

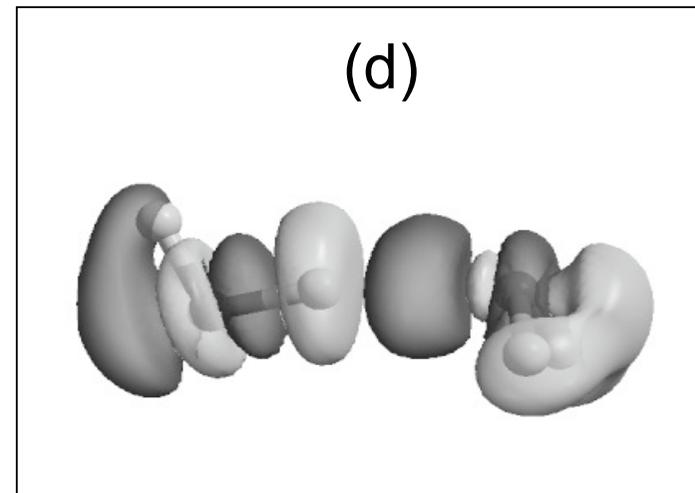
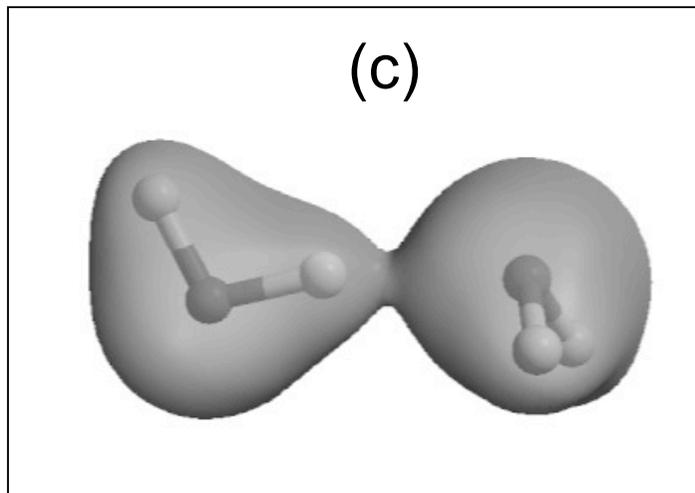
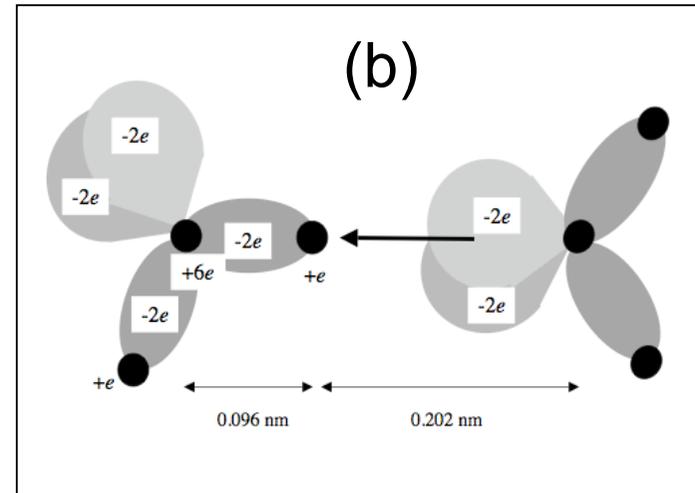
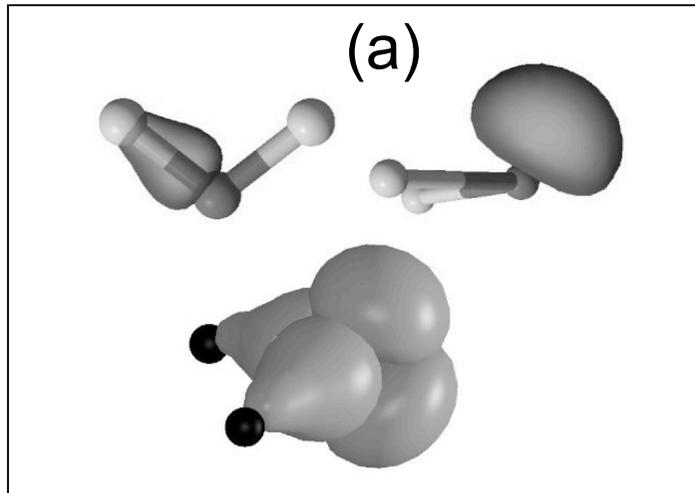
Des molécules hydrophobes dans l'eau

