



# Bases de physicochimie appliquées aux médicaments

UEM 919

Alexandre MACIUK  
Université Paris-Saclay  
UMR 8076 BioCIS  
[alexandre.maciuk@universite-paris-saclay.fr](mailto:alexandre.maciuk@universite-paris-saclay.fr)

Les molécules ne sont pas des organismes, mais pourtant on parle de « *squelette* », de « *comportement* », de « *réaction* »...

➔ Interactions avec l'environnement, comme les êtres vivants.

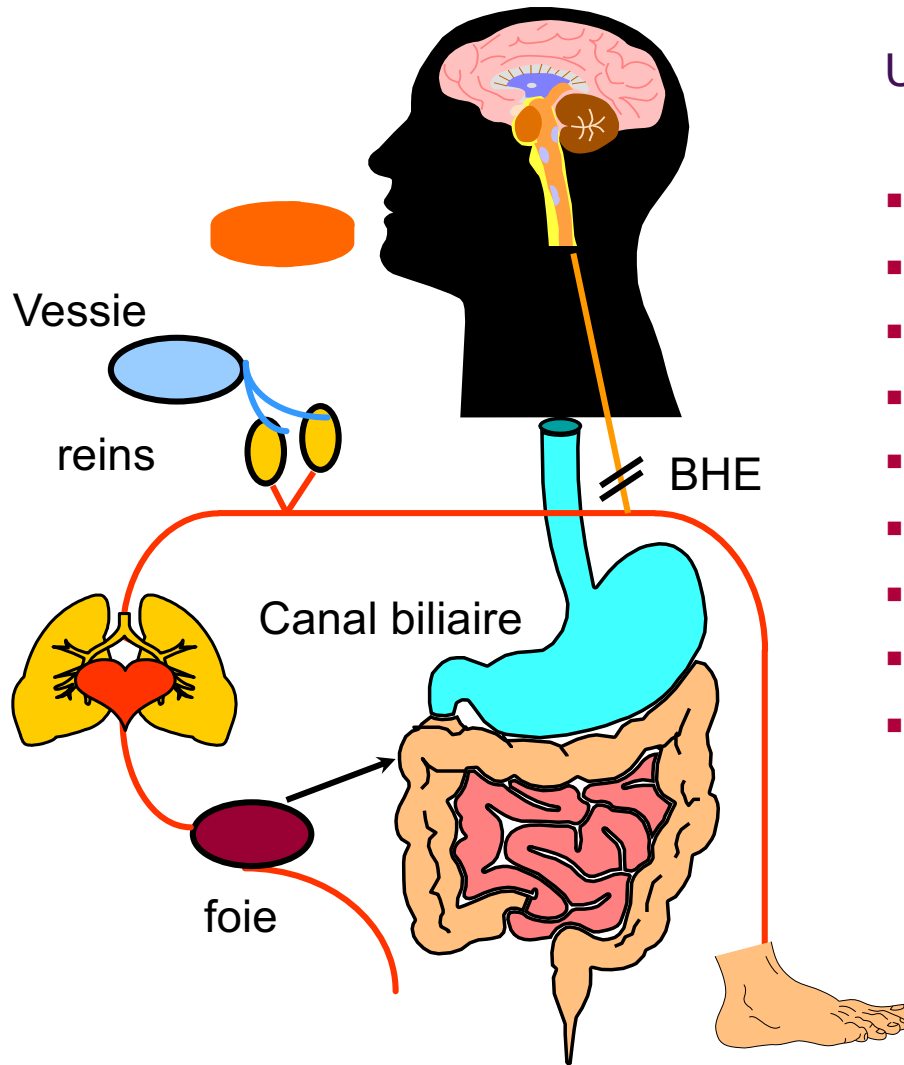
## Critères de perception chimique et physique d'une molécule :

- Polarité
- Miscibilité
- Densité, viscosité
- Fusion
- Hydrophilie, hydrophobie
- Solubilité / miscibilité / partage / Log P
- Ionisation / ionisabilité / neutralité
- Dissolution / dissociation
- Acidité / basicité, Log D
- Tampons
- Lipinski et consorts
- Chiralité
- Interaction avec la lumière

## Que doit pouvoir faire un médicament, hormis se lier à sa cible *in fine* ?

Un médicament administré par voie orale doit idéalement :

- se dissoudre
- résister à une large gamme de pH (1,5 à 8)
- résister au microbiote intestinal
- traverser les membranes
- résister à la métabolisation hépatique
- éviter le transport actif vers la bile
- échapper à l'excrétion par les reins
- pénétrer dans l'organe cible
- ne pas pénétrer dans des organes non souhaités (cerveau, fœtus...)



Ces mécanismes complexes dépendent de propriétés physicochimiques qui peuvent être modélisées/prédites :

Processus biologique lié à l'action des médicaments	Physicochimie sous-jacente	Modèle physico-chimique
Dissolution dans le fluide gastrointestinal	Énergie de dissolution ; Lipophilie et phénomène d'empilement cristallin	Solubilité dans tampon, acide ou base
Absorption par l'intestin grêle	Taux de diffusion, coefficient de partage membranaire	logP, logD, Aire de surface polaire (PSA), donneur/accepteur de liaison H, MM
Liaison aux protéines plasmatiques	Affinité de liaison aux protéines sanguines, par exemple l'albumine	Liaison aux protéines plasmatiques, logP et logD
Distribution dans les tissus	Affinité de liaison aux membranes cellulaires	logP, acido-basicité

## 1) Polarité

### a) Polarité d'une **liaison** :

Les différences d'électronégativité (attraction des électrons) des atomes → déséquilibres de charge.

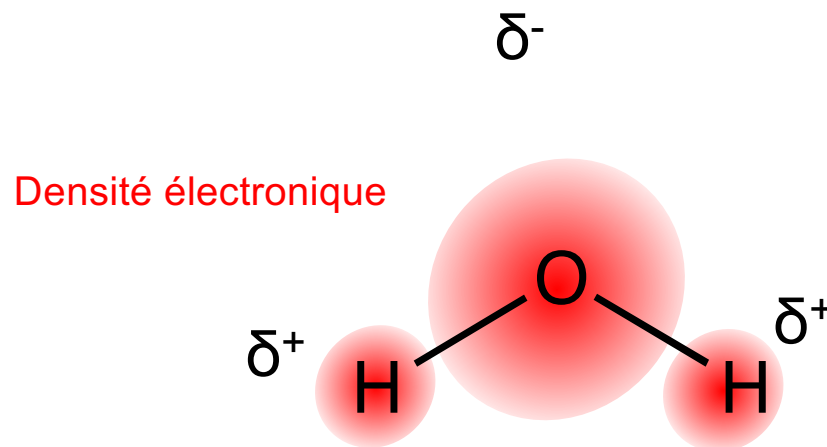
Rque : dépend aussi de la taille des atomes, de la géométrie des molécules...

Si forte différence d'électronégativité, dissociation ionique.

Ex :  $\text{HCl} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Cl}^-$

Si différence modérée : formation d'un dipôle (liaison covalente polaire)

Ex :  $\text{H}_2\text{O}$



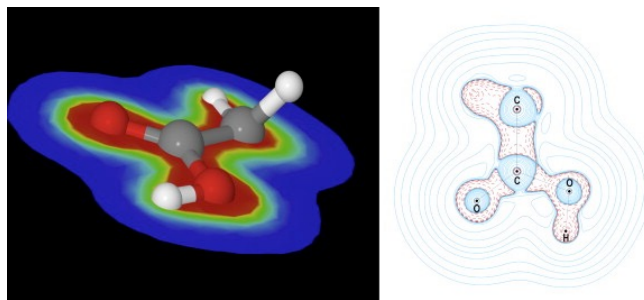
Électronégativité :

C 2,55	N 3,04	O 3,44	F 3,98
Si 1,9	P 2,19	S 2,58	Cl 3,16
Ge 2,01	As 2,18	Se 2,55	Br 2,96
Sn 1,96	Sb 2,05	Te 2,1	I 2,66

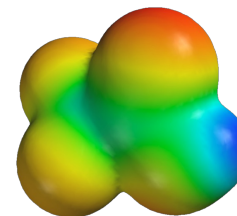
## b) Polarité d'une **molécule** :

- Une molécule est polaire si :
  - elle contient au moins une liaison covalente polarisée.
  - le barycentre des charges partielles positives ne coïncide pas avec le barycentre des charges partielles négatives. Dans ce cas elle présente un *moment dipolaire*.
- Les fonctions chimiques vont déterminer la polarité de la molécule :  
Atomes de O, N, halogènes (F, Cl, Br, I) apportent de la polarité. (rque : les atomes autres que C et H sont appelés "hétéroatomes").
- Si une molécule présente une polarisation forte, elle peut perdre un atome d'hydrogène (appelé "proton") (le cas par exemple si carbone lié à un O ou un N) : détermine l'acidité (voir plus loin).

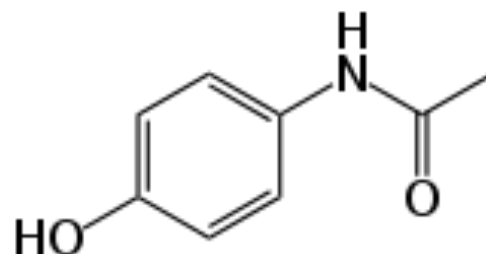
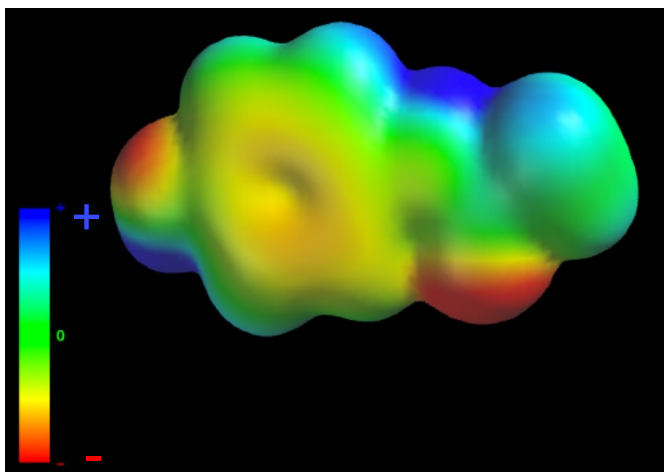
acide acétique :  $pK_a = 4,76$



Acide trifluoroacétique :  $pK_a = 0,3$



Expression graphique et numérique : PSA (polar surface area) (= TPSA, topological polar surface area)



paracetamol : PSA = 49 Å<sup>2</sup>

Bonne perméation des membranes si PSA < 140 Å<sup>2</sup>.

Bonne perméation du SNC si PSA < 90 Å<sup>2</sup>.

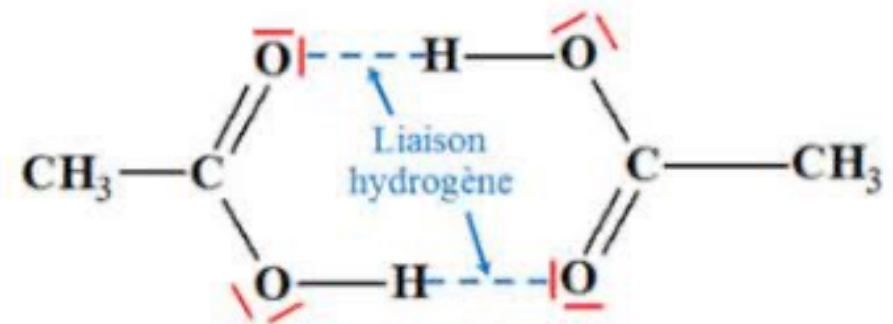
morphine : PSA = 53

héroïne : PSA = 65

glucose : PSA = 110 (mais traverse BHE *via* des transporteurs spécifiques)

### c) Polarité d'un **solvant** :

- Un liquide présente la même polarité que ses molécules.
- La polarité d'une molécule est responsable des forces d'interaction avec d'autres molécules : des molécules polaires/polarisables vont s'associer facilement entre elles.
- La polarité des liaisons est responsable des forces de van der Waals (interactions entre dipôles, faibles) et des liaisons hydrogène.
- Liaison hydrogène : entre un **donneur** = à H acide (qui est faiblement lié et peut partir) = un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome (ex. amines, alcools, thiols) et un **accepteur** = un hétéroatome (N, O ou F) porteur d'un doublet non liant. Liaisons H plus fortes que liaisons de Van der Waals).
- Influence sur (tension superficielle, températures de fusion et d'ébullition, solubilité, miscibilité...).



- Classification et terminologie propres aux liquides :

Molécules apolaires : solvants **apolaires** (éther de pétrole, hexane...)

Molécules polaires ne cédant pas de proton : solvants **aprotiques polaires** (acétone, diméthylformamide...)

Molécules polaires cédant un proton : solvants **protiques** (eau, éthanol...).

- Mesure possible de différentes manières (ex : influence de la molécule sur une autre molécule polarisable, dont la polarisation induite peut se mesurer) → différentes expressions possibles (constante diélectrique  $\epsilon_0$ ,  $E_T(30)$ ,  $\pi^*$ ,  $E^N_T$ , P, Grunwald Winstein Y, Kosower Z...). Dans langage courant, terme vague.

	$\epsilon_0$	$E_T(30)$	$\pi^*$	$E^N_T$	P
<i>n</i> -hexane (apolaire)	1,88	31,0	-0,11	0,009	0,1
Eau (très polaire)	80,1	63,1	1,09	1,000	10,2
Éthanol	24,55	51,9	0,54	0,654	5,2

- On a **mesuré** la polarité des solvants, mais généralement on **évalue seulement** la polarité de molécules d'intérêt.

Ex :

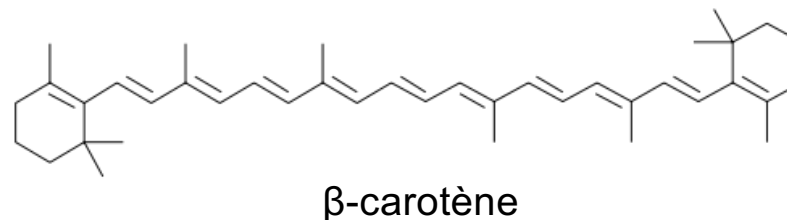
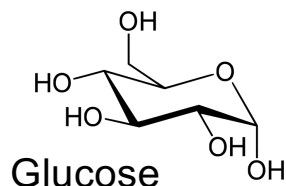


Table de polarité  
des solvants selon échelle  $\epsilon$

Solvant	Eb ° C	Constante diélectrique $\epsilon$ à 25 ° C	Moment dipolaire $\mu$ (D)
<b>Solvants non polaires</b>			
pentane	36	1,84	0,00
n-hexane	69	1,88	0,00
cyclohexane	81	2,02	0,00
toluène	111	2,38	0,00
éther diéthylique	35	4,3	1,15
Chloroforme	61	4,8	1,04
<b>Solvants aprotiques polaires</b>			
dichlorométhane	40	9,1	1,60
tétrahydrofurane	66	7,5	1,75
acétate d' éthyle	77	6,02	1,78
acétone	56	21	2,88
diméthylformamide	153	38	3,82
acétonitrile	82	37,5	3,92
diméthylsulfoxyde	189	47	
<b>Solvants protiques polaires</b>			
acide formique	101	58	1,41
éthanol	79	30	1,69
méthanol	65	33	1,70
acide acétique	118	6,2	1,74
eau	100	80	1 85

## 2) Densité

Définitions :

**Masse volumique**  $\rho$  : masse d'un matériau par unité de volume. Unités :  $\text{kg/m}^3$ .

Varie selon la température.

En anglais : density (!).

Eau :  $1000 \text{ kg/m}^3$  à  $4^\circ\text{C}$

Éthanol :  $789 \text{ kg/m}^3$  à  $20^\circ\text{C}$ ,  $802 \text{ kg/m}^3$  à  $5^\circ\text{C}$

**Densité** = masse spécifique : rapport de la masse volumique d'un matériau par rapport à celle de l'eau. Pas d'unité. S'exprime pour le produit à  $20^\circ\text{C}$  par rapport à l'eau à  $4^\circ\text{C}$ .

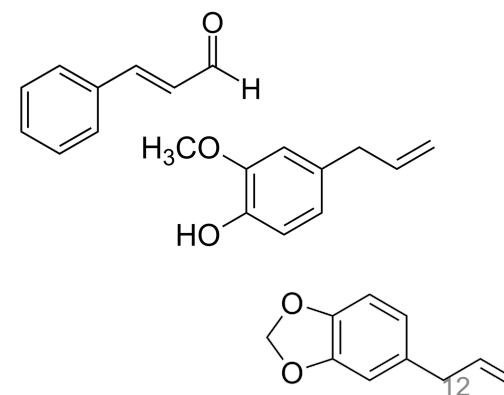
Éthanol : 0,789

En anglais : specific gravity.

Cas des HE : la plupart des HE (huiles essentielles) sont moins denses que l'eau.

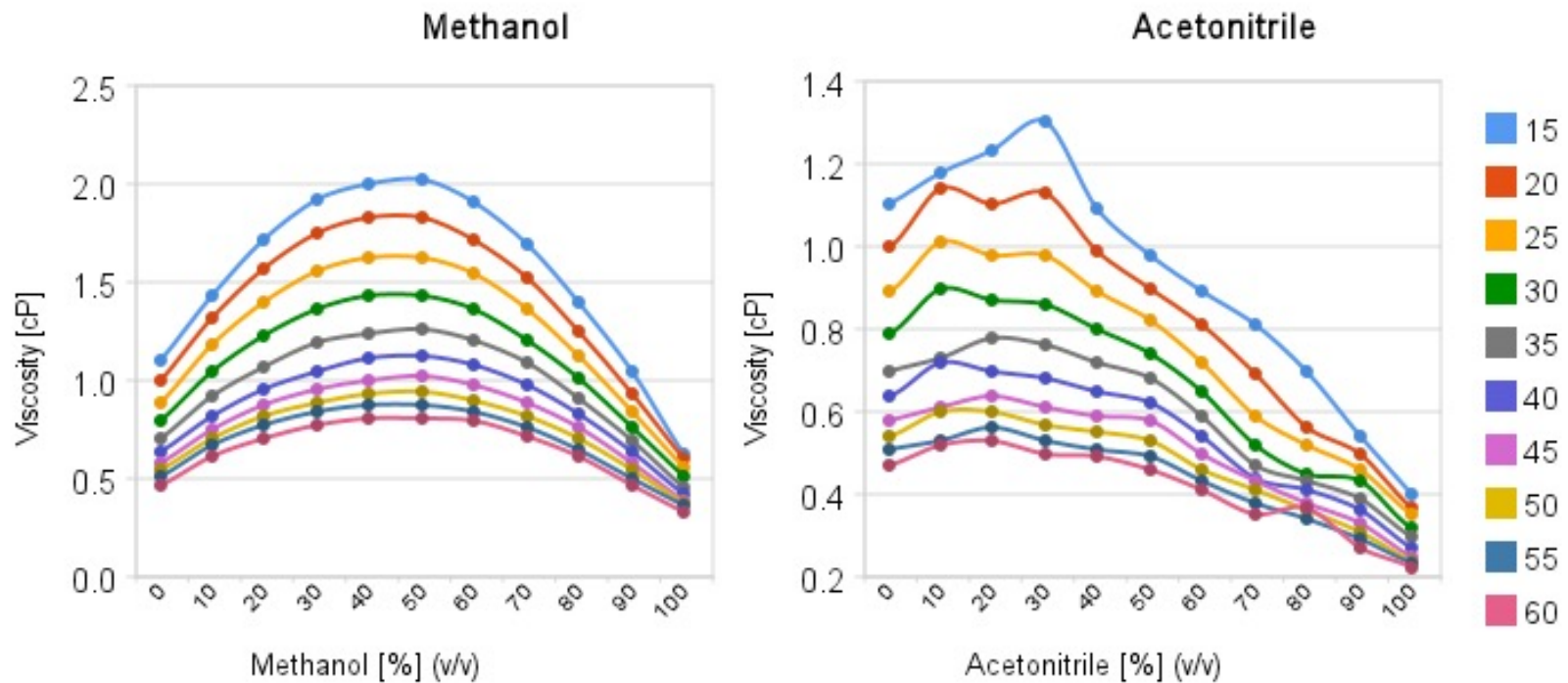
Exceptions :

- cannelle (majoritairement cinnamaldéhyde)
- Girofle (majo. eugénol)
- Sassafras (majo. safrole)



### 3) Viscosité

Viscosité des mélanges eau/MeOH et eau/ACN selon la température (de 15 à 60°C) :



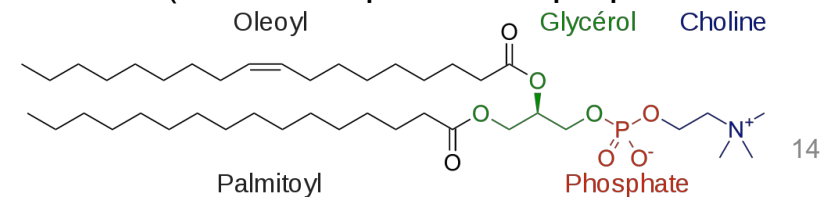
Conséquences en chromatographie HPLC / UPLC : variation de pressions lors de gradients !

#### 4) Fusion et structure :

<i><b>Solvant</b></i>	<i><b>T fusion (°C)</b></i>	<i><b>T éb. (°C)</b></i>	<i><b>Densité</b></i>
Hexane	-95	69	0,66
Heptane	-91	98	0,68
Cyclohexane	6	80	0,78
Cycloheptane	-12	118	0,81
butanol	-90	117	0,8
2-butanol	-115	100	0,8
Tert-butanol	25	83	0,8
Eau	0	100	1 (glace : 0,92)
DMSO	18	190	1,1
Acide stéarique (C18 saturé, ex. graisse animale)	69	383	0,94
Acide $\alpha$ -linoléique (C18, 3 insat., ex. colza)	-11	232	0,91

- cas étonnant du cyclohexane, DMSO, tert-butanol
- insaturations causent rigidité de la molécule, abaissent le point de fusion (cause : espace occupé par molécule).

Ex : beurre (AG saturés) et margarines  
(AG saturés, ou insaturés émulsionnés  
par lécithine = phosphatidylcholine)

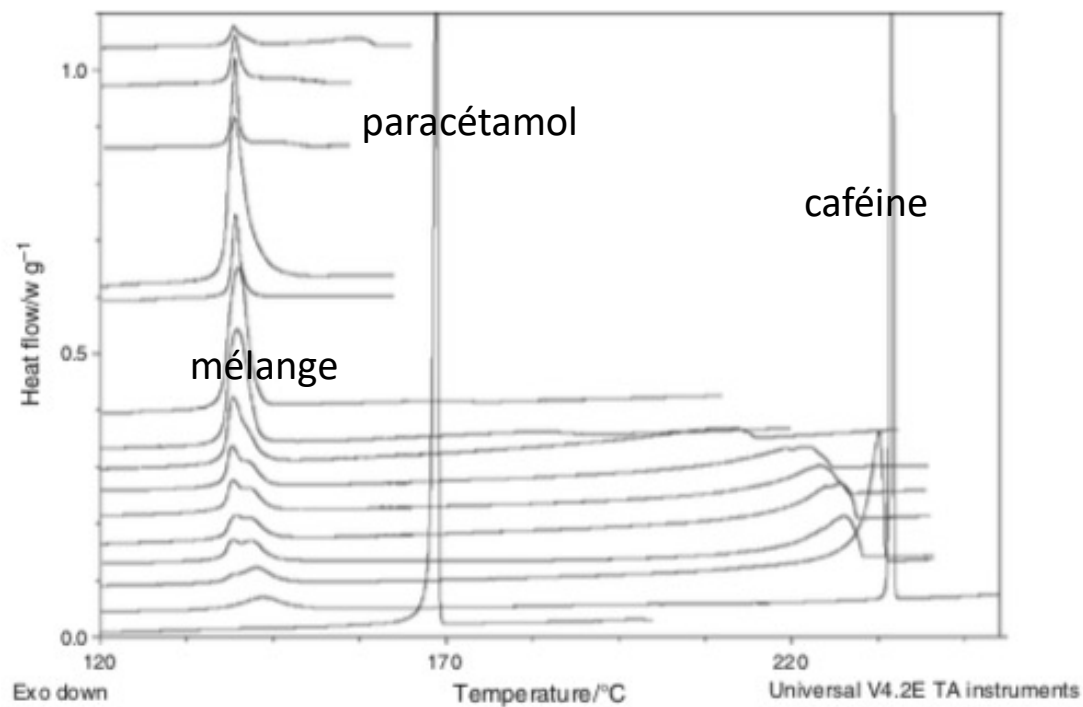


## Cas des mélanges eutectiques :

Des analgésiques contenant de la caféine associée à de l'aspirine et/ou du paracétamol sont présents dans de nombreux produits pharmaceutiques commerciaux.

La caféine contribue à l'efficacité des analgésiques en augmentant la biodisponibilité du paracétamol. La solubilité du paracétamol du mélange augmente considérablement avec la teneur en caféine.

Ces deux médicaments constituent un mélange eutectique. Ils fondent ensemble à 138°C (séparément à 227°C (caféine) et 169°C (paracétamol)).



Le point de fusion peut se modéliser :

$$T_m(K) = 110H_D + 139F + 38.4^3\chi^v + 42.8H_A + 32.2I_4 + 52.4R - 29.9L + 289 \quad (1)$$

( $n = 43, r = 0.94, s = 25.3$ )

where  $H_D$  is the indicator variable for hydrogen bond donor ability;  $F$  the Swain–Lupton field parameter;  $^3\chi^v$  the third-order valence-corrected molecular connectivity;  $H_A$  the indicator variable for hydrogen bond acceptor ability;  $I_4$  the indicator variable for 4-substitution;  $R$  the Swain–Lupton resonance parameter; and  $L$  the Sterimol substituent length parameter.

66

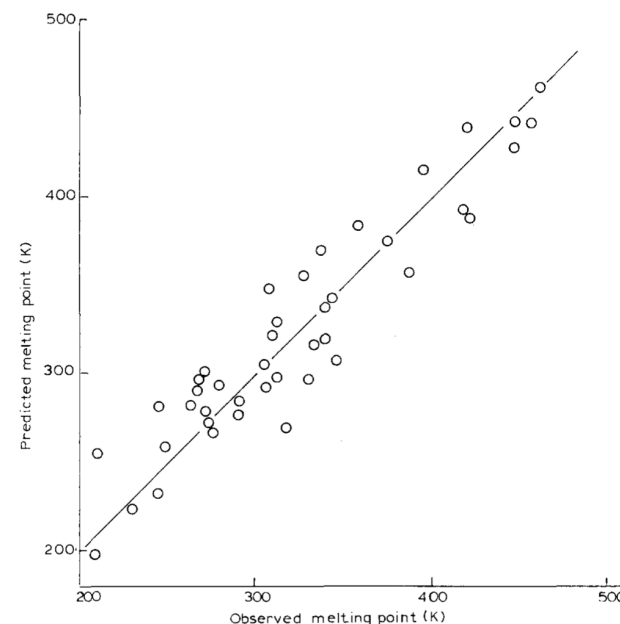


Fig. 1. Predicted versus observed melting points of anilines.

## 4) Volatilité

$$\text{Volatilité} = \frac{\text{Fraction molaire gazeuse}}{\text{fraction molaire liquide}} \text{ à l'équilibre.}$$

Capacité d'une substance à se vaporiser. “*Volatil* : Qui est susceptible de se résoudre en vapeur, en gaz, par opposition à *Fixe*”. S'applique aux liquides, mais aussi aux solides qui se subliment. (rappel d'orthographe : volatile = oiseau)

Liée à la tendance des molécules à passer de l'état liquide (ou solide) à l'état gazeux. Déterminée empiriquement, mais peut se modéliser. Résulte des caractéristiques des molécules, mais aussi des interactions entre elles (H<sub>2</sub>O MM 18 : liquide, H<sub>2</sub>S MM 34 : gazeux).

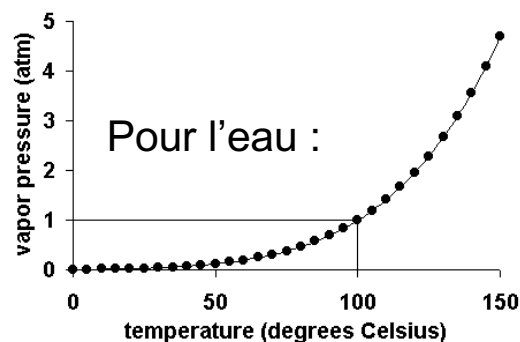
Décrite par :

- **pression de vapeur saturante** du composé (= “tension de vapeur”) = pression à laquelle la phase gazeuse d'une substance est en équilibre avec sa phase liquide ou solide à une température donnée dans un système fermé. Plus la pression de vapeur d'une substance est élevée, plus la T<sub>éb.</sub> sera basse.
- **pression partielle** (= “pression de vapeur”) = pression qui serait exercée par les molécules de ce composant s'il occupait seul tout le volume offert au mélange, à une température donnée.
- **point d'ébullition** : température à laquelle la pression de vapeur est égale à la pression du gaz au-dessus de lui. Convention : lorsque P = 1 atm (= 760 Torr = 101,3 kPa = 1,0135 bar).

Notion de “composé volatil” *stricto sensu* : qui peut s'évaporer (quelles que soient les conditions). En pratique : ex. de déf : “si la pression de vapeur d'une substance est proche ou supérieure à la P atm”. ou “qui s'évapore facilement”. En pratique pas très clair, abus de langage...

**Rappel** : une molécule peut passer en phase vapeur en-dessous de son point d'ébullition, le processus est simplement beaucoup plus lent !

Convertisseur de pression : <https://www.unitconverters.net/pressure-converter.html>



substance	Pression de vapeur à 25°C
diéthyl éther	0.58 atm
éthanol	0.06 atm
eau	0.03 atm (1 atm à 100°C)
mercure	0.000002 atm

## Cas des mélange azéotropique (distillation azéotropique)

Azéotrope : mélange liquide qui bout à température fixe en gardant une composition fixe; se comporte comme un composé pur et ne peut pas être séparé en ses constituants

- Azéotrope à minimum (= azéotrope positif)

- . forces d'attraction entre molécules différentes plus faibles
- . point d'ébullition du mélange de composition constante inférieur à celui le plus volatil
  - dépend des concentrations molaires et des pressions de vapeur des composés purs (élévation de la pression de vapeur)
- . pression de vapeur = somme des pressions de vapeur des composés purs
- . composition de la vapeur déterminée par les pressions de vapeur partielles des composants - dépend de la pression.

- Azéotrope à maximum (négatif)

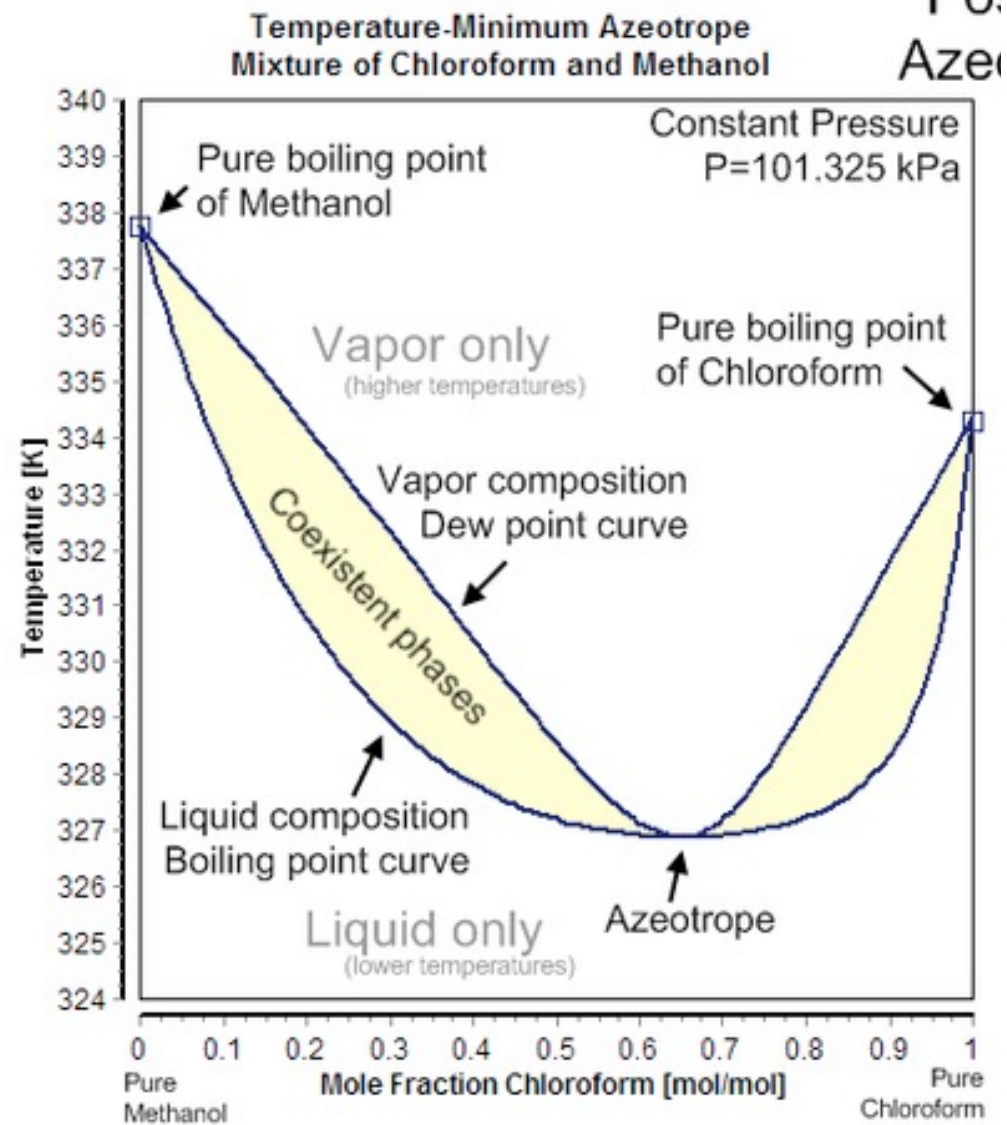
- . forces d'attraction entre molécules différentes plus grandes.
- . point d'ébullition du mélange de composition constante, supérieur à celui le moins volatil.

- Azéotrope homogène ou hétérogène

Si après condensation de l'azéotrope, une seule phase : azéotrope homogène.

Si biphasique : hétérogène

Curves calculated by mod. UNIFAC (Dortmund)



Exemples :

Éthanol-eau	{	Eb EtOH : 78,5 ° C Eb H <sub>2</sub> O : 100,0 ° C Eb mélange : 78,2 ° C composition : 95,6 % EtOH + 4,4 % H <sub>2</sub> O	Azéotrope positif homogène
-------------	---	--	-------------------------------

Éthanol pur commercial : EtOH 96 %. Pour 100% (éthanol absolu, instable) : tamis moléculaire, desséchant...

Toluène-eau	{	Eb tol. : 110,6 ° C Eb H <sub>2</sub> O : 100,0 ° C Eb mélange : 85,0 ° C composition : 79,8 % tol. + 20,2 % H <sub>2</sub> O	Azéotrope positif hétérogène
-------------	---	---	---------------------------------

après condensation par refroidissement, séparation des 2 phases non miscibles

- phase organique : 99,95 % toluène + 0,05 % H<sub>2</sub>O
- phase aqueuse : 0,06 % toluène + 99,94 % H<sub>2</sub>O

Acide chlorhydrique-eau	{	Eb HCl : -85 ° C Eb H <sub>2</sub> O : 100,0 ° C Eb mélange : 108,6 ° C composition : 20,2 % HCl g + 79,8 % H <sub>2</sub> O	Azéotrope négatif homogène
-------------------------	---	--	-------------------------------

Exemple des terpènes dans les huiles essentielles :

Une huile essentielle (HE) = un mélange de molécules (le plus souvent des monoterpènes (= molécules à 10 carbones issues de 2 équivalents isoprène) ou des phénols).

Différentes des huiles fixes : une HE ne contient pas de corps gras !

Composants des HE sont odorants : détection de quelques molécules en phase vapeur.

Mais les qualifier de “volatils” est un abus de langage :

Substance	MM (g/mol)	T. ébullition (°C)	P. de vapeur saturante (Pa) à 25°C
méthane	16	-161	$62 \cdot 10^6$
éter	74	35	58 600
eau	18	100	3159
menthol	156	212	4,3
mercure	200	356	0,13 (pourtant, se sublime...)

Substance	Pression de vapeur à 25°C
éter	0.7 atm
brome	0.3 atm
éthanol	0.08 atm
eau	0.03 atm
menthol	0.00004 atm
mercure	$2.6 \cdot 10^{-6}$ atm
THC	$1 \cdot 10^{-9}$ atm (pourtant, peut se fumer...)

Rque : “aromatique” peut signifier “qui possède une odeur”, mais aussi “qui possède des doubles liaisons conjuguées dans sa structure chimique”.

Rque : pour rendre des molécules volatiles en CPG, on dérivatise en ajoutant triméthylsilyl = 73 g/mol : effet majeur de faire disparaître des liaisons H.

Terpène	Eb (°C)	LogP	P <sub>vap</sub> (en Torr, à 20°C, PA)
Myrcène	167	4,2	1,7
(+)-limonène	175	4,5	1,1
α-pinène	156	4,3	3,6
β-pinène	166	4,2	2,2
Terpinolène	185	4,2	8,0
Linalol	195	2,8	1,2
β-caryophyllène	263	6,4	2,1
α-humulène	?	6,6	1,0

Valeurs permettant de déterminer si un entraînement à la vapeur d'eau est possible ou pas :  
il faut bonne volatilité (=IK < 2500 et/ou P<sub>vap</sub> Sat > 10<sup>-3</sup> mmHg) + non miscible à l'eau (= Log P > 2,5) <sup>22</sup>

## 5) Hydrophilie, hydrophobie, lipophilie

**Hydrophilie** : qui peut interagir avec (et en général se dissoudre dans) l'eau, et par extension les solvants polaires, essentiellement par des liaisons H :

C'est le cas des molécules polaires.

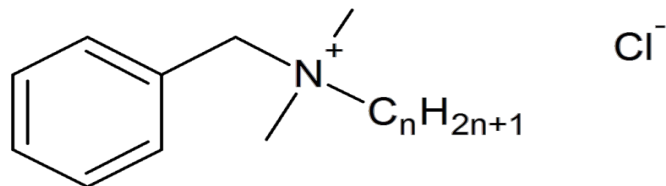
**Hydrophobie/lipophilie** : capable de se dissoudre dans les solvants apolaires. Des interactions hydrophobes interviennent : association de fonctions apolaires (ex :  $\text{CH}_3$ ). Les cycles aromatiques présente une interaction spécifique, appelée  $\pi$ - $\pi$ .

Notion de « Like dissolves like ».



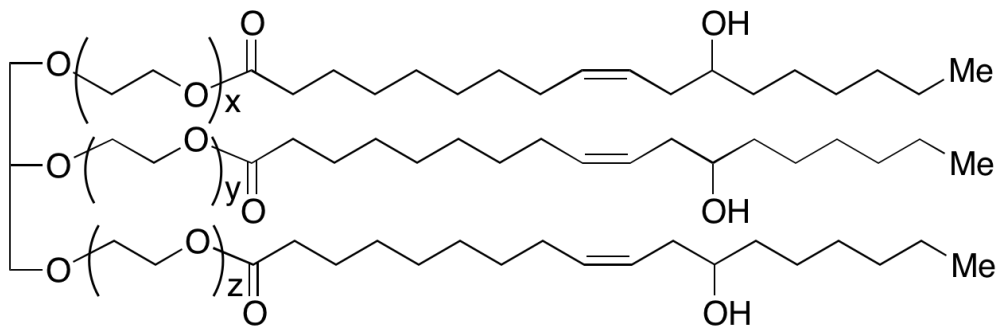
Amphiphile : se dit d'une molécule possédant à la fois une partie polaire et une partie apolaire (cas des savons / tensio-actifs / émulsifiants).

