

Spectroscopie Infra-Rouge

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie-Rennes

UE 8.3: Conception des composés d'intérêt thérapeutique



Introduction

✦ Schéma général d'une synthèse de composé :



Chimie s'intéresse aux transformations de la matière

⇒ **Visible au niveau macroscopique, par contre invisible au niveau microscopique (échelle atomique ou moléculaire)**



Spectroscopies (IR, Masse, RMN) sont les « yeux » du chimiste

Introduction

La spectroscopie infrarouge est un outil important pour caractériser et identifier des molécules organiques

- ✦ **Caractérisation: mise en évidence des groupes fonctionnels**
- ✦ **Identification: méthode couramment utilisée dans la Pharmacopée Européenne pour identifier un principe actif**

Il s'agit d'une méthode de caractérisation rapide et relativement sensible de la plupart des molécules.

Introduction

Spectroscopie d'absorption (Principe)

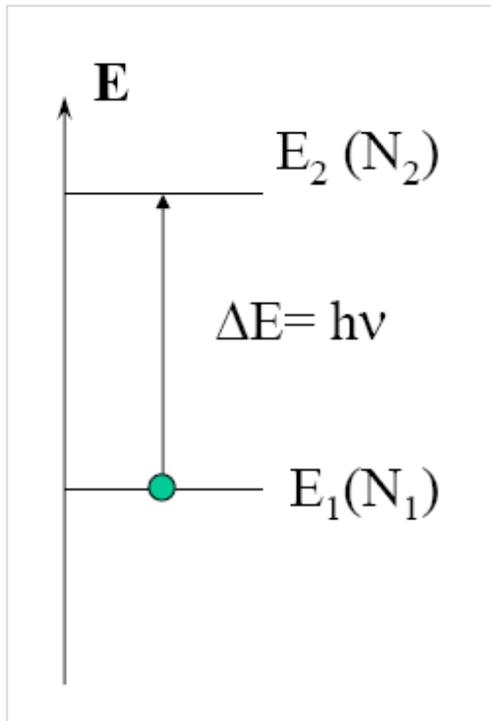


Interaction entre une onde électromagnétique et la matière

Relation de Planck

$$E = h\nu = hc/\lambda = hc\bar{\nu}$$

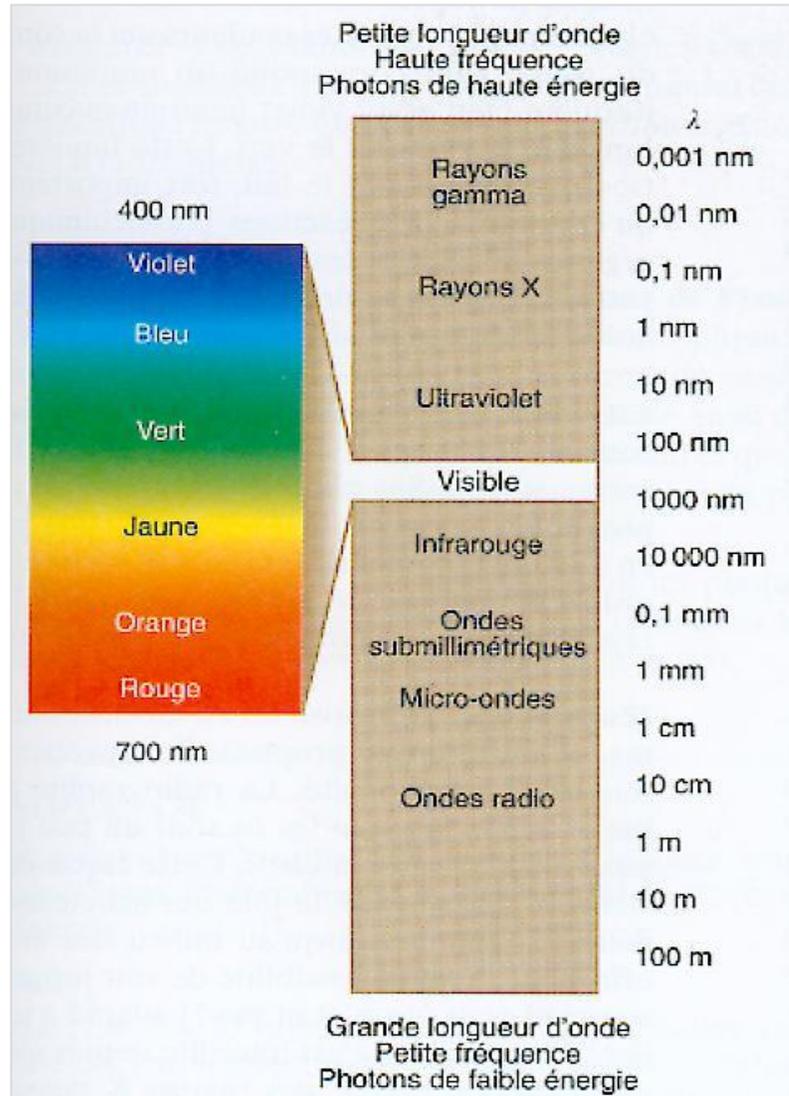
← Nombre d'onde



Exemple de niveaux d'énergies

- électronique (atome, molécule)
- vibration
- rotation
- spin électronique,
- spin nucléaire (RMN)

Introduction



Noyau

Mössbauer



Electrons internes

Atomique



Electrons de valence

UV



Vibrations

IR



Rotation



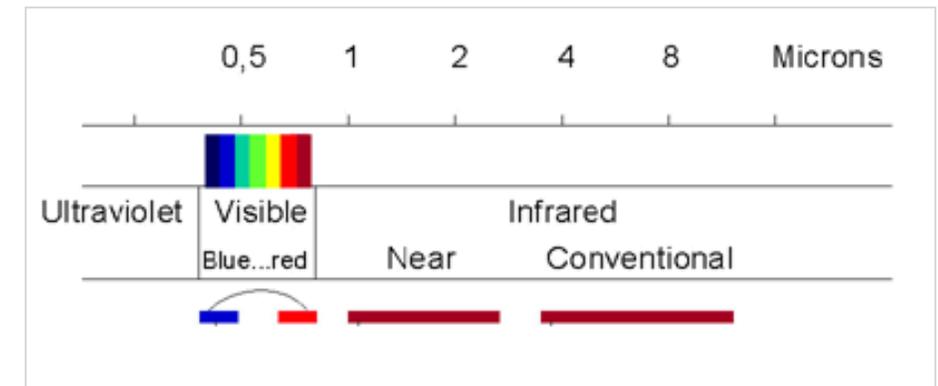
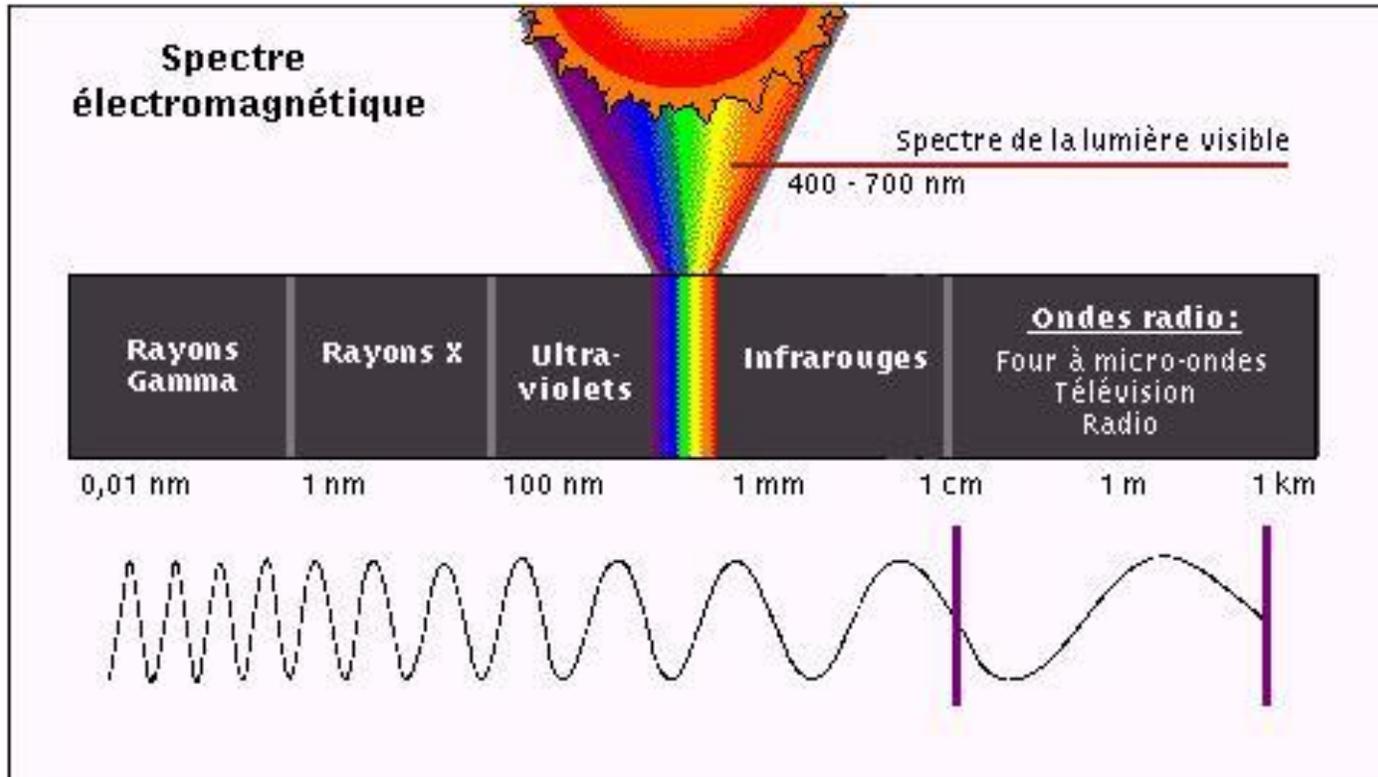
Spin: électron

RPE

noyau

RMN

Introduction



Proche IR: 0,78-2,5 μm

IR moyen: 2,5-50 μm

IR lointain: 50 μm -1 mm

Dans la majorité des applications, les OE absorbées se situent dans l'IR moyen:

2,5-25 μm

4000-400 cm^{-1}

I- Caractéristiques générales de l'IR

- ✓ **Spectroscopie d'absorption (UV, RMN, RPE...)**
 - ❖ Cette technique repose sur la mesure de la diminution de l'intensité du rayonnement IR qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde.
 - ❖ L'OEM (radiation infrarouge) absorbée par un échantillon en tant qu'énergie de **vibration moléculaire**.
 - ❖ Méthode d'identification structurale (mise en évidence de la présence de groupes fonctionnels) non destructive.
- ✓ **Technique vérifie la loi de Beer-Lambert** : quand une OEM est absorbée par un échantillon, l'intensité de l'onde absorbée est proportionnelle à l'épaisseur de l'échantillon, au nombre de molécules absorbantes par unité de volume et à un coefficient propre à l'échantillon ⇒ méthode d'analyse quantitative.

$$\text{Log}_{10} I_0/I = \epsilon.l.c/M \quad \text{ou} \quad I/I_0 = 10^{-\epsilon.l.c/M}$$