B. Cabane
PMMH, ESPCI, Paris
bcabane@pmmh.espci.fr

Je remercie pour leurs contributions:
D. Durand, B. Guillot, H. Lannibois-Drean,
C. Pascal, C. Poncet-Legrand, A. Vernhet,
R. Vuilleumier

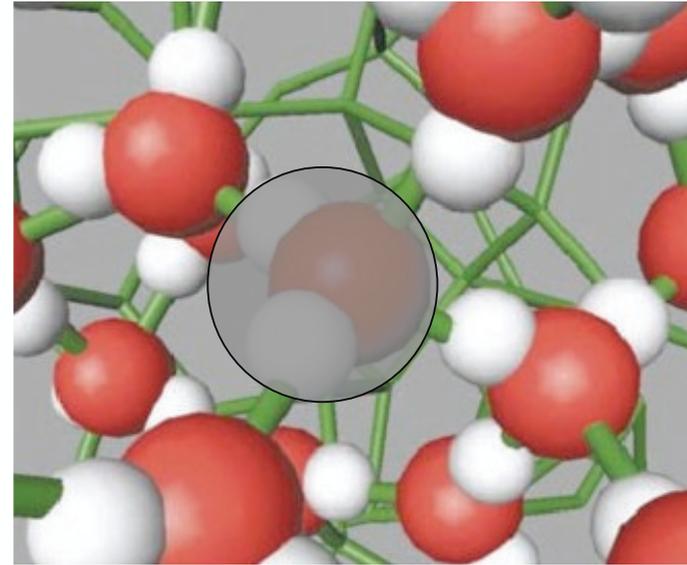
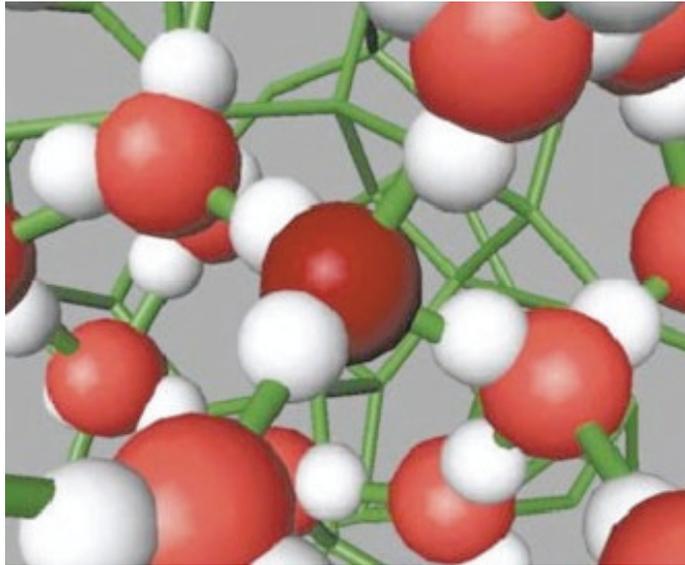
La molécule d'eau et le dimère

La molécule d'eau est petite, asymétrique, polaire, polarisable → liaisons hydrogène fortes



Orbitales électroniques de la molécule d'eau et du dimère par R. Vuilleumier

Le réseau de liaisons hydrogène



Comment insérer une molécule étrangère dans ce réseau?

