

## Molecular Modelling and Prediction of the Physicochemical Properties of Polyols in Aqueous Solution

Maria FONTENELE<sup>1,2</sup>, Vincent DUMOUILLA<sup>2</sup>, Baptiste BOIT<sup>2</sup>, Claude-Gilles DUSSAP<sup>1</sup>

1 : Institut Pascal, Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, Clermont-Ferrand, France

2 : Roquette Frères, Carbohydate& Advanced Process Technologies, Lestrem, France

### **Abstract**

Roquette is a producer of plant-based ingredients. Modelling, simulation, and predictive thermodynamic models are the tools that allow for the characterization of the physicochemical properties of material flows in order to optimize and control their industrial processes. These involve aqueous mixtures of polyols with a high dry matter content. Mannitol and sorbitol are diastereoisomers that have almost identical chemical structures but very different physicochemical properties: for example, the solubility of sorbitol in water is 2.5 kg/kg of water, while mannitol has a solubility of 0.25 kg/kg of water at 25°C. Therefore, predicting liquid-solid equilibrium properties in this case requires sophisticated solution models that cannot be based solely on the contributions of chemical groups, given that the constituent chemical groups of mannitol and sorbitol are the same. Recognizing the importance of solvation phenomena in polyols, the GePEB team at the Institut Pascal has developed the COSMO-UCA model, which has the structural advantage of using quantum mechanics tools to predict formation and phase equilibrium properties. In this work, molecular dynamics simulations are used to elucidate the behaviour of polyols in aqueous solution. Specifically, simulations are applied for evaluating essential parameters such as radial distribution functions and hydrogen bond autocorrelation functions. The results highlight a fundamental contrast: sorbitol and mannitol exhibit disparate hydrogen bond lifetimes, with differing hydrogen bond durations. In addition to these analyses, the solubilities of sorbitol and mannitol in water as function of temperature using the COSMO-UCA model are estimated, providing a comprehensive view of polyol-water interactions.

## **Modélisation Moléculaire et Prédiction des Propriétés Physicochimiques des Polyols en Solution Aqueuse**

Maria FONTENELE<sup>1,2</sup>, Vincent DUMOUILLA<sup>2</sup>, Baptiste BOIT<sup>2</sup>, Claude-Gilles DUSSAP<sup>1</sup>

1 : Institut Pascal, Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, Clermont-Ferrand, France

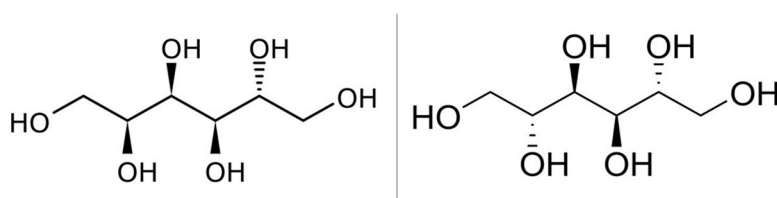
2 : Roquette Frères, Biotechnology and Process Development, Lestrem, France

### **Résumé**

Roquette est un producteur d'ingrédients d'origine végétale. La modélisation, la simulation et les modèles thermodynamiques prédictifs sont les outils qui permettent de caractériser les propriétés physico-chimiques des flux de matière, afin d'optimiser et de contrôler leurs processus industriels. Il s'agit de mélanges aqueux de polyols à haute teneur en matière sèche. Les polyols mannitol et sorbitol sont des diastéréo-isomères qui ont une structure chimique presque identique, mais des propriétés physico-chimiques très différentes : par exemple, la solubilité du sorbitol dans l'eau est de 2,5 kg/kg d'eau, alors que le mannitol a une solubilité de 0,25 kg/kg d'eau à 25°C. Par conséquent, la prévision des propriétés d'équilibre liquide-solide nécessite des modèles de solution sophistiqués qui ne peuvent pas être basés uniquement sur les contributions des groupes chimiques, sachant que, pour le mannitol et le sorbitol, les groupements chimiques constitutifs sont les mêmes. Reconnaissant l'importance des phénomènes de solvation dans les polyols, l'équipe GePEB de l'Institut Pascal a développé le modèle COSMO-UCA, qui présente l'avantage structurel d'utiliser les outils de la mécanique quantique pour prédire les propriétés de formation et d'équilibre de phase. Dans ce travail, des simulations de dynamique moléculaire sont utilisées pour élucider le comportement des polyols en solution aqueuse. Plus précisément, ces simulations servent à calculer des paramètres essentiels tels que les fonctions de distribution radiale et les fonctions d'autocorrélation des liaisons hydrogène. Les résultats obtenus mettent en lumière un contraste fondamental : les durées de vie des liaisons hydrogène sont très significativement différentes pour le sorbitol et le mannitol. Ces analyses de dynamique moléculaire sont mises en relation avec les évolutions des solubilités du sorbitol et du mannitol dans l'eau en fonction de la température en utilisant le modèle COSMO-UCA, offrant ainsi une vision complète des interactions polyol-eau.

## 1. Introduction

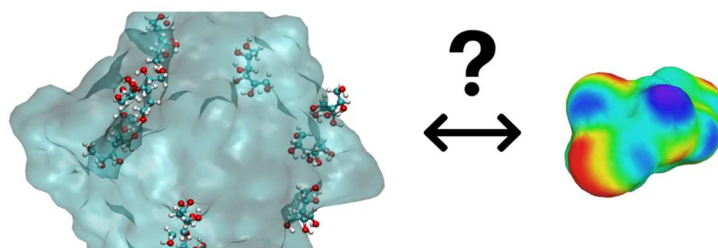
Le sorbitol ((2R,3R,4R,5S)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol) et le mannitol ((2R,3R,4R,5R)-hexane-1,2,3,4,5,6-hexol) (figure 1) sont les seuls polyols trouvés naturellement en quantités appréciables ; ils sont utilisés depuis plus de 50 ans dans les aliments et produits associés, et faisaient partie des premiers ingrédients "sans sucre". Comme tous les autres polyols (à l'exception de l'érythritol), ils sont produits par réaction chimique du sucre réducteur approprié avec de l'hydrogène (Kearsley and Deis, 2006). Les polyols ne sont pas seulement cruciaux en tant que précurseurs métaboliques pour diverses molécules cellulaires et biologiquement significatives, mais ils jouent également un rôle vital dans la régulation osmotique cellulaire. Avec plusieurs autres solutés de faible poids moléculaire, les polyols sont regroupés sous le terme "osmolytes" ou "cosolutés compatibles" en raison de leur capacité à maintenir la structure et la fonction de nombreuses macromolécules cytoplasmiques, même à des concentrations intracellulaires élevées. Les cellules tirent parti de cette propriété en synthétisant ou en accumulant des osmolytes en réponse à des niveaux élevés de solutés nocifs, tels que les sels, dans leur environnement. Cette régulation osmotique garantit que les potentiels chimiques (ou l'activité de l'eau) de l'eau restent équilibrés à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, protégeant ainsi les composants cellulaires des effets indésirables (Politi et al., 2009).