Ex de tensio-actif cationique :  
chlorure de benzalkonium (tensioactif antiseptique car déstabilise membranes lipidiques) :



$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$

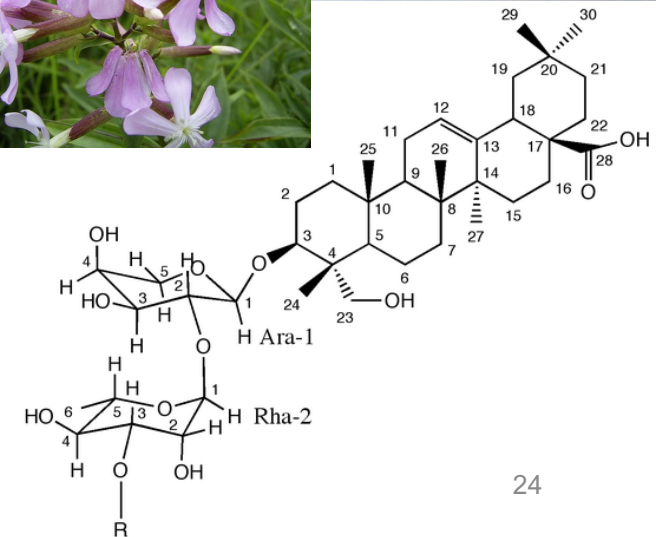
Ex de surfactants non ioniques :  
Ex du Cremophor EL : solubilisant du paclitaxel (voir plus loin).



Noix de lavage (*Sapindus* spp.), saponaire... :

Contiennent des saponosides amphiphiles.

Sont détectés par un "test de mousse".



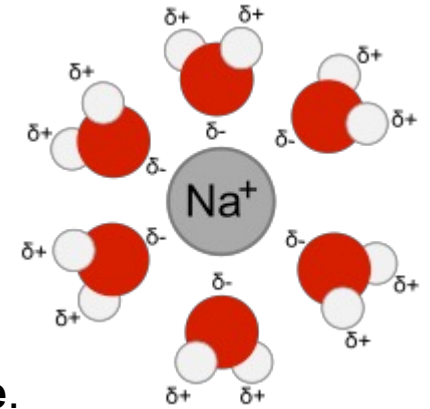
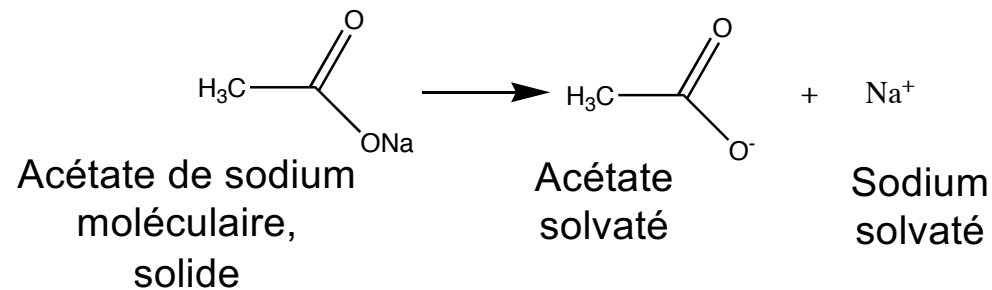
## 6) Solubilité, miscibilité, partage

Solubilité :

Si une molécule solide possède un dipôle élevé, elle se **dissocie** en ses ions conjugués.

Les molécules ionisées en solution sont **solvatées** = entourées par des molécules de solvants.

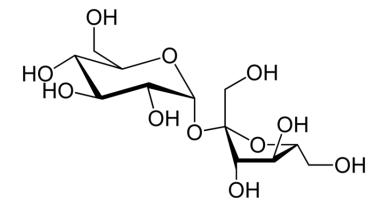
Ex dans l'eau :



Une molécule neutre, même dipolaire, soluble dans un solvant, est dite **dissoute**.

Ex dans l'eau : le sucre.

Saccharose =  $\beta$ -D-fructofuranosyl-(2 $\leftrightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-glucopyranoside



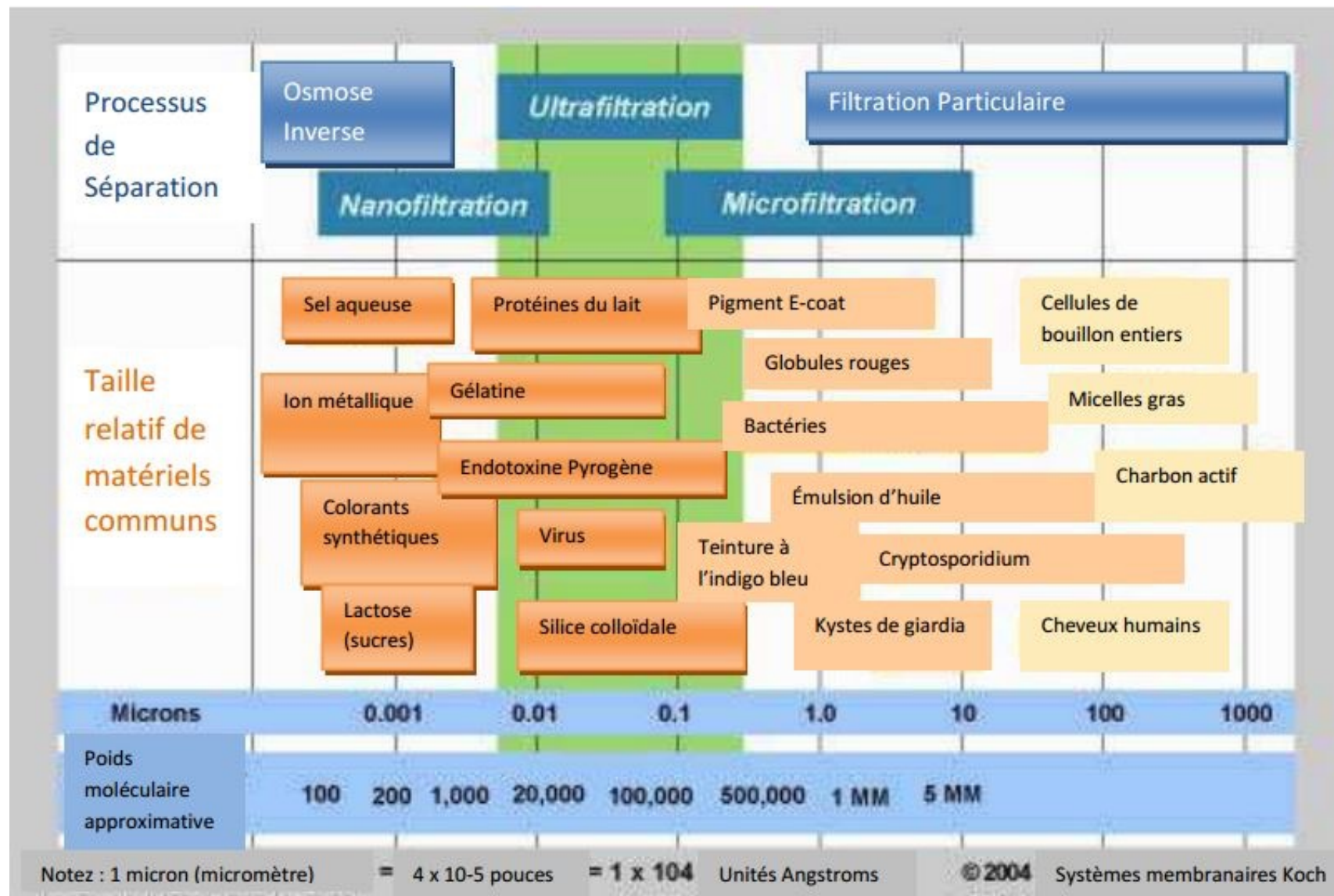
Solution = substances dissoutes (solutés) et solvant

- "solutions vraies" : particules < 1 nm - claires et transparentes
- "suspensions colloïdales" : particules de 1 à 1000 nm. Troubles. Ex.: lait, pastis, micelles de savon, solution d'amidon.

Rques : filtration usuelle en HPLC : seuil à 0,2  $\mu\text{m}$  = 200 nm, équivaut à une microfiltration stérilisante (bactéries).

Ultrafiltration : seuil 0,1-0,001  $\mu\text{m}$  – élimine virus.

Membranes dosmose inverse : seuil 0,0001  $\mu\text{m}$  : élimine ions

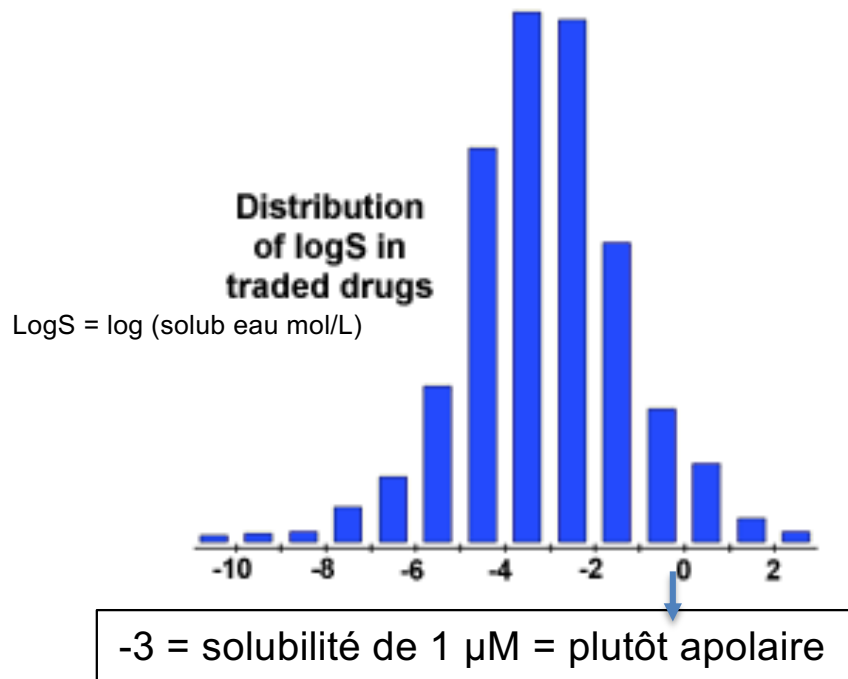


**Taille des matériaux qui sont enlevés par processus de séparation variés;**

## - Solubilité d'une substance

- . Quantité maximale d'une **substance anhydre** qui peut être dissoute dans une quantité définie de solvant à une **température donnée**
- . Généralement, pour la plupart des substances solides, la solubilité augmente avec la température, le degré de division des cristaux (pulvérisation), l'agitation...

Expression :  $\text{LogS} = \text{Log} (\text{solubilité en mol/l})$ .



*“A compound is considered highly soluble if it achieves greater than 100  $\mu\text{M}$  concentration in water, which is well above the concentration of most in vitro and in vivo experiments”*

Rques :

- dans le cas de solvants non miscibles, il y a toujours une proportion de chaque solvant dans la phase conjuguée.
- Limite de solubilité = saturation. Dépend de la température, permet la cristallisation par refroidissement.

La solubilité peut se calculer / se modéliser à partir du point d'ébullition et du LogP :

Ex : modèle GSE : 
$$\log S_w = 0.5 - 0.01(\text{MP} - 25) - \log K_{ow}$$

Avec MP = melting point

En pratique :

Un point de fusion élevé contribue à une mauvaise solubilité dans l'eau.

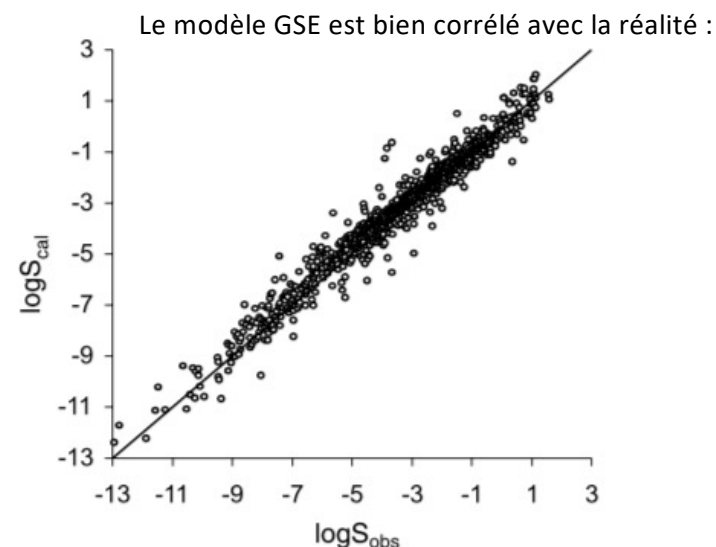
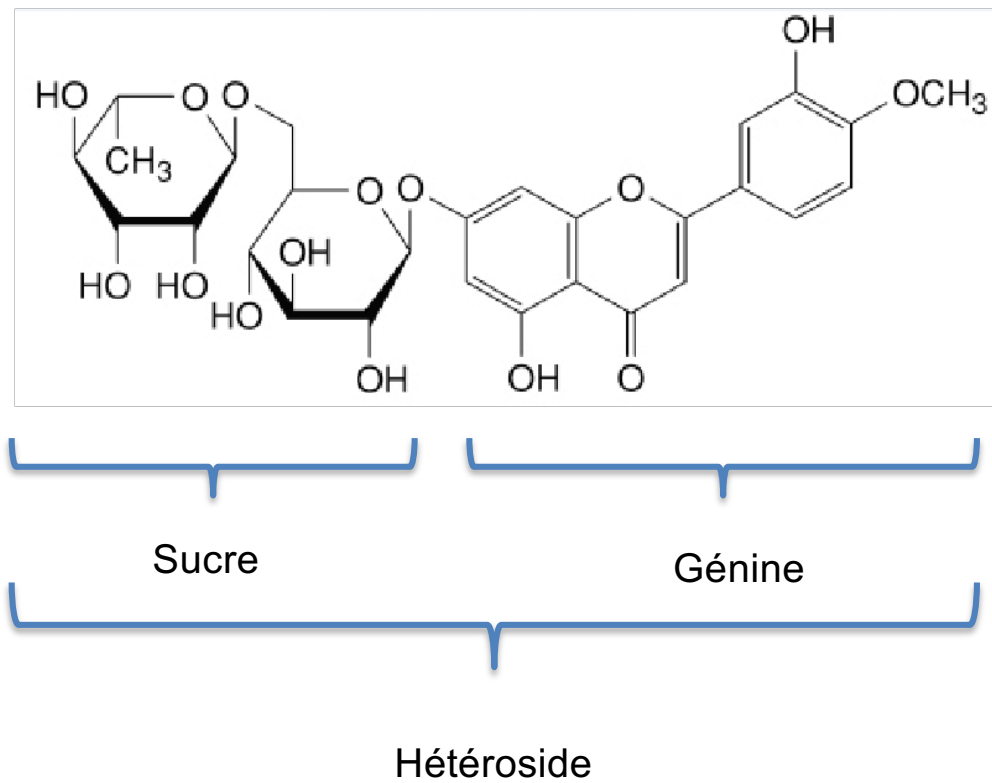
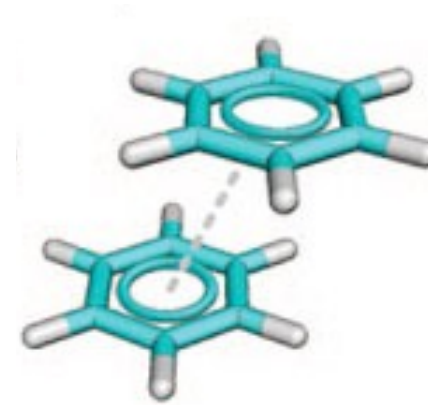
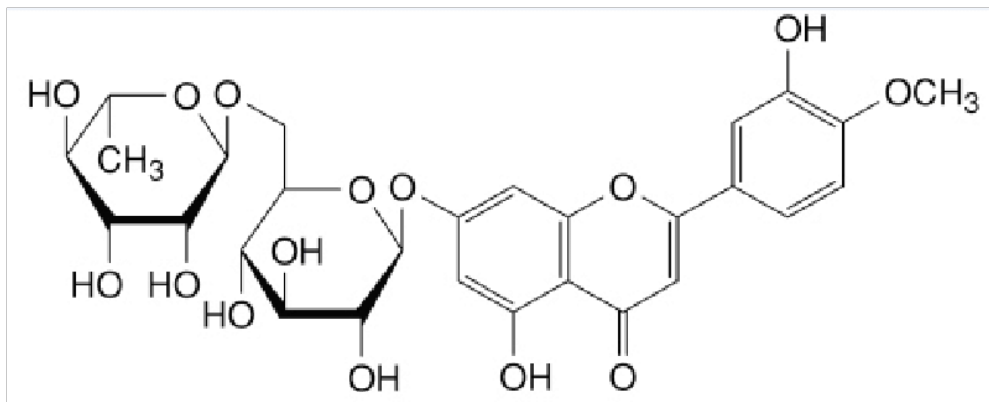


Fig. 2. Predicted log *S* using the GSE versus experimental log *S*, *n* = 1026.

Intuitivement : composés polaires = solubles dans l'eau. Pas toujours vrai !

Ex : diosmine (présente dans Daflon®) : *a priori* polaire...



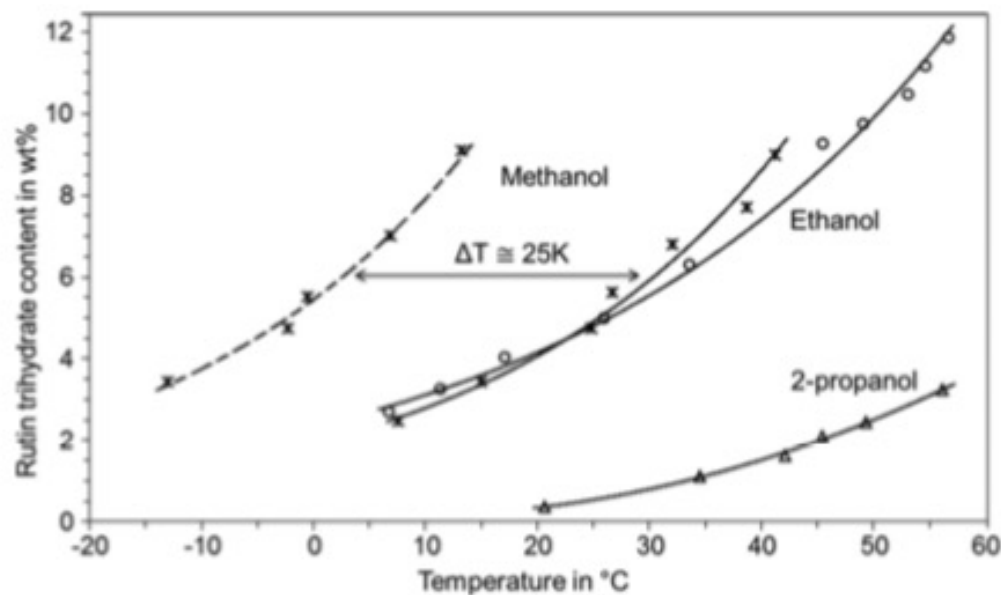


Si pur, insoluble dans l'eau, dans le méthanol...

Raison : le squelette aromatique, hydrophobe, plan, s'empile par  $\pi$ -stacking, forme des amas insolubles.

Une solution pour améliorer la solubilité : micronisation (particules de 100  $\mu\text{m}$  ou moins) (rappel : petites molécules médicamenteuses : 2-5 nm).

La solubilité dépend de la température : une molécule soluble à chaud peut cristalliser à froid : procédé d'isolement et de production de médicaments !



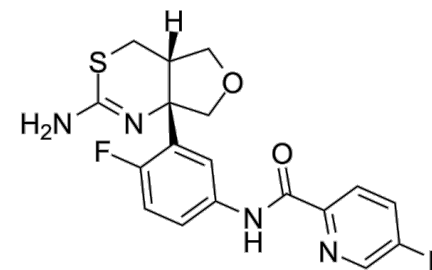
**Figure 5.** Apparent solubility lines of rutin trihydrate in methanol, ethanol, and 2-propanol as a function of temperature (solid lines). Metastable zone width is given for the methanolate phase of rutin (dashed line); for ethanol and 2-propanol, it is not represented on the graph.

## Procédés de cristallisation en continu :

Ex du LY2886721 : >90% de rendement, taille de particule ajustable, lot de 10 kg



**Figure 3.** A system operated in a fume hood for continuous API production. (1) A pilot-scale continuous system for the production of LY2886721. Adapted with permission from ref 85. Copyright 2020 American Chemical Society. (2) (a) Upstream and (b) downstream units for continuous on-demand production of API. From ref 86. Reprinted with permission from AAAS.



Rôle de la planéité de la molécule....

## Enhancement of the Water Solubility of Flavone Glycosides by Disruption of Molecular Planarity of the Aglycone Moiety

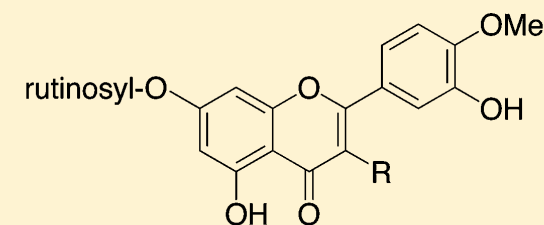
Guy Lewin,<sup>\*,†</sup> Alexandre Maciuk,<sup>†</sup> Aurélien Moncomble,<sup>‡</sup> and Jean-Paul Cornard<sup>‡</sup>

<sup>†</sup>Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud BIOCIS UMR-8076 CNRS LabEx LERMIT, Avenue J.B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

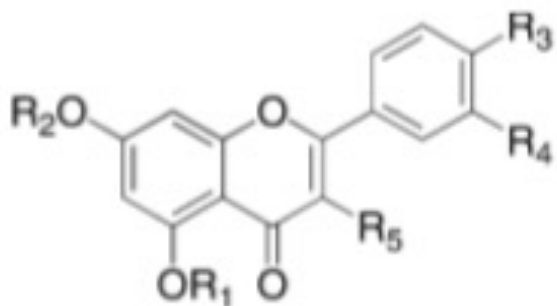
<sup>‡</sup>Laboratoire de Spectrochimie IR et Raman, Université Lille 1 UMR-8516 CNRS, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Enhancement of the water solubility by disruption of molecular planarity has recently been reviewed as a feasible approach in small-molecule drug discovery programs. We applied this strategy to some natural flavone glycosides, especially diosmin, a highly insoluble citroflavonoid prescribed as an oral phlebotropic drug. Disruption of planarity at the aglycone moiety by 3-bromination or chlorination afforded 3-bromo- and 3-chlorodiosmin, displaying a dramatic solubility increase compared with the parent compound.



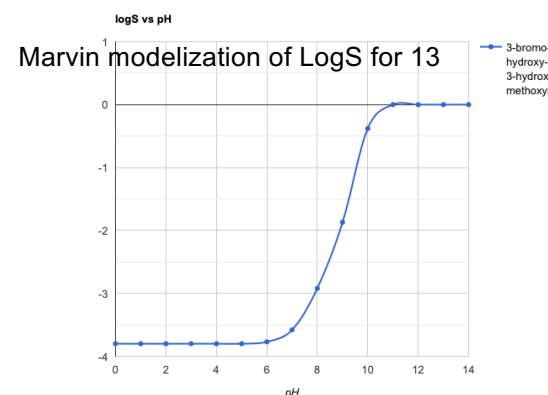
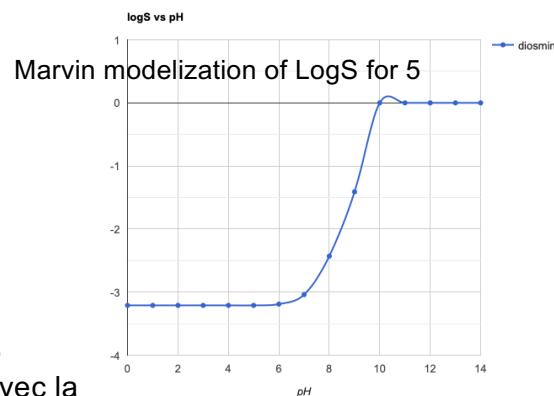
R = H (diosmin)	aq. solubility (g/L)	0.0012
R = Br, Cl	aq. solubility (g/L)	200



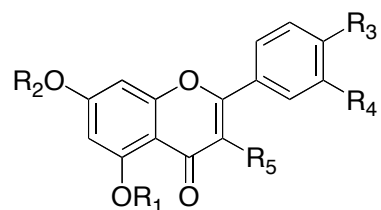
compd	water solubility (g/L) <sup>a</sup>	log P	HPLC retention time (min) <sup>b</sup>
Diosmin (Diosmetin) Series			
5	0.0012	-0.10	18.58
10	214	+0.61	20.87
13	231	+0.44	20.57

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	
H	rutinosyl	OMe	OH	H	5
H	rutinosyl	OMe	OH	Br	10
Ac	PAR*	OMe	OAc	Cl	12
H	rutinosyl	OMe	OH	Cl	13

“La rupture de la planéité de la fraction aglycone par halogénéation en C-3 permet la récupération d'une haute solubilité dans l'eau, plus en accord avec la nature glycosidique des composés. Ces résultats prouvent sans ambiguïté la relation étroite de la valeur de l'angle dièdre entre le fragment chromone et le cycle B, et par conséquent la conformation de la partie aglycone de ces glycosides, avec la solubilité dans l'eau. L'encombrement stérique en C-3 est plus important que les facteurs électroniques pour augmenter la solubilité dans l'eau : on retrouve une solubilité dans l'eau élevée avec les composés halogénés 10 et 13, qui sont cependant plus lipophiles que la diosmine (selon le log P mesuré et les temps de rétention en HPLC), tandis que la substitution par le groupe hydroxy conduit à 14, qui est plus polaire mais à peine plus soluble que la diosmine.”



La modélisation est prise en défaut,  
les effets métamoléculaires ne sont  
pas pris en compte



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	
Ac	PAR*	OMe	OAc	Br	<b>8</b>
H	H	OMe	OH	Br	<b>9</b>
H	rutinosyl	OMe	OH	Br	<b>10</b>
Ac	PAR*	OMe	OAc	Cl	<b>12</b>
H	rutinosyl	OMe	OH	Cl	<b>13</b>
H	rutinosyl	OMe	OH	OH	<b>14</b>
H	rutinosyl	OMe	H	Br	<b>17</b>
H	neohesperidosyl	OH	H	Br	<b>19</b>
H	H	OMe	OH	Cl	<b>23</b>
H	H	OMe	OH	OH	<b>24</b>
H	H	OMe	OH	SH	<b>25</b>
H	H	OMe	H	Br	<b>26</b>
H	H	OH	H	Br	<b>27</b>

**Table 1.** Physicochemical parameters of diosmin (**5**), linarin (**15**), rhoifolin (**16**) and their 3-substituted derivatives

Compd	aq solubility (g/L)	LogP	HPLC retention time (min)
Diosmin (diosmetin) series			
<b>5</b>	0.0012	- 0.10	18.58
<b>10</b>	214	+ 0.61	20.87
<b>13</b>	231	+ 0.44	20.57
<b>14</b>	0.0056	+ 0.06	13.31
Linarin (acacetin) series			
<b>15</b>	0.0046	+ 0.84	36.95
<b>17</b>	13.8	+ 1.17	51.51
Rhoifolin (apigenin) series			
<b>16</b>	0.114	+ 0.71	12.57
<b>19</b>	>100	+0.93	18.65

# Solubilité des substances naturelles “*in naturo*” par des mélanges eutectiques

**Table 1.** *List of natural ILs and DES*

Combination	Molar Ratio
Citric acid:choline chloride	1:2, 1:3
Malic acid:choline chloride	1:1, 1:2, 1:3
Maleic acid:choline chloride	1:1, 1:2, 1:3
Aconitic acid:choline chloride	1:1
Glc:choline chloride:water	1:1:1
Fru:choline chloride:water	1:1:1
Suc:choline chloride:water	1:1:1
Citric acid:Pro	1:1, 1:2, 1:3
Malic acid:Glc	1:1
Malic acid:Fru	1:1
Malic acid:Suc	1:1
Citric acid:Glc	2:1
Citric acid:trehalose	2:1
Citric acid:Suc	1:1
Maleic acid:Glc	4:1
Maleic acid:Suc	1:1
Glc:Fru	1:1
Fru:Suc	1:1
Glc:Suc	1:1
Suc:Glc:Fru	1:1:1

ILs : liquides ioniques

DES : deep eutectic solvents

## Mélange eutectique :

mélange de 2 ou plusieurs corps purs qui fond et se solidifie à température constante de manière uniforme. Il se comporte comme un corps pur du point de vue de la fusion.

Peuvent être utilisés comme solvants.

 = MIEL !



**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

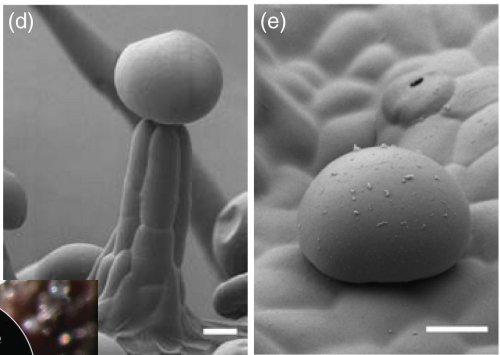
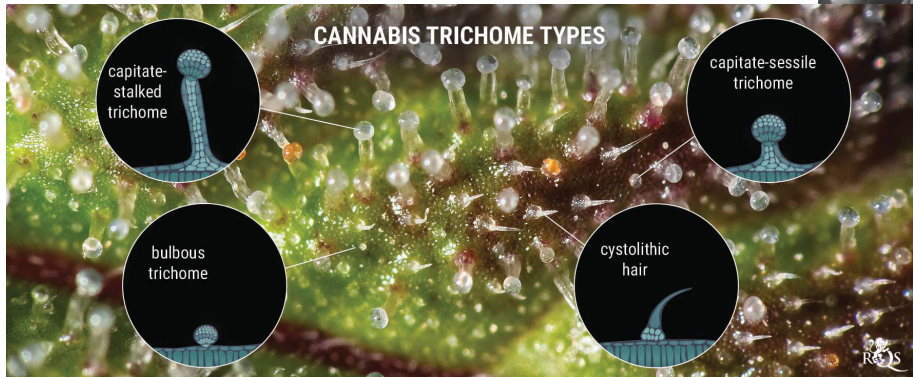
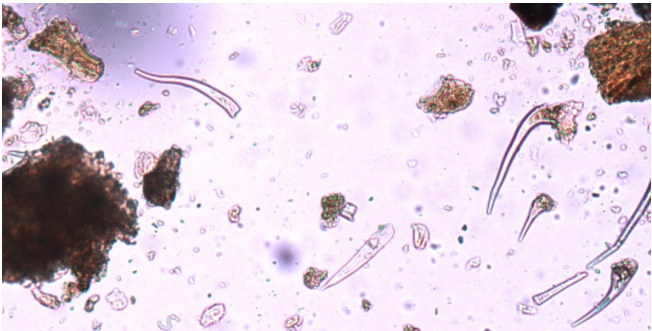
**6**

1, Saccharose ; 2, Fructose ; 3, Glucose ; 4, acide malique; 5, saccharose:fructose:glucose (rapport molaire 1:1:1); 6, saccharose:acidemalique (rapport molaire 1:1).

Exemple des cannabinoïdes : constituants du liquide visqueux à l'intérieur des poils sécréteurs (= trichomes) :

Compounds	
Chloroform fraction	CBCA (3)
	CBDA (2)
	CBD (5)
	THCA (1)
	THC (4)

- Contient aussi les enzymes (THCA/CBDA/CBCA synthases) ;
- Contient aussi les terpènes.
- Contient aussi des lipides.

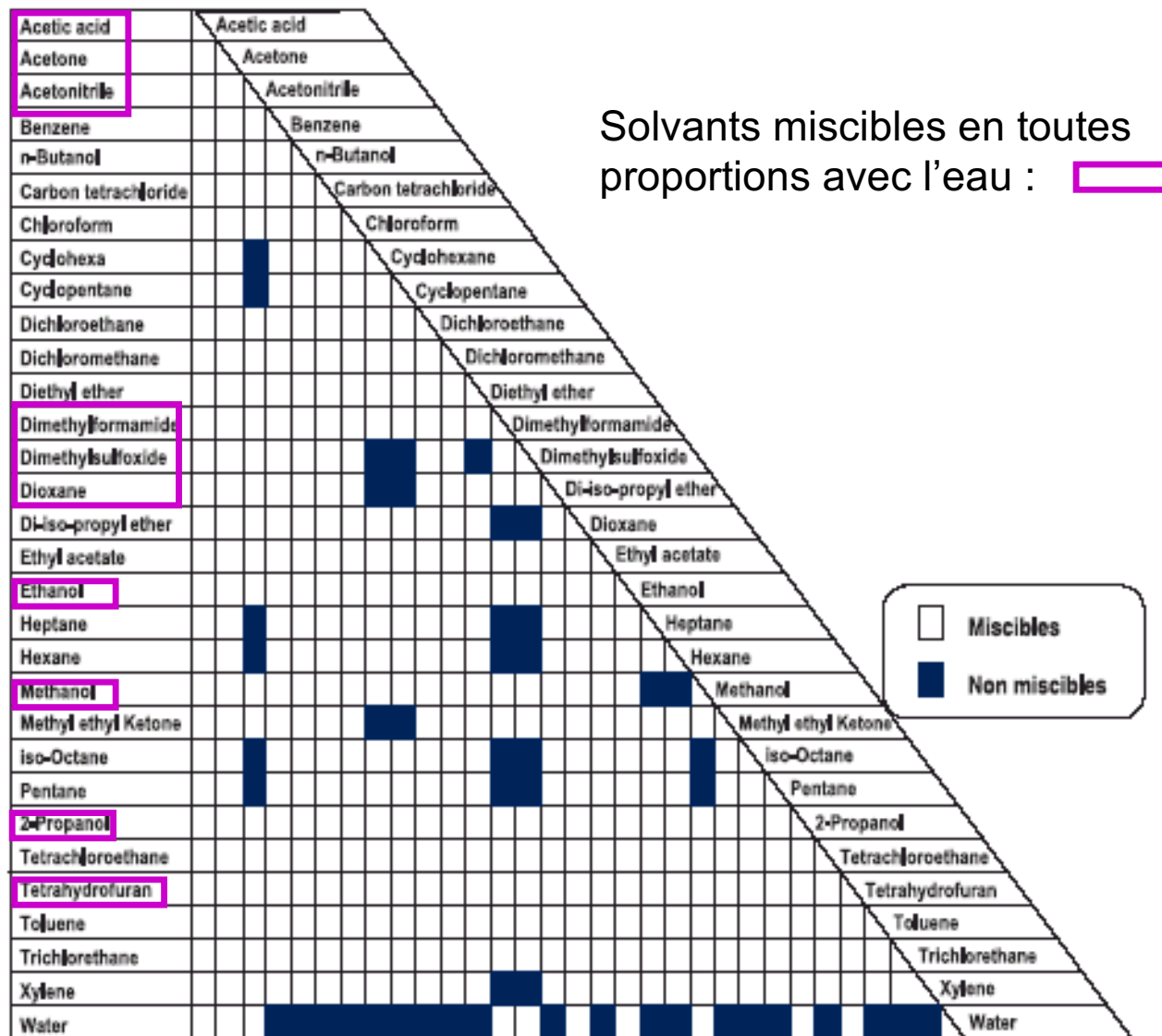


<div>Water fraction</div> <div>Effet eutectique !</div>	$\alpha$ -Glucose
	$\beta$ -Glucose
	$\beta$ -Mannose
	Acetic acid
	Alanine
	Asparagine
	Choline
	Formic acid
	Fructose
	Fumaric acid
	Glutamic acid
	Glutamine
	Glycine
	Inositol
	Leucine
	Proline
	Succinic acid
	Sucrose
	Threonine
	Valine

doi 10.1055/s-0042-108058  
doi 10.1093/pcp/pci166  
doi 10.1111/tpj.14516

“Hashish” : agglomérat de poils sécréteurs et tecteurs, collés par sécrétion.

- Dans le cas de liquides, on parle de miscibilité :



La polarité détermine majoritairement la miscibilité des solvants entre eux. Ex :

	$\Delta\epsilon_0$	Caractère donneur de H	Miscibilité ?
MeCN/MeOH	4,8	Polaire aprotique/polaire protique	oui
Acétone/heptane	18,8	Polaire aprotique/apolaire aprotique	oui
MeOH/Cyclohexane	30,7	Polaire protique/apolaire aprotique	oui
MeOH/Heptane	30,8	Polaire protique/apolaire aprotique	non
MeCN/Cyclohexane	35	Polaire aprotique/apolaire aprotique	non
BuOH/eau	62,5	Polaire protique/polaire protique	non

Tables de solvants :

<http://macro.lsu.edu/HowTo/solvents.htm>

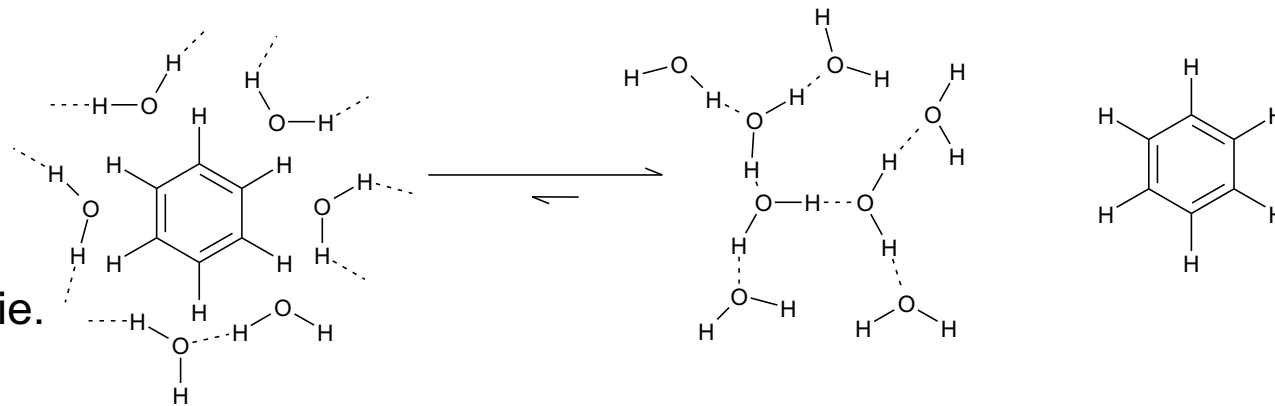
(liste Density, Dielectric Constant, Dipole Moment, Eluotropic Values, Flash Point, Freezing Point, Miscibility, Molecular Weight, Polarity Index, Refractive Index, Solvent Group, Surface Tension, UV Cutoff, Vapor Pressure Viscosity.)