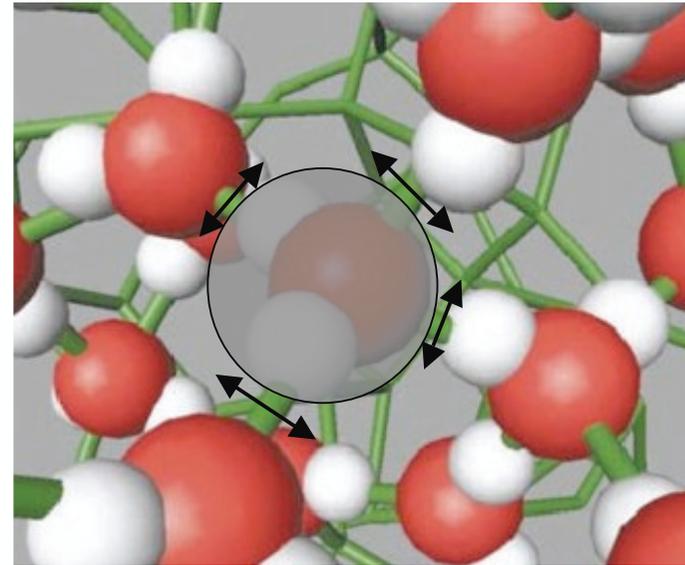
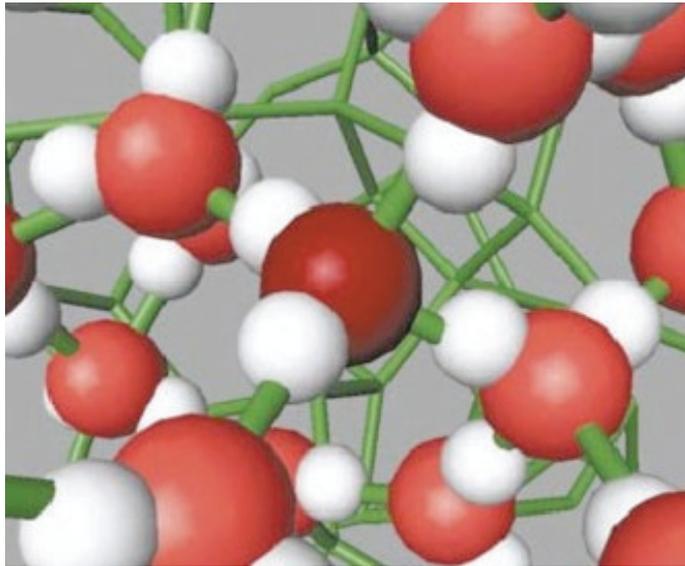
Molécules polaires, ions: participent au réseau de liaisons H → substitution OK

Molécules apolaires: O_2 , N_2 , NO, CO_2 , CH_4 , hydrocarbons, silicon oil

Ne participent pas → substitution impossible?

« water: love it or leave it »?

Le réseau de liaisons hydrogène



Comment insérer une petite molécule **apolaire** dans ce réseau?

Modèle de solution régulière:

Extraire 1 molécule d'eau, **perte de 4 liaisons H**

$$\Delta U_{\text{extraction}} = 32 \text{ kT}$$

Insérer le soluté

$$\Delta U_{\text{insertion}} = -2 \text{ kT}$$

Limite de solubilité:

$$X_{\text{max}} = 10^{-13} \text{ mole/mole , croît très vite avec T}$$

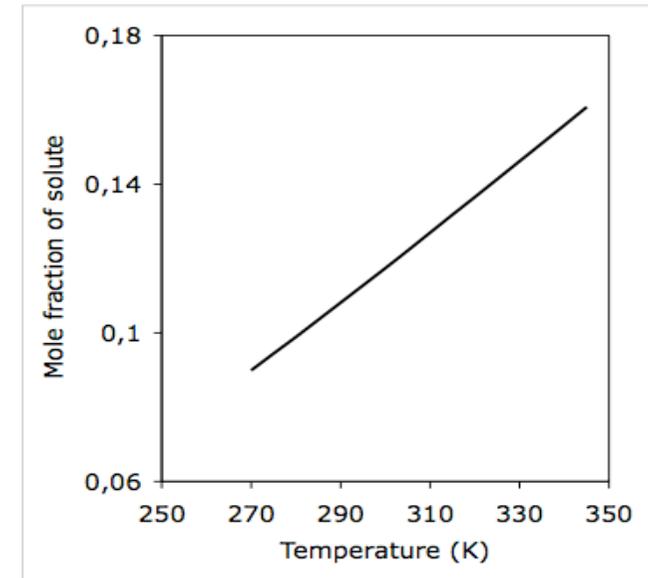
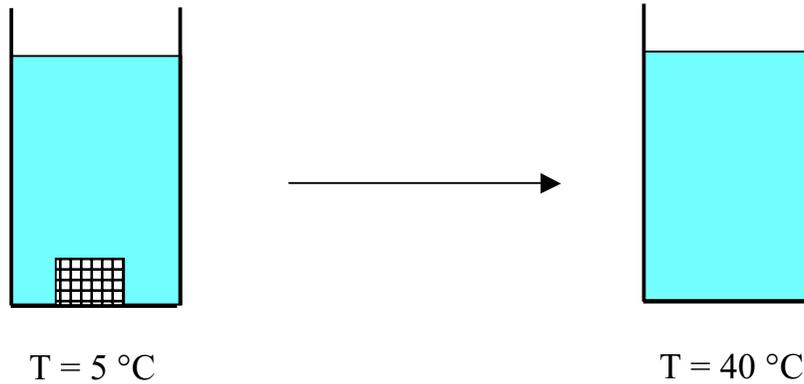
Toutes nos observations montrent que ce modèle est faux