**Figure 1.** Structures du sorbitol (à gauche) et du mannitol (à droite).

Le sorbitol et le mannitol sont des stéréoisomères qui ne diffèrent que par l'orientation de l'un de leurs quatre centres stéréogènes (atomes de carbone asymétriques) liés aux groupements hydroxyles centraux. En solutions aqueuses, les propriétés des deux sont assez différentes, et il est généralement admis que ces différences sont dues à des interactions spécifiques avec l'eau (Grigera, 1988). Par exemple, à 25°C, la solubilité du sorbitol est de 2,5 kg/kg d'eau, tandis que celle du mannitol est de 0,25 kg/kg d'eau. Comme les groupements chimiques considérés dans les deux molécules sont les mêmes, on ne peut pas utiliser uniquement des modèles de contribution de groupements chimiques (tel que le modèle UNIFAC) qui conduisent à des coefficients d'activité identiques, ce qui n'est pas le cas. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des contributions complémentaires tel qu'un terme d'association chimique comme ceci a été proposé par Catté et al. (Catté et al., 1995) qui utilisent une contribution d'hydratation associée à un modèle de contribution de groupe de type UNIFAC pour représenter les équilibres entre phases pour le glucose et le fructose en solution aqueuse. Ceci pose néanmoins la question de conserver une force prédictive au modèle obtenu, puisqu'il est nécessaire de disposer des paramètres d'équilibre d'hydratation.

Dans ce contexte, des simulations de dynamique moléculaire (figure 2) ont été réalisées pour traiter des solutions aqueuses de sorbitol et de mannitol, dans le but de comprendre et de modéliser les différences physicochimiques qui conduisent à des solubilités très significativement différentes. Les solubilités sont par la suite approchées avec le modèle de coefficients d'activité COSMO-UCA (Toure et al., 2016) (COSMO – Unified Activity Coefficient), développé par l'axe Génie des Procédés, Énergétique et Biosystèmes (GePEB) de l'Institut Pascal.



**Figure 2.** Représentation de la boîte de simulation contenant 10 molécules de sorbitol et de la surface COSMO d'une molécule de sorbitol.

## 2. Méthodes

### 2.1. Dynamique moléculaire

Au total, 40 systèmes contenant du sorbitol et 32 systèmes contenant du mannitol ont été modélisés. Les nombres de molécules dans les boîtes de modélisation sont fournis dans les tableaux 1 et 2. Toutes les simulations ont été réalisées à l'aide de GROMACS 2024.2, et pour des températures allant de 278 K à 350 K. Le champ de force OPLS-AA a été utilisé pour les molécules de polyol, et il a été combiné avec le modèle TIP4P pour l'eau. Le champ de force OPLS-AA a été sélectionné pour ces simulations en raison de ses paramètres non liés, dérivés d'études des propriétés des liquides de molécules telles que le 1,2-éthanediol, garantissant une reproduction précise des valeurs expérimentales telles que la chaleur de vaporisation et la densité (Kony et al., 2002). Le modèle TIP4P pour l'eau, bien que plus coûteux en termes de temps de calcul que TIP3P, offre une meilleure reproduction des propriétés thermodynamiques et structurales de l'eau, ce qui le rend plus adapté pour modéliser les interactions spécifiques entre l'eau et les molécules de sorbitol et de mannitol (Jorgensen et al., 1983).

Les boîtes de simulation initiales ont été construites à l'aide des outils GROMACS, garantissant une composition appropriée en soluté et en solvant. La densité du système a été définie à une valeur proche des valeurs expérimentales pour les conditions simulées. Les paramètres de simulation comprenaient un schéma de recherche de voisins utilisant l'algorithme de Verlet, avec une distance de coupure de 1.2 nm pour les interactions non liées à courte portée.

L'algorithme Ewald à maillage particulière lisse (PME) a été utilisé pour caractériser les interactions électrostatiques (interactions de longue portée). L'équilibrage des simulations a été contrôlé en vérifiant que l'énergie potentielle et la densité avaient atteint des valeurs stables. Une minimisation d'énergie a été effectuée pour chaque système afin d'éliminer les contacts atomiques défavorables et de stabiliser les structures moléculaires avant de lancer les simulations de dynamique moléculaire. Ensuite, une étape d'équilibrage NVT a été réalisée pour une fenêtre de simulation de 2 ns afin de stabiliser la température du système tout en maintenant le nombre de particules, le volume et la température constants, garantissant que le système atteigne l'équilibre thermique. Ceci a été réalisé avant de passer à l'étape suivante des simulations de dynamique moléculaire avec un équilibrage NPT qui a été exécuté pour une fenêtre de simulation de 4 ns, permettant au système de s'équilibrer dans des conditions de pression et de température constantes, assurant ainsi que la densité et la pression du système se stabilisent tout en maintenant le nombre de particules constant. Cette étape est cruciale pour préparer le système aux simulations dites « simulations de production » avec des volumes et des pressions réalistes qui sont utilisées par la suite comme résultats des simulations de dynamique moléculaire proprement dites. Les simulations de production ont été réalisées sur des fenêtres de temps de 6 ns afin d'analyser les résultats. Ces simulations sont donc réalisées dans l'ensemble NPT, avec une pression de 101.3 kPa et différentes températures. Les simulations ont été réalisées dans des boîtes cubiques, avec une longueur de côté dépendant du système, et avec périodicité dans toutes les directions.

**Tableau 1.** Systèmes contenant du sorbitol.

Nombre de molécules de sorbitol	Nombre de molécules d'eau	Fraction molaire	Fraction massique	Molalité (mol/kg eau)
1	593	0.0017	0.0168	0.0936
10	549	0.0179	0.1555	1.0111
20	521	0.0370	0.2796	2.1309
30	504	0.0562	0.3757	3.3041
50	459	0.0834	0.5242	6.0468

**Tableau 2.** Systèmes contenant du mannitol.

Nombre de molécules de mannitol	Nombre de molécules d'eau	Fraction molaire	Fraction massique	Molalité (mol/kg eau)
---------------------------------	---------------------------	------------------	-------------------	-----------------------

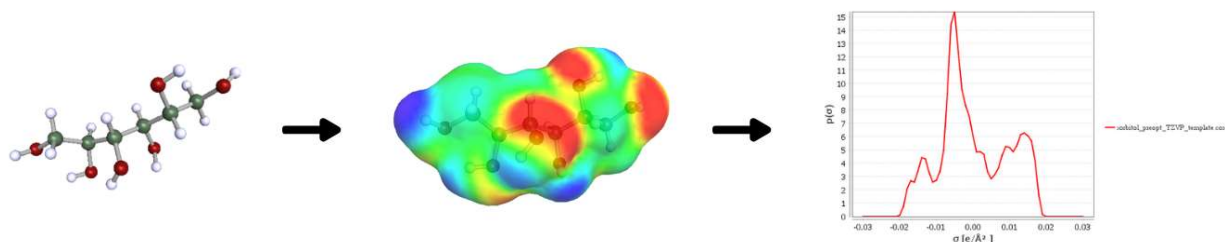
1	596	0.0017	0.0167	0.0931
10	549	0.0179	0.1555	1.0111
20	524	0.0368	0.2785	2.1187
30	476	0.0593	0.3892	3.4985

## 2.2. Modèles COSMO

À la base, les modèles de type COSMO, introduits par Andreas Klamt (Klamt and Schüürmann, 1993) représentent les molécules en solution comme un ensemble de conducteurs parfaits en interaction. Ces conducteurs sont supposés envelopper parfaitement les molécules. Les nuages électroniques intramoléculaires induisent une répartition non uniforme des charges électriques de surface. Cette répartition des charges de surface est déterminée à partir de calculs quantiques en prenant en compte les structures moléculaires. Les modèles de type COSMO discrétisent toutes les surfaces moléculaires en éléments de surfaces identiques. La distribution des nombres des éléments de surface en fonction de la charge qu'ils portent, ou sigma-profile, est caractéristique des composés en solution et de leur composition dans la solution. Les interactions électrostatiques entre les éléments de surface des différents conducteurs traduisent la non-idéalité de la solution. Ces interactions sont traitées par une approche de thermodynamique statistique. Ceci conduit à déterminer les coefficients d'activité des espèces en solution. Il est à noter que les modèles COSMO sont complètement prédictifs, la seule information nécessaire étant la structure moléculaire utilisée dans les calculs quantiques pour déterminer la répartition des charges de surface. Cependant l'approche COSMO précédente ne permet pas de traiter convenablement sans un terme additionnel les systèmes comportant des liaisons hydrogène, notamment tous les systèmes aqueux. Il est nécessaire d'ajouter un terme complémentaire dans l'énergie d'interaction entre les éléments de surface. C'est sur ce point que les différentes nuances des modèles COSMO diffèrent le plus. La figure 3 fournit un organigramme d'un calcul COSMO. À partir de cela, les propriétés d'équilibre thermodynamique peuvent être calculées. Les modèles de type COSMO sont satisfaisants pour caractériser les équilibres liquide-vapeur (LVE) et liquide-liquide (LLE) en solutions non idéales. Ils sont largement utilisés aujourd'hui comme modèles prédictifs de coefficients d'activité