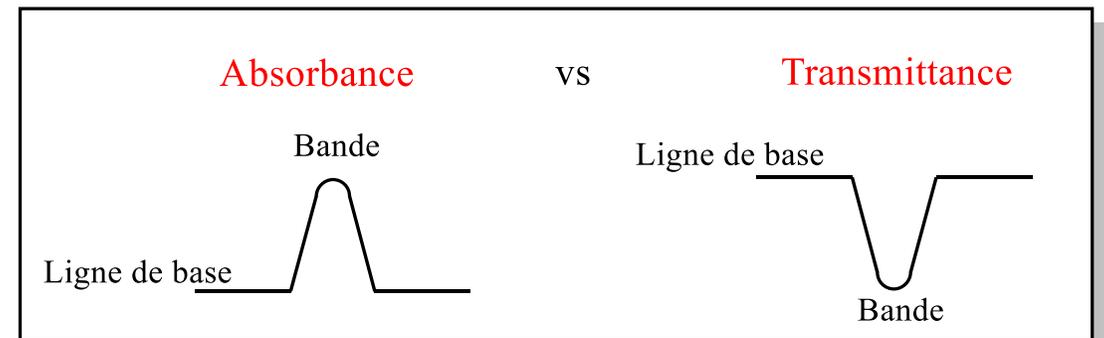
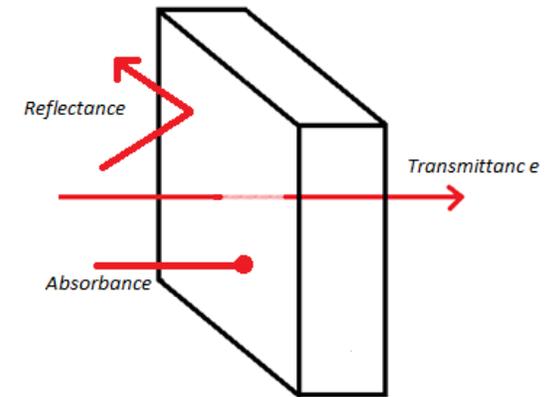
$$\text{Transmittance : } T = I/I_0$$

$$\text{D.O ou Absorbance: } A = \text{Log}_{10} I_0/I$$

I- Caractéristiques générales de l'IR

Différentes façons de mesurer l'interaction onde/matière:

- ✓ La **transmittance** mesure le rapport entre l'intensité du rayonnement transmis et l'intensité incidente.
- ✓ L'**absorbance** (ou densité optique) mesure la capacité du milieu à absorber la lumière qui le traverse;
- ✓ La **réflectance** mesure la proportion de lumière réfléchiée par la surface du matériau.



I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Compréhension du phénomène

- ❖ **Chaque liaison d'une molécule vibre en permanence à une fréquence qui dépend:**
 - du type d'atomes de la liaison
 - du type de liaison

- ❖ **Seules les vibrations qui font varier le moment dipolaire de la molécule absorbent les radiations infrarouges ⇒ toutes les molécules qui n'ont pas de moment dipolaire permanent ne peuvent pas absorber dans l'infrarouge**

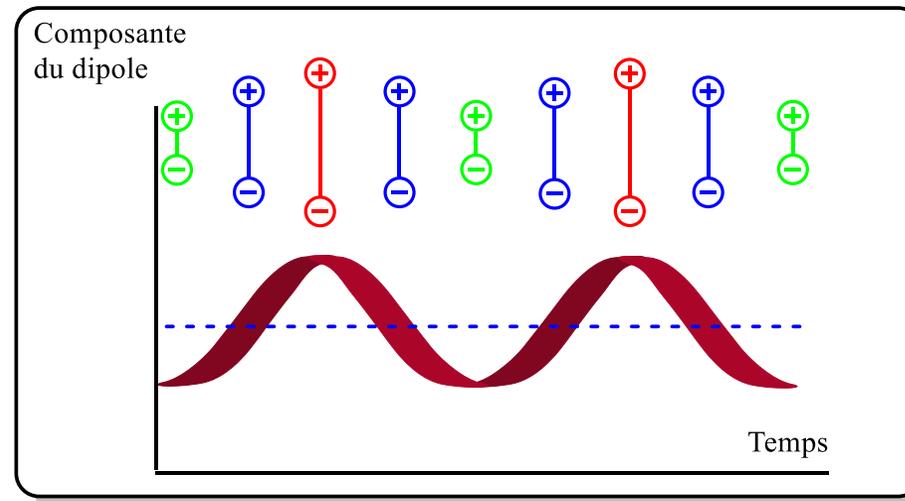
I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Compréhension du phénomène

Origine de l'absorption de la lumière:

- ❖ Atomes au sein des liaisons animés d'un mouvement de vibration les uns / autres \Rightarrow s'ils sont différents, ils forment un dipôle électrique oscillant à cette même fréquence

Exemple: molécule de HCl



- ❖ Si l'oscillation du champ électrique de la lumière est en phase avec un des modes de vibration de la molécule, cette molécule peut absorber la lumière.

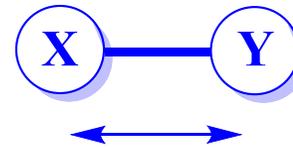
I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Modes de vibrations moléculaires

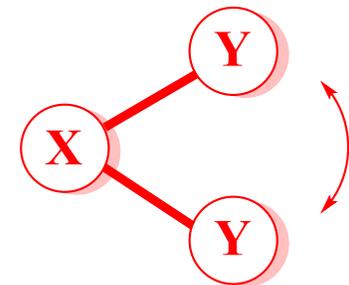
Lorsque une molécule absorbe une onde IR (absorption d'énergie), l'amplitude des vibrations des liaisons moléculaires augmente, le retour à l'état normal libère de la chaleur.

Plusieurs modes de vibrations sont possibles pour un groupe d'atomes donné. A chacun correspond une fréquence caractéristique et donc une bande d'absorption.

Deux principaux modes de vibrations moléculaires:



Elongation
(variation de la distance interatomique)



Déformation angulaire
(variation de l'angle entre 2 liens adjacents)

I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Modes de vibrations moléculaires

Vibrations d'élongation: mouvement des atomes le long de l'axe de liaison. Ces vibrations se situent dans la région du spectre allant de 4000 à 1000 cm^{-1} .

Vibration symétrique

ou

antisymétrique



$$\bar{\nu} = 2850 \text{ cm}^{-1}$$

$$\bar{\nu} = 3652 \text{ cm}^{-1}$$

$$\bar{\nu} = 2930 \text{ cm}^{-1}$$

$$\bar{\nu} = 3756 \text{ cm}^{-1}$$

Conservation
de la symétrie
moléculaire

Les 2 atomes d'hydrogène se rapprochent et s'éloignent de l'atome central en concordance de phase

Les 2 atomes d'hydrogène se rapprochent et s'éloignent de l'atome central en discordance de phase

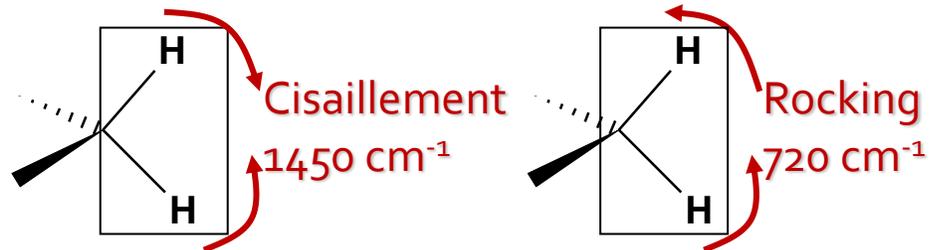
Perte d'un ou plusieurs éléments de symétrie moléculaire \Rightarrow demande plus d'énergie

I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Modes de vibrations moléculaires

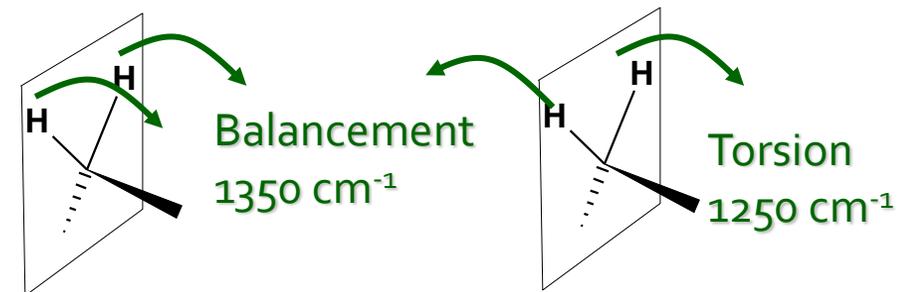
Vibrations de déformation: mouvement des atomes en dehors de l'axe de liaison. Ces vibrations se situent dans la région du spectre allant de 1500 à 400 cm^{-1} (empreinte digitale).

Déformations dans le plan



ou

perpendiculaire au plan

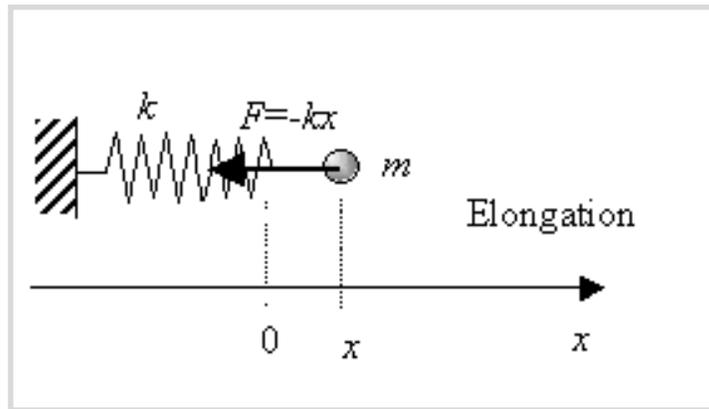


- Les vibrations de déformations sont d'intensité plus faible que celles des vibrations de valence;
- Elles sont nombreuses et beaucoup plus sensibles à l'environnement car elles ont besoin pour se produire d'un volume plus important et risquent donc d'être entravées par la présence d'atomes voisins;
- Elles sont souvent difficiles à attribuer.

I- Caractéristiques générales de l'IR

- ✓ **Modèle mécanique d'une vibration d'élongation dans une molécule diatomique**

Approche: l'oscillateur harmonique classique

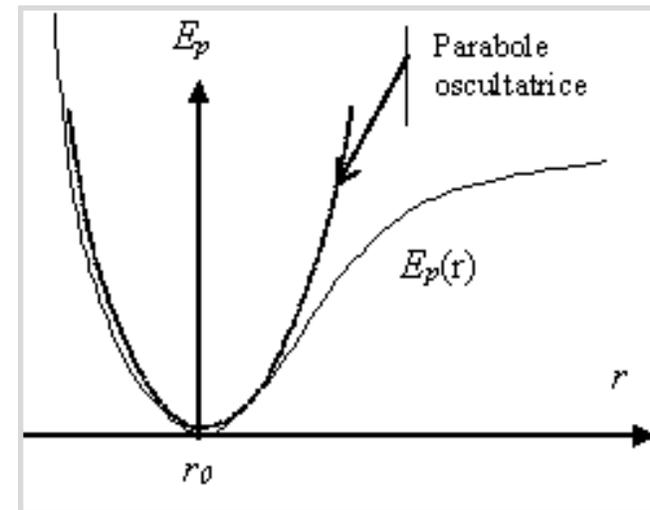


Fréquence de vibration (loi de Hooke) :

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$$

Energie potentielle d'un oscillateur:

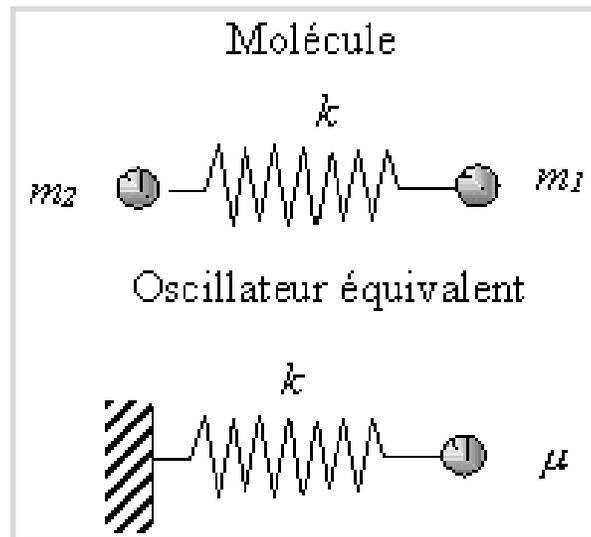
$$\Delta E_p = -F\Delta x \quad \Rightarrow \quad E_p = \frac{1}{2} kx^2$$



I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Modèle mécanique d'une vibration d'élongation dans une molécule diatomique

Approche: l'oscillateur harmonique classique



$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

k : constante de force

μ : masse réduite $\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

ν : en cm^{-1}

k : en Dyne. cm^{-1} ou N.kg^{-1}

μ : en kg

c : en cm.s^{-1}

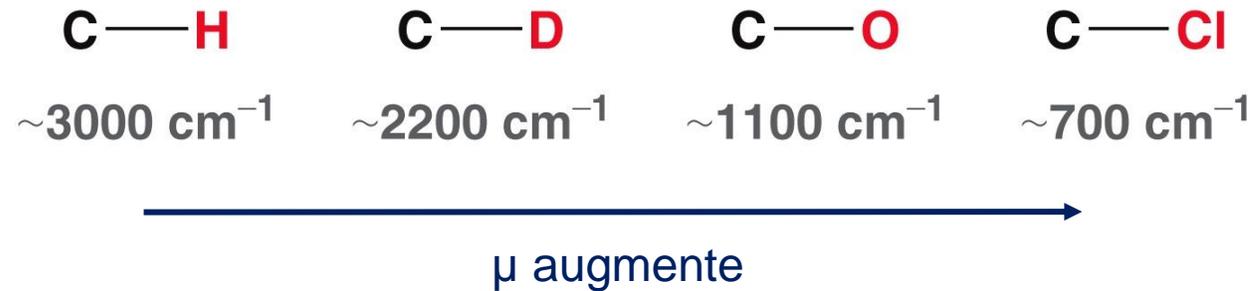
Fréquence de vibration dépend de :

- la masse des atomes
- la force du lien

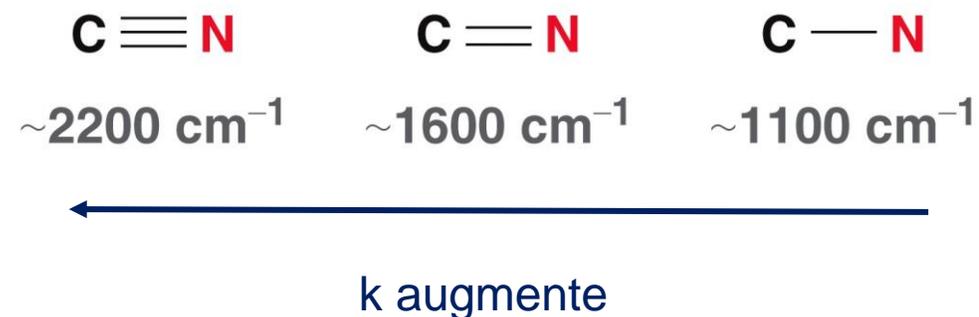
I- Caractéristiques générales de l'IR

✦ **Variation de la fréquence en fonction de la masse:**

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

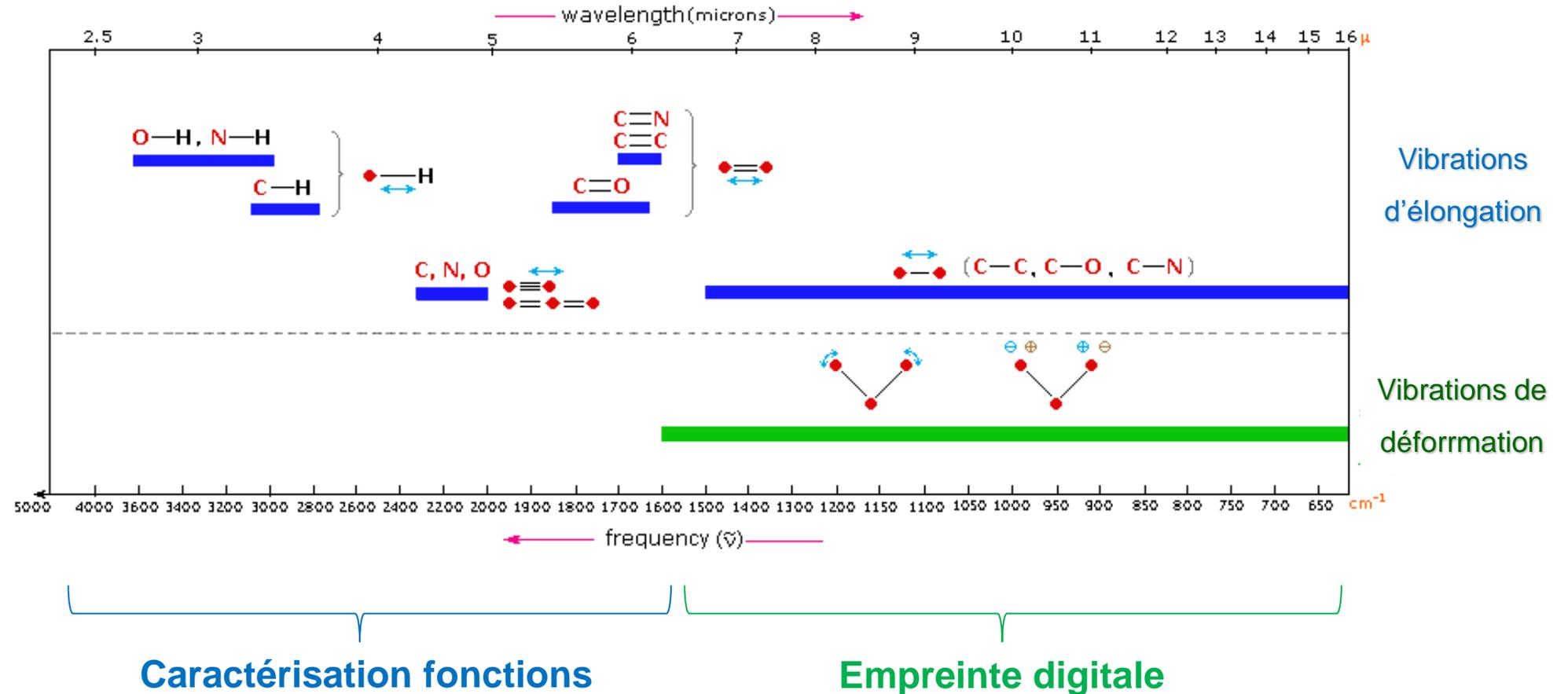


✦ **Variation de la fréquence en fonction de la force du lien:**



I- Caractéristiques générales de l'IR

✓ Modes de vibrations moléculaires

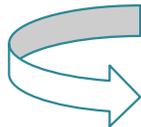


I- Caractéristiques générales de l'IR

Le couplage des vibrations

L'énergie d'une vibration et donc la longueur d'onde d'absorption peut être influencée par d'autres oscillateurs dans la molécule

⇒ Ces effets de couplage sont à l'origine de **l'unicité de chaque spectre d'absorption IR**; cette propriété est d'une importance capitale dans l'identification d'un composé donné



Méthode d'identification de la **Pharmacopée Eur.**

II- Analyse de spectre

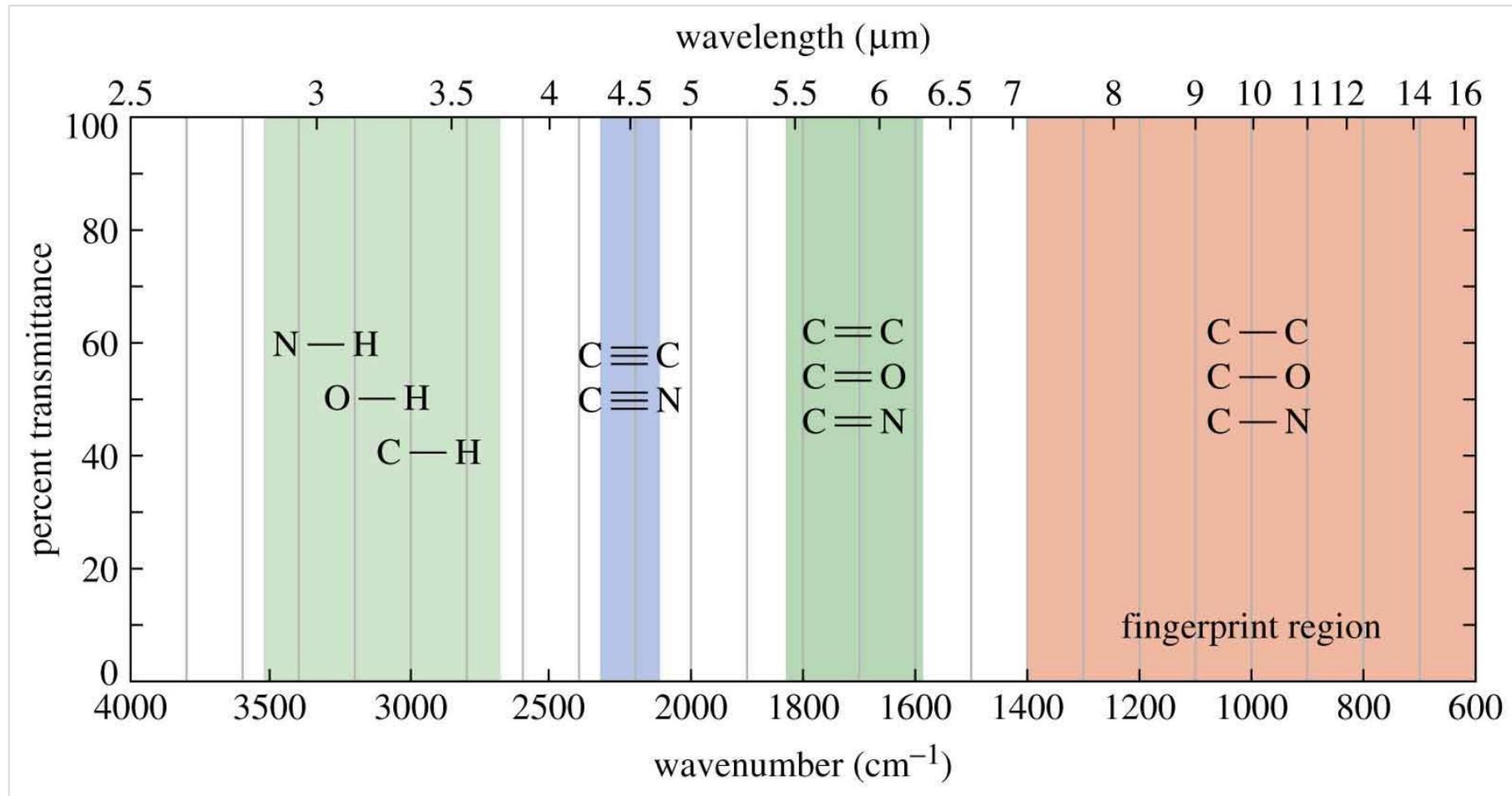
On peut diviser le spectre en deux sections:

- Section de droite (<1500cm⁻¹) « empreinte digitale »

→ si deux spectres sont identiques dans cette section du spectre, vous pouvez conclure avec certitude qu'il s'agit du même composé