O₂, N₂, NO, CO₂

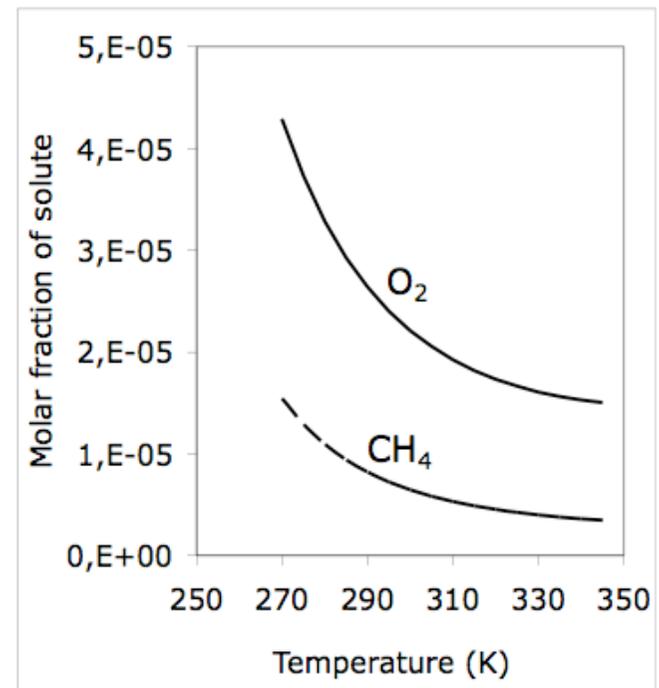
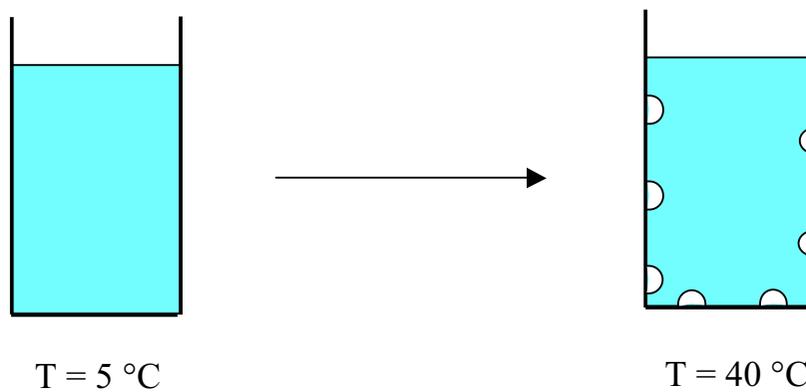
(poissons, plongeurs, neurotransmission, capture de CO₂ par les océans) ₄

Observations courantes

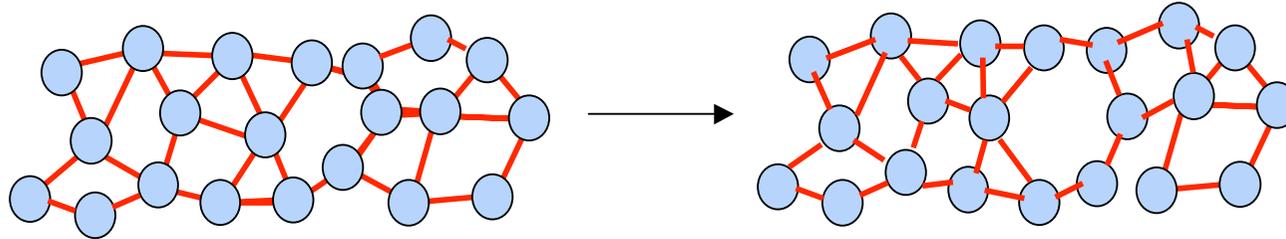
Sels dans l'eau (et solutés polaires)



Gaz dans l'eau (et solutés apolaires)



Un meilleur modèle de solubilisation



Chercher les cavités **spontanées** dans la structure de l'eau
Combien ça coûte d'y insérer un soluté?