En suivant la même logique que les modèles de type COSMO, le modèle COSMO-UCA (Toure et al., 2016) introduit la composition détaillée de la solution résultant de l'établissement des équilibres d'hydratation dans la solution. Toutes les espèces sont caractérisées par des surfaces conductrices de façon à associer les atouts de l'approche COSMO avec ceux d'équilibres multiples de solvation. Il a été montré que ce terme d'association chimique (équilibre chimique d'hydratation) permet de représenter correctement la non-idéalité des solutions électrolytiques (Toure et al., 2016). Cependant, il est à noter que, si les modèles de type COSMO sont complètement prédictifs, le modèle COSMO-UCA nécessite la connaissance des constantes d'équilibre de solvation qu'il est nécessaire d'ajuster aux propriétés d'équilibre.

Par ailleurs, la dimension caractéristique de l'élément de surface, utilisée pour moyennner la distribution des charges de surface, a une valeur de 0.5291 Å, au lieu de 0.5 Å. La distribution des charges à travers toutes les classes est réalisée en utilisant une distribution gaussienne centrée sur la charge de surface du segment en question centrée sur la charge de surface du segment en question.



**Figure 3.** Organigramme d'un calcul COSMO.

L'énergie "misfit", utilisée pour les calculs de thermodynamique statistique, est calculée suivant un modèle électrostatique lorsque deux éléments de surface entrent en contact. Elle est calculée comme suit :

$$E_{misfit,ij} = c_{misfit}(\sigma_i + \sigma_j)^2$$

$$c_{misfit} = \frac{4\pi R^3}{\epsilon_0}$$

Le modèle de liaison hydrogène des modèles COSMO prend la forme suivante :

$$E_{HB} = c_{HB}(\sigma_i\sigma_j)$$

Deux conditions doivent être remplies pour que le terme de liaison hydrogène soit utilisé dans les modèles COSMO :

- L'énergie de surface de chaque segment doit dépasser une valeur seuil pour contribuer aux interactions de liaison hydrogène ;
- Le produit des charges de chaque segment doit être négatif.

Pour le modèle COSMO-UCA, les constantes misfit et liaison hydrogène ont les valeurs suivantes :

**Tableau 3.** Valeurs des constantes dans le modèle COSMO-UCA.

$c_{misfit}(kJ.mole^{-1}e^{-2}A^4)$	$c_{HB}(kJ.mole^{-1}e^{-2}A^4)$
32707	36000

### 2.3. Équilibres de solubilité

L'objectif est ici de développer une approche qui permette de représenter les équilibres de solubilité de solutions aqueuses de sorbitol et de mannitol en fonction de la température. En utilisant un modèle de coefficient d'activité de type UNIFAC et en définissant les nouveaux groupes pyranose et furanose, (Catté et al., 1995) ont montré que les courbes d'équilibre de solubilité liquide solide pour des solutions de glucose et de fructose pouvaient être correctement représentées. Il faut noter cependant que ceci n'a été possible qu'en définissant de nouveaux groupements chimiques dont les interactions avec l'eau ont été ajustées sur les courbes d'équilibre de solubilité en fonction de la température.

Dans ce travail, on essaie de modéliser les solubilités du sorbitol et du mannitol dans l'eau en utilisant une approche COSMO-UCA qui en principe devrait être plus prédictive que les approches UNIFAC utilisées précédemment.

En considérant l'égalité des potentiels chimiques du solide et du composé en solution (Catté et al., 1995), l'équation suivante exprime la relation thermodynamique entre la fraction molaire du soluté et le coefficient d'activité en fonction de paramètres thermodynamiques clés : l'enthalpie de fusion et la capacité calorifique de fusion, à une température de fusion donnée. Cette équation permet d'évaluer comment la solubilité varie en fonction de la température T, en prenant en compte l'influence de la chaleur absorbée ou libérée au cours de la fusion du polyol.

$$-\ln(x_i\gamma_i^L) = \frac{\Delta H_{i,fus}^0(T_m)}{RT_m} \left( \frac{T_m}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C p_{i,fus}}{R} \left( \ln \frac{T_m}{T} + 1 - \frac{T_m}{T} \right)$$

Les valeurs des propriétés des corps purs sont données dans le tableau 4. On constate que ces valeurs sont très différentes pour les deux polyols ce qui devrait permettre d'expliquer, au moins en partie, les différences des solubilités à condition de savoir calculer correctement les coefficients d'activité.

On constate également que les propriétés de changement de phase entre le corps pur et la solution à dilution infinie sont significativement différentes.

**Tableau 4** : Propriétés du sorbitol et du mannitol à l'état corps pur et en solution aqueuse à dilution infinie.

	Sorbitol	Mannitol
$T_m$ (K)	369.2 (Tong et al., 2008)	439.1 (Domalski and Hearing, 1996)
$\Delta H_{fus} = H_L^0 - H_S$ à $T_m$ (kJ mole <sup>-1</sup> )	30.4 (Tong et al., 2008)	54.7 (Tong et al., 2010)
$C_{pS}$ (J mole <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	241.4 (Lian et al., 1982)	239.0 (Lian et al., 1982)
$\Delta H_{sol}^\infty = H_L^\infty - H_S$ à 298.15K (kJ mole <sup>-1</sup> )	18.7 (Lian et al., 1982)	21.9 (Lian et al., 1982)
$\Delta C_{p\ sol}^\infty = C_{pL}^\infty - C_{pS}$ (J mole <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	412 (Lian et al., 1982)	452 (Lian et al., 1982)
$C_{pL}^\infty$ (J mole <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	653.4	691
$H_L^0 - H_L^\infty$ à 298.15K (kJ mole <sup>-1</sup> )	11.7	32.8

