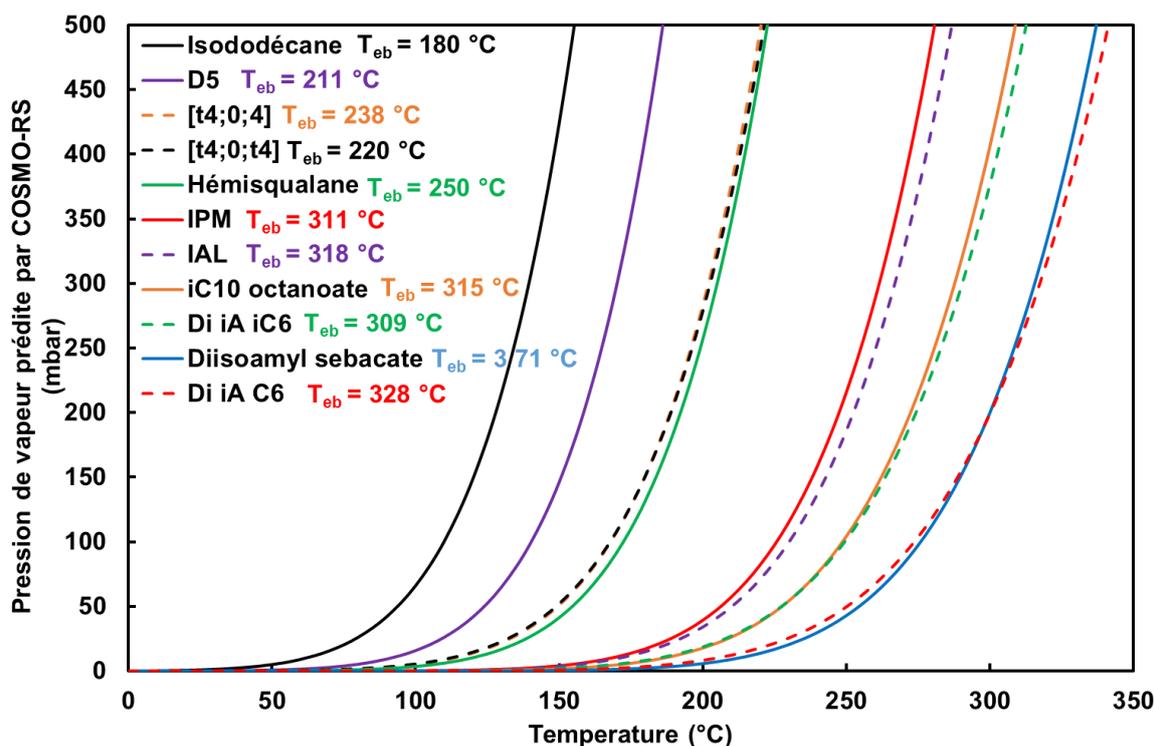


Figure 3.38 – Évolution des pressions de vapeur calculées par COSMO-RS en fonction de la température, pour quelques émoullants benchmarks et candidats.

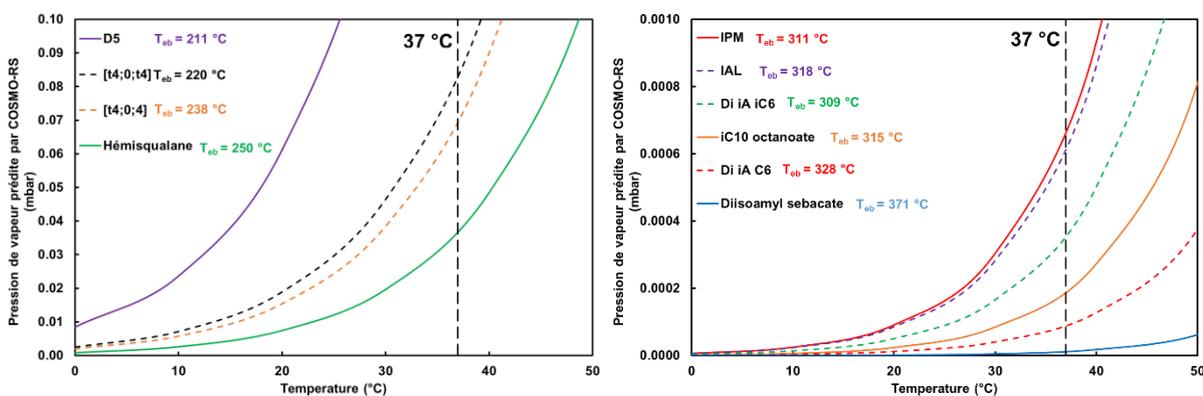


Figure 3.39 – Comparaison des pressions de vapeur à 37 °C des émoullants volatils (gauche) et non volatils (droite).

Ces courbes mettent en évidence une volatilité proche entre :

- Les éthers de glycérol candidats [t4;0;4] (N° 4) et [t4;0;t4] (N° 5) et l'hémisqualane.
- Le diisoamyl sebacate et le candidat Di iA C6 (N° 23).
- Les candidats Di iA iC6 (N° 24) et le monoester dérivé de l'alcool de Guerbet (N° 20).

Cela permet de justifier que, du point de vue de la volatilité, ces candidats se comportent comme les émoullients benchmarks. De plus, les pressions de vapeur des candidats éthers de glycérol à 37 °C, température pertinente pour des produits à application topique, sont comprises entre celles de la D5 et de l'hémisqualane (Figure 3.39). Ce-dernier étant revendiqué pour son évanescence, les deux éthers de glycérol candidats sont susceptibles d'offrir, eux aussi, un toucher léger et agréable sur la peau.

Quant aux pressions de vapeur des candidats ester/diesters, la Figure 3.39 montre qu'elles sont comprises entre celles des esters commerciaux IAL et IPM et celle du diisoamyl sebacate, valeurs tout à fait acceptables pour l'application émoulliente recherchée.

3.2.2.2 Éthers de glycérol candidats

La Figure 3.40 montre de la même manière la corrélation entre l'intensité de l'odeur après évaluation olfactive et la température $T_{50\%}$ pour la série des éthers de glycérol. La D5 et le Cetiol® Ultimate sont à nouveau positionnés comme références.

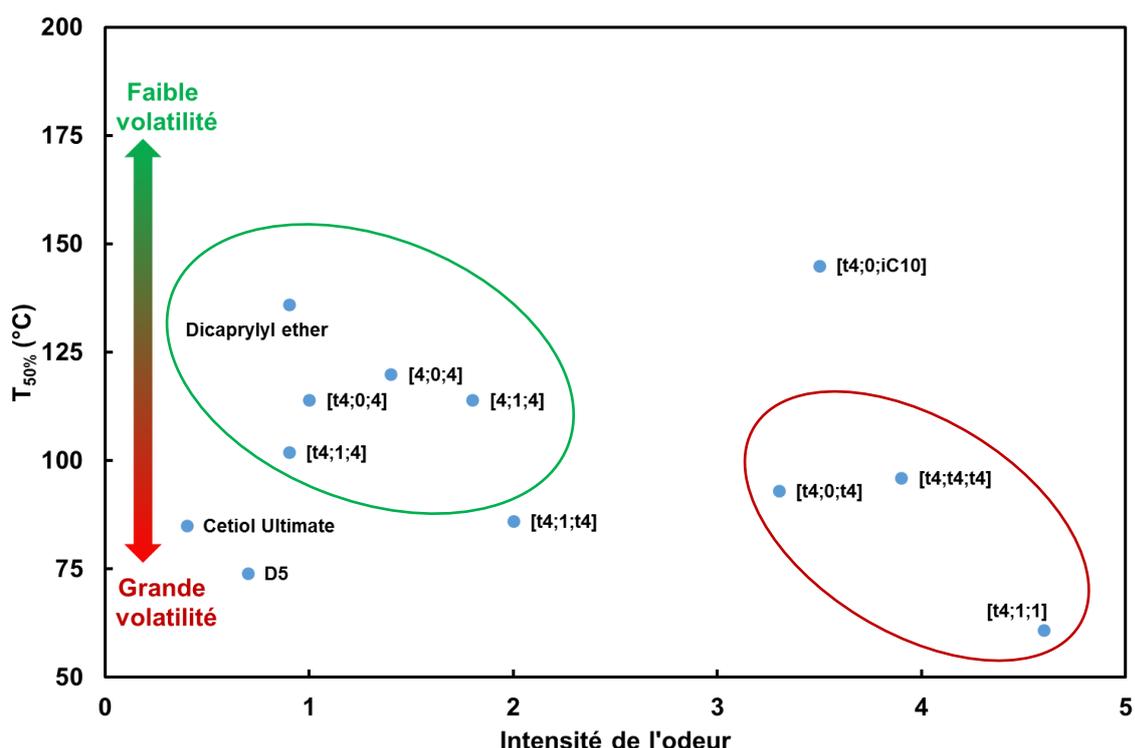


Figure 3.40 – Intensité de l'odeur notée par évaluation olfactive en fonction de la température $T_{50\%}$ déterminée par ATG pour les éthers candidats.

La corrélation est moins marquée que pour la série des diesters. Effectivement, dans le cas des séries de diesters de longueur de chaîne croissante, la volatilité décroît proportionnellement à l'augmentation de la masse molaire comme expliqué dans la partie 3.2.2.1. Dans le cas des éthers, les candidats testés sont principalement des isomères de structure et les nombreuses ramifications influencent à la fois la volatilité mais également la manière dont les molécules peuvent se lier aux différents récepteurs olfactifs. Par conséquent, l'odeur perçue est plus difficile à interpréter en terme de relations structures/propriétés.

Sur la Figure 3.40, la plupart des composés suivent malgré tout la même tendance que pour les diesters : plus la température $T_{50\%}$ est faible, plus les molécules sont odorantes d'après les résultats du test. Quelques « outliers » apparaissent : le composé [t4;0;iC10] dont la valeur $T_{50\%}$ élevée devrait conduire à une odeur moins intense, et les composés [t4;1;4] et [t4;1;t4] dont la faible valeur $T_{50\%}$ laisserait envisager des odeurs plus marquées. À nouveau, l'intensité d'une odeur ne dépend pas uniquement de la volatilité des molécules mais également de leur affinité pour les récepteurs olfactifs. De plus, il est important de rappeler que l'odeur perçue est fortement dépendante de la présence de faibles quantités d'impuretés volatiles. Ainsi, bien que les produits aient été distillés en prenant soin d'éliminer une fraction de tête importante, des traces d'impuretés volatiles résiduelles peuvent expliquer des odeurs plus intenses que celles attendues. Cela pourrait expliquer la note élevée attribuée au composé [t4;0;iC10] par exemple.

Tout comme pour les diesters, les éthers de glycérol dont l'intensité a été jugée la plus forte se sont vu attribuer des qualificatifs tels qu'irritant, piquant ou odeur de gaz/solvant par les testeurs. Les adjectifs « floral » et « fruité » ont été attribués aux éthers de glycérol moyennement odorants. À nouveau, les panelistes ont rencontré des difficultés pour attribuer un ou des adjectif(s) de la liste proposée lorsque l'intensité olfactive était très faible.

3.2.2.3 Candidats retenus par Oleon

Lors de réunions trimestrielles avec le partenaire industriel, l'odeur des émoullients candidats a également été évaluée par deux personnes, plus entraînées à réaliser des tests olfactifs. Les odeurs ont été jugées acceptables pour les émoullients candidats suivants :

- Diesters : Di iA C6 (N° 23), Di iA iC6 (N° 24) et Di iA C9 (N° 25).
- Monoester : 2-isopropyl-5-methylhexyl octanoate (N° 20).
- Éthers de glycérol : [t4;0;4] (N° 4), [t4;1;4] (N° 13) et [4;0;4] (N° 3).

3.2.3 Purification supplémentaire et nouvelle évaluation olfactive

Les trois diesters dérivés de l'alcool de Guerbet n'ont pas été inclus dans les tests précédents car le mode de purification utilisé, i.e. chromatographie sur colonne, laisse subsister des traces de solvants, i.e. éther de pétrole et éther diéthylique, nettement perceptibles olfactivement. Ces trois diesters ont donc fait l'objet d'une purification supplémentaire afin d'éliminer toute trace résiduelle de solvants. Pour cela, un bullage d'argon a été réalisé à l'aide d'un fritté de porosité 4 (taille des pores : 10-20 μm). Le fritté, situé au bout d'une tige en verre, est immergé dans le liquide à purifier. De l'argon est envoyé à travers le fritté, ce qui permet de former de petites bulles au sein du liquide (Figure 3.41). Le bullage est maintenu pendant une durée de deux heures, à 40 °C, et sous agitation magnétique du liquide.



Figure 3.41 – Dispositif mis en place pour désodoriser les émoullients candidats par bullage d'argon. Un fritté de porosité 4 (taille des pores : 10-20 μm) est immergé dans l'émoullient à purifier et permet la formation de fines bulles d'argon au sein du liquide. L'émoullient est chauffé à 40 °C, sous agitation magnétique, et le bullage est maintenu pendant deux heures.

Une nouvelle évaluation sensorielle olfactive est effectuée avec les « nouveaux diesters candidats purifiés » (Figure 3.42). La D5 et le diisoamyl sebacate sont introduits comme références.

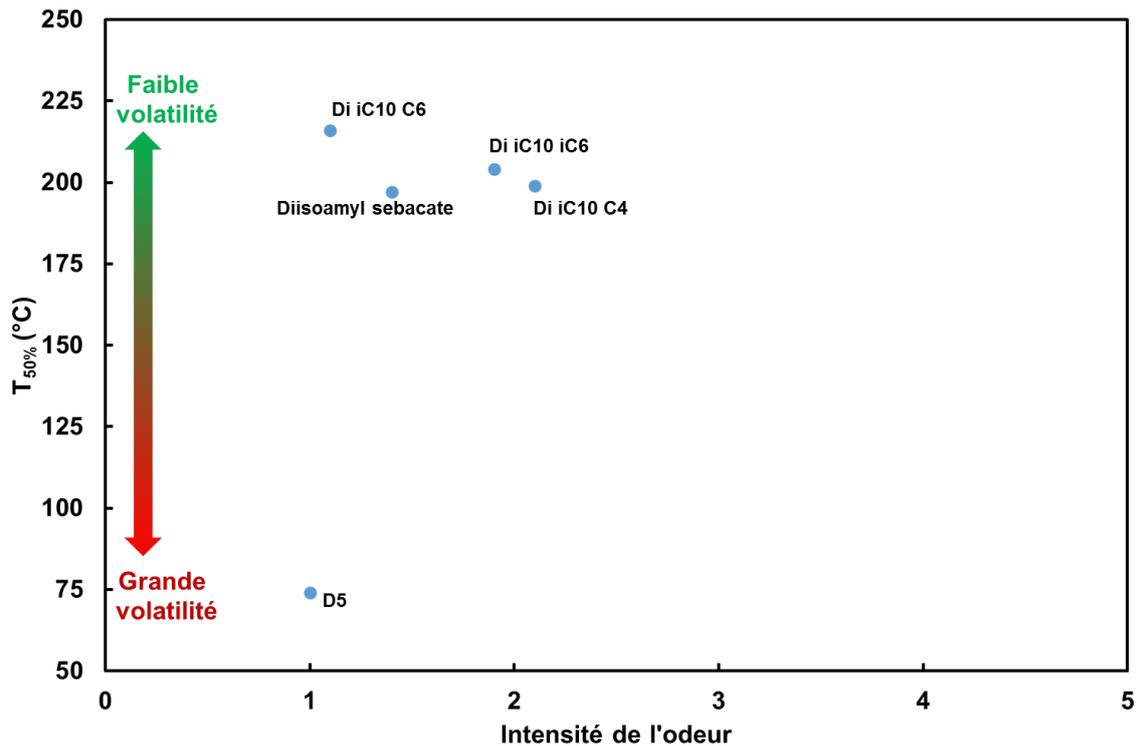


Figure 3.42 – Intensité de l'odeur notée par évaluation olfactive en fonction de la température. $T_{50\%}$ déterminée par ATG pour les diesters dérivés de l'alcool de Guerbet ayant subi une purification supplémentaire par bullage d'argon.

Les panelistes ont attribué des notes relativement similaires aux diesters candidats dérivés de l'alcool de Guerbet et à l'émollient benchmark diisoamyl sebacate. Ceci est attendu au vu des températures $T_{50\%}$ déterminées par ATG, indiquant des volatilités similaires entre ces composés. Par ailleurs, leur ressemblance structurale (diesters) permet également d'expliquer les odeurs similaires car l'affinité pour les récepteurs olfactifs est *a priori* semblable pour les diesters candidats et le diisoamyl sebacate. D'un point de vue olfactif, les diesters dérivés de l'alcool de Guerbet sont des émollissants candidats très prometteurs. Dues à leurs valeurs élevées de viscosité ($\mu = 20 - 22$ mPa.s), une utilisation comme émollissants non volatils, dans les formulations capillaires ou au sein de crèmes de nuit, dont la phase grasse est riche en huiles plus visqueuses, est à préférer à une utilisation comme substituants aux cyclométhicones.

4 Conclusion du chapitre 3

Ce troisième chapitre est dédié à la synthèse *in vitro* des émoullients candidats ainsi qu'à leur caractérisation physicochimique. Les propriétés physicochimiques mesurées expérimentalement sont comparées à celles des émoullients benchmarks et confrontées au cahier des charges initial défini dans le premier chapitre.

Les éthers de glycérol très ramifiés s'avèrent être des composés particulièrement prometteurs d'un point de vue physicochimique. Effectivement, nous avons montré que la présence de groupements *tert*-butyles est susceptible de masquer les fonctions polaires, induisant une diminution de la tension de surface. Les éthers de glycérol dialkylés, totalement ou partiellement ramifiés, tels que les composés [t4;0;4] (N° 4) et [t4;0;t4] (N° 5), présentent d'ailleurs des propriétés physicochimiques proches, voire meilleures que celles des composés trialkylés, i.e. le composé [t4;t4;t4] (N° 16).

Les diesters de l'alcool isoamylique présentent des tensions de surface et viscosités plus élevées que celles des éthers de glycérol, mais tout à fait compétitives par rapport aux émoullients commerciaux.

Finalement, les monoesters (N° 20 synthétisé) obtenus à partir du nouvel alcool de Guerbet sont très prometteurs, en raison de leur tension de surface et leur viscosité relativement basses. Par ailleurs, il s'agit de structures peu ou pas couvertes par les brevets en cosmétique, contrairement à la plupart des esters dérivés d'alcools plus classiques.

Le point faible récurrent d'une grande partie des émoullients candidats est leur odeur. L'odeur est effectivement un critère primordial du cahier des charges et aucune des molécules n'est véritablement inodore. Les analyses olfactives réalisées au sein du laboratoire ou lors des réunions avec Oleon ont permis d'identifier des candidats dont l'odeur a pu être qualifiée de couvrable, c'est-à-dire dissimulable facilement par un parfum au sein d'une formulation.

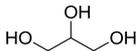
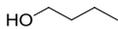
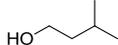
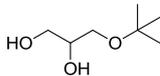
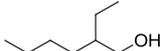
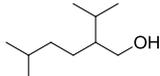
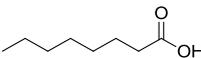
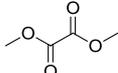
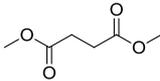
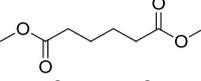
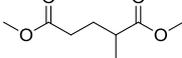
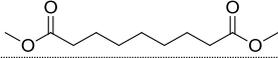
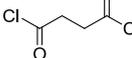
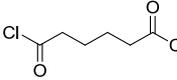
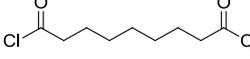
Bien que les émoullients purs représentent le deuxième ingrédient majeur des formulations après l'eau, les phases grasses des émulsions sont généralement composées d'un mélange d'émoullients. Certains émoullients comme le Lexfeel D5 ou encore le Vegelight 1214LC, revendiqués pour leur profil sensoriel « D5-like » sont d'ailleurs des mélanges d'huiles.

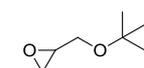
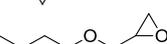
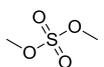
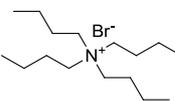
L'association de deux (ou plus) huiles permettrait-elle d'obtenir des propriétés physicochimiques et/ou sensorielles meilleures que celles des constituants seuls ? Pourrait-il exister un effet de synergie au sein d'un mélange de deux huiles émoulliantes ? L'étude des mélanges de deux émoullients et l'influence sur les propriétés physicochimiques fait l'objet du quatrième et dernier chapitre de ce manuscrit.

5 Partie expérimentale du chapitre 3

5.1 Matières premières utilisées pour la synthèse *in vitro* d'émoullients candidats

Tableau 3.22 – Noms, fournisseurs et puretés des matières premières utilisées pour la synthèse *in vitro* des molécules émoullientes candidates.

Composé	Structure chimique	Fournisseur	Pureté (%)
Alcools			
Glycérol		Sigma-Aldrich	≥ 99,5
Butanol		Alfa Aesar	99
<i>Tert</i> -butanol		Sigma-Aldrich	≥ 99
Isoamyl alcool		Sigma-Aldrich	≥ 98
2-méthyl-2-butanol		Sigma-Aldrich	99
2,2-diméthyl-1-propanol		Sigma-Aldrich	99
3- <i>tert</i> -butoxy-1,2-propanediol		Sigma-Aldrich	≥ 97
2-éthylhexan-1-ol		Sigma-Aldrich	99 +
2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol		Oleon	98,1
Acide carboxylique			
Acide octanoïque		Sigma-Aldrich	≥ 98
Esters			
Diméthyl oxalate		Sigma-Aldrich	99
Diméthyl succinate		Sigma-Aldrich	98
Diméthyl adipate		Sigma-Aldrich	98
Diméthyl 2-méthylglutarate		Solvay	> 95
Diméthyl azelate		Sigma-Aldrich	80
Chlorures d'acyle			
Pivaloyl chloride		Alfa Aesar	98 +
Oxalyl chloride		Sigma-Aldrich	≥ 99
Succinyl chloride		TCI	> 95
Adipoyl chloride		TCI	> 98
Azelaoyl chloride		TCI	> 97

Époxydes			
tert butyl glycidyl ether		Sigma-Aldrich	99
butyl glycidyl ether		TCI	> 98
Sulfate			
Dimethyl sulfate		Acros Organics	99 +
Alcènes			
2-methyl-2-butene		TCI	> 95
Catalyseurs			
Boron trifluoride diethyl etherate		Sigma-Aldrich	Grade for synthesis
Dowex 50WX8-400 ion-exchange resin	-	Sigma-Aldrich	-
Sodium (s)	Na	Prolabo	-
Sodium methoxide solution, 25 wt% in methanol	MeO ⁻ Na ⁺ , MeOH	Sigma-Aldrich	-
Tetrabutylammonium bromide		Sigma-Aldrich	≥ 99
Potassium hydroxide	KOH	Verbièse	-
Pyridine		Prolabo	-
Autres			
Magnesium sulfate, anhydrous	-	Alfa Aesar	> 99,5
Silica gel 0,060 – 0,200 mm, 60Å	-	Acros Organics	-
Surfaces solides			
PMMA	-	GoodFellow	-
Vitro-Skin®	-	IMS inc., USA	-

5.2 Analyses GC-FID

Les molécules synthétisées ont été analysées à l'aide d'une chromatographie en phase gazeuse GC 6890 N (Agilent, US) équipée d'un injecteur automatique 7683, d'un détecteur à ionisation de flamme (Flame Ionization Detector FID) et d'une colonne HP-1 methyl siloxane (30 m * 0,32 mm * 0,25 µm), le gaz vecteur étant N₂. Les conditions d'expérimentation sont les suivantes selon les molécules synthétisées :

Méthode ETHERS

Rampe (°C/min)	Valeur à atteindre (°C)	Durée de maintien (min)
-	60	5
3	120	0
6	180	0
12	240	0
20	280	8

Méthode ETHERS-2

Rampe (°C/min)	Valeur à atteindre (°C)	Durée de maintien (min)
-	60	5
1	160	0
20	280	3

Méthodes diesters

Rampe (°C/min)	Valeur à atteindre (°C)	Durée de maintien (min)
-	60	3
10	300	15

5.3 Analyses GC-MS

Les analyses GC-MS sont effectuées à l'aide d'une chromatographie en phase gazeuse Thermo Trace GC, équipée d'une colonne J&W (Agilent) 60 m * 0,25 mm et couplée à un spectromètre de masse quadripolaire DSQ II. Le gaz vecteur utilisé est l'hélium, à un débit de 1 mL.min⁻¹. Le volume injecté est de 1 mL et les solutions injectées sont préparées dans l'acétone. L'injecteur (ratio de split 1:10) et la source d'ions sont maintenus à 280 et 220 °C respectivement. Le spectromètre de masse est utilisé selon le mode EI, sous une tension de 70 Ev. La colonne est maintenue à 60 °C pendant 10 minutes, puis chauffée à 300 °C à 10 °C/min, et maintenue à cette température pendant 1 minute.

5.4 Analyses RMN ¹H et ¹³C

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés en utilisant un spectromètre *Advance 300* (Brücker, US) à 300 MHz. Le chloroforme deutéré CDCl₃ est utilisé comme solvant d'analyse. Les spectres sont référencés par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS). Les caractéristiques spectroscopiques sont présentées de la manière suivante : d (m, nombre de noyaux, attribution) avec d : le déplacement chimique δ (en ppm) et m : la multiplicité. Les abréviations utilisées pour la multiplicité des signaux RMN sont les suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, sxt = sextuplet, spt = septuplet et m = multiplet. Les « a » signifient « apparenté ».

5.5 Protocoles expérimentaux de synthèse des éthers de glycérol**5.5.1 Éthérification du glycérol par un alcool tertiaire**

[t4;0;0] (N° 2)

Le glycérol (0,1 mol, 1eq.) et le *tert*-butanol (1 mol, 10eq.) sont introduits dans un ballon en présence de résine Dowex 50WX8-400 (10 % molaire), sous agitation magnétique. Le ballon est surmonté d'un appareil de Dean-Stark sur lequel est placé un réfrigérant droit à eau et un flacon barboteur. Le milieu réactionnel est chauffé jusqu'au reflux du *tert*-butanol ($T_{eb} = 82$ °C). L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. La résine est éliminée par filtration sous vide à l'aide d'un Büchner puis le *tert*-butanol résiduel est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les produits sont finalement isolés et purifiés par distillation sous pression réduite (P = 0,05 mbar ; T = 75-80 °C).

Rendement isolé : 34 % ; Temps de rétention GC : 21,6 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,85 – 3,63 (m, 3H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 2,81 (d, *J*=5,3 Hz, OH), 2,50 (d, *J*=5,5 Hz, 1H, OH), 1,22 (s, 9H, 3 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 73,61 (C), 70,55 (CH), 64,58 (CH₂), 63,80 (CH₂), 2,45 (3 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 103 (25).

[t5;0;t5] (N° 8)

Le glycérol (0,4 mol, 1eq.) et l'alcool *tert*-amylique (2 mol, 5eq.) sont introduits dans un ballon en présence de résine Dowex 50WX8-400 (10 % molaire), sous agitation magnétique. Le ballon est surmonté d'un appareil de Dean-Stark sur lequel est placé un réfrigérant droit à eau et un flacon barboteur. Le milieu réactionnel est chauffé jusqu'au reflux de l'alcool (*T*_{eb} = 102 °C). Du sulfate de magnésium anhydre est introduit dans le fond du Dean-Stark afin de limiter le retour dans le milieu réactionnel de l'eau éliminée. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. La résine est éliminée par filtration sous vide à l'aide d'un Büchner puis l'isoamylène résiduel est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit est finalement purifié par distillation sous pression réduite (*P* = 0,03 mbar ; *T* = 65-70 °C).

Rendement isolé : 15 % ; Temps de rétention GC : 26,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,82 – 3,73 (sxta, *J*=5,2 Hz, 1H, CH), 3,40 – 3,31 (m, 4H, 2 CH₂), 2,56 (d, *J*=4,5 Hz, OH), 1,52 – 1,45 (qa, *J*=7,6 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,13 (s, 12H, 4 CH₃), 0,86 (t, *J*=7,7 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 74,93 (2 C), 70,24 (CH), 62,36 (2 CH₂), 32,80 (2 CH₂), 24,91 (4 CH₃), 8,24 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 59 (43), 71 (100), 133 (61), 147 (11).

5.5.2 Ouverture d'époxydes par le *tert*-butanol

Catalyse acide

Le *tert*-butanol (3 mol, 3 eq.) et l'éthérate de trifluorure de bore (0,01 mol, 0,01 eq.) sont introduits dans un tricol, surmonté d'un réfrigérant à eau droit et d'un flacon barboteur. Le mélange est placé sous atmosphère inerte (argon) puis chauffé à 80 °C sous agitation magnétique. Le *tert*-butyl glycidyl ether (1 mol, 1eq.), préalablement dilué dans du *tert*-butanol (2 mol, 2eq.) est ajouté goutte à goutte. Cette étape préalable de dilution de l'époxyde permet de ne pas avoir une concentration locale en époxyde trop importante dans le milieu réactionnel au moment de l'ajout, ce qui favoriserait des réactions secondaires de dimérisation non souhaitées. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Une fois la réaction terminée, le *tert*-butanol ainsi que l'éthérate de trifluorure de bore sont éliminés à l'évaporateur rotatif puis le produit est distillé sous pression réduite (*P* = 0,035 mbar ; *T* = 85-90 °C).

Les composés [t4;0;t4] et [t4;t4;t4] ont été séparé par chromatographie sur colonne. Une colonne de diamètre 50 mm est remplie à moitié de silice (Silica gel 0,060 – 0,200 mm, 60 Å, Acros Organics) préalablement mouillée par l'éluant (éther de pétrole/éther diéthylique 80/20). Un centimètre de sable de Fontainebleau est ajouté sur la surface de la silice : il permettra d'avoir une répartition homogène du produit sur la silice. Le produit est déposé sur le sable puis l'éluant est ajouté petit à petit afin de ne pas étaler dans le temps la pénétration du produit en haut de colonne. La séparation des produits en sortie de colonne est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois que le produit trialkylé, moins polaire, est sorti, la polarité de l'éluant est augmentée (éther de pétrole/éther diéthylique 50/50), de

manière à isoler le composé dialkylé.

[t4;0;t4] (N° 5)

Rendement isolé : 74 % ; Temps de rétention GC : 26,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,82 – 3,73 (sxta, *J*=5,2 Hz, 1H, CH), 3,43 – 3,33 (m, 4H, 2 CH₂), 2,59 (d, *J*=4,2 Hz, OH), 1,18 (s, 18H, 6 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 73,17 (2 C), 72,30 (CH), 63,01 (2 CH₂), 27,66 (6 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 75 (15), 117 (12), 139 (19).

[t4;t4;t4] (N° 16)

Rendement isolé : 13 % ; Temps de rétention GC : 30,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,65 – 3,58 (quin, *J*=5,5 Hz, 1H, CH), 3,42 – 3,26 (m, 4H, 2 CH₂), 1,22 (s, 9H, CH₃), 1,19 (s, 18H, 6 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 73,90 (C), 72,76 (2 C), 71,17 (CH), 63,37 (2 CH₂), 28,68 (3 CH₃), 27,68 (6 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 117 (46), 130 (14).

Catalyse basique

Le *tert*-butanolate de potassium (20 % molaire) en solution dans le *tert*-butanol et le *tert*-butyl glycidyl éther (0,27 mol, 1 eq.) sont introduits dans un tricol, surmonté d'un réfrigérant à eau droit et d'un flacon barboteur. Le mélange est placé sous atmosphère inerte (argon) puis chauffé à 110 °C sous agitation magnétique. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Après 40h de réaction, l'excès de *tert*-butanol est éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif puis une grande quantité d'eau est ajoutée afin de solubiliser les sels. Le produit est extrait à l'éther diéthylique et lavé plusieurs fois à l'eau puis à la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée. L'excès d'éther diéthylique est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit est distillé et purifié par distillation sous pression réduite (*P* = 0,030 mbar ; *T* = 85-90 °C).

5.5.3 Ouverture d'époxydes par des alcools primaires

Par le *n*-butanol

Le butan-1-ol (2,1 mol, 3 eq.) est introduit dans un tricol, surmonté d'un réfrigérant droit à eau et d'un flacon barboteur, en présence de sodium métallique (20 % molaire), sous atmosphère inerte (argon). L'ensemble est chauffé à 100 °C jusqu'à dissolution complète du sodium. Le sodium est préalablement aplati sous forme de fines feuilles, de manière à augmenter la surface de contact avec l'alcool et d'accélérer la dissolution. L'époxyde (0,7 mol, 1eq.) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel à l'aide d'une ampoule de coulée isobare et la température est maintenue constante à 100 °C. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Une fois la réaction terminée, le butan-1-ol résiduel est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. L'alcoolate présent dans le milieu est neutralisé par ajout d'eau. Le produit est extrait par de l'éther diéthylique puis lavé plusieurs fois à l'eau et une dernière fois à la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée. L'éther diéthylique est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les éthers de glycérol ainsi obtenus sont purifiés par distillation sous pression réduite.

[t4;0;4] (N° 4)

Distillation sous pression réduite : P = 0,035 mbar ; T = 75-80 °C

Rendement isolé : 66 % ; Temps de rétention GC : 29,4 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,89 – 3,81 (sxta, *J*=5,1 Hz, 1H, CH), 3,47 – 3,36 (m, 6H, 3 CH₂), 2,56 (d, *J*=4,3 Hz, OH), 1,60 – 1,50 (quina, *J*=7,0, 2H, CH₂), 1,41 – 1,29 (sxta, *J*=7,4 Hz, 2H, CH₂), 1,18 (s, 9H, CH₃), 0,90 (t, *J*=7,3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 73,10 (C), 71,90 (CH₂), 71,29 (CH₂), 69,76 (CH), 62,86 (CH₂), 31,69 (CH₂), 27,46 (3 CH₃), 19,26 (CH₂), 13,90 (CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 61 (27), 75 (31), 87 (18), 130 (16).

[4;0;4] (N° 3)

Distillation sous pression réduite : P = 0,032 mbar ; T = 75-85 °C

Rendement isolé : 66 % ; Temps de rétention GC : 31,8 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,96 – 3,91 (sxta, *J*=4,3 Hz, 1H, CH), 3,51 – 3,40 (m, 8H, 4 CH₂), 2,51 (d, *J*=4,2 Hz, OH), 1,60 – 1,51 (quina, *J*=7,1 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,42 – 1,30 (sxta, *J*=7,4 Hz, 4H, 2 CH₂), 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 71,79 (2 CH₂), 71,31 (2 CH₂), 69,44 (CH), 31,69 (2 CH₂), 19,26 (2 CH₂), 13,87 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 61 (54) 87 (43), 114 (17).

[t4;0;Et hexyl] (N° 6)

Le protocole est le même que celui décrit dans le cas du *n*-butanol.

Distillation sous pression réduite : P = 0,05 mbar ; T = 105-115 °C

Rendement isolé : 20 % ; Temps de rétention GC : 42,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,90 – 3,81 (sxta, *J*=5,3 Hz, 1H, CH), 3,46 – 3,33 (m, 6H, 3 CH₂), 2,49 (d, *J*=4,4 Hz, OH), 1,53 – 1,47 (m, 1H, CH), 1,42 – 1,26 (m, 8H, 4 CH₂), 1,19 (s, 9H, CH₃), 0,86 (t, *J*=7,1 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 74,37 (CH₂), 73,09 (C), 72,04 (CH₂), 69,77 (CH), 62,89 (CH₂), 39,58 (CH), 30,55 (CH₂), 29,08 (CH₂), 27,60 (3 CH₃), 23,84 (CH₂), 23,09 (CH₂), 14,09 (CH₃), 11,06 (CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 71 (64), 75 (15), 113 (31).

[t4;0;iC10] (N° 7)

Le 2-isopropyl-5-méthylhexanol (0,26 mol, 3eq.) et le *tert*-butylate de potassium (20 % molaire) sont introduits dans un tricol, surmonté d'un réfrigérant droit à eau et d'un flacon barboteur, sous atmosphère inerte (argon). L'époxyde (0,087 mol, 1eq.) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Une fois la réaction terminée, une grande quantité d'eau est ajoutée afin de neutraliser les sels. Le produit est extrait par de l'éther diéthylique puis lavé plusieurs fois à l'eau et une dernière fois à la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée. L'éther diéthylique est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les éthers de glycérol ainsi obtenus sont purifiés par distillation sous pression réduite (P = 0,018 mbar ; T = 98-100 °C).

Rendement isolé : 43 % ; Temps de rétention GC : 22,4 minutes

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,83 – 3,74 (sxta, $J=5,2$ Hz, 1H, CH), 3,42 – 3,24 (m, 6H, 3 CH₂), 2,41 (d, $J=4,2$ Hz, 1H, OH), 1,80 – 1,67 (m, 1H, CH), 1,49 – 1,36 (m, 1H, CH), 1,38 – 1,26 (m, 1H, CH), 1,42 – 1,01 (m, 13H, 3 CH₃ et 2 CH₂), 0,82 – 0,79 (m, 12H, 4 CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 73,08 (C), 72,80 (CH₂), 72,04 (CH₂), 67,79 (CH), 62,96 (CH₂), 44,24 (CH), 37,09 (CH₂), 28,40 (CH), 28,29 (CH), 27,50 (3 CH₃), 25,92 (CH₂), 22,75 (CH₃), 22,54 (CH₃), 19,60 (CH₃), 19,36 (CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 71 (56), 85 (55), 99 (12), 140 (22).

5.5.4 Méthylation de la fonction hydroxyle

L'hydroxyde de potassium (0,40 mol, 2eq.) est dissous dans l'eau (0,40 mol, 2eq.) sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte (argon). Le bromure de tétrabutyl ammonium (tBAB) (10 % molaire) est ajouté au milieu réactionnel suivi de l'éther de glycérol dialkylé [t4;0;t4], [t4;0;4] ou [4;0;4] (0,20 mol, 1eq.). La solution est maintenue à 0 °C à l'aide d'un bain eau/glacé et le sulfate de diméthyle (0,2 mol, 1eq.) est ajouté au goutte à goutte (attention : réaction exothermique). Après quelques minutes d'agitation, la solution est maintenue à température ambiante. Trois à quatre ajouts supplémentaires (toutes les 4-5 heures environ) d'hydroxyde de potassium (0,40 mol, 2eq.) dissous dans l'eau (0,40 mol, 2eq.) et de sulfate de diméthyle (0,20 mol, 1eq.) sont effectués. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Une fois la réaction terminée, un large excès d'eau est ajouté afin de solubiliser les sels puis le produit est extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis une fois à la saumure. Elle est séchée sur MgSO₄ puis filtrée et l'éther diéthylique est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Les triéthers de glycérol sont purifiés par distillation sous pression réduite.

[t4;1;t4] (N° 14)

Distillation sous pression réduite : P = 0,035 mbar ; T = 55-60 °C

Rendement isolé : 83 % ; Temps de rétention GC : 26,1 minutes

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,50 – 3,34 (m, 5H, CH + 2 CH₂), 3,45 (s, 3H, CH₃), 1,18 (t, $J=5,0$ Hz, 18H, 6 CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 80,33 (CH₃), 72,87 (2 C), 61,12 (2 CH₂), 58,12 (CH), 27,56 (6 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 74 (21), 89 (19), 130 (14).

[t4;1;4] (N° 13)

Distillation sous pression réduite : P = 0,035 mbar ; T = 55-60 °C

Rendement isolé : 82 % ; Temps de rétention GC : 54,5 minutes (ETHERS-2)

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,57 – 3,52 (m, 1H, CH), 3,46 (s, 3H, CH₃), 3,46 – 3,42 (m, 6H, 3 CH₂), 1,60 – 1,51 (m, 2H, CH₂), 1,41 – 1,29 (sxta, $J=7,4$ Hz, 2H, CH₂), 1,18 (s, 9H, CH₃), 0,91 (t, $J=7,5$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 79,87 (CH₃), 72,97 (C), 71,30 (CH₂), 70,46 (CH₂), 61,12 (CH₂), 58,12 (CH), 31,70 (CH₂), 27,46 (3 CH₃), 19,37 (CH₂), 14,00 (CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 75 (51), 89 (18), 130 (28).

[4;1;4] (N° 12)

Distillation sous pression réduite : P = 0,032 mbar ; T = 60-65 °C

Rendement isolé : 87 % ; Temps de rétention GC : 63,4 minutes (ETHERS-2)

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,54 – 3,42 (m, 9H, CH + 4 CH₂), 3,46 (s, 3H, CH₃), 1,60 – 1,51 1,18 (quina, *J*=7,2 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,42 – 1,30, (sxta, *J*=7,4 Hz, 4H, 2 CH₂), 0,91 (t, *J*=7,1 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 79,45 (CH₃), 71,41 (CH₂), 70,43 (CH₂), 57,98 (CH), 31,78 (2 CH₂), 19,26 (2 CH₂), 13,87 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 75 (81), 87 (20), 114 (29).

[t4;1;1] (N° 11)

L'hydroxyde de potassium (68 mmol, 4eq.) est dissous dans l'eau (68 mmol, 4eq.) sous agitation magnétique et sous atmosphère inerte (argon). Le bromure de tétrabutyl ammonium (tBAB) (10 % molaire) est ajouté au milieu réactionnel suivi du [t4;0;0] (17 mmol, 1eq.). La solution est maintenue à 0 °C à l'aide d'un bain eau/glacé et le sulfate de diméthyle (34 mmol, 2eq.) est ajouté au goutte à goutte (attention : réaction exothermique). L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Après 10 heures d'agitation à température ambiante, un large excès d'eau est ajouté afin de solubiliser les sels puis le produit est extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis une fois à la saumure. Elle est séchée sur MgSO₄ puis filtrée et l'éther diéthylique est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le composé [t4;1;1] est purifié par distillation sous pression réduite (P = 0,32 mbar ; T = 40-50 °C).