La miscibilité dépend de la température :

Solubilité d'alcane dans le méthanol (g dans 100 ml de MeOH) selon la température									
	5°C	10°C	15°C	20°C	25°C	30°C	35°C	40°C	
<b>Pentane</b>	62	81	misc.	misc.	misc.	misc.	misc.	misc.	
<b>Hexane</b>	32,4	37	42,7	49,5	60,4	83	misc.	misc.	
<b>Cyclohexane</b>	<P <sub>f</sub> <sub>cycl.</sub>	P <sub>f</sub> <sub>cycl.</sub> = 6,5°C	34,4	38,4	43,5	50,3	60	74	Misc. à 50°C
<b>Heptane</b>	18,1	20	22,5	25,4	28,7	32,7	37,8	45	P <sub>éb</sub> 98°C
<b>Octane</b>	12,2	13,6	15,2	16,7	18,4	20,6	23	26	

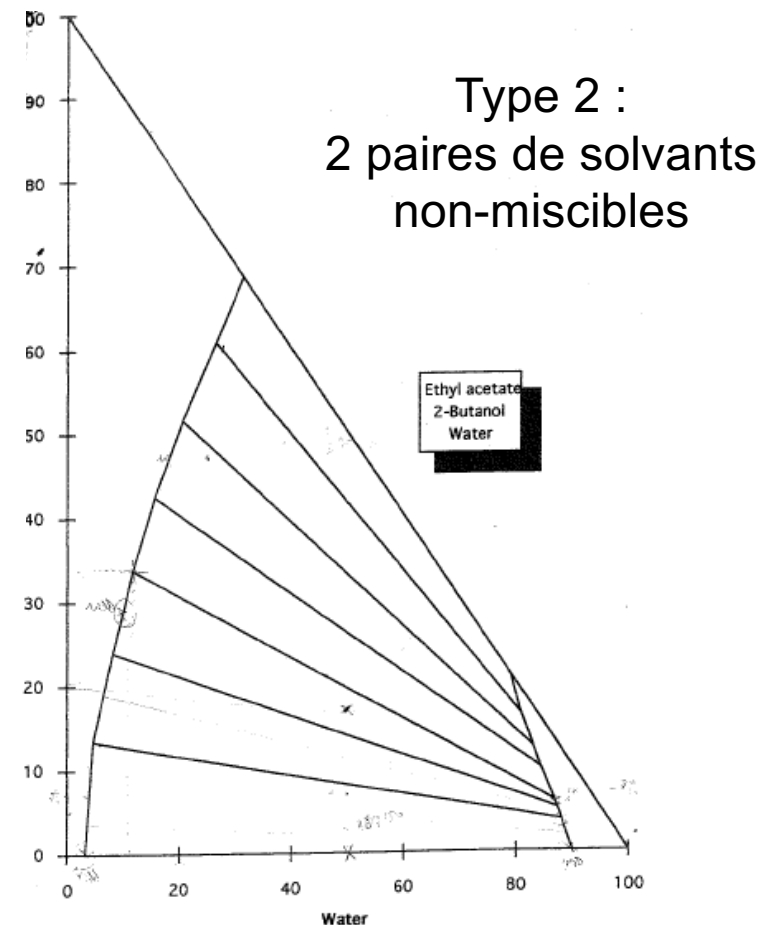
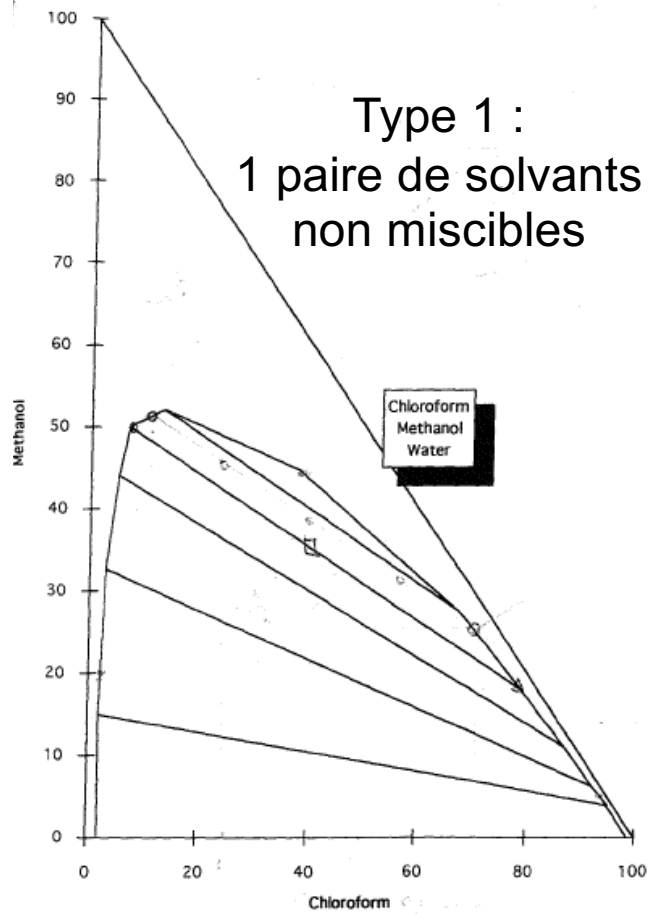
Tables de miscibilités : <https://srdata.nist.gov/solubility/index.aspx>

Une façon d'expliquer la non-miscibilité :

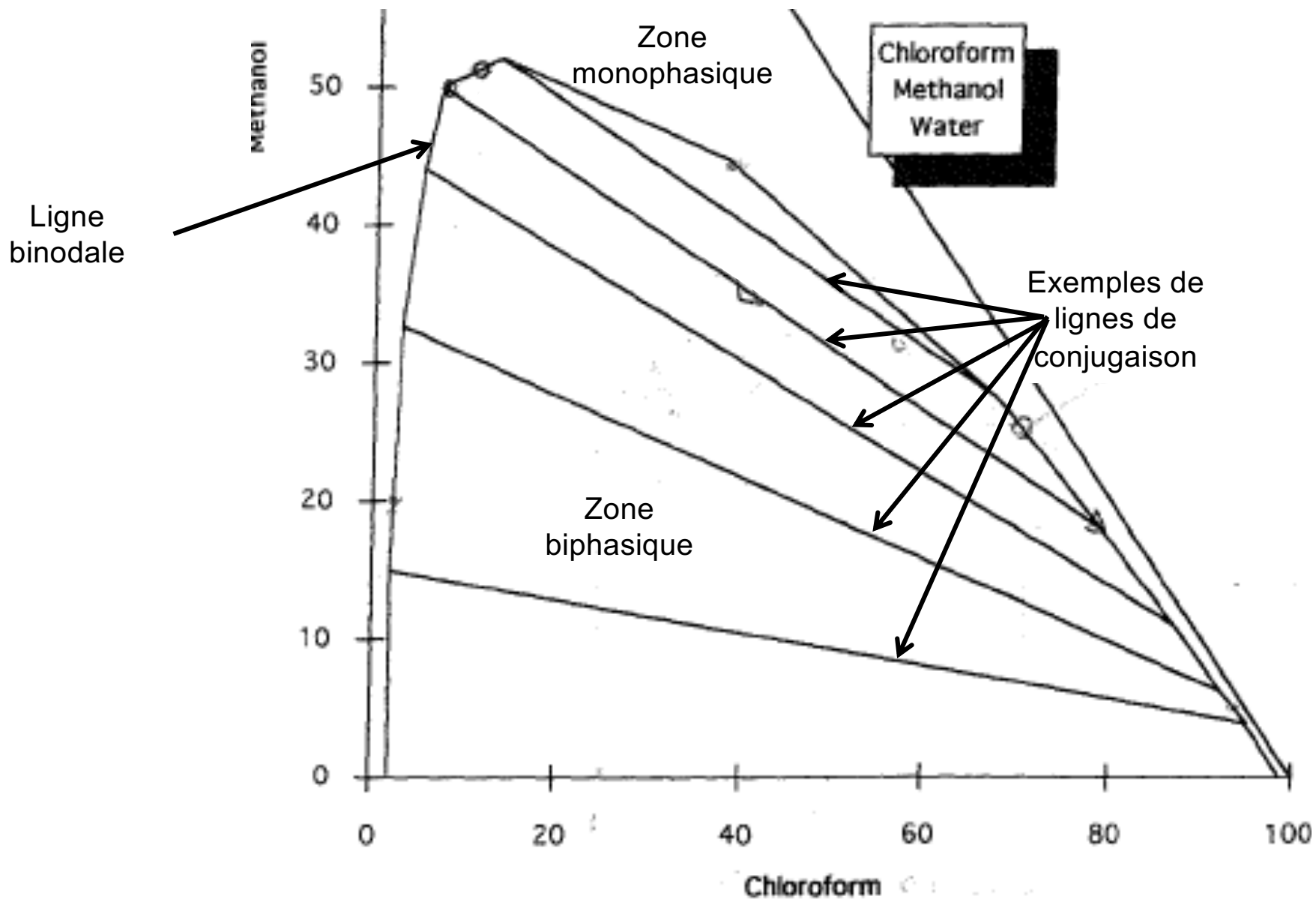


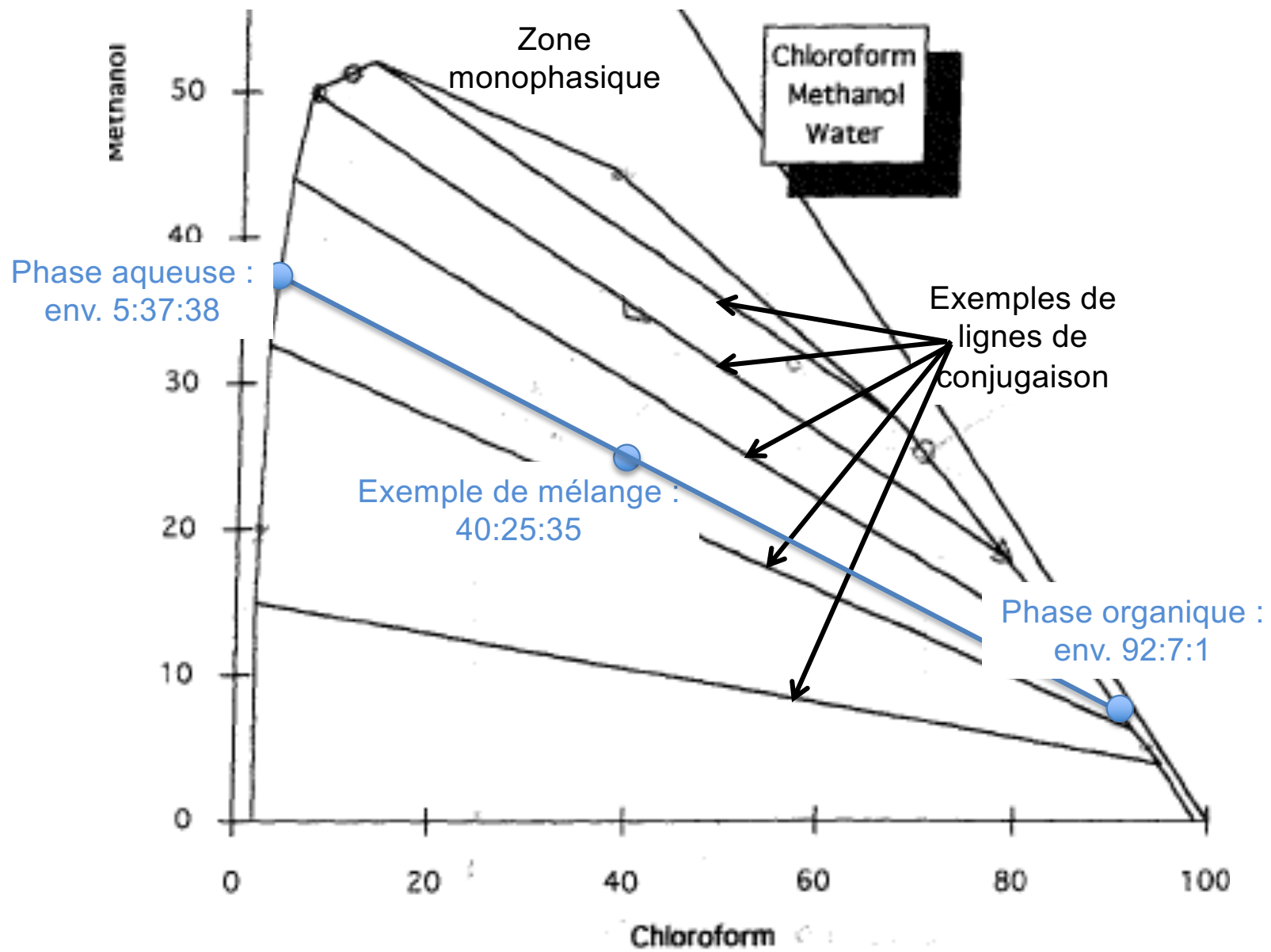
- Liée à l'entropie.
- Une surface non-polaire dans l'eau perturbe le réseau d'associations par liaisons hydrogène entre les molécules d'eau. La conséquence en est une ré-orientation de ce réseau pour donner moins de liaisons, mais plus fortes à proximité de la surface apolaire.
- Les molécules d'eau proches d'une surface non polaire présentent par conséquent un ordre d'orientation beaucoup plus grand et donc une entropie plus faible que l'eau "en vrac".

## Application : les diagrammes de phase ternaires



Online database : <http://www.vle-calc.com>, voir "liquid miscibility" - Tracé en ligne : <https://www.ternaryplot.com>





Exemples :

MeOH soluble dans l'eau et réciproquement : miscibles.

Butanol soluble dans l'eau jusqu'à 8%, au-delà : immiscibles = biphasiques.

Si on ajoute un composé à un système biphasique, que se passe-t-il ?

Le composé se partage entre les deux phases selon son affinité (voir Log P).

Mesure expérimentale (Log P) ou calculée (modélisée) (cLog P) dépend de solubilité, polarité, miscibilité, état d'ionisation donc pH, etc.



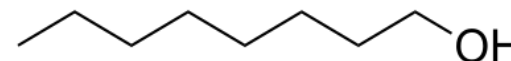
Rque : la chromatographie HPLC sur C18 est de la chromatographie de partage !

Mesure du logP :

Historiquement, utilisation d'huile d'olive comme phase huileuse de référence non miscible à l'eau, aujourd'hui **n-octanol** (octan-1-ol) :

Coefficient de partage  
n-octanol/eau (o/w)

$$\text{LogP} = \log \left( \frac{[\text{soluté}]_{\text{octanol}}}{[\text{soluté}]_{\text{eau}}} \right)$$

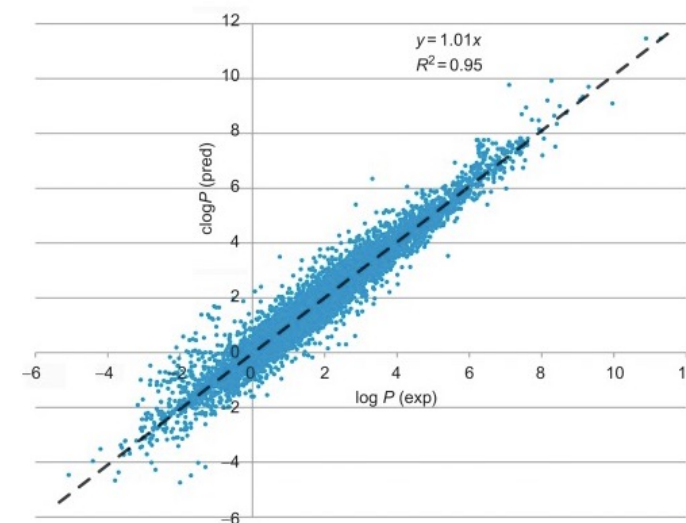


N-octanol

- $\log P < 1$  : composés très hydrophiles
- $\log P > 3-4$  : composés très hydrophobes

**Important** : si la molécule est ionisable, le Log P concerne la molécule neutre (qui n'existe jamais réellement en solution !)

- Le partage est un phénomène courant dans le vivant (ex : absorption de nutriments/médicaments...),
- important en pharmacie, cosmétique, agronomie, alimentaire, etc.



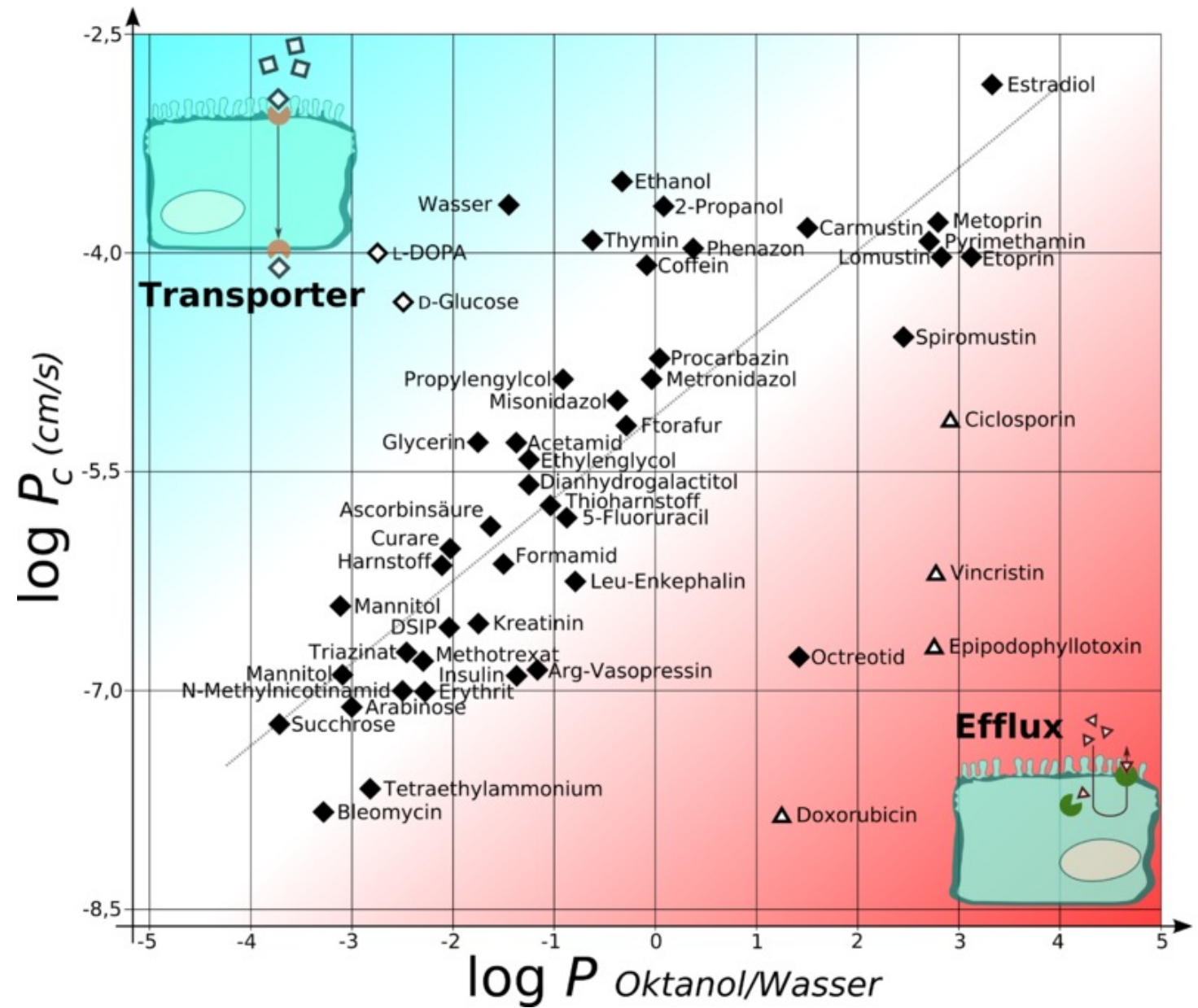
Le LogP peut se modéliser  
(différentes méthodes existent) :

Si un composé est trop lipophile, il peut:

- être insoluble dans les milieux aqueux (p. ex. liquide gastro-intestinal ou sang)
- se lier trop fortement aux protéines plasmatiques et, par conséquent, la concentration sanguine libre sera trop faible pour produire l'effet désiré
- se répartir dans les bicouches lipidiques et être incapable d'atteindre l'intérieur de la cellule

Si le composé est trop polaire, il peut ne pas être absorbé par la paroi intestinale en raison du manque de solubilité de la membrane.

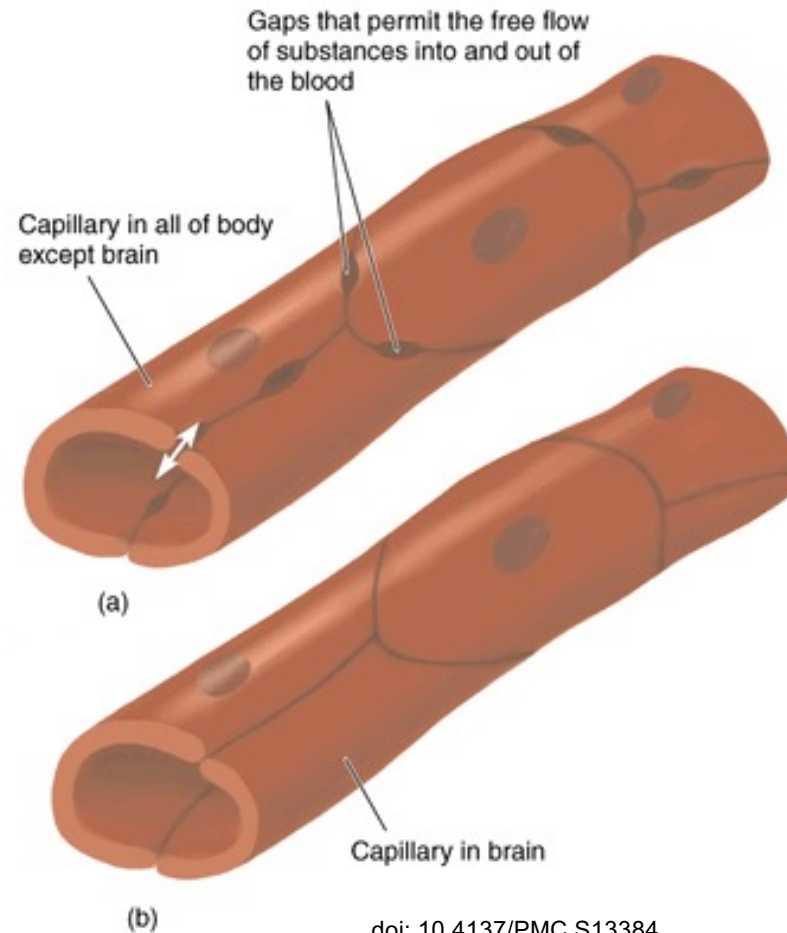
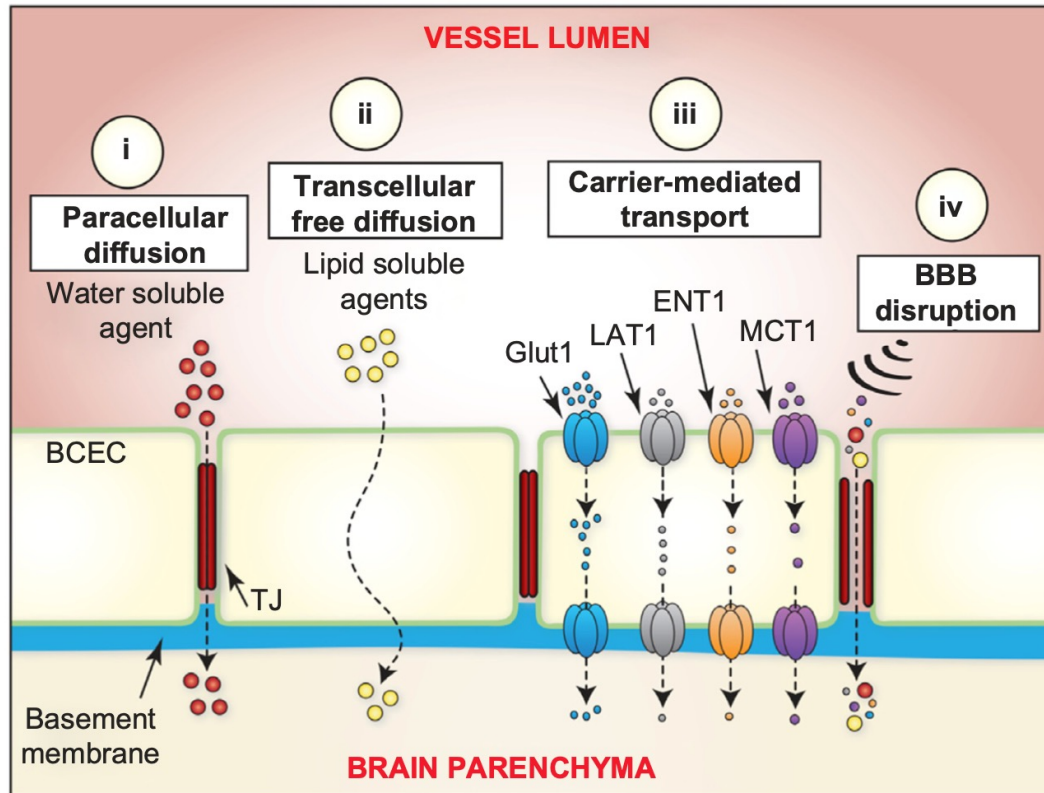
Perméabilité d'un médicament à travers les membranes cellulaires



# La barrière hémato-encéphalique

Nature : structure particulière (étanche) des capillaires sanguins cérébraux, et environnement lipidique (cellules gliales). Intérêt : protection du cerveau des toxiques.

Ne peut être traversée que par transport actif (glucose, insuline) ou si molécule très petite (gaz) ou **lipophile**.



doi: 10.4137/PMC.S13384.  
doi:10.1016/j.nbd.2009.07.028

**TABLE 2.** Mean (Range) of Physical Chemical Properties of CNS and Non-CNS Drugs from Mahar Doan

Physical Chemical Properties	CNS	Non-CNS
Molecular weight	319 (151–655)	330 (163–671)
ClogP	3.43* (0.16–6.59)	2.78* (–2.81–6.09)
ClogD	2.08 (–1.34–6.57)	1.07 (–2.81–5.53)
PSA	40.5 (4.63–108)	56.1 (3.25–151)
Hydrogen bond donors	0.85* (0–3)	1.56* (0–6)
Hydrogen bond acceptors	3.56 (1–10)	4.51 (1–11)
Flexibility (rotatable bonds)	1.27* (0–5)	2.18* (0–4)
Aromatic rings	1.92 (0–4)	1.93 (0–4)

\*Statistically different.

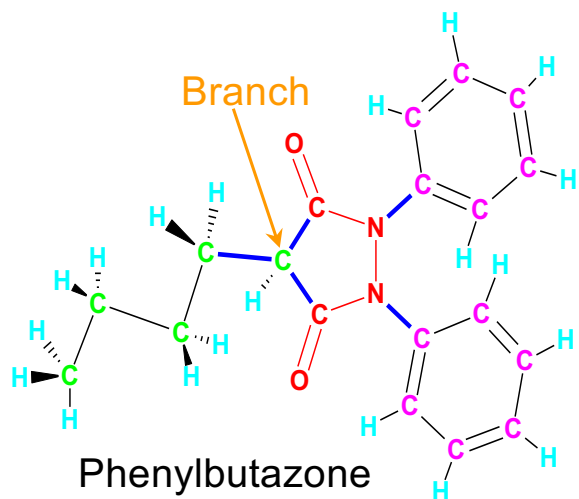
**TABLE 4.** Attributes of a Successful CNS Drug

- Potent activity: low to subnanomolar
- Highly selective
- Molecular weight < 450
- Minimal hydrophobicity (clogp < 5)
- Number of H-bond donor < 3
- Number of H-bond acceptor < 7
- Number of rotatable bonds < 8
- H-bonds < 8
- Pka, neutral or basic with pK<sub>a</sub> 7.5–10.5 (avoid acids)
- Polar surface area < 60–70 Å<sup>2</sup>
- >30-Fold margin between hERG IC<sub>50</sub> and effective unbound plasma concentration.
- Metabolic stability with >80% remaining after 1 h.
- P450 enzyme CYP inhibition < 50% at 30 μM.
- No significant CYP2D6 metabolism.
- Not a potent CYP3A4 inducer.
- Not an efficient P-glycoprotein substrate (*in vivo*).
- Not a high-affinity serum albumin ligand (K<sub>d</sub> < 10 μM).
- Aqueous solubility > 60 μg/ml.
- Effective permeability > 1 × 10<sup>–6</sup> cm/sec

# Modélisation du logP

Le clogP d'une molécule peut être calculé à partir d'une somme de termes fragmentaires ou basés sur des atomes et de diverses corrections.

$$\log P = \sum \text{fragments} + \sum \text{corrections}$$



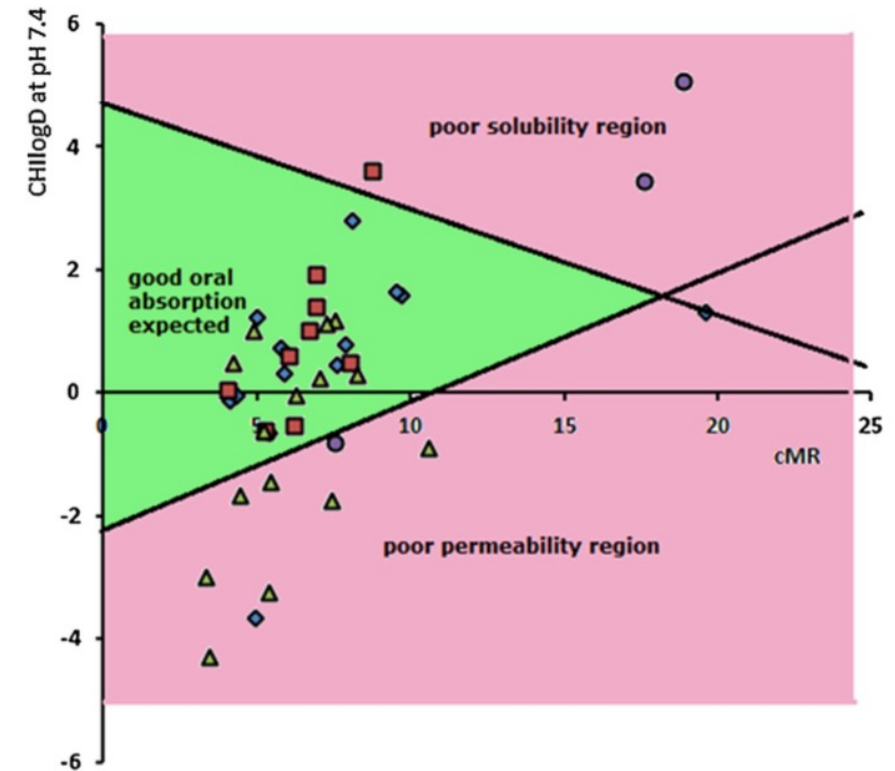
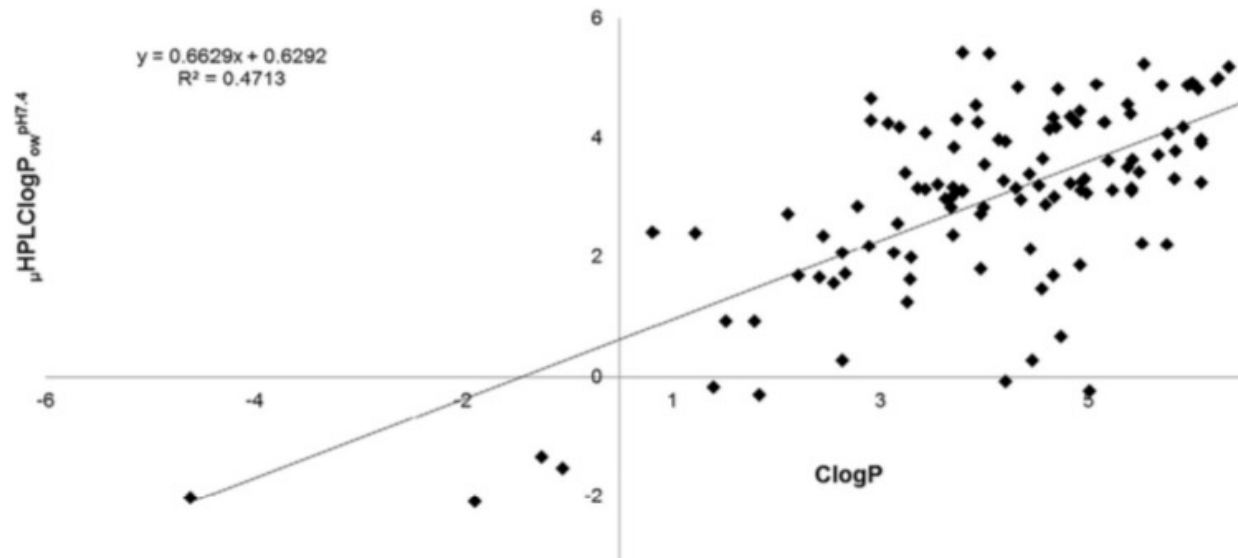
clogP :

C: 3.16 M: 3.16 PHENYLBUTAZONE

Class	Type	Log(P) Contribution	Description	Value
FRAGMENT	# 1		3,5-pyrazolidinedione	-3.240
ISOLATING	CARBON	5	Aliphatic isolating carbon(s)	0.975
ISOLATING	CARBON	12	Aromatic isolating carbon(s)	1.560
EXFRAGMENT	BRANCH	1 chain and 0 cluster	branch(es)	-0.130
EXFRAGMENT	HYDROG	20	H(s) on isolating carbons	4.540
EXFRAGMENT	BONDS	3 chain and 2 alicyclic	(net)	-0.540

RESULT | 2.11 | All fragments measured clogP 3.165

Le Tr sur HPLC C18 est-il bien corrélé au Log P ? : pas tant que ça....



**Fig. 12.** Application of chromatographically determined lipophilicity ( $CHI \log D$ ) and size parameter ( $cMR$ ) to predict good absorption [2]. The discrimination lines determine the so called “golden triangle” in which good absorption can be expected.

De plus :

- la mesure expérimentale du Log P n'est pas standardisée ;
- le LogP montre une grande variabilité selon la méthode employée ;
- ce n'est pas une valeur fiable pour la prédiction du passage de la BHE.

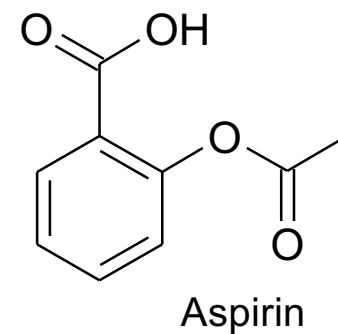
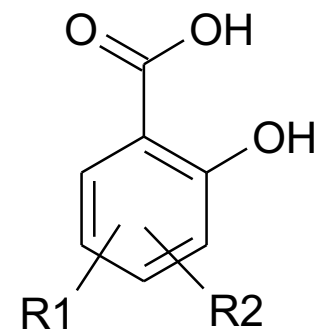
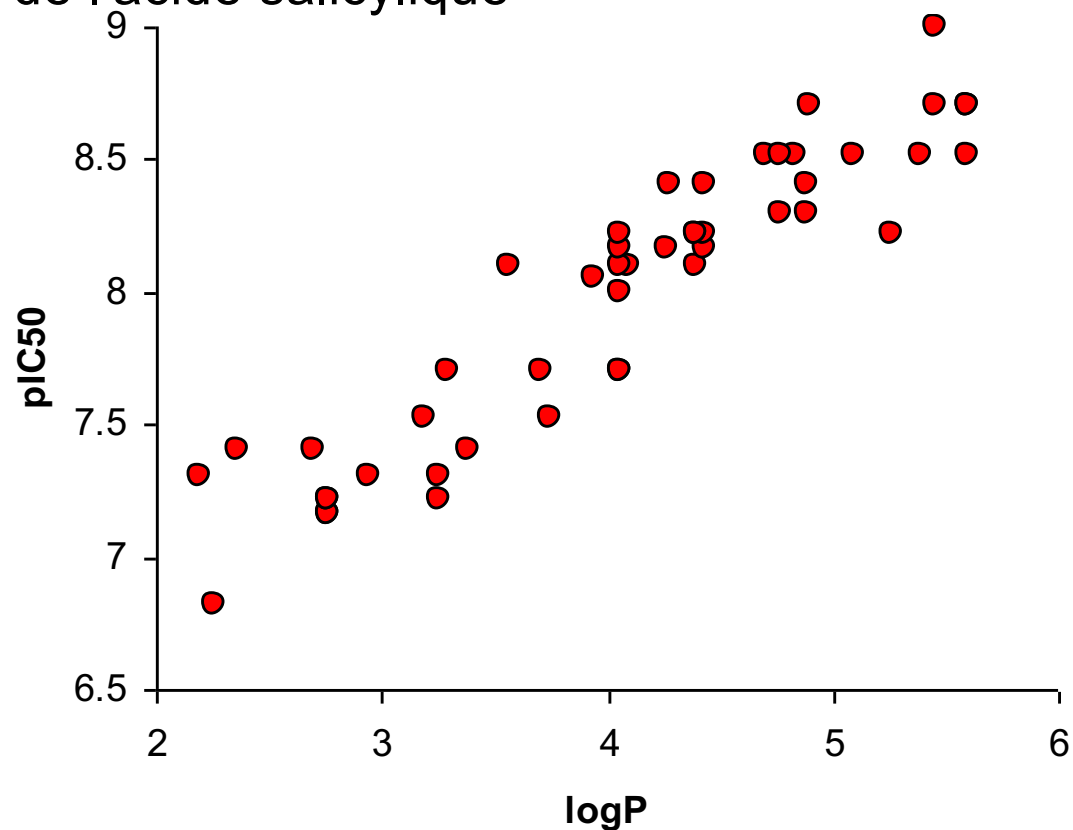
*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 130 (2016) 35–54

*Nuclear Medicine and Biology* 50 (2017) 1–10

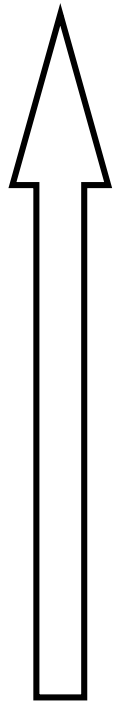
*Trends in Analytical Chemistry* 113 (2019) 54e73

# Exemple de conséquences du LogP sur l'activité

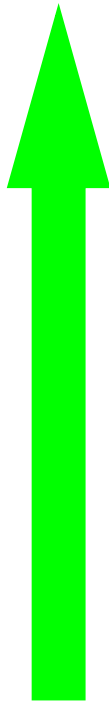
Activité d'antiagrégation plaquettaire  
de dérivés de l'acide salicylique



## Autres effets du LogP



logP



Liaison à  
l'enzyme /  
récepteur



Solubilité  
aqueuse



Liaison aux  
enzymes  
métabolisant  
P450



Absorption à  
travers la  
membrane



Liaison aux  
protéines  
sanguines /  
tissulaires –  
moins de  
médicament  
sans  
médicament  
pour agir



Liaison au  
canal  
ionique  
cardiaque  
hERG -  
risque de  
cardiotoxicité

# Exemple de variation du Log P selon la structure :

Bioorganic Chemistry 104 (2020) 104243



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bioorg](http://www.elsevier.com/locate/bioorg)

Correlation study on methoxylation pattern of flavonoids and their heme-targeted antiplasmodial activity

Sergio Ortiz<sup>a,1</sup>, Pedro G. Vásquez-Ocmín<sup>b,1</sup>, Sandrine Cojean<sup>b</sup>, Chouaha Bouzidi<sup>a</sup>, Sylvie Michel<sup>a</sup>, Bruno Figadère<sup>b</sup>, Raphaël Grougnet<sup>a</sup>, Sabrina Boutefnouchet<sup>a,\*</sup>, Alexandre Maciuk<sup>b,\*</sup>

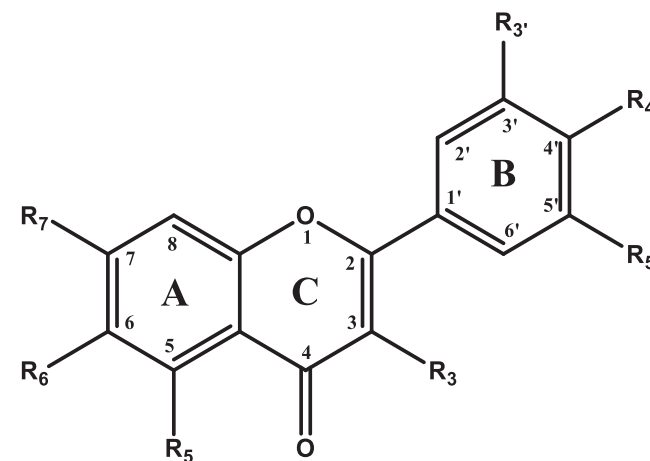
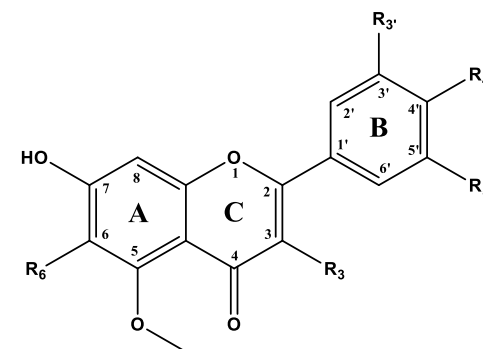
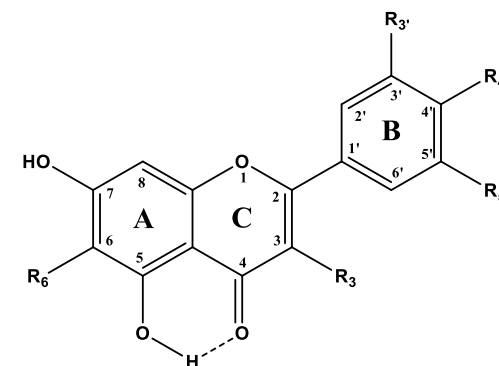


Fig. 1. PMFs skeleton.