### 3. Résultats

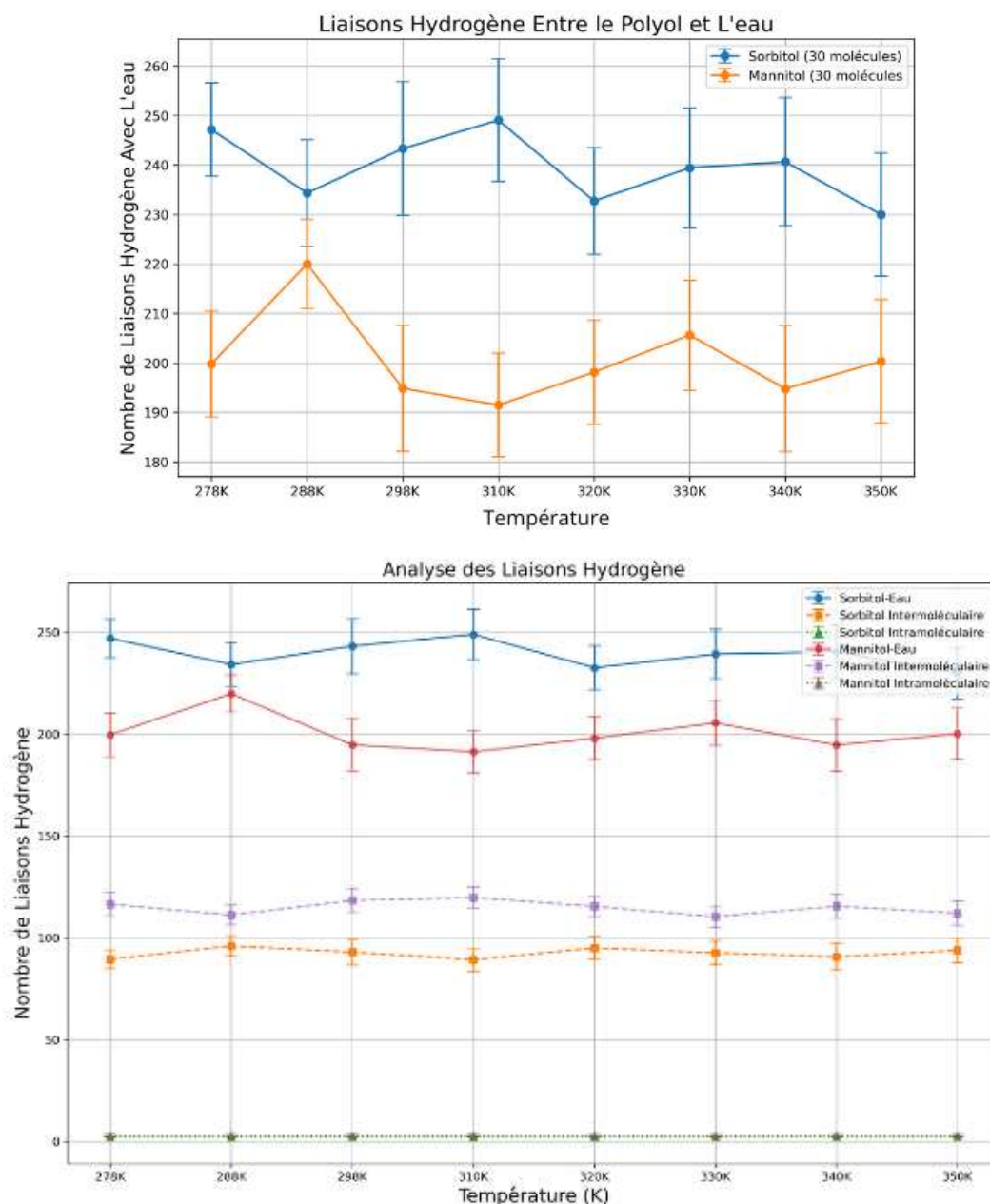
Dans cette section, nous présentons les résultats des simulations de dynamique moléculaire pour les molécules de sorbitol et de mannitol. Nous mettrons également en lumière les résultats de solubilité obtenus à partir du modèle COSMO-UCA, permettant ainsi une compréhension plus approfondie des interactions de ces polyols en solution aqueuse.

#### 3.1.1. Liaisons hydrogène

Le nombre total de liaisons hydrogène dans les boîtes de simulation a été calculé pour chaque système afin d'évaluer les interactions entre les molécules de polyol et l'eau. Nous utilisons le critère géométrique de liaison suivant : une paire est considérée comme liée par une liaison hydrogène si la distance oxygène-oxygène ne dépasse pas 3.5 Å et si l'angle oxygène-hydrogène-oxygène est d'au moins 150° (Xu et al., 2002). Les résultats sont représentés dans la figure 4a. Les quantités de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les molécules de polyol, ainsi que les liaisons intramoléculaires ont également été déterminés (figure 4b). En moyenne, les deux polyols forment plus de deux tiers de leurs liaisons hydrogène avec l'eau (figure 4b). Il faut cependant noter des différences sensibles entre les deux polyols. Pour tous les systèmes étudiés et donc à toutes les températures, le sorbitol forme davantage de liaisons hydrogène avec l'eau que le mannitol. Cependant, le mannitol forme davantage de liaisons intramoléculaires (figure 4b). Ces résultats correspondent bien au fait que le sorbitol présente une solubilité plus importante dans l'eau que le mannitol. En ce qui concerne les liaisons intermoléculaires, les deux polyols présentent des pourcentages de liaisons hydrogène similaires, suggérant un comportement comparable de ce point de vue.

Pour éviter toute ambiguïté, nous précisons que les liaisons hydrogène intermoléculaires se réfèrent aux liaisons hydrogène entre différentes molécules de polyol.





**Figure 4 (a).** Nombre de liaisons hydrogène avec l'eau par molécule de polyol pour toutes les températures simulées. Cet exemple concerne les systèmes contenant 30 molécules de polyol. **(b)** Comparaison des quantités de liaisons hydrogène pour le sorbitol et le mannitol dans un système contenant 30 molécules de polyol.

### 3.1.2. Durée de vie de la liaison hydrogène

La durée de vie des liaisons hydrogène a été calculée afin de comprendre la stabilité et la dynamique des interactions entre les molécules de polyol et les molécules d'eau. Une durée de vie plus longue indique des liaisons plus stables, ce qui traduit une structuration de l'eau plus importante autour des molécules de sorbitol et de mannitol. Cette analyse permet également d'évaluer les différences dans les interactions hydrogène entre les deux polyols en fonction de la température et de la concentration. Les durées de vie ont été estimées en suivant l'évolution temporelle des liaisons hydrogène tout au long des simulations, en utilisant une approche basée sur la corrélation des liaisons hydrogène.



Nous utilisons une approche de calcul de l'autocorrélation de la liaison hydrogène selon Gowers (Gowers et al., 2016). La fonction d'autocorrélation de la liaison hydrogène est :

$$C(t) = \left\langle \frac{\sum h_{ij}(t_0)h_{ij}(t_0 + t)}{\sum h_{ij}(t_0)^2} \right\rangle$$

Dans cette équation,  $h$  est une mesure binaire qui prend la valeur 1 lorsque la paire  $i, j$  respecte les critères géométriques de liaison hydrogène. Si les critères géométriques ne sont pas respectés,  $h = 0$ . La somme est effectuée sur toutes les paires possibles  $i, j$ . Les crochets angulaires représentent une moyenne sur plusieurs temps de départ différents dans la trajectoire.

Deux définitions de la durée de vie sont utilisées :

- **Durée de vie continue** : mesure le temps pour qu'une liaison hydrogène particulière reste opérationnelle de façon continue sans se rompre ;
- **Durée de vie intermittente** : permet à une liaison de se rompre puis de se reformer entre les mêmes molécules et d'être comptée à nouveau.