Rendement isolé : 39 % ; Temps de rétention GC : 19,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,52 – 3,49 (m, 1H, CH), 3,45 (s, 3H, CH₃), 3,43 – 3,41 (m, 4H, 2 CH₂), 3,36 (s, 3H, CH₃), 1,17 (s, 9H, 3 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 80,07 (CH), 73,34 (C), 72,89 (CH₂), 61,29 (CH₂), 59,55 (CH₃), 58,32 (CH₃) 27,75 (3 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 57 (100), 117 (16).

5.6 Protocoles expérimentaux de synthèse des esters

Esters dérivés de l'acide pivalique

L'alcool (0,073 mol, 0,9 eq.), la triéthylamine (0,12 mol, 1,5 eq.) et 40 mL de DCM à 2M sont introduits dans un tricol, sous agitation magnétique. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère inerte (Argon) et maintenu à 0 °C au moyen d'un bain eau/glacé. Le chlorure de pivaloyl (0,081 mol, 1 eq.) est ajouté goutte à goutte, sous agitation magnétique (attention : réaction exothermique). Une fumée blanchâtre se dégage. Une fois l'ajout terminé, le milieu réactionnel est laissé à température ambiante, sous agitation magnétique. Au bout d'environ cinq minutes, le milieu réactionnel prend une coloration jaunâtre, puis de plus en plus foncée jusqu'à devenir orange. Le produit est extrait dans l'éther puis lavé plusieurs fois. La triéthylamine est éliminée par lavage à l'acide chlorhydrique 0,1 M puis la solution est lavée avec NaHCO₃ jusqu'au retour à neutralité des eaux de lavage. Un dernier lavage à la saumure est réalisé. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis l'éther est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif muni d'une pompe à membrane. Le produit est finalement purifié par distillation sous pression réduite.

Neopentyl neopentanoate (N° 17)

Distillation sous pression réduite : P = 0,03 mbar ; T = 45-50 °C

Rendement isolé : 79 %

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 3,74 (s, 2H, CH₂), 1,21 (s, 9H, 3 CH₃), 0,94 (s, 9H, 3 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 178,22 (C=O), 73,60 (CH₂), 44,00 (C), 31,50 (C), 27,24 (3 CH₃), 26,44 (3 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 58 (100), 72 (67), 100 (89), 115 (13).

Isoamyl neopentanoate (N° 18)

Distillation sous pression réduite : P = 0,03 mbar ; T = 45-50 °C

Rendement isolé : 62 %

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,01 (t, *J*=2,6 Hz, 2H, CH₂), 1,76 – 1,63 (spt, *J*=6,7 Hz, 1H, CH), 1,55 – 1,48 (quina, *J*=2,7 Hz, 2H, CH₂), 1,19 (s, 9H, 3 CH₃), 0,93 (s, 3H, CH₃), 0,91 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 178,65 (C=O), 62,78 (CH₂), 38,68 (C), 37,31 (CH₂), 27,17 (3 CH₃), 25,13 (CH), 22,45 (2 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 58 (100), 72 (71), 100 (91), 115 (13); 157 (17).

n-butyl neopentanoate (N° 19)

Distillation sous pression réduite : P = 0,03 mbar ; T = 60-63 °C

Rendement isolé : 78 %

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,05 (t, *J*=6,4 Hz, 2H, CH₂), 1,63 – 1,56 (m, 2H, CH₂), 1,42 – 1,34 (sxta, *J*=7,4 Hz, 2H, CH₂), 1,19 (s, 9H, 3 CH₃), 0,93 (t, *J*=6,4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 178,74 (C=O), 64,15 (CH₂), 38,84 (C), 30,67 (CH₂), 27,18 (3 CH₃), 19,13 (CH₂), 13,70 (CH₃).

GC-MS m/z (%) : 58 (100), 72 (16), 100 (18).

Ester dérivé de l'alcool de Guerbet (2-isopropyl-5-méthylhexyl octanoate) (N° 20)

L'acide octanoïque (0,088 mol, 1 eq.) et le 2-isopropyl-5-méthylhexanol (0,088 mol, 1 eq.) sont introduits dans un bicol en présence de résine acide Dowex 50WX8-400 (10 % molaire). Le milieu réactionnel est chauffé à 135 °C, sous agitation magnétique. L'eau formée *in situ* est éliminée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark surmonté d'un flacon barboteur, afin de déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation de l'ester. L'avancement de la réaction est suivi par GC-FID. Une fois la réaction terminée, la résine est éliminée par filtration sous vide à l'aide d'un Büchner puis le produit est isolé et purifié par distillation sous pression réduite (P = 0,026 mbar ; T = 110-115 °C).

Rendement isolé : 80 % ; Temps de rétention GC : 23,3 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,00 – 3,89 (m, 2H, CH₂), 2,22 (t, *J*=7,4 Hz, 2H, CH₂), 1,75 – 1,65 (m, 1H, CH), 1,62 – 1,04 (m, 16H), 0,84 – 0,79 (m, 15H, 5 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 173,08 (C=O), 64,33 (CH₂), 42,38, 35,79 (CH₂), 33,51 (CH₂), 30,66 (CH₂), 28,13 (CH₂), 27,92 (CH₂), 27,46, 24,87 (CH₂), 24,04 (CH₂), 21,58 (CH₂), 21,69, 21,46, 18,42, 13,03.

GC-MS m/z (%) : 57 (100), 69 (66), 84 (93), 97 (35), 127 (59), 140 (42), 145 (23).

5.7 Protocoles expérimentaux de synthèse des diesters

5.7.1 Transestérification par l'alcool isoamylique

Le diester méthylique (1 eq.), l'alcool isoamylique (4 eq.) ainsi que la solution de méthanolate de sodium (25% dans le méthanol, 10 % molaire) sont introduits dans un bicol surmonté d'un appareil de Dean-Stark et d'un flacon barboteur. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère inerte (Argon). Le milieu réactionnel est chauffé à 135 °C ($T_{\text{eb alcool isoamylique}} = 132 \text{ °C}$), sous agitation magnétique. L'équilibre de cette réaction est déplacé vers la formation du diester de l'alcool isoamylique, par élimination du méthanol au fur et à mesure de sa formation, au moyen de l'appareil de Dean-Stark. La disparition des réactifs est suivie par GC-FID. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est versé dans une solution d'acide formique à 0 °C, afin de reprotone l'alcoolate formé *in situ*. La verrerie est grandement rincée avec de l'éther diéthylique. La phase organique est isolée puis lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis à la saumure. Elle est ensuite séchée sur MgSO_4 puis filtrée. L'éther diéthylique est éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif, muni d'une pompe à membrane. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite.

Diisoamyl oxalate (N° 21)

Distillation sous pression réduite : P = 0,032 mbar ; T = 65-70 °C

Rendement isolé : 54 % ; Temps de rétention GC : 16,9 minutes diesters

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,31 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, 2 CH₂), 1,77 – 1,66 (spt, $J=6,6$ Hz, 2H, 2 CH), 1,66 – 1,59 (qa, $J=7,0$, 4H, 2 CH₂), 0,93 (d, $J=6,3$ Hz, 12H, 4 CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 158,04 (2 C=O), 65,72 (2 CH₂), 36,87 (2 CH₂), 24,95 (2 CH), 22,37 (4 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 55 (57), 71 (100), 115 (8).

Diisoamyl succinate (N° 22)

Distillation sous pression réduite : P = 0,04 mbar ; T = 105-115 °C

Rendement isolé : 60 % ; Temps de rétention GC : 18,8 minutes

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,12 (t, $J=6,7$ Hz, 4H, 2 CH₂), 2,61 (s, 4H, 2 CH₂), 1,75 – 1,59 (spt, $J=6,8$ Hz, 2H, 2 CH), 1,55 – 1,48 (qa, $J=7,3$ Hz, 4H, 2 CH₂), 0,91 (d, $J=6,5$ Hz, 12H, 4 CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 172,40 (2 C=O), 63,42 (2 CH₂), 37,26 (2 CH₂), 29,22 (2 CH₂), 25,02 (2 CH), 22,45 (4 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 55 (42), 71 (100), 101 (54), 119 (22), 171 (28), 189 (12).

Diisoamyl adipate (N° 23)

Distillation sous pression réduite : P = 0,033 mbar ; T = 107-110 °C

Rendement isolé : 80 % ; Temps de rétention GC : 20,9 minutes

^1H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,09 (t, $J=6,7$ Hz, 4H, 2 CH₂), 2,33 – 2,29 (m, 4H, 2 CH₂), 1,72 – 1,59 (m, 6H, 2 CH + 2 CH₂), 1,54 – 1,47 (qa, $J=7,1$ Hz, 4H, 2 CH₂), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 12H, 4 CH₃).

^{13}C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 173,45 (2 C=O), 63,05 (2 CH₂), 37,32 (2 CH₂), 33,98 (2 CH₂), 25,07 (2 CH), 24,43 (2 CH₂), 22,43 (4 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 55 (60), 71 (78), 83 (13), 101 (21), 111 (54), 129 (100), 157 (22), 199 (73).

Diisoamyl 2-méthylglutarate (N° 24)

Distillation sous pression réduite : P = 0,035 mbar ; T = 110-115 °C

Rendement isolé : 77 % ; Temps de rétention GC : 20,4 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,09 (t, *J*=6,9 Hz, 4H, 2 CH₂), 2,50 – 2,43 (qa, *J*=7,2 Hz, 1H, CH), 2,35 – 2,29 (ta, *J*=7,5 Hz, 2H, CH₂), 2,01 – 1,61 (m, 4H, 2 CH + CH₂), 1,54 – 1,47 (qa, *J*=6,7 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 3H, CH₃), 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 12H, 4 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 176,08 (C=O), 179,20 (C=O), 63,13 (CH₂), 63,08 (CH₂), 38,84 (CH), 37,32 (CH₂), 37,31 (CH₂), 31,96 (CH₂), 28,60 (CH₂), 25,08 (CH), 25,04 (CH), 22,44 (4 CH₃), 17,04 (CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (42), 71 (56), 83 (16), 101 (42), 129 (100), 170 (30), 199 (41).

Diisoamyl azélate (N° 25)

Distillation sous pression réduite : P = 0,035 mbar ; T = 120-130 °C

Rendement isolé : 63 % ; Temps de rétention GC 23,6 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,09 (t, *J*=6,9 Hz, 4H, 2 CH₂), 2,28 (t *J*=7,5 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,72 – 1,58 (m, 6H, 2 CH + 2 CH₂), 1,54 – 1,47 (qa, *J*=6,8 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,31 (s, 6H, 3 CH₂), 0,91 (d, *J*=6,8 Hz, 12H, 4 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 173,93 (2 C=O), 62,92 (2 CH₂), 37,35 (2 CH₂), 34,35 (2 CH₂), 28,96 (2 CH₂), 25,09 (2 CH), 24,91 (3 CH₂), 22,46 (4 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (61), 71 (77), 83 (18), 129 (41), 152 (40), 171 (100), 199 (15), 241 (65).

5.7.2 Substitution nucléophile d'acyle

L'alcool *tert*-amylique (5 eq.) et la pyridine (3 eq.) sont introduits dans un ballon maintenu à 0 °C au moyen d'un bain eau/glace, et sous agitation magnétique. Le chlorure d'acyle (1eq.) est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel, au moyen d'une ampoule de coulée isobare (attention : réaction exothermique). Une fois l'ajout terminé, le milieu réactionnel est laissé quelques minutes à température ambiante puis chauffé jusqu'au reflux de l'alcool (*T*_{eb} = 102 °C). Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est repris dans l'éther diéthylique. La pyridine est éliminée par lavage à HCl 0,5 M. La phase organique est ensuite lavée avec NaHCO₃ puis à l'eau jusqu'à retour à neutralité. L'ajout de saumure permet d'aider la décantation, assez longue certainement en raison de l'alcool *tert*-amylique qui peut jouer un rôle tensioactif. Finalement, la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée et l'éther diéthylique est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif muni d'une pompe à membrane. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite.

Di t-amyl oxalate (N° 29)

Distillation sous pression réduite : P = 0,028 mbar ; T = 63-68 °C

Rendement isolé : 60 % ; Temps de rétention GC : 15,0 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 1,87 – 1,80 (q, *J*=7,5 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,50 (s, 12H, 4 CH₃), 0,92 (t, *J*=7,5 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 157,82 (2 C=O), 86,72 (2 C), 33,32 (2 CH₂), 25,15 (4 CH₃), 8,09 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (47), 59 (13), 71 (100).

Di t-amyl succinate (N° 30)

Distillation sous pression réduite : P = 0,026 mbar ; T = 88-90 °C

Rendement isolé : 14 % ; Temps de rétention GC : 17,8 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 2,49 (s, 4H, 2 CH₂), 1,80 – 1,72 (q, *J*=7,6 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,49 (s, 12H, 4 CH₃), 0,87 (t, *J*=7,6 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 171,61 (2 C=O), 83,00 (2 C), 33,43 (2 CH₂), 30,53 (2 CH₂), 25,51 (4 CH₃), 8,19 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (53), 71 (100), 101 (30), 119 (54), 159 (13).

Di t-amyl adipate (N° 31)

Distillation sous pression réduite : P = 0,027 mbar ; T = 80-85 °C

Rendement isolé : 39 % ; Temps de rétention GC : 19,5 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 2,25 – 2,21 (m, 4H, 2 CH₂), 1,79 – 1,72 (q, *J*=7,5 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,62 – 1,58 (m, 4H, 2 CH₂), 1,40 (s, 12H, 4 CH₃), 0,86 (t, *J*=7,5 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 172,78 (2 C=O), 82,57 (2 C), 35,22 (2 CH₂), 33,43 (2 CH₂), 25,56 (4 CH₃), 24,61 (2 CH₂), 8,20 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (68), 71 (74), 83 (12), 101 (16), 111 (42), 129 (100), 147 (31).

Di t-amyl azélate (N° 32)

Distillation sous pression réduite : P = 0,027 mbar ; T = 115-120 °C

Rendement isolé : 52 % ; Temps de rétention GC : 22,4 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 2,20 (t, *J*=7,4 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,80 – 1,72 (q, *J*=7,6 Hz, 4H, 2 CH₂), 1,61 – 1,54 (quin, *J*=6,8 Hz, 4H), 1,40 (s, 12H, 4 CH₃), 1,30 (m, 7H), 0,87 (t, *J*=7,4 Hz, 6H, 2 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 173,20 (2 C=O), 82,36 (2 C), 35,55 (2 CH₂), 33,43 (2 CH₂), 28,95 (2 HC₂), 25,60 (4 CH₃), 25,08 (3 CH₂), 8,19 (2 CH₃).

GC-MS *m/z* (%) : 55 (70), 71 (87), 83 (15), 97 (14), 125 (22), 152 (23), 171 (100), 189 (21).

5.7.3 Transestérification par l'alcool de Guerbet agro-sourcé

Le diester méthylique (1 eq.), l'alcool isoamylique (2,5 eq.) ainsi que la solution de méthanolate de sodium (25% dans le méthanol, 10 % molaire) sont introduits dans un bicol surmonté d'un appareil de Dean-Stark et d'un flacon barboteur. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère inerte (Argon). Le milieu réactionnel est chauffé à 135 °C, sous agitation magnétique. L'équilibre de cette réaction est déplacé vers la formation du diester de l'alcool de Guerbet, par élimination du méthanol au fur et à mesure de sa formation, au moyen de l'appareil de Dean-Stark. La disparition des réactifs est suivie par GC-FID. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est versé dans une solution d'acide formique à 0 °C, afin de reprotone l'alcoolate formé *in situ*. La verrerie est grandement rincée avec de l'éther diéthylique. La phase organique est isolée puis lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis à la saumure. La séparation de phase étant parfois assez longue, l'ajout de saumure permet de faciliter la décantation. La phase organique est finalement séchée sur MgSO₄ puis filtrée et l'éther diéthylique est éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif, muni d'une pompe à membrane.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne. Une colonne de diamètre 50 mm est remplie à moitié de silice (Silica gel 0,060 – 0,200 mm, 60 Å, Acros Organics)

préalablement mouillée par l'éluant (éther de pétrole/éther diéthylique 98/2). Un centimètre de sable de Fontainebleau est ajouté au-dessus de la silice : il permettra d'avoir une répartition homogène du produit sur la silice. Le produit est déposé sur le sable puis l'éluant est ajouté petit à petit afin de ne pas étaler dans le temps la pénétration du produit en haut de colonne. La séparation des produits en sortie de colonne est contrôlée par CCM. Une fois que le produit sort bien, la polarité de l'éluant est augmentée (éther de pétrole/éther diéthylique 95/5).

Di iC10 succinate (N° 26)

Rendement isolé : 70 % ; Temps de rétention GC : 28,6 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,03 – 3,92 (m, 4H, 2 CH₂), 2,55 (s, 4H, 2 CH₂), 1,75 – 1,64 (m, 2H, 2 CH), 1,48 – 1,36 (m, 12H), 0,83 – 0,79 (m, 24H, 8 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 172,40 (2 C=O), 65,86 (2 CH₂), 43,33 (2 CH), 36,78 (2 CH₂), 29,29 (2 CH₂), 28,38 (2 CH), 25,80 (2 CH₂), 22,69 (CH), 22,47 (CH), 19,40 (8 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 57 (98), 71 (92), 85 (100), 101 (37), 119 (99), 125 (16), 140 (71).

Di iC10 adipate (N° 27)

Rendement isolé : 63 % ; Temps de rétention GC : 30,5 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,01 – 3,89 (m, 4H, 2 CH₂), 2,29 – 2,23 (m, 4H, 2 CH₂), 1,75 – 1,66 (m, 2H, 2 CH), 1,64 – 1,57 (m, 4H 2 CH₂), 1,50 – 1,05 (m, 12H) 0,83 – 0,79 (m, 24H, 8 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 173,49 (2 C=O), 65,49 (2 CH₂), 43,35 (2 CH), 36,78 (2 CH₂), 34,04 (2 CH₂), 28,43 (CH), 28,29 (CH), 25,85 (2 CH₂), 24,47 (2 CH₂), 22,69 (CH), 22,49 (CH), 19,41 (8 CH₃).

GC-MS m/z (%) : 57 (65), 71 (57), 85 (63), 97 (19), 111 (31), 129 (100), 147 (58).

Di iC10 2-méthylglutarate (N° 28)

Rendement isolé : 68 % ; Temps de rétention GC : 29,5 minutes

¹H RMN (300 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 4,02 – 3,90 (m, 4H, 2 CH₂), 2,77 – 2,18 (m, 3H, CH₂ + CH), 1,96 – 1,84 (sxta, *J*=7,9 Hz, 1H, 2 CH), 1,76 – 1,23 (m, 9H), 1,22 – 1,09 (m, 9H) 0,86 – 0,79 (m, 24H, 8 CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, Chloroforme-*d*) : δ 176,10 (C=O), 173,25 (C=O), 65,57 (CH₂), 65,48 (CH₂), 43,45, 43,36, 39,01, 36,77 (CH₂), 32,06 (CH₂), 28,59 (CH₂), 28,52, 28,42, 28,29, 25,88 (CH₂), 22,69, 22,47, 19,50, 19,42.

GC-MS m/z (%) : 57 (67), 71 (60), 85 (65), 101 (21), 119 (100), 140 (49), 147 (46).

5.8 Mesure de l'énergie de surface avec le MSA (Krüss) et comparaison avec des méthodes plus classiques (Zisman, Owens-Wendt)

Les mesures d'angles de contact par la méthode de la double goutte posée sont réalisées à l'aide du *Mobile Surface Analyzer* MSA (Krüss). La procédure automatique est la suivante :

- Dosage de la goutte à gauche (eau)
- Définition de la méthode de mesure
- Réalisation de 30 mesures uniques (1 mesure/seconde) sur la goutte
- Dosage de la goutte à droite (diiodométhane)
- Définition de la méthode de mesure
- Réalisation de 30 mesures uniques (1 mesure/seconde) sur la goutte

5.9 Mesure de l'indice d'étalement

Une goutte de volume préalablement défini (4 μL) est formé au bout d'une aiguille de 0,564 μm de diamètre à l'aide du goniomètre DSA100 (Krüss) puis déposée sur la surface étudiée. Le chronomètre est déclenché. Après une, cinq ou 10 minutes, de la farine blanche est saupoudrée sur le support solide à l'aide d'une petite passoire de manière à ne pas laisser tomber de gros amas de farine et d'être plus précis et homogène dans le saupoudrage. Cela stoppe l'étalement spontané. L'excès de farine est retiré. Le solide avec le dépôt liquide est placé sur un feuille de papier millimétré, à la verticale d'un appareil photo monté sur trépied. Une règle graduée est placée à côté de la surface solide à photographier. Deux photos successives sont prises en utilisant le mode retardateur de l'appareil photo. L'appareil photo est utilisé avec les réglages suivants :

- Priorité ouverture, $f = 1/16$
- ISO 1600
- Exposition +1/3 à +2/3
- Retardateur : + 2 secondes

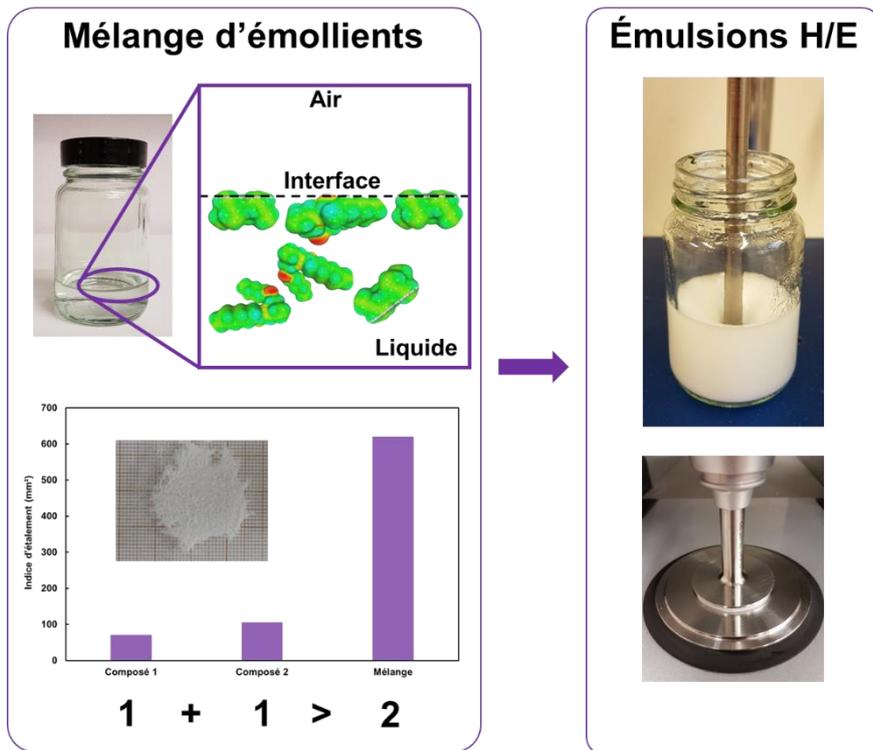
L'image est analysée à l'aide du logiciel de traitement d'image *ImageJ*, calibré avec le papier millimétré ou la règle graduée sur la photo. Le contour de la goutte est tracé manuellement, par des points successifs. L'option « mesure » donne la valeur de l'aire de la zone sélectionnée. Pour chaque goutte, trois mesures d'aires sont faites sur *ImageJ* et le résultat retenu est la moyenne sur ces trois mesures. Des écarts type inférieurs à 10 % sont obtenus. De plus, pour chaque liquide, trois à quatre gouttes sont formées.

5.10 Hydratation des feuilles Vitro-Skin®

Les feuilles Vitro-Skin® sont fournies par l'entreprise IMS inc., USA. Avant d'être utilisées, les feuilles doivent être hydratées afin d'avoir des propriétés de surface optimales et les plus représentatives de celles de la peau humaine.

350g d'un mélange eau/glycérol (85/15 massique) sont versés dans le fond de la chambre d'hydratation. Les feuilles Vitro-Skin® sont découpées en carrées de 4 cm * 4 cm. Les morceaux sont déposés délicatement sur les différentes « étagères », au-dessus du liquide, de manière à ce qu'aucun ne soit immergé dans le liquide. La chambre d'hydratation est refermée et laissée immobile pendant 16 à 24h, dans une pièce climatisée à 25 °C. Ensuite, la chambre est ouverte très délicatement de manière à ne pas éclabousser les feuilles avec le liquide, puis les morceaux sont sortis et utilisés pour les différentes caractérisations. Une fois en dehors de la chambre d'hydratation, les Vitro-Skin® ont une « durée de vie » limitée avant de commencer à sécher et à durcir. Ainsi, elles sont retirées au fur et à mesure et utilisées directement, le tout dans une plage de 8h maximum pour rester dans l'intervalle d'hydratation conseillé par le fournisseur. Pour une huile spécifique, des mesures d'étalement ont été réalisées à 16h et 24h d'hydratation, permettant de vérifier que les valeurs d'aires mesurées sont cohérentes.

Chapitre 4. Propriétés physicochimiques des mélanges binaires d'huiles cosmétiques et caractérisation physicochimique d'émulsions H/E



Les formulations cosmétiques, dont une majorité se présente sous la forme d'émulsions, ne sont généralement pas composées d'un unique émollissant : la phase grasse est le plus souvent un mélange de plusieurs huiles. Par ailleurs, certains émollissants revendiqués comme « D5-like » sont eux-mêmes des mélanges de plusieurs huiles. C'est le cas des deux émollissants commerciaux inclus dans l'ensemble d'émollissants benchmarks, i.e. le Lexfeel D5 (Inolex), composé du neopentyl glycol diheptanoate et de l'isododécane et le Vegelight 1214LC (Biosynthis), composé du *n*-dodécane et du Coco-Caprylate/Caprato. Les excellentes propriétés d'étalement de ces deux huiles sont principalement revendiquées. Elles mettent en évidence un phénomène de synergie entre les deux constituants du mélange, i.e. les propriétés d'étalement du mélange sont meilleures que celles des deux constituants purs. Il est nécessaire pour le formulateur de bien comprendre le comportement physicochimique des mélanges d'huiles, afin de corréliser ces propriétés physicochimiques à la sensorialité de sa formule pour tenter de mieux répondre aux attentes des consommateurs. Dans la suite du chapitre, seuls les mélanges de deux huiles seront étudiés.

La première partie de ce chapitre constitue une étude préalable de la tension de surface et de la viscosité des mélanges binaires de liquides à 25 °C. Des liquides « classiques » seront examinés afin de mettre en évidence l'influence de la composition des mélanges sur leurs tensions de surface et viscosités. Dans une deuxième partie, l'étude portera sur des mélanges d'huiles commerciales dans le but de substituer ces huiles par des composés synthétisés pendant la thèse (Chapitre 3). Le phénomène de synergie sur les propriétés mouillantes des mélanges fera l'objet d'une attention particulière. Finalement, la dernière partie du chapitre s'intéressera à la possibilité de réaliser des émulsions H/E avec des candidats développés pendant le projet Greenemol. Les propriétés physicochimiques de telles émulsions seront alors comparées à celles d'émulsions formulées à partir d'huiles commerciales, dont la cyclométhicone D5, afin d'évaluer la possibilité de remplacer la D5 par un émollissant candidat.

1 Évolution de la tension de surface et de la viscosité d'un mélange binaire

1.1 Quelques définitions

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la non-linéarité de la tension de surface et de la viscosité en fonction de la composition des mélanges binaires. Afin de mieux rendre compte des écarts entre les valeurs mesurées expérimentalement et les valeurs obtenues dans le cas d'une évolution linéaire, les valeurs dites « en excès » sont souvent utilisées (4.1) et (4.2). Les termes de déviation de la viscosité $\Delta\mu$ ou de la tension de surface $\Delta\sigma$ sont également employés. Sauf mention contraire, le terme « viscosité » désignera la viscosité dynamique μ , exprimée en mPa.s.

$$\Delta\mu = \mu_{mel} - (x_1\mu_1 + x_2\mu_2) \quad (4.1)$$

$$\Delta\sigma = \sigma_{mel} - (x_1\sigma_1 + x_2\sigma_2) \quad (4.2)$$

Avec x_1 et x_2 : les fractions molaires des composés 1 et 2 respectivement

μ_1 et μ_2 : les viscosités des composés 1 et 2 respectivement (mPa.s)

σ_1 et σ_2 : les tensions de surface des composés 1 et 2 respectivement (mN.m⁻¹)

μ_{mel} : la viscosité expérimentale du mélange

σ_{mel} : la tension de surface expérimentale du mélange

Si $\Delta\mu$ et $\Delta\sigma$ sont négatifs, alors les valeurs mesurées expérimentalement sont inférieures à celles attendues dans le cas d'une évolution linéaire : la déviation est dite négative. Dans le cas contraire, la déviation est qualifiée de positive. Dans notre étude, les propriétés sensorielles et d'étalement étant favorisées pour des tensions de surface et viscosités les plus faibles possibles, des déviations négatives sont recherchées.

1.2 État de l'art sur la physicochimie des mélanges binaires

1.2.1 Viscosité des mélanges

La viscosité des mélanges binaires a fait l'objet de nombreuses études, mettant en évidence que celle-ci ne varie pas linéairement avec la composition du mélange.^{122,220-226} En 1887, Arrhenius a été le premier à proposer un modèle (4.3) décrivant l'évolution de la viscosité des mélanges en fonction des fractions molaires des constituants.²²⁷ Comme nous le verrons par la suite, une telle équation ne suffit pas à décrire de manière satisfaisante la viscosité d'un mélange et un terme supplémentaire rendant compte des interactions intermoléculaires existantes au sein du liquide est nécessaire.²²⁸

$$\ln(\mu) = x_1 * \ln(\mu_1) + x_2 * \ln(\mu_2) \quad (4.3)$$

Avec μ : la viscosité du mélange (mPa.s)

μ_1 et μ_2 : les viscosités des composés 1 et 2 respectivement (mPa.s)

x_1 et x_2 : les fractions molaires des composés 1 et 2 respectivement

La théorie d'Eyring, une des théories les plus populaires pour décrire la viscosité des liquides, ainsi que la loi d'Andrade-Eyring (4.4) reliant la viscosité à la chaleur latente de vaporisation, justifient l'évolution de la viscosité selon une loi de type logarithmique.²²⁸⁻²³¹

$$\mu = \mu_\infty e^{E/RT} \quad (4.4)$$

avec E : l'énergie d'activation liée à la chaleur latente de vaporisation du liquide (J.mol⁻¹)

μ_∞ : la valeur hypothétique de viscosité à température infinie (mPa.s)

μ : la viscosité du mélange (mPa.s)

T : la température (K)

R : la constante des gaz parfaits (J.mol⁻¹.K⁻¹)

De façon analogue au déplacement des molécules au sein d'un gaz, un liquide peut être représenté comme le mouvement d'un ensemble de « trous » au sein de la matière, selon la théorie d'Eyring.²³⁰ Un liquide en mouvement dans une direction est alors décrit comme une succession de molécules se déplaçant des sites qu'elles occupent vers d'autres sites vacants, comme le montre la Figure 4.1. La théorie d'Eyring fait appel à de nombreuses considérations mathématiques et thermodynamiques et ne sera pas décrite en détail dans ce manuscrit. Elle l'est dans l'ouvrage de Glasstone *et al.*²³⁰ Nous retiendrons simplement que le déplacement d'une molécule vers un site vacant est associé à un taux d'échange, noté τ (4.5) matérialisant la barrière d'énergie potentielle à franchir pour atteindre le site vacant.

$$\tau = C e^{-E/RT} \quad (4.5)$$

avec C : une constante

E : l'énergie d'activation liée à la chaleur latente de vaporisation du liquide (J.mol⁻¹)

R : la constante des gaz parfaits (J.mol⁻¹.K⁻¹)

T : la température (K)

Le déplacement d'une molécule et la formation d'un « trou hôte » est en effet un processus coûteux en énergie, qui implique de rompre et de créer des liaisons intermoléculaires. Cette énergie (énergie d'activation dans la loi d'Andrade-Eyring) est liée à la chaleur latente de vaporisation d'une molécule de liquide, d'après la théorie d'Eyring.²³⁰

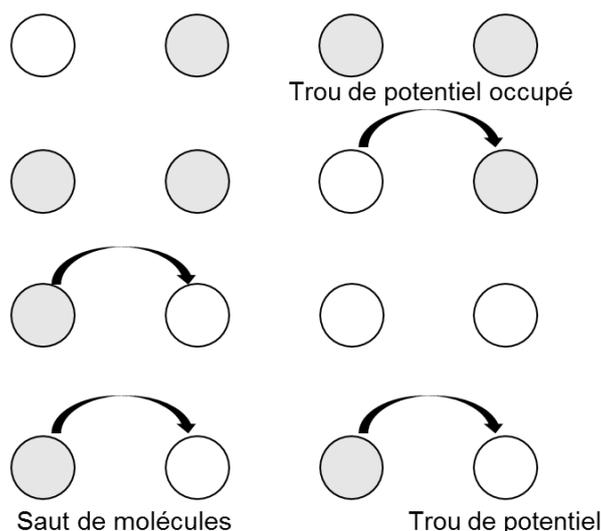


Figure 4.1 – Illustration de la théorie d'Eyring selon laquelle le déplacement d'un liquide peut être décrit comme une succession de sauts de molécules vers des sites vacants.²³⁰

En considérant ensuite que le déplacement de couches de liquides les unes sur les autres est proportionnel à une contrainte constante f appliquée au fluide, la loi de Newton de la viscosité affirme que cette contrainte est proportionnelle au produit de la viscosité par la vitesse de déplacement du fluide, ce dernier étant lui-même proportionnel au taux d'échange τ . Finalement, la viscosité peut bien être exprimée par l'équation de la forme suivante (4.6), similaire à celle proposée par Andrade-Eyring (4.4).

$$\mu = A * e^{E/RT} \quad (4.6)$$

Même si la relation d'Arrhenius est adaptée aux mélanges d'hydrocarbures uniquement, elle a inspiré de nombreux autres modèles décrivant la viscosité des mélanges.²²⁶ En 1977, Irving recense plus d'une cinquantaine d'équations exprimant la viscosité des mélanges binaires et conclut que la majorité d'entre elles implique l'utilisation d'une constante, devant être déterminée à partir de données expérimentales. Cette constante, nommée paramètre d'interaction, rend compte des interactions existantes entre les différents constituants du mélange.²²⁰ Parmi tous ces modèles, il conclut finalement que l'équation la plus étudiée et la plus utilisée est celle de Grunberg et Nissan, donnée par l'équation (4.7) dans le cas simplifié d'un mélange binaire.^{122,221,224} Cette équation est la plus adaptée à de larges gammes de viscosité et donne les résultats les plus précis pour les mélanges binaires de composés organiques. Irving *et al.* ont reporté des erreurs quadratiques moyennes de 2,3 % pour des mélanges de deux liquides polaires, 3,0 % pour des mélanges d'un liquide polaire et d'un apolaire, 8,9 % pour des mélanges de deux liquides polaires et 24,0 % pour des mélanges aqueux, en utilisant l'équation de Grunberg et Nissan.^{231,232} Ce modèle semble donc adapté à notre étude, dans laquelle seuls des composés organiques, apolaires ou faiblement polaires seront examinés.

$$\ln(\mu) = x_1 * \ln(\mu_1) + x_2 * \ln(\mu_2) + x_1 * x_2 * G_{12} \quad (4.7)$$

Avec μ : la viscosité du mélange (mPa.s)

μ_1 et μ_2 : les viscosités des composés 1 et 2 respectivement (mPa.s)

x_1 et x_2 : les fractions molaires des composés 1 et 2 respectivement

G_{12} : le paramètre d'interaction entre les composés 1 et 2

De nombreuses autres méthodes décrivant la viscosité des mélanges existent et sont adaptées à différents systèmes tels que les mélanges tertiaires ou quaternaires, les solutions

aqueuses ou impliquant des liquides organiques fortement polaires. Poling *et al.*¹²² et Monnery *et al.*²³¹ ont recensé la plupart de ces méthodes. Dans notre cas, nous nous limiterons à l'équation de Grunberg et Nissan.

Le paramètre d'interaction G_{12} intervenant dans l'équation de Grunberg et Nissan (4.7) dépend de la nature des composés 1 et 2 mais également de la température.^{222,232} L'existence d'un tel paramètre d'interaction est justifiée par le fait que la viscosité est très sensible à la structure des molécules. Ainsi, de faibles associations au sein du mélange peuvent modifier significativement la viscosité.¹²² En 1979, Isdale *et al.* ont mené une étude sur plus de 2000 valeurs expérimentales de viscosités de mélanges et ont reporté un écart quadratique moyen de 1,6 % après avoir déterminé les valeurs de G_{12} à partir de données expérimentales.¹²² Quelques années plus tard, ils proposent un nouveau modèle de type contribution de groupes afin d'estimer ce paramètre d'interaction à 25 °C.¹²² Des valeurs de ce paramètre sont reportées dans la littérature pour de nombreux mélanges.^{222,233,234} Ces valeurs sont le plus souvent comprises entre - 1 et + 1, mais des valeurs supérieures ont été reportées dans le cas de mélanges contenant des liquides fortement polaires telles que l'eau ou les acides carboxyliques, s'associant spécifiquement par liaisons hydrogène.^{222,233} Grunberg a d'ailleurs montré que le signe du paramètre d'interaction pouvait être relié à la nature chimique des constituants du mélange^{224,235} :

- G_{12} est positif si, au sein du système étudié, les interactions entre les composés 1 et 2 sont plus fortes que celles entre les composés 1 et 1 d'une part et 2 et 2 d'autre part.
- À l'inverse, G_{12} est négatif dans le cas où les interactions entre les constituants de même nature sont prédominantes par rapport aux interactions intermoléculaires ; en d'autres termes, s'il n'existe pas d'interaction forte entre les deux constituants du mélange.

Tout comme le paramètre d'interaction, le type de déviation de la viscosité observé, i.e. positive ou négative, dépend de la nature des deux liquides mis en jeu, c'est-à-dire de leur structure, de leur taille et de la nature des interactions intermoléculaires. Dans le cas d'un mélange liquide organique/eau, Song et Peng ont montré qu'une déviation positive est toujours observée, et que celle-ci est d'autant plus importante que la longueur de la chaîne hydrocarbonée augmente.²³⁶ Dans le cas de mélanges eau/alcools par exemple, ces derniers s'organisent sous forme d'agrégats dans l'eau en raison de l'effet hydrophobe des chaînes alkyles. Ces agrégats sont entourés par une couche d'hydratation, au sein de laquelle les propriétés physicochimiques de l'eau sont fondamentalement différentes de celles dans le reste du liquide, i.e. la viscosité est plus élevée. Cela engendre une déviation positive de la viscosité. Par ailleurs, Song et Peng ont mis en évidence que la seule présence d'agrégats est également directement corrélée à une augmentation de la viscosité.²³⁶ De nombreux auteurs ont ainsi montré qu'une déviation positive de la viscosité était principalement due à des interactions spécifiques fortes entre les molécules du mélange et notamment aux liaisons hydrogène, favorisant l'association structurale moléculaire et défavorisant les propriétés d'écoulement du liquide.^{222,237} Une déviation négative, quant à elle, résulterait alors d'une structuration moins compacte entre les molécules d'un mélange qu'au sein du liquide pur.²³⁶ Une telle déviation se manifeste lorsque les forces dispersives intermoléculaires sont prédominantes au sein du mélange.^{222,234,237,238}

Tout comme la viscosité des liquides purs, celle des mélanges et par conséquent les

déviation observée, sont dépendantes de la température.^{239,240} Dans notre cas, les mesures de viscosité seront réalisées à 25 °C (mesures effectuées dans une pièce où la température est régulée à 25 °C) pour s'affranchir des effets de température.

Le Tableau 4.1 résume différentes évolutions de la viscosité de mélanges décrites dans la littérature, en fonction de la nature chimique des constituants du mélange binaire. Il a également été montré que les évolutions sont quasiment linéaires dans le cas d'un mélange de deux alcools²³⁶ ou de deux alcanes de viscosités proches²⁴¹, excepté dans les cas où les différences de viscosité entre les composés purs sont importantes. Kumagai *et al.* ont effectivement reporté des évolutions non linéaires pour des mélanges de squalane et d'autres *n*-alcanes moins visqueux, i.e. le *n*-butane, le *n*-hexane ou encore le *n*-octane.^{242,243} Aucejo *et al.* ont reporté des déviations quasiment linéaires, légèrement positives dans le cas de mélanges *n*-C16/*n*-C_x, avec x compris entre 5 et 12.²⁴⁴

Tableau 4.1 – Récapitulatif des différentes déviations de la viscosité répertoriées dans la littérature en fonction de la nature chimique des constituants du mélange.