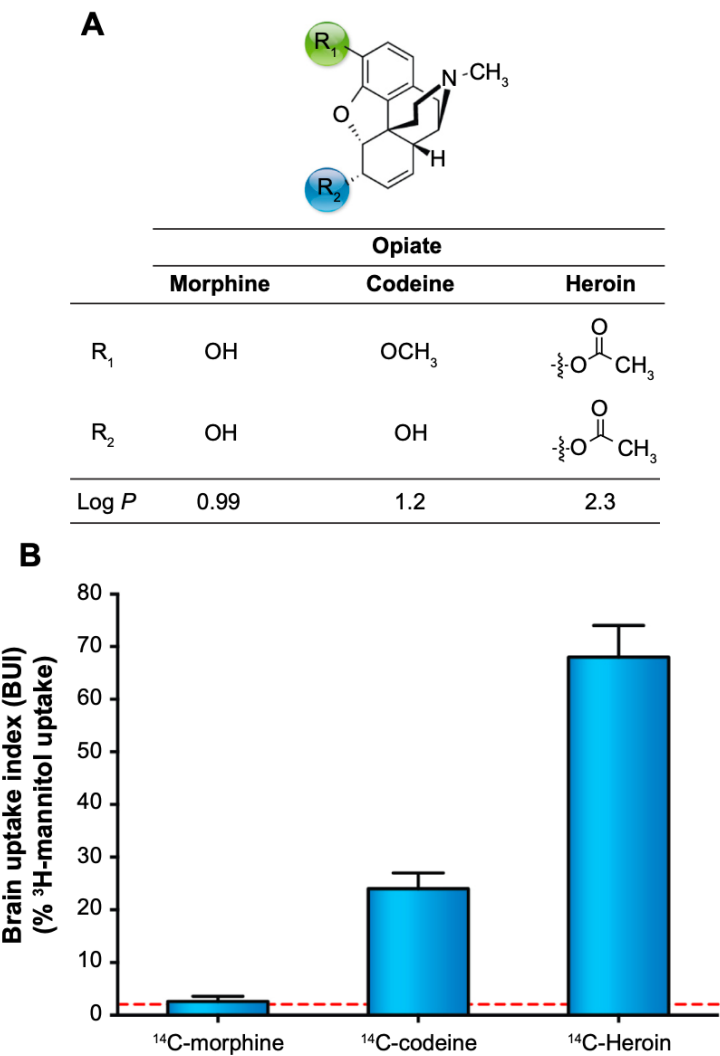
Sous-famille	Comp.	OMe en R5	Nombre de méthoxy	Cl <sub>50</sub> , μM (souche 3D7)	cLogP
Apigénine	3		0	>50	2.10±0.56
	4		2	11.94±2.07	3.40±0.60
	5	oui	3	>50	3.53±0.95
Kaempférol	6		0	3.78±0.88	2.05±0.60
	7		1	>50	2.22±1.41
	8		2	26.46±3.14	2.79±1.41
	9		3	>50	2.97±1.25
	10	oui	4	>50	2.49±1.37
Viscosine	11		2	6.06±0.96	1.80±1.46
	12		3	30.29±4.69	1.98±1.41
	13		4	>50	2.67±1.41
	14	oui	5	24.97±3.53	2.30±1.45

Paradoxalement, le méthoxy en R<sub>5</sub> (biogénétiquement rare) diminue le cLogP !

Sous-famille de méthoxyflavones	Comp	OMe en R5	Nombre de méthoxy	Cl <sub>50</sub> , µM (souche 3D7)	DV <sub>50</sub> (eV)	cLogP
Quercétine	17		3	7.99±1.03	8.05	2.43±1.37
	19	oui	5	3.96±1.36	15.89	2.37±1.37
Chrysoplénétine	21		5	>50	11.72	2.55±1.41
	22	oui	6	12.7±1.34	12.25	2.18±1.45
Myricétine	28		5	28.04±3.76	8.09	2.62±1.26
	29	oui	6	>50	16.01	2.13±1.38
5'-Hydroxyquercétine	32		6	7.28±3.34	11.76	2.32±1.42
	33	oui	7	12.94±1.68	15.96	1.95±1.45
Kaempférol	9		3	>50	7.95	2.97±1.25
	10	oui	4	>50	15.77	2.49±1.37
Viscosine	13		4	>50	8.16	2.67±1.41
	14	oui	5	24.97±3.53	15.83	2.30±1.45



Log P et biodisponibilité/passage BHE :



Le mécanisme d'action antalgique est identique pour les 3 molécules, il y a peut-être quelque différence d'affinité, mais la lipophilie a une grande influence sur l'effet pharmacologique !

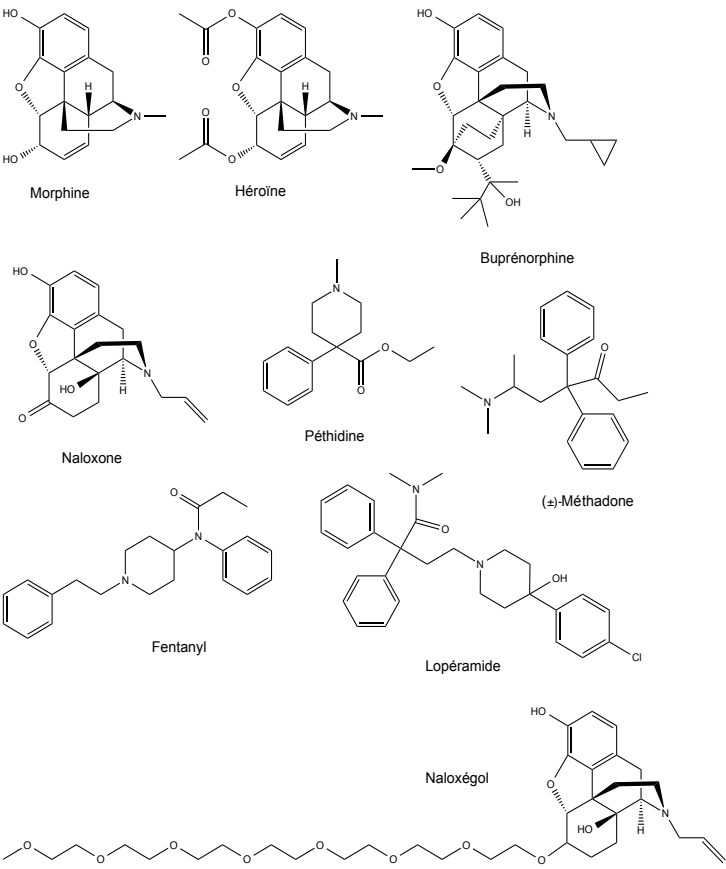
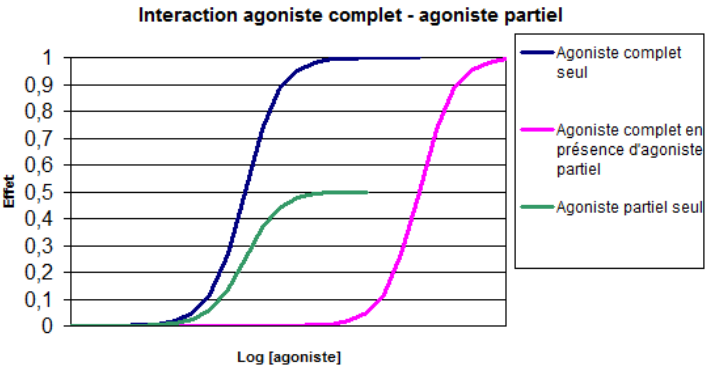
**Figure 3. (A)** Chemical structures of morphine, codeine, and heroin with their respective log *P*. **(B)** Relative rat brain uptake index (BUI) of <sup>14</sup>C-morphine, <sup>14</sup>C-codeine, and <sup>14</sup>C-heroin in rats following a single brain passage after carotid injection. The greater uptake of codeine and heroin relative to morphine can be explained on the basis of their greater lipid solubility (as reflected by log *P*) relative to morphine. <sup>3</sup>H-mannitol was used as a reference ligand for its poor BBB permeability. For each mean and standard deviation, *n* = 6.<sup>59</sup>

# Log P et biodisponibilité :

	Log P (forme neutre)	ago	antago	½ vie	Toxicoma- nogène	BD orale (%)
Morphine	0,9	O	N	2 H	Oui	20-50
Héroïne	2,3	O	N	2 min	Oui	70
Buprénorphine	0,7	O	“partiel”	5 H (effet 24H)	peu	15-30
Naloxone (non biodispo p.o.)	2,2	N	O	1H	Non	2 (abso. 10% puis effet PPH)
péthidine	1,5	O	N		Oui	50-60
R-(-)-méthadone	4	faible	N ( ?)	22H	peu	80-90
fentanyl	4	O	N	7H	Oui	50
Lopéramide (antidiarrhéique)	5	O	N	12H	Non	0,3
Naloxéol (anticonstipation) (2017)	1,5	N	O	-	Non	2 (non nul mais ne traverse pas BHE)

Effet PPH : effet de premier passage hépatique observé lors de l’administration orale uniquement.

La naloxone (antagoniste, peu biodisponible *per os*) est associée à la buprénorphine (agoniste partiel utilisé dans les traitement de substitution aux opiacés en cas de toxicomanie) dans les comprimés destinés au traitement de substitution aux opioïdes pour éviter leur administration intra-veineuse.



Ex. de Log P de solvants :

Méthanol : - 0,70 (miscible avec l'eau)

Éthanol : - 0,25 (miscible avec l'eau)

*n*-propanol : 0,28 (miscible avec l'eau)

*n*-butanol : 0,75 (biphasique avec l'eau)

Cyclohexane : 3,44 (biphasique avec l'eau)

Acide trifluororoacétique : 1,29 si forme neutre (pH=0), -2,5 si forme dissociée (pH>6).

## 7) Ionisabilité, ionisation, neutralité

Molécule chargée = ionisée. Non chargée = neutre.

Molécule qui peut changer d'état d'ionisation : ionisable (selon le pH).

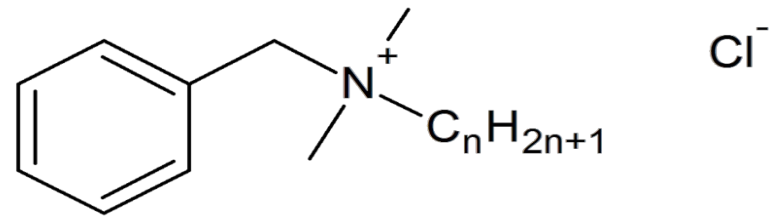
Exemples :

Chlorure de benzalkonium :

Ionisée ? Ionisable ? Polaire ?

Soluble dans l'eau ?

Hydrophile ? Hydrophobe ?



$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$

Acide laurique (source noix de coco) :

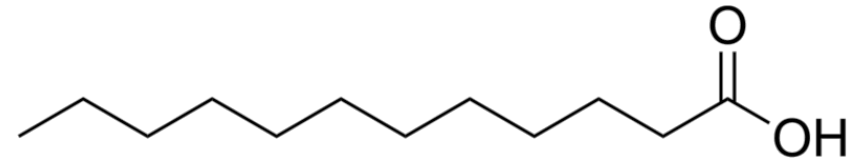
Ionisée ? Ionisable ? À quel pH ?

Polaire ?

Soluble dans l'eau ? LogP ?

Volatilité ? Hydrophile ? Hydrophobe ?

Que sont les laurylsulfate et laurate de sodium ?



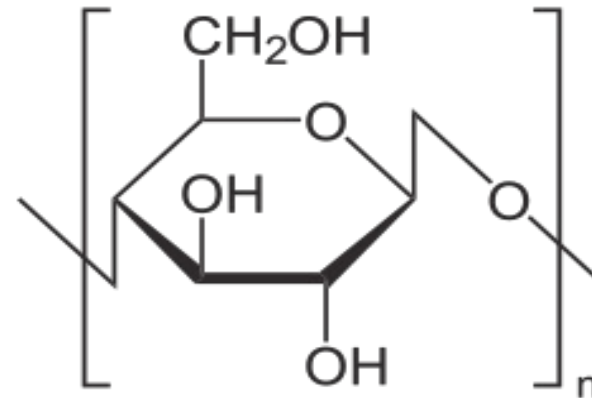
Cellulose :

Ionisée ? Ionisable ? Polaire ?

Soluble dans l'eau ? LogP ?

Volatilité ? Hydrophile ? Hydrophobe ?

Qu'est-ce que le coton hydrophile ?



## 9) Acidité/basicité

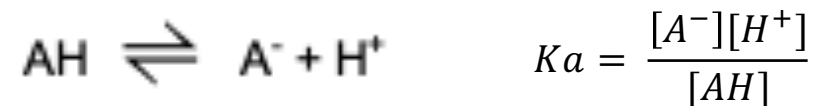
Pour une solution (forcément aqueuse), pH lié à la concentration en ions  $H^+$  :

$$pH = - \text{Log } [H]^+$$

Pour une molécule, pKa liée à son aptitude à donner ou capter un  $H^+$ .

$$pKa = - \text{Log } K_A$$

avec  $K_A$  = constante d'acidité, aptitude à donner un  $H^+$  :

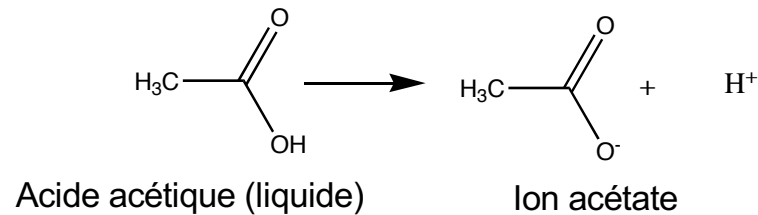


Mais :

- le milieu/solvant est lui-même constitué de molécules
- il s'agit donc d'échanges de protons  $H^+$
- qui sont soumis à des équilibres.

## Conséquences :

- Une molécule qui donne un proton augmente sa charge électronique de 1 :



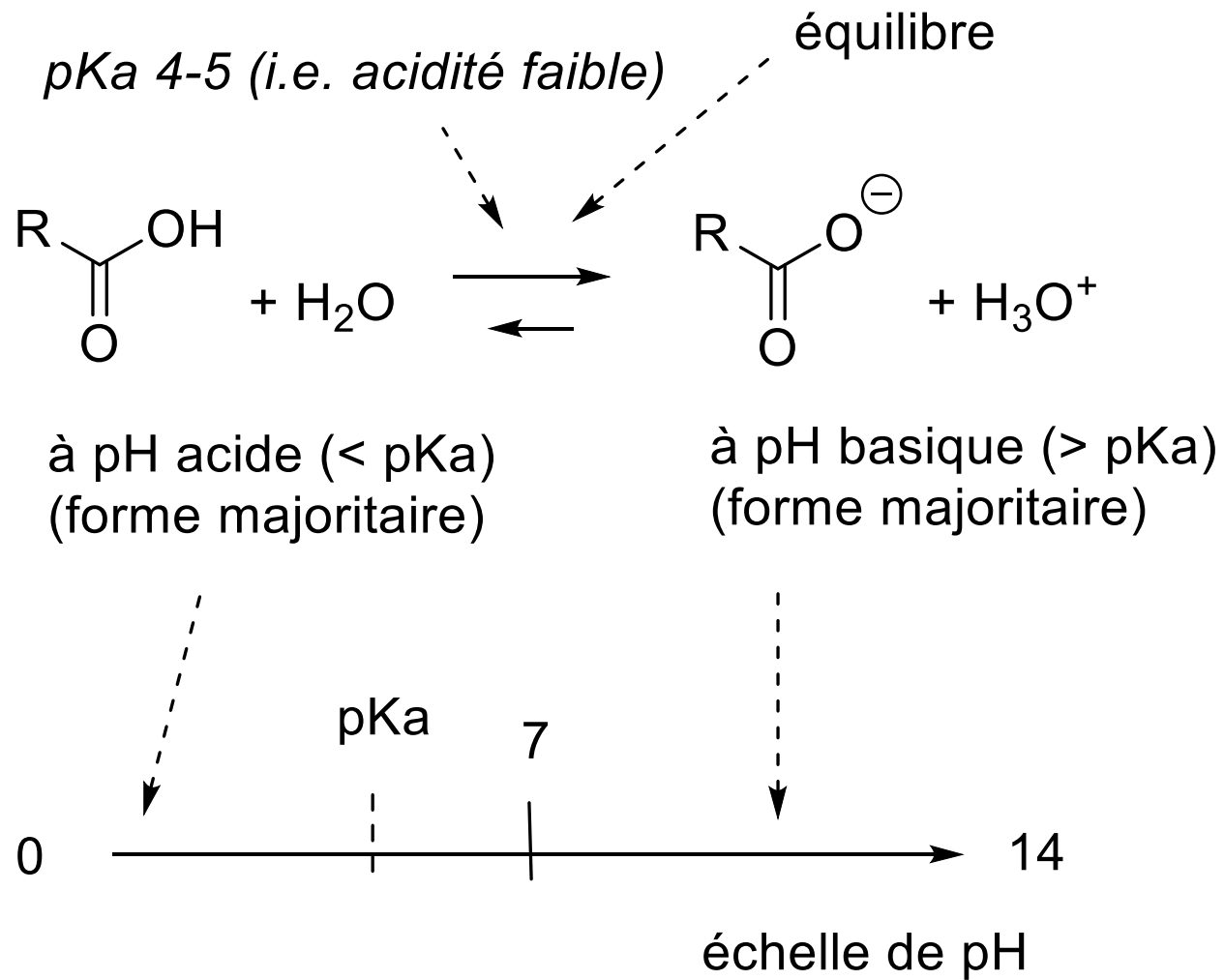
- Si le milieu est basique (capte les  $\text{H}^+$ ), cette dissociation est favorisée ; s'il est acide ( $\text{H}^+$  déjà présents), elle est défavorisée.
- L'état d'ionisation d'une molécule dépend du pH et de son  $\text{pK}_a$  :

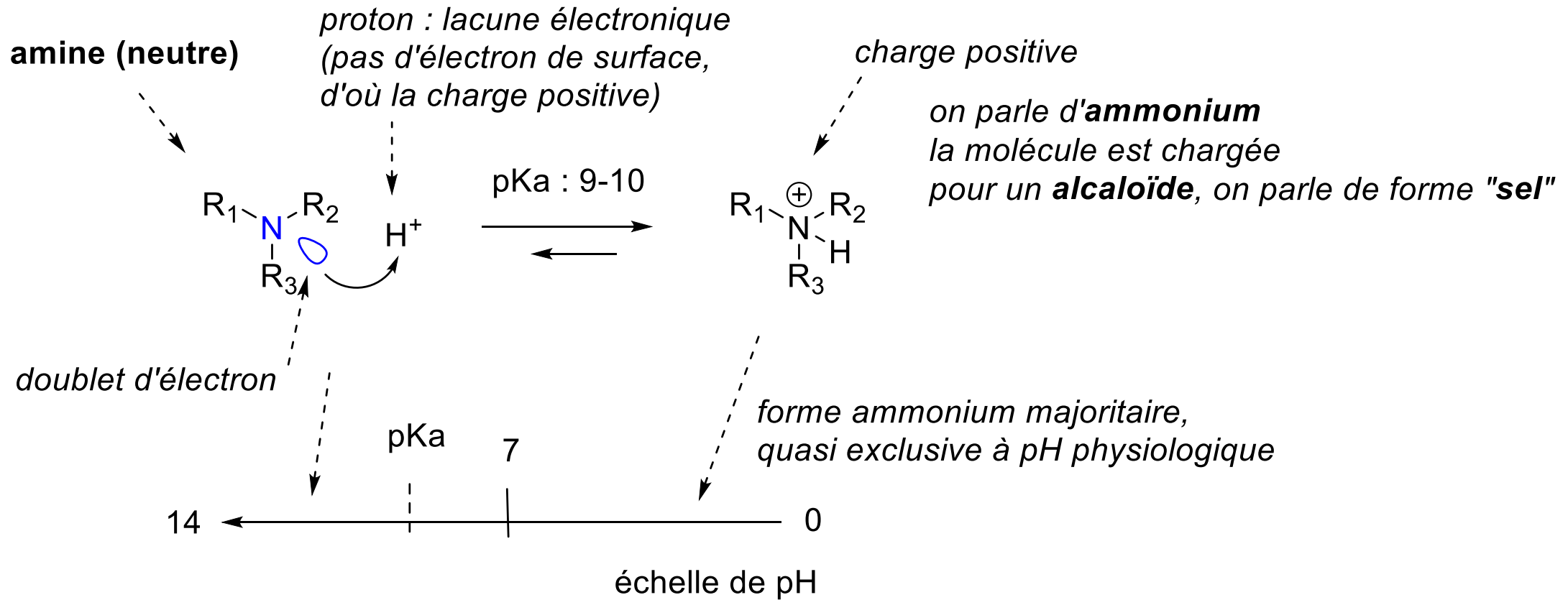
Molécule acide :



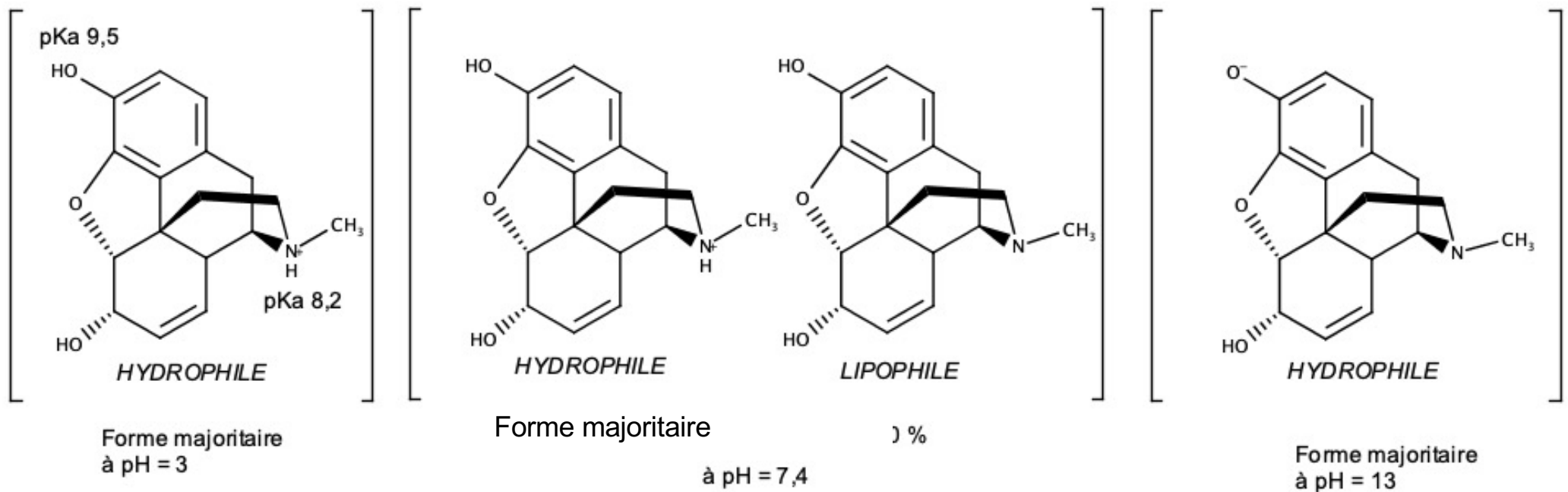
Molécule basique :





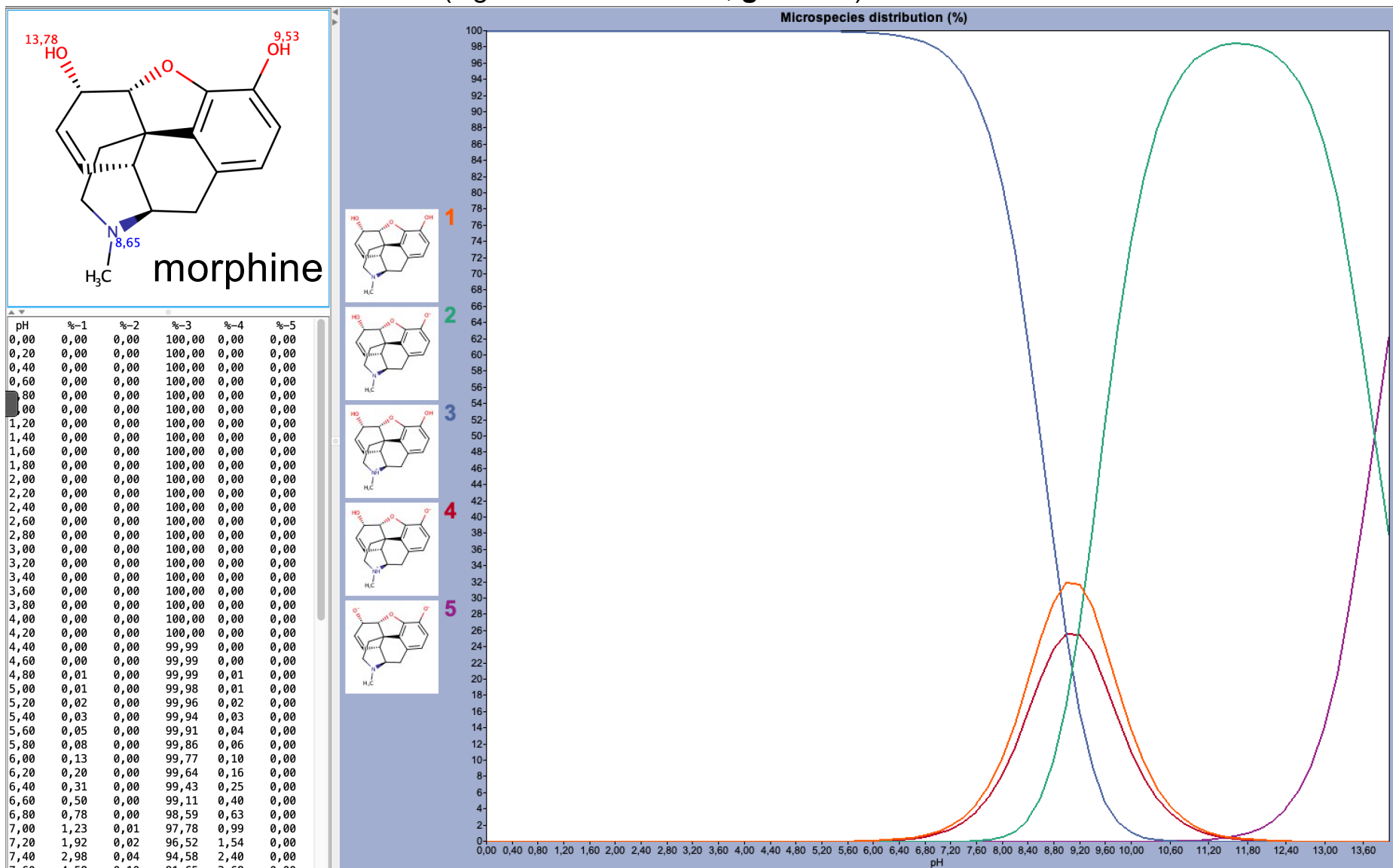


Occurrence des formes de la morphine à différents pH :

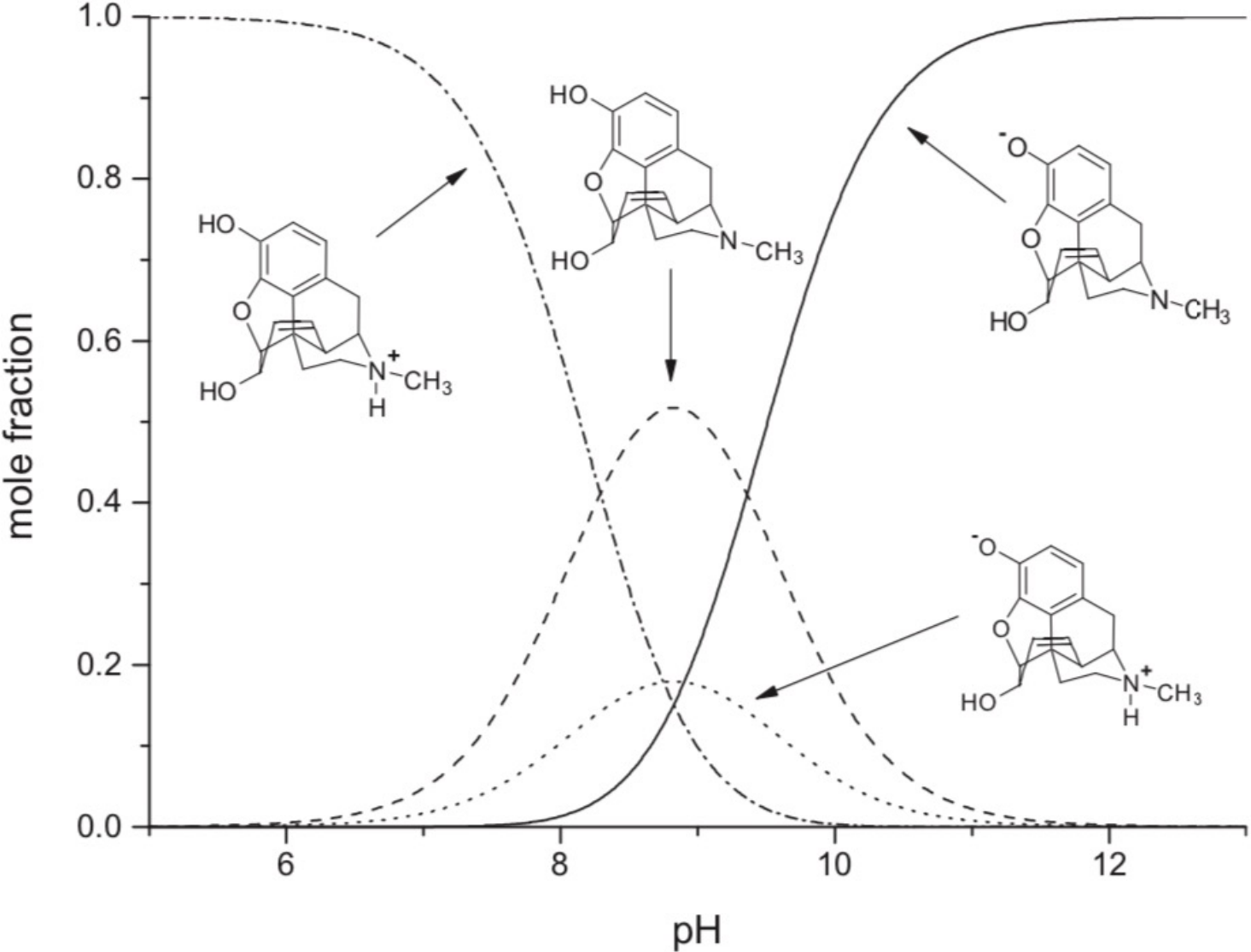


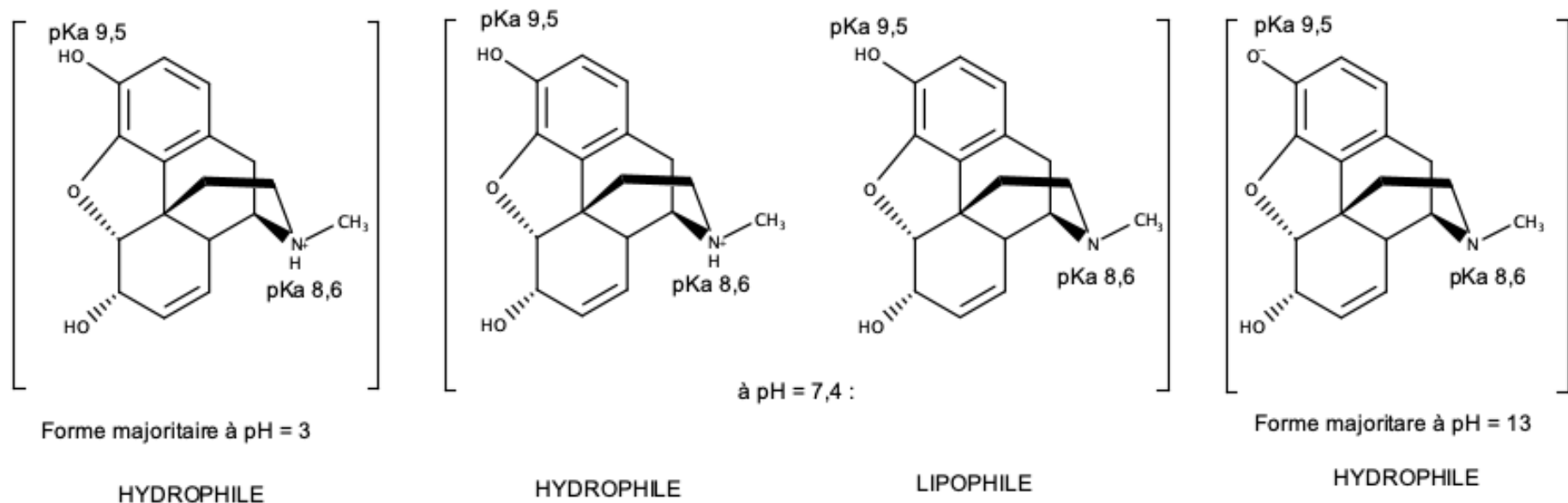
Rque : quand on évapore une molécule dans une forme donnée dans un solvant, elle reste sous cette forme à l'état sec.

Modélisation des formes moléculaires (logiciel **Marvin sketch**, **gratuit**...) :



Données expérimentales :





Pour connaître la proportion des formes : équation de Henderson-Hasselbach (donne le pH d'une solution tamponnée) :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{Acide}]}$$

Par exemple pour la forme amine à pH physiologique 7,4 :

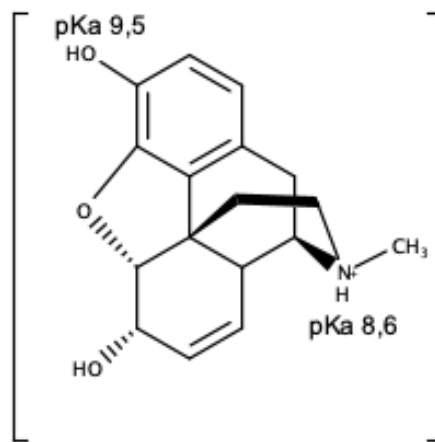
$$7,4 = 8,6 + \log \frac{[\text{amine base}]}{[\text{amine protonée}]} \text{ d'où } \frac{[\text{amine base}]}{[\text{amine protonée}]} = 10^{-1,2} = 0,063$$

comme [amine base] + [amine protonée] = 100%

alors : [amine base] = 6% et [amine protonée] = 94%

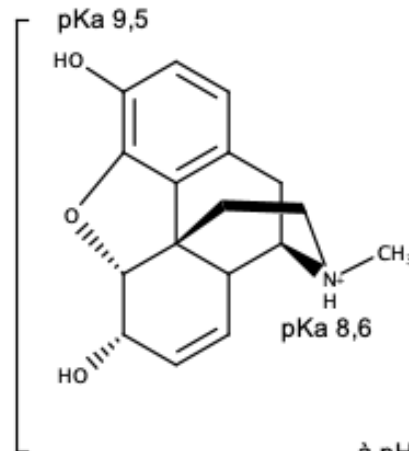
Pour le phénol à pH 7,4 : 99,2% de forme OH, 0,8% de forme O<sup>-</sup>. Donc 4 formes coexistent en équilibre.

Occurrence des formes de la morphine à différents pH :



Forme majoritaire à pH = 3

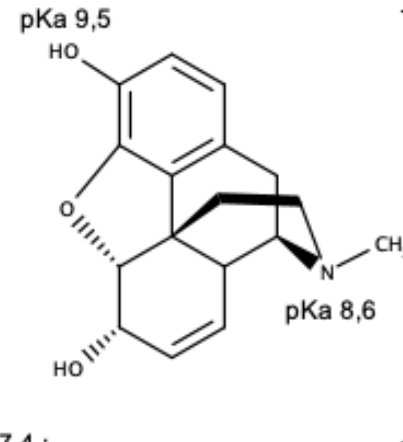
HYDROPHILE



à pH = 7,4 :

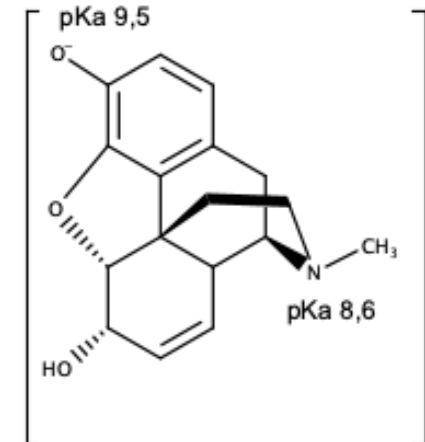
HYDROPHILE

94 %



LIPOPHILE

6 %



Forme majoritaire à pH = 13

HYDROPHILE

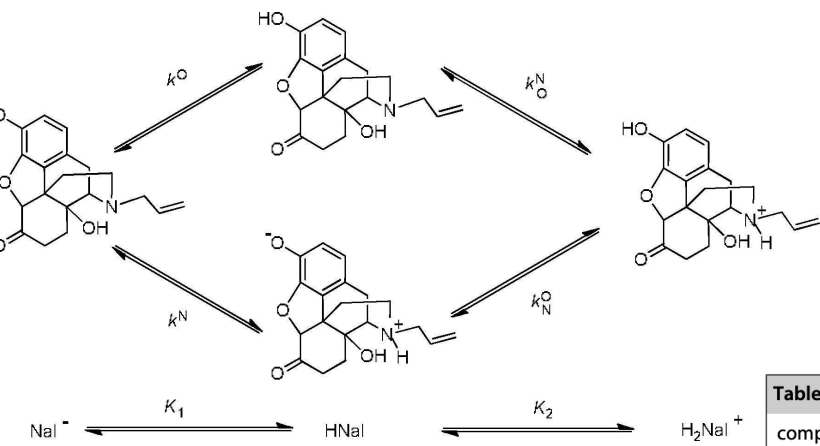


***Traverse les membranes : suffisant pour que tout passe dans le cerveau, progressivement.***

Rque : quand on évapore une molécule dans une forme donnée dans un solvant, elle reste sous cette forme à l'état sec.