Le comportement est ajusté à une fonction multi-exponentielle, utilisant 2 exposants pour la durée de vie continue et 3 pour la durée de vie intermittente. Dans cette étude, nous optons pour l'utilisation de la durée de vie continue. Dans ce cadre, la dynamique des liaisons hydrogène est caractérisée par une durée de vie corrélée comme suit :

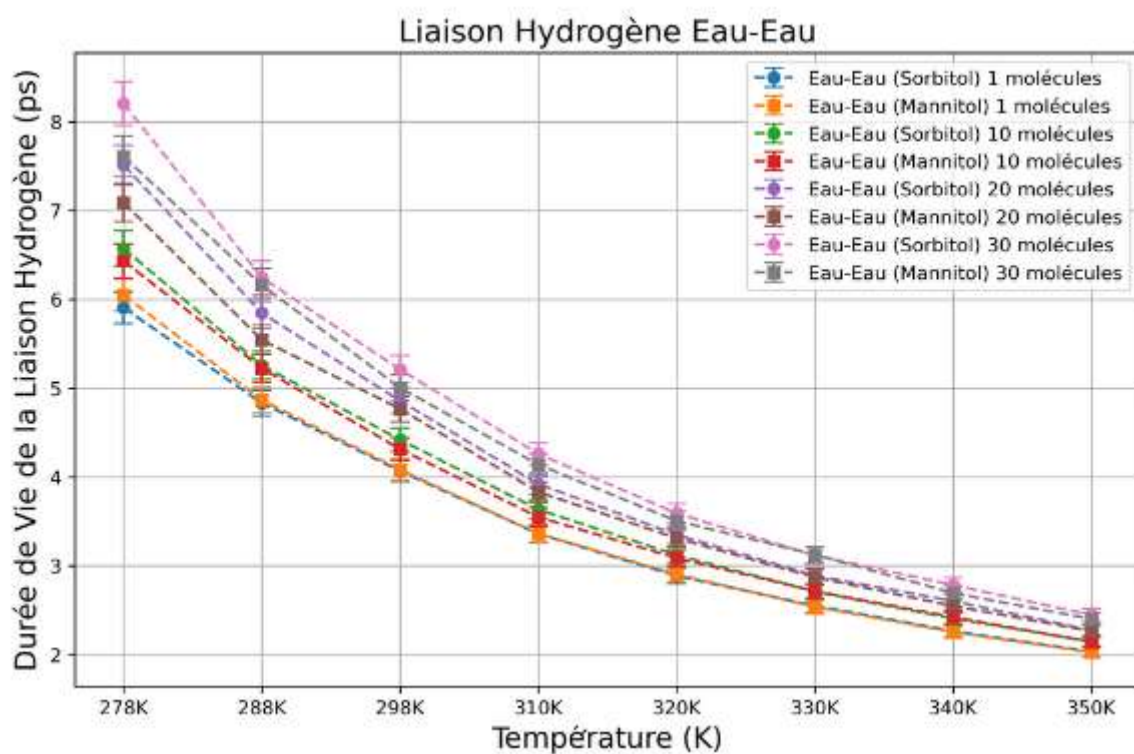
$$\tau_x = \int_0^{\infty} (C_x(t) - \langle C_x(t = \infty) \rangle) dt$$
$$C_C(t) = A \exp\left(\frac{-t}{\tau_1}\right) + B \exp\left(\frac{-t}{\tau_2}\right)$$

Avec :

$$B = 1 - A$$

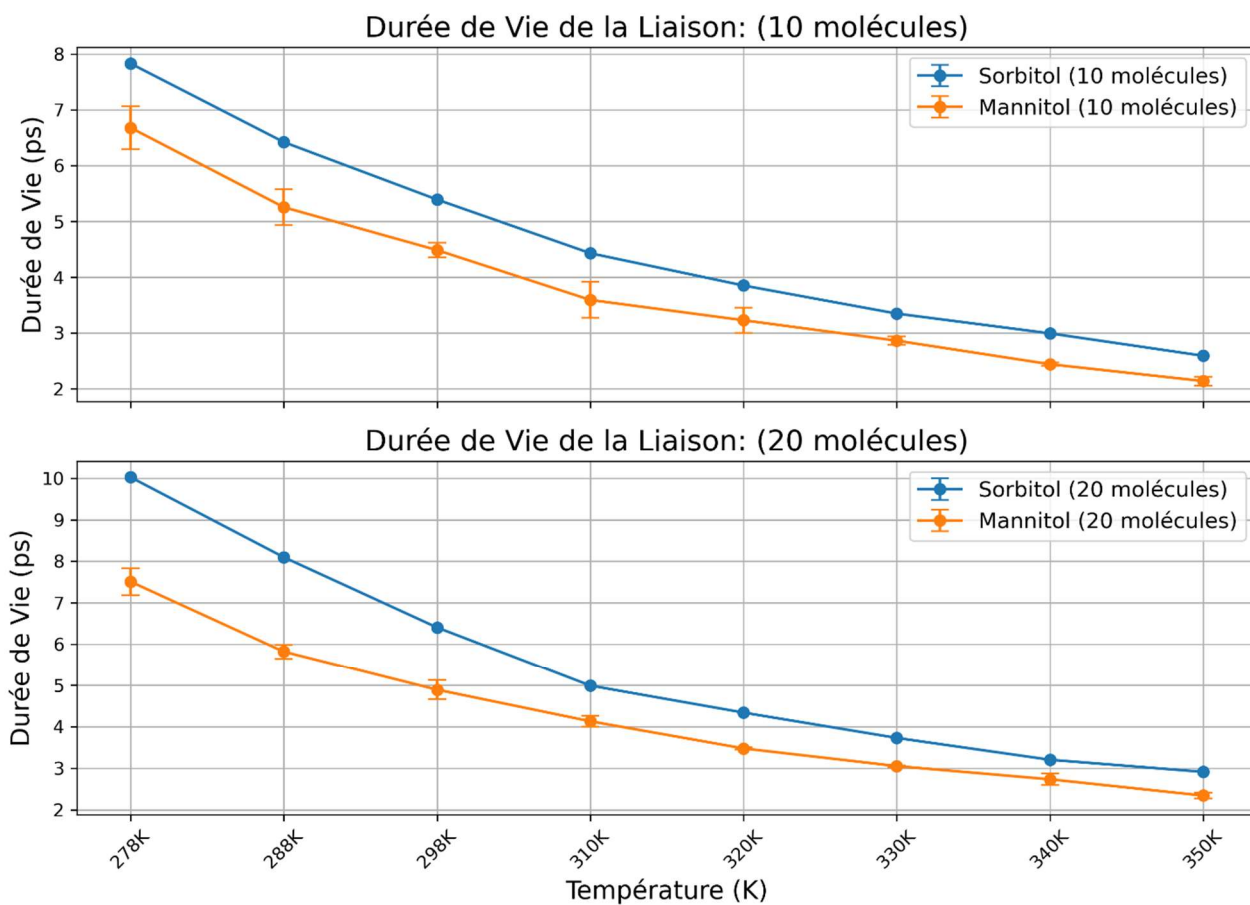
Les résultats concernant le calcul des durées de vie des liaisons hydrogène pour les molécules d'eau entre elles (contacts eau – eau) et entre les polyols et l'eau (contacts polyols – eau) sont reportés dans les figures 5 et 6 pour différentes concentrations de polyol et en fonction de la température. Ces résultats révèlent que l'ajout de molécules de polyol entraîne une variation significative de la durée de vie des liaisons hydrogène entre les seules molécules d'eau. En effet, plus on augmente le nombre de molécules de polyol, plus la durée de vie des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau s'allonge. Cette tendance est illustrée dans la figure 5. Par ailleurs, il est observé que la durée de vie des liaisons hydrogène entre le polyol et l'eau est significativement plus élevée dans le cas du sorbitol (figure 6). Cette constatation doit être mise en relation avec une solubilité supérieure du sorbitol par rapport au mannitol.

Les durées de vie des liaisons hydrogène entre chaque atome d'oxygène des molécules de polyol et les molécules d'eau ont également été évaluées. Il en ressort que l'oxygène lié au carbone 3 du sorbitol présente une durée de vie nettement plus élevée, soulignant ainsi des interactions particulières dans ce système. Ces résultats sont reportés dans la figure 7.