$\Delta U_{\text{liaisons H}}$	(réorganisation liaisons H - faible car cavités spontanées)	☺
$\Delta U_{\text{insertion}}$	(insérer le soluté, modifier les interactions VdW)	😊
$\Delta S_{\text{cavité}}$	(molécules d'eau exclues de la cavité)	☹
$\Delta S_{\text{liaisons H}}$	(réorganisation liaisons H)	
	$= - \Delta U_{\text{H bonds}} / T$	

Coût total :

$$\Delta U = \Delta U_{\text{H bonds}} + \Delta U_{\text{insertion}}$$

$$\Delta S = \Delta S_{\text{cavity}} + \Delta U_{\text{H bonds}} / T$$

Compensation!!!

Bilan:

$$\Delta G = \Delta U_{\text{insertion}} - T \Delta S_{\text{cavité}}$$

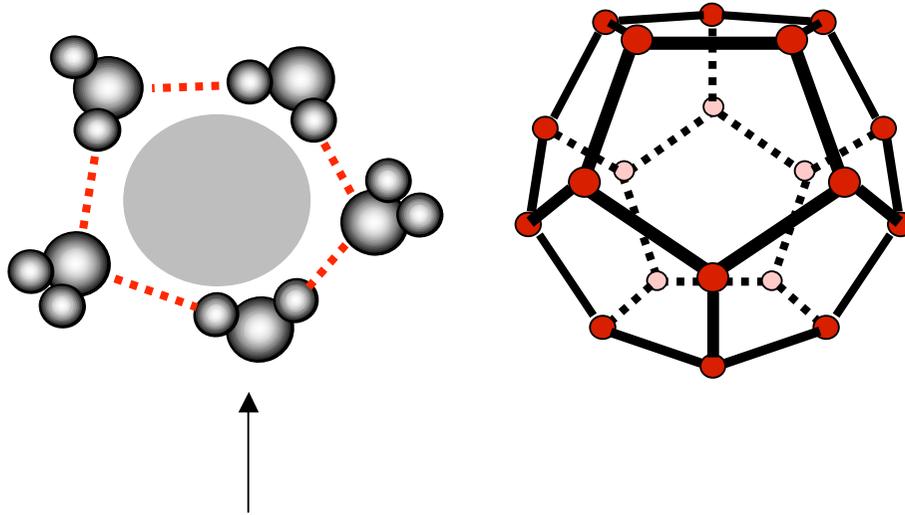
Cavité spontanée →

ΔG ne contient aucun terme du à la réorganisation des liaisons H!!!

Le seul coût important est $\Delta S_{\text{cavité}}$

Des cavités dans la structure de l'eau

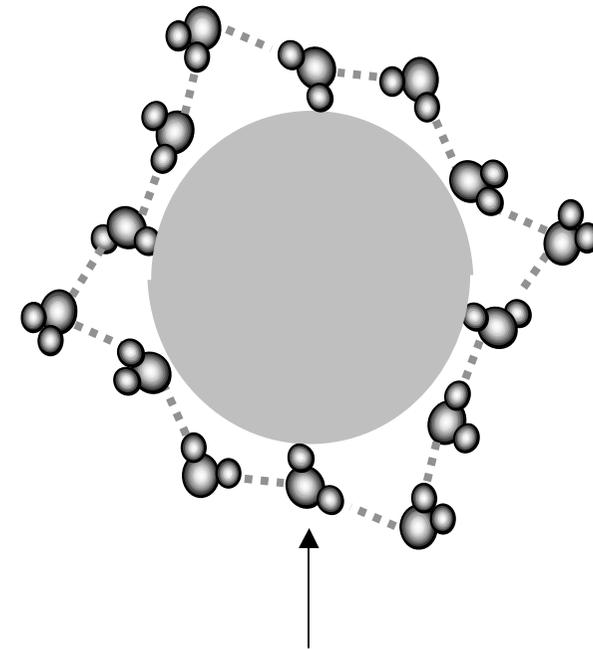
Petites cavités (≤ 0.5 nm)
(comme dans les hydrates de gaz)



Cage de liaisons H
Pas de liaisons perdues
Bilan énergétique favorable
Coût entropique = exclusion
des molécules d'eau