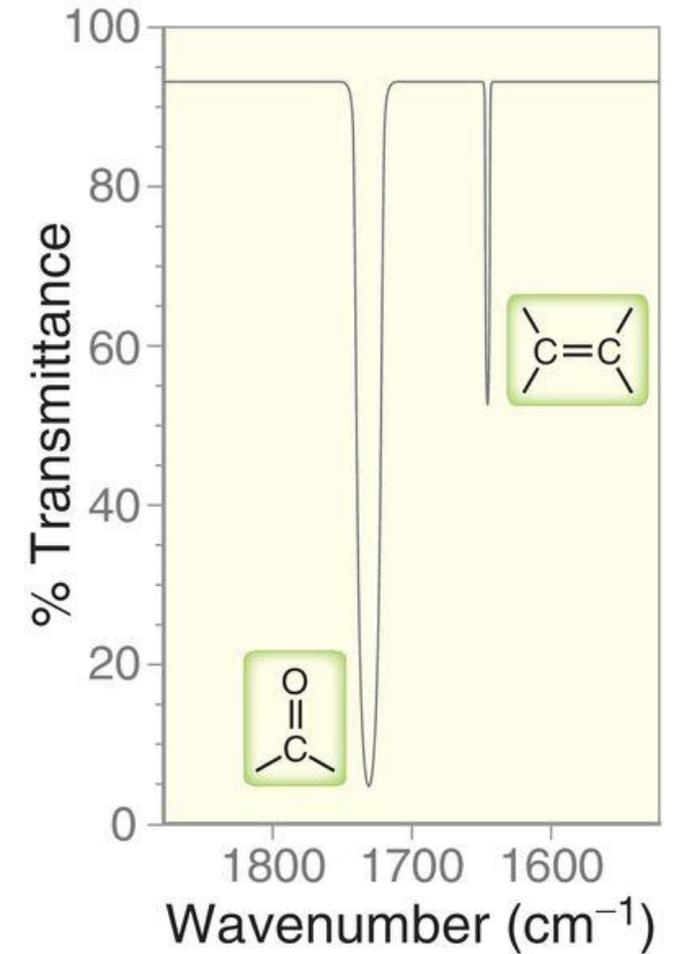
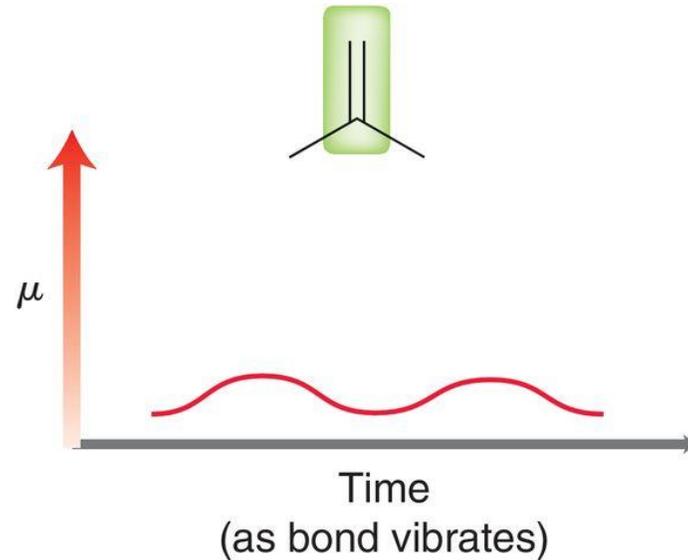
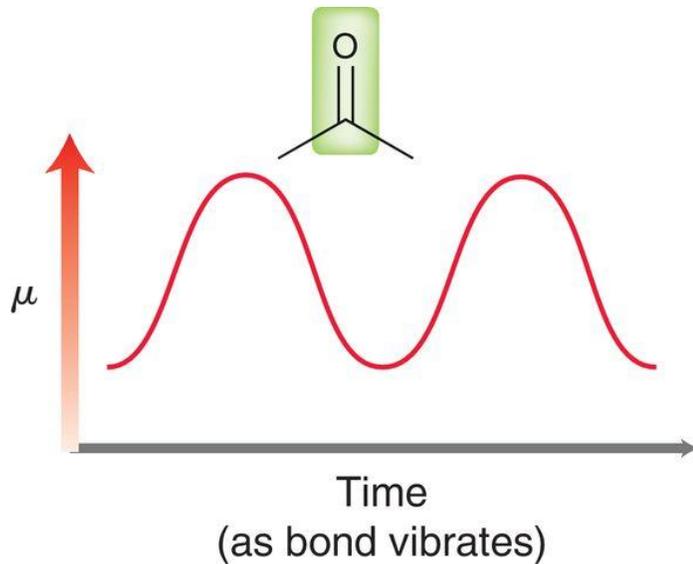
- Section de gauche (>1500cm⁻¹) caractéristique des groupes fonctionnels

II- Analyse de spectre



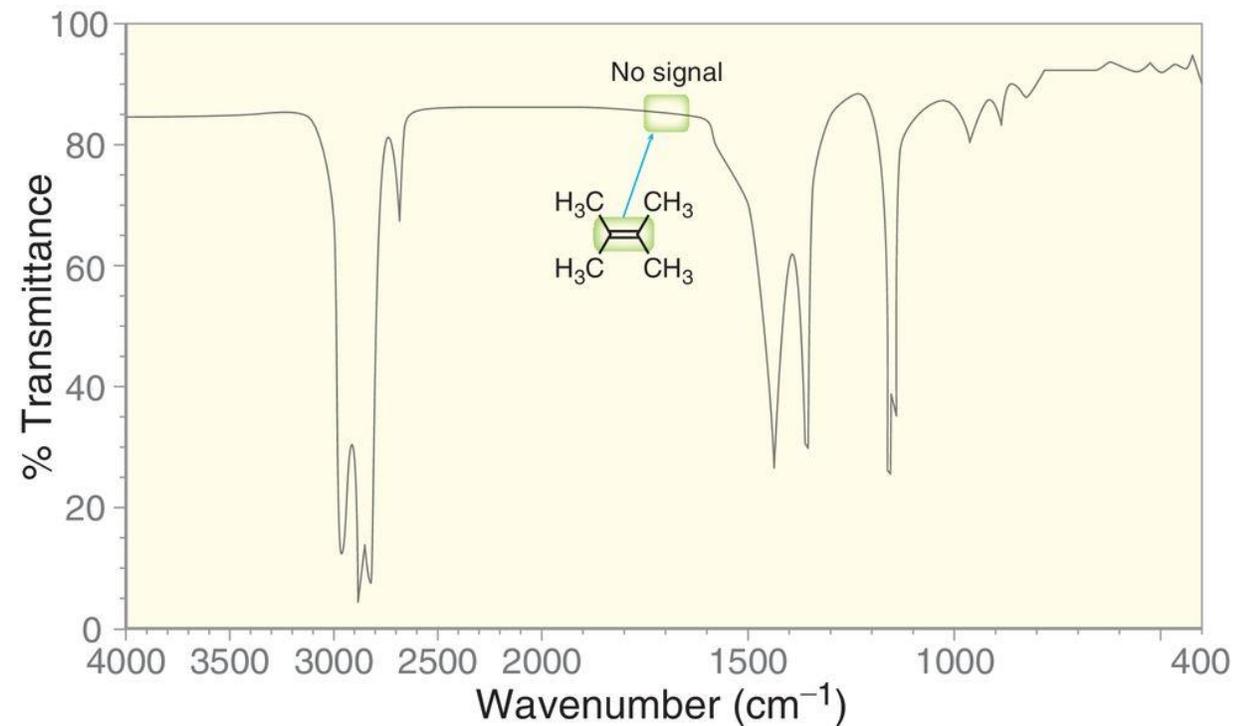
II- Analyse de spectre

Plus une liaison est polarisée, plus l'intensité de son signal IR sera fort



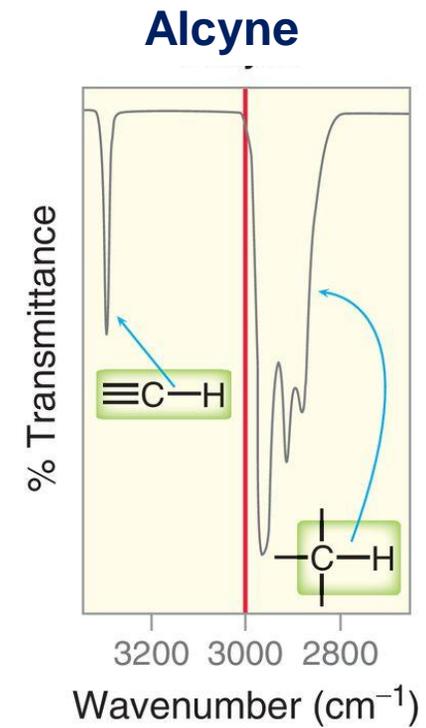
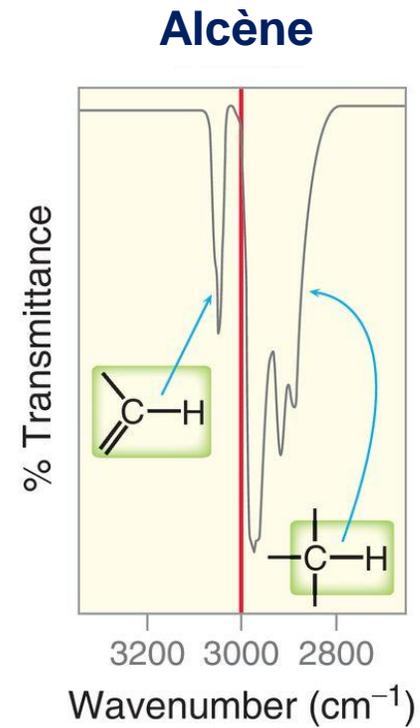
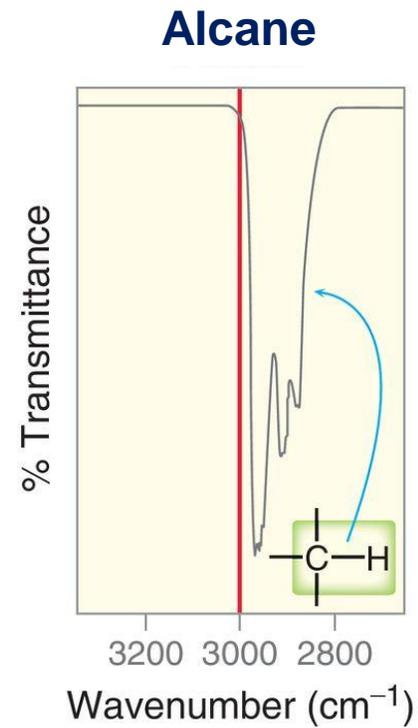
II- Analyse de spectre