Pour aller plus loin :

L'existence de plusieurs formes a pour conséquence que des pKa différents existent selon l'état d'ionisation de l'autre groupe acido-basique !



pKa N

pKa N

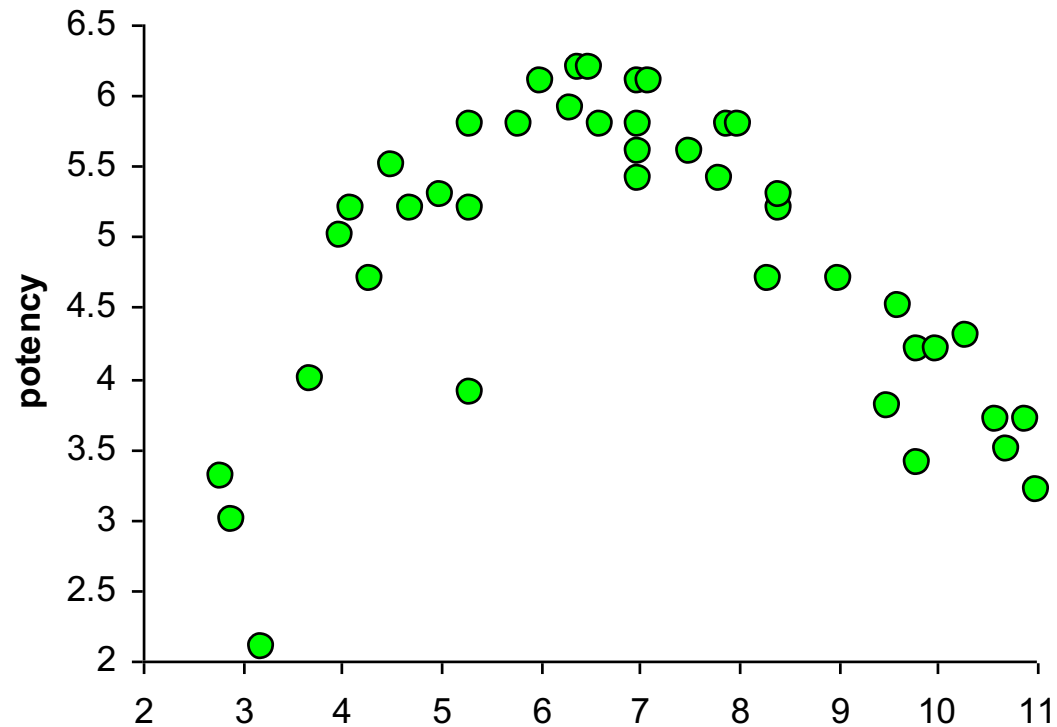
Table 1. Protonation macro-and microconstants of morphine derivatives.							
compound	log $K_1$	log $K_2$	log $k^N$	log $k^O$	log $k^O_N$	log $k^N_O$	log $k_z$
morphine	9.49	8.16	8.90	9.36	8.29	8.75	−0.46
codeine	8.22		8.22				
N-methylmorphine	8.75			8.75			
nalorphine	9.12	7.70	8.36	9.04	7.78	8.46	−0.68
N-methylnalorphine	8.46			8.46			
dihydromorphine	9.77	8.46	9.47	9.47	8.76	8.76	0.00
dihydrocodeine	8.76		8.76				
N-methyldihydromorphine	8.72			8.72			
hydromorphone	9.38	8.04	9.02	9.13	8.29	8.40	−0.11
hydrocodone	8.18		8.18				
N-methylhydromorphone	8.40			8.40			
oxymorphone	9.51	8.19	9.38	8.92	8.78	8.32	0.46
oxycodone	8.78		8.78				
N-methyloxymorphone	8.23			8.23			
naloxone	9.10	8.00	8.73	8.86	8.24	8.37	−0.13
O-methylnaloxone	8.29		8.29				
N-methylnaloxone	8.37			8.37			
naltrexone	9.82	8.33	9.69	9.22	8.93	8.46	0.47
O-methylnaltrexone	8.93		8.93				
nalbuphine	10.28	8.64	10.20	9.52	9.40	8.72	0.68
O-methylnalbuphine	9.40		9.40				

On peut aussi considérer le LogP de chaque espèce :

Table 2. The logarithm of microscopic partition coefficients of opioid compounds studied in the octanol/water system at 0.15 M ionic strength.				
compound	$\log p^{\text{Non}}$	$\log p^{\text{Zwi}}$	$\log p^{\text{Cat}}$	$\log p^{\text{Ani}}$
morphine	0.93	−2.10	−2.11	−2.01
codeine	1.20		−1.90	
N-methylmorphine		−2.40	−2.41	
nalorphine	1.87	−2.31	−1.73	−1.27
N-methylnalorphine		−2.76	−2.18	
dihydromorphine	1.13	−1.90	−2.29	−1.93
dihydrocodeine	1.25		−2.11	
hydromorphone	1.16	−1.87	−1.82	−2.06
hydrocodone	1.34		−1.69	
oxymorphone	1.22	−1.81	−2.24	−1.90
oxycodone	2.03		−1.96	
naloxone	2.18	−0.85	−1.95	−1.09
O-methylnaloxone	2.38		−1.65	
naltrexone	2.24	−0.79	−1.76	−0.60
O-methylnaltrexone	2.63		−1.44	
nalbuphine	3.13	−1.05	−1.61	0.34
O-methylnalbuphine	3.44		−1.33	

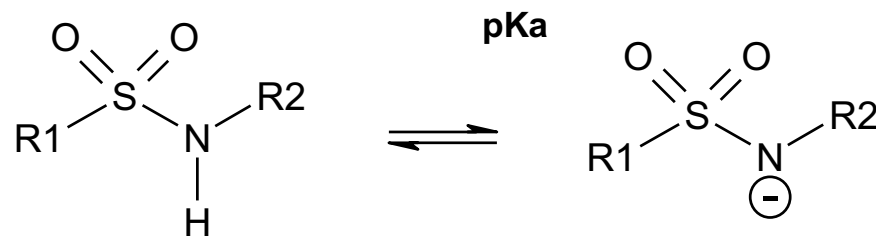
Fluide	pH
Humeur aqueuse (oeil)	7.2
sang	7.4
Colon	5-8
Duodenum (à jeun)	4.4-6.6
Duodenum (post-prandial)	5.2-6.2
Salive	6.4
Petit intestin	6.5
estomac (à jeun)	1.4-2.1
estomac (post-prandial)	3-7
sueur	5.4
urine	5.5-7.0

# Effet de l'ionisation sur l'activité antibactérienne des sulfonamides

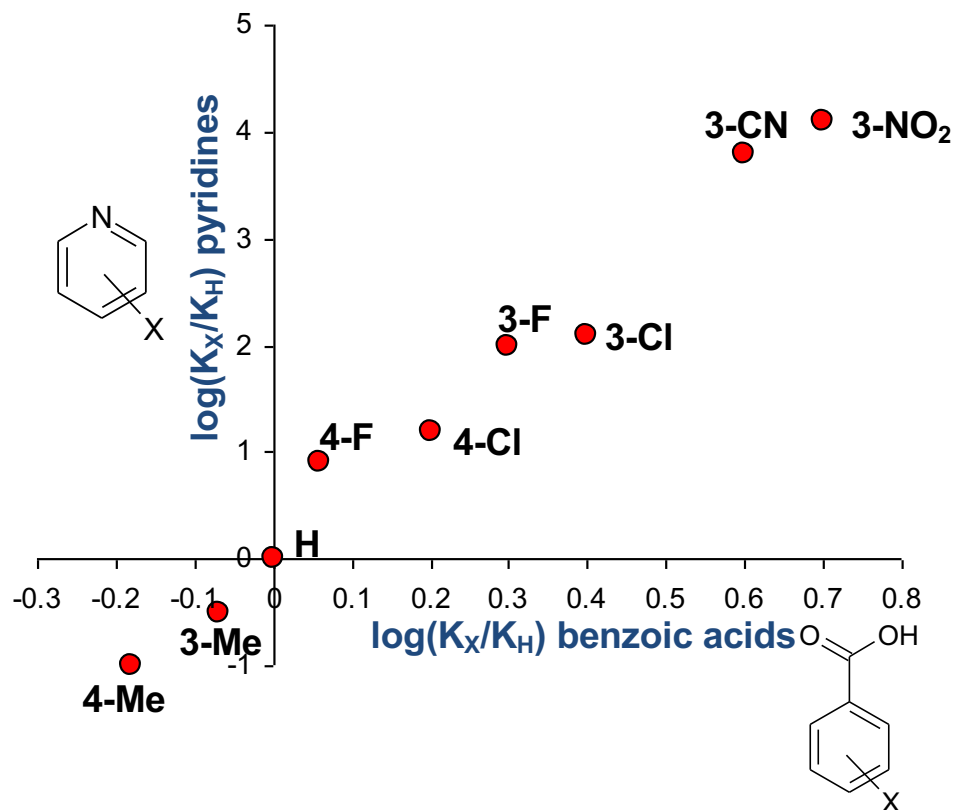


- De pH 11 à 7 la puissance augmente puisque l'espèce active est l'anion.

- De pH 7 à 3 la puissance diminue puisque seule la forme neutre du composé peut entrer dans la cellule.



# Effet des substituants sur l'ionisation



- Cet exemple montre une corrélation linéaire (pas toujours le cas)
- Ce type de corrélation est généralisable aux fonctions ionisables aromatiques :
- Permet de prédire le pKa.

## Conséquence de l'ionisabilité : Log D

LogD = “Log P en fonction du pH” :

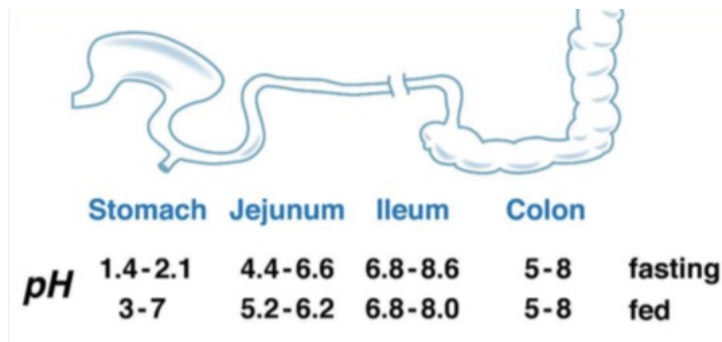
Pour un acide :

$$\log D_{\text{acides}} = \log P + \log \left[ \frac{1}{(1 + 10^{pH - pK_a})} \right]$$

Pour une base :

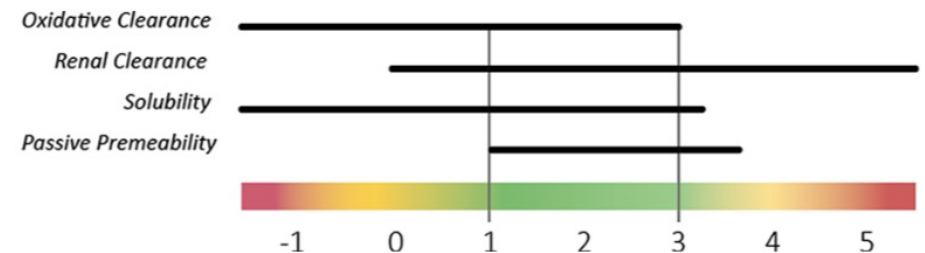
$$\log D_{\text{bases}} = \log P + \log \left[ \frac{1}{(1 + 10^{pK_a - pH})} \right]$$

En *drug discovery*, Log D<sub>7.4</sub> à préférer au Log P, car :



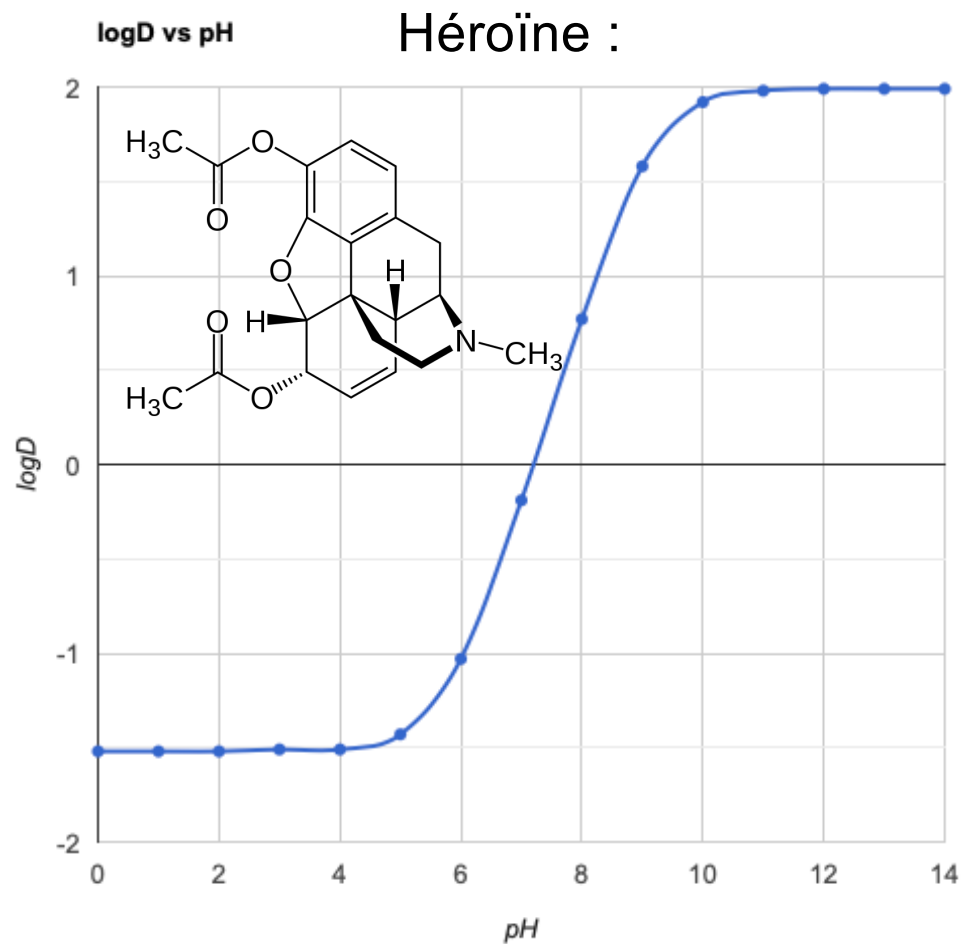
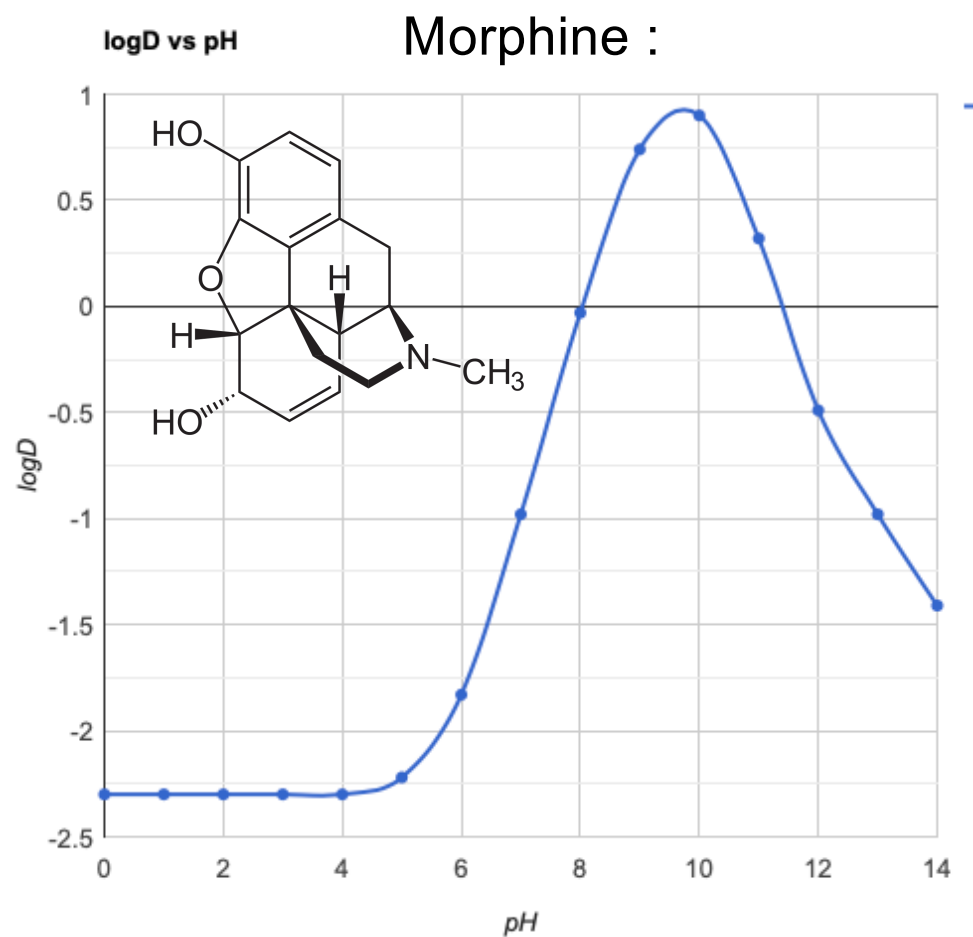
Rappel : si molécule ionisable, Log P donné pour la molécule neutre.

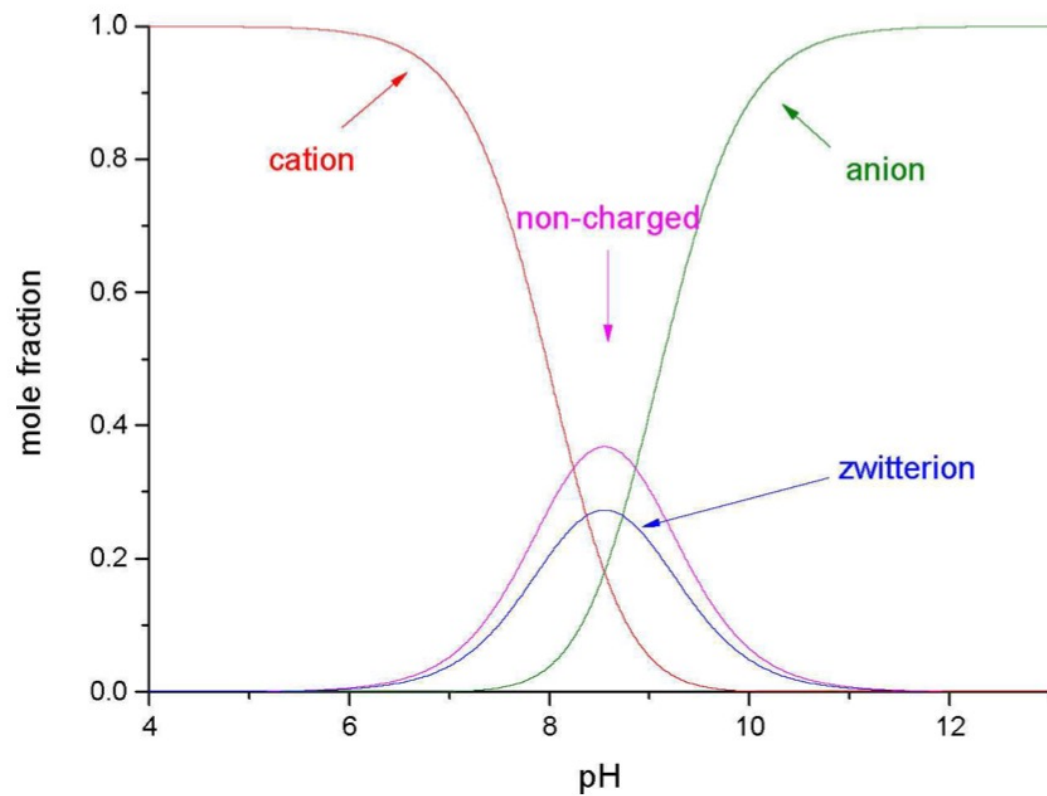
Log D idéal pour une pénétration BHE : 1-4.



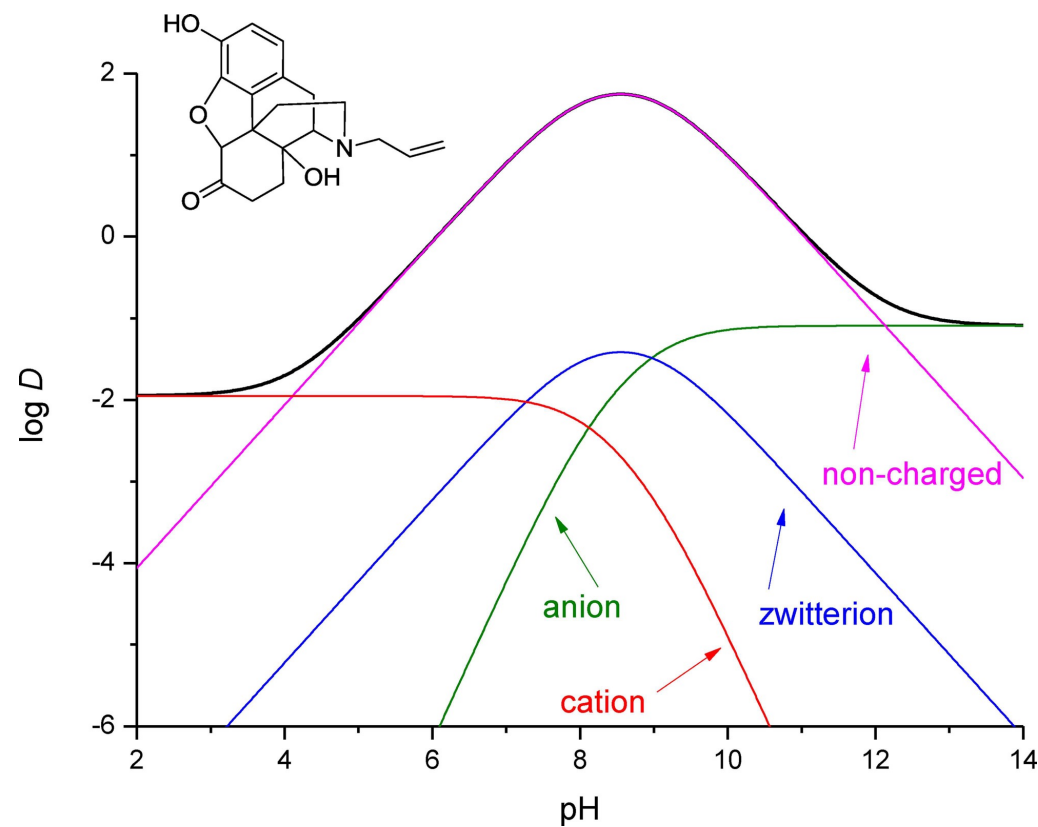
**Figure 2.** The log D range of 1–3 as a guide for best chance of achieving overlap of low oxidative clearance, low renal clearance, high solubility, and high passive permeability.

## Conséquence de l'ionisabilité : Log D





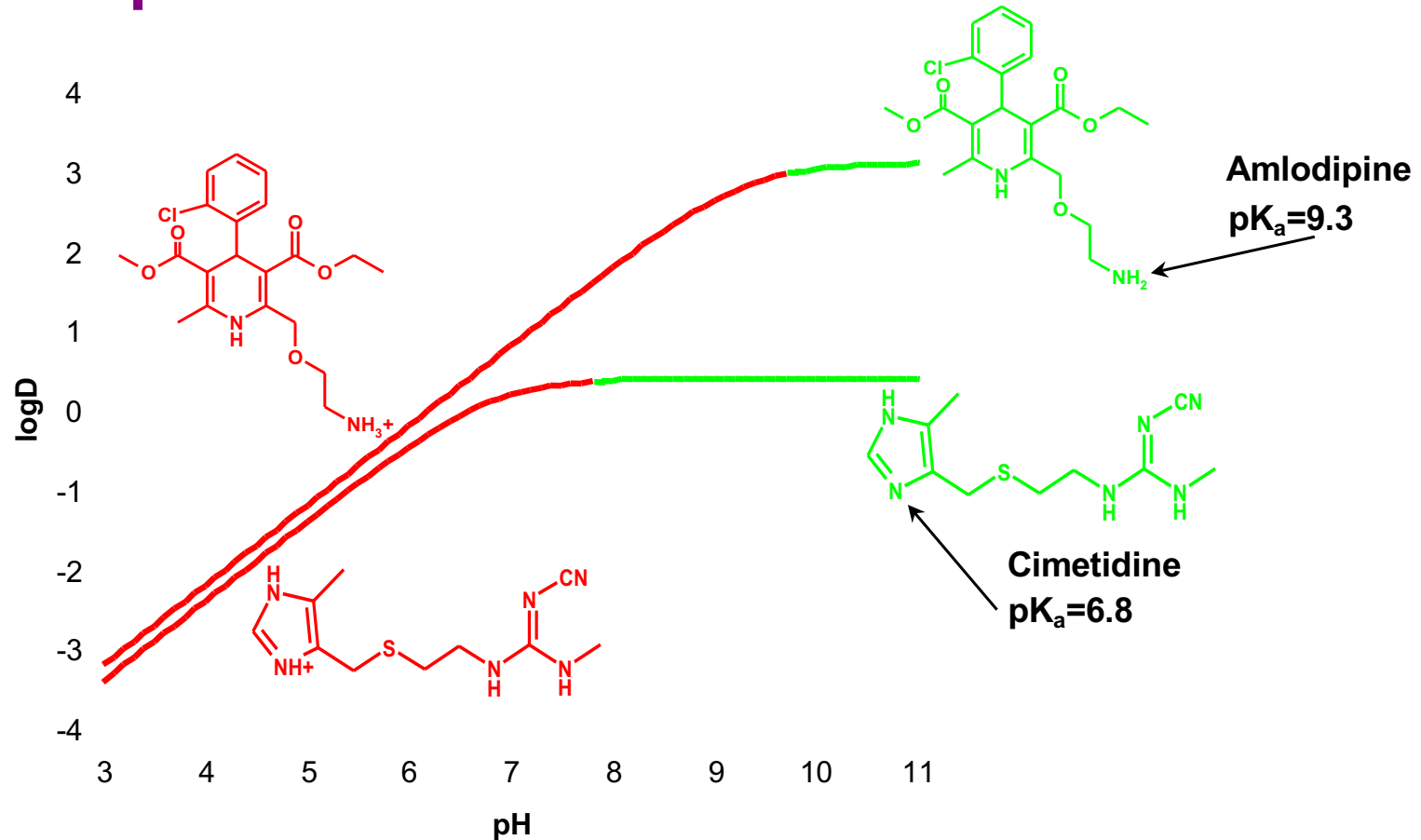
**Figure 3.** Distribution of naloxone microspecies, as a function of pH.



**Figure 4.** The lipophilicity profile of naloxone (broad black line), and the contribution of its four microspecies (thin lines) to the overall lipophilicity.

Chaque espèce a son propre  $K_d$ .

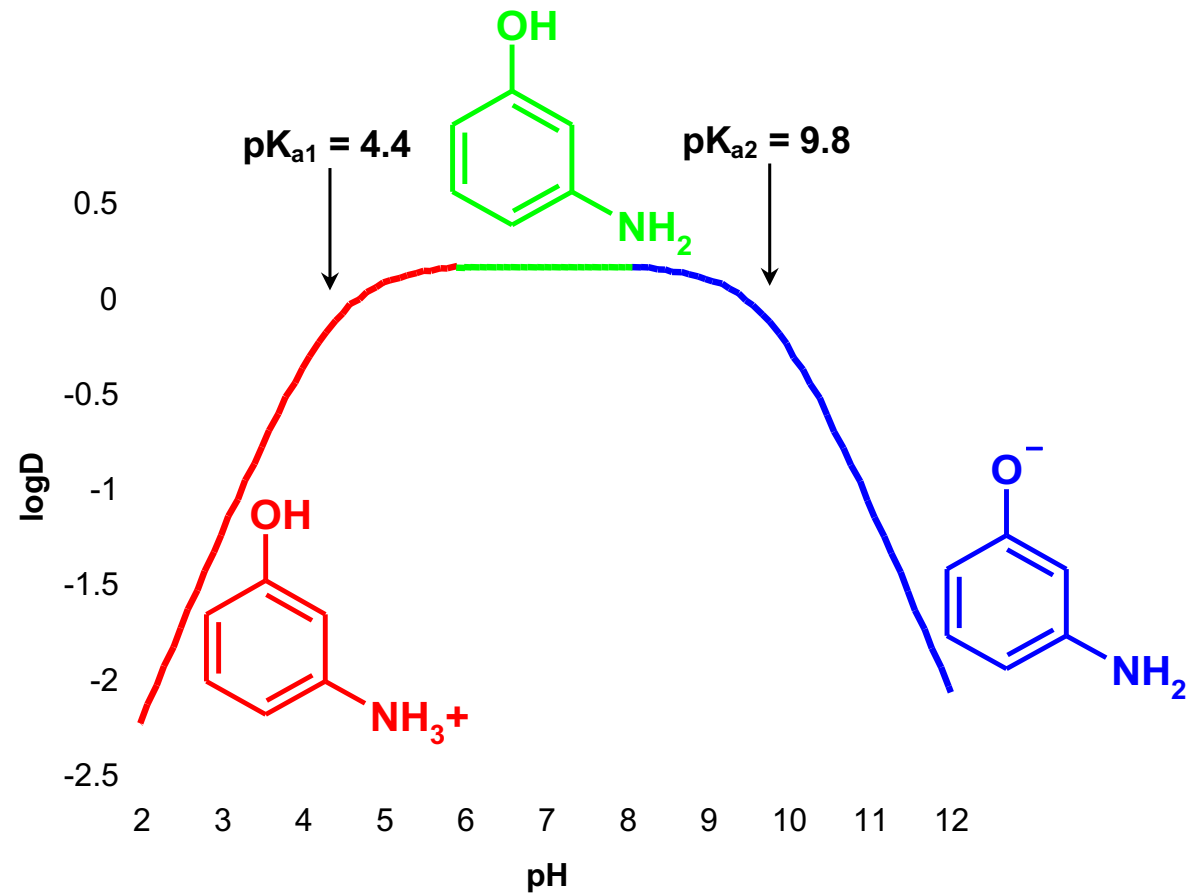
# pH - Comportement de distribution des bases



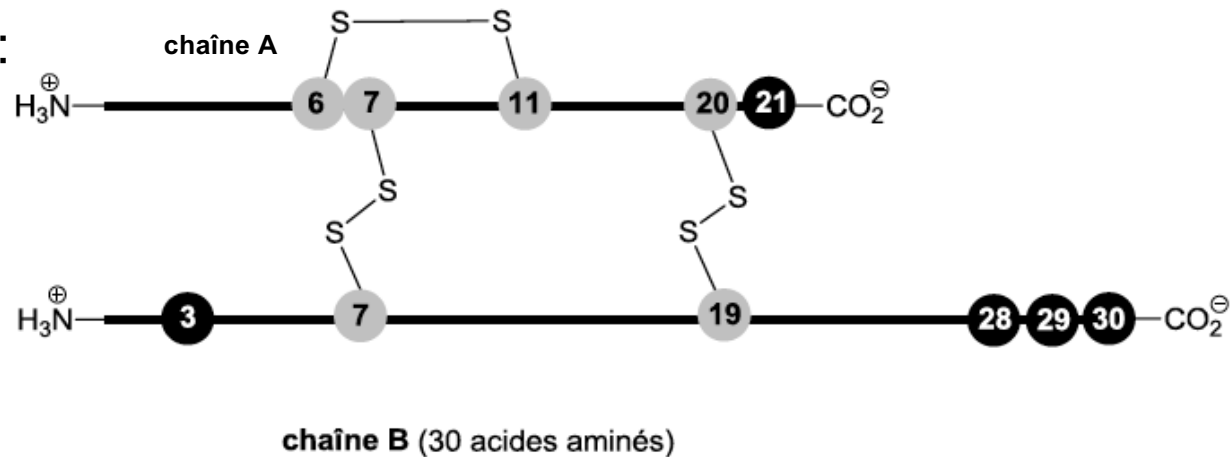
For singly ionising bases in general:

$$\log D = \log P - \log[1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}]$$

# pH - Comportement de distribution des composés amphotères



Extension au pH<sub>i</sub> :



	B3	B28	B29	B31	B32	A21
- séquence humaine	Asn	Pro	Lys			Asn
- insuline glargine				Arg	Arg	Gly
- insuline détémir*			Lys + AM*			

\* AM : lysine amidifiée par l'acide myristique, délétion de B30.

Glargine :

Insuline humaine : pH<sub>i</sub> : 5,3. en administration SC : délai 30 min, durée 6H.

Insuline Glargine : ajout d'arginine : pH<sub>i</sub> = 6,7.

Délai : 1H. Durée d'action 24H. Pour quelle raison ?

Comment la rendre soluble dans le stylo à injection ?

## 10) Tampons et “pH ajusté”

Solution tampon : solution qui maintient approximativement le même pH malgré l'addition de petites quantités d'un acide ou d'une base, ou malgré une dilution.

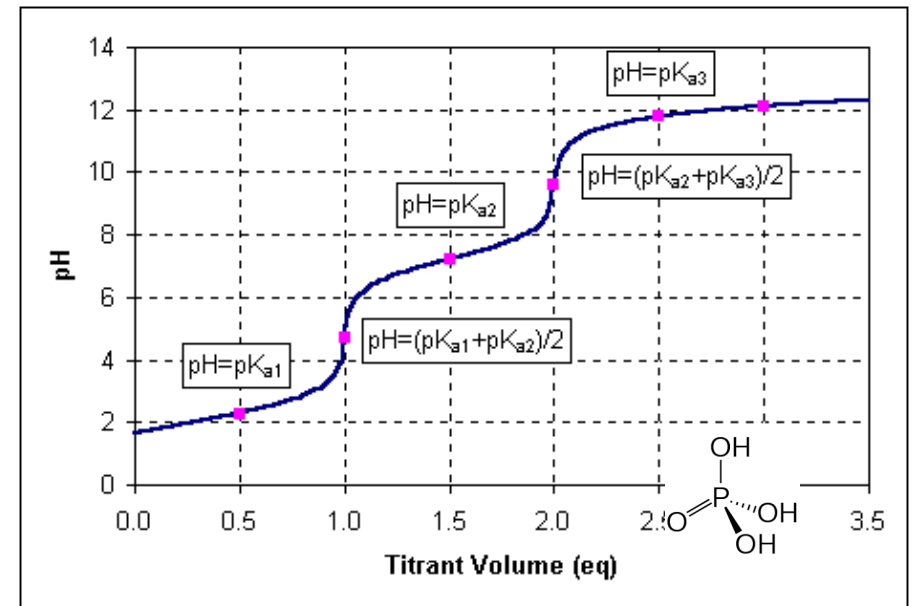
Une solution tampon est composée soit d'un acide faible HA et de son anion  $A^-$  soit d'une base faible B et de son cation  $BH^+$  (ex:  $CH_3COOH/CH_3COO^-$ , ou encore du couple  $NH_4^+/NH_3$ ).

Le pouvoir tampon maximal d'une solution est obtenu pour un mélange équimolaire des 2 espèces. Dans ce cas le pH est égal à la valeur du  $pK_a$  du couple en solution.

Ex : solutions tampons phosphate : pH tamponné à pH 2,15 ( $pK_{a1}$ ), 7,2 ( $pK_{a2}$ ) ou 12,33 ( $pK_{a3}$ ).

Attention :

- on peut **ajuster le pH** d'une solution à un pH donné, sans forcément obtenir une solution tampon.
- on peut mélanger des espèces non conjuguées, ex : “tampon” acétate d'ammonium : pas un tampon ! Mais avantage d'être volatile (pour phase mobile en LC-MS par exemple).



Recettes de tampons : <http://www.liv.ac.uk/buffers/buffercalc.html>

## 11) Règle des 5 (rule of 5, Ro5) / règle de Lipinski (1997) :

Molécule = bon candidat médicament par voie orale si :

- 1** - < 5 donneurs de liaison hydrogène (NH et OH)
- 2** - < 10 accepteurs de liaison H (N et O)
- 3** - < 500 Da
- 4** -  $\text{Log } P < 5$
- (**5** - nombre d'angles de rotation < 5)

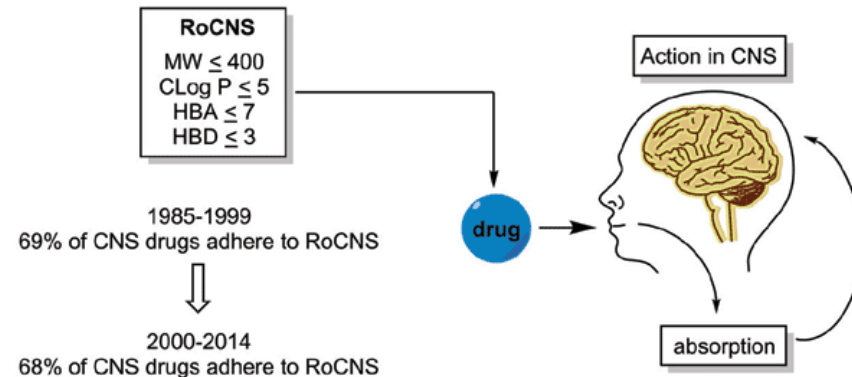


Restrictions sur cette règle :

- valide uniquement si la molécule n'est pas sujette à transport actif
- s'applique mal aux produits naturels !
- ne s'applique pas aux biomolécules (anticorps, etc)

Caractéristiques physicochimiques idéales pour un candidat médicament à administrer par voie orale :

- Molecular weight ~ 400
- $\text{clog}P = 2.8 - \text{clog}D7.4 = 1.8$
- $\text{sp}^3$  fraction = 0.42
- Aromatic ring count = 2.1



Paclitaxel :

Accepteurs de liaison H : 15 (>10)

Donneurs de liaisons H : 4 (<5)

MM = 853 (>500)

LogP = 3 (<5)

Liaison rotatives : 15 (>5)

*“Poorly druggable”* selon Lipinski...

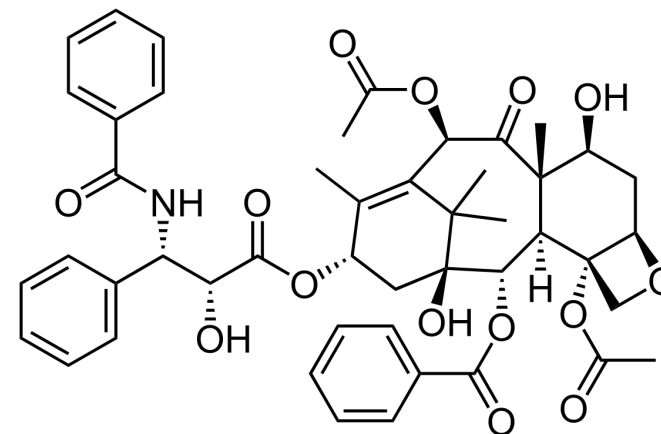
Insoluble dans l'eau. Émulsionné par Cremophor®.

Los S = -5,2

Log D<sub>7,4</sub> = 3,5

PSA = 221

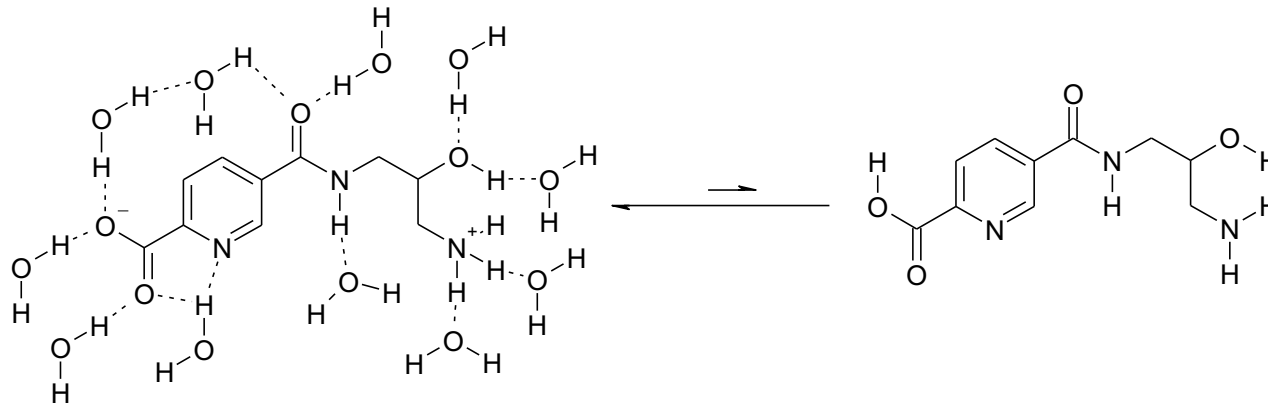
Pf = 216°C



paclitaxel

# Liaisons hydrogene et biodisponibilité

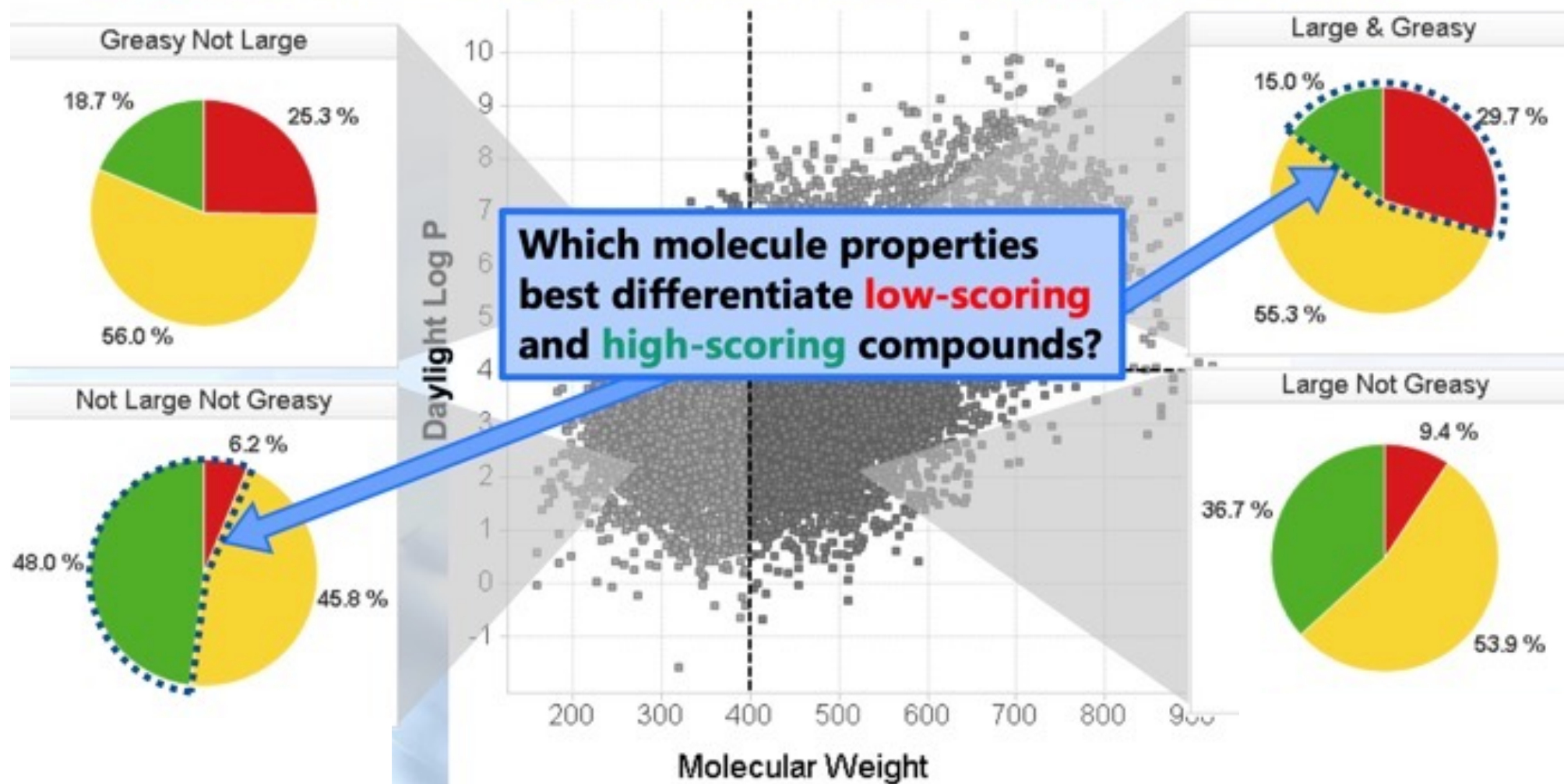
La plupart des médicaments oraux sont absorbés par la paroi intestinale par absorption transcellulaire.