Composé 1	Composé 2	Déviations reportées	Explications	Références
Eau	Liquide organique	Positive	Formation d'agrégats, couche d'hydratation	Song et Peng, 2008 ²³⁶
Liquides fortement polaires (groupes –OH)		Positive	Liaisons hydrogène Associations structurales	Fort and Moore, 1996 ²²² Song et Peng, 2008 ²³⁶
Ester	Alcool	Négative	Structuration moins compacte Prédominance des forces dispersives	Habibullah <i>et al.</i> , 2013 ²³⁹ Song et Peng, 2008 ²³⁶
Ester	Alcane	Négative		Rathnam <i>et al.</i> , 2005 ²⁴⁵

1.2.2 Tension de surface des mélanges

Au sein d'un liquide, chaque molécule exerce sur ses voisines des forces d'attraction et de répulsion, dont la résultante est nulle. En surface, cette force résultante est dirigée vers l'intérieur du liquide, ce qui se manifeste macroscopiquement par l'existence d'une couche superficielle assurant la cohésion de la surface libre du liquide : c'est la tension de surface. Dans le cas de mélanges, la présence de différentes molécules à l'interface liquide/air modifie cette tension de surface. De nombreux auteurs ont effectivement décrit une évolution non linéaire de la tension de surface avec la composition du mélange,^{122,246–251} et contrairement au cas de la viscosité, les déviations reportées dans la littérature sont essentiellement négatives.¹²² Cette non-linéarité s'explique par la répartition inégale des molécules au sein du liquide, de manière à minimiser l'énergie du système. En effet, le composé ayant la tension de surface la plus faible se place préférentiellement à l'interface, diminuant alors la tension superficielle du mélange.^{122,252,253} Mis à part le cas particulier des silicones, de tels composés sont les liquides apolaires ou faiblement polaires, i.e. alcanes, éthers, pour lesquels des interactions faibles de Van der Waals de type London s'exercent majoritairement. Effectivement, moins les interactions sont fortes, plus la migration des molécules est favorisée d'un point de vue énergétique. Par ailleurs, la déviation est d'autant plus importante que l'écart entre les tensions de surface des composés purs est grand.¹²² Ce comportement se manifeste essentiellement dans le cas de mélanges eau/composé organique, pour lesquels un faible ajout de composé organique permet d'abaisser considérablement la tension de surface du

mélange.^{249,254}

Quelques exceptions ont recensé des déviations positives de la tension de surface de mélanges binaires.^{246,252} Tahery et Khosharay ont mis en évidence un tel phénomène pour un mélange diméthylsulfoxyde/méthanol, l'expliquant par l'existence de nombreuses liaisons hydrogène intermoléculaires qui engendrent une diminution de la concentration d'alcool en surface.²⁴⁶ D'une manière générale, une déviation positive de la tension de surface est liée à l'existence d'interactions intermoléculaires fortes au sein du liquide, et elle est d'autant plus marquée que ces interactions sont fortes.²⁵³

Ainsi, il existe au sein du mélange une compétition entre les phénomènes physiques qui tendent à augmenter la concentration surfacique en composé ayant la plus faible tension de surface et qui résultent en une déviation négative (cas le plus courant), et les phénomènes chimiques (liaisons hydrogène, interactions de type donneur-accepteur d'électrons), favorisant les associations intermoléculaires, qui engendrent des déviations positives.^{251,255}

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour décrire l'évolution de la tension de surface d'un mélange avec sa composition. Ceux s'appuyant sur les considérations thermodynamiques énoncées ci-dessus sont principalement basés sur l'hypothèse que la couche superficielle peut être traitée indépendamment du reste du liquide, comme une couche intermédiaire entre la phase liquide et la phase gazeuse.²⁴⁹ Prausnitz *et al.* ont proposé une équation permettant de calculer la tension de surface d'un mélange à partir des fractions molaires et des coefficients d'activité de chaque composé dans la couche superficielle ainsi que dans le reste du liquide.¹²² En 1989, Suarez *et al.* ont montré l'intérêt des méthodes UNIFAC (UNiversal Functional Activity Coefficient) pour calculer les coefficients d'activités des composés à la surface et dans le reste du liquide.²⁵⁶ Il s'agit d'un modèle semi-empirique permettant de calculer des coefficients d'activité à partir de données topologiques. Pour des mélanges non aqueux, dont la différence de tension de surface des composés purs n'excède pas 20 mN.m⁻¹, Suarez *et al.* ont reporté une erreur moyenne de 3,5 % pour l'estimation de la tension de surface des mélanges.²⁵⁶

D'autres modèles, empiriques, impliquent généralement l'utilisation du Parachor, déterminé à partir de données expérimentales ou prédit par des méthodes de contribution de groupes par exemple.¹²⁶ Le parachor, défini par l'équation (4.8), est très utilisé pour l'étude des mélanges.^{257,258}

$$P = \sigma^{1/4} \cdot M \cdot d^{-1} \quad (4.8)$$

Avec σ : la tension de surface (mN.m⁻¹)
 M : la masse molaire (g.mol⁻¹)
 d : la densité

L'équation (4.9) a été proposée comme forme générale permettant de décrire la tension de surface d'un mélange. L'exposant r est décrit comme variant de -1 à -3 selon la nature des constituants du mélange, et égal à 1 pour un mélange d'hydrocarbures, pour lequel la tension de surface varie alors linéairement avec la composition du mélange.¹²²

$$\sigma_m^r = \sum_i x_i * \sigma_i^r \quad (4.9)$$

Avec σ_m : la tension de surface du mélange (mN.m⁻¹)
 σ_i : la tension de surface du composé i (mN.m⁻¹)
 x_i : la fraction molaire du composé i

Comme pour les tensions de surface des liquides purs, Zuo et Stenby ont proposé de calculer la tension de surface des mélanges à partir des température et pression critiques ainsi que du facteur acentrique ω (Chapitre 2).¹²⁶ Ces modèles sont limités à l'étude des mélanges de liquides apolaires.

Le Tableau 4.2 résume différentes évolutions de tension de surface décrites dans la littérature, en fonction de la nature chimique des constituants du mélange binaire. Sauf pour les mélanges avec l'eau, la plupart des déviations reportées dans la littérature sont de l'ordre de grandeur de quelques $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

Tableau 4.2 – Récapitulatif des différentes déviations de la tension de surface (TS) répertoriées dans la littérature en fonction de la nature chimique des constituants du mélange.

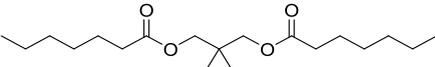
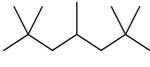
Composé 1	Composé 2	Déviati on reportée	Explicati ons	Référe nces
Eau	Alcool	Négative	Rupture des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau dû à la présence d'alcool Grande différence de TS des deux composés purs	Nath, 1999 ²⁴⁹ Cheong <i>et al.</i> , 1987 ²⁵⁴
Ester	Hydrocarbure	Négative		He <i>et al.</i> , 2008 ²⁴⁸ Yang <i>et al.</i> , 2007 ²⁵¹
Ether	Hydrocarbure	Négative	Distribution inégale des molécules entre la surface et le reste du liquide : couche superficielle enrichie en composé de plus faible TS	Calvo <i>et al.</i> , 2001 ²⁵⁹ Gomez-Diaz <i>et al.</i> , 2001 ²⁶⁰ Zhang <i>et al.</i> , 2015 ²⁶¹
Alcane	Alcane	Négative		Tahery et Khosharay, 2017 ²⁴⁶
DMSO	C _x -OH, avec x > 2	Négative		
DMSO	Méthanol	Positive	Liaisons hydrogène fortes entre les deux composants Effets chimiques > Effets physiques	Tahery et Khosharay, 2017 ²⁴⁶

1.3 Application des effets de mélange au domaine cosmétique

Rappelons que la diminution de la tension de surface et de la viscosité permet d'améliorer les propriétés d'étalement des émoullissants ainsi que la sensation non grasse et non collante (Chapitre 1). Au vu de ce qui a été expliqué dans la partie 1.2, le mélange de deux émoullissants contribue à abaisser ces deux propriétés physicochimiques. Bien que les valeurs des propriétés physicochimiques de l'un des deux constituants demeurent *a priori* plus basses que celles du mélange (pas de véritable effet synergique), mélanger deux huiles peut s'avérer utile pour diminuer la quantité d'un produit onéreux ou encore pour valoriser une matière première biosourcée par exemple.

Des évolutions non linéaires des propriétés physicochimiques ont déjà été décrites pour des applications cosmétiques. Les émoullissants Vegelight 1214LC et Lexfeel D5 en sont deux exemples. Ce dernier, mélange de neopentyl glycol diheptanoate (NPG di C7) et d'isododecane (*iso*-C12) est revendiqué par la société Inolex pour égaler les propriétés physicochimiques de la silicone cyclique volatile D5. Cette société propose également un mélange de ces deux émoullissants en proportions différentes pour égaler les propriétés physicochimiques de la D4 (Tableau 4.4).²¹⁸ Le Tableau 4.3 résume les caractéristiques principales des deux ingrédients utilisés, données dans le brevet d'Inolex.²¹⁸

Tableau 4.3 – Caractéristiques physicochimiques et sensorielles des deux constituants de l'émollient Lexfeel D5 (Source : Brevet Inolex²¹⁸).

Composé	NPG di C7	iso-C12
Structure chimique		
Viscosité cinématique à 25 °C (cSt)	7,5 / 8,0*	1,6 / 1,3*
Viscosité dynamique à 25 °C (mPa.s)	7,4*	1,0*
Pression de vapeur à 25 °C (mmHg)	Non précisée	1,4
Volatilité	Faible	Haute
Caractéristiques sensorielles	Étalement rapide, toucher doux et soyeux	Non précisé
Couleur	Incolore	Incolore
Odeur	Inodore	Inodore

*Valeurs mesurées expérimentalement au laboratoire

Le Tableau 4.4 indique les propriétés physicochimiques des mélanges NPG di C7/iso-C12 30/70 (g/g) et NPG di C7/iso-C12 65/35 (g/g), revendiqués par Inolex comme émoullissants substituants à la D4 et à la D5 respectivement, ainsi que les propriétés physicochimiques de ces deux dérivés siliconés. Ces deux mélanges ont également été préparés au laboratoire, dans les proportions identiques à celles données dans le brevet, et les valeurs de viscosité cinématique ont ainsi pu être vérifiées expérimentalement (Tableau 4.4). Concernant les propriétés d'étalement, les valeurs des composés purs ne sont pas fournies dans le brevet. D'une manière générale, peu de données sont reportées dans la littérature à propos de l'étude des propriétés d'étalement des mélanges. Nous aborderons dans la partie 2.4 l'étude des synergies sur les propriétés d'étalement, en exploitant plusieurs mélanges de liquides commerciaux. Le mélange NPG di C7/iso-C12 sera d'ailleurs examiné en détails.

Tableau 4.4 – Propriétés physicochimiques des deux mélanges revendiqués par Inolex pour substituer les silicones cycliques volatiles D4 et D5 (Source : Brevet Inolex²¹⁸).

Composé	NPG di C7/iso-C12 30/70	D4	NPG di C7/iso-C12 65/35	D5
Viscosité cinématique à 25°C (cSt)	2,4/2,3*	2,4/2,2*	4,0/3,9*	4,0/3,8*
Étalement 1 min (cm)	3,3	3,1	3,1	2,9
Étalement 3 min (cm)	3,7	3,5	3,5	3,4
Étalement 5 min (cm)	3,8	3,6	3,7	3,6
Pression de vapeur à 25°C (mm Hg)	1,1	1,0	0,9	0,5

*Valeurs mesurées expérimentalement au laboratoire

D'un point de vue physicochimique, les données recensées dans le Tableau 4.3 permettent de calculer les viscosités cinématiques du mélange dans le cas d'une évolution linéaire de la viscosité en fonction de la composition du mélange. Les valeurs ainsi calculées sont égales à 2,7 et 4,5 cSt pour les mélanges NPG di C7/iso-C12 30/70 et NPG di C7/iso-C12 65/35 respectivement. Ces calculs mettent donc en évidence la déviation négative de la viscosité cinématique car les valeurs mesurées au laboratoire pour ces mélanges (2,3 et 3,9 cSt pour les mélanges NPG di C7/iso-C12 30/70 et NPG di C7/iso-C12 65/35 respectivement) sont inférieures à celles calculées dans le cas d'une évolution linéaire. Pour quantifier et comparer les déviations observées entre différents mélanges de liquides commerciaux, les valeurs du paramètre d'interaction seront calculées et exploitées dans la partie 2.2.2.

L'intérêt de tels mélanges est de bénéficier des avantages propres à chacun des deux constituants. L'isododécane, volatil, apporte en particulier de la légèreté aux produits. Le NPG di C7, dont l'affinité pour la peau est grande (Chapitre 3), améliore la substantivité sur la peau

ainsi que le toucher et le ressenti après étalement, offrant une sensation douce et lisse. La combinaison de ces qualités permet d'obtenir un profil sensoriel et des propriétés physicochimiques semblables à celles des cyclométhicones.²¹⁸ Un brevet déposé par la société Lipo Chemicals en 2010 met également en évidence l'intérêt de ce type de combinaison pour proposer des formulations cosmétiques sans silicone. Les compositions revendiquées pour leurs propriétés similaires à celles des silicones volatiles contiennent un hydrocarbure volatil de type isoparaffine, tel que l'isododécane, ($100 < T_{eb} < 300$ °C) apportant de la légèreté, un hydrocarbure non volatil, de type polyalcène hydrogéné, tel que le polydécène hydrogéné, et moins de 5 % en masse d'un polyester (dérivés de chaînes linoléique ou linoléique par exemple).²⁶² En 2010, Cognis dépose un brevet sur l'utilisation de mélanges binaires d'hydrocarbures saturés comme émoullients. Une invention concerne en particulier le mélange *n*-undécane/*n*-tridécane.²⁶³ Ce mélange, commercialisé par BASF sous le nom de Cetiol® Ultimate et inclus dans l'ensemble d'émoullients benchmarks (Chapitre 1), est revendiqué pour sa grande volatilité, ses excellentes propriétés d'étalement ainsi que la sensation douce et légère laissée sur la peau après application, comparable à celle obtenue avec la D5. Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres brevets ont également montré l'intérêt de mélanger des polylesters²⁶⁴, des éthers de glycérol^{158,265}, des alcanes^{266–268} ou encore un alcane et un carbonate²⁶⁹ afin de remplacer les silicones de faible viscosité.

2 Propriétés physicochimiques des mélanges de deux huiles commerciales

Avant d'examiner les composés synthétisés pendant la thèse (Partie 3), une étude préliminaire a été menée sur les mélanges binaires d'huiles commerciales. Celle-ci présente deux intérêts :

- Vérifier expérimentalement les comportements reportés dans la littérature, i.e. la non-linéarité de l'évolution de la tension de surface et de la viscosité avec la composition du mélange.
- Identifier les familles chimiques et les ratios les plus prometteurs pour abaisser la tension de surface et la viscosité.

Les mélanges alcane/éther et alcane/ester sont étudiés en particulier. Les alcanes sont effectivement retenus pour abaisser les tensions de surface et viscosités des mélanges car ils possèdent déjà des tensions de surface et viscosités très basses ($\sigma < 26$ mN.m⁻¹ et $\mu < 4$ mPa.s). Tous les mélanges sont préparés pour des fractions massiques d'alcane égales à 0,10, 0,25, 0,50 et 0,75. Sur les figures qui suivent, les viscosités et tensions de surface seront représentées en fonction de la fraction molaire d'alcane, afin d'être cohérent avec les données publiées dans la littérature. Pour *j* constituants du mélange, la fraction massique du composé *i* est donnée par l'équation (4.10).

$$w_i = \frac{x_i \cdot M_i}{\sum_j x_j \cdot M_j} \quad (4.10)$$

Avec w_i : la fraction massique du composé *i* dans le mélange

x_i et x_j : les fractions molaires des composés *i* et *j* respectivement dans le mélange

M_i et M_j : les masses molaires des constituants *i* et *j* respectivement

2.1 Sélection des constituants des mélanges binaires

Les liquides retenus pour cette étude, ainsi que leurs tension de surface et viscosité sont regroupés dans le Tableau 4.5.

Tableau 4.5 – Structures chimiques, tensions de surface (TS) (exp.), viscosités (exp.) et indices d'étalement après 1, 5 et 10 minutes (exp.) des différentes huiles commerciales utilisées.

Composé	Structure chimique	TS exp. (mN.m ⁻¹)	Viscosité exp. (mPa.s)	Étalement (mm ²) 1/5/10 min
<i>n</i> -C11		23,9	1,1	-
<i>iso</i> -C12		21,6	1,0	68/71/71
<i>n</i> -C13		24,2	1,9	-
<i>iso</i> -C15		24,9	2,3	103/141/143
<i>n</i> -C15		26,7	2,5	61/70/86
<i>iso</i> -C16		24,1	3,2	92/100/102
Squalane		28,3	28,1	38/41/41
Dicaprylyl ether		27,1	3,1	89/145/187
IAL		28,3	4,3	106/142/158
IPM		28,3	4,4	85/91/140
Butyl dodecanoate		28,4	3,9	90/139/142
NPG di C7		28,8	7,4	97/112/128
MPG di C7		28,4	7,1	91/118/126
Dibutyl sebacate		30,9	7,5	69/93/117

Les mesures des tensions de surface ont révélé une sensibilité importante aux conditions opératoires. Comme expliqué précédemment, cette grandeur est fortement dépendante de l'organisation moléculaire au sein des mélanges. Ainsi, les tensions de surface ont été mesurées un jour après la préparation des mélanges, de manière à laisser au système le temps de s'équilibrer. De plus, les mesures ont été réalisées directement dans les flacons utilisés pour préparer les mélanges, afin de ne pas perturber l'équilibre du système. Il a d'ailleurs été vérifié expérimentalement qu'un changement de contenant pour les mesures impactait considérablement la valeur mesurée. Des flacons d'une largeur d'environ 5 mm sont choisis de manière à limiter les effets de bord pouvant fausser les valeurs mesurées. De plus, ce diamètre est préféré car le cristalliseur utilisé pour les mesures sur les composés purs a un diamètre similaire. Ainsi, avec ce protocole, toutes les mesures de tension de surface sont cohérentes.

2.2 Étude de la viscosité des mélanges alcane/éther et alcane/ester

Quelles que soient les mélanges étudiés, l'évolution de la viscosité en fonction de la composition du mélange suit la même tendance : une déviation négative est toujours observée (Figure 4.2). Ceci est cohérent avec ce qui est décrit dans la littérature pour des composés apolaires ou faiblement polaires.

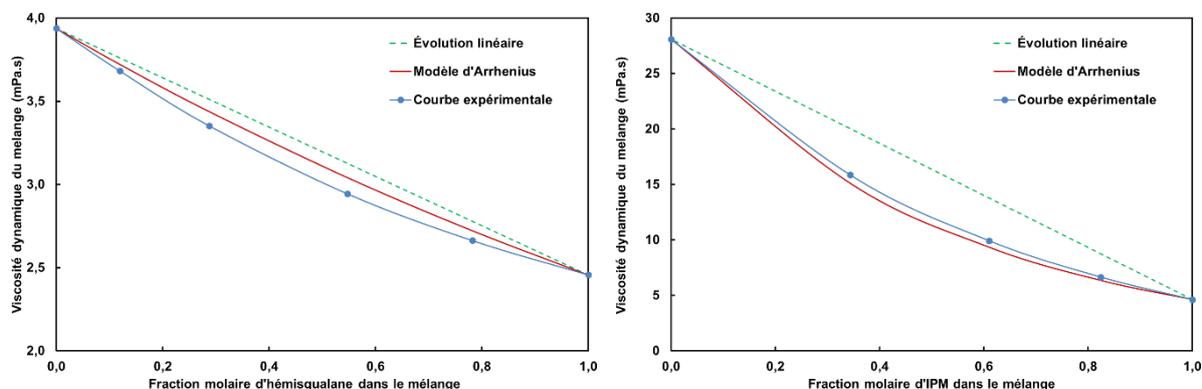


Figure 4.2 – Évolution de la viscosité des mélanges butyl dodecanoate/hémisqualane (gauche) et squalane/IPM (droite) selon une loi linéaire (trait pointillé vert), selon le modèle d'Arrhenius (courbe rouge) et mesurée expérimentalement (ronds bleus).

Les graphes présentés sur la Figure 4.2 confirment que le modèle d'Arrhenius ne décrit pas parfaitement l'évolution de la viscosité des mélanges binaires (Partie 1.2.1). L'écart entre la courbe décrite par ce modèle et la courbe obtenue expérimentalement s'explique par l'existence du paramètre d'interaction, non pris en compte dans le modèle d'Arrhenius. Les viscosités mesurées expérimentalement sont inférieures à celles calculées par le modèle d'Arrhenius dans le cas du mélange butyl dodecanoate/hémisqualane et supérieures dans le cas du mélange squalane/IPM. Cette différence est liée au signe du paramètre d'interaction G_{12} . Ce paramètre permet alors de quantifier la déviation de viscosité et de comparer facilement différents mélanges binaires les uns par rapport aux autres. Il sera examiné en détails dans la partie 2.2.2.

2.2.1 Influence de la nature chimique des liquides

L'influence de la structure chimique des constituants du mélange a été examinée en comparant les déviations calculées pour :

- des mélanges alcane/éther et alcane/ester (Figure 4.3 : influence de la nature chimique de l'un des deux constituants du mélange).
- des mélanges *n*-C15/ester et *iso*-C15/ester (Figure 4.4 : influence de la ramification de l'alcane).

Sur ces figures, les viscosités en excès, calculées à partir de l'équation 4.1, sont représentées en fonction de la fraction molaire d'alcane.

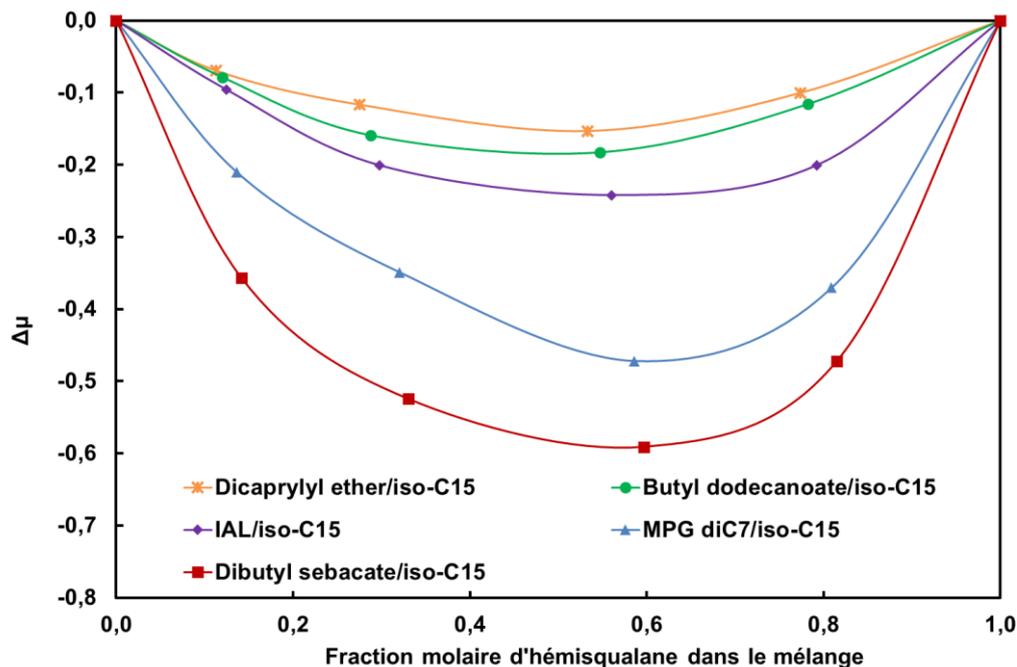


Figure 4.3 – Déviation de la viscosité pour différents mélanges binaires hémisqualane/éther et hémisqualane/ester.

Les courbes représentées sur la Figure 4.3 montrent que la déviation observée augmente avec la différence de viscosité entre les deux composés purs ($\mu_{iso-C15} = 2,3 \text{ mPa.s}$). En effet, la déviation de la viscosité est plus importante pour les mélanges alcane/diester que pour les mélanges alcane/ester et alcane/éther, les viscosités des diesters ($\mu_{Dibutyl\ sebacate} = 7,5 \text{ mPa.s}$ et $\mu_{MPG\ di\ C7} = 7,1 \text{ mPa.s}$) étant supérieures à celles des monoesters ($\mu_{IAL} = 4,3 \text{ mPa.s}$ et $\mu_{Butyl\ dodecanoate} = 3,9 \text{ mPa.s}$) et de l'éther ($\mu_{Dicaprylyl\ ether} = 3,1 \text{ mPa.s}$).

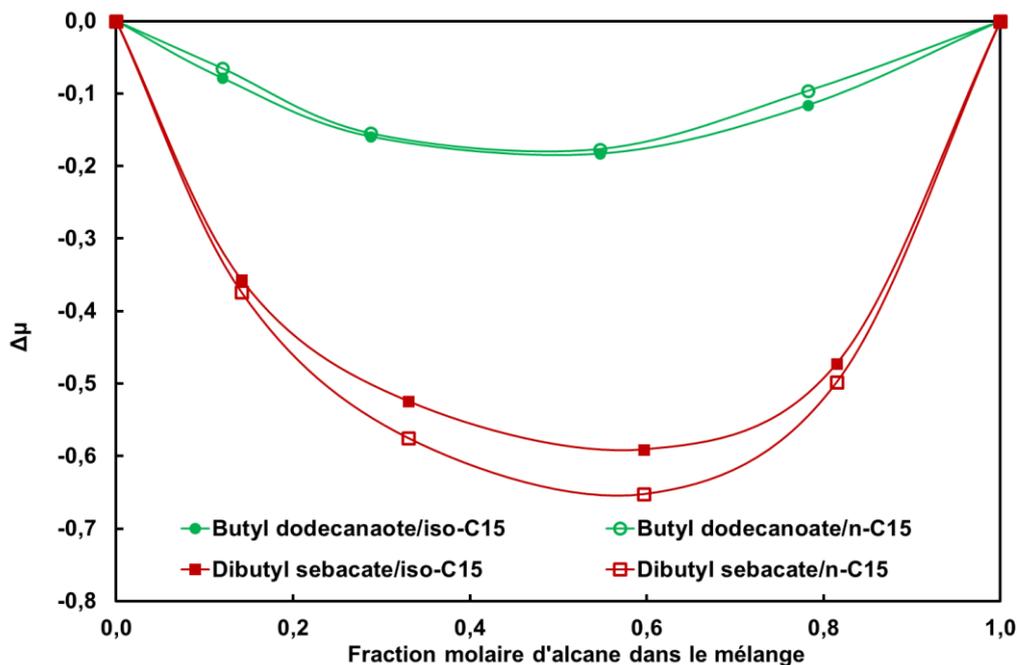


Figure 4.4 – Influence de la structure chimique de l'alcane sur la déviation de la viscosité.

Les courbes représentées sur la Figure 4.4 mettent en évidence que la ramification de l'alcane n'influence pas significativement les déviations de viscosité. Comme observé sur la Figure 4.3, l'écart important entre les valeurs pour les mélanges butyl dodécanoate/alcane et dibutyl sebacate/alcane s'expliquent par la différence de viscosité entre les deux esters purs ($\mu_{\text{Dibutyl sebacate}} = 7,5 \text{ mPa.s}$ et $\mu_{\text{Butyl dodécanoate}} = 3,9 \text{ mPa.s}$). Ainsi, pour les mélanges étudiés, la déviation de viscosité observée est majoritairement gouvernée par la différence de viscosité entre les composés purs du mélange. D'autres mélanges impliquant des alcanes de natures chimiques différentes ont été étudiés. Les résultats seront discutés dans la partie 2.2.2, à partir des valeurs calculées du paramètre d'interaction G_{12} . Grâce à cette étude, nous pouvons conclure que des fractions molaires d'alcane comprises entre 0,5 et 0,6 offrent une diminution maximale de la viscosité.

2.2.2 Détermination du paramètre d'interaction G_{12} pour différents mélanges binaires

Le paramètre d'interaction défini dans la partie 1.2.1 a été déterminé pour plusieurs mélanges d'huiles commerciales afin de mettre en évidence une relation entre le signe de ce paramètre et la nature chimique des structures mises en jeu. Le paramètre G_{12} est calculé en utilisant l'équation (4.11), dans laquelle il est directement donnée par l'opposé du coefficient relatif au terme au carré. Les fractions massiques sont préalablement converties en fractions molaires (4.10) afin d'obtenir les courbes adéquates.

$$\ln \mu = -G_{12} \times x_1^2 + x_1 \times (\ln \mu_1 - \ln \mu_2 + G_{12}) + \ln \mu_2 \quad (4.11)$$

Avec μ : la viscosité du mélange (mPa.s)

μ_1 et μ_2 : les viscosités des composés 1 et 2 respectivement (mPa.s)

x_1 et x_2 : les fractions molaires des composés 1 et 2 respectivement

G_{12} : le paramètre d'interaction entre les composés 1 et 2

La Figure 4.5 donne la courbe obtenue pour l'exemple du mélange hémisqualane/IAL. Le paramètre d'interaction G_{12} obtenu est égal à $-0,11$. Le coefficient de détermination R^2 égal à 1,00 confirme la pertinence de l'équation utilisée.

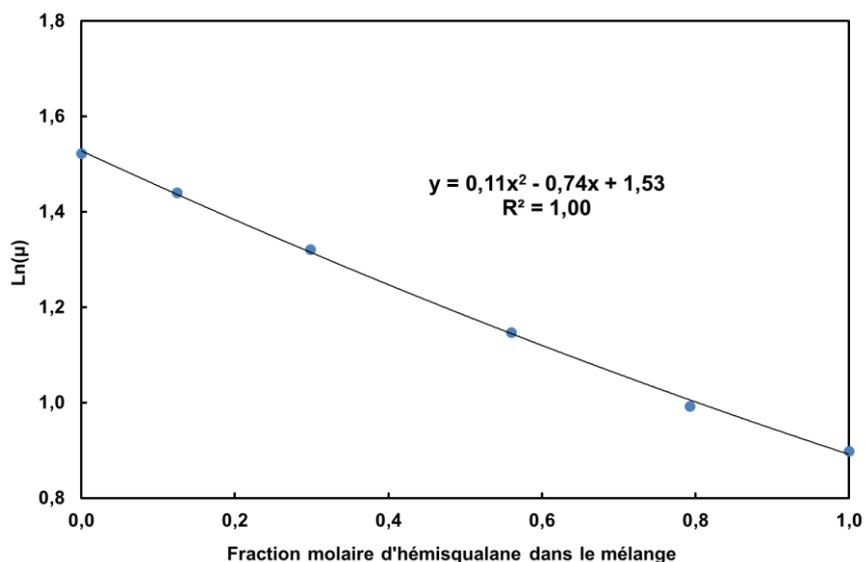


Figure 4.5 – Détermination du paramètre d'interaction G_{12} pour le mélange binaire hémisqualane/IAL.

Ce paramètre a ainsi été déterminé pour différents mélanges alcane/alcane, alcane/éther et alcane/ester, impliquant des composés commerciaux, émoullissants ou non. Le Tableau 4.6 regroupe les valeurs de G_{12} déterminées pour ces différents mélanges, ainsi que les coefficients de détermination obtenus pour chacun d'entre eux.

Tableau 4.6 – Détermination du paramètre d'interaction G_{12} pour les différents mélanges binaires étudiés.

Composé 1	Composé 2	G_{12}	R^2
Mélanges alcane/alcane			
<i>n</i> -C11	<i>n</i> -C13	- 0,11	1,000
<i>n</i> -C8	<i>n</i> -C16	+ 0,50	1,000
Squalane	<i>n</i> -C15	+ 0,99	1,000
Mélanges alcane/éther			
Dicaprylyl ether	<i>n</i> -C11	+ 0,26	1,000
Dicaprylyl ether	<i>iso</i> -C15	- 0,10	0,997
Dicaprylyl ether	<i>n</i> -C15	+ 0,09	0,997
Mélanges alcane/ester			
IAL	<i>iso</i> -C15	- 0,11	0,999
IAL	<i>n</i> -C15	- 0,11	1,000
Butyl dodecanoate	<i>iso</i> -C15	- 0,13	1,000
Butyl dodecanoate	<i>n</i> -C15	- 0,12	0,999
MPG di C7	<i>iso</i> -C15	- 0,14	0,997
MPG di C7	<i>n</i> -C15	- 0,15	1,000
Dibutyl sebacate	<i>iso</i> -C15	- 0,16	0,999
Dibutyl sebacate	<i>n</i> -C15	- 0,15	0,999
IPM	<i>iso</i> -C16	- 0,14	0,992
IPM	Squalane	+ 0,24	1,000
NPG di C7	<i>iso</i> -C12	- 0,40	0,999

Comme pour l'exemple précédent du mélange hémisqualane/IAL, les coefficients de détermination montrent que l'équation utilisée est bien adaptée au calcul de G_{12} pour l'ensemble des mélanges de notre étude.

Les valeurs de G_{12} déterminées sont toutes comprises entre - 1 et + 1, ce qui est cohérent avec ce qui est décrit dans la littérature (Partie 1.2.1). Par ailleurs, la majorité des valeurs déterminées sont négatives, ce qui indique que seules de faibles interactions, typiquement des interactions dispersives, s'exercent entre les deux constituants du mélange. Ceci est cohérent avec le type de structures chimiques mis en jeu. En effet, les interactions de type London sont prédominantes pour des mélanges alcane/alcane, alcane/éther et alcane/ester. Dans les deux cas qui impliquent le squalane, les valeurs de G_{12} sont positives. Le squalane n'établissant pas d'interactions fortes spécifiques, le signe positif de G_{12} s'explique plutôt par l'écart de viscosité important entre les deux composés purs. Cette interprétation est cohérente avec celle reportée par Kumagai *et al.*, explicitée dans la partie 1.2.1.^{242,243}

Dans le cas du mélange *n*-C8/*n*-C16, le paramètre d'interaction est positif, bien qu'il n'existe pas d'interactions intermoléculaires fortes entre ces deux alcanes. Cela pourrait malgré tout s'expliquer par le fait que les interactions de type London sont favorisées dans le cas du mélange de deux alcanes linéaires. Cela permettrait alors également d'expliquer les valeurs positives calculées pour les deux mélanges dicaprylyl ether/*n*-C11 ($G_{12} = + 0,26$) et dicaprylyl ether/*n*-C15 ($G_{12} = + 0,09$). Effectivement, la structure chimique du dicaprylyl ether étant relativement proche de celle d'un alcane linéaire, les interactions entre les chaînes hydrocarbonées doivent être favorisées. La valeur négative calculée pour le mélange

dicaprylyl ether/*iso*-C15 ($G_{12} = -0,10$) serait alors justifiée par la présence d'une chaîne ramifiée, qui défavorise les interactions intermoléculaires.

Finalement, les valeurs de G_{12} sont cohérentes avec l'allure des courbes représentées sur la Figure 4.3 : le paramètre d'interaction augmente, en valeur absolue, quand la viscosité en excès calculées (4.1) augmente. Il constitue donc un outil pertinent pour comparer les déviations de plusieurs mélanges. Par ailleurs, les valeurs de G_{12} calculées pour les différents mélanges ester/*n*-C15 et ester/*iso*-C15 confirment que la ramification de l'alcane n'influence que faiblement la déviation de la viscosité, comme observé sur la Figure 4.4.

Pour aller plus loin, nous avons étudié l'influence de la valeur du paramètre d'interaction, en dehors de l'intervalle décrit dans la littérature, sur l'allure générale des courbes viscosité = f (fraction molaire d'alcane). La Figure 4.6 montre les courbes hypothétiques obtenues pour différentes valeurs théoriques de G_{12} variant de -5 et +5, sur l'exemple du mélange binaire squalane/*n*-C15. Ce mélange est choisi en raison de l'écart important de viscosité entre les composés purs, de manière à mieux illustrer le phénomène.

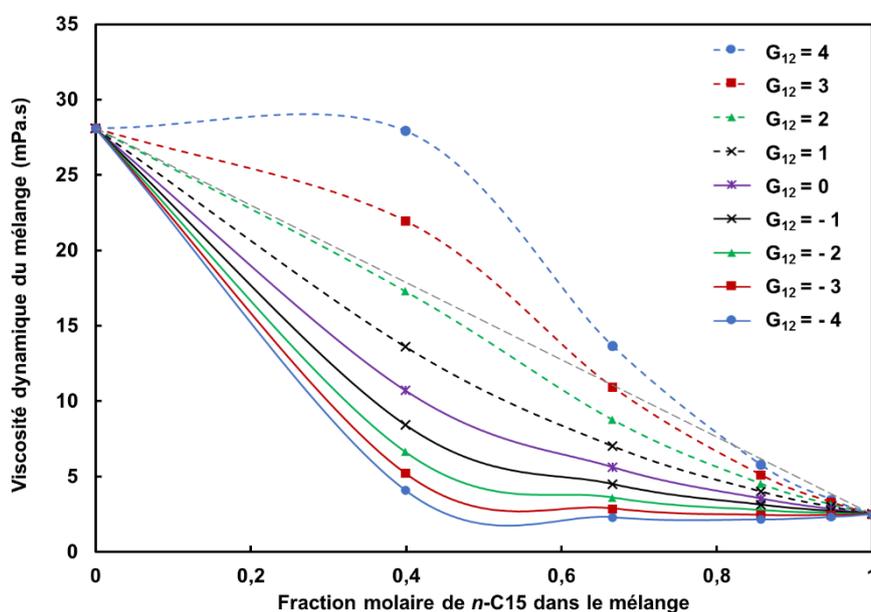


Figure 4.6 – Tracé hypothétique de l'évolution de la viscosité du mélange squalane/*n*-C15 en fonction de la fraction massique de *n*-C15 pour différentes valeurs théoriques du paramètre d'interaction G_{12} .

Ces courbes confirment bien que plus G_{12} diminue, plus la déviation de la viscosité est grande. Dans notre cas, les valeurs les plus faibles du paramètre sont recherchées afin d'abaisser au maximum la viscosité du mélange et favoriser les propriétés d'étalement.

2.3 Étude de la tension de surface des mélanges alcane/éther et alcane/ester

Contrairement à la viscosité, la tension de surface est une grandeur beaucoup plus sensible aux conditions expérimentales comme expliqué précédemment. Il a donc été plus difficile d'exploiter les mesures expérimentales et d'utiliser une loi régissant son évolution avec la composition du mélange. Des tendances similaires ont malgré tout été observées pour l'évolution des tensions de surface des mélanges étudiés. La Figure 4.7 représente les déviations de la tension de surface calculées à partir des mesures expérimentales et de l'équation 4.2, pour des mélanges binaires ester/hémisqualane et éther/hémisqualane.

Comme attendu, toutes les déviations sont négatives, illustrant la répartition inégale des deux constituants au sein du mélange : l'hémisqualane, dont la tension de surface est la plus faible au sein de chaque mélange, se place préférentiellement à l'interface liquide/air et permet ainsi d'abaisser la tension de surface du mélange.

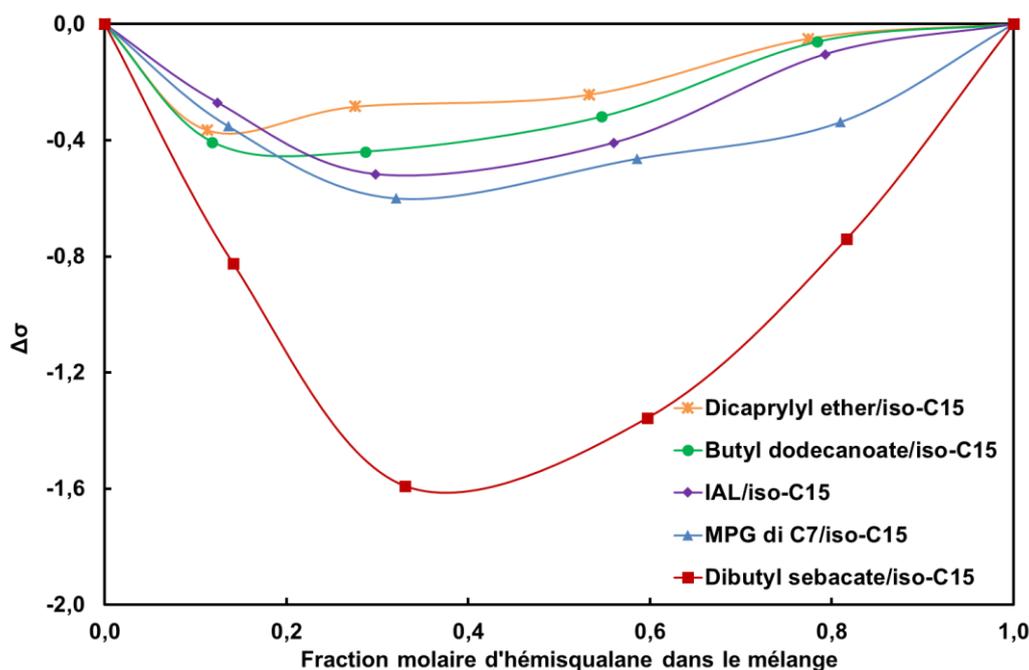


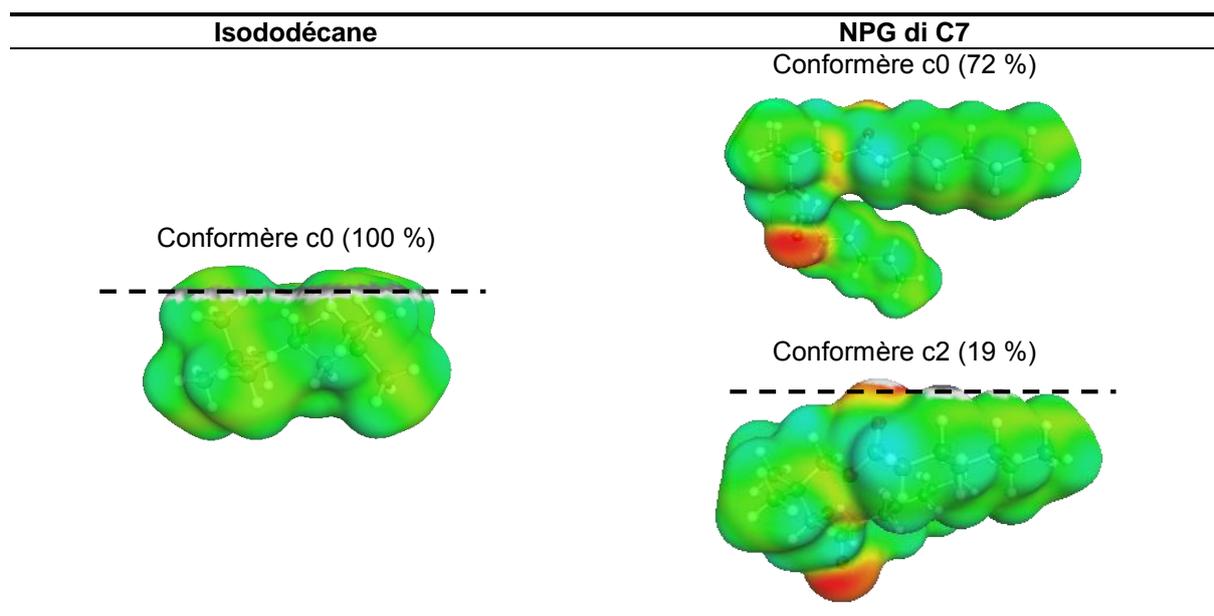
Figure 4.7 – Déviation de la tension de surface pour différents mélanges binaires hémisqualane/éther et hémisqualane/ester.