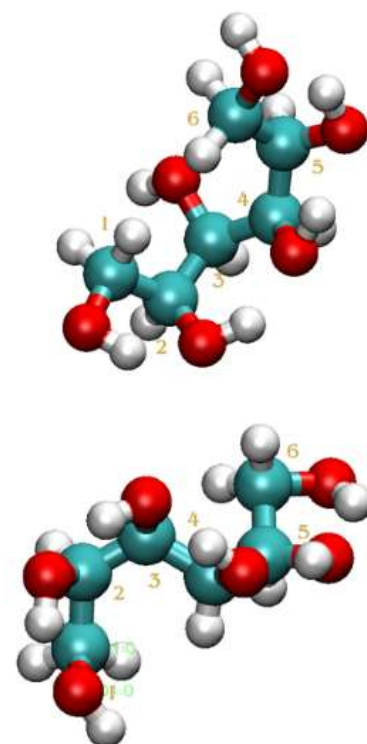
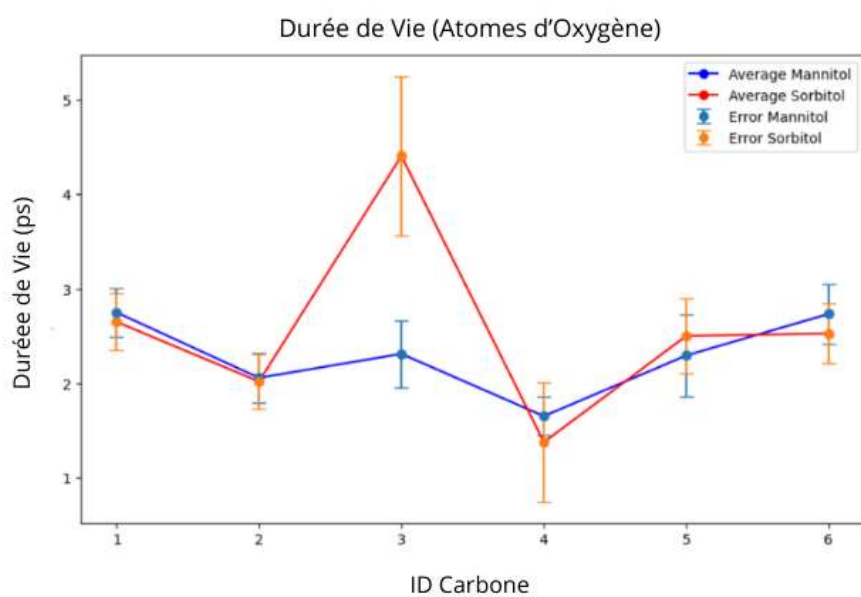


**Figure 5.** Durées de vie des liaisons hydrogène continues entre les molécules d'eau pour des systèmes contenant du sorbitol et du mannitol à plusieurs concentrations.

## Liaisons Hydrogène Entre Solvant et Solutés



**Figure 6. (a)** Durées de vie des liaisons hydrogène continues entre le polyol et l'eau pour des systèmes contenant 10 molécules de polyol à plusieurs températures. **(b)** Durées de vie des liaisons hydrogène continues entre le polyol et l'eau pour des systèmes contenant 20 molécules de polyol à plusieurs températures.



**Figure 7.** Durées de vie des liaisons hydrogène continues entre chaque atome d'oxygène de la molécule de polyol et l'eau. L'atome d'oxygène du carbone 3 (situé entre les carbones 2 et 4) présente une durée de vie de liaison hydrogène nettement plus élevée dans le cas du sorbitol.

### 3.2. Fonctions de distribution radiale

En dynamique moléculaire, la fonction de distribution radiale (RDF), souvent notée  $g(r)$ , est une variable importante utilisée pour décrire comment la densité des particules varie en fonction de la distance par rapport à une particule de référence. Elle fournit des informations sur la structure et l'agencement spatial des atomes ou des molécules au sein d'un système, en particulier dans les liquides et les gaz, en montrant comment les particules sont distribuées les unes par rapport aux autres.

La RDF décrit la probabilité de trouver une particule à une distance  $r$  d'une particule de référence, comparée à la probabilité attendue pour un gaz idéal (où les particules sont uniformément distribuées). Dans une simulation de dynamique moléculaire, la RDF est calculée comme suit :

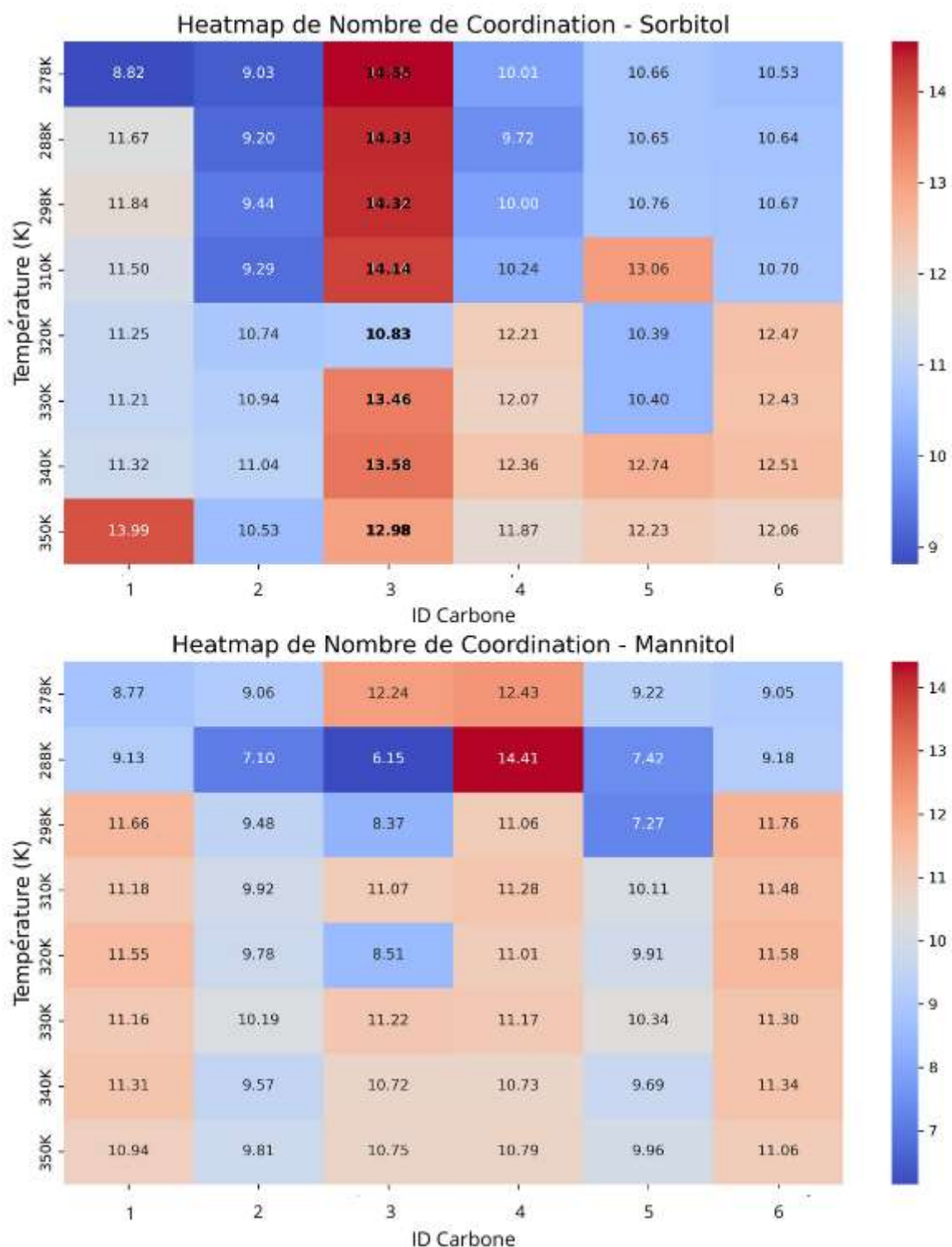
$$g(r) = \frac{1}{N \rho_0 4 \pi r^2 \Delta r} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \delta(r - |r_i - r_j|)$$

- $N$  est le nombre total de particules dans le système ;
- $\rho_0$  est la densité de nombre moyenne ;
- $r$  est la distance entre les particules ;
- $\Delta r$  est un petit incrément de distance ;
- $r_i$  et  $r_j$  sont les vecteurs de position des particules  $i$  et  $j$  ;
- $\delta(r - |r_i - r_j|)$  est la fonction delta de Dirac assurant que la distance entre les particules  $i$  et  $j$  est exactement  $r$ .