Solubilité OK

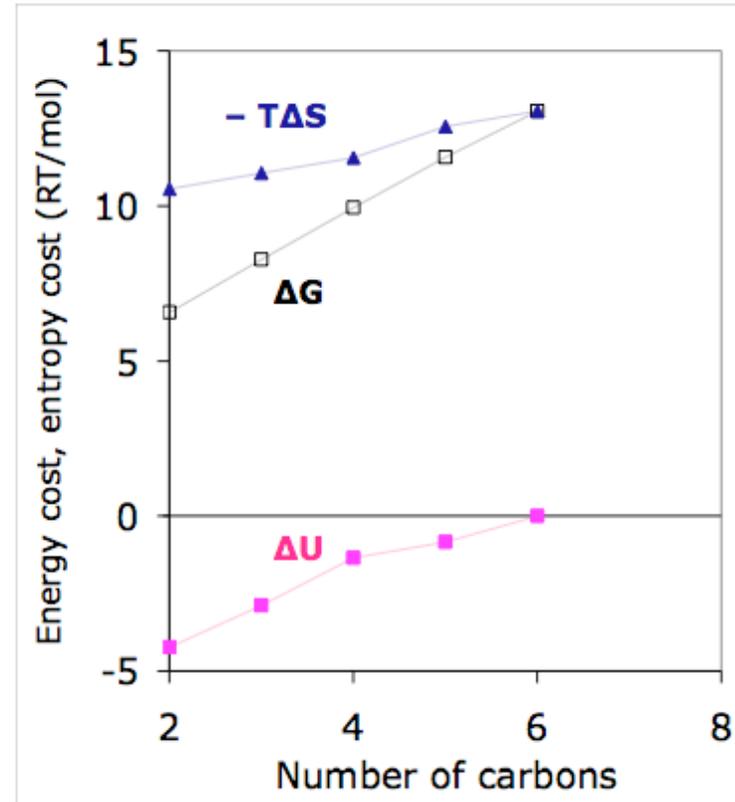
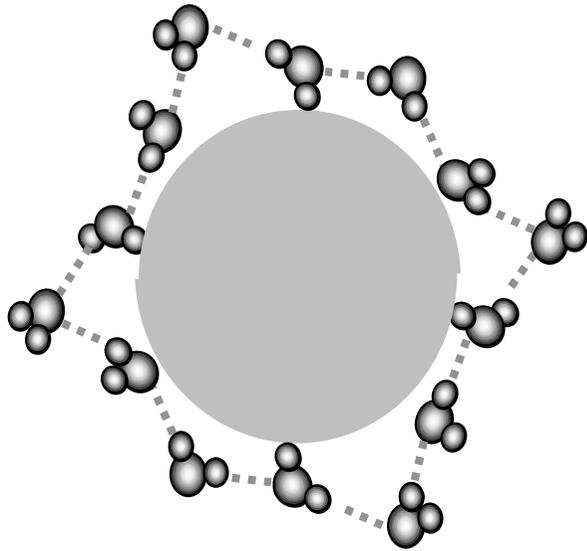
Grandes cavités



Les molécules d'eau ne peuvent pas
conserver toutes les liaisons H
Coût énergétique faible (liaisons perdues)
Coût entropique fort = exclusion des
molécules d'eau

Solubilité ???

Solubilité dans l'eau des grandes molécules hydrophobes



$\Delta U_{\text{insertion}}$ faible, moins favorable
 $\Delta S_{\text{cavité}}$ grand, croît avec le soluté

$\Delta G_{\text{transfer}} = 1.5 \text{ kT} / \text{CH}_2 \rightarrow > 20 \text{ kT}$
pour des grandes molécules ($> 12 \text{ CH}_2$)

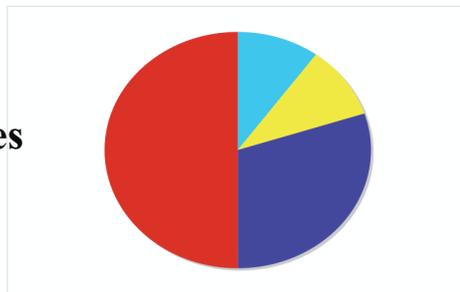
Solubilité dans l'eau \gg modèle des solutions régulières
mais néanmoins très faible (10^{-4} à 10^{-6} mole/mole)