Les courbes présentent une allure similaire et permettent de conclure qu'une fraction molaire d'hémisqualane comprise entre 0,1 et 0,25 offre les déviations les plus grandes. Comme pour les viscosités, les déviations calculées augmentent avec l'écart entre les valeurs des tensions de surface des composés purs. Ainsi, les mélanges contenant le dibutyl sebacate présentent les déviations les plus importantes, sa tension de surface ($\sigma_{\text{Dibutyl sebacate}} = 30,9 \text{ mN.m}^{-1}$) étant supérieure à celles des autres composés ($\sigma_{\text{Dicaprylyl ether}} = 27,1 \text{ mN.m}^{-1}$, $\sigma_{\text{Butyl dodecanoate}} = 28,4$, $\sigma_{\text{IAL}} = 28,3 \text{ mN.m}^{-1}$ et $\sigma_{\text{MPG di C7}} = 28,4 \text{ mN.m}^{-1}$). La similarité des valeurs en excès pour les quatre autres mélanges se justifie par les valeurs de tensions de surface très proches des liquides mis en jeu. Comme pour le cas de la viscosité, l'influence de la ramification sur la déviation est négligeable devant l'écart entre les tensions de surface des deux composés purs, qui gouverne majoritairement la diminution de la tension de surface.

L'hypothèse selon laquelle le composé ayant la tension de surface la plus faible se place préférentiellement à l'interface a été vérifiée par modélisation, grâce à l'approche COSMO-RS. L'outil Flatsurf, disponible sur le logiciel COSMOtherm (version X17, 2017) permet de modéliser, sur la σ -surface des deux constituants du mélange, l'interface étudiée (liquide/air dans notre cas). Cela illustre alors le placement des molécules en surface de la phase liquide. L'étude est faite sur l'exemple du mélange émollissant Lexfeel D5. Nous avons donc considéré, d'une part, une phase liquide, constituée des deux molécules revendiquées par Inolex, i.e. le NPG di C7 et l'isododécane (NPG di C7/iso-C12 65/35) et d'autre part le vide modélisant l'air. L'utilisation du vide pour modéliser l'air est effectivement recommandée par COSMOlogic.²⁷⁰ Les σ -surfaces obtenues pour les deux constituants sont données dans le Tableau 4.7. Un seul conformère est généré pour l'isododécane tandis que le NPG di C7

possède plusieurs conformères. Les deux conformères c0 et c2, représentant respectivement 72 et 19 % du liquide sont pris en compte. La ligne grise sur les σ -surfaces (matérialisée par un trait noir en pointillé pour plus de visibilité), correspond à l'interface liquide/air modélisée par l'outil Flatsurf. Par défaut, la phase « air » est placée au-dessus de la ligne représentant l'interface, et la phase « liquide » en dessous. Lorsqu'aucun trait n'est visible sur les σ -surfaces, cela signifie que la molécule se trouve entièrement dans la phase liquide.

Tableau 4.7 – Conformères de l'isododécane et du NPG di C7 générés par l'outil Flatsurf (COSMOtherm X17). La phase air est modélisée par le vide. La phase liquide est constituée de l'isododécane (35 % massique) et du NPG di C7 (65 % massique). La tension de surface du liquide ($\sigma_{exp} = 24,7 \text{ mN.m}^{-1}$) est requise. La ligne grise sur les σ -surfaces modélise l'interface liquide/air.



La σ -surface de l'unique conformère de l'isododécane montre que cet alcane se positionne bien à l'interface liquide/air, comme attendu. Sur la σ -surface du conformère c0 du NPG di C7, aucune représentation de l'interface n'est visible, signifiant que le composé se place préférentiellement dans la phase liquide, « éloigné » de l'interface. Sur la σ -surface du conformère c2 en revanche, l'interface liquide/air modélisée est représentée, illustrant qu'une partie de ce composé se situe à l'interface. Néanmoins l'aire de la σ -surface se trouvant dans l'air est nettement inférieure par rapport au cas de l'isododécane. Ainsi, le NPG di C7 semble se placer préférentiellement dans le reste du liquide plutôt qu'à l'interface liquide/air. Ceci est cohérent avec l'hypothèse formulée précédemment : bien que statistiquement, une partie du diester se retrouve à l'interface liquide/air, la majorité de la couche superficielle du liquide est occupée par l'alcane, dont la tension de surface est plus faible.

2.4 Étude des propriétés d'étalement des mélanges alcane/éther et alcane/ester

2.4.1 Mise en évidence du phénomène de synergie

Dans cette partie, les propriétés d'étalement des mélanges ester/alcane et éther/alcane sont examinées en vue de remplacer ensuite les esters et éther commerciaux par les candidats synthétisés. Les indices d'étalement des différents mélanges binaires ont été mesurés selon le même protocole que celui utilisé pour caractériser les composés purs (Chapitre 3). En effet,

comme pour les composés purs, la mesure d'angles de contact sur le PMMA n'a pas été discriminante en raison des trop faibles valeurs détectées par le DSA100 (Krüss). La détermination des aires de PMMA recouvertes par le mélange a donc été préférée pour caractériser les propriétés d'étalement. Les indices d'étalement sont mesurés après 1 et 5 minutes sur une surface de PMMA. Par manque de temps et de feuilles Vitro-Skin®, l'étalement des mélanges a été caractérisé sur le PMMA uniquement. Dans cette partie, les indices d'étalement sont représentés sous forme d'histogrammes en fonction de la fraction massique d'alcane dans le mélange, afin de mettre en évidence les phénomènes de synergie. Les histogrammes sur la Figure 4.8 reflètent les propriétés d'étalement similaires des mélanges IAL/hémisqualane, butyl dodecanoate/hémisqualane, MPG di C7/hémisqualane et dibutyl sebacate/hémisqualane. En effet, les indices reportés après une minute d'étalement sont très proches quelle que soit la composition du mélange. De plus, un temps plus long (5 minutes) est nécessaire pour mettre en évidence l'effet du mélange sur l'étalement. Contrairement à la tension de surface et à la viscosité, dont les valeurs étaient toujours comprises entre celles des composés purs, il s'agit, dans le cas de l'étalement, d'un véritable phénomène de synergie entre les deux huiles : les aires mesurées pour les mélanges atteignent des valeurs supérieures à celles déterminées pour les composés purs.

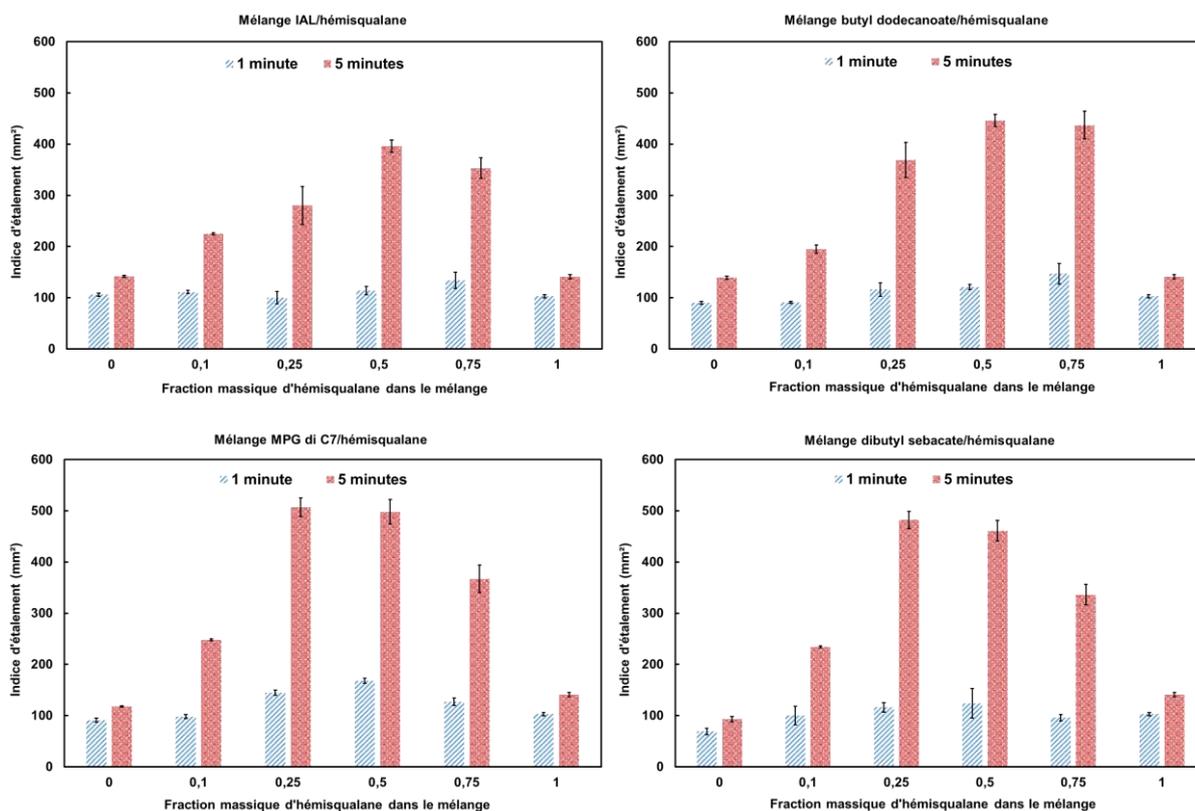


Figure 4.8 – Évolution de l'indice d'étalement mesuré en fonction de la fraction massique d'hémisqualane, après 1 et 5 minutes, pour les mélanges IAL/hémisqualane (en haut à gauche), butyl dodecanoate/hémisqualane (en haut à droite), MPG di C7/hémisqualane (en bas à gauche) et dibutyl sebacate/hémisqualane (en bas à droite).

Un comportement analogue a été souligné dans le cas de l'émollient Lexfeel D5. La Figure 4.9 illustre la synergie existante entre le NPG di C7 et l'isododécane et, comme pour les mélanges présentés en Figure 4.8, le phénomène est nettement plus marqué après 5 minutes qu'après 1 minute.

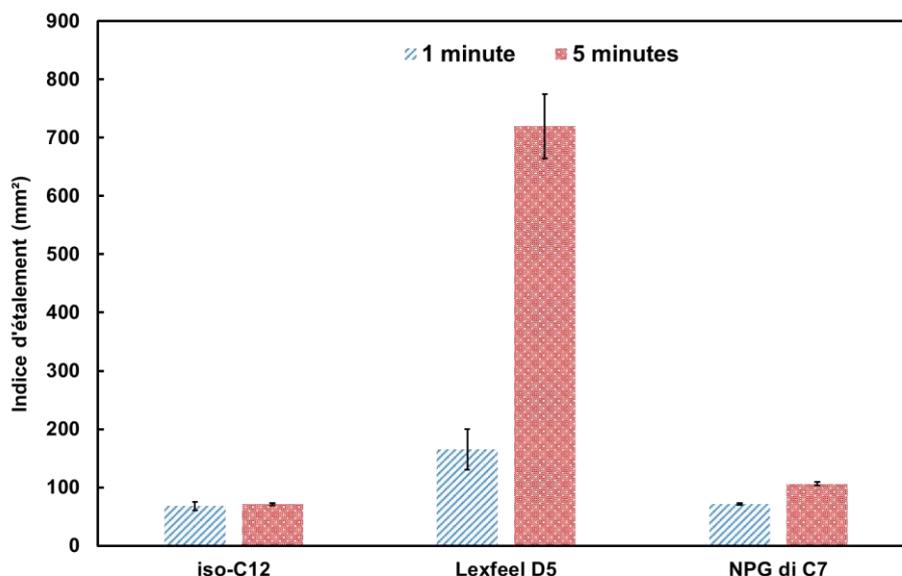


Figure 4.9 – Indices d'étalement mesurés pour le mélange commercialisé sous le nom Lexfeel D5 ainsi que pour les deux composés purs le constituant, après 1 et 5 minutes.

Les indices d'étalement mesurés pour le mélange commercial NPG di C7/iso-C12 sont supérieurs à ceux caractérisant les mélanges ester/hémisqualane (Figure 4.8). Plusieurs mélanges ont été préparés et examinés, en utilisant l'isododécane et l'hémisqualane, afin de conclure quant à l'influence de la nature chimique de l'alcane sur l'étalement des mélanges binaires. Cette étude sera abordée dans la partie 2.4.2.

Ce phénomène de synergie peut s'expliquer par le rôle différent que jouent les deux constituants du mélange. Nous raisonnons ici sur l'exemple du mélange NPG di C7/iso-C12. Comme pour la tension de surface des mélanges, la répartition des deux constituants au sein de la goutte de liquide déposée sur le support de PMMA n'est pas homogène au niveau moléculaire.

- L'huile polaire, i.e. l'ester, présente une affinité plus grande pour le PMMA et se place préférentiellement au contact du support. Cette affinité se traduit par une valeur de tension interfaciale faible, ce qui favorise l'étalement d'après la relation d'Young.
- Le composé ayant la plus faible tension de surface, i.e. l'alcane, se place préférentiellement à l'interface liquide/air, diminuant la tension de surface de la goutte, et améliorant par conséquent l'étalement d'après la relation d'Young.

Malgré une tension de surface faible ($\sigma = 21,6 \text{ mN.m}^{-1}$), l'isododécane, seul, ne s'étale pas en raison de sa faible affinité pour le support (tension interfaciale élevée). En combinant les deux liquides, la goutte présente à la fois une tension de surface faible et une tension interfaciale avec le PMMA faible, ce qui se traduit par un angle de contact faible et un meilleur étalement, comme représenté schématiquement sur la Figure 4.10.

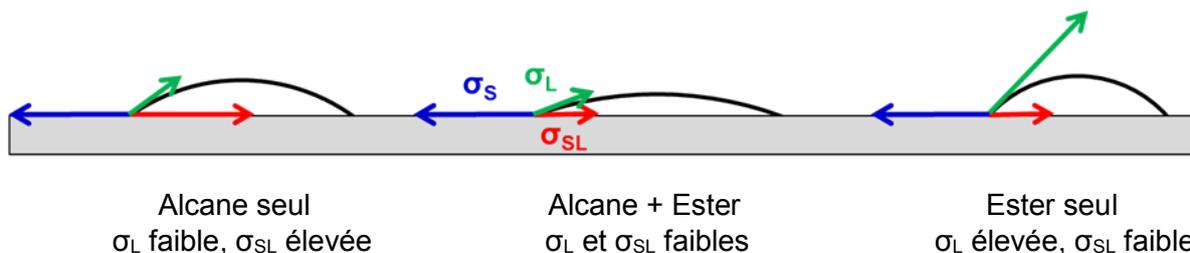


Figure 4.10 – Représentation schématique de l'influence de la tension de surface de l'huile et de la tension interfaciale huile/PMMA sur l'angle de contact et donc sur les propriétés d'étalement.

Ce même raisonnement peut être suivi si le PMMA est remplacé par la peau. En effet, comme expliqué dans le chapitre 1, la peau et le PMMA présentent des propriétés de surface, i.e. énergie de surface et composantes polaires, similaires ($E_{PMMA} = 39 - 48 \text{ mN.m}^{-1}$ et $E_{Peau} = 37 - 46 \text{ mN.m}^{-1}$, avec une composante polaire variant de 3 à 15 mN.m^{-1}).

Par ailleurs, Inolex explique dans son brevet que le profil sensoriel « D5-like » du Lexfeel D5 provient de la combinaison des propriétés d'étalement du diester et du caractère volatil de l'isododécane (Partie 1.3). Ainsi, le phénomène de synergie serait également favorisé par le caractère volatil de l'isododécane. Cette volatilité ne semble en revanche se manifester qu'en présence d'une huile ayant une affinité pour la surface solide, l'isododécane seul présentant un très faible indice d'étalement.

Les photographies ayant permis de déterminer les indices d'étalement illustrent le phénomène de synergie observé : dans le cas d'un composé pur, la goutte s'étale de manière circulaire, les quelques irrégularités s'expliquant par les hétérogénéités de surface du support (Figure 4.11, a et d). De plus, l'isododécane (Figure 4.11, a) s'étale moins facilement que le NPG di C7 (Figure 4.11, d). Dans le cas d'un mélange, l'étalement spontané n'est plus parfaitement circulaire (Figure 4.11, b et c). Cette forme irrégulière semble confirmer la composition non homogène de la goutte. Cette forme pourrait aussi être le résultat de l'évaporation de l'isododécane, volatil. Pour vérifier cette hypothèse, il aurait été intéressant de recouvrir la goutte d'une boîte de pétri pendant toute la durée de l'étalement spontané. Cette étude complémentaire n'a pas été réalisée par manque de temps. Par ailleurs, les photographies mettent également en évidence que le phénomène de synergie est davantage visible après 5 minutes (Figure 4.11, c) qu'après 1 minute d'étalement (Figure 4.11, b), illustrant à nouveau la cinétique existante dans le processus d'étalement spontané.

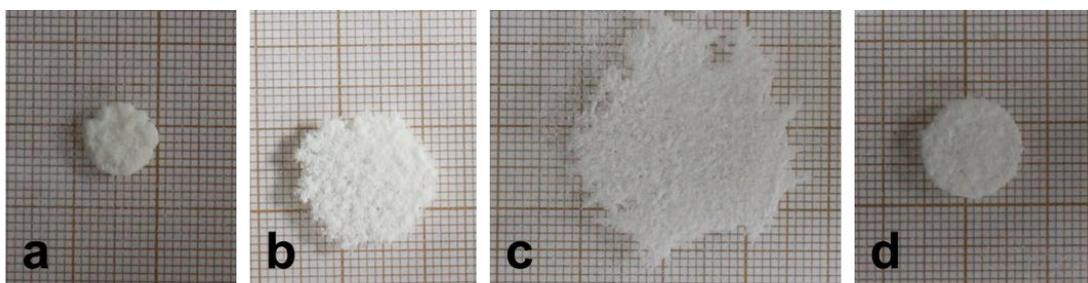


Figure 4.11 – Photographies des étalements spontanés d'une goutte (4 μL) d'isododécane (a, 1 minute), de Lexfeel D5 (b et c, 1 et 5 minutes respectivement) et de NPG di C7 (d, 1 minute).

Comme pour l'étude des tensions de surface et viscosités, nous avons ensuite étudié l'influence de la nature chimique de l'alcane, i.e. sa longueur de chaîne et sa ramification, sur les propriétés d'étalement des mélanges. Les résultats sont présentés dans les parties 2.4.2

et 2.4.3 respectivement. Par manque de temps, tous les mélanges n'ont pu être étudiés en détails. Seuls les mélanges dont les fractions massiques d'alcane sont égales à 0,1 et 0,25 ont été retenus. Ces ratios ont été choisis car la quantité d'alcane ajoutée pour améliorer les propriétés physicochimiques doit rester inférieure à celle des esters et éthers, que nous cherchons à valoriser en priorité.

2.4.2 Influence de la longueur de chaîne de l'alcane sur les propriétés d'étalement

Les indices d'étalement mesurés dans le cas des mélanges ester/hémisqualane sont comparés à ceux mesurés lorsque l'hémisqualane est remplacé par l'isododécane (Figure 4.12).

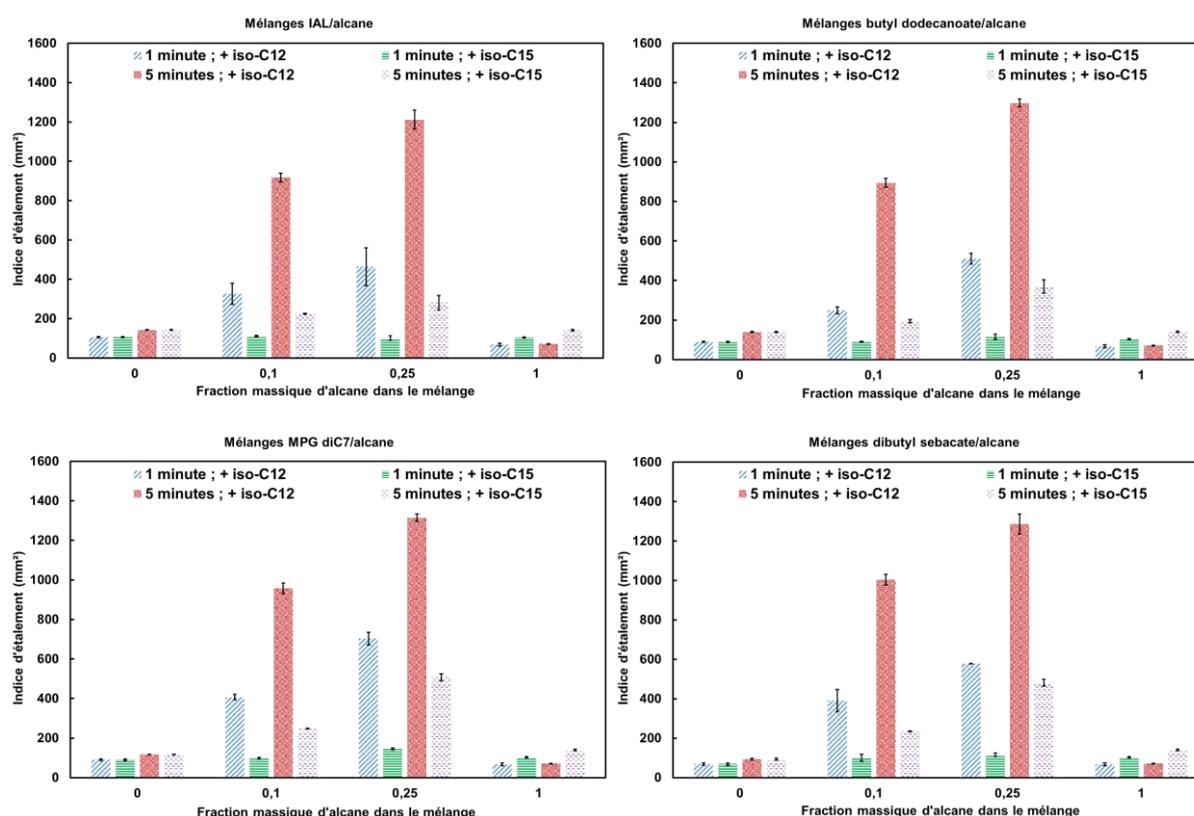


Figure 4.12 – Évolution de l'indice d'étalement mesuré en fonction de la fraction massique d'alcane, après 1 et 5 minutes, pour les mélanges IAL/alcane (en haut à gauche), butyl dodecanoate/alcane (en haut à droite), MPG di C7/alcane (en bas à gauche) et dibutyl sebacate/alcane (en bas à droite).

Comme évoqué pour l'exemple de l'émollient Lexfeel D5, les graphes présentés sur la Figure 4.12 confirment que le phénomène de synergie entre les deux constituants du mélange est exalté en présence d'isododécane. Par ailleurs, l'étude de ces exemples ester/alcane nous démontre que le phénomène apparaît dès 1 minute d'étalement spontané en présence d'isododécane, ce qui n'est pas le cas avec l'hémisqualane. L'isododécane favorise donc les propriétés d'étalement des mélanges et cette différence de comportement entre les deux alcanes semble valider certaines des hypothèses énoncées dans la partie 2.4.1.

- L'isododécane étant plus volatil que l'hémisqualane, il est envisageable qu'il favorise l'étalement spontané.
- L'isododécane étant beaucoup plus ramifiée que l'hémisqualane, les interactions intermoléculaires sont défavorisées en présence de nombreux groupements

méthyles. Cela engendre une diminution de la tension de surface de la goutte et favorise donc l'étalement.

Une autre hypothèse pour expliquer les différences observées entre les deux alcanes tient compte des propriétés physicochimiques des constituants purs. En effet, les valeurs de tension de surface et de viscosité de l'isododécane sont inférieures à celles de l'hémisqualane (21,6 vs 24,9 mN.m⁻¹ et 1,0 vs 2,3 mPa.s respectivement) et peuvent justifier les indices d'étalement plus élevés pour les mélanges contenant l'isododécane.

2.4.3 Influence de la ramification de l'alcane sur les propriétés d'étalement

Des mélanges ester/alcane et éther/alcane ont été caractérisés en choisissant deux alcanes isomères, i.e. le *n*-pentadécane et l'hémisqualane, dans le but d'évaluer l'influence de la ramification de l'alcane sur les propriétés d'étalement. La Figure 4.13 donne les indices d'étalement mesurés pour ces mélanges, après 1 et 5 minutes.

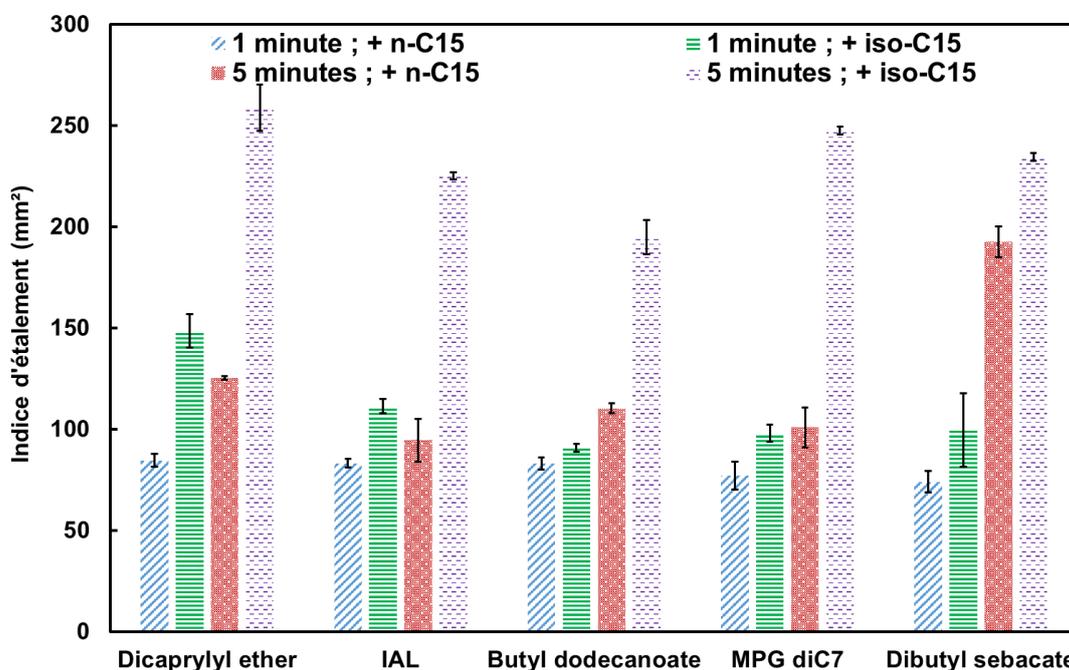


Figure 4.13 – Indices d'étalement mesurés pour des mélanges esters/alcane ou éther/alcane (alcane : *n*-C15 ou hémisqualane) après 1 et 5 minutes. Les mélanges contiennent 10 % massiques d'alcane.

D'après l'histogramme présenté en Figure 4.13, aucune différence significative n'est visible entre les mélanges contenant le *n*-pentadécane et ceux contenant l'hémisqualane après 1 minute, excepté pour le mélange avec le dicaprylyl ether, qui révèle un étalement supérieur avec l'hémisqualane. Néanmoins, pour de faibles écarts, les incertitudes de mesures peuvent expliquer les différences observées. Après 5 minutes d'étalement en revanche, de nettes différences apparaissent : les mélanges contenant l'hémisqualane présentent des indices d'étalement nettement supérieurs.

À nouveau, la ramification de l'alcane exalte la synergie entre les deux constituants du mélange, se traduisant par des indices d'étalement supérieurs à ceux des composés purs. La tension de surface de l'hémisqualane, inférieure à celle de son homologue linéaire (24,9 vs 26,7 mN.m⁻¹) permet également d'expliquer les indices d'étalement supérieurs avec l'alcane ramifié.

3 Remplacement des émoullients commerciaux par les candidats synthétisés les plus prometteurs

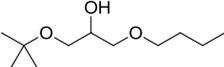
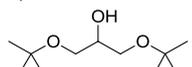
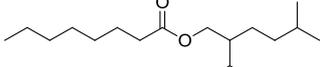
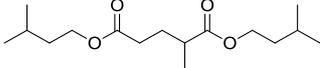
3.1 Sélection des émoullients candidats

Les éthers de glycérol et esters synthétisés présentent des tensions de surface et viscosités inférieures à celles des émoullients benchmarks, sans toutefois égaler les propriétés physicochimiques de la D5. L'ajout d'un alcane permet alors d'abaisser davantage les valeurs de viscosité et tension de surface pour s'approcher au plus près des propriétés physicochimiques de la D5. Dans cette partie, les esters et éthers commerciaux étudiés dans la partie 2 sont donc remplacés par des composés synthétisés pendant la thèse.

L'isododécane est retenu pour l'étude car il exalte les propriétés d'étalement. L'hémisqualane est également sélectionné car il est biosourcé et présente l'avantage de ne pas être décrit dans les brevets, contrairement à l'isododécane (Brevet d'Inolex, 2016²¹⁸). En développant des voies de synthèse plus « éco-compatibles » pour les candidats synthétisés, les mélanges avec l'hémisqualane s'avèreraient particulièrement prometteurs.

Quatre émoullients candidats, prometteurs d'un point de vue physicochimique et dont nous disposons une quantité suffisante pour préparer et caractériser les mélanges sont sélectionnés pour l'étude (Tableau 4.8).

Tableau 4.8 – Structures chimiques, tensions de surface (TS) (exp.), viscosités (exp.) et indices d'étalement après 1, 5 et 10 minutes (exp.) des émoullients candidats retenus pour l'étude des mélanges binaires.

Émoullient candidat	Structure chimique	Tension de surface exp. (mN.m ⁻¹)	Viscosité exp. (mPa.s)	Étalement (mm ²) 1/5/10 min
[t4;0;4] (N° 4)		23,8	6,4	74/103/117
[t4;0;t4] (N° 5)		22,4	9,5	72/89/99
iC10 octanoate (N° 20)		24,3	4,6	80/133/216
di iA iC6 (N° 24)		25,5	6,3	68/222/444

3.2 Étude de la viscosité des mélanges contenant les émoullients candidats

Les viscosités des mélanges ester/alcane et éther/alcane avec les émoullients candidats synthétisés ont été mesurées pour différentes compositions. Comme pour les mélanges avec les liquides commerciaux présentés dans la partie 2.2.2, le paramètre d'interaction G_{12} a été calculé pour chacun des mélanges dans le but de quantifier la déviation négative de la viscosité et de la comparer aux déviations obtenues avec les mélanges d'huiles commerciales. Le Tableau 4.9 donne les valeurs de G_{12} pour les mélanges préparés avec les émoullients candidats. Les coefficients de détermination R^2 compris entre 0,99 et 1,00 justifient une nouvelle fois la pertinence du modèle utilisé pour décrire l'évolution de la viscosité.

Tableau 4.9 – Détermination du paramètre d'interaction G_{12} pour les les mélanges alcane/candidat.

Composé 1	Composé 2	G_{12}	R^2
Di iA iC6	iso-C15	- 0,20	0,999
[t4;0;t4]	iso-C15	- 1,12	0,999
[t4;0;4]	iso-C15	- 0,64	0,998
Di iA iC6	iso-C12	- 0,26	0,999
[t4;0;t4]	iso-C12	- 1,05	0,998

Comme pour les mélanges d'huiles commerciales, les valeurs de G_{12} sont négatives, témoignant de l'existence d'interactions intermoléculaires faibles au sein du mélange, ce qui est cohérent avec les structures chimiques étudiées.

Le paramètre d'interaction G_{12} est plus faible pour le mélange di iA iC6/iso-C15 ($G_{12} = - 0,20$) que pour tous les mélanges ester/hémisqualane cités dans le Tableau 4.6 (Partie 2.2.2). Cela signifie que la déviation négative est plus importante avec le diester synthétisé, bien que sa viscosité soit déjà inférieure à celles des diesters commerciaux ($\mu_{\text{Di iA iC6}} = 6,3$ mPa.s vs $\mu_{\text{Dibutyl sebacate}} = 7,5$ mPa.s et $\mu_{\text{MPG di C7}} = 7,1$ mPa.s). Les valeurs de G_{12} les plus basses sont obtenues pour les mélanges contenant les éthers de glycérol ($G_{12} = - 1,12, - 1,05$ et $- 0,65$ pour les mélanges [t4;0;t4]/iso-C15, [t4;0;t4]/iso-C12 et [t4;0;4]/iso-C15 respectivement). Elles sont nettement inférieures à celle calculée pour le mélange dicaprylyl ether/iso-C15 ($G_{12} = - 0,10$). Cet écart peut être corrélé avec les valeurs de viscosité des composés purs. La Figure 4.14 confirme en effet que la déviation observée augmente avec l'écart de viscosité entre les deux composés purs. Ainsi, le composé [t4;0;t4] ayant la viscosité la plus élevée ($\mu_{\text{[t4;0;t4]}} = 9,5$ mPa.s) parmi tous les candidats étudiés, la déviation résultante est la plus importante, quel que soit l'alcane considéré. Concernant les composés [t4;0;4] et di iA iC6, leurs viscosités étant égales à 6,4 et 6,3 respectivement, il était prévisible que les déviations calculées soient similaires. Le mélange [t4;0;4]/iso-C12 n'a pas pu être étudié en raison de la trop faible quantité de composé [t4;0;4] restante disponible. Cependant, au vu des courbes présentées sur la Figure 4.14, les viscosités des mélanges [t4;0;4]/iso-C12 et [t4;0;4]/iso-C15 auraient été similaires. La déviation maximale est calculée pour des fractions molaires d'alcane proches de 0,5.

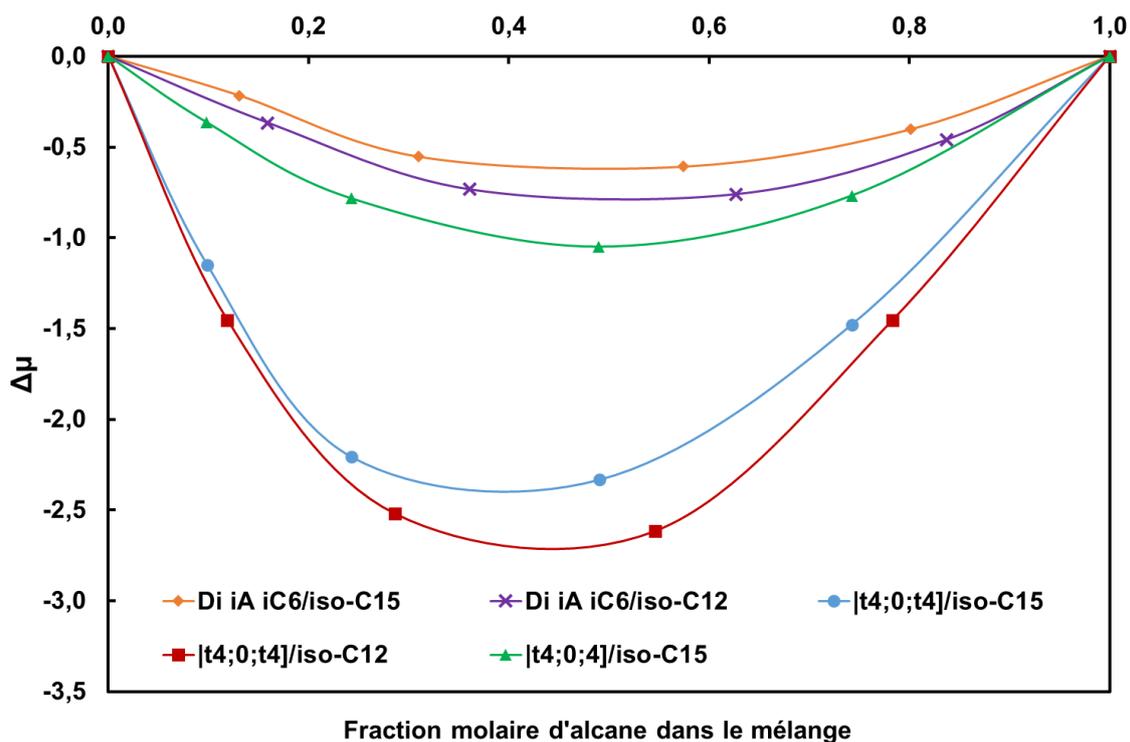


Figure 4.14 – Déviation de la viscosité pour différents mélanges émollissant candidat/alcane (alcane : isododécane ou hémisqualane).

3.3 Étude de la tension de surface des mélanges contenant les émollissants candidats

Les tensions de surface des mélanges ester/alcane et éther/alcane avec les émollissants candidats synthétisés ont été mesurées pour différentes compositions. De même que dans le cas des mélanges d'huiles commerciales (Partie 2.3), les déviations observées sont négatives pour l'ensemble des mélanges, le composé ayant la plus faible tension de surface se plaçant préférentiellement à l'interface liquide/air.

Contrairement aux mélanges binaires d'huiles commerciales, pour lesquels l'alcane présentait toujours la tension de surface la plus basse, certains éthers de glycérol synthétisés ont des tensions de surfaces inférieures à celle de l'hémisqualane. C'est le cas pour les deux candidats étudiés en détails dans cette partie, le [t4;0;t4] et le [t4;0;4], dont les tensions de surface sont respectivement égales à 22,4 et 23,8 mN.m⁻¹, celle de l'hémisqualane valant 24,9 mN.m⁻¹. Dans ce cas particulier, le mélange avec un alcane, même en faible quantité, ne présente pas d'intérêt pour abaisser la tension de surface, au vu des valeurs très basses des composés purs, et répondant, seul, au cahier des charges défini. L'étalement en revanche devrait être amélioré. Le monoester et le diester examinés, i.e. le iC10 octanoate et le di iA iC6, présentent des tensions de surface égales à 24,3 et 25,5 respectivement. En mélange avec un alcane, la tension de surface n'en est que très faiblement diminuée en raison du faible écart entre les valeurs des composés purs. Finalement, la déviation observée est de l'ordre de grandeur de l'incertitude de mesure, soit de quelques mN.m⁻¹. Contrairement au cas de la viscosité, il y aurait ici peu d'intérêt à présenter graphiquement les déviations observées pour les différents mélanges ester candidat/alcane et éther candidat/alcane, l'écart entre les valeurs de tension de surface des composés purs étant globalement inférieur à environ 2 mN.m⁻¹ pour

l'ensemble des mélanges étudiés. Finalement, ajouter une faible quantité d'alcane aux candidats synthétisés n'a pas d'intérêt pour modifier la tension de surface du mélange, celles des produits synthétisés étant suffisamment basses pour répondre au cahier des charges.

3.4 Étude des propriétés d'étalement des mélanges contenant les émoullissants candidats

Les indices d'étalement sont mesurés sur une surface de PMMA, après 1 et 5 minutes, pour les mélanges ester/alcane (Figure 4.15) et éther/alcane (Figure 4.16), l'alcane étant l'isododécane ou l'hémisqualane. Seules les compositions à 10 et 25 % massiques d'alcane sont préparées et caractérisées car il s'agit des pourcentages qui nous intéressent en particulier comme expliqué dans la Partie 2.4.1. Dans le cas des mélanges avec le monoester iC10 octanoate, seul le mélange avec l'hémisqualane pour une fraction massique égale à 0,1, a pu être préparé en raison de la quantité limitée en produit synthétisé.

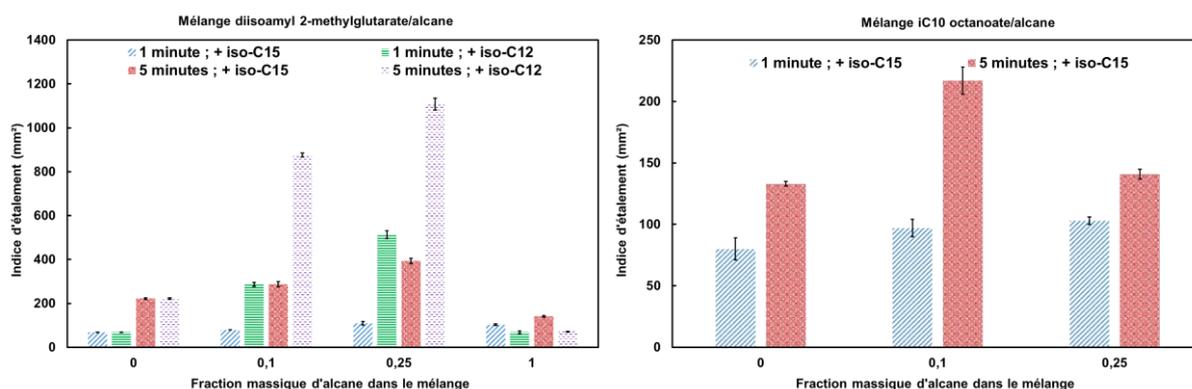


Figure 4.15 – Évolution de l'indice d'étalement mesuré en fonction de la fraction massique d'alcane, après 1 et 5 minutes, pour les mélanges di iA iC6/alcane (gauche) et iC10 octanoate/alcane (droite).

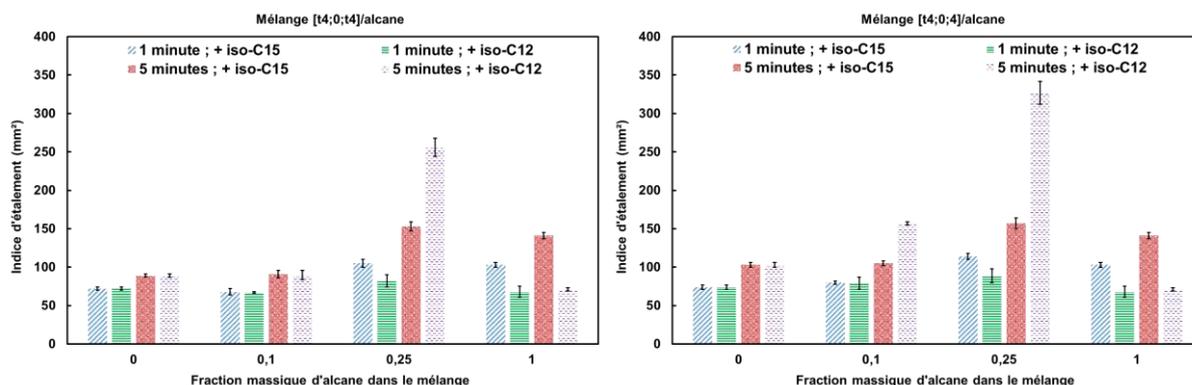


Figure 4.16 – Évolution de l'indice d'étalement mesuré en fonction de la fraction massique d'alcane, après 1 et 5 minutes, pour les mélanges [t4;0;t4]/alcane (gauche) et [t4;0;4]/alcane (droite).