Le nombre de coordination (CN) est une mesure du nombre de particules entourant une particule de référence à une distance spécifiée. Il est calculé en utilisant la fonction de distribution radiale (RDF qui décrit comment la densité des particules varie en fonction de la distance par rapport à une particule de référence. Le nombre de coordination jusqu'à une distance  $r$  est calculé en intégrant la RDF sur une coquille sphérique d'épaisseur  $dr$ . L'équation est donnée par :

$$CN(r) = 4 \pi \rho_0 \int_0^r g(r') r'^2 dr'$$

Pour calculer le nombre de coordination, il est souvent utile d'intégrer jusqu'à un minimum local dans la RDF, ce qui indique la frontière entre les premières et deuxièmes coquilles de coordination. Les RDF ont été calculées pour examiner la distribution spatiale des atomes d'oxygène de l'eau autour des molécules de polyol. Ces fonctions permettent de mieux comprendre l'organisation locale des molécules d'eau autour des polyols et les interactions spécifiques qui en découlent. Les valeurs de la coordination de chaque atome d'oxygène de la molécule de polyol par rapport aux atomes d'oxygène des molécules d'eau sont représentées sur la figure 8. On observe que les nombres de coordination pour l'atome d'oxygène lié au carbone 3 dans le sorbitol sont nettement plus élevés comparés à ceux du mannitol. Ce résultat est similaire à ce qui est observé sur la durée de vie de la liaison hydrogène qui indique que la durée de vie de la liaison hydrogène avec l'atome d'oxygène lié au carbone 3 de la molécule de sorbitol est plus élevée que dans le cas du mannitol (figure 7).

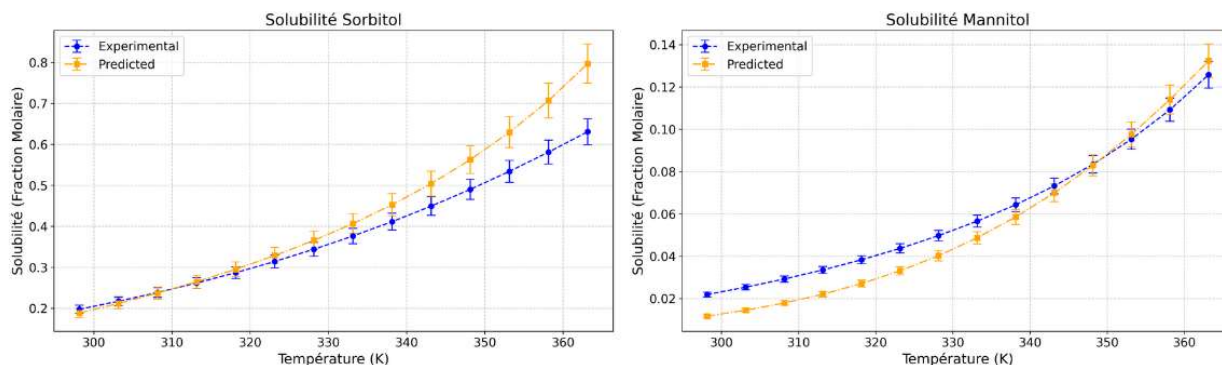


**Figure 8.** Valeurs moyennes des nombres de coordination pour chaque atome d'oxygène des molécules de polyol par rapport aux atomes d'oxygène des molécules d'eau. L'abscisse est l'atome de carbone lié à chaque atome oxygène de la molécule de polyol. (a) Valeurs moyennes obtenues pour le sorbitol. (b) Valeurs moyennes obtenues pour le mannitol.



### 3.4. Solubilité

Les valeurs des coefficients d'activité au point de solubilité ont été calculées. En utilisant la relation fournie dans le paragraphe 2.3, les données expérimentales de solubilité du sorbitol et du mannitol provenant de l'entreprise Roquette ont été comparées avec les prédictions théoriques. Les résultats sont présentés dans la figure 9. Les valeurs des enthalpies de fusion sont de 31 kJ/mol pour le sorbitol et 51 kJ/mol pour le mannitol. Les températures de fusion sont de 372 K et de 440 K pour le sorbitol et le mannitol respectivement (tableau 4). Les barres d'erreur dans les graphiques de solubilité pour le sorbitol et le mannitol reflètent deux principales sources d'incertitude. Pour les solubilités prédites, elles tiennent compte de toutes les conformations analysées : 12 pour le sorbitol et 8 pour le mannitol, générées à l'aide de l'outil COSMOconf. Quant à la courbe expérimentale, les barres d'erreur sont principalement dues à la précision de la balance utilisée, estimée à  $\pm 0.1$  mg.



**Figure 9. (a)** Résultats de la solubilité du sorbitol dans de l'eau. **(b)** Résultats de solubilité du mannitol dans de l'eau.

On note que les ordres de grandeur des solubilités de polyols sont bien prédits mais que les prédictions des solubilités en fonction de la température doivent être améliorées. Sur l'intervalle de température de 75 °C analysé, les écarts type sont de 0.008 et 0.041 en unités de fractions molaires (75 g/L et 300 g/L) pour le sorbitol et le mannitol respectivement. En particulier, l'évolution des coefficients d'activité en fonction de la température doit être adaptée de façon à prédire de façon plus précise les enthalpies de solution qui sont les différences entre les enthalpies molaires partielles dans la solution et les enthalpies du liquide pur ( $H_L^0 - H_L^\infty$ ). En effet, les valeurs de  $H_L^0 - H_L^\infty$  calculées dans le tableau 3 sont respectivement de 11.7 et 32.8 kJ mole<sup>-1</sup> pour le sorbitol et le mannitol respectivement (tableau 3), soit des valeurs très significativement différentes. Comme l'ont observé (Lian et al., 1982) les modèles de contribution de groupements chimiques sont en échec, que ce soit pour prédire les propriétés des corps purs ou les propriétés des corps en solution. Les résultats de simulation moléculaire doivent donc maintenant être utilisés pour corrélérer les différences des enthalpies de solubilisation  $H_L^\infty - H_S$  et les différences des capacités calorifiques entre les polyols dans l'eau à dilution infinie et à l'état solide pur. Ce sont les variables qui permettent d'adapter la modélisation de la solubilité en fonction de la température. On constate, d'ailleurs, d'après les valeurs du tableau 3, que la différence entre l'enthalpie du polyol à l'état liquide pur et l'état en solution aqueuse est beaucoup plus importante pour le mannitol que pour le sorbitol.