Grandes molécules hydrophobes 1: médicaments

Classes de molécules selon leurs solubilités

1 Forte solubilité/eau Gde sol/membranes	2 Faible solubilité/eau Gde sol/membranes
3 Forte solubilité/eau Faible sol/membranes	4 Faible solubilité/eau Faible sol/membranes

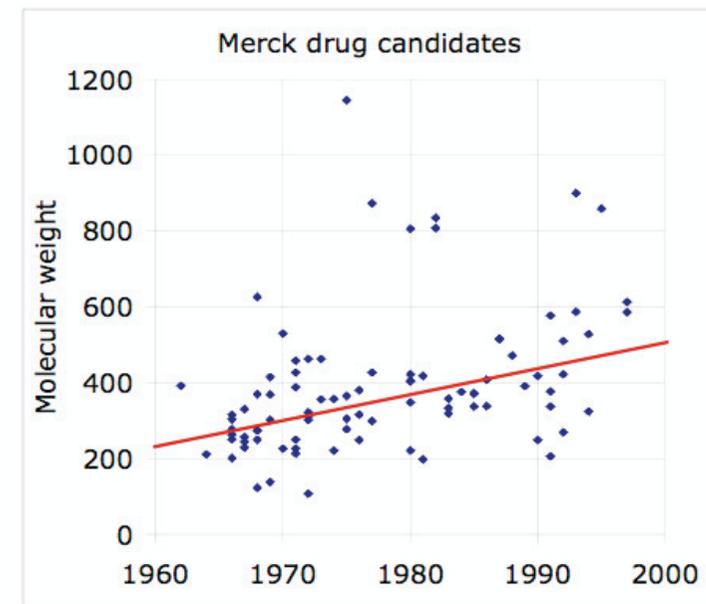
% des nouvelles molécules



Christopher A. Lipinski

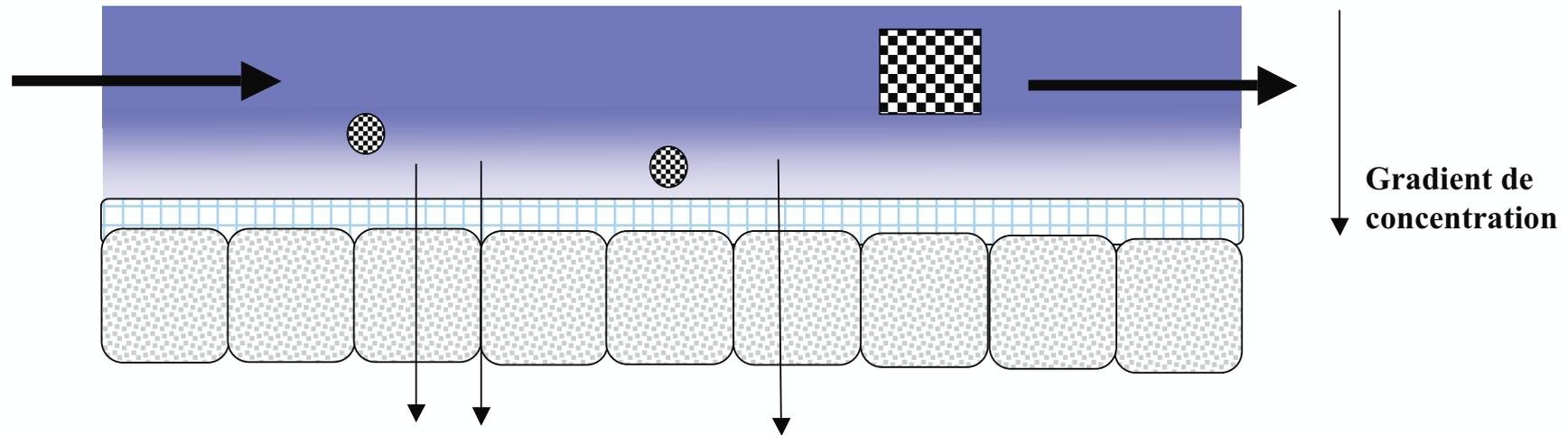
Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability

J. Pharmacological Toxicological Methods
44 (2000) 235



Demande de spécificité \rightarrow masse molaire élevée \rightarrow cristal, ΔG_{fusion}
 Groupes hydrophobes \rightarrow $\Delta S_{\text{cavité}}$ \rightarrow $\Delta G_{\text{transfert}}$
 $\Delta G_{\text{solubilisation}} = \Delta G_{\text{fusion}} + \Delta G_{\text{transfert}} \rightarrow$ solubilité très faible