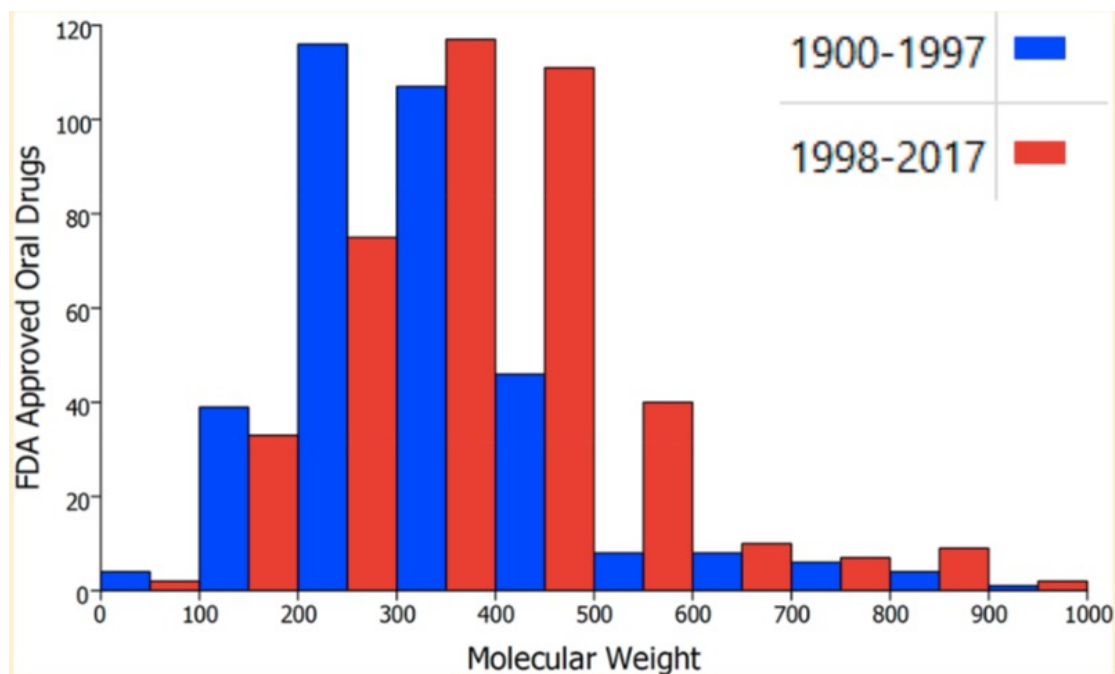
- La désolvatation et la formation d'une molécule neutre sont défavorables si le composé forme de nombreuses liaisons hydrogène ou ioniques avec l'eau.
- Donc, en règle générale, il ne faut pas trop de donneurs ou d'accepteurs de liaisons hydrogène, sinon le médicament ne passera pas de l'intestin dans le sang.
- Il y a quelques exceptions à cela – les sucres, par exemple, mais ceux-ci ont des mécanismes de transport actifs.

# 30,000 chemically diverse GSK compounds with ADME screening data

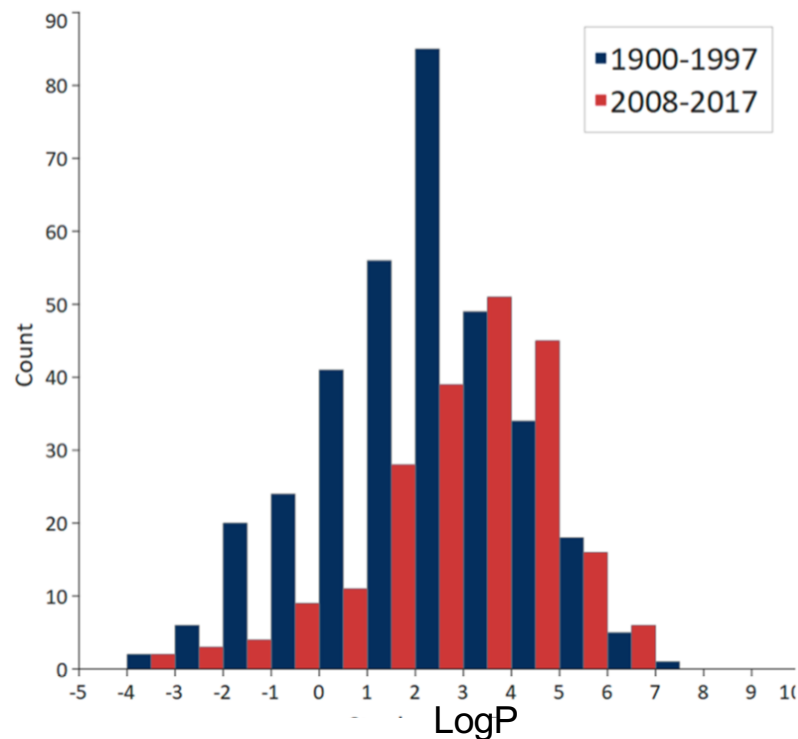
■ **high** developability; ■ **medium** developability; ■ **low** developability



Règle de Lipinski : trop simpliste ? À reformuler ?  
À ne pas suivre trop strictement pour ne pas écarter des candidats médicaments ?



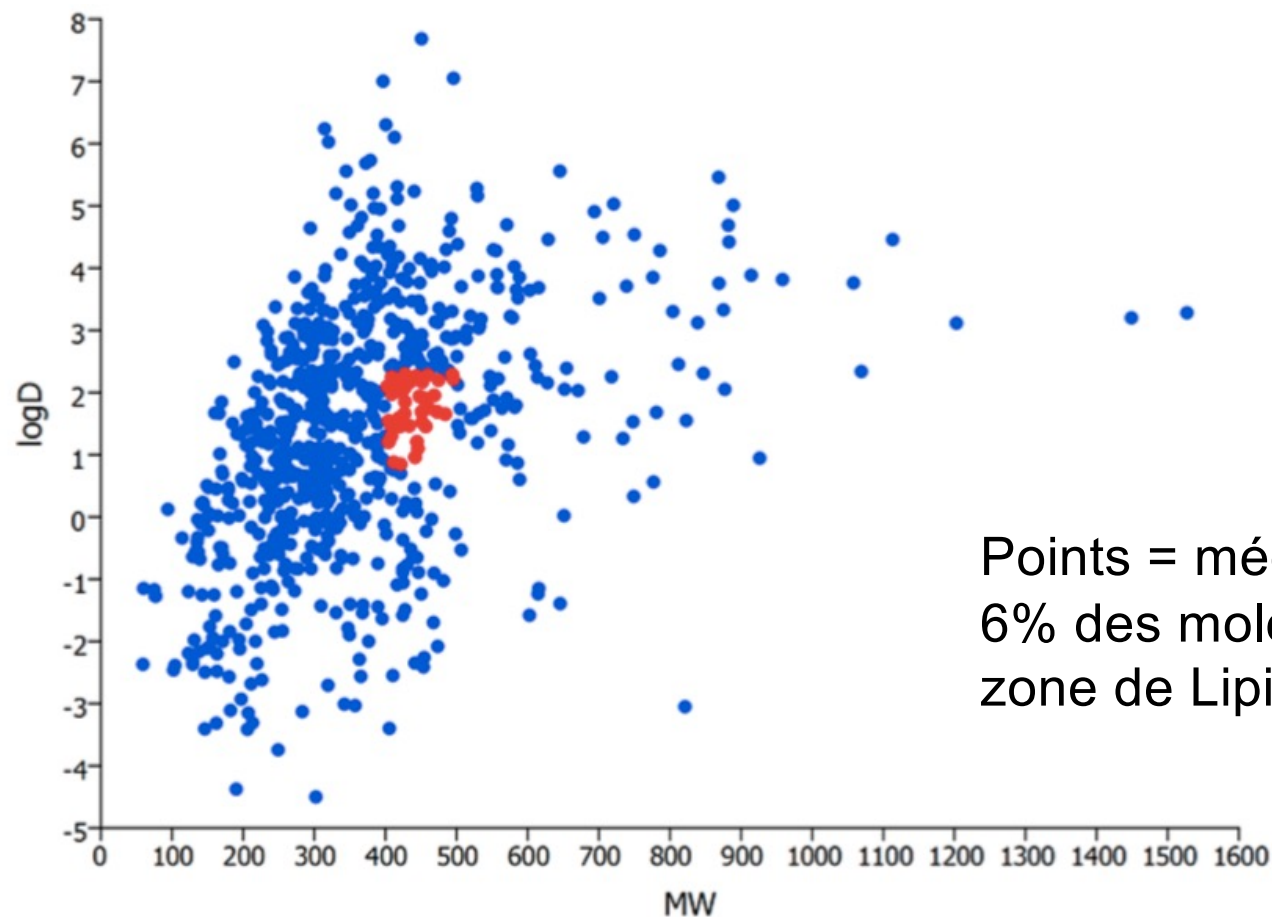
Des médicaments (cas des petites molécules) de plus en plus “gros”...



...et de plus en plus lipophiles.

*J. Med. Chem.* 2019, 62, 1701–1714

Évolution de l'espace chimique permis par l'évolution des technologies pharmaceutiques...



Points = médicaments sur le marché.  
6% des molécules seulement dans la  
zone de Lipinski (en rouge)

*J. Med. Chem.* 2019, 62, 1701–1714

## Évolution des descripteurs et des principes :

Ligand efficiency (LE), Lipophilic Ligand efficiency (LLE), Ligand efficiency dependant lipophilicity (LELP) :

$$LE = -2.303(RT/HA) \times \log K_d = (1.37/HA) \times pIC_{50}$$

$$LLE = pIC_{50} - \log D_{7.4}$$

$$LELP = clogP/LE$$

HA : heavy atoms count

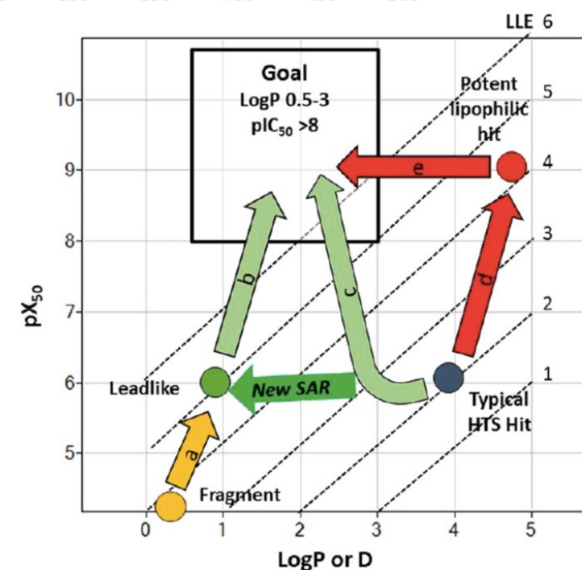
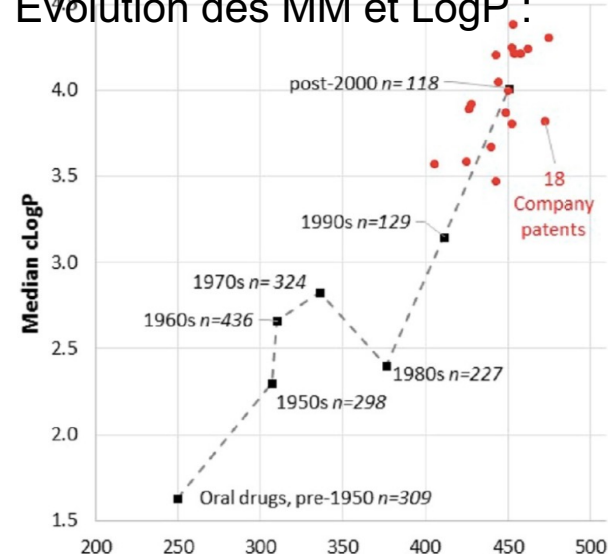
pIC<sub>50</sub> = - log (molar IC<sub>50</sub>) (ex. : si IC<sub>50</sub> = 1.10<sup>-6</sup> M, pIC<sub>50</sub> = 6)

## Principes à suivre pour une optimisation des paramètres physicochimiques :

- Aborder les propriétés ADMET principalement par le contrôle de la lipophilie.
- Utilisez le logD mesuré pour l'analyse.
- Établir une limite inférieure de lipophilie pour la série en fonction des données de perméabilité. Ciblez la puissance la plus élevée possible avec la lipophilie la plus faible permise par la limite de perméabilité.
- Réduire la lipophilie sans augmenter significativement la liaison H ou la taille pour maintenir/augmenter la fenêtre de perméabilité et cibler des régions beaucoup plus basses de logD.
- Introduire des hétéroatomes de préférence à l'ajout de substituants polaires, ces changements sont plus susceptibles d'être tolérés et sont moins préjudiciables à la perméabilité.
- Éviter une augmentation importante du poids moléculaire. Améliorez la puissance en optimisant les substituants existants et en contrôlant les conformations.
- Exploitez les groupes ionisables dans les cas où ils augmentent la puissance.
- Les structures à rayons X peuvent être utiles pour identifier les interactions polaires à cibler, mais une exploration expérimentale du SAR est nécessaire.

- 1) Rechercher les azotes « nécessaires » en remplaçant le C aromatique par le N aromatique. cLogP sera généralement abaissé de 1 unité, et des améliorations de puissance de 10 fois se produisent dans 8 % des exemples. Un chef de file aromatique typique devrait contenir plusieurs options pour permettre ce changement.
- 2) Méthyliser. Cela augmentera le cLogP d'environ 0,5, mais des augmentations de puissance de 10 fois peuvent compenser, et celles-ci se produisent avec une fréquence de 8,5%. L'approche est particulièrement recommandée pour les systèmes cycliques saturés, où les effets conformationnels peuvent être importants : l'effet méthyle « magique » peut multiplier l'affinité par plusieurs centaines.
- 3) Fluorer. La substitution du fluor aromatique a un effet négligeable sur la lipophilie alors que la substitution aliphatique la réduit, selon le contexte. Le F aliphatique a une influence significative sur la conformation des anneaux et des chaînes.
- 4) Hydroxyler. Les groupes hydroxyle sont le groupe fonctionnel le plus courant dans les médicaments, apparaissant dans 33% des médicaments oraux, et les hydroxyles aliphatiques réduisent le cLogP de > 1 unité. Un mauvais métabolisme, notamment la conjugaison de phase II, est un risque mais dépend du contexte et n'est pas toujours un problème.

## Évolution des MM et LogP :



## Evolution de Lipinski : Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS)

(surtout augmentation du nombre de médicaments pris en compte)

		<u>Solubility</u>			<u>Solubility</u>		
		High	Low		High ( $D_o \leq 1$ )	Low ( $D_o > 1$ )	
<u>Permeability/Extent of Metabolism</u>	High	<b><u>Class 1 (37%)</u></b> Transporter effects minimal in gut and liver and clinically insignificant	<b><u>Class 2 (31%)</u></b> Efflux transporter effects predominate in gut, but both uptake and efflux transporters can affect liver	Fraction of dose metabolized > 70%	<b><u>Class 1</u></b> Oral Drugs: 2.8% Violate Ro5  Non-oral Drugs 26.0% Violate Ro5	<b><u>Class 2</u></b> Oral Drugs: 11.5% Violate Ro5  Non-oral Drugs 35.7% Violate Ro5	
	Low	<b><u>Class 3 (26%)</u></b> Absorptive transporter effects predominate (but can be modulated by efflux transporters)	<b><u>Class 4 (6%)</u></b> Absorptive and efflux transporter effects could be important	Fraction of dose metabolized < 30%	<b><u>Class 3</u></b> Oral Drugs: 9.1% Violate Ro5  Non-oral Drugs 39.6% Violate Ro5	<b><u>Class 4</u></b> Oral Drugs: 13.6% Violate Ro5  Non-oral Drugs 50.0% Violate Ro5	

Evolutions de Lipinski :

Filtre de Ghose :

- $-0,4 < \log P < +5.6$
- $40 < \text{réfractivité molaire (= polarisabilité)} < 130$
- $180 < \text{MM} < 480$
- Nombre d'atomes de 20 à 70 (incluant donneurs de liaison H (OHs et NHs) et accepteurs de liaison H (Ns et Os).

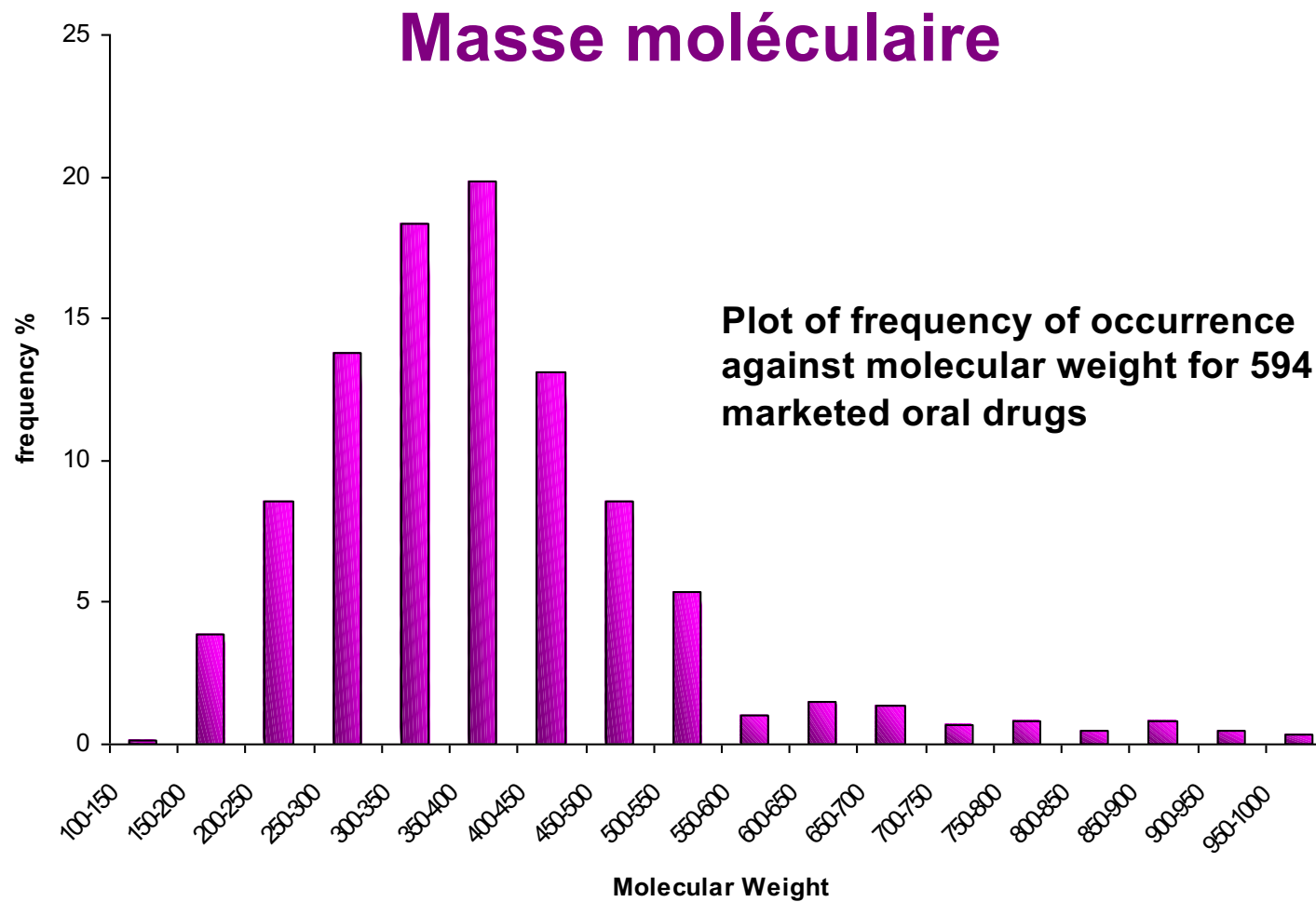
Règle de Veber :

- 10 ou moins de liaisons rotatives
- Polar surface area  $< 140 \text{ \AA}^2$

# Taille moléculaire

Résulte de :

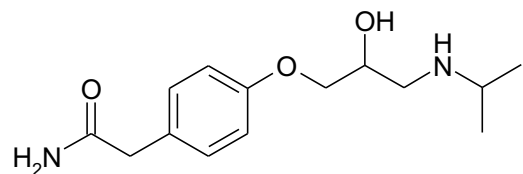
- Masse moléculaire
- Densité électronique
- Aire de surface polaire (PSA : Polar surface area)
- Surface de Van der Waals
- Réfractivité molaire (polarisabilité totale de 1 mole de substance en fonction de la température, de l'indice de réfraction et de la pression)



**La plupart des médicaments oraux ont une masse moléculaire < 500**

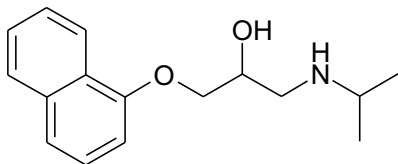
## Nombre de liaisons rotatives

Une liaison rotative est définie par une liaison simple non cyclique, attaché à un atome non-hydrogène et non-terminal (Amide C-N pas rotative car barrière d'énergie).



Atenolol

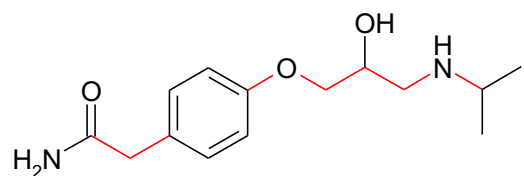
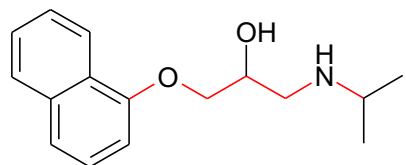
No. of rotatable  
bonds



Propranolol

## Nombre de liaisons rotatives

Une liaison rotative est définie par une liaison simple non cyclique, attaché à un atome non-hydrogène et non-terminal (Amide C-N pas rotative car barrière d'énergie).

		No. of rotatable bonds	Bioavailability
	Atenolol	8	50%
	Propranolol	6	90%

The number of rotatable bonds influences, in particular, bioavailability and binding potency. Why should this be so?

# Nombre de liaisons rotatives

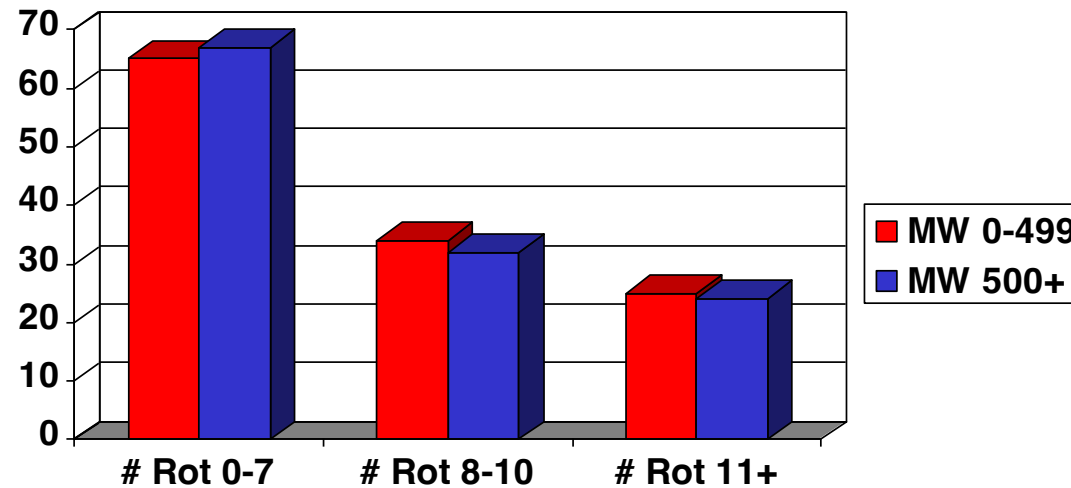
Entropie !

Une molécule doit adopter une conformation donnée pour se lier et passer des membranes.

Facilité si peu de possibilités de conformations.

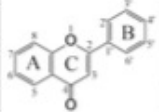
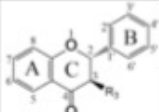
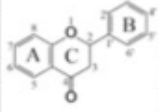
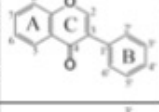
But beware!

% de composés  
avec biodispo > 20%



# Une approche de modélisation basée sur les caractéristiques physicochimiques : le 3D-QSAR

## Application à l'effet inhibiteur de flavonoïdes sur *E. coli*.

No	Flavonoids	Parent skeleton	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
1	Tangeretin		H	OMe	OMe	OMe	OMe	H	OMe	H
2	5A,7,8'-Tetraethoxyflavone		H	OMe	OMe	OMe	H	H	OMe	H
3	5,7,8'-Triethoxy-5A,7-intereethoxyflavone		OMe	OH	OMe	OMe	H	OH	OH	H
4	Nobiletin		H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	H
5	Chrysin		H	OH	H	OH	H	H	H	H
6	Galangin		OH	OH	H	OH	H	H	H	H
7	Quercetin		OH	OH	H	OH	H	OH	OH	H
8	Wogonin		H	OH	H	OH	OMe	H	H	H
9	Baicalin		H	OH	OH	OH	H	H	H	H
10	Baicalin		H	OH	OH	OH	H	H	H	H
11	Isochrysin		H	OH	H	OH	H	OH	OH	H
12	Apigenin		H	OH	H	OH	H	H	OH	H
13	Fisetin		OH	H	H	OH	H	OH	OH	H
14	Kaempferol		OH	OH	H	OH	H	H	OH	H
15	Myricetin		OH	OH	H	OH	H	OH	OH	OH
16	Myricetin		OH	OH	H	OH	H	OH	OH	OH
17	Thapsalin		OH	OH	H	OH	H	OH	OH	H
18	Dihydrochrysin		OH	OH	H	OH	H	OH	OH	OH
19	Hesperetin		H	OH	H	OH	H	OH	OMe	H
20	Hesperidin		H	OH	H	OH	H	OH	OMe	H
21	Naringenin		H	OH	H	OH	H	H	OH	H
22	Naringin		H	OH	H	OH	H	H	OH	H
23	Daidzin		—	H	H	OH	H	H	OH	H
24	Daidzin		—	H	H	OH	H	H	OH	H
25	Fisetin		—	H	H	OH	OH	H	OH	H
26	Formononetin		—	H	H	OH	H	H	OMe	H
27	Genistein		—	OH	H	OH	H	H	OH	H
28	Genistein		—	OH	H	OH	H	H	OH	H
29	(-)-catechin		OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH
30	(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG)		gallate	OH	H	OH	H	OH	OH	OH

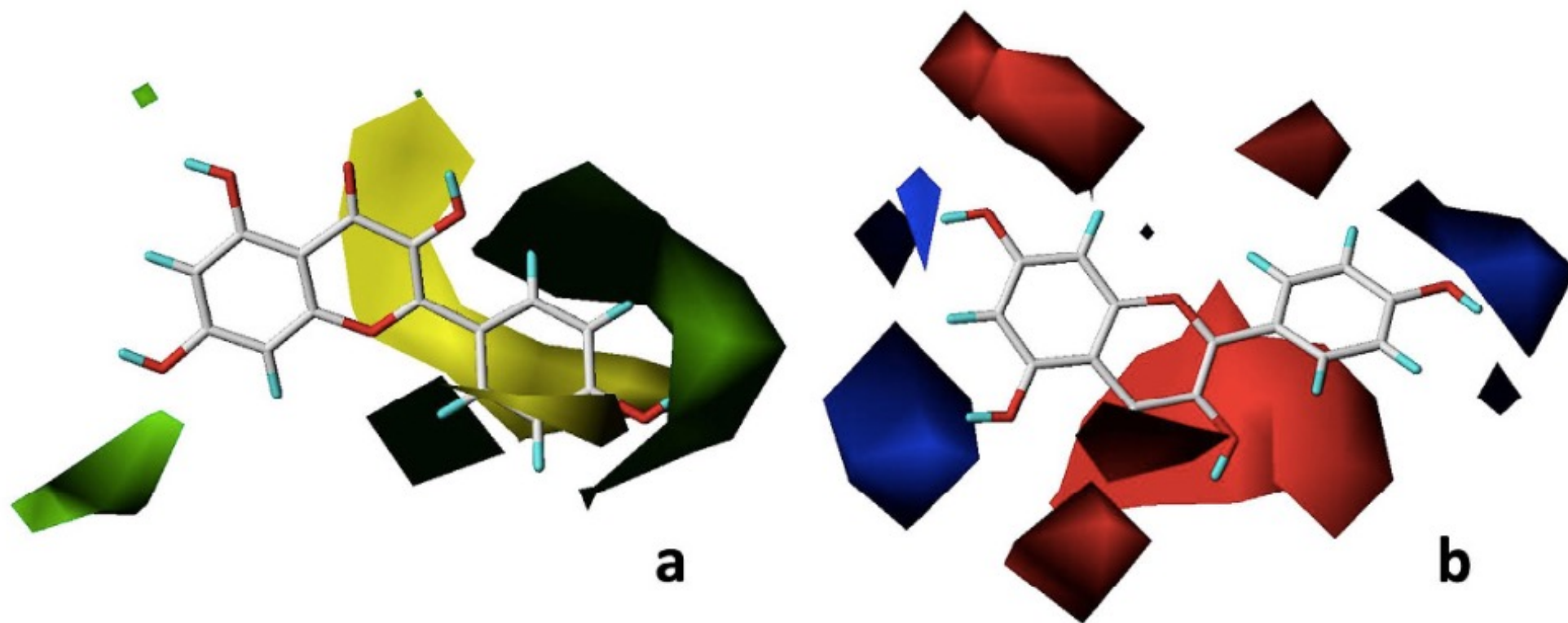
No	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	pIC <sub>50</sub>	ClogP	MW	No	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	pIC <sub>50</sub>	ClogP	MW
1	137.12 <sup>22</sup>	3.434	2.39	372.37	16	953.20	2.688	−0.45	464.38
2	156.25 <sup>22</sup>	3.341	2.80	342.34	17	781.25	2.590	0.77	304.25
3	497.56	2.860	1.66	360.31	18	119.41	3.428	0.10	320.25
4	177.05 <sup>22</sup>	3.357	2.12	402.40	19	93.75	3.508	2.29	302.28
5	36.72 <sup>22</sup>	3.840	3.56	254.24	20	762.10	2.904	−0.29	610.56
6	53.49 <sup>22</sup>	3.703	2.76	270.24	21	167.48	3.211	2.44	272.25
7	35.76 <sup>22</sup>	3.927	1.50	302.24	22	5290.09	2.040	−0.09	580.54
8	121.23	3.370	3.33	284.26	23	124.52	3.310	2.08	254.24
9	70.94 <sup>22</sup>	3.581	3.00	270.24	24	151.06	3.440	0.37	416.38
10	312.50	3.155	0.77	446.36	25	1521.37	2.437	0.02	416.38
11	67.25 <sup>22</sup>	3.629	2.31	286.24	26	712.50	2.576	2.64	268.26
12	195.43	3.141	2.91	270.24	27	248.20	3.307	2.41	270.24
13	625.82	2.660	1.24	286.24	28	238.23	3.259	0.91	432.38
14	25.21 <sup>22</sup>	4.055	2.10	286.24	29	1304.58	2.347	0.53	290.27
15	141.79 <sup>22</sup>	3.351	0.84	318.24	30	764.61	2.778	1.49	458.37

Table 2. IC<sub>50</sub>, pIC<sub>50</sub>, ClogP values and molecular weight (MW) of 30 flavonoids. <sup>22</sup>Data

Paramètres considérés :  
 clogP; steric; electrostatic; hydrophobic; H-bond donor; H-bond acceptor.

## Une approche de modélisation basée sur les caractéristiques physicochimiques : le 3D-QSAR

Application à l'effet inhibiteur de flavonoïdes sur *E. coli*.



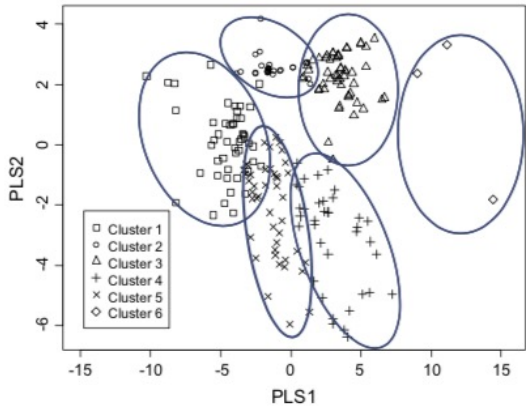
**Figure 2.** CoMFA-CSE contour maps based on kaempferol **14**, (a) steric field. Green contours indicate regions where bulk is favorable and yellow contours are areas where bulk is unfavorable; (b) electrostatic field. The blue region refers to the area where an electropositive group is favorable, while, the red region represents the area where an electronegative group is favorable.

Autre exemple :  
Estimation du potentiel d'émission des pesticides vers l'atmosphère à partir de leurs propriétés moléculaires

**Table 1**  
Environmental parameters and ranges of variation of their values for the 215 organic compounds (191 parent compounds and 24 degradation products) inputted in TyPol (Sw: water solubility, Kow: octanol–water partition coefficient, P<sub>vap</sub>: vapor pressure, K<sub>H</sub>: Henry's law constant, Koc: adsorption coefficient, DT50: half-life, BCF: bioconcentration factor).

Environmental process	Environmental parameter	Range of variation	
		Parent compound	Degradation product
Dissolution	log [Sw (mg L <sup>-1</sup> )]	[-6.72; 10.29]	[-3.63; 13.82]
	log [Kow (dimensionless)]	[-0.81; 6.91]	[-0.17; 6.51]
Volatilization	P <sub>vap</sub> (mPa)	[5 × 10 <sup>-5</sup> ; 27]	[5 × 10 <sup>-4</sup> ; 1 × 10 <sup>8</sup> ]
	K <sub>H</sub> (dimensionless)	[2 × 10 <sup>-6</sup> ; 1.48]	[1.1 × 10 <sup>-14</sup> ; 1.48]
Adsorption	log [Koc (L kg <sup>-1</sup> )]	[2.19; 11.36]	[1; 6.83]
Degradation	DT50 (d)	[4.7; 4100]	[0.05; 10603]
Ecotoxicity	log [BCF (dimensionless)]	[0; 4]	[0; 3.93]

- E<sub>totale</sub>, masse molaire corrélées à P<sub>vap</sub>
- Indices de connectivité, polarisabilité corrélées à K<sub>H</sub> (« constante de partage air-eau »)
- ½ vie DT<sub>50</sub> corrélé aux nombre d'atomes de chlore



**Fig. 2.** Clustering of the 215 organic compounds in six clusters (each cluster has a different symbol) on the two main components of the PLS (PLS1 and PLS2).

**Table 2**  
List of the 40 molecular descriptors inputted in TyPol and ranges of variation of their values

Category	Molecular descriptor
Constitutional	Number of atoms
	Number of non-H atoms
Geometric	Number of hydrogen atoms
	Number of carbon atoms
	Number of nitrogen atoms
	Number of oxygen atoms
	Number of phosphorus atoms
	Number of sulfur atoms
	Number of fluorine atoms
	Number of chlorine atoms
	Number of halogen atoms
	Number of bonds
	Number of non-H bonds
	Number of double bonds
	Number of triple bonds
	Number of multiple bonds
	Number of rotatable bonds
	Number of aromatic bonds
	Sum of conventional bond order
	Number of rings
	Number of circuits
	Molecular weight (g mol <sup>-1</sup> )
	Connolly molecular surface area (Å <sup>2</sup> )
Topological	Connectivity index of order 0
	Connectivity index of order 1
	Connectivity index of order 2
	Connectivity index of order 3
	Connectivity index of order 4
Quantum-chemical	Connectivity index of order 5
	Valence connectivity index of order 0
	Valence connectivity index of order 1
	Valence connectivity index of order 2
	Valence connectivity index of order 3
	Valence connectivity index of order 4
	Valence connectivity index of order 5
	Polarizability (Å <sup>3</sup> )
	Electric dipole moment (D)
	HOMO energy (eV)
	LUMO energy (eV)
	Total energy (eV)

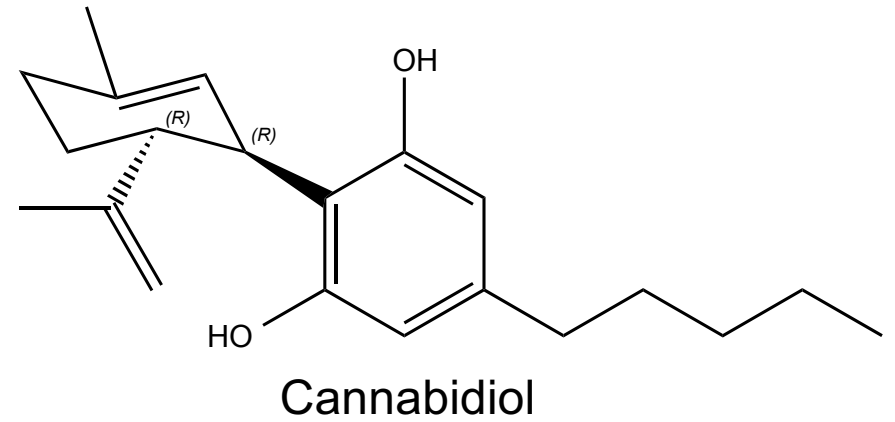
## 12) Rappels sur la chiralité:

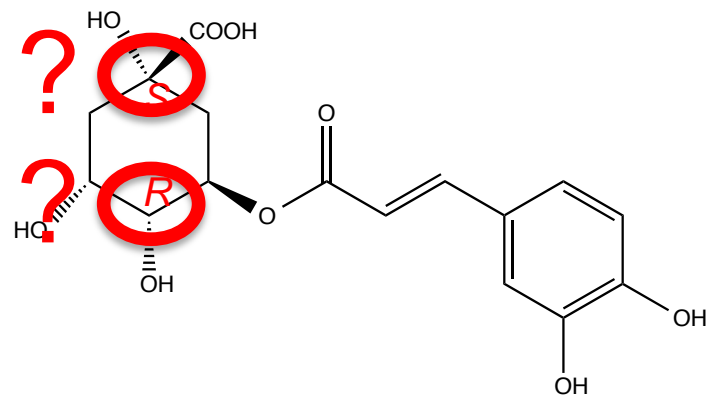
Règles CIP (1966) : *R/S* (italique)

*R* (rectus : droite) et *S* (sinister : gauche) ;  
Porte sur un carbone individuellement.

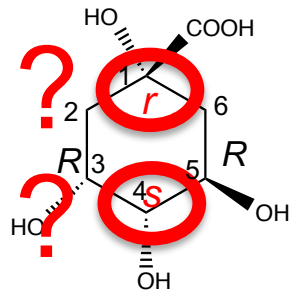
Pour une molécule, autant de descripteurs *S*  
ou *R* que de carbones chiraux.