Pour l'instant, les simulations moléculaires ne permettent pas de relier de la façon quantitative ces écarts, mais la compréhension fine que ces simulations fournissent doit permettre de mettre en relation ces différentes propriétés. C'est un objectif qui doit conduire à utiliser des simulations issues de la dynamique moléculaire pour alimenter les bases de données qui permettent de traiter les calculs d'équilibre dans des simulateurs de procédés avec les modèles prédictifs adéquats.

#### 4. Conclusions

Bien que le sorbitol et le mannitol soient des molécules très similaires, les simulations de dynamique moléculaire indiquent qu'une distinction notable réside dans la configuration du carbone 2 des deux molécules. Ces différences sont liées aux interactions variées, en particulier des interactions de type liaison hydrogène avec les molécules d'eau. Grâce aux simulations de dynamique moléculaire, certaines des distinctions clés ont été élucidées entre ces deux composés. En particulier, il a été observé que le sorbitol forme un nombre significativement plus élevé de liaisons hydrogène avec l'eau par rapport au mannitol. Les résultats mettent également en évidence que le mannitol génère un plus grand pourcentage de liaisons intramoléculaires, tout en formant moins de liaisons hydrogène avec l'eau.

En outre, l'analyse de la durée de vie des liaisons hydrogène a fourni des indications précieuses sur la stabilité et la dynamique des interactions entre les molécules de polyol et d'eau. Ces résultats indiquent également que l'augmentation de la fraction molaire de polyol modifie de manière significative la durée de vie des liaisons hydrogène entre les molécules d'eau qui s'allonge à mesure que le nombre de molécules de polyols augmente dans la boîte de simulation. La durée de vie des liaisons hydrogène entre le sorbitol et l'eau est considérablement plus élevée, ce qui est à mettre en relation avec une solubilité supérieure par rapport au mannitol.

Enfin, les calculs du nombre de coordination autour des atomes d'oxygène des polyols (nombre de molécules d'eau reliées par des liaisons hydrogène) indiquent que chaque polyol influence de façon distincte la structuration des molécules d'eau qui l'entourent. Notamment, l'atome d'oxygène lié à l'atome de carbone 3 présente significativement plus de molécules d'eau dans la première couche d'hydratation dans le cas du sorbitol que dans le cas du mannitol. La durée de vie de la liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène lié au carbone 3 avec de l'eau est aussi plus élevée dans le cas du sorbitol.

Le modèle COSMO-UCA a été utilisé pour calculer les coefficients d'activité des polyols en fonction de leur concentration et de la température. Les résultats indiquent que l'accord avec les données expérimentales de solubilité donne des ordres de grandeur corrects en prédisant des solubilités qui diffèrent d'un facteur 10 entre le sorbitol et le mannitol. Il reste à relier ces résultats aux simulations de dynamique moléculaire de façon à ajuster les prédictions des modèles de type COSMO. La convergence au moins partielle des résultats entre la dynamique moléculaire et les simulations des propriétés d'équilibre offre des perspectives prometteuses, mais une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents entre ces deux approches reste un défi à relever.

## Nomenclature

$E_{misfit,ij}$  = Énergie misfit entre les composants i et j ( $kJ.mol^{-1}$ )

$c_{misfit}$  = Constante misfit ( $kJ.mol^{-1}e^{-2}A^4$ )

$\sigma_i$  = Charge surfacique du composant i ( $e.A^{-2}$ )

$E_{HB}$  = Énergie de liaison hydrogène ( $kJ.mol^{-1}$ )

$c_{HB}$  = Constante de liaison hydrogène ( $kJ.mol^{-1}e^{-2}A^4$ )

$a_{eff}$  = Aire effective ( $nm^2$ )

$x_i$  = Fraction molaire du composant i ( $mol/mol$ )

$\gamma_i^l$  = Coefficient d'activité à l'état liquide

$T_m$  = Température de fusion (K)

$\Delta H_{i,fus}^0(T_m)$  = Enthalpie molaire de fusion du composant i à sa température de fusion ( $J/mol$ )

$\Delta C_{i,fus}$  = Variation de la capacité calorifique molaire du composant i entre l'état solide et l'état liquide à  $T_m$  ( $J.mol^{-1}K^{-1}$ )

$R$  = Constante universelle des gaz parfaits ( $J.mol^{-1}K^{-1}$ )

## Références

- Catté, M., Dussap, C.-G., Gros, J.-B., 1995. A physical chemical UNIFAC model for aqueous solutions of sugars. *Fluid Phase Equilibria* 105, 1–25. [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(94\)02604-Y](https://doi.org/10.1016/0378-3812(94)02604-Y)
- Domalski, E.S., Hearing, E.D., 1996. Heat Capacities and Entropies of Organic Compounds in the Condensed Phase. Volume III. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* 25, 1. <https://doi.org/10.1063/1.555985>
- Gowers, R., Linke, M., Barnoud, J., Reddy, T., Melo, M., Seyler, S., Domański, J., Dotson, D., Buchoux, S., Kenney, I., Beckstein, O., 2016. MDAnalysis: A Python Package for the Rapid Analysis of Molecular Dynamics Simulations. Presented at the Python in Science Conference, Austin, Texas, pp. 98–105. <https://doi.org/10.25080/Majora-629e541a-00e>
- Grigera, J.R., 1988. Conformation of polyols in water. Molecular-dynamics simulation of mannitol and sorbitol. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* 84, 2603. <https://doi.org/10.1039/f19888402603>
- Jorgensen, W.L., Chandrasekhar, J., Madura, J.D., Impey, R.W., Klein, M.L., 1983. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics* 79, 926–935. <https://doi.org/10.1063/1.445869>
- Kearsley, M.W., Deis, R.C., 2006. Sorbitol and Mannitol, in: Mitchell, H. (Ed.), *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. Wiley, pp. 249–261. <https://doi.org/10.1002/9780470996003.ch13>
- Klamt, A., Schüürmann, G., 1993. 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* 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>
- Kony, D., Damm, W., Stoll, S., Van Gunsteren, W.F., 2002. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates. *J Comput Chem* 23, 1416–1429. <https://doi.org/10.1002/jcc.10139>
- Lian, Y.-N., Chen, A.-T., Suurkuusk, J., Wadsö, I., 1982. Polyol - Water Interactions as Reflected by Aqueous Heat Capacity Values. *Acta Chemica Scandinavia A36*, 735–739.
- Politi, R., Sapir, L., Harries, D., 2009. The Impact of Polyols on Water Structure in Solution: A Computational Study. *J. Phys. Chem. A* 113, 7548–7555. <https://doi.org/10.1021/jp9010026>
- Tong, B., Liu, R.-B., Meng, C.-G., Yu, F.-Y., Ji, S.-H., Tan, Z.-C., 2010. Heat Capacities and Nonisothermal Thermal Decomposition Reaction Kinetics of D -Mannitol. *J. Chem. Eng. Data* 55, 119–124. <https://doi.org/10.1021/je900285w>
- Tong, B., Tan, Z.C., Shi, Q., Li, Y.S., Wang, S.X., 2008. Thermodynamic investigation of several natural polyols (II): Heat capacities and thermodynamic properties of sorbitol. *J Therm Anal Calorim* 91, 463–469. <https://doi.org/10.1007/s10973-007-8361-8>
- Toure, O., Lebert, A., Dussap, C.-G., 2016. Extension of the COSMO-RS-PDHS model to the prediction of activity coefficients in concentrated {water-electrolyte} and {water-polyol} solutions. *Fluid Phase Equilibria* 424, 90–104. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.11.005>
- Xu, H., Stern, H.A., Berne, B.J., 2002. Can Water Polarizability Be Ignored in Hydrogen Bond Kinetics? *J. Phys. Chem. B* 106, 2054–2060. <https://doi.org/10.1021/jp013426o>