Bio - disponibilité de grandes molécules hydrophobes



Cristaux: solubilité d'équilibre très faible (10^{-6} to 10^{-5} g/g)
Surface spécifique réduite → dissolution lente
⇒ dissolution presque nulle pendant le temps de transit

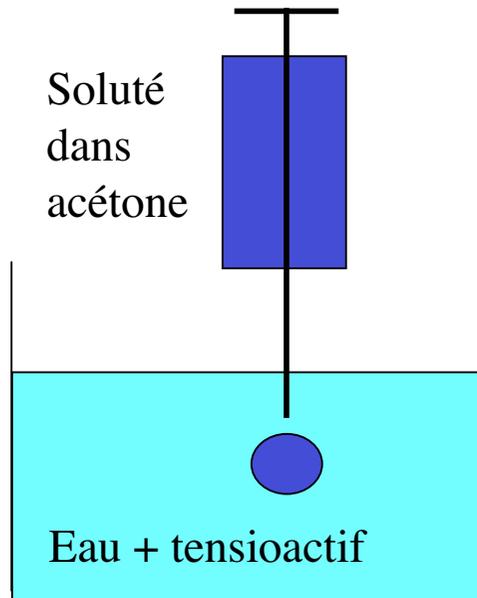
Particules amorphes: solubilité $\times 10$ (on évite le ΔG_{fusion})
Nanoparticules: surface spécifique très élevée ($100 \text{ m}^2/\text{g}$)
dissolution rapide s'il y a un gradient de concentration

Pouvons-nous disperser des molécules hydrophobes dans l'eau
à cette échelle et dans l'état amorphe?

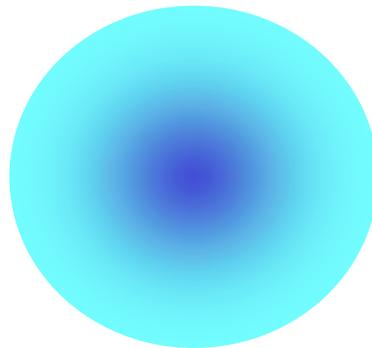
Pouvons-nous les conserver?

Nanoparticules amorphes par basculement de solvant

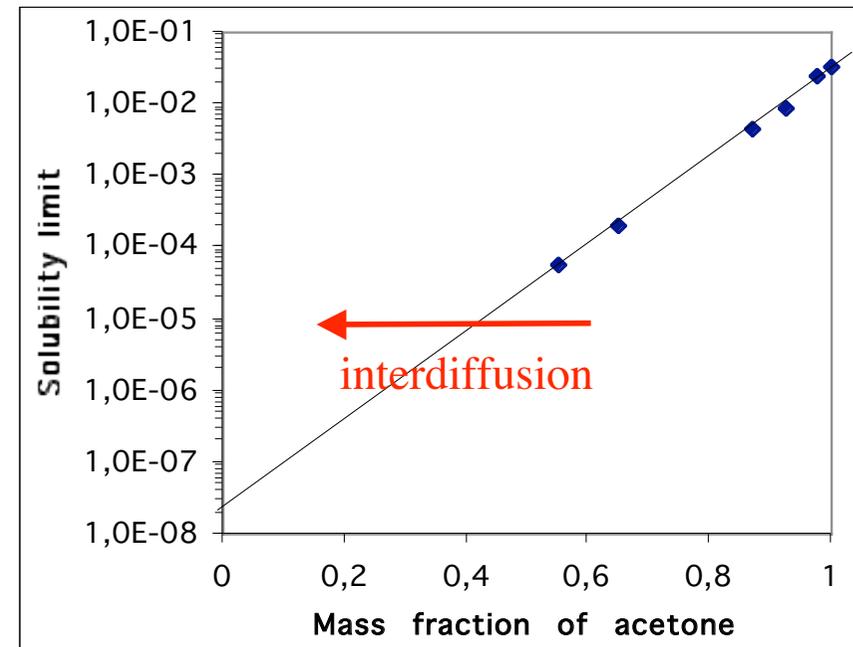
Dissolution dans un solvant miscible à l'eau



Interdiffusion eau-solvant



Les molécules de soluté Sont "abandonnées" dans l'eau



Interdiffusion eau - solvant → les molécules de soluté vont s'agréger

Taille, nature des particules?

→ On observe la précipitation par microscopie optique