CIP : des règles simples... en apparence :

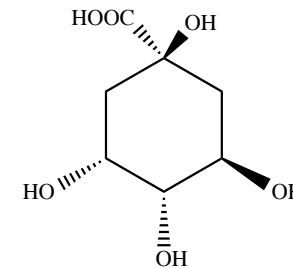




Acide 3-caffeoylquinique (acide chlorogénique)



Acide quinique



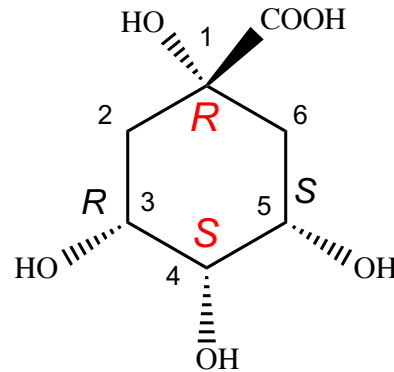
Acide isoquinique

Les deux carbones 1 et 4 **SONT** asymétriques, car si on changeait leur configuration, on obtiendrait un diastéréoisomère non superposable. Il faut donc bien leur donner un qualificatif, mais cela semble impossible en regardant les priorités CIP (ordre par masse, puis si nécessaire, par convention,  $R > S$ ).

Règles CIP “avancées” :

- Pour les carbones dans ce cas d'indétermination, on attribue arbitrairement à celui possédant le plus petit numéro de la nomenclature IUPAC, la configuration *r* (c'est *r* minuscule et pas *R*) ;
- Ceci implique que le bras 2-3-4 est considéré prioritaire sur le bras 6-5-4 ;
- Par conséquent, cette priorisation de ces 2 bras permet de déterminer que le carbone 4 est *s* (*s* minuscule).

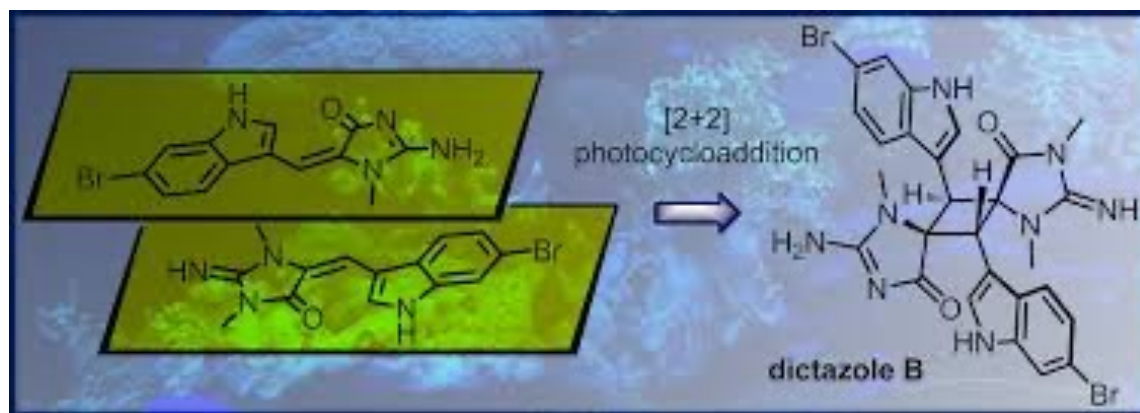
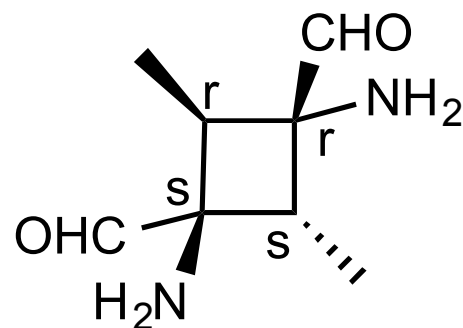
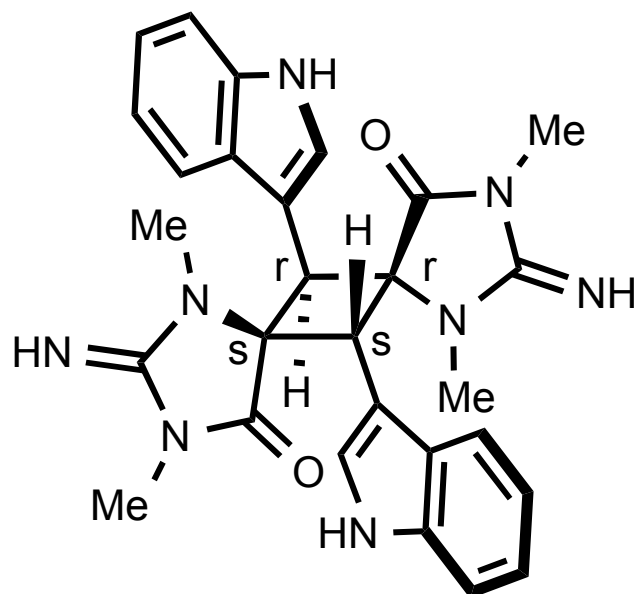
Pour cette molécule :



Plus simple : comme  $R > S$  dans les règles de priorité CIP, on peut qualifier C1 et C4 comme étant *R* et *S* (en majuscule).

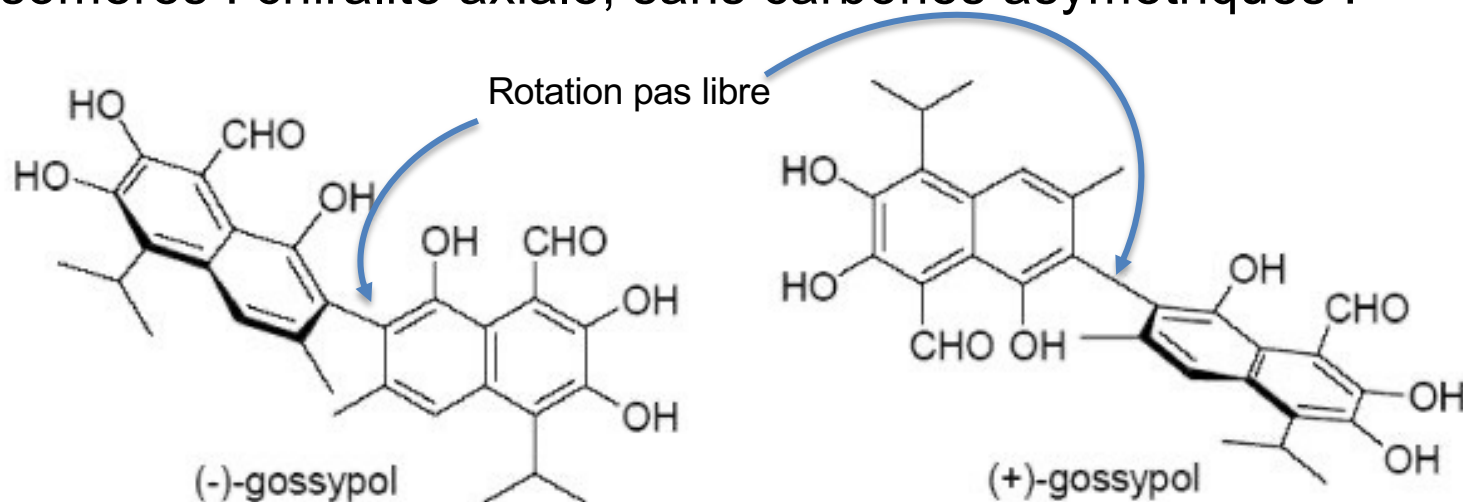
Mais cette molécule n'existe pas dans la nature...

## Cas du dictazole B :

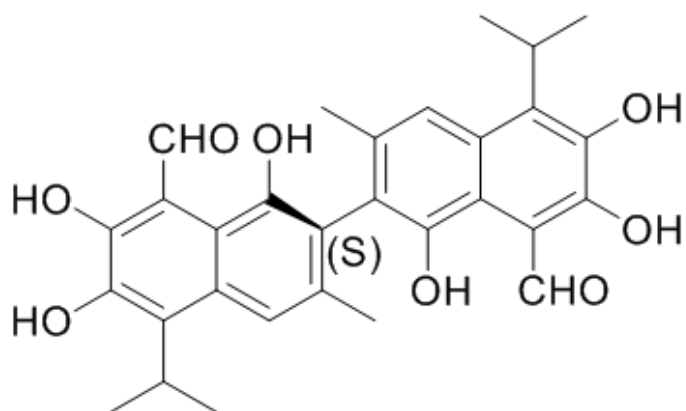


Dr Evanno, BioCIS  
 Angew Chem Int Ed Engl. 2014 Jun 16;53(25):6419-24

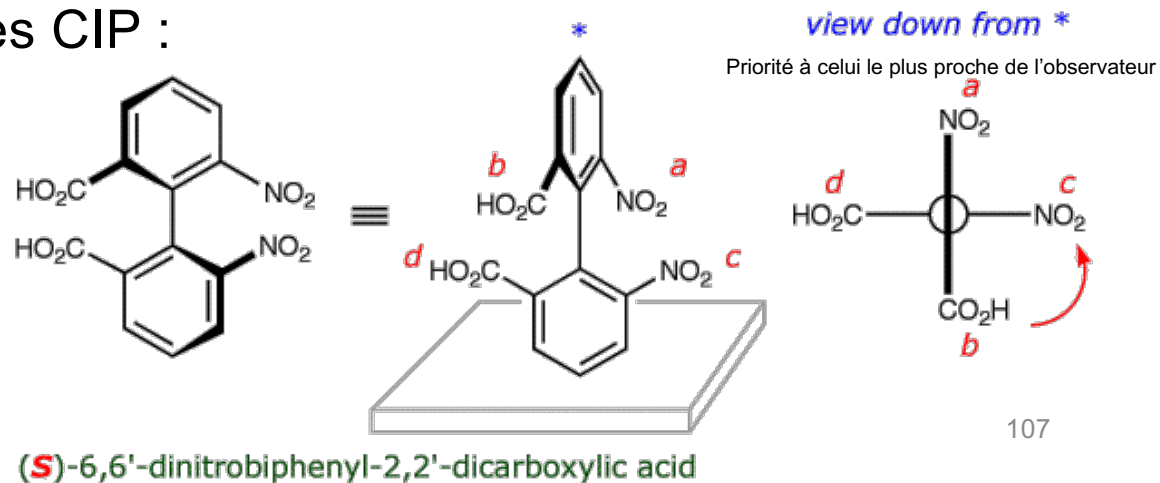
Atropoisomères : chiralité axiale, sans carbones asymétriques !



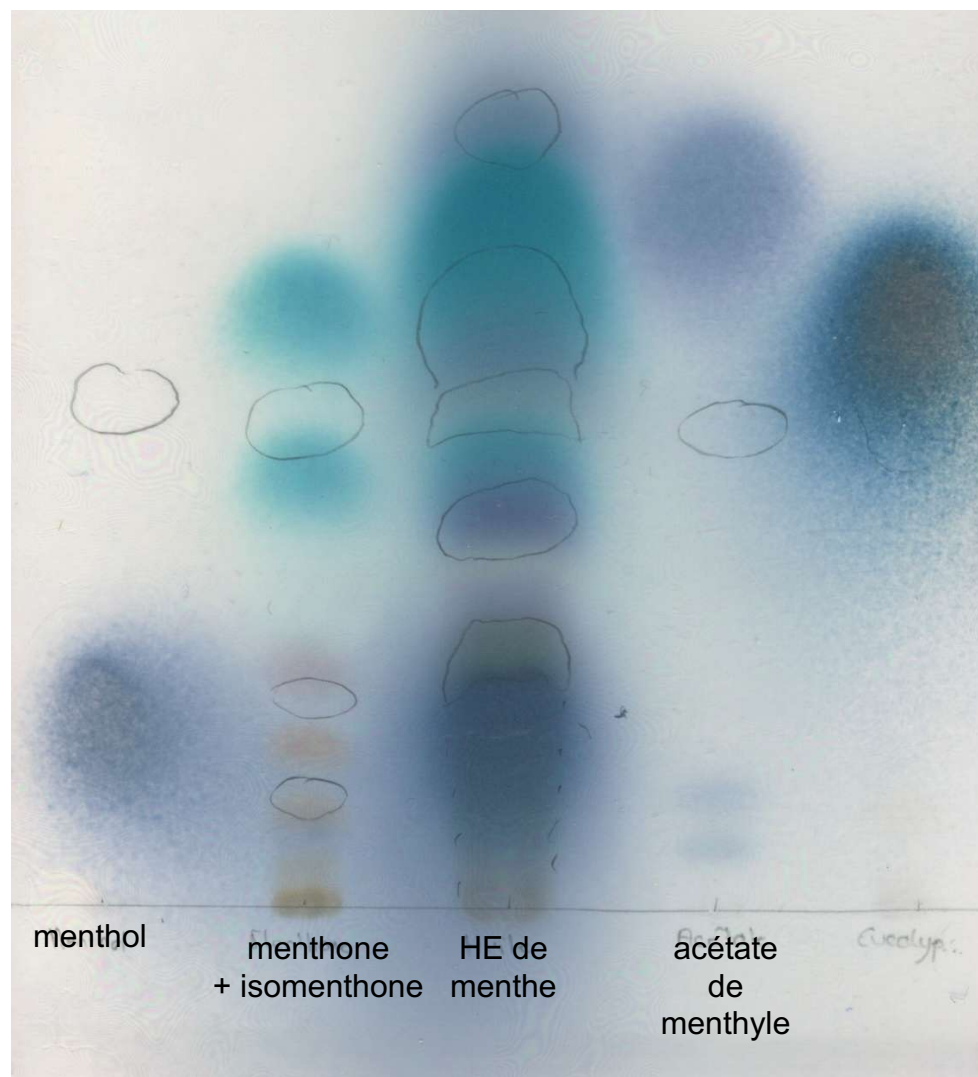
Présents dans graine de coton. Antipaludique, contraceptif (presque commercialisé, mais qq effets indésirables)



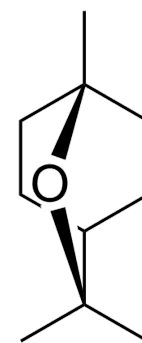
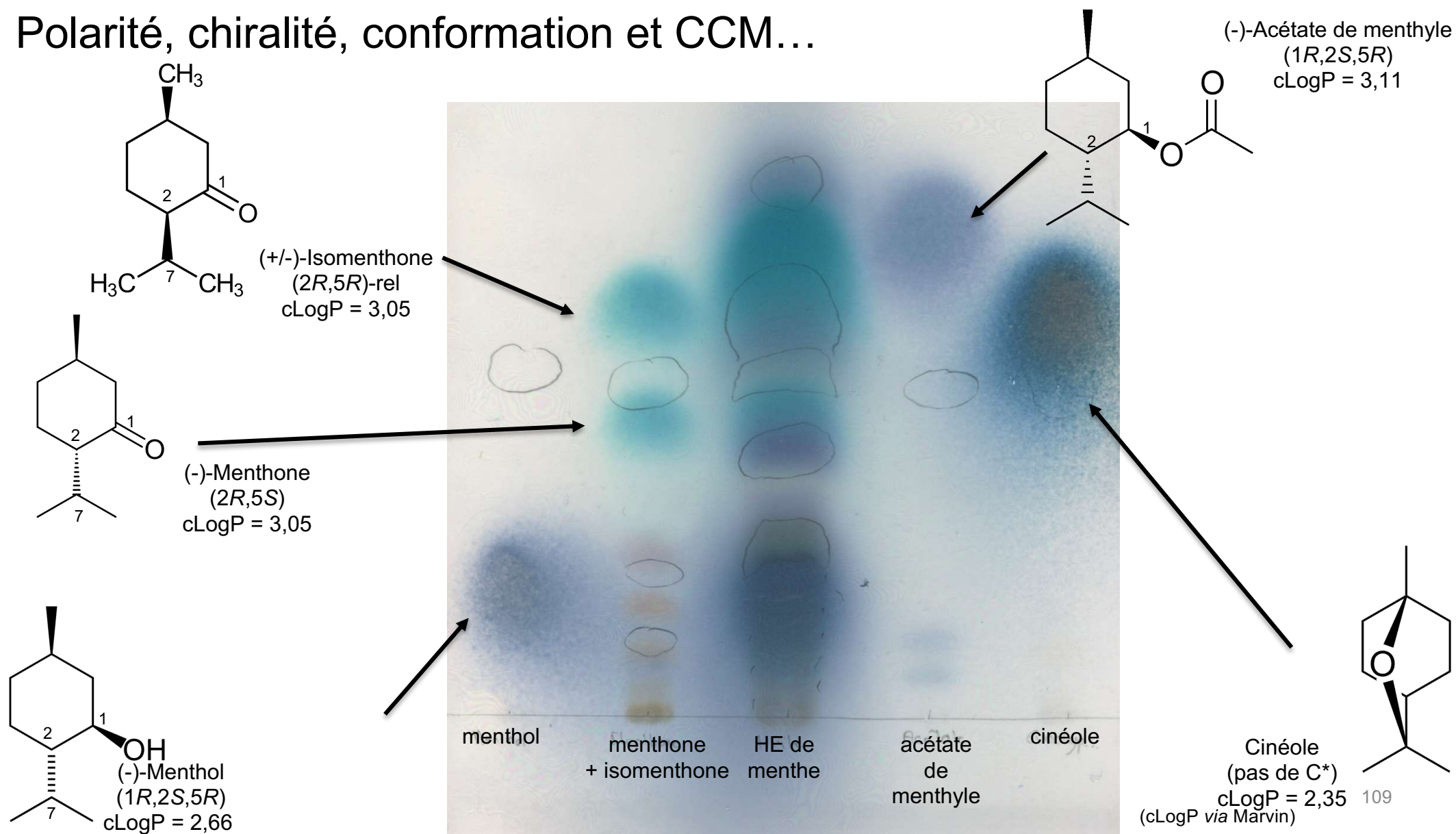
Règles CIP :



## Polarité, chiralité, conformation et CCM...

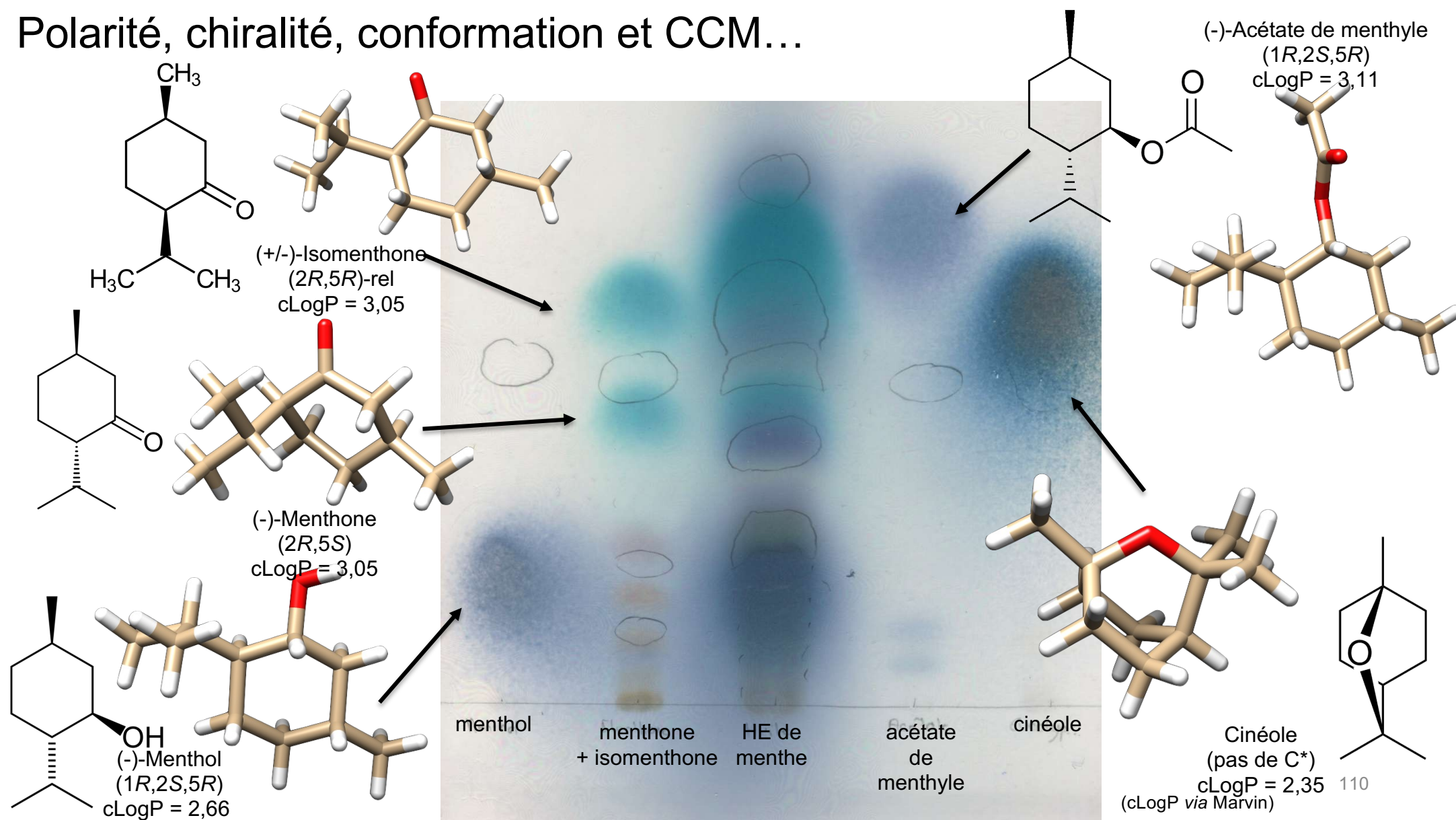


# Polarité, chiralité, conformation et CCM...



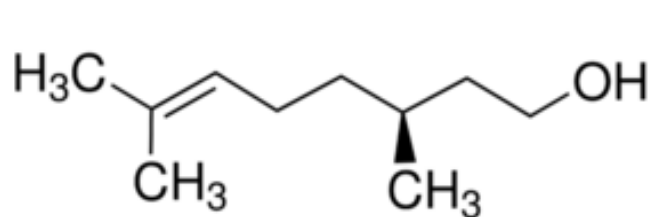
109

# Polarité, chiralité, conformation et CCM...

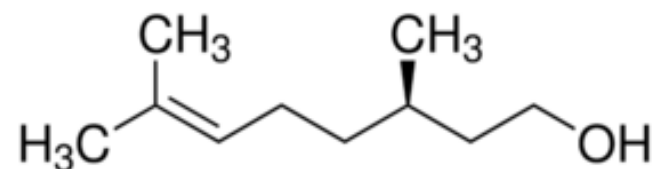


Rque :

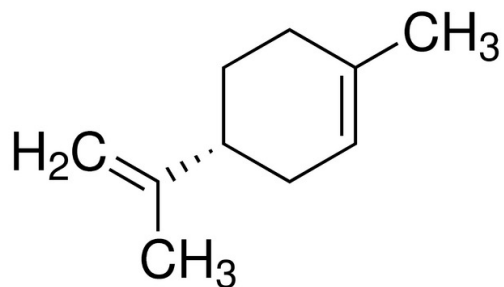
configuration et odeur perçue par l'humain : le nez est un détecteur chiral !



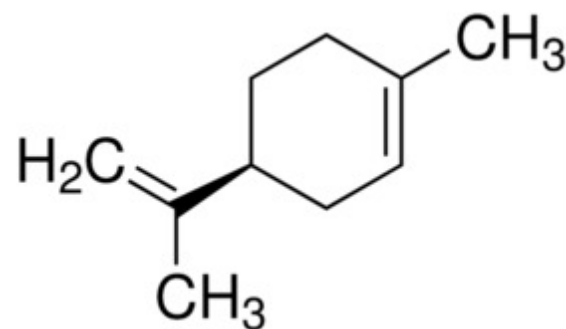
(S)-(-)-β-Citronellol  
Odeur de rose



(R)-(+)-β-Citronellol  
Odeur de citron

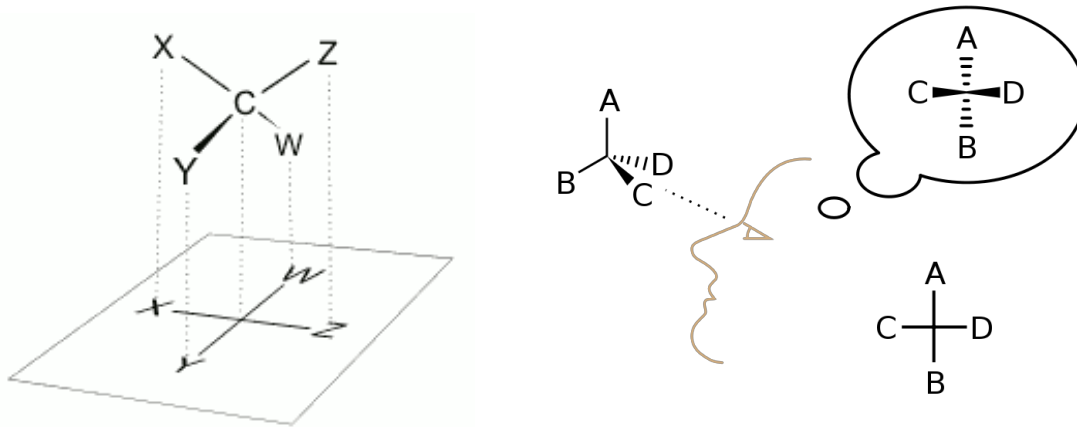


(R)-(+)-Limonène  
Odeur d'orange



(S)-(-)-Limonène  
Odeur de citron

D- et L- (pas italique) : Représentation de Fisher (1891) :

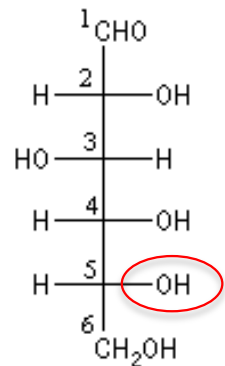
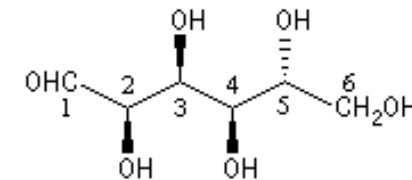
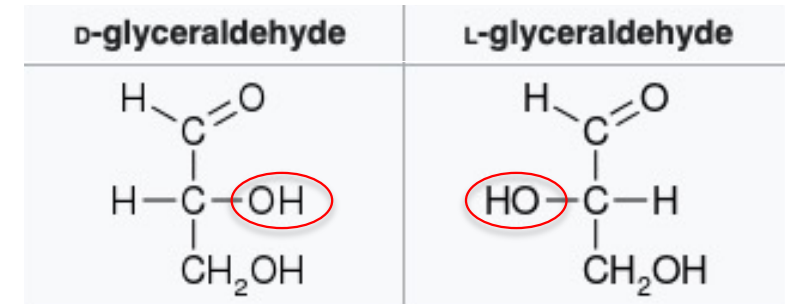


Règles :

Par analogie avec glycéraldéhyde, convention arbitraire ;

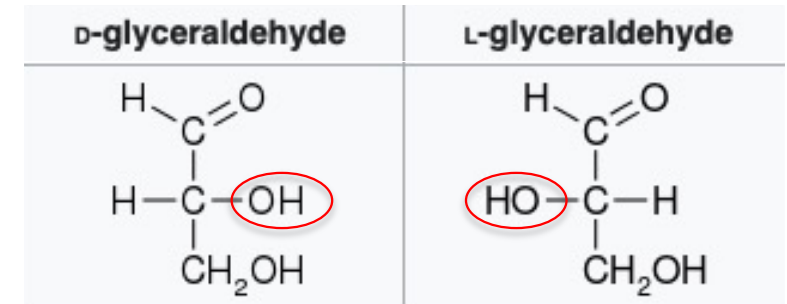
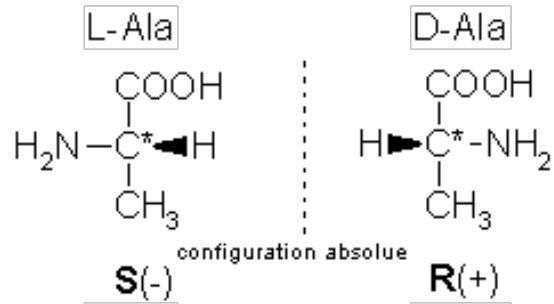
Si plusieurs carbones :

- Orientation de la chaîne carbonée verticale : carbone le plus oxydé en haut ;
- Les lignes horizontale désignent les liaisons **en avant** du plan de la feuille : cela implique de tourner mentalement chaque liaison avant de la dessiner ;
- Attention donc : ce n'est pas une simple projection sur un plan ;
- On considère les substituants horizontaux du dernier carbone asymétrique en bas ;
- Si le substituant de plus forte priorité (au sens CIP) se trouve vers la droite, alors la molécule appartient à la série D (*dexter*), et inversement L (*laevus*).

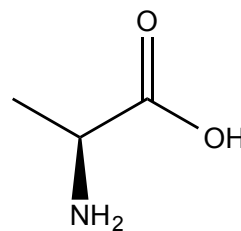


D-glucose 112

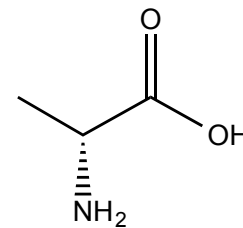
D- et L- (pas italique) : Représentation de Fisher (1891) :



Fischer : utilisé pour les sucres et les acides aminés (à éviter pour toute autre molécule)

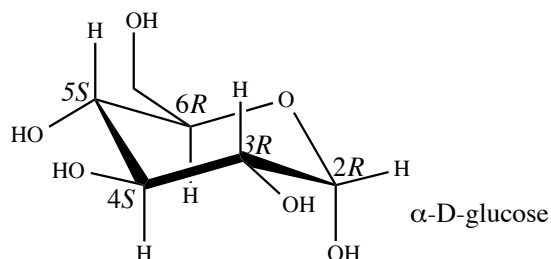
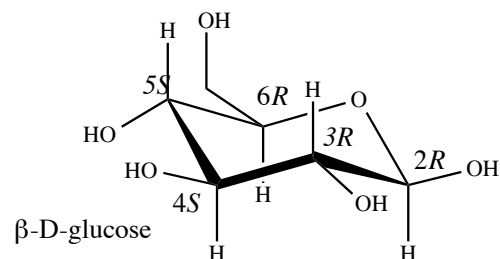


L-Alanine  
= S(+)-alanine



D-Alanine  
= R(-)-alanine

C'est pure coïncidence que le D-glycéraldéhyde soit (+), et que le D-glucose soit dextrogyre (D ne signifie pas dextrogyre !).



D-glyceraldehyde (R)-glyceraldehyde (+)-glyceraldehyde	L-glyceraldehyde (S)-glyceraldehyde (-)-glyceraldehyde
$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$

Le  $\beta$ -D-glucose comporte 5 carbones asymétriques (2R,3R,4S,5S,6R).

Il est donc optiquement actif : son  $\alpha_D$  est de  $18,7^\circ$  : il est donc dextrogyre, il est noté (+)-D-glucose.

Les acides aminés sont « tous L », mais tous ne sont pas (-) (L-alanine = S-(+)-alanine = , le carbone chiral de la L-cystéine est .

**AUCUNE CORRÉLATION ENTRE D/L, R/S, +/- ou d/l du pouvoir rotatoire !**

De plus, en réalité :

Le carbone 2 est capable de soit s'ouvrir soit se cycliser (il est dit "anomérique" pour cette raison, et peut donc changer de configuration). Le carbone 5 qui détermine le D de la convention de Fischer ne change jamais.

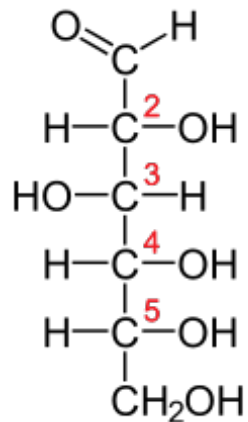
Par conséquent, une solution de  $\beta$ -D-glucopyranose (c = 10% dans l'eau à  $20^\circ\text{C}$ ) conduit à un équilibre de tautomères (un type particulier d'isomères) de composition suivante :

36 % d' $\alpha$ -D-glucopyranose ( $\alpha_D$   $112,2^\circ$ ), 64 % de  $\beta$ -D-glucopyranose ( $\alpha_D$   $18,7^\circ$ ), < 0,25 % de D-glucose linéaire.

Cette solution a un  $\alpha_D$  est de  $52,7^\circ$ .

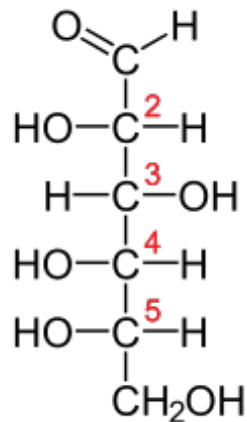
Rque : même si la nomenclature de Fisher ne se base que sur un carbone, la lettre L ou D est utilisée (par usage, mais ce n'est pas rigoureux) pour décrire la molécule entière, avec la combinaison des carbones asymétriques :

Ainsi :



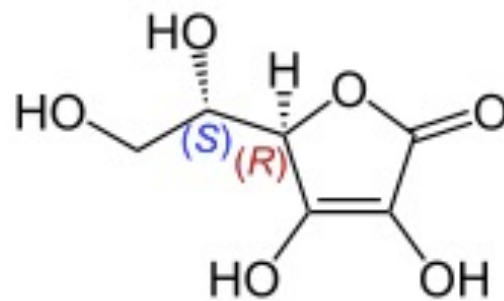
D-Glucose

Naturel



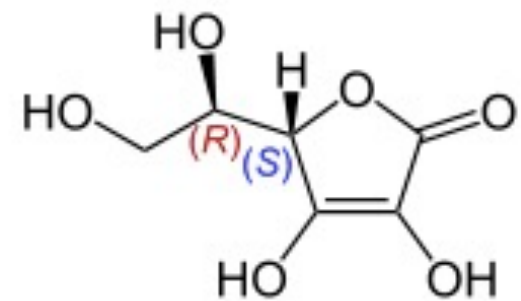
L-Glucose

Naturellement très rare (voire inexistant), goût sucré mais pas métabolisable donc pas source d'énergie.



Acide L-ascorbique

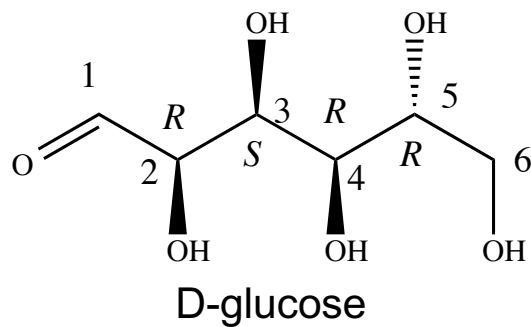
Naturel, vitaminique



Acide D-ascorbique

Non naturel, non vitaminique

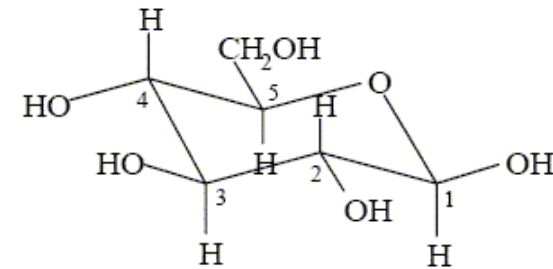
Rque : la cyclisation des hexoses conduit à une nomenclature CIP différente selon la forme :



En solution, à l'équilibre : **< 0,25 %**

Forme ouverte :

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal



β-D-glucopyranose

**99 %**

(qui se répartissent en différentes  
conformations chaise, bateau <sup>1</sup>C<sub>4</sub> et <sup>4</sup>C<sub>1</sub>)

Forme cyclique :

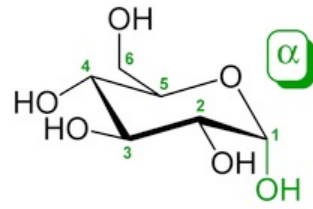
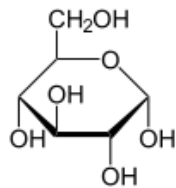
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-  
pyran-2,3,4,5-tetraol

## Épimères et anomères :

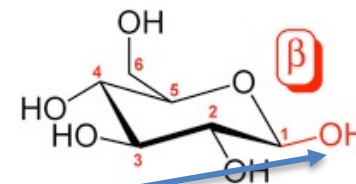
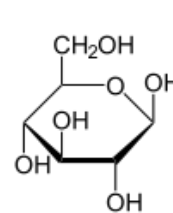
Épimères = diastéréoisomères différant par la configuration d'un seul centre stéréogénique.

Anomère : cas particulier d'un épimère au carbone hémiacétalique d'un saccharide cyclique.

$\alpha$ -D-glucopyranose

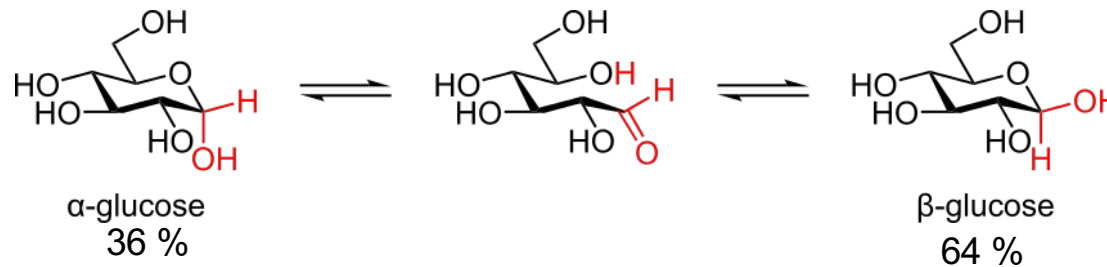


$\beta$ -D-glucopyranose



Carbone anomérique

Rque : détail aux conséquences importantes : cellulose et amidon...



En solution, à l'équilibre :

Rque : convention  $\alpha$  et  $\beta$  :  $\alpha$  en arrière du plan et  $\beta$  en avant du plan, avec une molécule disposé de façon à ce que le substituant du carbone asymétrique de plus petit numéro IUPAC se trouve en avant du plan. Souvent repris par habitude et usage pour les molécules naturelles ou courantes.

## 15) Propriétés optiques

### a) Absorption et fluorescence :

Lumière : nature ondulatoire (onde) et corpusculaire (photons).

Les photons portent une énergie, qu'ils peuvent transmettre lors de leur interaction avec la matière.

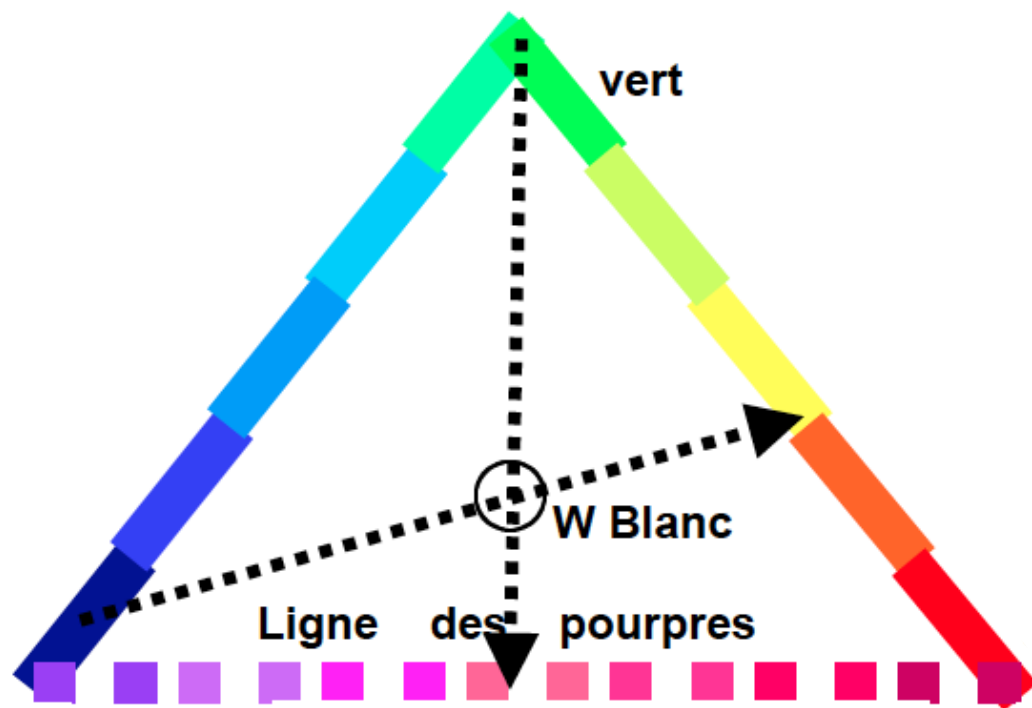
Les électrons de molécules possédant des électrons conjugués (cycle aromatique, doubles liaisons adjacentes...) peuvent absorber l'énergie de photons : ABSORBANCE.