Les mélanges di iA iC6/alcane (Figure 4.15, gauche) présentent des comportements similaires à ceux observés pour les mélanges avec les produits commerciaux : le phénomène de synergie est plus marqué avec l'isododécane qu'avec l'hémisqualane d'une part, et après 5 minutes d'autre part. Le composé di iA iC6 permet donc d'égaliser les propriétés d'étalement de mélanges contenant des produits commerciaux, notamment des huiles commercialisées par Oleon.

Les indices d'étalement pour les mélanges contenant un éther de glycérol ([t4;0;4] ou [t4;0;t4]) sont inférieurs à ceux mesurés pour les mélanges ester/alcane. Cela peut s'expliquer par une plus faible affinité de la fonction éther pour le support PMMA. Une tension interfaciale entre les composés éthers et le PMMA plus grande qu'entre les composés esters et le PMMA défavorise alors l'étalement. Ces valeurs sont également légèrement inférieures à celles mesurées pour le mélange dicaprylyl ether/alcane (Figure 4.13). Deux hypothèses peuvent être formulées :

- Le dicaprylyl ether est moins visqueux que les éthers de glycérol ($\mu = 3,1, 6,4$ et $9,5$ mPa.s pour le dicaprylyl ether, le [t4;0;4] et le [t4;0;t4] respectivement) donc les mélanges le contenant s'étalent mieux.
- Les groupes *tert*-butyles des composés [t4;0;4] et [t4;0;t4], volumineux et encombrant stériquement, écrantent fortement les atomes d'oxygène, rendant ces éthers globalement apolaires en surface. Ces-derniers s'étalent alors peu sur le PMMA, de façon analogue à des alcanes. Les indices d'étalement mesurés pour ces éthers de glycérol purs sont d'ailleurs du même ordre de grandeur que ceux mesurés pour les alcanes benchmarks (Chapitre 3).

Cette deuxième hypothèse semble confirmée par le fait que les indices d'étalement des mélanges [t4;0;4]/alcane sont légèrement supérieurs à ceux des mélanges [t4;0;t4]/alcane. L'étalement serait alors moins défavorisé par la présence d'un seul groupement *tert*-butyle, les atomes d'oxygène étant moins masqués. Par ailleurs, la différence de viscosité entre ces deux éthers purs (6,4 vs 9,5 mPa.s pour les composés [t4;0;4] et [t4;0;t4] respectivement), dû à la différence du degré de ramification, explique également que les mélanges [t4;0;4]/alcane s'étalent légèrement mieux, l'étalement étant inversement proportionnel à la viscosité.

Peu de conclusions peuvent être tirées du mélange iC10 octanoate car seul le mélange avec 10 % massique d'hémisqualane a pu être caractérisé par manque de produit. Le seul mélange étudié présente des propriétés semblables à celles obtenues avec des esters benchmarks. Il serait intéressant de poursuivre l'étude à d'autres ratios et en présence d'isododécane pour pouvoir conclure quant aux propriétés d'étalement des mélanges contenant le candidat monoester.

Bien que les indices d'étalement soient plus faibles avec l'hémisqualane qu'avec l'isododécane, l'hémisqualane présente deux avantages non négligeables :

- Parmi les brevets recensés, il ne semble pas être décrit en mélange avec d'autres composés pour une application émolliente, contrairement à l'isododécane (Brevet d'Inolex de 2016²¹⁸)
- Il peut être obtenu de manière biosourcée, contrairement à l'isododécane qui, lui, est pétro-sourcé.

4 Valorisation des candidats synthétisés sous forme d'émulsions H/E

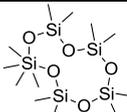
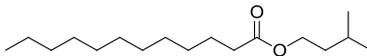
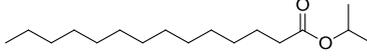
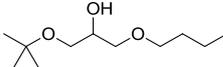
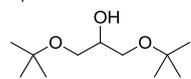
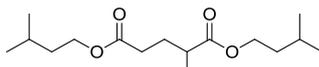
Cette partie traite de l'étude d'émulsions H/E, dont les phases huileuses contiennent soit un émollient benchmark, soit un candidat synthétisé pendant la thèse. L'objectif est double :

- Vérifier que les candidats synthétisés peuvent être formulés sous la forme d'une émulsion H/E et sont compatibles avec les autres ingrédients de cette émulsion.
- Comparer les propriétés physicochimiques d'émulsions contenant la D5 ou une autre huile benchmark à celles d'émulsions formulées à partir d'un émollient candidat.

4.1 Sélection des huiles émollientes et d'une émulsion H/E simple

Trois huiles benchmarks sont sélectionnées : la D5, l'isoamyl laurate et l'isopropyl myristate (Tableau 4.10). La cyclométhicone D5 est retenue car il s'agit de l'émollient à substituer et l'émulsion correspondante constitue la référence en terme de propriétés physicochimiques. L'isoamyl laurate et l'isopropyl myristate sont choisis car ce sont des benchmarks couramment utilisés en cosmétique et revendiqués pour leur profil sensoriel proche de la D5. Par ailleurs, le premier étant commercialisé par Oleon, il sera intéressant de comparer les propriétés des émulsions contenant des candidats développés pendant la thèse et celles d'une émulsion contenant une huile du portefeuille du partenaire industriel du projet. Finalement, les trois candidats synthétisés retenus, i.e. le di iA iC6 (N° 24), le [t4;0;t4] (N° 5), et le [t4;0;4] (N° 4), (Tableau 4.10) sont les mêmes que ceux choisis pour évaluer les propriétés physicochimiques des mélanges binaires (Partie 3.1), notamment car nous disposons d'une quantité suffisante pour préparer et caractériser les émulsions.

Tableau 4.10 – Émollients benchmarks et candidats choisis pour préparer les émulsions.

Émollient	Structure chimique	Fournisseur
D5		Fluka
IAL		Oleon
IPM		Croda
[t4;0;4] (N° 4)		Synthèse Greenemol
[t4;0;t4] (N° 5)		Synthèse Greenemol
Di iA iC6 (N° 24)		Synthèse Greenemol

Six émulsions H/E sont préparées en faisant varier la composition de la phase huileuse (Tableau 4.11), dans le but d'évaluer l'influence de chaque émollient, commercial et candidat, sur les propriétés physicochimiques des émulsions. La formule choisie est inspirée de celle proposée par Grisel *et al.*, qui ont étudié les relations propriétés physicochimiques/qualités sensorielles d'émulsions H/E contenant des émollients de type ester et silicone. Leur choix d'ingrédients a permis l'obtention d'émulsions stables et semblables à des émulsions cosmétiques industrielles.¹⁴ Elle constitue donc un point de départ adapté à notre étude,

d'autant plus que les deux autres émoullients constituant la phase huileuse, i.e. le coco caprylate/caprate (Cetiol® LC, BASF) et l'isohexadecane (Creasil® IH CG, The Innovation Company) figurent parmi les émoullients benchmarks (Chapitre 1) et sont donc disponibles au laboratoire.

Tableau 4.11 – Composition des émulsions réalisées (inspiré de l'étude de Grisel et al.¹⁴).

Phase	Ingrédient (Nom INCI)	Fournisseur	Fonction	Quantité (% massique)
A	Coco caprylate/caprate	BASF	Émoullient	8,4
	Isohexadecane	The Innovation Company	Émoullient	3,2
	Glyceryl stearate (and) steareth-20 (and) ceteth-25	Evonik	Tensio-actif	5,2
	Emoullient	Voir Tableau 4.10	Émoullient	11,6
B	Aqua	-		qsp
	Glycerine	Sigma-Aldrich	Humectant	5,2
	Carbomer	Lubrizol	Agent rhéologique	0,3
C	Phenoxyethanol	Clariant	Conservateur	1,2

4.2 Comparaison des émulsions : candidats vs émoullients benchmarks

4.2.1 Propriétés rhéologiques des émulsions H/E

Les propriétés rhéologiques des six émulsions préparées selon le Tableau 4.11 sont mesurées à l'aide d'un rhéomètre Kinexux Pro (Malvern), comme décrit dans la partie expérimentale. La Figure 4.17 montre la dépendance de la viscosité des émulsions avec la contrainte de cisaillement, lorsque celle-ci augmente de 0,1 à 1000 s⁻¹ (échelle logarithmique). Les courbes représentées décrivent des profils rhéologiques semblables pour les six émulsions ainsi que leur caractère rhéofluidifiant : la viscosité diminue quand la contrainte de cisaillement imposée augmente. La Figure 4.17 met en évidence un comportement rhéofluidifiant plus marqué pour les émulsions formulées à partir de éthers de glycéril [t4;0;4] et [t4;0;t4]. En effet ces deux émulsions présentent les valeurs de viscosité les plus élevées pour de faibles contraintes de cisaillement (0,1 s⁻¹) et les viscosités les plus faibles pour des contraintes de cisaillement élevées (1000 s⁻¹). Il est difficile de corrélérer cette différence de comportement avec les structures chimiques des émoullients : excepté la D5, les six émoullients utilisés ont des propriétés physicochimiques semblables, i.e. viscosité, tension de surface, polarité, masse molaire. L'émulsion dont la phase huileuse est composée du candidat di iA iC6 montre un profil rhéologique très similaire à ceux des émulsions formulées à partir d'émoullients commerciaux. D'un point de vue rhéologique, cela justifie l'utilisation de ce candidat en remplacement de la cyclométhicone D5.

La viscosité des émulsions cosmétiques est souvent donnée pour un taux de cisaillement compris entre 100 et 1000 s⁻¹ car ces valeurs permettent de mimer l'étalement d'un produit cosmétique sur la peau à l'aide du doigt.²⁷¹ Les valeurs de viscosité pour des taux de cisaillement égaux à 100 et 1000 s⁻¹ sont données dans le Tableau 4.12. Ces valeurs confirment que les trois émulsions contenant les émoullients candidats sont légèrement moins visqueuses que celles contenant les émoullients commerciaux.

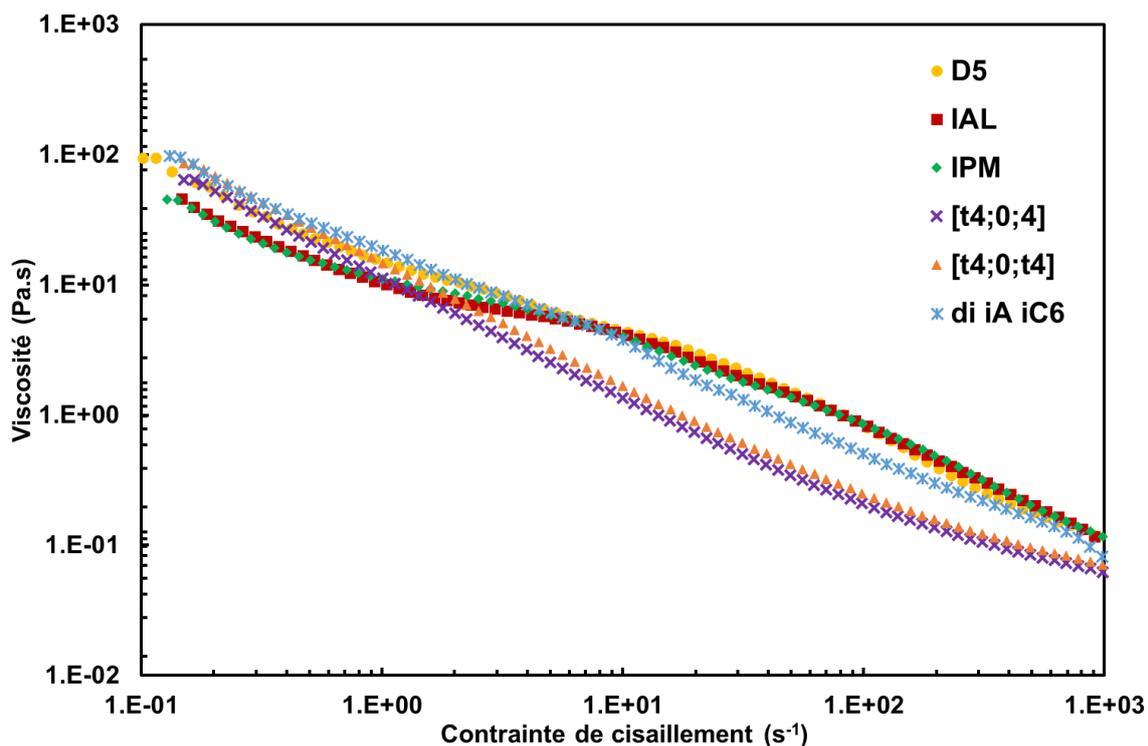


Figure 4.17 – Propriétés d'écoulement de six émulsions H/E contenant dans la phase huileuse : la D5 (ronds jaunes), l'IAL, (carrés rouges), l'IPM (losanges verts), le [t4;0;4] (croix violettes), le [t4;0;t4] (triangles oranges) et le di iA iC6 (astérisques bleus). Chaque courbe représente la moyenne sur trois mesures distinctes.

Par ailleurs, les courbes représentées sur la Figure 4.17 et les valeurs reportées dans le Tableau 4.12 indiquent des propriétés quasiment identiques entre les trois émulsions contenant la D5, l'IAL et l'IPM.

Tableau 4.12 – Viscosités mesurées pour des taux de cisaillement de 100 et 1000 s⁻¹ pour les six émulsions H/E préparées à partir de trois émollissants benchmarks et de trois candidats développés pendant la thèse.

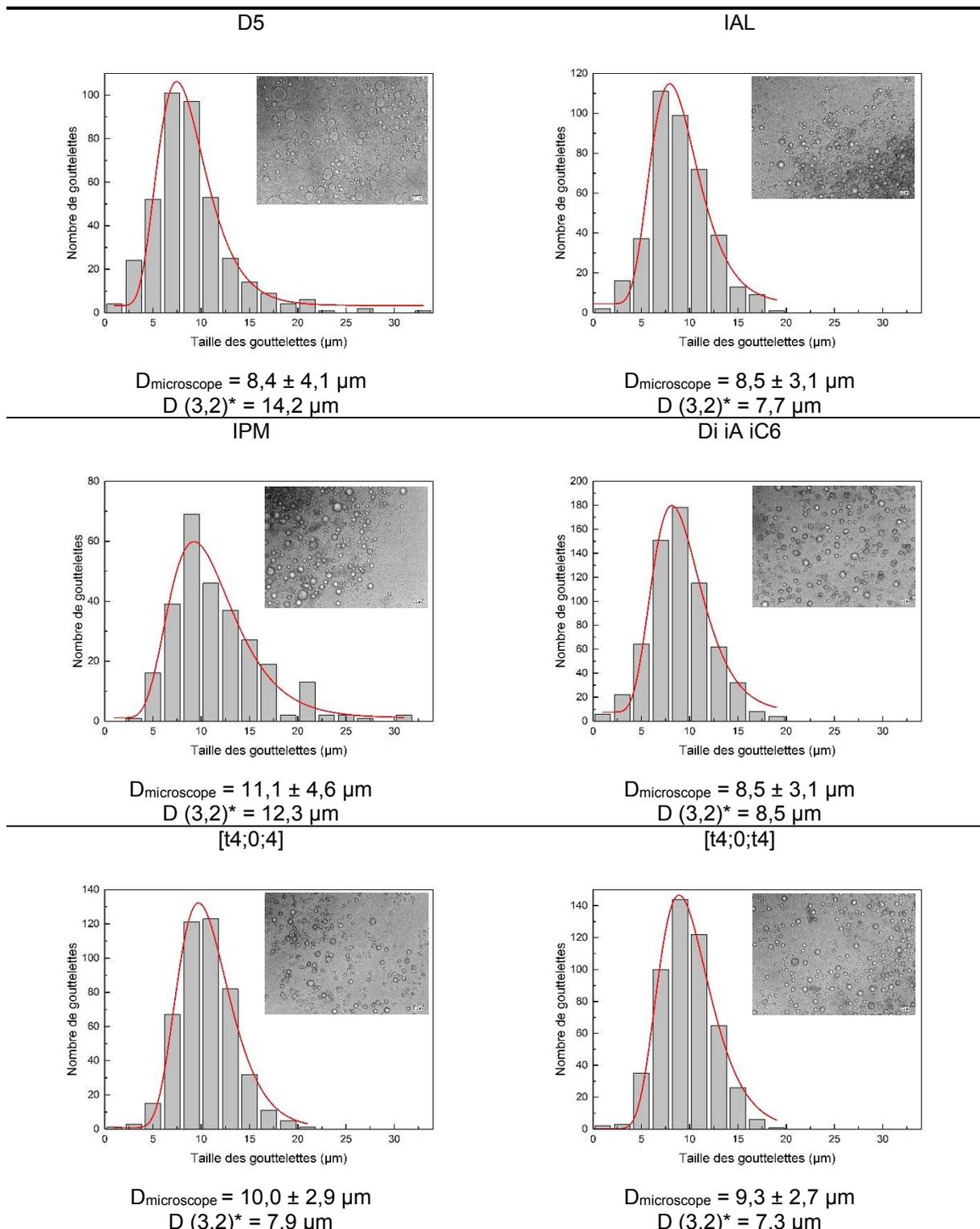
Émollient	Viscosité (Pa.s) (100 s ⁻¹)	Viscosité (Pa.s) (1000 s ⁻¹)
D5	0,81	0,10
IAL	0,82	0,10
IPM	0,85	0,11
[t4;0;4]	0,21	0,06
[t4;0;t4]	0,25	0,07
Di iA iC6	0,51	0,07

4.2.2 Détermination de la taille des gouttelettes des émulsions H/E

Les six émulsions ont également été caractérisées en mesurant la taille des gouttelettes, par les deux méthodes suivantes :

- Par granulométrie laser, à l'aide du granulomètre laser Mastersizer 3000 (Malvern), selon le protocole donné en partie expérimentale. La distribution volumique des tailles des gouttelettes est représentée pour les six émulsions sur la Figure 4.18. Le diamètre de Sauter, ou $D(3,2)$ (Tableau 4.13), permet de comparer les tailles des gouttelettes des différentes émulsions. Cette grandeur tient compte du nombre de gouttelettes présentes dans l'échantillon ainsi que de leur volume. Il diffère ainsi d'un diamètre moyen d'une population. Les valeurs de $D(3,2)$ indiquées dans le Tableau 4.13 sont les moyennes sur deux analyses. L'écart type est inférieur à 1 μm .
- Par mesure statistique du diamètre moyen des gouttelettes à partir d'observations microscopiques. Un minimum de 300 mesures sur 300 gouttelettes différentes permet d'obtenir un diamètre moyen le plus représentatif possible de l'ensemble de la population. Le diamètre moyen ainsi mesuré, le profil de distribution des tailles de gouttelettes, ainsi qu'une image microscopique de l'émulsion (x 1000) sont donnés dans le Tableau 4.13, pour chacune des six émulsions étudiées.

Tableau 4.13 – Distribution de la taille des gouttelettes, diamètre moyen mesuré à partir de photographies microscopiques, $D(3,2)$ mesuré par granulométrie laser et cliché microscopique ($\times 1000$) pour les six émulsions H/E caractérisées.



* Les valeurs des diamètres $D(3,2)$ sont déterminées par granulométrie laser.

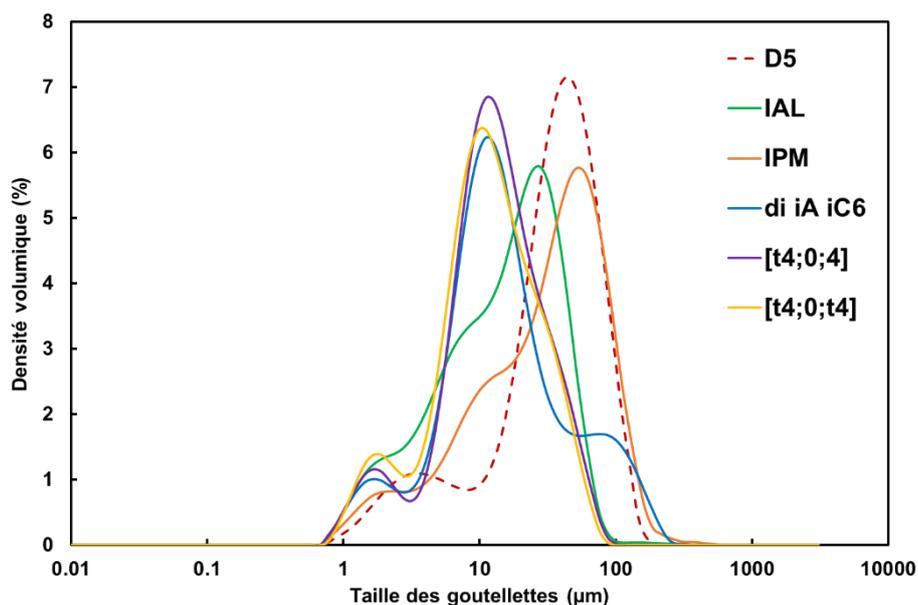


Figure 4.18 – Répartition volumique de la taille des gouttelettes pour les six émulsions H/E.

Les courbes tracées à partir des mesures par granulométrie laser (Figure 4.18) révèlent la polydispersité de la taille des gouttelettes pour les six émulsions H/E. Les courbes données le Tableau 4.13 et obtenues suite aux observations microscopiques ne mettent en évidence qu'un seul pic large dans la distribution des tailles des gouttelettes. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les photographies prises avec le microscope ne représentent pas l'ensemble de l'échantillon, bien que plusieurs clichés aient été analysés pour être représentatif de l'ensemble de la population. L'observation microscopique permet malgré tout de rendre compte de la polydispersité des émulsions, traduite par la largeur des courbes, i.e. la diversité des diamètres au sein de la population. (Tableau 4.13).

Bien que le diamètre moyen déterminé suite à l'observation microscope et le diamètre de Sauter $D(3,2)$ ne soient pas directement comparables car ne dépendant pas rigoureusement des mêmes paramètres, les deux méthodes donnent des résultats cohérents et nous permettent de conclure que les diamètres des gouttelettes varient entre 5 et 15 μm environ pour les six émulsions étudiées. Pour un produit cosmétique, les émulsions présentent généralement des profils monodisperses et les gouttelettes ont un diamètre moyen inférieur à celui observé dans notre étude, de l'ordre du micromètre. La polydispersité et les valeurs de diamètres observées pour les six émulsions H/E s'expliquent par le fait que le procédé d'émulsification n'a pas été optimisé. Effectivement, l'objectif principal de cette étude est de vérifier que les produits synthétisés peuvent être formulés sous la forme d'émulsions cosmétiques et qu'ils sont compatibles avec les autres ingrédients les constituant. Une deuxième étape, qui n'a pas été réalisée par manque de temps, permettrait d'optimiser le procédé mis en place, notamment la vitesse et le temps d'agitation, favorisant la monodispersité des émulsions, autour d'une valeur moyenne de l'ordre de grandeur du micron.

Finalement, cette étude met en évidence la compatibilité de certains émoullifiants candidats avec d'autres huiles cosmétiques. De plus, la formulation d'émulsions H/E ayant des propriétés physicochimiques similaires à celles formulées à partir d'émoullifiants commerciaux met en exergue la possibilité de substituer la cyclométhicone D5 par l'un des candidats développés pendant la thèse.

5 Conclusion du chapitre 4

Ce dernier chapitre a été consacré à l'étude des propriétés physicochimiques des mélanges binaires. Nous avons mis en évidence que l'évolution de la viscosité en fonction de la composition du mélange était décrite de manière satisfaisante par le modèle de Grunberg et Nissan, à l'aide d'un paramètre d'interaction rendant compte des interactions intermoléculaires au sein du mélange. Tous les mélanges étudiés engendrent des déviations négatives de la viscosité, dues à la seule présence de liaisons intermoléculaires faibles, de type dispersives. Les mélanges émollient candidat/alcane présentent de réelles opportunités de diminution de la viscosité, en vue de s'approcher de celle de la D5 cible. Contrairement au cas de la viscosité, la tension de surface des mélanges n'a pas pu être modélisée par une loi décrite dans la littérature, cette grandeur étant relativement sensible aux conditions expérimentales et à l'équilibre moléculaire du système. Pour tous les mélanges étudiés, des déviations négatives de la tension de surface ont toujours été observées, traduisant une migration préférentielle en surface du composé ayant la plus faible tension de surface. Cette hypothèse a d'ailleurs été vérifiée en utilisant l'outil Flatsurf disponible dans le logiciel COSMOtherm, qui nous a permis de modéliser l'interface liquide/air sur les constituants d'un mélange.

Bien que le terme de synergie ne puisse être véritablement utilisé pour décrire les tensions de surface et viscosités des mélanges binaires étudiés, les valeurs des différents mélanges étant toujours comprises entre celles des composés purs, ce terme devient pertinent dans le cas de l'étude des propriétés d'étalement. Effectivement, nous avons mis en évidence que les indices d'étalement mesurés pour différents mélanges étaient supérieurs à ceux mesurés pour les deux composés du mélange, purs. Les alcanes, dont les tensions de surface et viscosités sont basses en raison de leur structure chimique totalement apolaire, améliorent considérablement les propriétés d'étalement des esters et éthers. Notre étude a d'ailleurs mis en évidence que le haut degré de ramification de l'isododécane, par rapport à l'hémisqualane, tend à exalter ce phénomène de synergie.

Finalement, nous avons mis en évidence la compatibilité d'éthers de glycérol et d'esters candidats, développés pendant la thèse, avec d'autres émollients cosmétiques tels que l'isododécane et l'hémisqualane. Les mélanges ester candidat/alcane ont montré des propriétés physicochimiques semblables à celles des mélanges composés d'huiles commerciales. Les mélanges éther candidat/alcane ont montré de plus faibles indices d'étalement, en raison d'une moins bonne affinité pour le support, se traduisant par une tension interfaciale éther/PMMA plus élevée. Nous avons effectivement mis en évidence que l'étalement était favorisé par la diminution de la tension de surface de l'émollient mais également par la diminution de la tension interfaciale peau/émollient. Dans ce contexte, les mélanges avec les candidats esters/diesters ont offert les indices d'étalement les plus élevés.

Bien que l'isododécane offre de meilleures opportunités d'amélioration des propriétés d'étalement, celui-ci est pétro-sourcé et présente l'inconvénient d'être décrit dans le brevet d'Inolex de 2016 visant à substituer les cyclométhicones par des mélanges ester/alcane. Nous avons mis en évidence le phénomène de synergie en utilisant un alcane biosourcé et non décrit dans les brevets : l'hémisqualane. En envisageant des voies de synthèse plus « éco-compatibles » pour les émollients candidats, des mélanges avec l'hémisqualane, doivent continuer à être examinés afin de promouvoir les propriétés d'étalement des nouveaux émollients développés.

6 Partie expérimentale du chapitre 4

6.1 Préparation des mélanges et mesure des tensions de surface et viscosités

Les mélanges sont préparés pour des fractions massiques d'alcane croissantes et égales à 0,1, 0,25, 0,50 et 0,75. Les deux ingrédients sont pesés dans un flacon en verre. Les mélanges sont ensuite agités magnétiquement pendant 1h, puis laissés au repos pendant 24h dans une pièce à 25 °C, afin que le système s'équilibre.

Les mesures de tension de surface sont effectuées directement dans le flacon en verre, de manière à ne pas rompre l'équilibre du système. La méthode de Wilhelmy (tige) est utilisée, selon le même protocole que celui décrit pour les émoullients commerciaux et les composés synthétisés (chapitres 1 et 3). Trois ou quatre mesures sont faites pour chaque mélange. La tension de surface retenue est la valeur moyenne et l'incertitude de mesure moyenne est inférieure à 1 mN.m⁻¹.

Les mesures de viscosité sont également réalisées selon le même protocole que celui décrit dans les précédents chapitres pour les benchmarks et les candidats. Trois mesures sont effectuées pour chaque mélange, à 25 °C. La viscosité retenue est la moyenne des trois valeurs et l'incertitude de mesure moyenne est inférieure à 0,01 mPa.s.

6.2 Mesure de l'étalement des mélanges binaires

L'étalement des différents mélanges a été caractérisé par mesure de la surface de PMMA recouverte par une goutte de 4 µL de liquide, selon le même protocole expérimental que celui décrit dans le troisième chapitre. Les aires sont mesurées à l'aide du logiciel *ImageJ*, à partir de photographies de la goutte, après avoir délimité la zone mouillée en saupoudrant de la farine blanche.

6.3 Préparation des émulsions H/E

La phase A est préparée en mélangeant les ingrédients listés dans le Tableau 4.11 puis est chauffée à 75 °C au bain marie. Pendant ce temps, la phase B est préparée en mélangeant l'eau et la glycérine. Le carbomère est ajouté lentement au mélange, qui est laissé sans agitation pendant 20 minutes. Ensuite, la phase aqueuse est chauffée à 75 °C. Une fois les deux phases à la même température, la phase A est ajoutée goutte à goutte pendant 2 minutes à la phase B, sous agitation mécanique (500 rpm), à l'aide d'un agitateur à hélices EUROSTAR power control-visc (IKA®-WERKE), muni d'un agitateur à pales. L'émulsion est agitée jusqu'à 40 °C, température à laquelle est ajouté le conservateur (Phase C). L'agitation est ensuite maintenue à 500 rpm pendant 5 minutes puis l'émulsion est finalement agitée à 9000 rpm pendant 1 minute, à l'aide d'un disperseur T18 digital Ultra Turrax® (IKA®), muni d'un agitateur S18N-10G (IKA®).

6.4 Caractérisation physicochimique des émulsions H/E

6.4.1 Profil rhéologique des émulsions H/E

Les propriétés rhéologiques des émulsions sont évaluées à l'aide d'un rhéomètre Kinexux Pro (Malvern), à 25 °C. Une géométrie cône-plan caractérisée par un cône de 40 mm de diamètre et un écart entre le cône et le plan de 0,165 mm est utilisée. Les profils rhéologiques sont enregistrés pour des contraintes de cisaillement variant de 0,1 à 1000 s⁻¹,

pendant 2 minutes 30. Les valeurs de viscosité retenues pour caractériser les émulsions sont celles pour des contraintes de cisaillement de 100 et 1000 s⁻¹. Toutes les analyses sont triplées et les profils rhéologiques et valeurs de viscosité donnés sont les moyennes des trois mesures.

6.4.2 Étude de la taille des gouttelettes des émulsions H/E

Granulométrie laser

La taille des gouttelettes est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre laser Mastersizer 3000 (Malvern). Le système est rincé plusieurs fois à l'eau avant d'y introduire l'échantillon à analyser. L'échantillon est introduit dans le réservoir d'eau, sous agitation (1200 rpm), jusqu'à atteindre une obscurité supérieure à 5 %, afin d'assurer la quantité minimale nécessaire d'objet à analyser. La mesure consiste à déterminer la lumière diffractée à travers l'échantillon. Toutes les mesures sont doublées et les résultats donnés sont les moyennes de ces deux mesures.

Microscopie optique

Les diamètres des gouttelettes ont également été mesurés sur des photographies obtenues à l'aide d'un microscope optique VHX-900 (Keyence). Une goutte d'émulsion est déposée sur le lame de microscope et une goutte d'eau est ajoutée délicatement, sans être étalée, afin de diluer l'échantillon sans modifier la forme des gouttelettes. L'échantillon à analyser est aplati à l'aide d'une lamelle. Le diamètre des gouttelettes est déterminé grâce au logiciel complémentaire au microscope (Keyence), pour un grossissement x1000. Les mesures sont réalisées sur au moins trois images microscopiques afin d'être le plus représentatif possible de l'ensemble de l'échantillon. Les diamètres donnés sont les moyennes des valeurs mesurées pour un minimum de 300 gouttelettes différentes par émulsion.

Conclusion générale

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse s'inscrivent dans un contexte de recherche de substituts biosourcés aux silicones cycliques volatiles comme la décaméthylcyclopentasiloxane (D5). L'introduction dans les années 1970 de ce type d'ingrédient émoullissant dans les formulations a révolutionné le marché cosmétique en améliorant considérablement les propriétés d'étalement et en apportant un toucher léger, doux et sec sur la peau, très apprécié des consommateurs.²⁷² Cependant, la forte énergie de la liaison Si-O confère à la chaîne siloxane une grande stabilité thermique, chimique et biologique qui explique sa faible biodégradabilité et sa persistance dans l'environnement. Ce fort potentiel de bioaccumulation a conduit l'Union Européenne à durcir la réglementation cosmétique en limitant l'utilisation des silicones.⁶ En outre, les préférences des consommateurs actuels s'orientent vers des composés plus naturels tout en exigeant de leurs produits cosmétiques un profil sensoriel similaire à celui conféré par les silicones. Ces évolutions parallèles et récentes du marché incitent les producteurs d'huiles cosmétiques à rechercher des alternatives biosourcées aux cyclométhicones. Néanmoins, égaler les propriétés fonctionnelles uniques des silicones n'est pas chose aisée et c'est pourquoi le développement d'émoullissants biosourcés « silicone-like » constitue un véritable défi scientifique et industriel que nous nous sommes efforcés de relever en suivant une stratégie schématisée dans la Figure 5.1.

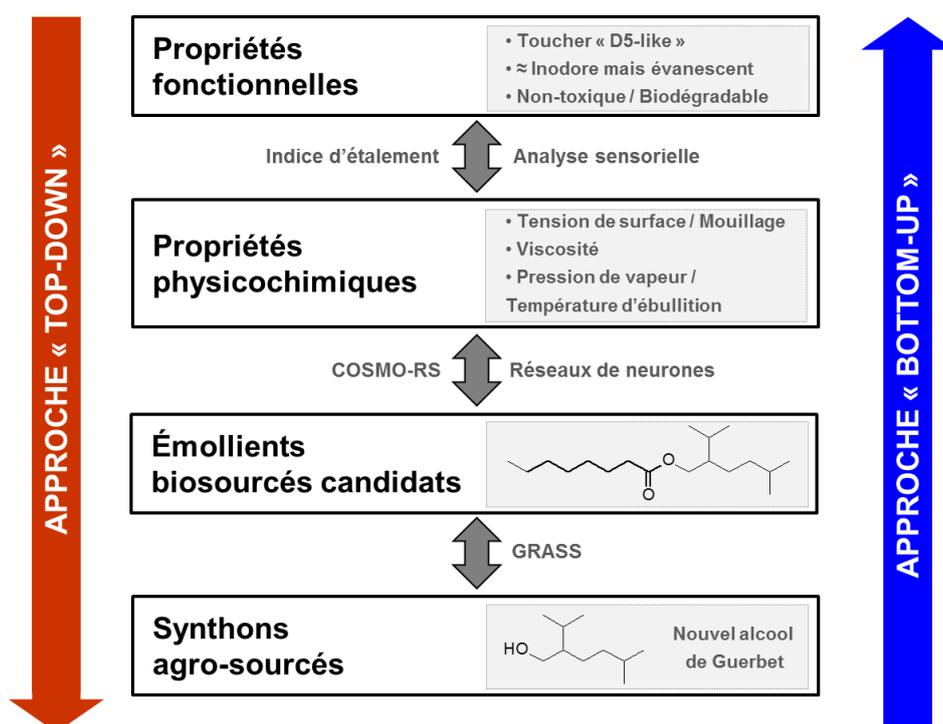


Figure 5.1 – Approches complémentaires « top-down » et « bottom-up » mises en oeuvre pendant la thèse pour concevoir de nouveaux émoullissants biosourcés mimant les propriétés de la D5.

La démarche employée comporte deux phases complémentaires. Dans un premier temps (approche « Top-down »), nous avons analysé les propriétés fonctionnelles et physicochimiques des émoullissants de référence (benchmarks) pour en déduire les paramètres structuraux déterminants. Cette partie du travail fait intervenir 3 étapes détaillées ci-dessous.

Conclusion générale

1. Recensement des propriétés fonctionnelles d'un émollient idéal
2. Recherche des propriétés physicochimiques gouvernant ces propriétés
3. Identification des spécificités structurales influençant les propriétés physicochimiques et sensorielles des émollients

Dans un deuxième temps (approche « Bottom-up »), nous nous sommes basés sur ces critères pour concevoir *in silico* puis *in vitro* de nouveaux émollients candidats dont les plus prometteurs ont été évalués et comparés aux benchmarks. Cette seconde partie du travail comporte elle aussi 3 étapes dont nous rappelons les résultats les plus marquants.

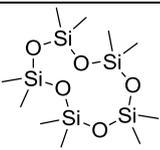
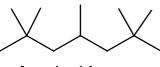
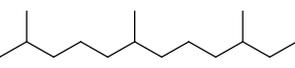
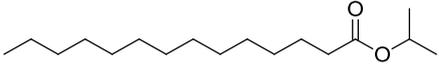
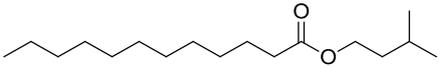
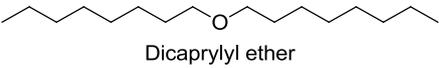
4. Génération *in silico* d'émollients candidats et prédiction de leurs propriétés physicochimiques.
5. Synthèses *in vitro* des émollients les plus prometteurs à partir de synthons agrosourcés et évaluation de leurs propriétés physicochimiques et fonctionnelles.

Pour finir, une sixième partie est consacrée à l'étude des synergies obtenues par mélange d'une huile apolaire avec une huile polaire.

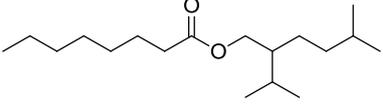
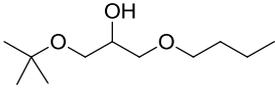
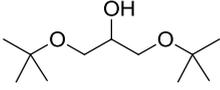
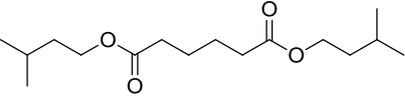
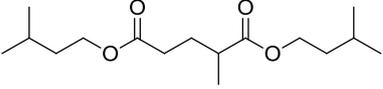
1. Propriétés fonctionnelles des émollients évanescents

Les émollients volatils du marché cosmétique appartiennent à un nombre limité de familles chimiques : les cyclométhicones (D5), les alcanes (isododécane, hémisqualane), les esters (isopropyl myristate, isoamyl laurate) et les éthers (dicaprylyl ether) dont les propriétés sont rappelées dans le Tableau 5.1.

Tableau 5.1 – Propriétés sensorielles et physicochimiques de quelques émollients évanescents typiques appartenant aux quatre familles chimiques les plus courantes : cyclométhicones, alcanes, esters et éthers.

Structure	Source	Odeur	Etalem ^t (mm ²) – 1 min	T _{eb} (°C)	TS (mN.m ⁻¹)	Viscosité (mPa.s)
 D5	Péto	Aucune	143	211	18,4	3,7
 Isododécane	Péto	Aucune	68	180	21,6	1,0
 Hémisqualane	Agro	Aucune	103	250	24,9	2,3
 Isopropyl myristate	Agro	Faible	95	311	28,3	4,4
 Isoamyl laurate	Agro	Faible	106	318	28,3	4,3
 Dicaprylyl ether	Péto	Aucune	89	293	27,1	3,1

Conclusion générale

 2-isopropyl-5-méthylhexyl octanoate	Agro	Faible	91	315	24,3	4,6
 [t4;0;4]	Péto	Faible	74	238	23,8	6,4
 [t4;0;t4]	Agro	Intense	72	220	22,4	9,5
 Diisoamyl adipate	Agro	Faible	122	328	25,1	6,6
 Diisoamyl 2-méthylglutarate	Péto	Faible	98	309	25,5	6,3

Les émoullients les plus performants sont les diméthicones cycliques ou linéaires qui doivent leurs propriétés sensorielles exceptionnelles et leurs propriétés physicochimiques singulières à leurs spécificités structurales.²⁷³ Comparée à la liaison C-C, la liaison Si-O se caractérise par une longueur plus importante, un angle plus ouvert et une énergie de rotation plus faible. En conséquence, les silicones apparaissent très hydrophobes, bien que la liaison Si-O soit fortement polarisée, car la chaîne diméthylpolysiloxane adopte une configuration telle que les groupes CH₃ forment un écran apolaire autour du squelette polysiloxane. Au contraire, leur polarité élevée se révèle au contact d'une surface polaire car les motifs Si-O-Si s'orientent alors vers cette surface en pointant leurs groupes CH₃ apolaires vers l'extérieur. Ce comportement dual confère aux huiles silicones un haut pouvoir d'étalement (Tableau 5.1). Deux autres propriétés sensorielles *a priori* contradictoires, l'évanescence et l'absence d'odeur, sont également essentielles pour mimer la sensation cutanée douce, légère et inodore apportée par la D5.

2. Propriétés physicochimiques requises

Le caractère évanescent d'une huile est clairement corrélé avec sa pression de vapeur et donc avec sa température d'ébullition. Une température d'ébullition relativement basse ($T_{eb} < 300$ °C) assure une volatilité suffisante à l'émoullient mais accroît inévitablement son intensité olfactive. Bien que l'odeur d'un composé soit impossible à prédire en raison de la complexité des phénomènes physiques et biologiques mis en jeu, les conditions requises pour qu'une molécule ne soit pas détectable olfactivement sont connues. Il faut, soit que sa concentration dans l'air inspiré soit très basse ($T_{eb} > 300$ °C), soit qu'elle soit trop hydrophobe ($\log P > 6$) pour pouvoir diffuser au travers du mucus de la cavité nasale et atteindre l'épithélium olfactif. Des tests olfactifs réalisés sur des séries d'huiles homologues ont confirmé ces critères (Figure 5.2). Ainsi, les *n*-alcane ne présentent plus d'odeur notable à partir du *n*-dodécane ($T_{eb} = 216$ °C, $\log P = 6,8$) contrairement au dihexyl ether ($T_{eb} = 225$ °C, $\log P = 5,5$)

et à l'acétate de décyle ($T_{eb} = 244 \text{ °C}$, $\log P = 5,1$) qui ont le même nombre d'atomes de carbone mais sont moins volatils. Concernant cette propriété olfactive, un compromis doit donc être recherché afin d'obtenir un émollient sans odeur mais suffisamment volatil pour mimer la légèreté caractéristique de la D5.

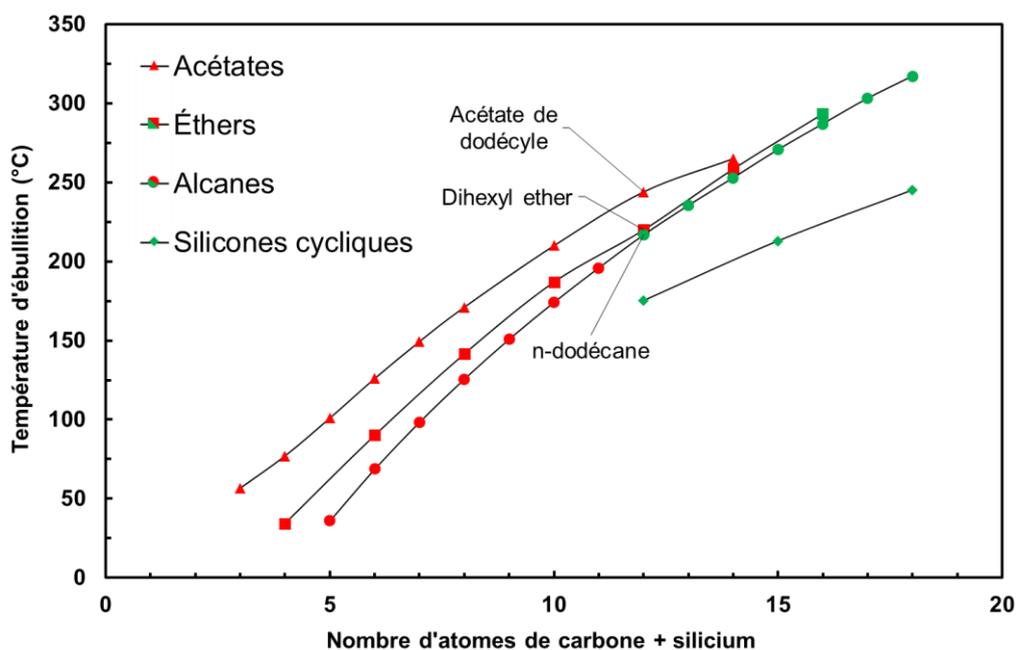


Figure 5.2 – Évolution de la température d'ébullition et de l'intensité olfactive de quatre séries d'huiles homologues : cyclométhicones, *n*-alcanes, acétates d'alkyle et dialkyl ethers. L'intensité de l'odeur est exprimée selon un code couleur : rouge (odeur intense), vert (très faible à inodore).

L'aptitude d'une huile à s'étaler sur la peau a été estimée expérimentalement en déposant sur des surfaces modèles (PMMA et Vitro-skin®) une certaine quantité d'huile et en mesurant la surface couverte après 1, 5 et 10 minutes. Ce phénomène de mouillage dynamique dépend de multiples paramètres physicochimiques.²⁷⁴ Il est favorisé lorsque l'huile possède une viscosité dynamique μ , une tension superficielle σ et une tension interfaciale huile/peau σ_{HP} aussi basses que possible. Cette dernière grandeur n'est pas mesurable directement, mais différents travaux reportés dans la littérature ont permis d'estimer l'énergie de surface de la peau à partir de mesures d'angles de contact de différents liquides déposés sur celle-ci.⁸² La peau est une surface complexe, majoritairement hydrophobe mais dont l'hydrophilie augmente avec la quantité de sébum. Elle présente donc une aptitude marquée à établir des liaisons hydrogène avec les groupes -OH et des liaisons dipôle-dipôle avec les huiles polaires.¹⁷

3. Caractéristiques structurales des émollients volatils efficaces

Une étude des relations structures/propriété nous a permis d'identifier les principales caractéristiques structurales contribuant à diminuer les températures d'ébullition, les tensions de surface et les viscosités des liquides. Ainsi, les graphes représentés sur la Figure 5.3 montrent l'influence de la nature de la fonction chimique sur ces grandeurs pour des huiles ayant le même nombre d'atomes de carbone (ou de silicium). Il apparaît que les familles des cyclométhicones, des *n*-alcanes et des dialkyl ethers présentent des viscosités dynamiques du même ordre de grandeur que celles des esters et des tensions de surface sensiblement plus basses. L'influence d'autres paramètres structuraux (ramification, cyclisation) sur la tension de surface σ et sur la viscosité μ a également été examinée. Le Tableau 5.2 rassemble tous

les effets structuraux observés sur l'odeur, la température d'ébullition, la tension de surface et la viscosité.

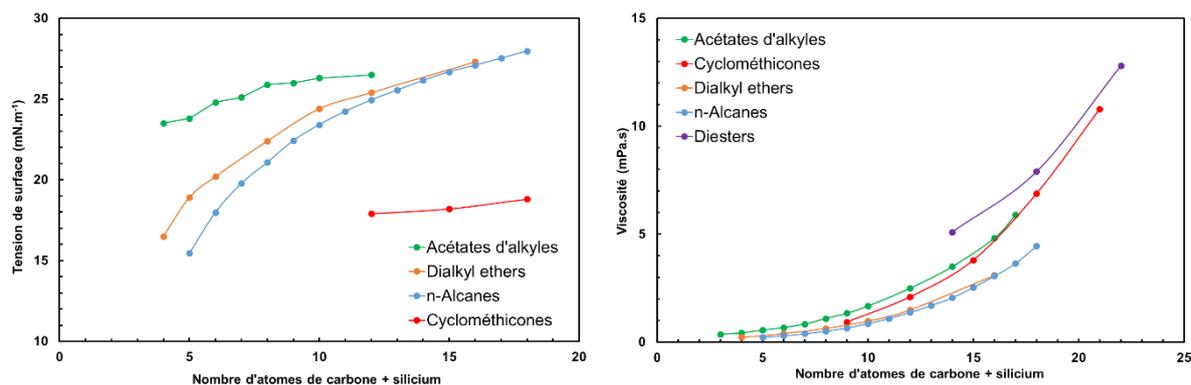


Figure 5.3 – Évolution de la tension superficielle σ (gauche) et de la viscosité μ (droite) de plusieurs séries d'huiles homologues : cyclométhicones, n-alcanes, acétates d'alkyle, diesters et dialkyl ethers.

Tableau 5.2 – Influence de divers paramètres structuraux sur l'odeur, la température d'ébullition T_{eb} , la tension de surface σ et la viscosité des huiles μ . L'huile de référence est le n-dodécane et les incréments indiqués correspondent aux variations constatées quand sa structure est modifiée.

Modification	Odeur	T_{eb} (°C)	σ (mN.m ⁻¹)	μ (mPa.s)
Référence —CH ₂ —CH ₂ —	Aucune	216	24,9	1,4
Homologation —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Aucune	+17	+0,7	+0,3
Ramification $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH—} \end{array}$	Aucune	-7	+0,2	-0,4
Cyclisation $\boxed{\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}}$	Aucune	+28	-3,4	-1,1
Ether —CH ₂ —O—CH ₂ —	+	+12	+0,5	+0,7
Ester —CH ₂ —C(=O)—O—CH ₂ —	++	+28	+1,2	+0,8
Alcool —CH ₂ —CH ₂ —OH	++	+45	+4,5	+12,1

Les figures et tableaux précédents montrent que les composés apolaires (alcanes) ou faiblement polaires (éthers et esters) et hautement ramifiés sont les structures les plus prometteuses. Ces deux dernières familles, légèrement polaires, présentent en outre l'avantage d'avoir une plus faible tension interfaciale avec la peau.

4. Génération et classification *in silico* des émoullients candidats

Pour générer rapidement et automatiquement un grand nombre d'émoullients candidats, une méthodologie *in silico* a été employée. Celle-ci a permis de concevoir virtuellement de nombreuses structures. Les propriétés physicochimiques pertinentes (température d'ébullition, tension de surface et viscosité) des nombreuses molécules candidates générées doivent alors être prédites pour faciliter la sélection des émoullients virtuels les plus

prometteurs. Les méthodes prédictives de type contribution de groupes ainsi que l'approche COSMO-RS s'étant révélées décevantes, nous avons développé nos propres modèles en ayant recours aux réseaux de neurones et aux graph machines, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI et le Laboratoire de Génie Chimique de l'ENSIACET. Ces méthodes, inspirées du mode de fonctionnement du cerveau humain, prédisent une propriété à partir de variables d'entrées, auxquelles sont appliquées des opérations mathématiques complexes. Dans notre étude, deux types de variables d'entrées ont été sélectionnés pour alimenter les modèles :

- Les σ -moments, descripteurs thermodynamiques issus de la théorie COSMO-RS¹⁴⁵
- La structure topologique des molécules exprimée par leur code SMILES

Ces modèles ont été optimisés à l'aide de bases d'apprentissage regroupant environ 300 liquides ayant des fonctions chimiques variées. Leurs capacités prédictives ont été comparées et validées sur un ensemble d'émollients cosmétiques commerciaux. L'approche utilisant les graph machines s'est révélée la plus performante pour prédire les températures d'ébullition, les tensions de surface et les viscosités avec des écarts type respectifs de 5 °C, 0,9 mN.m⁻¹ et 1,1 mPa.s.¹⁴⁶ Les propriétés physicochimiques de toutes les molécules générées virtuellement ont alors été prédites et l'utilisation des fonctions de désirabilité nous a permis de faire ressortir les candidats les plus prometteurs.

5. Synthèse *in vitro* et évaluation expérimentale des émollients prometteurs

Les brevets revendiquant les propriétés émollientes des monoesters dérivés des acides et alcools courants étant très nombreux, nous avons privilégié des structures peu ou pas couvertes, à savoir, les éthers de glycérol, les monoesters et les diesters dérivés d'alcools ramifiés biosourcés (l'alcool isoamylique, l'alcool *tert*-amylique et le 2-isopropyl-5-méthylhexan-1-ol représentés en Figure 5.4). Il faut noter que ce dernier alcool, obtenu à partir de l'alcool isoamylique par la réaction de Guerbet²⁷⁵, est particulièrement intéressant car il est très ramifié et n'a encore jamais été utilisé pour préparer des émollients.

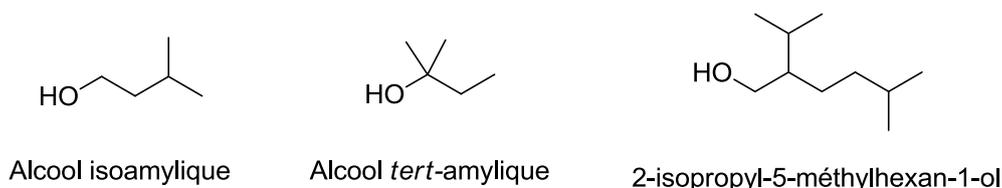


Figure 5.4 – Structures chimiques des trois alcools biosourcés utilisés comme matières premières pour la synthèse d'émollients candidats.

Les molécules candidates les plus prometteuses ont été préparées *in vitro* selon des voies de synthèse classiques. Les émollients obtenus ont été caractérisés expérimentalement par mesure de leur température d'ébullition, leur tension de surface, leur viscosité ainsi que leur angle de contact et leur indice d'étalement sur deux supports modèles de la peau humaine, le PMMA et les Vitro-Skin®. Les tensions de surface mesurées pour les éthers de glycérol *tert*-butylés ($\sigma = 22 - 24$ mN.m⁻¹) se sont révélées notablement plus basses que celles prédites ($\sigma = 26 - 27$ mN.m⁻¹). Cette divergence résulte probablement de la présence des groupes *tert*-butyles très encombrants, qui écrantent les atomes d'oxygène et rendent les molécules globalement apolaires de façon un peu analogue aux groupes Si(CH₃)₂ des silicones qui masquent les chaînes polaires polysiloxanes -[Si-O]_n-. Les diesters apparaissent également intéressants au regard de leur aptitude à s'étaler. La plupart de ces composés, dont

les températures d'ébullition sont comprises entre 200 et 350 °C, se sont cependant avérés odorants. Bien que l'odeur d'une molécule soit une propriété difficile à prédire, nos analyses olfactives nous ont amenés à conclure que, pour des molécules oxygénées, il faut un minimum de 17 atomes de carbone pour que la molécule soit pratiquement inodore (Figure 5.2). Sur la base de ce constat et des valeurs physicochimiques (T_{eb} , σ , μ) prédites par nos modèles, nous avons préparé l'octanoate du nouvel alcool de Guerbet en iC10 développé actuellement chez Oleon. Comme espéré, cet octanoate d'iC10 présente des propriétés physicochimiques satisfaisantes et une intensité olfactive acceptable (voir Tableau 5.1). Ces résultats justifient que l'étude de ce composé en termes de sensorialité tactile, biodégradation, toxicité et compétitivité économique soit poursuivie. De même, il serait utile de préparer d'autres monoesters à partir du même alcool et d'acides légèrement plus courts et/ou plus ramifiés pour diminuer la température d'ébullition et accroître ainsi le caractère évanescent, sans accentuer l'intensité olfactive.

Pour résumer nos résultats et comparer nos meilleurs émoullients à ceux du marché, nous avons positionné dans un plan tension de surface / température d'ébullition (Figure 5.5), les éthers de glycérol [t4;0;4] (N° 4) et [t4;0;t4] (N° 5), les diesters diisoamyl adipate (N° 23) et diisoamyl 2-méthylglutarate (N° 24), ainsi que l'octanoate d'iC10 (N° 20), aux côtés des émoullients benchmarks.

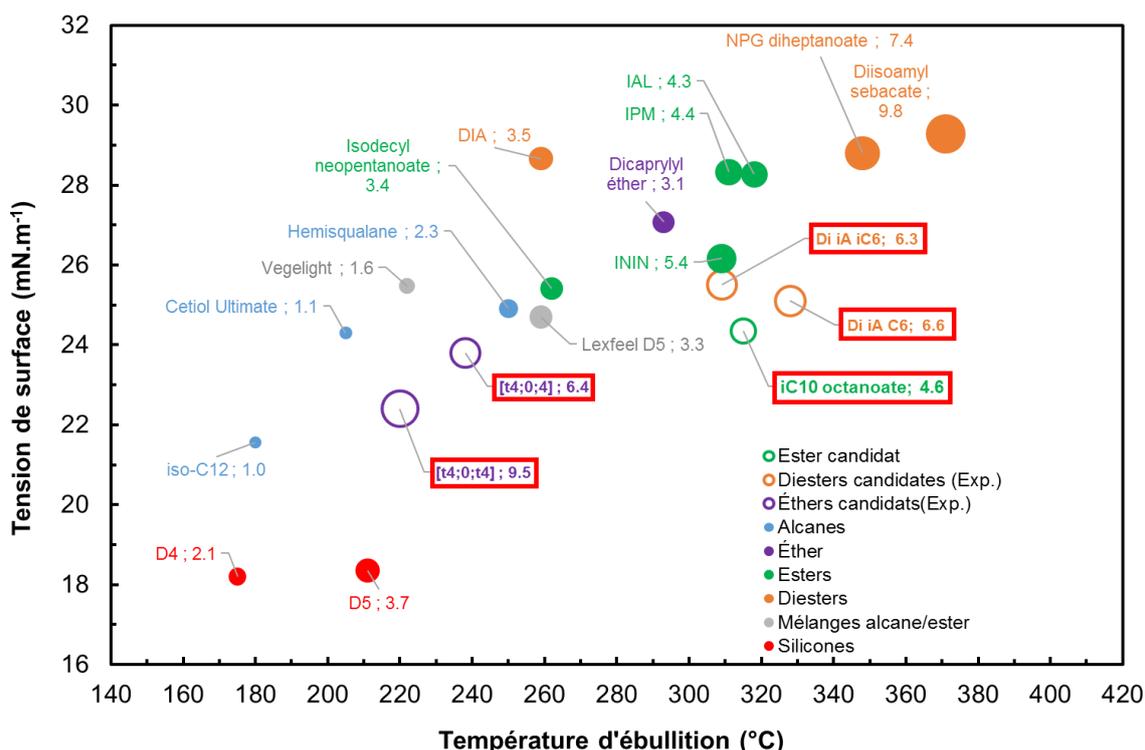


Figure 5.5 – Positionnement des meilleurs émoullissants synthétisés pendant la thèse (encadrés en rouge), selon leur température d'ébullition, tension de surface et viscosité (taille des points) et comparaison à quelques émoullissants commerciaux benchmarks.

6. Synergies obtenues par mélange d'une huile apolaire avec une huile polaire

Comme le montre la Figure 5.5, aucun des émouillants carbonés développés au cours de la thèse ou disponible commercialement n'atteint les performances globales de la cyclométhicone D5 en termes d'évanescence ($T_{eb} = 211 \text{ °C}$), de faible tension de surface ($\sigma = 18,4 \text{ mN.m}^{-1}$), de faible viscosité ($\mu = 3,7 \text{ mPa.s}$) et d'absence d'odeur. Cependant, chaque famille d'huiles présente ses avantages : les alcanes en C12 sont volatils, inodores et peu visqueux (1 mPa.s) tandis que les esters s'étalent facilement et sont plus biodégradables. Nous avons donc examiné la possibilité d'obtenir des synergies intéressantes en mélangeant ces deux types d'huiles à différents ratios, pour identifier les meilleures proportions. Les effets de mélange sont limités pour la viscosité et pour la tension de surface, en revanche un fort effet synergique sur la surface d'étalement est observé. Les propriétés d'étalement ont été améliorées en mélangeant une huile polaire (typiquement un ester) et une huile apolaire (un alcane). Ce phénomène de synergie a déjà été revendiqué, sans explication, par la société Inolex en 2016²¹⁸, sur le seul cas d'un mélange de deux composés pétro-sourcés, le neopentyl glycol diheptanoate (65 %) et l'isododécane (35 %). Nous avons montré que le phénomène de synergie était plus général et se produisait également avec des esters et alcanes agro-sourcés. Ainsi, le mélange hémisqualane / diisoamyl-2-méthylglutarate (N° 24) présente une aptitude à l'étalement sur le PMMA, et donc probablement sur la peau, bien meilleure que chacun des constituants pris séparément. Cet effet a été interprété sur la base d'une ségrégation partielle de deux constituants du mélange au niveau des interfaces : l'alcane se localiserait préférentiellement à l'interface liquide/air pour diminuer la tension de surface tandis que l'ester se concentrerait à l'interface liquide/PMMA pour diminuer la tension interfaciale. Il en résulterait un coefficient d'étalement S plus élevé ($S = \sigma_s - \sigma_L - \sigma_{SL}$), comme le montre de façon schématique la Figure 5.6.

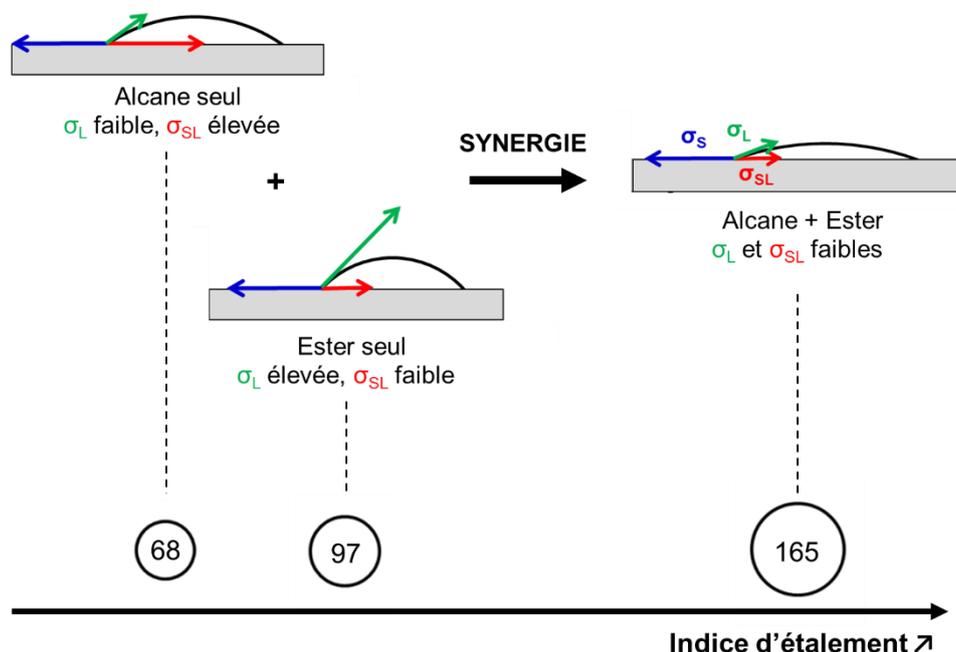


Figure 5.6 – Représentation schématique de l'équation d'Young régissant l'équilibre des forces s'exerçant au point triple lorsque des gouttes de 3 liquides (alcane, alcane + ester, ester) sont déposées sur une surface solide légèrement polaire telle que le PMMA ou la peau. L'énergie de surface du solide σ_s étant fixe, l'étalement de la goutte est favorisé lorsque la tension de surface du liquide σ_L et la tension interfaciale solide/liquide σ_{SL} sont toutes deux faibles. Les indices d'étalement indiqués correspondent aux valeurs mesurées après 1 minute sur le PMMA pour l'isododécane, le neopentyl glycol diheptanoate et le mélange commercial Lexfeel D5.

Bibliographie

- (1) Loubat-Bouleuc, N. Les Esters En Cosmétologie : Généralités et Fonctionnalités. *Oléagineux, Corps gras, Lipides* **2004**, 11 (6), 454–456.
<https://doi.org/10.1051/ocl.2004.0454>.
- (2) Lodén, M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *American journal of clinical dermatology* **2003**, 4 (11), 771–788.
- (3) Wang, D.-G.; Norwood, W.; Alaei, M.; Byer, J. D.; Brimble, S. Review of Recent Advances in Research on the Toxicity, Detection, Occurrence and Fate of Cyclic Volatile Methyl Siloxanes in the Environment. *Chemosphere* **2013**, 93 (5), 711–725.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.041>.
- (4) Ineris. Restriction concernant le D4 et D5 dans les cosmétiques à rincer
<https://reach-info.ineris.fr>.
- (5) ECHA. Annex XVII to REACH - Conditions of Restriction. **2018**.
- (6) Règlement (UE) 2018/ 35 de la commission du 10 janvier 2018. Journal officiel de l'Union européenne 2018.
- (7) Mavon, A. La Peau, Physico-Chimie d'une Surface Vivante. In *Formulation et Modifications de Surface*; EDP Sciences, **2000**; Vol. 8.
- (8) Plainfosse, H.; Burger, P.; Michel, T.; Landreau, A.; Fernandez, X. Actifs Cosmétiques Pour La Réparation Cutanée; Ed. Techniques Ingénieur, **2017**.
- (9) Derler, S.; Gerhardt, L.-C. Tribology of Skin: Review and Analysis of Experimental Results for the Friction Coefficient of Human Skin. *Tribology Letters* **2012**, 45 (1), 1–27.
<https://doi.org/10.1007/s11249-011-9854-y>.
- (10) Agache, P.; Humbert, P. *Measuring the Skin*; Springer Berlin Heidelberg, **2004**.
- (11) Elias, P. M. Epidermal Lipids, Barrier Function, and Desquamation. **1983**, 80, 44–49.
- (12) Zahouani, H. Tribologie de La Surface Cutanée. In *Formulation cosmétique. Matières premières, concepts et procédés innovants*; EDP Sciences, **2005**.
- (13) Miyahara, R. Emollients. In *Cosmetic Science and Technology*; Elsevier, **2017**; pp 245–253. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802005-0.00016-1>.
- (14) Savary, G.; Grisel, M.; Picard, C. Impact of Emollients on the Spreading Properties of Cosmetic Products: A Combined Sensory and Instrumental Characterization. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2013**, 102, 371–378.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.07.028>.
- (15) Elkhyat, A.; Fanian, F.; Mac-Mary, S.; Guichard, A.; Lihoreau, T.; Jeudy, A.; Humbert, P. Skin Wettability and Friction. In *Handbook of Cosmetic Science and Technology*; CRC Press, **2014**.
- (16) El-shimi, A.; Goddard, E. . Wettability of Some Low Energy Surfaces. I. Air/Liquid/Solid Interface. *Journal of Colloid and Interface Science* **1974**, 48 (2), 242–248.
[https://doi.org/10.1016/0021-9797\(74\)90158-1](https://doi.org/10.1016/0021-9797(74)90158-1).
- (17) Mavon, A.; Zahouani, H.; Redoules, D.; Agache, P.; Gall, Y.; Humbert, P. Sebum and Stratum Corneum Lipids Increase Human Skin Surface Free Energy as Determined from Contact Angle Measurements: A Study on Two Anatomical Sites. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* **1997**, 8 (3), 147–155.
- (18) Thomsen, F. Surface Free Energy of Skin. Kruss GmbH **2006**.
- (19) Elkhyat, A.; Agache, P.; Zahouani, H.; Humbert, P. A New Method to Measure in Vivo Human Skin Hydrophobia. *International Journal of Cosmetic Science* **2001**, 23 (6), 347–352. <https://doi.org/10.1046/j.0412-5463.2001.00108.x>.
- (20) Rosenberg, A.; Williams, R.; Cohen, G. Interaction Forces Involved in Wetting of Human Skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1973**, 62 (6), 920–922.
<https://doi.org/10.1002/jps.2600620612>.
- (21) Maillard-Salin, D. Physical Evaluation of a New Patch Made of a Progestomimetic in a Silicone Matrix. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, 199 (1), 29–38.

- [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00357-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00357-4).
- (22) Owens, D. K.; Wendt, R. C. Estimation of the Surface Free Energy of Polymers. *Journal of Applied Polymer Science* **1969**, *13* (8), 1741–1747. <https://doi.org/10.1002/app.1969.070130815>.
- (23) KRÜSS GmbH. So You Want to Measure Surface Energy? **1999**.
- (24) Zisman, W. A. Relation of the Equilibrium Contact Angle to Liquid and Solid Constitution. In *Contact Angle, Wettability, and Adhesion*; Fowkes, F. M., Ed.; American Chemical Society: Washington D.C., **1964**; Vol. 43, pp 1–51. <https://doi.org/10.1021/ba-1964-0043.ch001>.
- (25) Schott, H. Contact Angles and Wettability of Human Skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1971**, *60* (12), 1893–1895. <https://doi.org/10.1002/jps.2600601233>.
- (26) Ginn, M. .; Noyes, C. .; Jungermann, E. The Contact Angle of Water on Viable Human Skin. *Journal of Colloid and Interface Science* **1968**, *26* (2), 146–151. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(68\)90306-8](https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90306-8).
- (27) Halim, A.; Khoo, T.; Shah, J. Y. Biologic and Synthetic Skin Substitutes: An Overview. *Indian Journal of Plastic Surgery* **2010**, *43* (3), 23. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.70712>.
- (28) Balasubramani, M.; Kumar, T. R.; Babu, M. Skin Substitutes: A Review. *Burns* **2001**, *27* (5), 534–544. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(01\)00018-3](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(01)00018-3).
- (29) Douguet, M.; Picard, C.; Savary, G.; Merlaud, F.; Loubat-bouleuc, N.; Grisel, M. Spreading Properties of Cosmetic Emollients: Use of Synthetic Skin Surface to Elucidate Structural Effect. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2017**, *154*, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.028>.
- (30) Hughes, K. J.; Lvovich, V. F.; Woo, J.; Moran, B.; Soares, A.; Truong, M. H. T. Novel Methods for Emollient Characterization. *Soap Perfumery and Cosmetics* **2006**, *1*, 19–26.
- (31) Mentel, M.; Wiechers, S.; Howe, A.; Biehl, P. Senses- A Scientific Tool for the Selection of The Right Emollient **2014**, 6.
- (32) Dederen, J. C.; Chavan, B.; Rawlings, A. V. Emollients Are More than Sensory Ingredients: The Case of Isostearyl Isostearate. *International Journal of Cosmetic Science* **2012**, *34* (6), 502–510. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00744.x>.
- (33) Stéarinerie Dubois. Fiche technique DUB ININ. March **2014**.
- (34) Levi, K.; Kwan, A.; Rhines, A. S.; Gorcea, M.; Moore, D. J.; Dauskardt, R. H. Emollient Molecule Effects on the Drying Stresses in Human Stratum Corneum: Emollient Effects on the Drying Stress in Stratum Corneum. *British Journal of Dermatology* **2010**, *163* (4), 695–703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09937.x>.
- (35) Rawlings, A. V.; Lombard, K. J. A Review on the Extensive Skin Benefits of Mineral Oil. *International Journal of Cosmetic Science* **2012**, *34* (6), 511–518. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00752.x>.
- (36) BIRON, M. *Silicones Ou Siloxanes - Structure et Propriétés*; Ed. Techniques Ingénieur, **2007**.
- (37) BIRON, M. *Silicones Ou Siloxanes - Applications*; Ed. Techniques Ingénieur, **2007**.
- (38) Carette, L.; Pouchol, J.-M. *Silicones*; Ed. Techniques Ingénieur, **1995**.
- (39) Laubie, B.; Germain, P. *Fin de Vie Des Silicones*; Ed. Techniques Ingénieur, **2013**.
- (40) Berthiaume, M. D. Silicones in Cosmetics. In *Principles of Polymer Science and Technology in Cosmetics and Personal Care*; Marcel Dekker, Inc, **1999**; Vol. 22.
- (41) Van Reeth, I. Silicones - A Key Ingredient in Cosmetic and Toiletry Formulations. In *Handbook of cosmetic science and technology*; CRC Press, **2014**; Vol. 4, pp 321–329.
- (42) Alander, J. T. Chemical and Physical Properties of Emollients. In *Treatment of Dry Skin Syndrome*; Lodén, M., Maibach, H. I., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2012**; pp 399–417. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27606-4_26.
- (43) Anneken, D. J.; Both, S.; Christoph, R.; Fieg, G.; Steinberner, U.; Westfechtel, A. Fatty Acids. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2006**. https://doi.org/10.1002/14356007.a10_245.pub2.

- (44) Thomas, A.; Matthäus, B.; Fiebig, H.-J. Fats and Fatty Oils. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2015**; pp 1–84. https://doi.org/10.1002/14356007.a10_173.pub2.
- (45) Duprat-de-Paule, S.; Guilbot, J.; Roso, A.; Cambos, S.; Pierre, A. Augmented Bio-Based Lipids for Cosmetics. *OCL* **2018**, *25* (5), D503. <https://doi.org/10.1051/oc/2018036>.
- (46) Stamatias, G. N. Mineral Oil in Skin Care: Safety Profile. In *Lipids and Skin Health*; Springer New York, **2015**; pp 291–299.
- (47) McPhee, D.; Pin, A.; Kizer, L.; Perelman, L. Deriving Renewable Squalane from Sugarcane. *Cosmetics & Toiletries* **2014**, *129* (6).
- (48) Amyris. Neossance Hemisqualane - Sugarcane-Derived Sustainable Alternative to Silicones, **2015**.
- (49) Kunze, D. M. Synthetic Isoparaffins as Silicone Replacements. 30.
- (50) O'Lenick, A. J. Guerbet Chemistry. *Journal of Surfactants and Detergents* **2001**, *4* (3), 311–315. <https://doi.org/10.1007/s11743-001-0185-1>.
- (51) BASF Personal Care and Nutrition GmbH. BASF Emollients - Choosing the Right Emollient. March **2017**.
- (52) Chao, C.; Génot, C.; Rodriguez, C.; Magniez, H.; Lacourt, S.; Fievez, A.; Len, C.; Pezron, I.; Luart, D.; van Hecke, E. Emollients for Cosmetic Formulations: Towards Relationships between Physico-Chemical Properties and Sensory Perceptions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2018**, *536*, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.07.025>.
- (53) De Gennes, P.-G.; Brochard-Wyart, F.; Quéré, D. *Capillarity and Wetting Phenomena*; Springer New York: New York, NY, **2004**. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-21656-0>.
- (54) Quéré, D. *Lois Du Mouillage et de l'imprégnation*; Ed. Techniques Ingénieur, 2003.
- (55) Fowkes, F. M. Attractive Forces at the Interface. *Industrial & Engineering Chemistry* **1964**, *56* (12), 40–52. <https://doi.org/10.1021/ie50660a008>.
- (56) Kwok, D. Y.; Li, D.; Neumann, A. W. Fowkes' Surface Tension Component Approach Revisited. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1994**, *89* (2–3), 181–191. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(94\)80117-7](https://doi.org/10.1016/0927-7757(94)80117-7).
- (57) Zeidler, U.; Henkel, K. Über das Spreiten von Lipiden auf der Haut. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **1985**, *87* (10), 403–408. <https://doi.org/10.1002/lipi.19850871009>.
- (58) Chao, C. Étude des propriétés émoullientes de biomolécules commerciales et synthétisées en vue de la substitution du décaméthylcyclopentasiloxane (D5), Université Technologique de Compiègne: Compiègne, **2017**.
- (59) Parente, M. E.; Gambaro, A.; Solana, G. Study of Sensory Properties of Emollients Used in Cosmetics and Their Correlation with Physicochemical Properties. *International Journal of Cosmetic Science* **2005**, *27* (6), 354–354. https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2005.00289_3.x.
- (60) Gorcea, M.; Laura, D. Evaluating the Physico-Chemical Properties of Emollient Esters. *Cosmetics & Toiletries* **2010**, *125* (12), 26–31.
- (61) Parente, M. E.; Gambaro, A.; Ares, G. Sensory Characterization of Emollients. *Journal of sensory studies* **2008**, *23* (2), 149–161.
- (62) Parente, M. E.; Gambaro, A.; Solana, G. Study of Sensory Properties of Emollients and Their Physico-Chemical Properties. *Journal of Cosmetic Science* **2005**, *56*, 175–182.
- (63) Pense-Lheritier, A.-M. *Evaluation Sensorielle et Produits Cosmétiques*; Ed. Techniques Ingénieur, **2016**.
- (64) Pensé-Lhéritier, A.-M. L'analyse sensorielle et l'univers cosmétique. *L'actualité chimique* **2008**, No. 323–324, 3.
- (65) Pensé-Lhéritier, A.-M. Évaluation sensorielle et formulation. *Techniques de l'Ingénieur* **2014**, 18.
- (66) Chastrette, M. Classification of Odors and Structure–Odor Relationships. In *Olfaction, Taste, and Cognition*; Rouby, C., Schaal, B., Dubois, D., Gervais, R., Holley, A., Eds.;

- Cambridge University Press: Cambridge, **2002**; pp 100–116.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511546389.012>.
- (67) Sell, C. S. On the Unpredictability of Odor. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (38), 6254–6261. <https://doi.org/10.1002/anie.200600782>.
- (68) Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X. De la molécule à l'odeur. *L'actualité chimique*. **2005**, pp 29–40.
- (69) Weyerstahl, P. Odor and Structure. *Journal fur Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1994**, *336* (2), 95–109. <https://doi.org/10.1002/prac.19943360202>.
- (70) Turin, L. Structure-Odor Relations: A Modern Perspective **2003**, 35.
- (71) Keller, A.; Gerkin, R. C.; Guan, Y.; Dhurandhar, A.; Turu, G.; Szalai, B.; Mainland, J. D.; Ihara, Y.; Yu, C. W.; Wolfinger, R.; et al. Predicting Human Olfactory Perception from Chemical Features of Odor Molecules. *Science* **2017**, *355* (6327), 820–826. <https://doi.org/10.1126/science.aal2014>.
- (72) Mackay, D.; Bobra, A.; Chan, D. W.; Shiu, W. Y. Vapor-Pressure Correlations for Low-Volatility Environmental Chemicals. *Environmental Science & Technology* **1982**, *16* (10), 645–649. <https://doi.org/10.1021/es00104a004>.
- (73) Danish Ministry of the Environment. Siloxanes (D3, D4, D5, D6, HDMS) - Evaluation of Health Hazards and Proposal of a Health-Based Quality Criterion for Ambient Air. The Danish Environmental Protection Agency **2014**.
- (74) Pensé-Lhéritier, A.-M. Évaluation Sensorielle et Produits Cosmétiques. *Techniques de l'Ingénieur* **2016**.
- (75) Menini, A.; Lagostena, L.; Boccaccio, A. Olfaction: From Odorant Molecules to the Olfactory Cortex. *Physiology* **2004**, *19* (3), 101–104. <https://doi.org/10.1152/nips.1507.2003>.
- (76) Neuhaus, E. M.; Hatt, H. Mimicking the Olfactory System for the Classification of Chemical Data. *Trends in Biotechnology* **2008**, *26* (7), 347–349. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.03.009>.
- (77) Firestein, S. How the Olfactory System Makes Sense of Scents. *Nature* **2001**, *413* (6852), 211–218. <https://doi.org/10.1038/35093026>.
- (78) Boelens, H. Structure-Activity Relationships in Chemoreception by Human Olfaction. *TIPS* **1983**, 421–426.
- (79) Yaws, C. L. *Yaws' Handbook of Thermodynamic and Physical Properties of Chemical Compounds*; McGraw-Hill, **2003**.
- (80) Stern, P.; Valentova, H.; Pokorny, J. Relations between Rheological and Sensory Characteristics of Cosmetic Emulsions. *SÖFW* **1997**, *123*, 445–448.
- (81) Stern, P.; Valentova, H.; Pokorny, J. Rheological and Textural Characteristics of Skin Lotions. *SÖFW* **2002**, *128*, 34–37.
- (82) Eudier, F.; Hirel, D.; Grisel, M.; Picard, C.; Savary, G. Prediction of Residual Film Perception of Cosmetic Products Using an Instrumental Method and Non-Biological Surfaces: The Example of Stickiness after Skin Application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2019**, *174*, 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.10.062>.
- (83) Goldemberg, R. L.; De la Rosa, C. P. Correlation of Skin Feel of Emollients to Their Chemical Structure. *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1971**, *22* (Copyright (C) 2017 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 635–654.
- (84) Jasper, J. J. The Surface Tension of Pure Liquid Compounds. *Journal of physical and chemical reference data* **1972**, *1* (4), 841–1010.
- (85) Le Neindre, B. Tensions superficielles des composés organiques. *Techniques de l'ingénieur*, **1993**; Vol. K477, pp 1–40.
- (86) Yaws, C. L. *Chemical Properties Handbook: Physical, Thermodynamic, Environmental, Transport, Safety, and Health Related Properties for Organic and Inorganic Chemicals*; McGraw-Hill handbooks; McGraw-Hill: New York, **1999**.
- (87) Wohlfarth, C.; Wohlfarth, B.; Landolt, H.; Börnstein, R.; Martienssen, W.; Madelung, O. *Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology:: New Series. Group 4 Vol. 16: Physical Chemistry Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixtures*; Springer: Berlin, **1997**.