Une fois absorbée, l'énergie active certains électrons, qui reprennent leur état normal aussitôt après en émettant un photons de plus faible énergie : FLUORESCENCE.

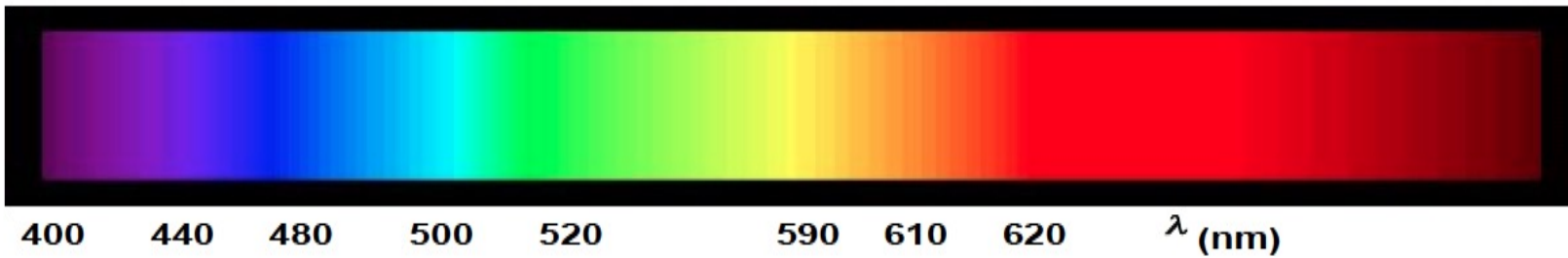
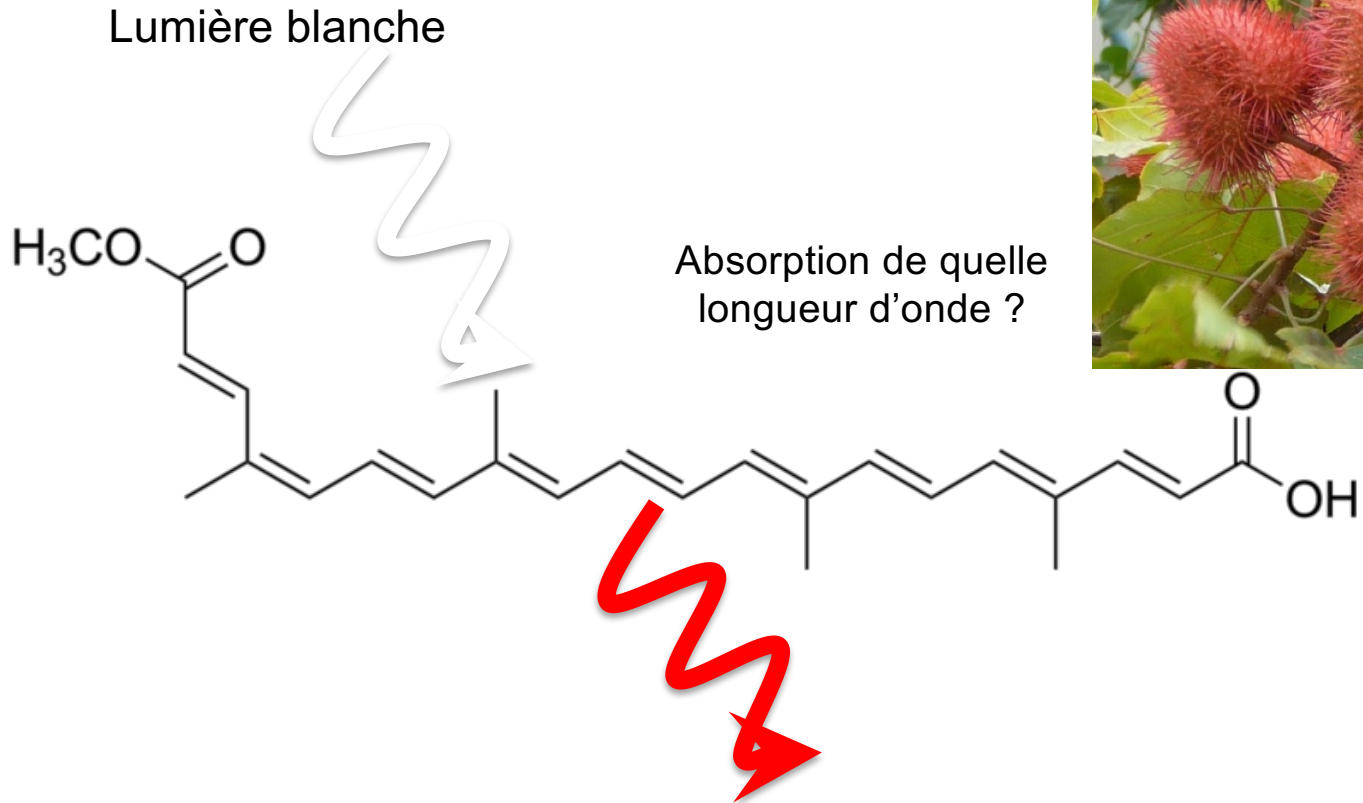
Ces phénomènes sont proportionnels à la concentration : peuvent servir à quantifier des composés : Loi de Beer-Lambert

$$A = \epsilon l C.$$

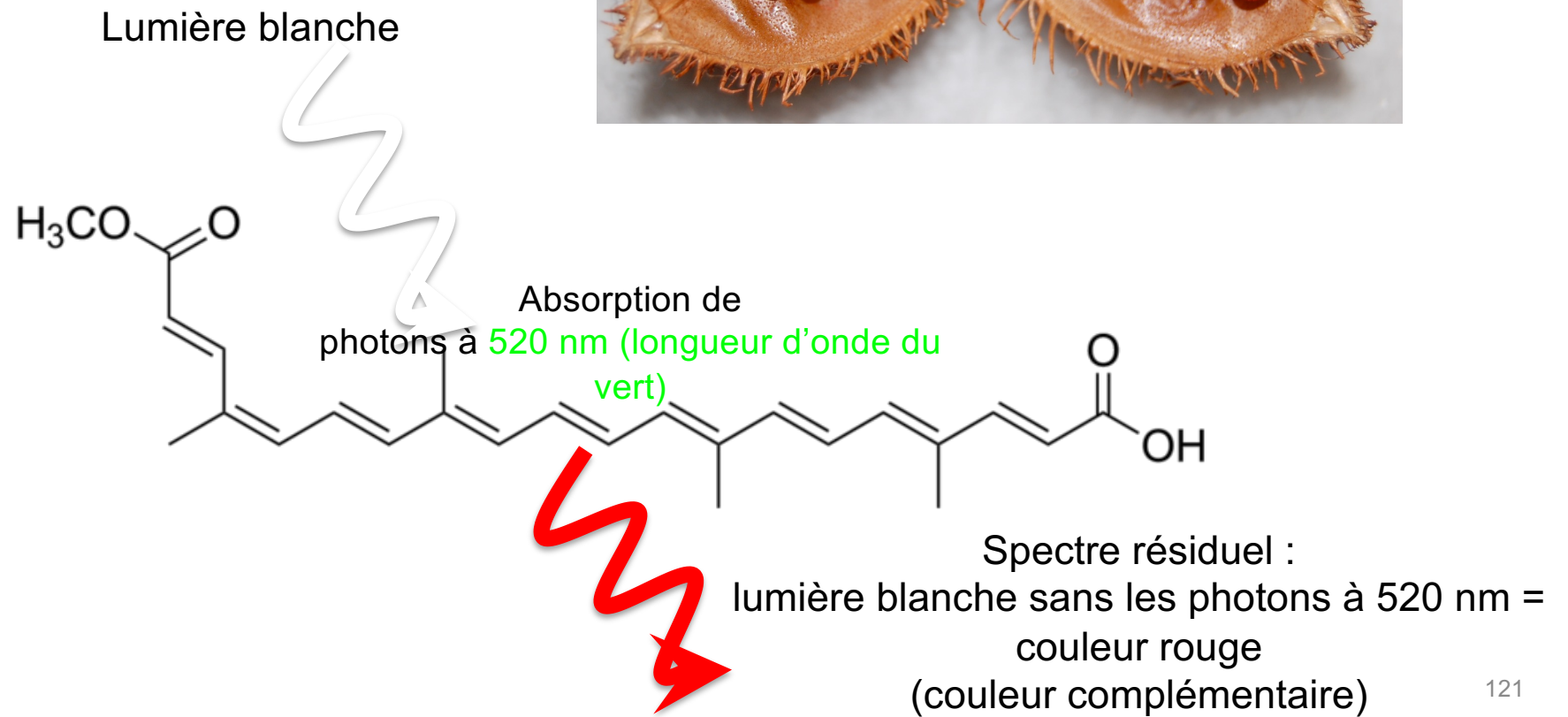
Longueurs d'ondes absorbées (nm)	Couleur « absorbée » par le corps	Couleur complémentaire
400-435	Violet	Vert-jaunâtre
435-480	Bleu	Jaune
480-490	Bleu-verdâtre	Orange
490-500	Vert-bleuâtre	Rouge
510-560	Vert	Pourpre
560-580	Vert-jaunâtre	Violet
580-595	Jaune	Bleu
595-610	Orange	Bleu-verdâtre
610-750	Rouge	Vert-bleuâtre



Ex : Bixine du rocouyer (*Bixa orellana*)

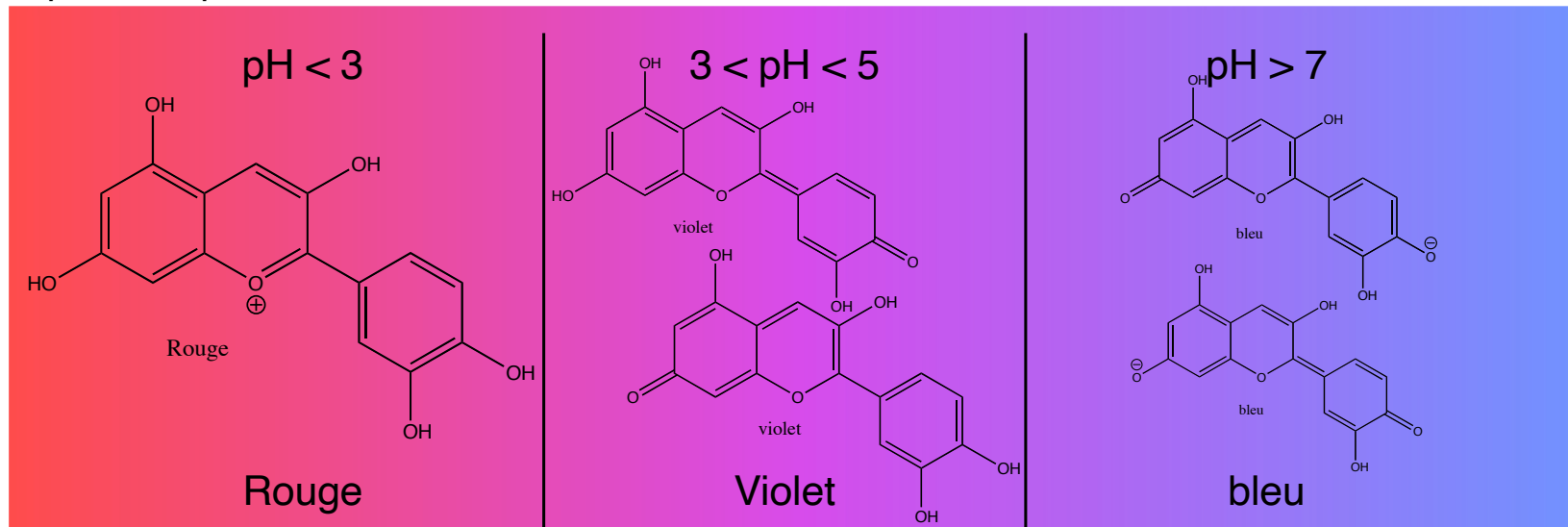
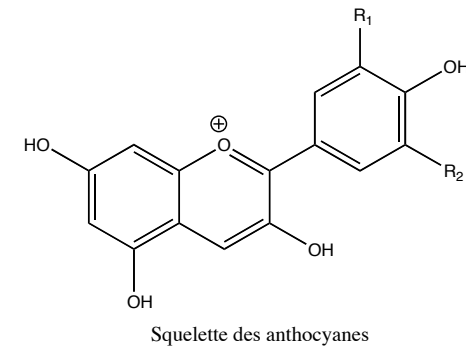


Ex : Bixine du rocouyer (*Bixa orellana*)  
(colorant alimentaire)



## Anthocyanes (colorants alimentaires)

Proches des flavonoïdes. Pigments violets, bleus, mauve, rose, rouge.  
Attraction des insectes pollinisateurs (qui voient la couleur “ultraviolet”).  
Existents sous formes d’hétérosides. Ils sont plutôt instables à l’état pur (ion oxonium). Stables en milieu acide et sensibles à la chaleur. La couleur dépend du pH :

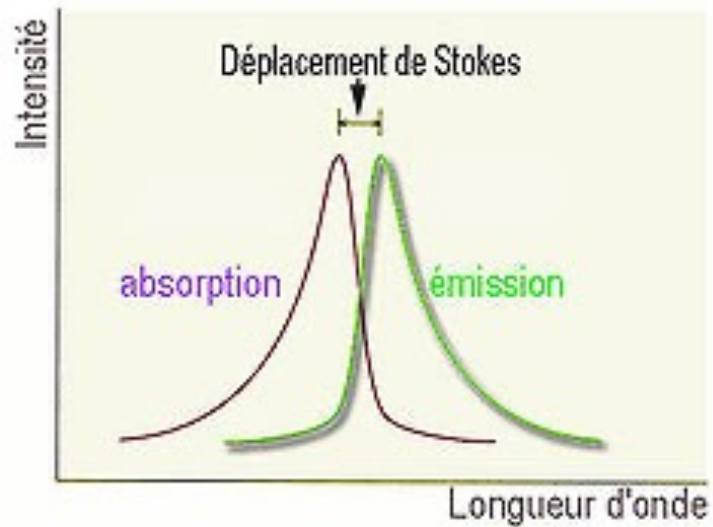


Depuis récemment sur le marché : fleur de *Clitoria ternatea* (Thaïlande) :

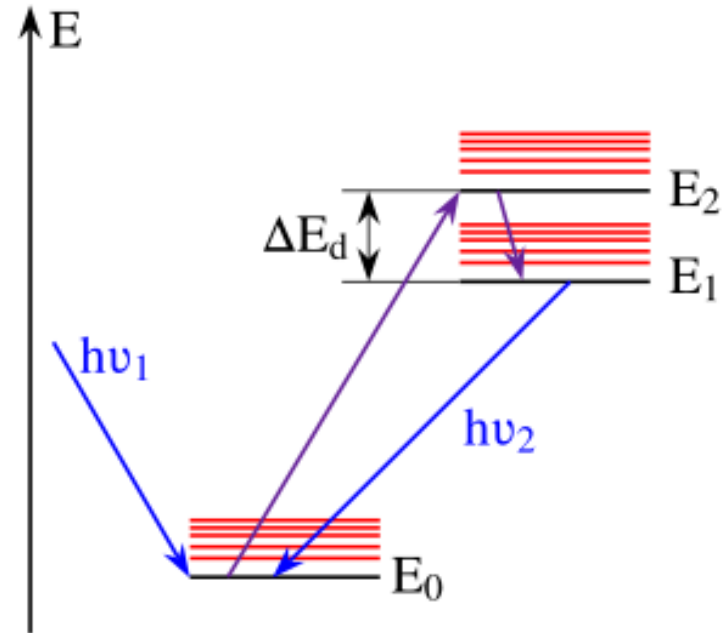




## Quelques précisions sur la fluorescence :

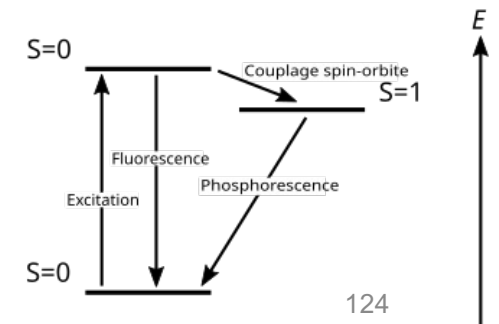


Déplacement de Stokes :  
L'émission se fait à une longueur d'onde plus grande (de l'énergie est perdue)



Loi de Kasha (1950) :  
L'émission se fait depuis l'état excité de plus basse énergie.

Différence entre  
fluorescence et  
phosphorescence...



## D'où vient le terme fluorescence ?

Stokes invente le terme “**fluorescence**” en 1852, en l’ayant observée sur de la **fluorite** (minéral de  $\text{CaF}_2$ , dont certains sont fluorescents sous UV, comme de nombreux autres minéraux, en raison d’impuretés métalliques (Mn, Pb, Cr, Fe, Eu...). Le  $\text{CaF}_2$  n’est pas fluorescent en soi.

Le terme **fluorine** vient de “fluor” : écoulement, car ce minéral fond plus rapidement que d’autre et utilisé comme fondant ou “flueur”.

La **fluorine** a été à l’origine de la synthèse d’**acide fluorhydrique**, à partir duquel l’élément **fluor** a été isolé par **Moissan** en 1886.

## D'où vient la fluorescence des plaques CCM ?

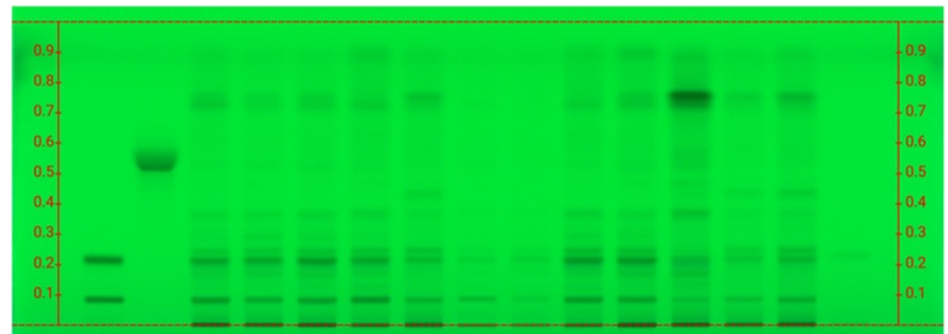
La silice n’est pas fluorescente ! On y ajoute du silicate de Zn activé par du Manganèse, qui lui est fluorescent vers 520 nm quand illuminé par de l’UV à 254 nm. Sur une telle CCM, on voit donc indirectement l’absorbance des molécules à 254 nm.



Silica gel on TLC Alu foils

Toutes les photos (1)

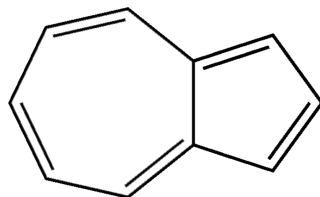
Comparer	Réf. du produit	Description
<input type="checkbox"/>	91835	with fluorescent indicator 254 nm, silica gel 60 matrix, L x W 5 cm x 10 cm



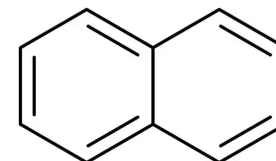
Une exception naturelle qui fait avancer la science : la couleur bleue de l'azulène.



Huile essentielle  
de matricaire



Azulène (bleu : absorbe dans  
l'UV, émet dans le visible)

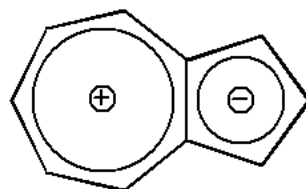


Naphtalène (incolore, comme  
l'anthracène, le phénanthrène..., mais  
fluorescent : absorbent dans l'UV et  
émettent dans l'UV)

L'azulène est aromatique.

Règle de Hückel : un hydrocarbure est aromatique s'il est plan et s'il possède  $4n + 2$  électrons délocalisables dans un système cyclique (où  $n$  est un entier naturel quelconque). Aromatique = la conjugaison est stabilisante (anti-aromatique = conjugaison déstabilisante).

Mais il l'est en possédant un moment dipolaire (association d'un cycle à 7 cationique et d'un cycle à 5 anionique).



Dans certains états excités l'azulène est anti-aromatique, et cet état peut absorber des photons dans le visible (à 600 nm, le rouge, et donc apparaît bleu).  
Ce phénomène conduit l'azulène à être une molécule "anti-Kasha" (macroscopiquement).

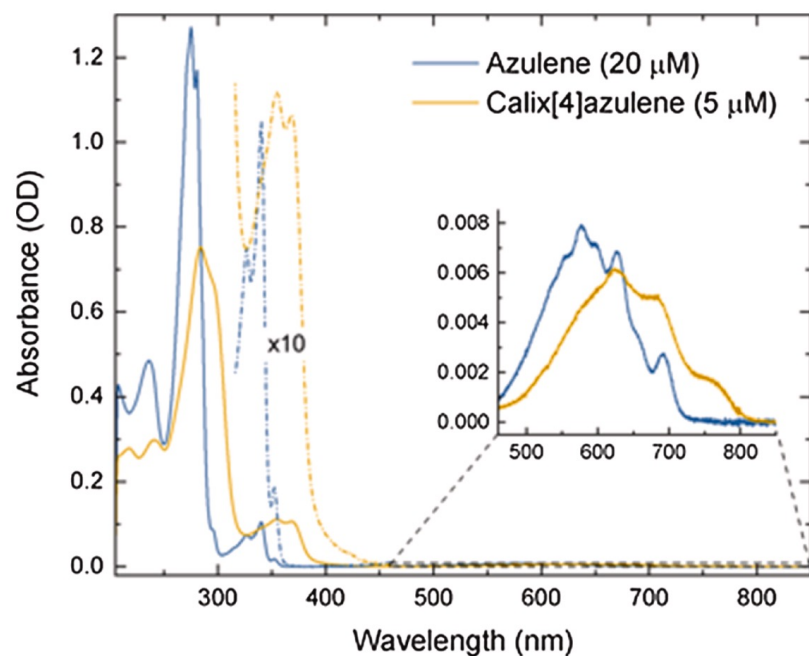
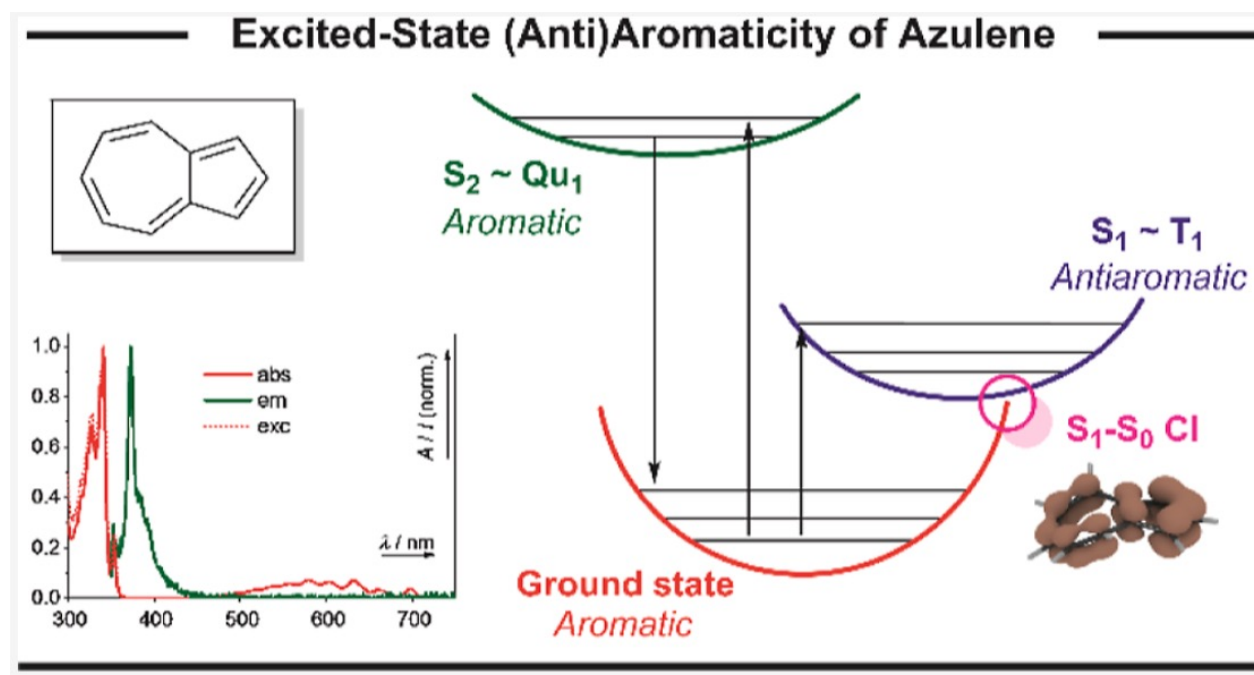


Fig. 2. Absorption spectra of calix[4]azulene (5 μM) in THF compared with azulene in THF (20 μM) at room temperature. The backgrounds due to the

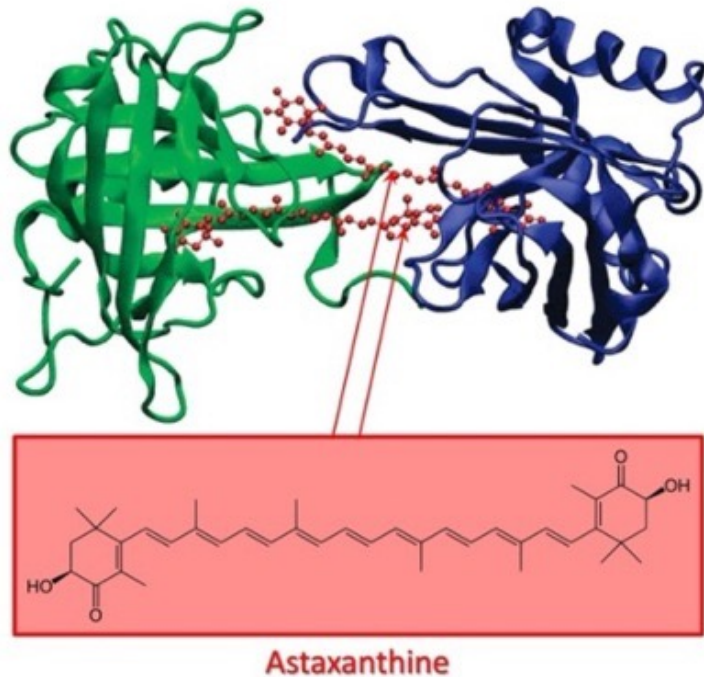


10.1021/jacs.3c07625 (2023)

10.1016/j.jphotochem.2020.112922 (2022)

## Une autre curiosité naturelle : la couleur des crevettes

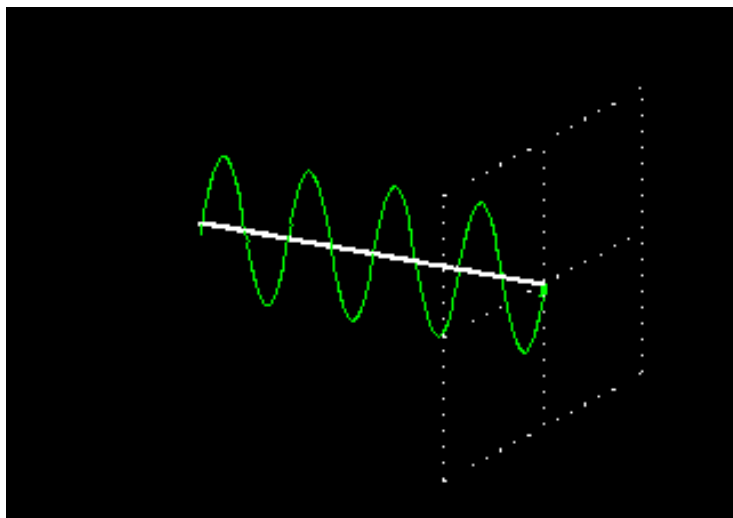
La couleur des homards/crevettes/etc est due à une protéine bleue, la crustacyanine, qui fixe l'astaxanthine orange (synthétisée par des algues que les crustacés consomment). La cuisson dénature la protéine et libère l'astaxanthine.



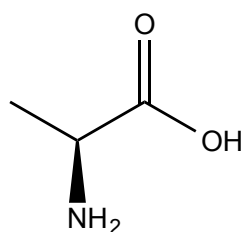
DOI 10.1107/S0909049510034977

**Pouvoir rotatoire** : +/- (anciennement aussi dénommé *d/l* (*italique*) pour certaines substances naturelles)

Rotation du plan de la lumière polarisée linéairement (= une partie de la lumière naturelle).  
 Se mesure expérimentalement ( $\alpha_D$ ), possède un sens et une valeur, dans des conditions expérimentales données (20°C, 589,3 nm, préciser solvant et concentration).  
 Résulte de la molécule entière (quelque soit le nombre de carbones chiraux).



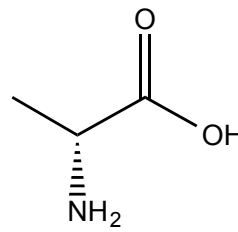
Deux énantiomères ont des  $\alpha_D$  opposés :



= S(+)-alanine

$$[\alpha]_D^{25} = +2,42$$

(100 g/L, eau)

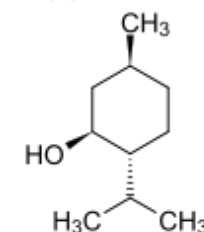


= R(-)-alanine

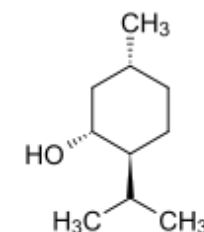
$$[\alpha]_D^{25} = -2,42$$

(100 g/L, eau)

*d*-menthol  
(+)-Menthol

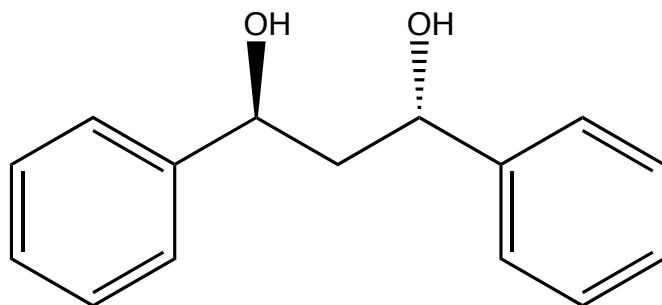


*l*-menthol  
(-)-Menthol

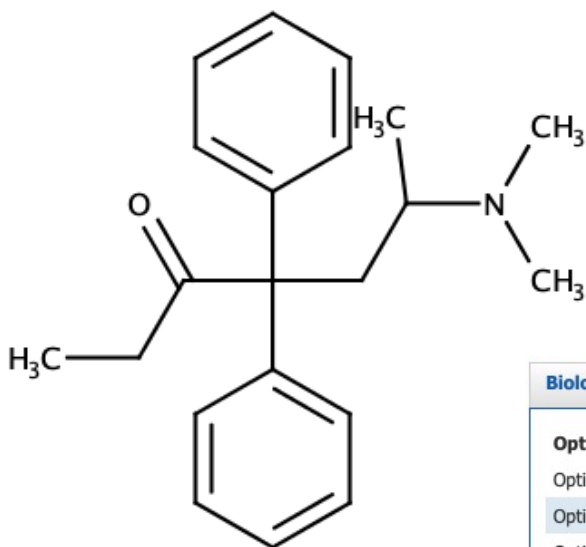


**Aucune relation avec *R/S*, ni *D/L* (voir plus loin).**

Ces composé ont-ils une activité optique ?



Son énantiomère est lui-même :  
« racémique intramoléculaire ».  $\alpha_D = 0$



Méthadone (non naturel) : 3-6-(diméthylamino)-4,4-diphényl-heptanone :  
Mélange racémique (seul le C6 est chiral)

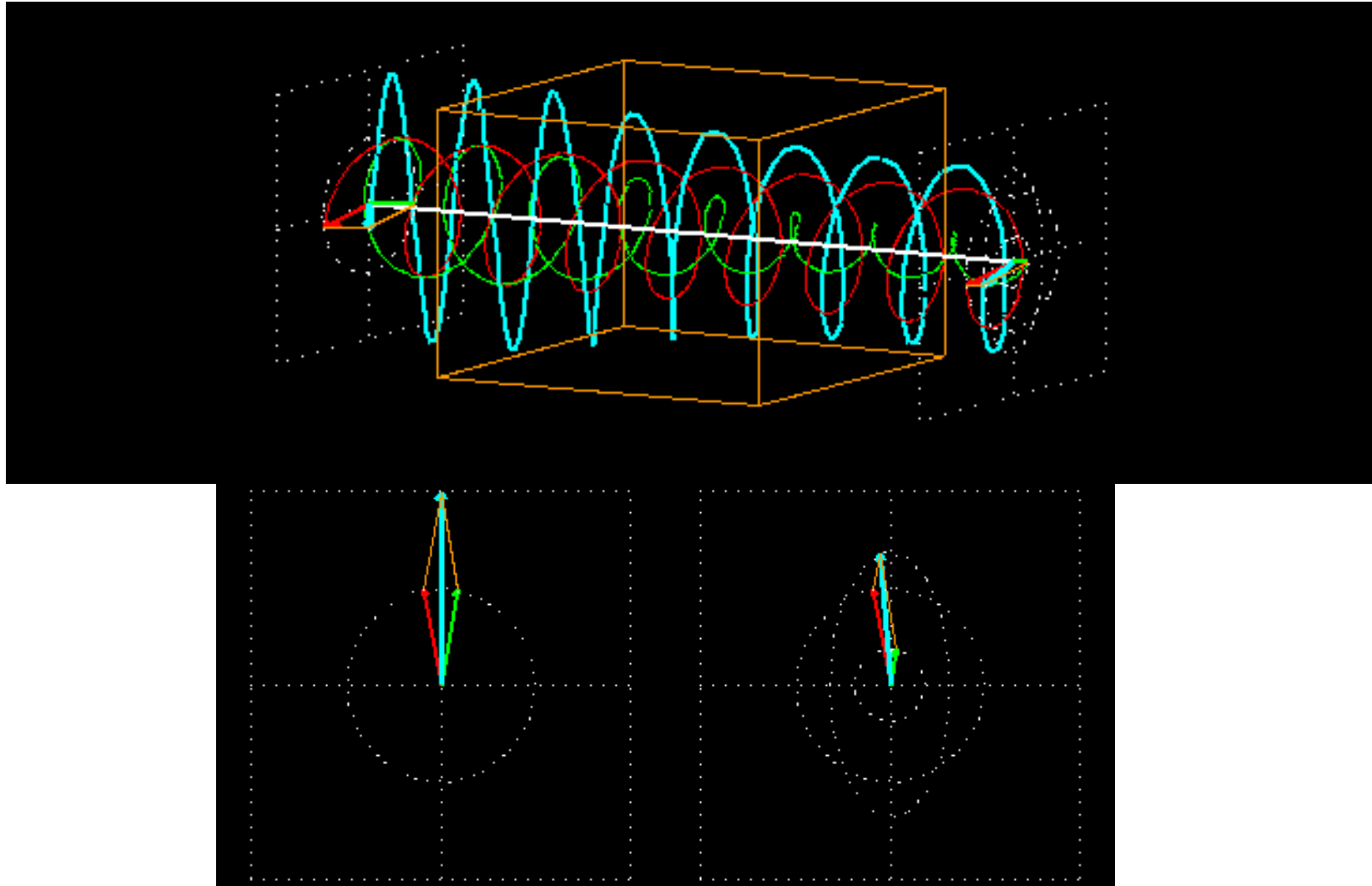
Théoriquement, devrait être  $\alpha_D = 0$ .

La littérature montre des données (anciennes) incohérentes : souvent le cas avec  $\alpha_D$  (impuretés... ?)

Biological	Chemical	Lipinski	Optical and Scattering	Thermal
Optical and Scattering Properties		Value	Condition	Note
Optical Rotatory Power		+29.51 °	Wavlen: 589.3 nm; Temp: 26 °C	(17)CAS
Optical Rotatory Power		-32 °	Solv: ethanol (64-17-5); Temp: 20 °C	(16)NLM
Optical Rotatory Power		-128 °	Wavlen: 589.3 nm; Temp: 23.5 °C	(27)CAS
Optical Rotatory Power		See full text	1 of 2	(15)CAS
Notes				
(15) Walton, E.; Journal of the Chemical Society 1949, P648-55 CAPLUS 🔍				
(16) "Hazardous Substances Data Bank" data were obtained from the National Library of Medicine (US)				
(17) Brode, Wallace R.; Journal of Organic Chemistry 1948, V13, P191-3 CAPLUS 🔍				
(27) Scott, C. C.; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1948, V93, P282-6 CAPLUS 🔍				

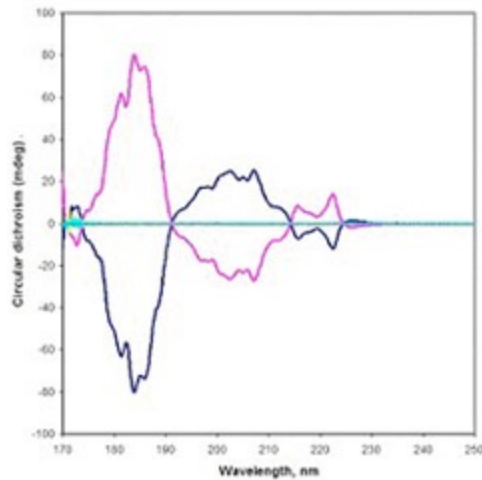
Pour aller plus loin :

Le dichroïsme circulaire : une lumière polarisée circulaire plus absorbée que l'autre



Intérêt : l'absorbance de la lumière est affectée par la chiralité.

Si une molécule présente une zone d'absorbance (UV, visible, IR...) à proximité d'un ou plusieurs centres chiraux : on peut mesurer un spectre de dichroïsme circulaire.



Spectre CD de (R)- et (S)-alpha pinène gazeux

- Longueur d'onde : 250 à 170 nm

Intérêt : par comparaison, peut permettre de déterminer la configuration absolue d'une molécule, même si elle comporte plusieurs centres asymétriques multiples.

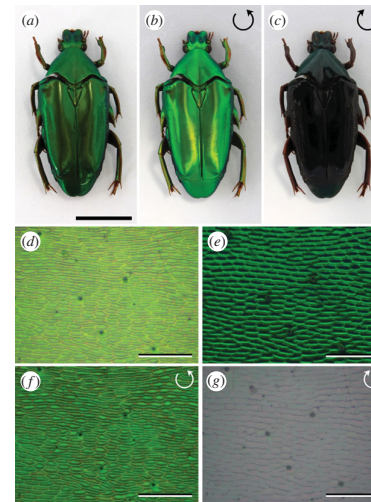


Figure 1. (a–c) Photographs of *C. smaragdina* capturing the beetle's appearance for the following configurations: (a) without an analysing filter, (b) through an LCP analyser and (c) through an RCP analyser. The photographs show that the beetle selectively reflects LCP light. (d–g) Optical

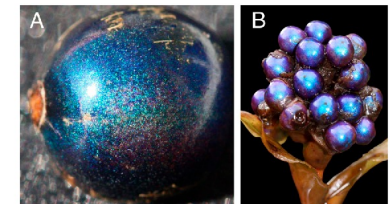
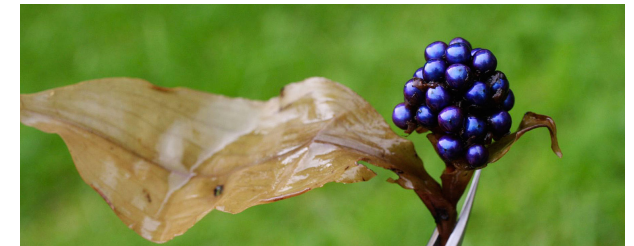
*Chalcotheca smaragdina*

Reflète quasi uniquement la lumière polarisée circulaire gauche.

Fibrilles de chitine  
organisées en  
lamelles orientées



Structure de  
Bouligand



*Pollia condensata*, Commelinaceae  
Afrique

Fibrilles de cellulose  
organisées en  
lamelles orientées

10.1098/rsfs.2016.0129  
10.1073/pnas.2111723118