- (88) Haynes, W. M. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 92 ed.; **2011**.
- (89) Huntsman Corporation. JEFFSOL Alkylene Carbonates, Comparative Solvents Data. The Woodlands, Texas **1999**.
- (90) The Dow Chemical Company. Dow Oxygenated Solvents.
- (91) Dodgson, K.; Bannister, D. J.; Semlyen, J. A. Studies of Cyclic and Linear Poly (Dimethyl Siloxanes). 4. Bulk Viscosities. *Polymer* **1980**, *21* (6), 663–667.
- (92) Kaelble, D. H.; Cirlin, E. H. Dispersion and Polar Contributions to Surface Tension of Poly(Methylene Oxide) and Na-Treated Polytetrafluoroethylene. *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics* **1971**, *9* (2), 363–368.
<https://doi.org/10.1002/pol.1971.160090210>.
- (93) Official Extract of PBT Information for D5.
- (94) Official Extract of PBT Information for D4.
- (95) Fraser, T. R. On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action with Special Reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases Derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia and Nicotia. *J. Anat. Physiol.* **1868**, *2*, 224–242.
- (96) Fayet, G. Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques. Chimie Informatique et Théorique, UPMC: Paris, **2010**.
- (97) Nieto-Draghi, C.; Fayet, G.; Creton, B.; Rozanska, X.; Rotureau, P.; de Hemptinne, J.-C.; Ungerer, P.; Rousseau, B.; Adamo, C. A General Guidebook for the Theoretical Prediction of Physicochemical Properties of Chemicals for Regulatory Purposes. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (24), 13093–13164.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00215>.
- (98) Geladi, P.; Kowalski, B. R. Partial Least-Squares Regression: A Tutorial. *Analytica Chimica Acta* **1986**, *185*, 1–17. [https://doi.org/10.1016/0003-2670\(86\)80028-9](https://doi.org/10.1016/0003-2670(86)80028-9).
- (99) Gasteiger, J.; Zupan, J. Neural Networks in Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32* (4), 503–527.
<https://doi.org/10.1002/anie.199305031>.
- (100) Tetko, I. V.; Villa, A. E. P.; Livingstone, D. J. Neural Network Studies. 2. Variable Selection. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1996**, *36* (4), 794–803. <https://doi.org/10.1021/ci950204c>.
- (101) Duprat, A. F.; Huynh, T.; Dreyfus, G. Toward a Principled Methodology for Neural Network Design and Performance Evaluation in QSAR. Application to the Prediction of LogP. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1998**, *38* (4), 586–594.
<https://doi.org/10.1021/ci980042v>.
- (102) Katritzky, A. R.; Kuanar, M.; Slavov, S.; Hall, C. D.; Karelson, M.; Kahn, I.; Dobchev, D. A. Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (10), 5714–5789.
<https://doi.org/10.1021/cr900238d>.
- (103) Dearden, J. C.; Rotureau, P.; Fayet, G. QSPR Prediction of Physico-Chemical Properties for REACH. *SAR and QSAR in Environmental Research* **2013**, *24* (4), 279–318. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2013.773372>.
- (104) Stanton, D. T.; Jurs, P. C. Computer-Assisted Study of the Relationship between Molecular Structure and Surface Tension of Organic Compounds. *Journal of chemical information and computer sciences* **1992**, *32* (1), 109–115.
- (105) Kauffman, G. W.; Jurs, P. C. Prediction of Surface Tension, Viscosity, and Thermal Conductivity for Common Organic Solvents Using Quantitative Structure- Property Relationships. *Journal of chemical information and computer sciences* **2001**, *41* (2), 408–418.
- (106) Delgado, E. J.; Diaz, G. A. A Molecular Structure Based Model for Predicting Surface Tension of Organic Compounds. *SAR and QSAR in Environmental Research* **2006**, *17* (5), 483–496. <https://doi.org/10.1080/10629360600933913>.
- (107) Suzuki, T.; Ohtaguchi, K.; Koide, K. Computer-Assisted Approach to Develop a New Prediction Method of Liquid Viscosity of Organic Compounds. *Computers & chemical*

- engineering* **1996**, *20* (2), 161–173.
- (108) Suzuki, T.; Ebert, R.-U.; Schüürmann, G. Development of Both Linear and Nonlinear Methods to Predict the Liquid Viscosity at 20 C of Organic Compounds. *Journal of chemical information and computer sciences* **1997**, *37* (6), 1122–1128.
- (109) Katritzky, A. R.; Chen, K.; Wang, Y.; Karelson, M.; Lucic, B.; Trinajstic, N.; Suzuki, T.; Schueuermann, G. Prediction of Liquid Viscosity for Organic Compounds by a Quantitative Structure-Property Relationship. *Journal of physical organic chemistry* **2000**, *13* (1), 80–86.
- (110) Lučić, B.; Bašić, I.; Nadramija, D.; Miličević, A.; Trinajstić, N.; Suzuki, T.; Petrukhin, R.; Karelson, M.; Katritzky, A. Correlation of Liquid Viscosity with Molecular Structure for Organic Compounds Using Different Variable Selection Methods. *Arkivoc* **2002**, *4*, 45–59.
- (111) Wessel, M. D.; Jurs, P. C. Prediction of Normal Boiling Points for a Diverse Set of Industrially Important Organic Compounds from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Modeling* **1995**, *35* (5), 841–850. <https://doi.org/10.1021/ci00027a008>.
- (112) Katritzky, A. R.; Mu, L.; Lobanov, V. S.; Karelson, M. Correlation of Boiling Points with Molecular Structure. 1. A Training Set of 298 Diverse Organics and a Test Set of 9 Simple Inorganics. *The Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100* (24), 10400–10407. <https://doi.org/10.1021/jp953224q>.
- (113) Hall, L. H.; Story, C. T. Boiling Point and Critical Temperature of a Heterogeneous Data Set: QSAR with Atom Type Electrotopological State Indices Using Artificial Neural Networks †. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1996**, *36* (5), 1004–1014. <https://doi.org/10.1021/ci960375x>.
- (114) Sola, D.; Ferri, A.; Banchemo, M.; Manna, L.; Sicardi, S. QSPR Prediction of N-Boiling Point and Critical Properties of Organic Compounds and Comparison with a Group-Contribution Method. *Fluid Phase Equilibria* **2008**, *263* (1), 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2007.09.022>.
- (115) Marrero, J.; Gani, R. Group-Contribution Based Estimation of Pure Component Properties. *Fluid Phase Equilibria* **2001**, *183–184*, 183–208. [https://doi.org/10.1016/S0378-3812\(01\)00431-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3812(01)00431-9).
- (116) Constantinou, L.; Gani, R. New Group Contribution Method for Estimating Properties of Pure Compounds. *AIChE Journal* **1994**, *40* (10), 1697–1710.
- (117) Joback, K. G.; Reid, R. C. Estimation of Pure Components Properties from Group Contributions. *Chemical Engineering Communications* **1987**, *57* (1–6), 233–243. <https://doi.org/10.1080/00986448708960487>.
- (118) Conte, E.; Martinho, A.; Matos, H. A.; Gani, R. Combined Group-Contribution and Atom Connectivity Index-Based Methods for Estimation of Surface Tension and Viscosity. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2008**, *47* (20), 7940–7954. <https://doi.org/10.1021/ie071572w>.
- (119) Gani, R.; Harper, P. M.; Hostrup, M. Automatic Creation of Missing Groups through Connectivity Index for Pure-Component Property Prediction. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2005**, *44* (18), 7262–7269. <https://doi.org/10.1021/ie0501881>.
- (120) Hukkerikar, A. S.; Sarup, B.; Ten Kate, A.; Abildskov, J.; Sin, G.; Gani, R. Group-Contribution+ (GC+) Based Estimation of Properties of Pure Components: Improved Property Estimation and Uncertainty Analysis. *Fluid Phase Equilibria* **2012**, *321*, 25–43. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.02.010>.
- (121) Brock, J. R.; Bird, R. B. Surface Tension and the Principle of Corresponding States. *AIChE Journal* **1955**, *1* (2), 174–177.
- (122) Poling, B. E.; Prausnitz, J. M.; O'Connell, J. P. *The Properties of Gases and Liquids*. McGraw-Hill **2001**.
- (123) Curl, R. F.; Pitzer, K. Volumetric and Thermodynamic Properties of Fluids—Enthalpy, Free Energy, and Entropy. *Industrial & Engineering Chemistry* **1958**, *50* (2), 265–274.
- (124) Pitzer, K. S. *Thermodynamics*, New York, McGraw-Hill.; **1995**.
- (125) Egemen, E.; Nirmalakhandan, N.; Trevizo, C. Predicting Surface Tension of Liquid

- Organic Solvents. *Environmental Science & Technology* **2000**, *34* (12), 2596–2600. <https://doi.org/10.1021/es991284u>.
- (126) Zuo, Y.-X.; Stenby, E. H. Corresponding-States and Parachor Models for the Calculation of Interfacial Tensions. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* **1997**, *75* (6), 1130–1137.
- (127) Escobedo, J.; Mansoori, G. A. Surface Tension Prediction for Pure Fluids. *AIChE Journal* **1996**, *42* (5), 1425–1433.
- (128) Li, P.; Ma, P.-S.; Dai, J.-G.; Cao, W. Estimations of Surface Tensions at Different Temperatures by a Corresponding-States Group-Contribution Method. *Fluid phase equilibria* **1996**, *118* (1), 13–26.
- (129) Sastri, S. R. S.; Rao, K. K. A New Group Contribution Method for Predicting Viscosity of Organic Liquids. *The Chemical Engineering Journal* **1992**, *50* (1), 9–25.
- (130) Klamt, A. *COSMO-RS: From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design*, 1. ed.; Elsevier: Amsterdam, **2005**.
- (131) Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, No. 5, 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
- (132) Klamt, A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (7), 2224–2235. <https://doi.org/10.1021/j100007a062>.
- (133) Klamt, A.; Eckert, F.; Hornig, M. COSMO-RS: A Novel View to Physiological Solvation and Partition Questions. *J. of Comput.-Aided Mol. Des.* **2001**, *15*, 355–365. <https://doi.org/10.1023/A:1011111506388>.
- (134) Andersson, M. P.; Bennetzen, M. V.; Klamt, A.; Stipp, S. L. S. First-Principles Prediction of Liquid/Liquid Interfacial Tension. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2014**, *10* (8), 3401–3408. <https://doi.org/10.1021/ct500266z>.
- (135) Gaudin, T. Exploring Direct Prediction of Surface Tension from COSMO-RS Theory. *Chemical Physics Letters* **2018**, *706*, 308–310. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.06.036>.
- (136) *Neural Networks: Methodology and Applications*; Dreyfus, G., Ed.; Springer: Berlin; New York, **2005**.
- (137) Goulon, A.; Picot, T.; Duprat, A.; Dreyfus, G. Predicting Activities without Computing Descriptors: Graph Machines for QSAR. *SAR and QSAR in Environmental Research* **2007**, *18* (1–2), 141–153. <https://doi.org/10.1080/10629360601054313>.
- (138) Goulon-Sigwalt-Abram, A. Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments, UPMC: Paris, **2008**.
- (139) Suzuki, T.; Ebert, R.-U.; Schüürmann, G. Application of Neural Networks to Modeling and Estimating Temperature-Dependent Liquid Viscosity of Organic Compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2001**, *41* (3), 776–790. <https://doi.org/10.1021/ci000154y>.
- (140) Nashawi, I. S.; Elgibaly, A. A. Prediction of Liquid Viscosity of Pure Organic Compounds via Artificial Neural Networks. *Petroleum Science and Technology* **1999**, *17* (9–10), 1107–1144. <https://doi.org/10.1080/10916469908949768>.
- (141) Kondor, A.; Járvas, G.; Kontos, J.; Dallos, A. Temperature Dependent Surface Tension Estimation Using COSMO-RS Sigma Moments. *Chemical Engineering Research and Design* **2014**, *92* (12), 2867–2872. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.06.021>.
- (142) Heintz, J.; Belaud, J.-P.; Pandya, N.; Teles Dos Santos, M.; Gerbaud, V. Computer Aided Product Design Tool for Sustainable Product Development. *Computers & Chemical Engineering* **2014**, *71*, 362–376. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.09.009>.
- (143) Constantinescu, D.; Klamt, A.; Geană, D. Vapor–Liquid Equilibrium Prediction at High Pressures Using Activity Coefficients at Infinite Dilution from COSMO-Type Methods. *Fluid Phase Equilibria* **2005**, *231* (2), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2005.01.014>.
- (144) COSMOlogic GmbH, F. COSMOthermX - A Graphical User Interface to the

- COSMOtherm Program - Users Guide, Version C30_1501. Leverkusen **2015**.
- (145) Lukowicz, T.; Benazzouz, A.; Nardello-Rataj, V.; Aubry, J.-M. Rationalization and Prediction of the Equivalent Alkane Carbon Number (EACN) of Polar Hydrocarbon Oils with COSMO-RS σ -Moments. *Langmuir* **2015**, *31* (41), 11220–11226. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b02545>.
- (146) Goussard, V.; Duprat, F.; Gerbaud, V.; Ploix, J.-L.; Dreyfus, G.; Nardello-Rataj, V.; Aubry, J.-M. Predicting the Surface Tension of Liquids: Comparison of Four Modeling Approaches and Application to Cosmetic Oils. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2017**, *57* (12), 2986–2995. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00512>.
- (147) Monari, G.; Dreyfus, G. Local Overfitting Control via Leverages. *Neural Computation* **2002**, *14* (6), 1481–1506. <https://doi.org/10.1162/089976602753713025>.
- (148) Moity, L.; Molinier, V.; Benazzouz, A.; Joossen, B.; Gerbaud, V.; Aubry, J.-M. A “Top-down” in Silico Approach for Designing Ad Hoc Bio-Based Solvents: Application to Glycerol-Derived Solvents of Nitrocellulose. *Green Chemistry* **2016**, *18* (11), 3239–3249. <https://doi.org/10.1039/C6GC00112B>.
- (149) Derringer, G.; Suich, R. Simultaneous Optimization of Several Response Variables. *Journal of quality technology* **1980**, *12*, 214–219.
- (150) Moity, L.; Molinier, V.; Benazzouz, A.; Barone, R.; Marion, P.; Aubry, J.-M. In Silico Design of Bio-Based Commodity Chemicals: Application to Itaconic Acid Based Solvents. *Green Chem.* **2014**, *16* (1), 146–160. <https://doi.org/10.1039/C3GC41442F>.
- (151) Moity, L. Conception, Modélisation et Caractérisation de Solvants Agro-Sourcés, Lille, **2013**.
- (152) Stéarinerie Dubois. Fiche technique DUB VCI 10. March **2014**.
- (153) Vr, K.; Ie, B.; Av, S.; Av, S. Experience of Azelaic Acid Use in Acne Treatment. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2014**, *4* (09), 10.
- (154) Sieber, M. A.; Hegel, J. K. E. Azelaic Acid: Properties and Mode of Action. *Skin Pharmacology and Physiology* **2014**, *27* (s1), 9–17. <https://doi.org/10.1159/000354888>.
- (155) Peevers, R. L.; Latus, J. R.; Townend, J. D. Fatty Acid Ester Compositions for Use as Emollients. US2015/0299098A1, **2015**.
- (156) Lege, C.; Loubat-Bouleuc, N. Fatty Acid Ester Mixture for Solar Protection and Cosmetic Product Containing Same. US2003/0031635A1, **2003**.
- (157) Capito, M.; Kawa, R.; Brüning, S. Cosmetic Preparation, Useful as e.g. Body Oil, Baby Oil, Creams, Lotions, Sunscreen, Liquid and Bar Soaps, and Shower Bath Foam, Comprises a Glycerol Monoalkyl Ether, Glycerin Dialkylether and Cationic Surface-Active Compound. DE102009050430A1, **2010**.
- (158) Tamarkin, D.; Besonov, A. Glycerol Ether Vehicle and Pharamceutical Compositions Thereof. US20090130029A1, **2009**.
- (159) Richard, H.; Muller, B. Use of a 2-Methylsuccinic Acid Diester Derivative as Solvent in Cosmetic Compositions; Cosmetic Compositions Containing the Same. WO2012119861A2, **2012**.
- (160) Thum, O.; Eckstein, M., Friederike; Springer, O.; Wiechers, S.; Meyer Juergen. Isopentyl Esters for the Use in Cosmetics, Dermatological, or Pharmaceutical Compositions. WO2012130820A2, **2012**.
- (161) Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. Improved Utilisation of Renewable Resources: New Important Derivatives of Glycerol. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>.
- (162) Morrison, L. R. Glycerol. *Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology* **2000**.
- (163) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (6), 2411–2502. <https://doi.org/10.1021/cr050989d>.
- (164) Martin, A.; Richter, M. Oligomerization of Glycerol - a Critical Review. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2011**, *113*, 100–117. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000386>.
- (165) Bozell, J. J.; Petersen, G. R. Technology Development for the Production of Biobased

- Products from Biorefinery Carbohydrates—the US Department of Energy's "Top 10" Revisited. *Green Chemistry* **2010**, *12* (4), 539. <https://doi.org/10.1039/b922014c>.
- (166) Johnson, D. T.; Taconi, K. A. The Glycerin Glut: Options for the Value-Added Conversion of Crude Glycerol Resulting from Biodiesel Production. *Environmental Progress* **2007**, *26* (4), 338–348. <https://doi.org/10.1002/ep.10225>.
- (167) Pagliaro, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol*, 2nd ed.; RSC green chemistry series; RSC Pub: Cambridge, UK, **2010**.
- (168) Gu, Y.; Jérôme, F. Glycerol as a Sustainable Solvent for Green Chemistry. *Green Chemistry* **2010**, *12* (7), 1127. <https://doi.org/10.1039/c001628d>.
- (169) Díaz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. Glycerol and Derived Solvents: New Sustainable Reaction Media for Organic Synthesis. *Chemical Communications* **2011**, *47* (22), 6208. <https://doi.org/10.1039/c1cc10620a>.
- (170) Jérôme, F.; Barrault, J. Use of Hybrid Organic-Siliceous Catalysts for the Selective Conversion of Glycerol. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2011**, *113* (1), 118–134. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000124>.
- (171) Zhou, C.-H. (Clayton); Beltrami, J. N.; Fan, Y.-X.; Lu, G. Q. (Max). Chemoselective Catalytic Conversion of Glycerol as a Biorenewable Source to Valuable Commodity Chemicals. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (3), 527–549. <https://doi.org/10.1039/B707343G>.
- (172) Katryniok, B.; Paul, S.; Bellière-Baca, V.; Rey, P.; Dumeignil, F. Glycerol Dehydration to Acrolein in the Context of New Uses of Glycerol. *Green Chemistry* **2010**, *12* (12), 2079. <https://doi.org/10.1039/c0gc00307g>.
- (173) Queste, S.; Bauduin, P.; Touraud, D.; Kunz, W.; Aubry, J.-M. Short Chain Glycerol 1-Monoethers—a New Class of Green Solvo-Surfactants. *Green Chem.* **2006**, *8* (9), 822–830. <https://doi.org/10.1039/B603973A>.
- (174) García, J. I.; García-Marín, H.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. Green Solvents from Glycerol. Synthesis and Physico-Chemical Properties of Alkyl Glycerol Ethers. *Green Chemistry* **2010**, *12* (3), 426. <https://doi.org/10.1039/b923631g>.
- (175) Parant, B.; Roussel, E.; Raoul, Y. Use of Glycerol Ethers as Activators of the Biological Effects of a Herbicide, Fungicide or Insecticide Substance. US20120214671A1, **2012**.
- (176) Piechocki, C.; Tulchinsky, M.; De La Torre, F. Suncare Formulations and Methods. WO2013095995A2, **2013**.
- (177) beilfuss, W.; Diehl, K. H.; Eggensperger, H.; Oltmanns, P. Deodorizing Components. DE4240674, **1994**.
- (178) Kasuga, K.; Miyajima, T. Detergent Composition. WO0132134, **2001**.
- (179) Diehl, K. H.; Eggensperger, H.; Oltmanns, P.; Scheler, K. H. Glycerol Monoalkyl Ether Used as Skincare Additives in Cosmetic Compositions - Prevents Drying of Skin, Regulates Moisture Content and Gives Pleasant Feel. DE414070, **1993**.
- (180) Amar, D.; Cotton, T.; Lavaud, B. Utilisation d'un Monoalkyl Ether de Glycérol à Titre d'argent Anti-Oxydant. FR2923159A1, **2009**.
- (181) Rahmat, N.; Abdullah, A. Z.; Mohamed, A. R. Recent Progress on Innovative and Potential Technologies for Glycerol Transformation into Fuel Additives: A Critical Review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2010**, *14* (3), 987–1000. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2009.11.010>.
- (182) Sutter, M.; Silva, E. D.; Duguet, N.; Raoul, Y.; Métay, E.; Lemaire, M. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (16), 8609–8651. <https://doi.org/10.1021/cr5004002>.
- (183) Vanlerberghe, G.; Sebag, H. Novel Derivatives of Glycerol. US4126702, **1978**.
- (184) Klepáčová, K.; Mravec, D.; Hájeková, E.; Bajus, M. Etherification of Glycerol. *Petroleum and Coal* **2003**, *45*, 4.
- (185) Klepáčová, K.; Mravec, D.; Bajus, M. Tert-Butylation of Glycerol Catalysed by Ion-Exchange Resins. *Applied Catalysis A: General* **2005**, *294* (2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.06.027>.
- (186) Karinen, R. S.; Krause, A. O. I. New Biocomponents from Glycerol. *Applied Catalysis A: General* **2006**, *306*, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2006.03.047>.

- (187) Klepáčová, K.; Mravec, D.; Bajus, M. Etherification of Glycerol with Tert-Butyl Alcohol Catalysed by Ion-Exchange Resins. *Chemical Papers* **2006**, *60* (3). <https://doi.org/10.2478/s11696-006-0040-x>.
- (188) Zhou, J.; Wang, Y.; Guo, X.; Mao, J.; Zhang, S. Etherification of Glycerol with Isobutene on Sulfonated Graphene: Reaction and Separation. *Green Chem.* **2014**, *16* (11), 4669–4679. <https://doi.org/10.1039/C4GC01044B>.
- (189) Gonçalves, M.; Mantovani, M.; Carvalho, W. A.; Rodrigues, R.; Mandelli, D.; Silvestre-Albero, J. Biodiesel Wastes: An Abundant and Promising Source for the Preparation of Acidic Catalysts for Utilization in Etherification Reaction. *Chemical Engineering Journal* **2014**, *256*, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.07.013>.
- (190) Behr, A.; Obendorf, L. Development of a Process for the Acid-Catalyzed Etherification of Glycerine and Isobutene Forming Glycerine Tertiary Butyl Ethers. *Engineering in Life Sciences* **2002**, *2* (7), 185. [https://doi.org/10.1002/1618-2863\(20020709\)2:7<185::AID-ELSC185>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1618-2863(20020709)2:7<185::AID-ELSC185>3.0.CO;2-4).
- (191) Frusteri, F.; Arena, F.; Bonura, G.; Cannilla, C.; Spadaro, L.; Di Blasi, O. Catalytic Etherification of Glycerol by Tert-Butyl Alcohol to Produce Oxygenated Additives for Diesel Fuel. *Applied Catalysis A: General* **2009**, *367* (1–2), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2009.07.037>.
- (192) Viswanadham, N.; Saxena, S. K. Etherification of Glycerol for Improved Production of Oxygenates. *Fuel* **2013**, *103*, 980–986. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2012.06.057>.
- (193) Cannilla, C.; Bonura, G.; Frusteri, L.; Frusteri, F. Glycerol Etherification with TBA: High Yield to Poly-Ethers Using a Membrane Assisted Batch Reactor. *Environmental Science & Technology* **2014**, *48* (10), 6019–6026. <https://doi.org/10.1021/es4053413>.
- (194) Estevez, R.; López, M. I.; Jiménez-Sanchidrián, C.; Luna, D.; Romero-Salguero, F. J.; Bautista, F. M. Etherification of Glycerol with Tert-Butyl Alcohol over Sulfonated Hybrid Silicas. *Applied Catalysis A: General* **2016**, *526*, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2016.08.019>.
- (195) Queste, S. Classement absolu des huiles et des amphiphiles par la méthode de la formulation optimale : application à une nouvelle classe d'hydrotropes monoglycéryles, Lille, **2006**.
- (196) Illous, E. Propriétés amphiphiles d'hydrotropes et de tensioactifs salino-résistants et biosourcés, Lille, **2017**.
- (197) Izquierdo, J. F.; Iniesta, E.; Outón, P. R.; Izquierdo, M. Experimental Study of Glycerol Etherification with C 5 Olefins to Produce Biodiesel Additives. *Fuel Processing Technology* **2017**, *160*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2017.02.011>.
- (198) Izquierdo, J. F.; Montiel, M.; Palés, I.; Outón, P. R.; Galán, M.; Jutglar, L.; Villarrubia, M.; Izquierdo, M.; Herno, M. P.; Ariza, X. Fuel Additives from Glycerol Etherification with Light Olefins: State of the Art. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2012**, *16* (9), 6717–6724. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2012.08.005>.
- (199) Izquierdo, J. F.; Outón, P. R.; Galán, M.; Jutglar, L.; Villarrubia, M.; Ariza, X. New Biodiesel Additives from Glycerol and Isoamylenes. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining* **2014**, *8* (5), 658–669.
- (200) Al-Lal, A.-M.; García-González, J.-E.; Llamas, A.; Monjas, A.; Canoira, L. A New Route to Synthesize Tert-Butyl Ethers of Bioglycerol. *Fuel* **2012**, *93*, 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2011.09.055>.
- (201) Brauman, J. I.; Blair, L. K. Gas-Phase Acidities of Alcohols. Effects of Alkyl Groups. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90* (23), 6561–6562. <https://doi.org/10.1021/ja01025a083>.
- (202) Leal-Duaso, A.; Caballero, M.; Urriolabeitia, A.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Synthesis of 3-Alkoxypropan-1,2-Diols from Glycidol: Experimental and Theoretical Studies for the Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Solvents. *Green Chemistry* **2017**, *19*, 4176–4185. <https://doi.org/10.1039/C7GC01583F>.
- (203) Lebeuf, R.; Illous, E.; Dussenne, C.; Molinier, V.; Silva, E. D.; Lemaire, M.; Aubry, J.-M. Solvo-Surfactant Properties of Dialkyl Glycerol Ethers: Application as Eco-Friendly Extractants of Plant Material through a Novel Hydrotropic Cloud Point Extraction

- (HCPE) Process. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2016**, 4 (9), 4815–4823. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b01101>.
- (204) Shi, Y.; Dayoub, W.; Chen, G.-R.; Lemaire, M. Selective Synthesis of 1-O-Alkyl Glycerol and Diglycerol Ethers by Reductive Alkylation of Alcohols. *Green Chemistry* **2010**, 12 (12), 2189. <https://doi.org/10.1039/c0gc00202j>.
- (205) Bethmont, V.; Fache, F.; Lemaire, M. An Alternative Catalytic Method to the Williamson's Synthesis of Ethers. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 4235–4236.
- (206) Shi, Y.; Dayoub, W.; Favre-Réguillon, A.; Chen, G.-R.; Lemaire, M. Straightforward Selective Synthesis of Linear 1-O-Alkyl Glycerol and Di-Glycerol Monoethers. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 (49), 6891–6893. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.09.134>.
- (207) Shi, Y.; Dayoub, W.; Chen, G.-R.; Lemaire, M. One-Step Selective Synthesis of Branched 1-O-Alkyl-Glycerol/Diglycerol Monoethers by Catalytic Reductive Alkylation of Ketones. *Science China Chemistry* **2010**, 53 (9), 1953–1956. <https://doi.org/10.1007/s11426-010-4054-4>.
- (208) Sutter, M.; Dayoub, W.; Méta y, E.; Raoul, Y.; Lemaire, M. Selective Synthesis of 1- O -Alkyl(Poly)Glycerol Ethers by Catalytic Reductive Alkylation of Carboxylic Acids with a Recyclable Catalytic System. *ChemSusChem* **2012**, 5 (12), 2397–2409. <https://doi.org/10.1002/cssc.201200447>.
- (209) Sutter, M.; Dayoub, W.; Méta y, E.; Raoul, Y.; Lemaire, M. 1-O-Alkyl (Di)Glycerol Ethers Synthesis from Methyl Esters and Triglycerides by Two Pathways: Catalytic Reductive Alkylation and Transesterification/Reduction. *Green Chemistry* **2013**, 15 (3), 786. <https://doi.org/10.1039/c3gc36907b>.
- (210) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longman Scientific & Technical and John Wiley & Sons: New York, **1989**.
- (211) Otera, J. Transesterification. *Chemical Reviews* **1993**, No. 93, 1449.
- (212) Roberts, J. D.; Simmons, H. E. Small-Ring Compounds. IX. The Reaction of Silver Cyclobutanecarboxylate with Iodine. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (11), 5487–5488. <https://doi.org/10.1021/ja01155a555>.
- (213) Benessere, V.; Cucciolo, M. E.; De Santis, A.; Di Serio, M.; Esposito, R.; Ruffo, F.; Turco, R. Sustainable Process for Production of Azelaic Acid Through Oxidative Cleavage of Oleic Acid. *Journal of the American Oil Chemists' Society* **2015**, 92 (11–12), 1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s11746-015-2727-z>.
- (214) Gilbert, L.; Savary, G.; Grisel, M.; Picard, C. Predicting Sensory Texture Properties of Cosmetic Emulsions by Physical Measurements. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **2013**, 124, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2013.03.002>.
- (215) Owens, D. K.; Wendt, R. C. Estimation of the Surface Free Energy of Polymers. *Journal of Applied Polymer Science* **1969**, 13 (8), 1741–1747. <https://doi.org/10.1002/app.1969.070130815>.
- (216) Wu, S. Polar and Nonpolar Interactions in Adhesion. *The Journal of Adhesion* **1973**, 5 (1), 39–55. <https://doi.org/10.1080/00218467308078437>.
- (217) van Oss, C. J.; Chaudhury, M. K.; Good, R. J. Monopolar Surfaces. *Advances in Colloid and Interface Science* **1987**, 28, 35–64. [https://doi.org/10.1016/0001-8686\(87\)80008-8](https://doi.org/10.1016/0001-8686(87)80008-8).
- (218) Winn, D.; Goldberg, M.; Moss, L. B. Personal Care Products That Do Not Contain Tetramer and/or Pentamer Cyclomethicones. US20160136083A1, **2016**.
- (219) Meilgaard, M. C.; Carr, B. T.; Civille, G. V. *Sensory Evaluation Techniques*, Fourth edition.; CRC Press, Taylor & Francis Group, CRC Press is an imprint of the Taylor & Francis Group, an Informa business: Boca Raton, **2006**.
- (220) Irving, J. B. *Viscosities of Binary Liquid Mixtures: A Survey of Mixture Equations*; 630; National Engineering Laboratory: Glasgow, Scotland, **1977**.
- (221) Irving, J. B. *Viscosities of Binary Liquid Mixtures: The Effectiveness of Mixture Equations*; 631; National Engineering Laboratory: Glasgow, Scotland, **1977**.

- (222) Fort, R. J.; Moore, W. R. Viscosities of Binary Liquid Mixtures. *Transactions of the Faraday Society* **1966**, *62*, 1112. <https://doi.org/10.1039/tf9666201112>.
- (223) McAllister, R. A. The Viscosity of Liquid Mixtures. *AIChE Journal* **1960**, *6* (3), 427–431.
- (224) Grunberg, L.; Nissan, A. H. Mixture Law for Viscosity. *Nature* **1949**, No. 799–800.
- (225) Sampaio, R.; Williams, W. O. On the Viscosities of Liquid Mixtures. *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik ZAMP* **1977**, *28* (4), 607–614. <https://doi.org/10.1007/BF01601339>.
- (226) Gao, Y.; Li, K. New Models for Calculating the Viscosity of Mixed Oil. *Fuel* **2012**, *95*, 431–437. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2011.12.043>.
- (227) Arrhenius, S. The viscosity of aqueous mixtures. *Z. Phys. Chem.* **1887**, *1*, 285–298.
- (228) Bloomfield, V. A.; Dewan, R. K. Viscosity of Liquid Mixtures. *The Journal of Physical Chemistry* **1971**, *75* (20), 3113–3119.
- (229) Rosner, D. E. *Transport Processes in Chemically Reacting Flow Systems*; Butterworths series in chemical engineering; Butterworths: Boston, **1986**.
- (230) Glasstone, S.; Laidler, K. J.; Eyring, H. *The Theory of Rate Processes. The Kinetics of Chemical Reactions, Viscosity, Diffusion and Electrochemical Phenomena*; McGraw-Hill: New York and London, **1941**.
- (231) Monnery, W. D.; Svrcek, W. Y.; Mehrotra, A. K. Viscosity: A Critical Review of Practical Predictive and Correlative Methods. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* **1995**, *73*, 3–40.
- (232) Mehrotra, A. K.; Monnery, W. D.; Svrcek, W. Y. A Review of Practical Calculation Methods for the Viscosity of Liquid Hydrocarbons and Their Mixtures. *Fluid Phase Equilibria* **1996**, *117* (1–2), 344–355.
- (233) Roy, M. N.; Sinha, B.; Dakua, V. K. Excess Molar Volumes and Viscosity Deviations of Binary Liquid Mixtures of 1,3-Dioxolane and 1,4-Dioxane with Butyl Acetate, Butyric Acid, Butylamine, and 2-Butanone at 298.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2006**, *51* (2), 590–594. <https://doi.org/10.1021/je0504109>.
- (234) Habibullah, M.; Rahman, I. M. M.; Uddin, M. A.; Iwakabe, K.; Azam, A.; Hasegawa, H. Densities and Viscosities of the Binary Mixtures of Phenylmethanol with 2-Butanone. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2011**, *56* (8), 3323–3327. <https://doi.org/10.1021/je200150r>.
- (235) Prolongo, M. G.; Masegosa, R. M.; Hernandez-Fuentes, I.; Horta, A. Viscosities and Excess Volumes of Binary Mixtures Formed by the Liquids Acetonitrile, Pentyl Acetate, 1-Chlorobutane, and Carbon Tetrachloride at 25 °C. *The Journal of Physical Chemistry* **1984**, *88* (10), 2163–2167. <https://doi.org/10.1021/j150654a044>.
- (236) Song, S.; Peng, C. Viscosities of Binary and Ternary Mixtures of Water, Alcohol, Acetone, and Hexane. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2008**, *29* (10), 1367–1372. <https://doi.org/10.1080/01932690802313006>.
- (237) Maduelosi, N. J.; Abia, A. A. Solvent Properties of Binary Mixtures of Tetrahydrofuran and Propylene Carbonate Solvents. *American journal of chemistry and application* **2015**, *2*, 86–88.
- (238) Dubey, G. P.; Sharma, M.; Dubey, N. Study of Densities, Viscosities, and Speeds of Sound of Binary Liquid Mixtures of Butan-1-ol with n-Alkanes (C6, C8, and C10) at T=(298.15, 303.15, and 308.15)K. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2008**, *40* (2), 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2007.05.016>.
- (239) Habibullah, M.; Rahman, I. M. M.; Uddin, M. A.; Anowar, M.; Alam, M.; Iwakabe, K.; Hasegawa, H. Densities, Viscosities, and Speeds of Sound of Binary Mixtures of Heptan-1-ol with 1,4-Dioxane at Temperatures from (298.15 to 323.15) K and Atmospheric Pressure. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2013**, *58* (11), 2887–2897. <https://doi.org/10.1021/je400512u>.
- (240) Shukla, R. K.; Kumar, A.; Awasthi, N.; Srivastava, U.; Gangwar, V. S. Density, Viscosity and Refractive Index of Binary Liquid Mixtures at 293.15, 298.15, 303.15, 308.15 and 313.15K. *Experimental Thermal and Fluid Science* **2012**, *37*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.expthermflusci.2011.08.005>.
- (241) Aminabhavi, T. M.; Patil, V. B.; Aralaguppi, M. I.; Phayde, H. T. S. Density, Viscosity,

- and Refractive Index of the Binary Mixtures of Cyclohexane with Hexane, Heptane, Octane, Nonane, and Decane at (298.15, 303.15, and 308.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1996**, *41* (3), 521–525.
- (242) Kumagai, A.; Tomida, D.; Yokoyama, C. Measurements of the Liquid Viscosities of Mixtures of N-Butane, n-Hexane, and n-Octane with Squalane to 30 MPa. *International Journal of Thermophysics* **2006**, *27* (2), 376–393.
<https://doi.org/10.1007/s10765-006-0053-2>.
- (243) Kumagai, A.; Takahashi, S. Viscosity and Density of Liquid Mixtures Ofn-Alkanes with Squalane. *International Journal of Thermophysics* **1995**, *16* (3), 773–779.
<https://doi.org/10.1007/BF01438862>.
- (244) Aucejo, A.; Burguet, M. C.; Munoz, R.; Marques, J. L. Densities, Viscosities, and Refractive Indices of Some n-Alkane Binary Liquid Systems at 298.15 K. *Journal of Chemical and Engineering Data* **1995**, *40* (1), 141–147.
- (245) Rathnam, M. V.; Mohite, S.; Kumar, M. S. S. Viscosity, Density, and Refractive Index of Some (Ester + Hydrocarbon) Binary Mixtures at 303.15 K and 313.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2005**, *50* (2), 325–329.
<https://doi.org/10.1021/je0400052>.
- (246) Tahery, R.; Khosharay, S. Surface Tension of Binary Mixtures of Dimethylsulfoxide + Methanol, Ethanol and, Propanol between 293.15 and 308.15 K. *Journal of Molecular Liquids* **2017**, *247*, 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.10.032>.
- (247) Belda, R. A Proposed Equation of Correlation for the Study of Thermodynamic Properties (Density, Viscosity, Surface Tension and Refractive Index) of Liquid Binary Mixtures. *Fluid Phase Equilibria* **2009**, *282* (2), 88–99.
<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.04.023>.
- (248) He, Y.; Jiang, R.; Zhu, F.; Luan, T.; Huang, Z.; Ouyang, G. Excess Molar Volumes and Surface Tensions of 1,2,4-Trimethylbenzene and 1,3,5-Trimethylbenzene with Isopropyl Acetate and Isobutyl Acetate at (298.15, 308.15, and 313.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2008**, *53* (5), 1186–1191.
<https://doi.org/10.1021/je800046k>.
- (249) Nath, S. Surface Tension of Nonideal Binary Liquid Mixtures as a Function of Composition. *Journal of Colloid and Interface Science* **1999**, *209* (1), 116–122.
<https://doi.org/10.1006/jcis.1998.5873>.
- (250) López-Lázaro, J. de los S.; Iglesias-Silva, G. A.; Estrada-Baltazar, A.; Barajas-Fernández, J. Density and Surface Tension of Binary Mixtures of 2,2,4-Trimethylpentane + n -Heptane, 2,2,4-Trimethylpentane + n -Octane, Ethyl Acetate + Benzene, and Butanenitrile + Benzene from (293.15 to 323.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2015**, *60* (6), 1823–1834.
<https://doi.org/10.1021/acs.jced.5b00009>.
- (251) Yang, Y.-Y.; Deng, J.-H.; Yang, H.-L.; Zheng, X.-H.; Che, G.-Q.; Huang, Z.-Q. Densities, Surface Tensions, and Derived Surface Thermodynamics Properties of (Trimethylbenzene+propyl Acetate, or Butyl Acetate) from T=298.15K to 313.15K. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2007**, *39* (3), 438–448.
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2006.07.025>.
- (252) Agarwal, D. K.; Gopal, R.; Agarwal, S. Surface Tensions of Binary Liquid Mixtures of Some Polar and Nonpolar Liquids with Dimethyl Sulfoxide (Me₂SO). *Journal of Chemical & Engineering Data* **1979**, *24* (3), 181–183.
<https://doi.org/10.1021/je60082a013>.
- (253) Tsierkezos, N. G.; Filippou, A. C. Thermodynamic Investigation of N,N-Dimethylformamide/Toluene Binary Mixtures in the Temperature Range from 278.15 to 293.15K. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2006**, *38* (8), 952–961.
<https://doi.org/10.1016/j.jct.2005.10.008>.
- (254) Cheong, W. J.; Carr, P. W. The Surface Tension of Mixtures of Methanol, Acetonitrile, Tetrahydrofuran, Isopropanol, Tertiary Butanol and Dimethyl-Sulfoxide with Water at 25°C. *Journal of Liquid Chromatography* **1987**, *10* (4), 561–581.
<https://doi.org/10.1080/01483918708069009>.

- (255) Ahluwalia, R.; Gupta, R.; Vashisht, J. L.; Wanchoo, R. K. Physical Properties of Binary Liquid Systems: Ethanoic Acid/Propanoic Acid/Butanoic Acid with Cresols. *Journal of Solution Chemistry* **2013**, *42* (5), 945–966. <https://doi.org/10.1007/s10953-013-0001-2>.
- (256) Suarez. Prediction of Surface Tensions of Nonelectrolyte Solutions.Pdf. *Chem. Eng. Sci.* **1989**, *44* (3), 782–786.
- (257) Exner, O. Conception and Significance of He Parachor. *Nature* **1962**, *196*, 890.
- (258) Williams, A. *Free Energy Relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry*; RSC: Cambridge, UK, **2003**.
- (259) Calvo, E.; Penas, A.; Pintos, M.; Bravo, R.; Amigo, A. Refractive Indices and Surface Tensions of Binary Mixtures of 1,4-Dioxane + 1-Alkanols at 298.15 K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2001**, *46* (3), 692–695. <https://doi.org/10.1021/je0003602>.
- (260) Gómez-Díaz, D.; Mejuto, J. C.; Navaza, J. M. Physicochemical Properties of Liquid Mixtures. 1. † Viscosity, Density, Surface Tension and Refractive Index of Cyclohexane + 2,2,4-Trimethylpentane Binary Liquid Systems from 25 °C to 50 °C. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2001**, *46* (3), 720–724. <https://doi.org/10.1021/je000310x>.
- (261) Zhang, C.; Li, G.; Yue, L.; Guo, Y.; Fang, W. Densities, Viscosities, Refractive Indices, and Surface Tensions of Binary Mixtures of 2,2,4-Trimethylpentane with Several Alkylated Cyclohexanes from (293.15 to 343.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2015**, *60* (9), 2541–2548. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.5b00105>.
- (262) Marshall, G. Compositions Having Silicone Properties. US20100068162A1, **2010**.
- (263) Ansmann, A.; Dierker, M.; Kawa, R.; Baek, Y.-Y.; Jackwerth, B. Hydrocarbon Mixture and Use Thereof. US20100183536A1, **2010**.
- (264) Burgo, R. Polyol Polyester-Containing Personal Care Products That Do Not Contain Low Viscosity Silicone Fluids. US20050260150A1, **2005**.
- (265) Nelson, B. J.; Melnik, J. D.; Schmitt, H. Glycerol and Diglycerol Mixtures for Skin Moisturizing. 4829092, **1989**.
- (266) Dierker, M.; Richter, J. Cosmetic Preparations Containing Hydrocarbons. US20100189665A1, **2010**.
- (267) Lange, A.; Ulonska, A.; Wendel, V. Isoalkane mixture, its preparation and use. WO2006120003A1, **2006**.
- (268) Dierker, M.; Jackwerth, B.; Kawa, R.; Maurer, S. Hydrocarbon Mixtures and Use Thereof. US20110059032A1, **2011**.
- (269) Mitchell, C.; Kawa, R.; Issberner, U.; Ansmann, A.; Jackwerth, B. Emollient Mixture for Cosmetic and Pharmaceutical Formulations. US20050079986A1, **2005**.
- (270) COSMOlogic GmbH. COSMOthermX - Users Guide, Version C30_1701. Leverkusen **2017**.
- (271) *Emulsions: Structure Stability and Interactions*, 1. ed.; Petsev, D. N., Ed.; Interface science and technology; Elsevier/Acad. Press: Amsterdam, **2004**.
- (272) Garaud, J.-L. Les silicones - 50 ans d'innovation en cosmétique. *L'actualité chimique* **2008**.
- (273) *Silicone Surface Science*, 1st ed.; Advances in silicon science; Springer: New York, **2012**.
- (274) Bonn, D.; Eggers, J.; Indekeu, J.; Meunier, J.; Rolley, E. Wetting and Spreading. *Reviews of Modern Physics* **2009**, *81* (2), 739–805. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.81.739>.
- (275) Matsu-ura, T.; Sakaguchi, S.; Obora, Y.; Ishii, Y. Guerbet Reaction of Primary Alcohols Leading to β -Alkylated Dimer Alcohols Catalyzed by Iridium Complexes. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (21), 8306–8308. <https://doi.org/10.1021/jo061400t>.

Annexe 1 – Noms, tensions de surface (25 °C), températures d'ébullition, viscosités dynamiques (25 °C), formules chimiques et numéros CAS des molécules figurant dans les bases de données.

Molécule	ST (mN.m ⁻¹)	BP (°C)	Viscosité (mPa.s)	MF	CAS RN
Pentane	15,5	36	0,23	C ₅ H ₁₂	109-66-0
Hexane	18,0	69	0,30	C ₆ H ₁₄	110-54-3
Heptane	19,8	98	0,39	C ₇ H ₁₆	142-82-5
Octane	21,1	126	0,51	C ₈ H ₁₈	111-65-9
Nonane	22,4	151	0,66	C ₉ H ₂₀	111-84-2
Decane	23,4	174	0,86	C ₁₀ H ₂₂	124-18-5
Undecane	24,2	196	1,10	C ₁₁ H ₂₄	1120-21-4
Tridecane	25,6	235	1,70	C ₁₃ H ₂₈	629-50-5
Pentadecane	26,7	271	2,54	C ₁₅ H ₃₂	629-62-9
Hexadecane	27,1	287	3,06	C ₁₆ H ₃₄	544-76-3
Heptadecane	27,5	303	3,61	C ₁₇ H ₃₆	629-78-7
Squalane	29,0	-	29,70	C ₃₀ H ₆₂	111-01-3
2,2-Dimethylbutane	15,8	50	0,34	C ₆ H ₁₄	75-83-2
2,3-Dimethylbutane	16,9	58	0,33	C ₆ H ₁₄	79-29-8
2,2,3-Trimethylbutane	18,3	81	0,55	C ₇ H ₁₆	464-06-2
2,2-Dimethylpentane	17,5	79	0,31	C ₇ H ₁₆	590-35-2
2-Methylhexane	18,8	90	0,35	C ₇ H ₁₆	591-76-4
2,2,3-Trimethylpentane	20,2	110	0,57	C ₈ H ₁₈	564-02-3
2,2,4-Trimethylpentane	18,3	99	0,47	C ₈ H ₁₈	540-84-1
3-Ethylhexane	21,1	119	0,42	C ₈ H ₁₈	619-99-8
2,2,4,4-Tetramethylpentane	19,9	122	0,75	C ₉ H ₂₀	1070-87-7
Isooctane	20,3	118	0,49	C ₈ H ₁₈	592-27-8
2-Methyloctane	21,4	143	0,63	C ₉ H ₂₀	3221-61-2
2,2,4-trimethyl-heptane	-	-	0,52	C ₁₀ H ₂₂	14720-74-2
2,4,6-trimethyl-octane	-	-	1,10	C ₁₂ H ₂₆	62184-10-5
2,4,6-trimethyl-decane	-	-	1,40	C ₁₃ H ₂₈	62108-27-4
2,4,6-trimethyl-dodecane	-	-	2,30	C ₁₅ H ₃₂	103387-11-7
2,4,6-trimethyl-tridecane	-	-	2,80	C ₁₆ H ₃₄	103392-36-5
2,4,6-trimethyl-pentadecane	-	-	4,20	C ₁₈ H ₃₈	101882-67-1
2,4,6-trimethyl-heptadecane	-	-	5,70	C ₂₀ H ₄₂	102155-32-8
Cyclopentane	22,0	49	0,41	C ₅ H ₁₀	287-92-3
Cyclohexane	24,6	81	0,90	C ₆ H ₁₂	110-82-7
Cycloheptane	27,0	119	1,37	C ₇ H ₁₄	291-64-5
Cyclooctane	29,3	151	2,28	C ₈ H ₁₆	292-64-8
Methylcyclopentane	21,7	72	0,48	C ₆ H ₁₂	96-37-7
Ethylcyclopentane	23,3	104	0,53	C ₇ H ₁₄	1640-89-7
Propylcyclopentane	24,4	131	0,65	C ₈ H ₁₆	2040-96-2
Isopropylcyclopentane	23,9	126	0,65	C ₈ H ₁₆	3875-51-2
Isobutylcyclopentane	24,3	148	0,50	C ₉ H ₁₈	3788-32-7
Methylcyclohexane	23,3	101	0,68	C ₇ H ₁₄	108-87-2
cis-1,3-Dimethylcyclohexane	23,3	122	0,68	C ₈ H ₁₆	638-04-0
trans-1,2-Dimethylcyclohexane	24,4	127	0,77	C ₈ H ₁₆	6876-23-9

Propylcyclohexane	25,8	157	0,95	C ₉ H ₁₈	1678-92-8
Isopropylcyclohexane	26,0	154	0,98	C ₉ H ₁₈	696-29-7
Butylcyclohexane	26,5	181	1,22	C ₁₀ H ₂₀	1678-93-9
Isobutylcyclohexane	25,3	171	1,12	C ₁₀ H ₂₀	1678-98-4
<i>tert</i> -Butylcyclohexane	26,2	172	-	C ₁₀ H ₂₀	3178-22-1
Decalin	30,6	191	3,01	C ₁₀ H ₁₈	493-01-6
Cyclopentene	22,0	44	0,23	C ₅ H ₈	142-29-0
Methylenecyclopentane	23,8	75	-	C ₆ H ₁₀	1528-30-9
3-Methylcyclopentene	22,1	65	0,29	C ₆ H ₁₀	1120-62-3
Cyclohexene	26,1	83	0,62	C ₆ H ₁₀	110-83-8
1-Methylcyclohex-1-ene	26,0	110	0,42	C ₇ H ₁₂	591-49-1
Benzene	28,2	80	0,61	C ₆ H ₆	71-43-2
Toluene	28,0	111	0,55	C ₇ H ₈	108-88-3
<i>o</i> -Xylene	29,6	144	0,76	C ₈ H ₁₀	95-47-6
<i>m</i> -Xylene	28,4	139	0,58	C ₈ H ₁₀	108-38-3
<i>p</i> -Xylene	27,8	138	0,60	C ₈ H ₁₀	106-42-3
Ethylbenzene	28,6	136	0,63	C ₈ H ₁₀	100-41-4
1,2,3-Trimethylbenzene	28,3	176	0,86	C ₉ H ₁₂	526-73-8
1,2,4-Trimethylbenzene	29,2	169	0,92	C ₉ H ₁₂	95-63-6
Mesitylene	28,1	165	0,69	C ₉ H ₁₂	108-67-8
Propylbenzene	28,4	159	0,79	C ₉ H ₁₂	103-65-1
<i>o</i> -Diethylbenzene	29,8	183	0,90	C ₁₀ H ₁₄	135-01-3
<i>m</i> -Diethylbenzene	28,7	181	0,80	C ₁₀ H ₁₄	141-93-5
<i>p</i> -Diethylbenzene	28,5	184	0,89	C ₁₀ H ₁₄	105-05-5
Butylbenzene	28,7	183	0,97	C ₁₀ H ₁₄	104-51-8
Isobutylbenzene	27,0	173	0,81	C ₁₀ H ₁₄	538-93-2
<i>sec</i> -Butylbenzene	28,0	173	0,97	C ₁₀ H ₁₄	135-98-8
<i>tert</i> -Butylbenzene	27,6	169	-	C ₁₀ H ₁₄	98-06-6
<i>o</i> -Ethyltoluene	29,7	165	0,71	C ₉ H ₁₂	611-14-3
<i>m</i> -Ethyltoluene	28,5	161	0,66	C ₉ H ₁₂	620-14-4
<i>p</i> -Ethyltoluene	28,3	162	0,66	C ₉ H ₁₂	622-96-8
1-Phenyldecane	30,5	298	3,40	C ₁₆ H ₂₆	104-72-3
Styrene	31,0	145	0,70	C ₈ H ₈	100-42-5
1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene	33,2	207	2,00	C ₁₀ H ₁₂	119-64-2
Methanol	22,1	65	0,54	CH ₄ O	67-56-1
Ethanol	22,2	78	1,07	C ₂ H ₆ O	64-17-5
1-Propanol	23,3	97	1,90	C ₃ H ₈ O	71-23-8
2-Propanol	20,8	82	2,00	C ₃ H ₈ O	67-63-0
1-Butanol	24,2	118	2,60	C ₄ H ₁₀ O	71-36-3
2-Butanol	22,1	99	3,20	C ₄ H ₁₀ O	78-92-2
Isobutyl alcohol	22,4	108	3,30	C ₄ H ₁₀ O	78-83-1
<i>tert</i> -Butyl alcohol	20,0	82	4,40	C ₄ H ₁₀ O	75-65-0
1-Pentanol	25,0	138	3,50	C ₅ H ₁₂ O	71-41-0

3-Methyl-1-butanol	23,7	131	3,60	C ₅ H ₁₂ O	123-51-3
1-Hexanol	25,9	157	4,50	C ₆ H ₁₄ O	111-27-3
4-Methyl-2-pentanol	22,6	132	4,10	C ₆ H ₁₄ O	108-11-2
2-Ethyl-1-butanol	24,5	155	5,90	C ₆ H ₁₄ O	97-95-0
Heptanol	26,7	178	5,80	C ₇ H ₁₆ O	111-70-6
1-Octanol	27,1	195	7,50	C ₈ H ₁₈ O	111-87-5
2-Ethyl-1-hexanol	27,1	186	6,30	C ₈ H ₁₈ O	104-76-7
Nonanol	27,9	214	9,40	C ₉ H ₂₀ O	143-08-8
Decanol	28,4	229	11,40	C ₁₀ H ₂₂ O	112-30-1
Undecanol	28,6	246	14,30	C ₁₁ H ₂₄ O	112-42-5
Dodecanol	29,4	264	16,30	C ₁₂ H ₂₆ O	112-53-8
Allyl alcohol	25,3	97	1,20	C ₃ H ₆ O	107-18-6
Propargyl alcohol	35,4	113	-	C ₃ H ₄ O	107-19-7
2-Methoxyethanol	30,8	124	1,50	C ₃ H ₈ O ₂	109-86-4
Cyclohexanol	32,9	161	-	C ₆ H ₁₂ O	108-93-0
Cycloheptanol	32,7	185	-	C ₇ H ₁₄ O	502-41-0
Benzyl alcohol	37,0	205	5,30	C ₇ H ₈ O	100-51-6
1-Phenyl-1-propanol	33,5	219	-	C ₉ H ₁₂ O	93-54-9
<i>m</i> -Cresol	35,7	202	12,70	C ₇ H ₈ O	108-39-4
1,2-Ethanediol	47,8	198	17,30	C ₂ H ₆ O ₂	107-21-1
1,2-Propanediol	36,0	187	-	C ₃ H ₈ O ₂	57-55-6
Trimethylene glycol	45,2	215	-	C ₃ H ₈ O ₂	504-63-2
1,3-Butanediol	37,7	208	-	C ₄ H ₁₀ O ₂	107-88-0
Diethylene glycol	44,8	246	29,20	C ₄ H ₁₀ O ₃	111-46-6
2-Ethoxyethanol	28,6	135	1,80	C ₄ H ₁₀ O ₂	110-80-5
Propylene glycol methyl ether	27,6	120	1,68	C ₄ H ₁₀ O ₂	107-98-2
Ethylene glycol propyl ether	29,3	152	2,40	C ₅ H ₁₂ O ₂	2807-30-9
2-Butoxyethanol	27,4	171	2,90	C ₆ H ₁₄ O ₂	111-76-2
Diethylene glycol ethyl ether	33,5	202	3,90	C ₆ H ₁₄ O ₃	111-90-0
Triethylene glycol methyl ether	36,8	243	6,70	C ₇ H ₁₆ O ₄	112-35-6
Ethylene glycol hexyl ether	27,7	208	4,50	C ₈ H ₁₈ O ₂	112-25-4
Diethylene glycol monobutyl ether	29,7	232	5,10	C ₈ H ₁₈ O ₃	112-34-5
Triethylene glycol	45,1	289	38,00	C ₆ H ₁₄ O ₄	112-27-6
Diethylene glycol hexyl ether	29,8	259	6,30	C ₁₀ H ₂₂ O ₃	112-59-4
Triethylene glycol <i>n</i> -butyl ether	32,0	278	9,00	C ₁₀ H ₂₂ O ₄	143-22-6
Glycerol acetate	41,4	253	-	C ₅ H ₁₀ O ₄	26446-35-5
Diethyl ether	16,5	34	0,23	C ₄ H ₁₀ O	60-29-7
Butyl methyl ether	19,5	70	0,32	C ₅ H ₁₂ O	628-28-4
<i>tert</i> -Butyl methyl ether	19,1	55	0,34	C ₅ H ₁₂ O	1634-04-4
Ethyl propyl ether	19,3	63	0,30	C ₅ H ₁₂ O	628-32-0
Di- <i>n</i> -propyl ether	20,0	90	0,40	C ₆ H ₁₄ O	111-43-3
Diisopropyl ether	17,3	68	0,35	C ₆ H ₁₄ O	108-20-3
Methyl pentyl ether	21,4	99	0,42	C ₆ H ₁₄ O	628-80-8

Butyl ethyl ether	20,2	89	0,41	C ₆ H ₁₄ O	628-81-9
Di- <i>n</i> -butyl ether	22,4	142	0,64	C ₈ H ₁₈ O	142-96-1
Dipentyl ether	24,4	187	0,98	C ₁₀ H ₂₂ O	693-65-2
Dihexyl ether	25,4	220	-	C ₁₂ H ₂₆ O	112-58-3
Dibenzylether	39,6	298	4,70	C ₁₄ H ₁₄ O	103-50-4
1,2-Propylene oxide	22,2	35	0,30	C ₃ H ₆ O	75-56-9
Furan	23,8	31	0,36	C ₄ H ₄ O	110-00-9
Tetrahydrofuran	26,5	66	0,47	C ₄ H ₈ O	109-99-9
1,2-Dimethoxyethane	24,2	85	0,43	C ₄ H ₁₀ O ₂	110-71-4
1,4-Dioxane	32,8	101	1,20	C ₄ H ₈ O ₂	123-91-1
Diethylene glycol dimethyl ether	29,4	162	0,98	C ₆ H ₁₄ O ₃	111-96-6
Tetraethylene glycol dimethyl ether	33,7	274	3,30	C ₁₀ H ₂₂ O ₅	143-24-8
Dimethoxymethane	20,7	42	0,34	C ₃ H ₈ O ₂	109-87-5
1,1-Dimethoxyethane	21,0	63	-	C ₄ H ₁₀ O ₂	534-15-6
Diethoxymethane	20,2	86	0,45	C ₅ H ₁₂ O ₂	462-95-3
1,1-Diethoxyethane	20,9	102	0,44	C ₆ H ₁₄ O ₂	105-57-7
1,1-Dibutoxyethane	24,0	186	1,20	C ₁₀ H ₂₂ O ₂	871-22-7
Paraldehyde	25,6	124	1,10	C ₆ H ₁₂ O ₃	123-63-7
Ethyl orthoformate	23,1	145	0,68	C ₇ H ₁₆ O ₃	122-51-0
Diethylene glycol diethyl ether	26,8	185	1,30	C ₈ H ₁₈ O ₃	112-36-7
Anisole	34,5	154	1,00	C ₇ H ₈ O	100-66-3
Phenetole	32,4	170	1,20	C ₈ H ₁₀ O	103-73-1
<i>p</i> -Methylanisole	33,5	175	-	C ₈ H ₁₀ O	104-93-8
Allyl phenyl ether	33,3	191	-	C ₉ H ₁₀ O	1746-13-0
Phenyl propyl ether	31,6	190	1,40	C ₉ H ₁₂ O	622-85-5
Acetaldehyde	20,6	21	-	C ₂ H ₄ O	75-07-0
<i>n</i> -Butyraldehyde	24,2	75	0,42	C ₄ H ₈ O	123-72-8
<i>trans</i> -Crotonaldehyde	25,7	102	0,52	C ₄ H ₆ O	123-73-9
Isovaleraldehyde	23,2	93	0,53	C ₅ H ₁₀ O	590-86-3
2-Furaldehyde	41,3	162	1,60	C ₅ H ₄ O ₂	98-01-1
Benzaldehyde	38,0	179	1,40	C ₇ H ₆ O	100-52-7
Salicylaldehyde	42,3	208	2,50	C ₇ H ₆ O ₂	90-02-8
Acetone	22,7	56	0,31	C ₃ H ₆ O	67-64-1
2-Butanone	24,0	80	0,40	C ₄ H ₈ O	78-93-3
pentan-2-one	-	-	0,47	C ₅ H ₁₀ O	107-87-9
hexan-2-one	-	-	0,58	C ₆ H ₁₂ O	591-78-6
4-Methyl-2-pentanone	23,5	116	0,54	C ₆ H ₁₂ O	108-10-1
Mesityl oxide	27,9	130	0,61	C ₆ H ₁₀ O	141-79-7
Diacetone alcohol	29,6	168	3,30	C ₆ H ₁₂ O ₂	123-42-2
heptan-2-one	-	-	0,76	C ₇ H ₁₄ O	110-43-0
5-Methyl-2-hexanone	25,3	139	0,75	C ₇ H ₁₄ O	110-12-3
octan-2-one	-	-	0,95	C ₈ H ₁₆ O	111-13-7
nonan-2-one	-	-	1,20	C ₉ H ₁₈ O	821-55-6

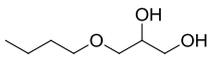
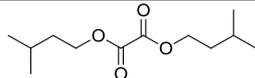
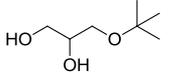
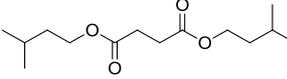
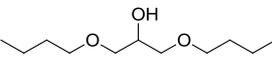
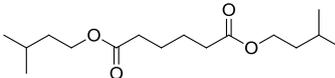
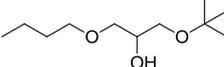
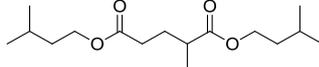
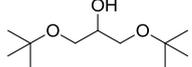
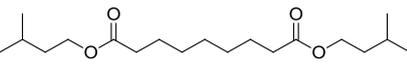
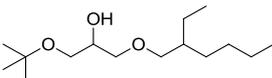
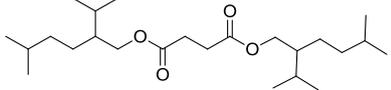
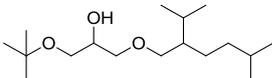
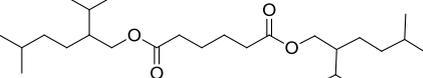
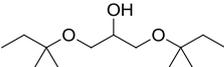
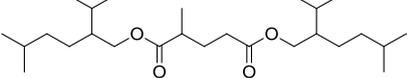
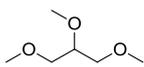
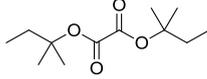
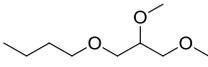
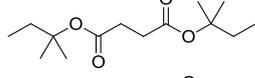
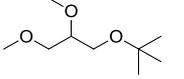
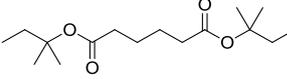
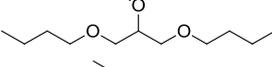
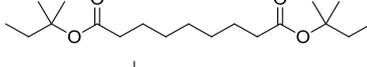
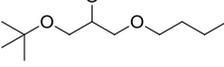
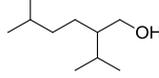
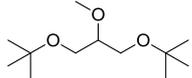
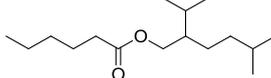
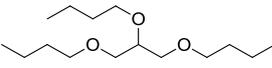
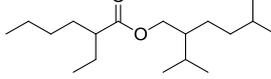
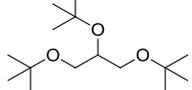
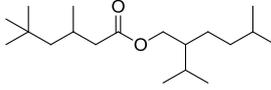
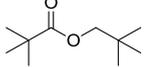
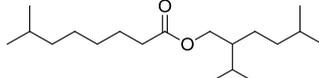
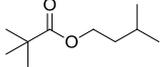
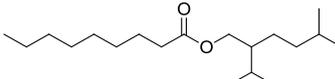
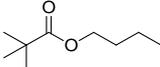
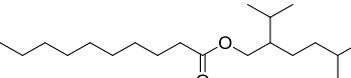
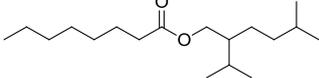
2,6-Dimethyl-4-heptanone	24,1	157	0,84	C ₉ H ₁₈ O	108-83-8
undecan-2-one	-	-	1,90	C ₁₁ H ₂₂ O	112-12-9
Cyclopentanone	32,8	131	1,10	C ₅ H ₈ O	120-92-3
Cyclohexanone	34,3	155	2,00	C ₆ H ₁₀ O	108-94-1
Isophorone	31,2	215	2,30	C ₉ H ₁₄ O	78-59-1
Formic acid	38,2	101	1,60	CH ₂ O ₂	64-18-6
Acetic acid	27,1	118	1,10	C ₂ H ₄ O ₂	64-19-7
Propionic acid	26,2	142	1,00	C ₃ H ₆ O ₂	79-09-4
Acrylic acid	28,5	142	1,20	C ₃ H ₄ O ₂	79-10-7
Butanoic acid	26,1	164	1,50	C ₄ H ₈ O ₂	107-92-6
Isobutyric acid	24,6	154	1,20	C ₄ H ₈ O ₂	79-31-2
3-Butenoic acid	28,3	169	1,40	C ₄ H ₆ O ₂	625-38-7
Methacrylic acid	29,1	160	1,40	C ₄ H ₆ O ₂	79-41-4
Pentanoic acid	26,5	186	2,00	C ₅ H ₁₀ O ₂	109-52-4
Isovaleric acid	25,0	177	2,00	C ₅ H ₁₀ O ₂	503-74-2
Hexanoic acid	27,2	205	2,90	C ₆ H ₁₂ O ₂	142-62-1
Heptanoic acid	27,7	222	3,80	C ₇ H ₁₄ O ₂	111-14-8
Octanoic acid	28,7	240	5,30	C ₈ H ₁₆ O ₂	124-07-2
Nonanoic acid	29,5	256	7,40	C ₉ H ₁₈ O ₂	112-05-0
Oleic acid	32,3	-	28,40	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	112-80-1
Methyl formate	24,3	32	0,33	C ₂ H ₄ O ₂	107-31-3
Ethyl formate	23,3	54	0,38	C ₃ H ₆ O ₂	109-94-4
Propyl formate	23,9	81	0,49	C ₄ H ₈ O ₂	110-74-7
Isopropyl formate	21,7	68	0,34	C ₄ H ₈ O ₂	625-55-8
Butyl formate	24,5	106	0,64	C ₅ H ₁₀ O ₂	592-84-7
Isobutyl formate	23,3	98	0,62	C ₅ H ₁₀ O ₂	542-55-2
Pentyl formate	25,5	126	0,78	C ₆ H ₁₂ O ₂	638-49-3
Isopentyl formate	24,4	124	0,49	C ₆ H ₁₂ O ₂	110-45-2
Hexyl formate	26,4	154	0,96	C ₇ H ₁₄ O ₂	629-33-4
heptyl formate	-	-	1,16	C ₈ H ₁₆ O ₂	112-23-2
octyl formate	-	-	1,45	C ₉ H ₁₈ O ₂	112-32-3
Methyl acetate	24,5	57	0,37	C ₃ H ₆ O ₂	79-20-9
Ethyl acetate	23,5	77	0,43	C ₄ H ₈ O ₂	141-78-6
Vinyl acetate	23,6	73	0,40	C ₄ H ₆ O ₂	108-05-4
Allyl acetate	25,8	104	0,46	C ₅ H ₈ O ₂	591-87-7
Propyl acetate	23,8	101	0,56	C ₅ H ₁₀ O ₂	109-60-4
Isopropyl acetate	21,8	89	0,47	C ₅ H ₁₀ O ₂	108-21-4
Isobutyl acetate	23,1	117	0,66	C ₆ H ₁₂ O ₂	110-19-0
sec-Butyl acetate	23,0	108	0,60	C ₆ H ₁₂ O ₂	105-46-4
tert-Butyl acetate	21,9	98	0,48	C ₆ H ₁₂ O ₂	540-88-5
Butyl acetate	24,8	126	0,68	C ₆ H ₁₂ O ₂	123-86-4
Pentyl acetate	25,1	149	0,84	C ₇ H ₁₄ O ₂	628-63-7
Isopentyl acetate	24,0	142	0,81	C ₇ H ₁₄ O ₂	123-92-2

Hexyl acetate	26,0	171	1,10	C ₈ H ₁₄ O ₂	142-92-7
Acetic acid octyl ester	27,3	-	1,60	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	112-14-1
2-Ethoxyethyl acetate	28,0	157	1,10	C ₆ H ₁₂ O ₃	111-15-9
Methyl acrylate	25,2	80	0,45	C ₄ H ₆ O ₂	96-33-3
Methyl propionate	24,2	79	0,44	C ₄ H ₈ O ₂	554-12-1
Methyl butyrate	24,5	102	0,55	C ₅ H ₁₀ O ₂	623-42-7
Methyl isobutyrate	23,2	92	0,48	C ₅ H ₁₀ O ₂	547-63-7
Ethyl propionate	23,8	99	0,50	C ₅ H ₁₀ O ₂	105-37-3
Ethyl lactate	28,3	155	2,20	C ₅ H ₁₀ O ₃	97-64-3
Propyl propionate	24,2	122	0,64	C ₆ H ₁₂ O ₂	106-36-5
Ethyl crotonate	26,6	140	-	C ₆ H ₁₀ O ₂	623-70-1
Ethyl butyrate	23,9	121	0,63	C ₆ H ₁₂ O ₂	105-54-4
Ethyl isobutyrate	22,7	111	0,56	C ₆ H ₁₂ O ₂	97-62-1
Methyl isovalerate	23,7	116	0,48	C ₆ H ₁₂ O ₂	556-24-1
Methyl pentanoate	25,2	127	0,62	C ₆ H ₁₂ O ₂	624-24-8
Butyl propionate	24,8	145	0,78	C ₇ H ₁₄ O ₂	590-01-2
Propyl butyrate	24,6	144	0,81	C ₇ H ₁₄ O ₂	105-66-8
Methyl hexanoate	25,9	151	0,83	C ₇ H ₁₄ O ₂	106-70-7
Pentanoic acid ethyl ester	24,7	142	0,77	C ₇ H ₁₄ O ₂	539-82-2
Ethyl isovalerate	23,2	135	0,53	C ₇ H ₁₄ O ₂	108-64-5
Propyl isobutyrate	23,3	134	-	C ₇ H ₁₄ O ₂	644-49-5
Butyl butyrate	25,2	165	0,92	C ₈ H ₁₆ O ₂	109-21-7
Ethyl hexanoate	25,4	165	0,97	C ₈ H ₁₆ O ₂	123-66-0
3-Methylbutanoic acid propyl ester	23,8	155	-	C ₈ H ₁₆ O ₂	557-00-6
Methyl heptanoate	26,6	170	1,00	C ₈ H ₁₆ O ₂	106-73-0
Ethyl heptanoate	26,0	188	1,14	C ₉ H ₁₈ O ₂	106-30-9
Methyl octanoate	27,4	194	1,30	C ₉ H ₁₈ O ₂	111-11-5
Butyl valerate	25,7	186	1,20	C ₉ H ₁₈ O ₂	591-68-4
Ethyl octanoate	26,8	206	1,40	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	106-32-1
Methyl nonanoate	28,7	212	1,50	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	1731-84-6
Octyl acetate	-	210	-	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	112-14-1
Pentyl pentanoate	25,7	204	-	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	2173-56-0
Methyl decanoate	28,0	233	1,90	C ₁₁ H ₂₂ O ₂	110-42-9
Methyl dodecanoate	29,1	267	2,90	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	111-82-0
Methyl myristate	29,4	299	4,20	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	124-10-7
heptanoic acid 1-methyl-heptyl ester	-	-	3,10	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	55193-23-2
butyric acid 1-methyl-decyl ester	-	-	3,60	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	55193-05-0
Octyl octanoate	28,3	307	4,40	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	2306-88-9
pentanoic acid 1-methyl-decyl ester	-	-	3,70	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	55193-11-8
nonanoic acid 1-methyl-hexyl ester	-	-	3,70	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	55193-81-2
octanoic acid 1-methyl-heptyl ester	-	-	3,60	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	55193-33-4
Methyl palmitate	29,6	-	6,00	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	112-39-0
undecanoic acid 1-methyl-pentyl ester	-	-	4,30	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	55193-96-9

heptanoic acid 1-methyl-decyl ester	-	-	4,90	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	55193-26-5
undecanoic acid 1-methyl-hexyl ester	-	-	5,00	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	55193-97-0
dodecanoic acid 1-methyl-pentyl ester	-	-	5,40	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	55194-05-3
Methyl stearate	30,3	-	6,00	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	112-61-8
undecanoic acid 1-methyl-heptyl ester	-	-	5,80	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	55193-98-1
dodecanoic acid 1-methyl-hexyl ester	-	-	5,90	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	55194-06-4
nonanoic acid 1-methyl-decyl ester	-	-	6,60	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	55193-84-5
tetradecanoic acid 1-methyl-hexyl ester	-	-	7,80	C ₂₁ H ₄₂ O ₂	55194-43-9
dodecanoic acid 1-methyl-nonyl ester	-	-	9,70	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	55194-30-4
Methyl acetoacetate	32,6	168	1,60	C ₅ H ₈ O ₃	105-45-3
Ethyl acetoacetate	31,9	180	1,50	C ₆ H ₁₀ O ₃	141-97-9
Dimethyl maleate	37,7	202	3,40	C ₆ H ₈ O ₄	624-48-6
Diethyl maleate	32,1	222	2,90	C ₈ H ₁₂ O ₄	141-05-9
Dibutyl maleate	30,3	280	4,60	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	105-76-0
nonanedioic acid diethyl ester	-	-	4,50	C ₁₃ H ₂₄ O ₄	624-17-9
decanedioic acid diethyl ester	-	-	5,10	C ₁₄ H ₂₆ O ₄	110-40-7
heptanedioic acid dipentyl ester	-	-	7,00	C ₁₇ H ₃₂ O ₄	51238-96-1
Decanedioic acid dibutyl ester	31,6	356	7,90	C ₁₈ H ₃₄ O ₄	109-43-3
nonanedioic acid bis-(1-ethyl-propyl) ester	-	-	9,80	C ₁₉ H ₃₆ O ₄	89837-83-2
decanedioic acid bis-(3-methyl-butyl) ester	-	-	11,80	C ₂₀ H ₃₈ O ₄	10340-42-8
decanedioic acid dihexyl ester	-	-	12,80	C ₂₂ H ₄₂ O ₄	2449-10-7
hexanedioic acid bis-(2-ethyl-hexyl) ester	-	-	11,40	C ₂₂ H ₄₂ O ₄	103-23-1
decanedioic acid bis-(2-ethyl-hexyl) ester	-	-	19,50	C ₂₆ H ₅₀ O ₄	122-62-3
1,2,3-tris-(propionyloxy)-propane	-	-	7,80	C ₁₂ H ₂₀ O ₆	139-45-7
Propane-1,2,3-triyl triacetate	35,9	259	-	C ₉ H ₁₄ O ₆	102-76-1
1,2,3-tris-Butyryloxy-propane	30,5	308	8,70	C ₁₅ H ₂₆ O ₆	60-01-5
1,2,3-tris-(hexanoyloxy)-propane	-	-	14,00	C ₂₁ H ₃₈ O ₆	621-70-5
Tricaprylin	29,3	-	19,70	C ₂₇ H ₅₀ O ₆	538-23-8
propane-1,2,3-tricarboxylic acid tripropyl ester	-	-	16,60	C ₁₅ H ₂₆ O ₆	5333-54-0
propane-1,2,3-tricarboxylic acid tributyl ester	-	-	13,20	C ₁₈ H ₃₂ O ₆	38094-11-0
propane-1,2,3-tricarboxylic acid tripentyl ester	-	-	17,40	C ₂₁ H ₃₈ O ₆	5333-53-9
propane-1,2,3-tricarboxylic acid trihexyl ester	-	-	19,90	C ₂₄ H ₄₄ O ₆	38094-13-2
propane-1,2,3-tricarboxylic acid tris-(2-ethylhexyl) ester	-	-	42,50	C ₃₀ H ₅₆ O ₆	5400-99-7
Methyl benzoate	37,3	199	1,90	C ₈ H ₈ O ₂	93-58-3
Methyl salicylate	39,2	223	2,50	C ₈ H ₈ O ₃	119-36-8
Ethyl benzoate	34,6	213	2,00	C ₉ H ₁₀ O ₂	93-89-0
Diethyl phthalate	36,7	298	10,60	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	84-66-2
Tetramethylsilane	12,3	27	0,23	C ₄ H ₁₂ Si	75-76-3
Triethylsilane	20,3	109	0,39	C ₆ H ₁₆ Si	617-86-7
Triethoxysilane	20,8	134	0,51	C ₆ H ₁₆ O ₃ Si	998-30-1
Tetraethylsilane	22,5	153	0,60	C ₈ H ₂₀ Si	631-36-7
hexamethyl-cyclotrisiloxane	-	-	0,93	C ₆ H ₁₈ O ₃ Si ₃	541-05-9
1,1,1,3,3,3-hexamethyldisiloxane	15,4	101	0,49	C ₆ H ₁₈ OSi ₂	107-46-0

Hexaethyldisiloxane	22,0	252	-	C ₁₂ H ₃₀ OSi ₂	994-49-0
Octamethyltrisiloxane	16,6	153	0,85	C ₈ H ₂₄ O ₂ Si ₃	107-51-7
Octamethylcyclotetrasiloxane	18,2	175	2,10	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	556-67-2
2,2,4,4,6,6-hexamethyl-3-oxa-2,4,6-trisila-heptane	-	-	1,10	C ₉ H ₂₆ OSi ₃	6231-63-6
3,3-diethyl-1,1,1,5,5,5-hexamethyl-trisiloxane	-	-	1,30	C ₁₀ H ₂₈ O ₂ Si ₃	17988-84-0
1,1,1,3,5,5-heptamethyl-3-trimethylsilyloxy-trisiloxane	-	-	1,40	C ₁₀ H ₃₀ O ₃ Si ₄	17928-28-8
Decamethyltetrasiloxane	17,4	194	1,30	C ₁₀ H ₃₀ O ₃ Si ₄	141-62-8
Decamethylcyclopentasiloxane	18,2	213	1,80	C ₁₀ H ₃₀ O ₅ Si ₅	541-02-6
3-ethyl-1,1,1,5,5,5-hexamethyl-3-trimethylsilyloxy-trisiloxane	-	-	1,70	C ₁₁ H ₃₂ O ₃ Si ₄	18030-66-5
tetrapropoxysilane	-	-	1,30	C ₁₂ H ₂₈ O ₄ Si	682-01-9
Dodecamethylpentasiloxane	17,5	230	1,80	C ₁₂ H ₃₆ O ₄ Si ₅	141-63-9
Tetradecamethylhexasiloxane	17,6	260	2,40	C ₁₄ H ₄₂ O ₅ Si ₆	107-52-8
tetradecamethyl-cycloheptasiloxane	-	-	10,80	C ₁₄ H ₄₂ O ₇ Si ₇	107-50-6
Hexadecamethylheptasiloxane	17,6	287	-	C ₁₆ H ₄₈ O ₆ Si ₇	541-01-5
Octadecamethyloctasiloxane	18,9	-	-	C ₁₈ H ₅₄ O ₇ Si ₈	556-69-4
Tetrapropoxysilane	23,1	226	-	C ₁₂ H ₂₈ O ₄ Si	682-01-9
2,2,4,4,6,6,8,8,10,10,12,12-dodecamethyl-5,7,9-trioxa-2,4,6,8,10,12-hexasila-tridecane	-	-	3,50	C ₁₆ H ₄₆ O ₃ Si ₆	18143-16-3
6,8-diethyl-2,2,4,4,6,8,10,10,12,12-decamethyl-5,7,9-trioxa-2,4,6,8,10,12-hexasila-tridecane	-	-	4,80	C ₁₈ H ₅₀ O ₃ Si ₆	18537-45-6
2,2,4,4,6,6,8,8,10,10,12,12,14,14-tetradecamethyl-5,7,9,11-tetraoxa-2,4,6,8,10,12,14-heptasila-pentadecane	-	-	4,40	C ₁₈ H ₅₂ O ₄ Si ₇	18537-41-2
6,8,10-triethyl-2,2,4,4,6,8,10,12,12,14,14-undecamethyl-5,7,9,11-tetraoxa-2,4,6,8,10,12,14-heptasila-pentadecane	-	-	6,30	C ₂₁ H ₅₈ O ₄ Si ₇	18740-86-8
Dimethyl carbonate	28,7	90	0,58	C ₃ H ₆ O ₃	616-38-6
Propylene carbonate	40,9	242	2,50	C ₄ H ₆ O ₃	108-32-7
Diethyl carbonate	26,0	126	0,76	C ₅ H ₁₀ O ₃	105-58-8
Dipropyl carbonate	26,5	166	1,20	C ₇ H ₁₄ O ₃	623-96-1
carbonic acid dihexyl ester	-	-	3,60	C ₁₃ H ₂₆ O ₃	7523-15-1
Acetic anhydride	32,0	140	0,84	C ₄ H ₆ O ₃	108-24-7

Annexe 2 – Structures chimiques des molécules synthétisées *in vitro* et de quelques structures virtuelles dérivées d'alcools biosourcés.

N°	Structure chimique	N°	Structure chimique
1 [4;0;0]		21 Di iA C2	
2 [t4;0;0]		22 Di iA C4	
3 [4;0;4]		23 Di iA C6	
4 [t4;0;4]		24 Di iA iC6	
5 [t4;0;t4]		25 Di iA C9	
6 [t4;0;Et Hexyl]		26 Di iC10 C4	
7 [t4;0;iC10]		27 Di iC10 C6	
8 [t5;0;t5]		28 Di iC10 iC6	
9 [1;1;1]		29 Di tA C2	
10 [4;1;1]		30 Di tA C4	
11 [t4;1;1]		31 Di tA C6	
12 [4;1;4]		32 Di tA C9	
13 [t4;1;4]		33	
14 [t4;1;t4]		34	
15 [4;4;4]		35	
16 [t4;t4;t4]		36	
17		37	
18		38	
19		39	
20 iC10 octanoate			

Résumé

La prise de conscience de la persistance et de la bioaccumulation dans l'environnement des silicones cycliques volatiles, telles que la décaméthylcyclopentasiloxane D5, a conduit à un durcissement de la réglementation cosmétique. Parallèlement, les consommateurs tendent à s'orienter vers des ingrédients plus naturels, tout en exigeant de leurs produits un profil sensoriel similaire à celui conféré par la D5. Ces évolutions incitent les industriels à rechercher des alternatives biosourcées aux cyclométhicones. L'établissement de relations entre la sensorialité des émoullients cosmétiques, leurs propriétés physicochimiques et leurs caractéristiques structurales a permis d'identifier des structures chimiques originales mimant, au mieux, l'ensemble des propriétés de la D5. Des synthèses automatiques *in silico* couplées à des modèles prédictifs des propriétés physicochimiques pertinentes ont permis de générer virtuellement de nombreux émoullients candidats susceptibles de favoriser l'étalement sur la peau et la sensation douce et légère apportée par la D5. Trois nouveaux modèles prédictifs, basés sur la théorie des réseaux de neurones et testés sur un ensemble d'émoullients commerciaux, se sont avérés plus efficaces que les modèles classique (contribution de groupes) ou théorique (COSMO-RS) pour prédire les propriétés physicochimiques d'un grand nombre de liquides à 25 °C. Ces modèles ont permis d'estimer avec précision les propriétés physicochimiques (tension de surface, viscosité, température d'ébullition) des émoullients potentiels pour faire ressortir les candidats les plus prometteurs. Des éthers de glycérol et des esters/diesters dérivés d'alcools ramifiés biosourcés ont ainsi été sélectionnés et synthétisés *in vitro*. Ils ont ensuite été évalués expérimentalement au regard de leurs propriétés physicochimiques, leur odeur et leur capacité d'étalement sur des surfaces modèles (PMMA et Vitro-skin®), présentant des propriétés surfaciques similaires à celles de la peau humaine. Puis, ces huiles ont été comparées aux émoullients commerciaux « benchmarks », dont l'émoullient cible D5. L'association des meilleurs candidats avec d'autres huiles cosmétiques a permis de mettre en évidence des effets synergiques importants, offrant la possibilité d'améliorer considérablement les propriétés d'étalement des émoullients candidats. Finalement, certains émoullients développés ont été intégrés dans la phase huileuse d'émulsions H/E, dont les propriétés physicochimiques se sont révélées similaires à celles d'émulsions formulées à partir d'émoullients commerciaux, en particulier la cyclométhicone D5.

Mots-clés : émoullient, relations structure/propriétés, réseaux de neurones, graph machines, étalement, cosmétique

Abstract

An increased awareness of both persistence and bioaccumulation in the environment of volatile cyclic silicones, such as decamethylcyclopentasiloxane (D5), has rendered the regulation in cosmetic field more stringent. In the meantime, consumers are increasingly responsive to natural products and require the same sensorial profile as the one offered by D5. These evolutions encouraged industrials to find biosourced alternatives to cyclomethicones. Highlighting relationships between the sensorial profile of cosmetic emollients, their physicochemical properties and their structural characteristics has led to the identification of original chemical structures, which offer physicochemical properties as close as possible to those of D5. The use of both *in silico* syntheses and accurate predictive models for physicochemical properties allow to generate several new virtual candidate emollients to improve spreading on the skin surface and reach the light and smooth after-feel offered by the D5. Based on neural networks modeling, three new predictive models tested on a set of commercial emollients turned out to be more efficient than classical (group contribution) or theoretical (COSMO-RS) ones to predict accurately the physicochemical properties of a wide range of liquids at 25 °C. Estimating accurately the surface tension, viscosity and boiling point of virtual emollients has led to the identification of the most promising candidates. Glycerol ethers and esters/diesters derived from branched biosourced alcohols were selected and synthesized *in vitro*. They were experimentally evaluated in terms of physicochemistry, odor and spreadability on both PMMA and Vitro-skin®, two surfaces having properties very close to those of the human skin surface. The candidate emollients were benchmarked against commercial emollients, including the target emollient D5. Combining the most promising candidates with other cosmetic oils has resulted in high synergistic effects, offering the possibility to significantly improve the spreading properties of candidate emollients. Finally, some of the newly developed emollients have been used as part of the oil phase of O/W emulsions, whose physicochemical properties turned out to be comparable to those of emulsions formulated with commercial emollients and more particularly with D5.

Keywords: emollient, structure/property relationships, neural networks modeling, graph machines, spreading properties, cosmetic