Plus une liaison est polarisée, plus l'intensité de son signal IR sera fort



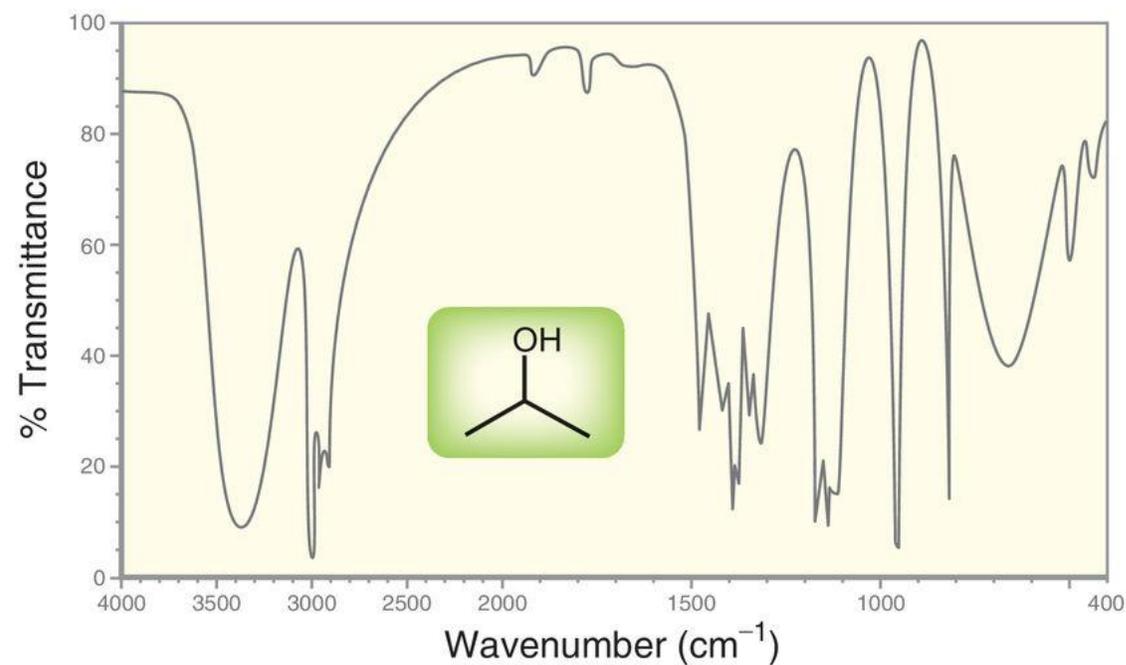
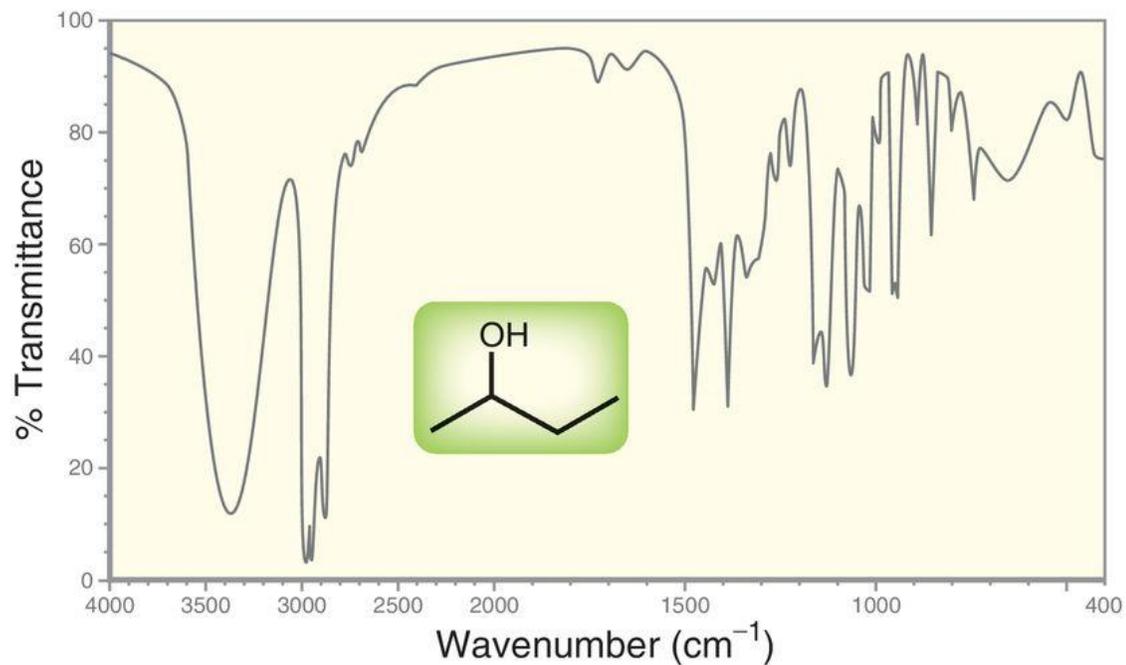
II- Analyse de spectre

Bandes CH



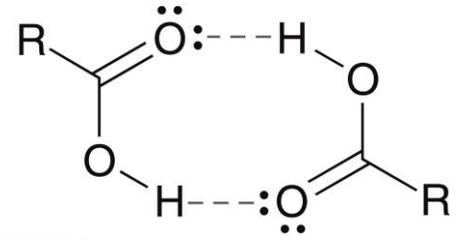
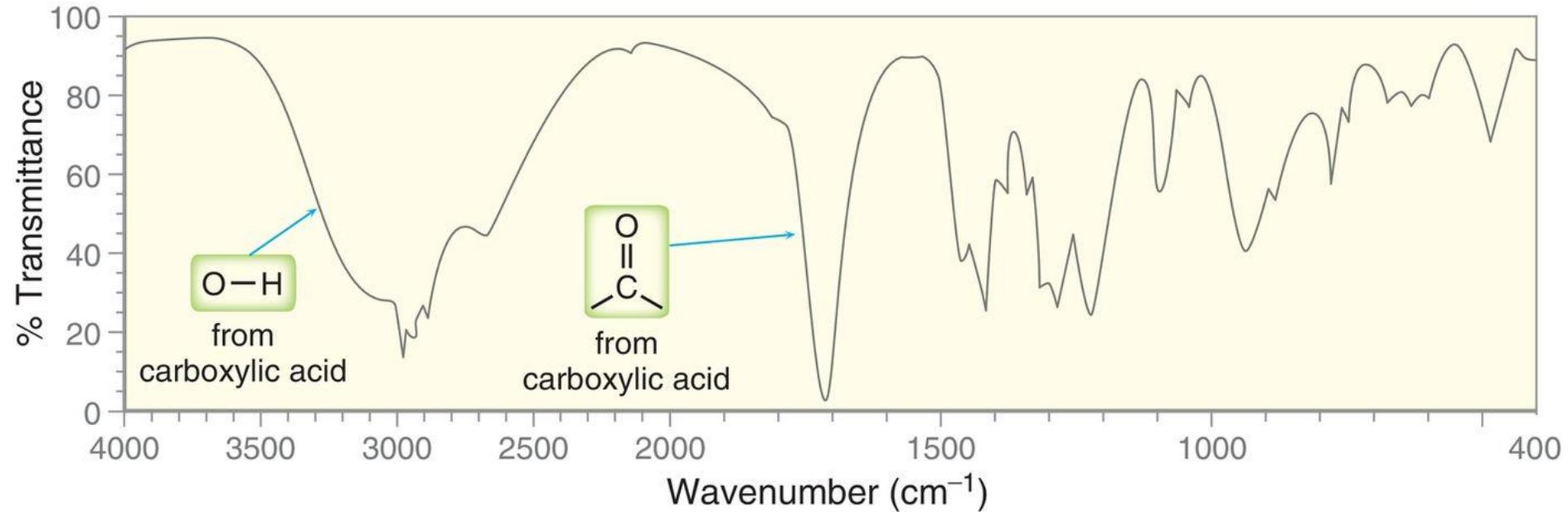
II- Analyse de spectre

Fonction alcool



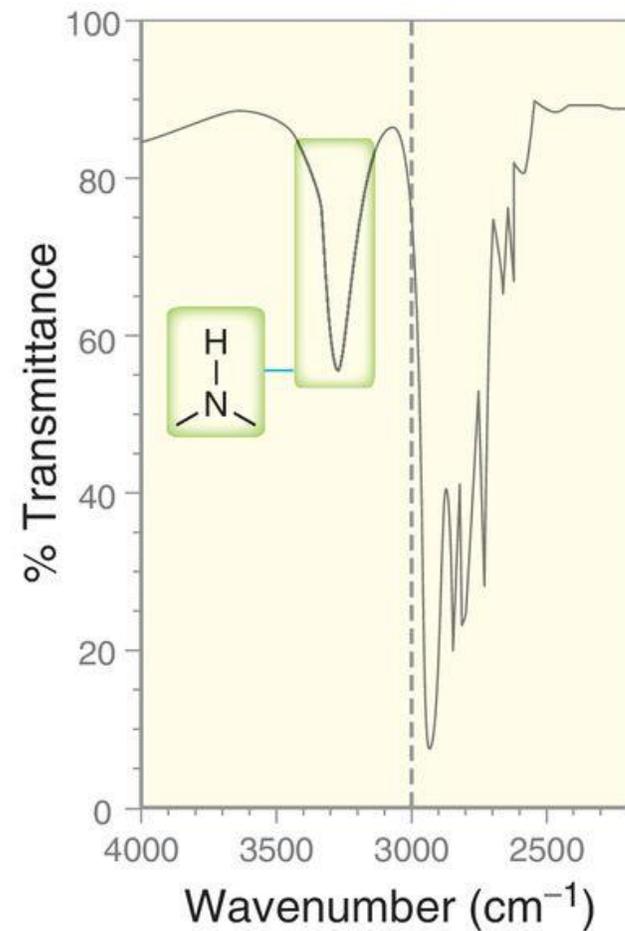
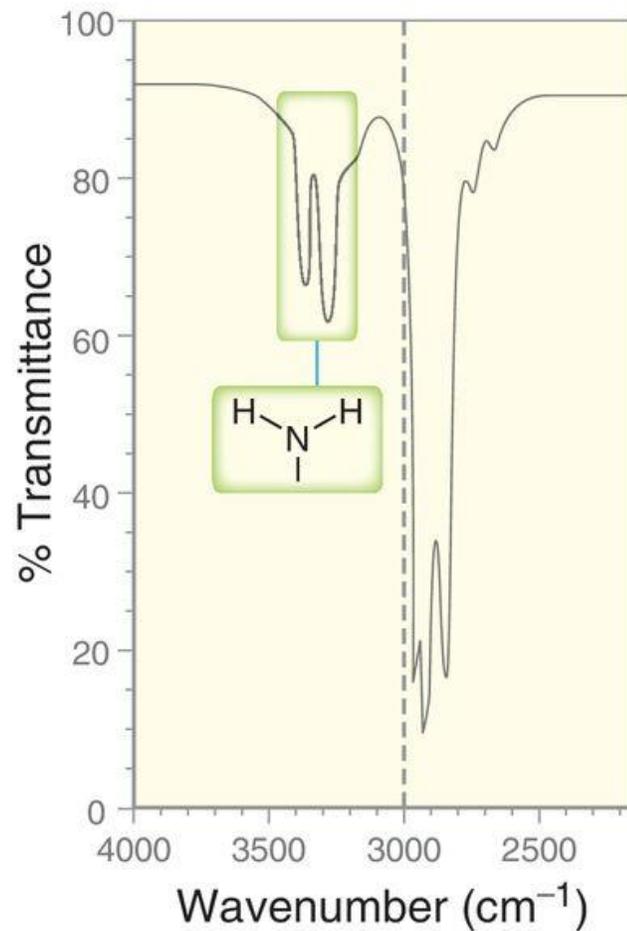
II- Analyse de spectre

Fonction acide carboxylique:



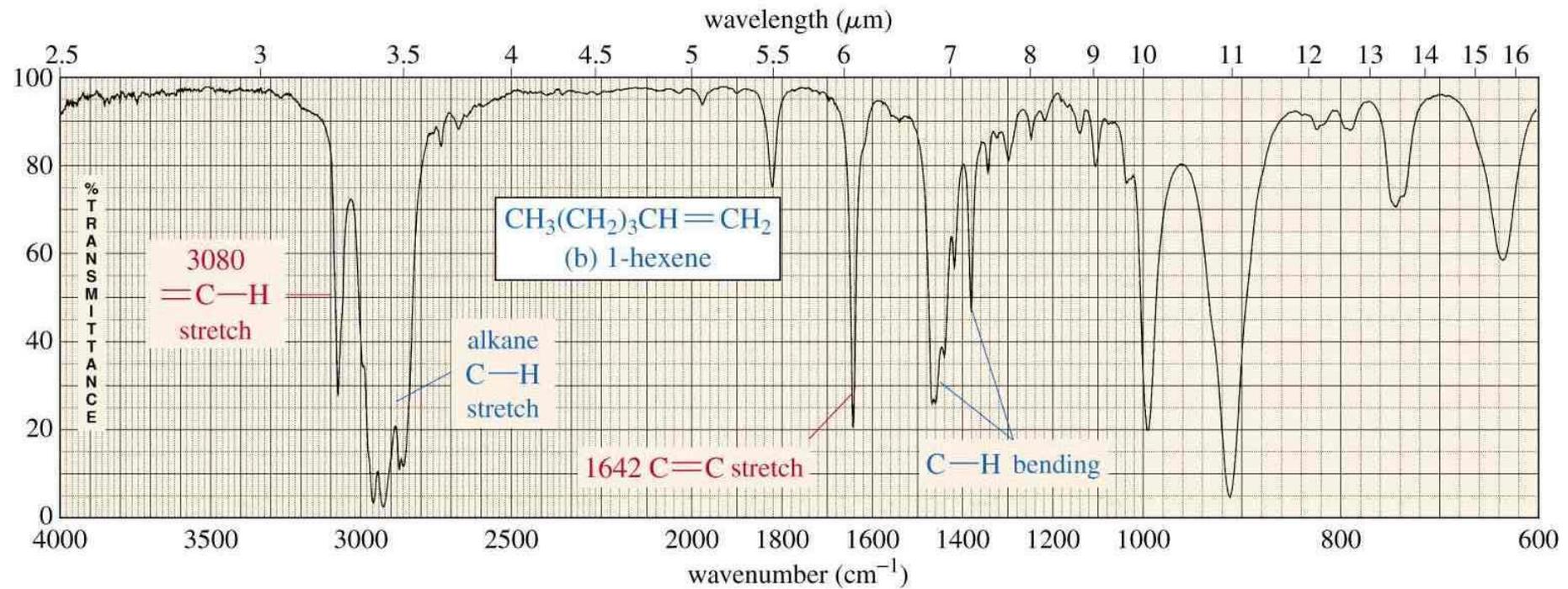
II- Analyse de spectre

Fonctions amines:



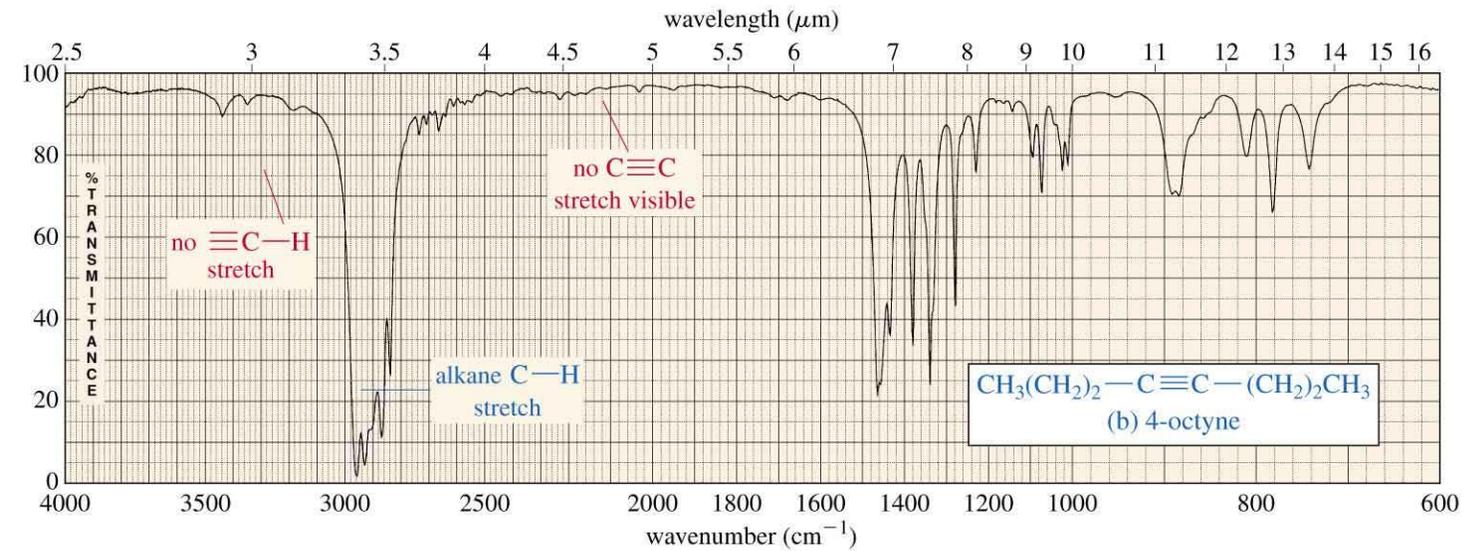
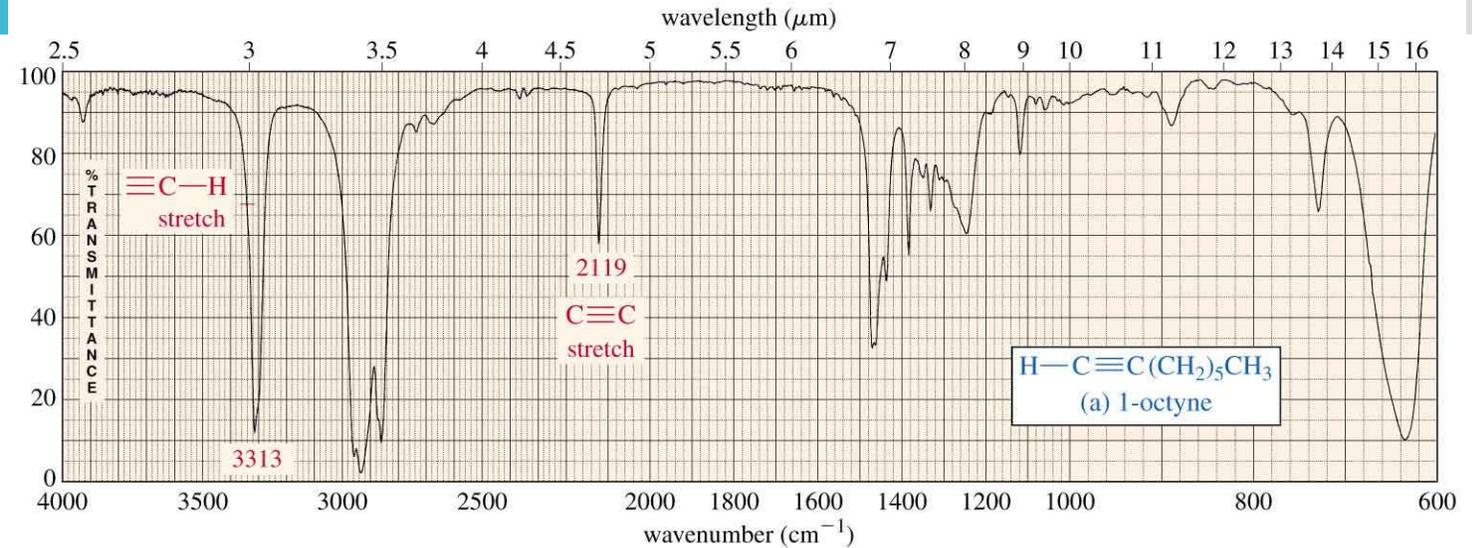
II- Analyse de spectre

Fonction alcène:



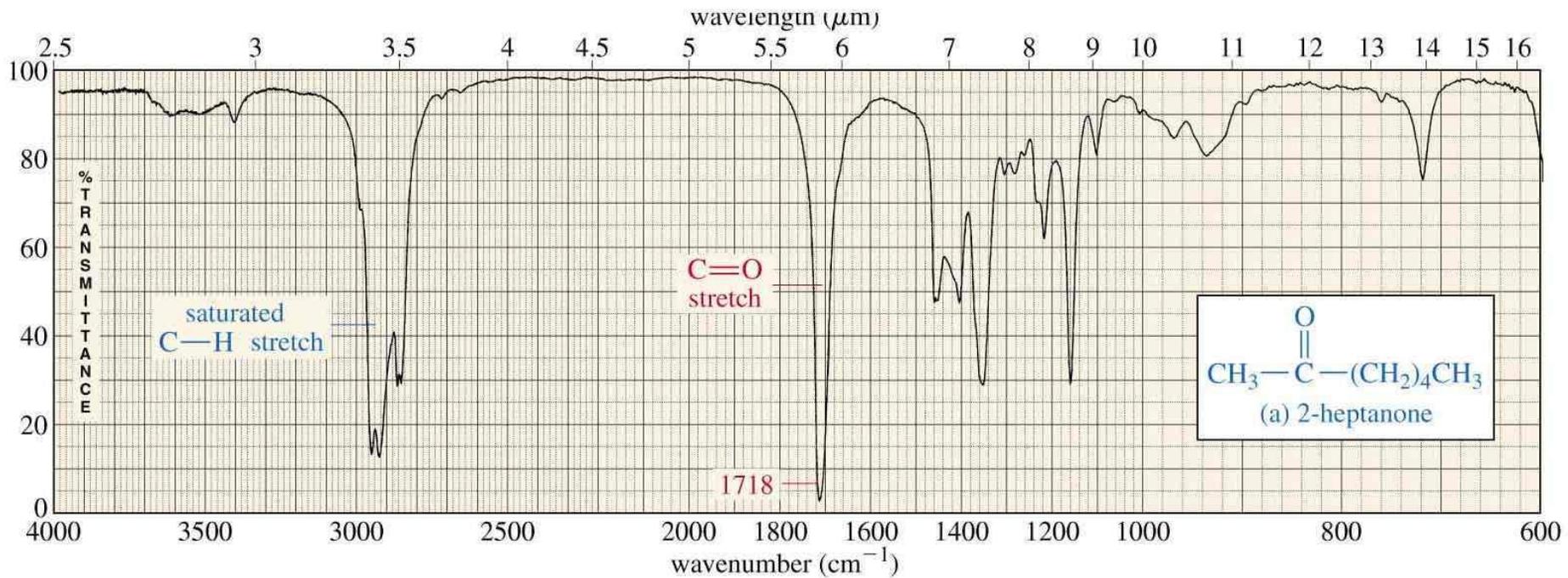
II- Analyse de spectre

Fonction alcyne:



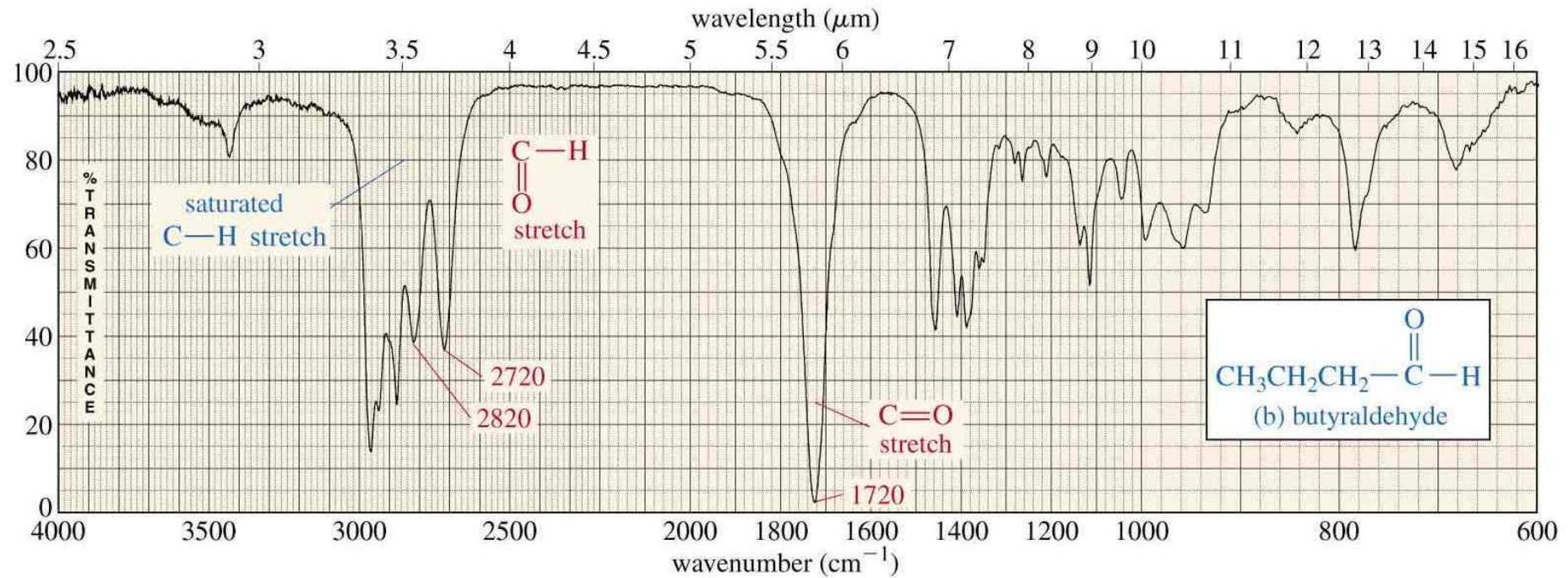
II- Analyse de spectre

Fonction cétone:



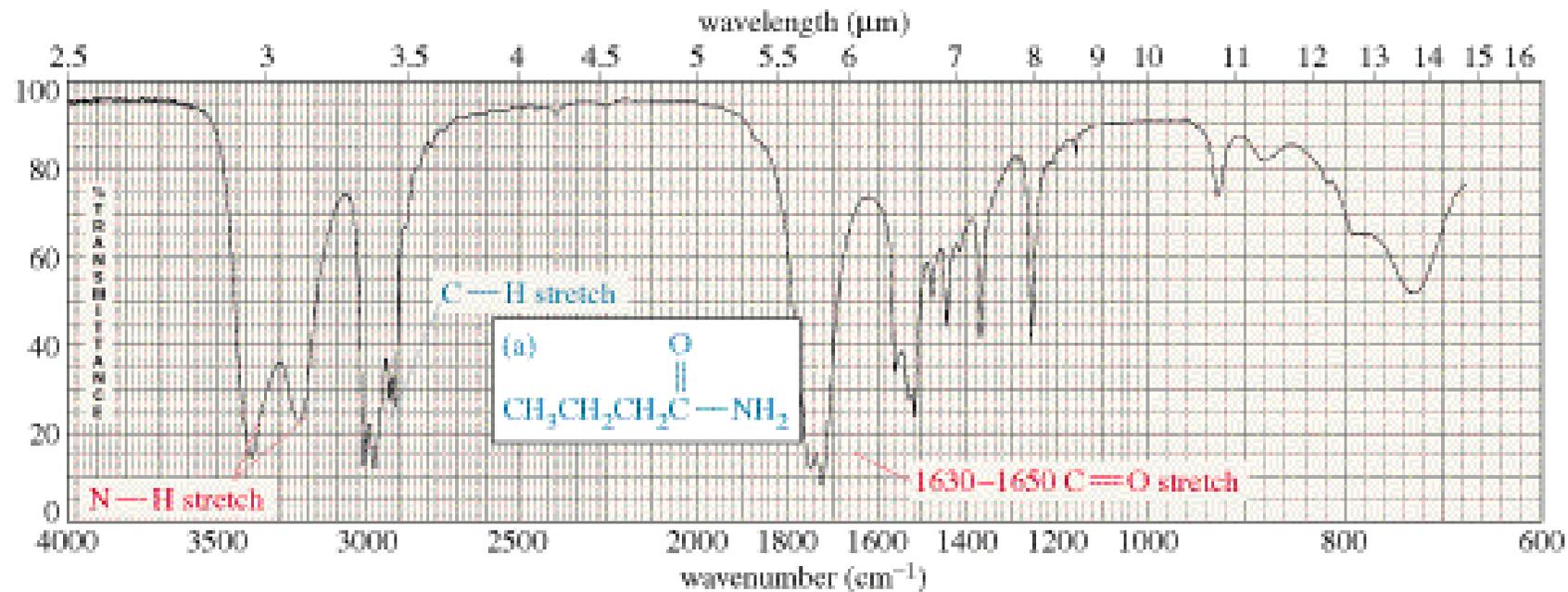
II- Analyse de spectre

Fonction aldéhyde:



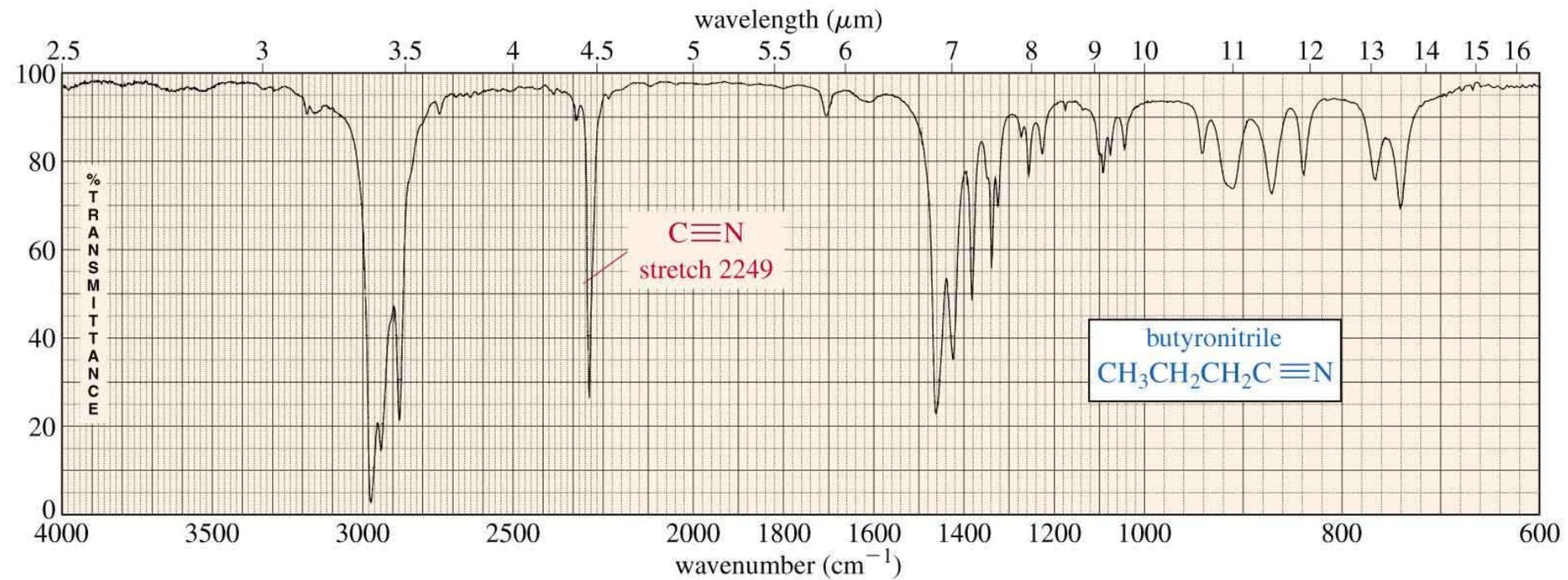
II- Analyse de spectre

Fonction amide:

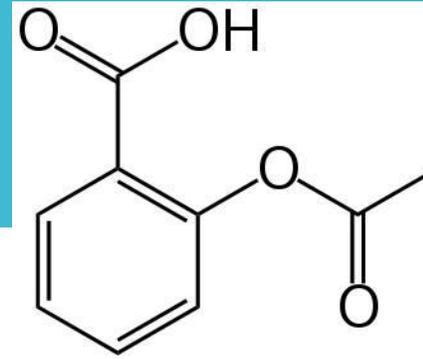


II- Analyse de spectre

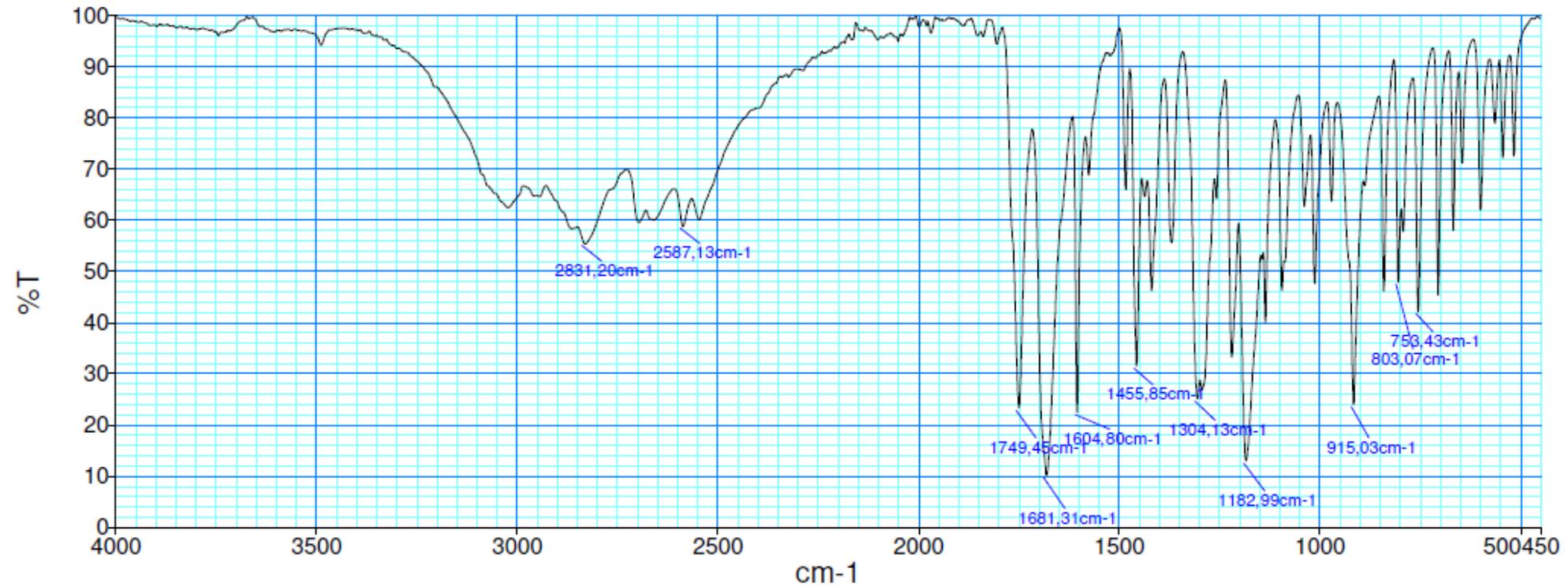
Fonction nitrile:



II- Analyse de spectre

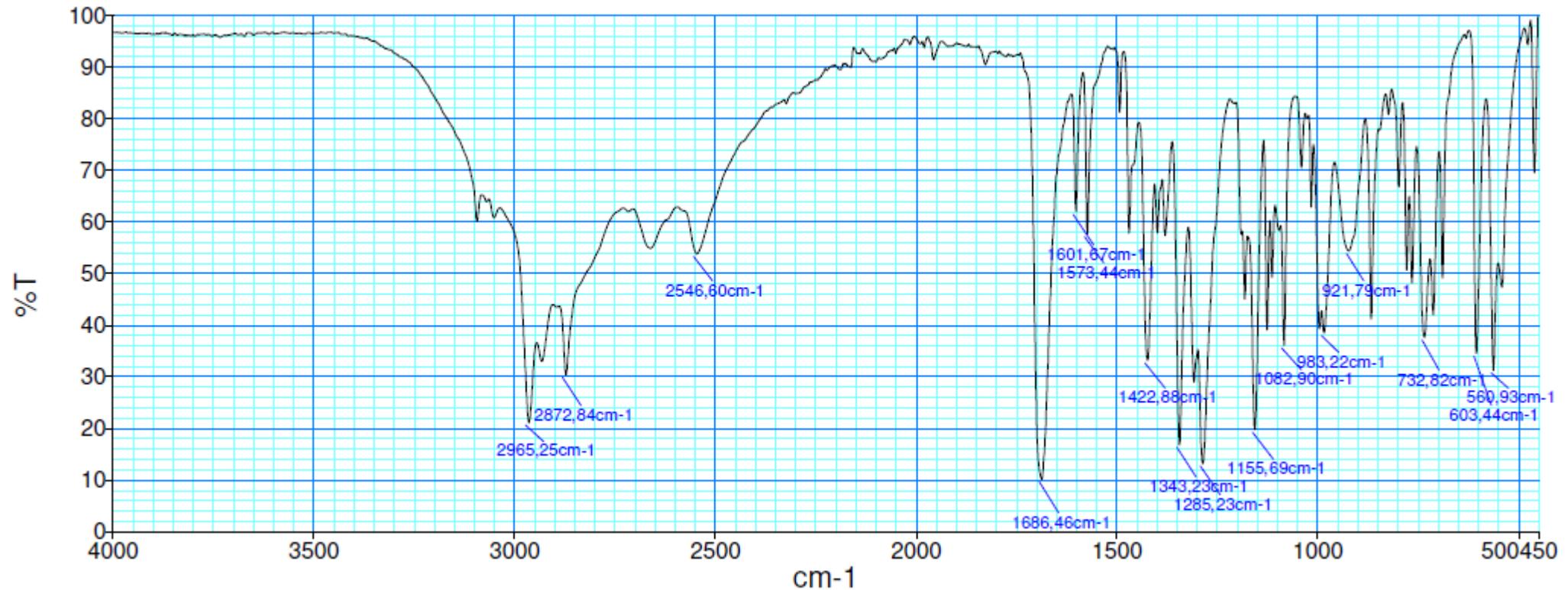
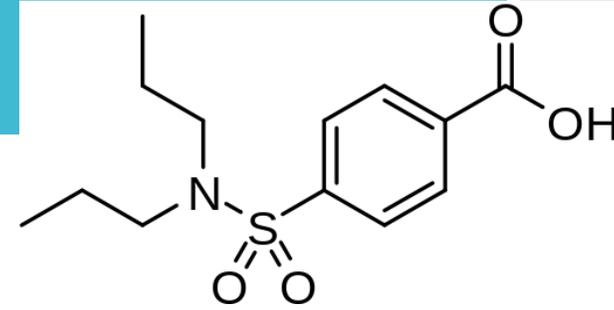


Aspirine:



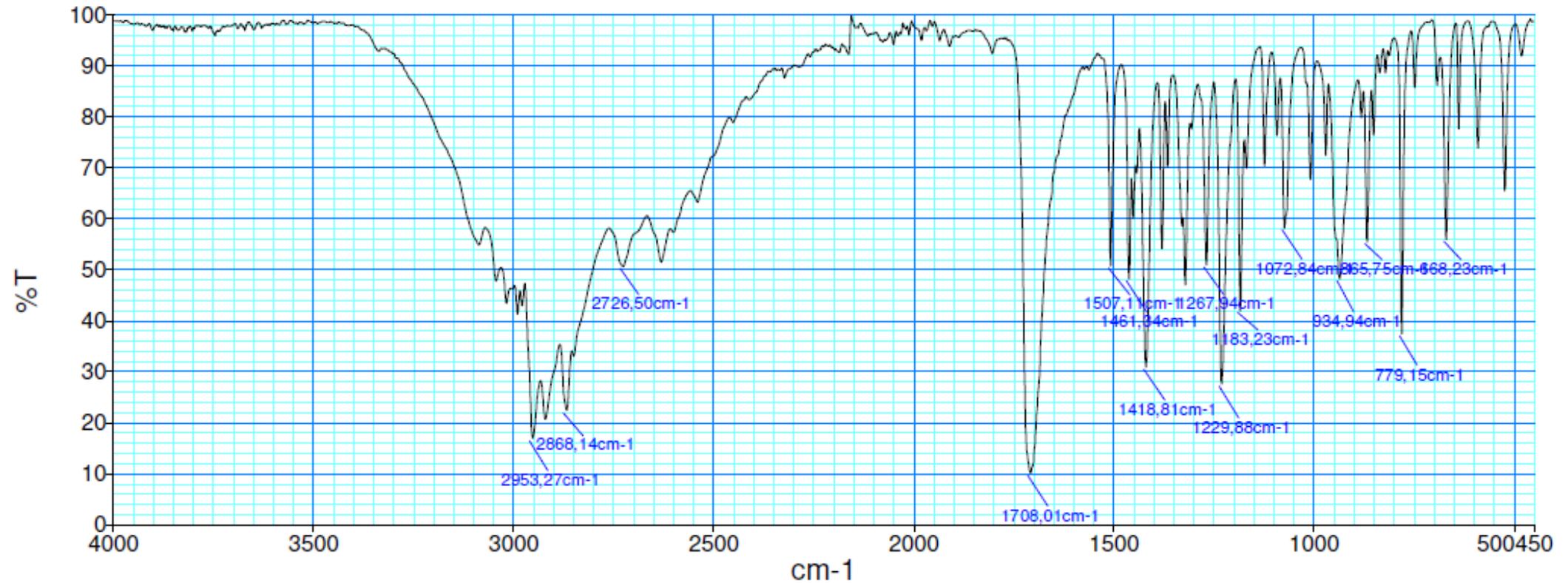
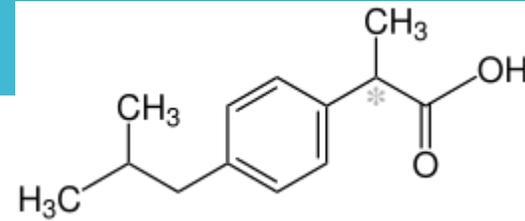
II- Analyse de spectre

Probénécide (prise en charge de la goutte):

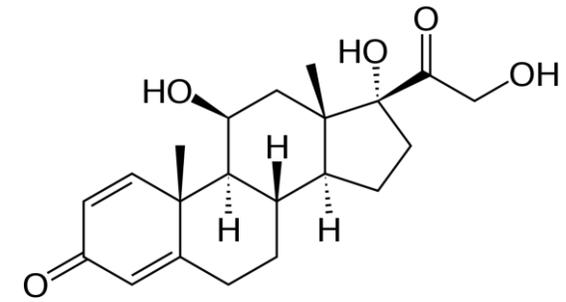


II- Analyse de spectre

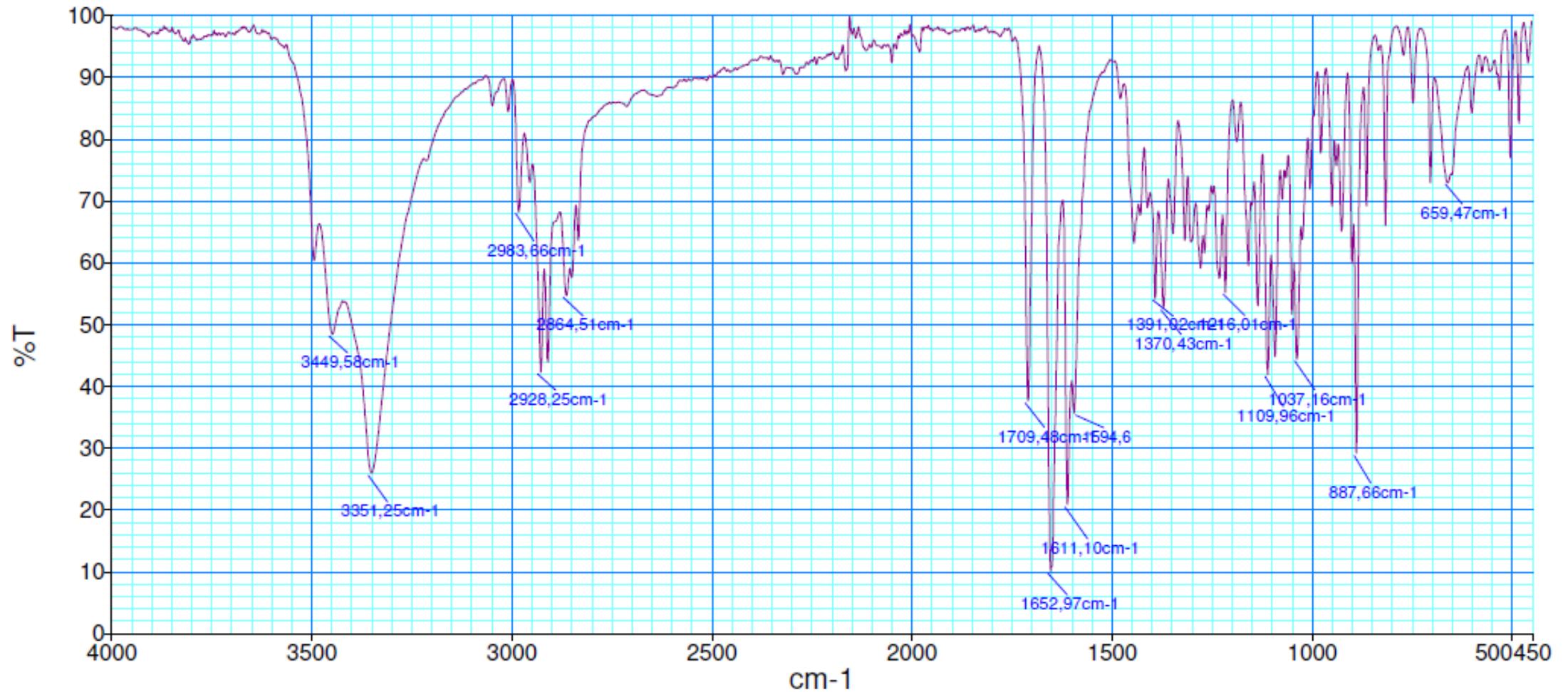
Ibuprofène (AINS):



II- Analyse de spectre



Prednisone (corticoïde, anti inflammatoire stéroïdien):



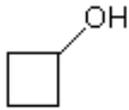
III- Dossier pharmaceutique

Dossier AMM

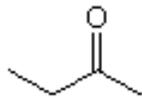
Partie II **Documentation chimique, pharmaceutique, biologique et biotechnologique**

- Partie IIB **Méthode de Préparation**
- Partie IIC **Contrôle des matières premières**
- Partie IID **Contrôle des produits intermédiaires (si nécessaire)**
- Partie IIE **Contrôle du produit fini**

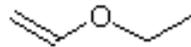
Exercices



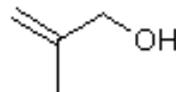
cyclobutanol



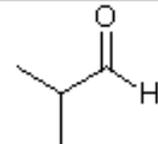
2-butanone



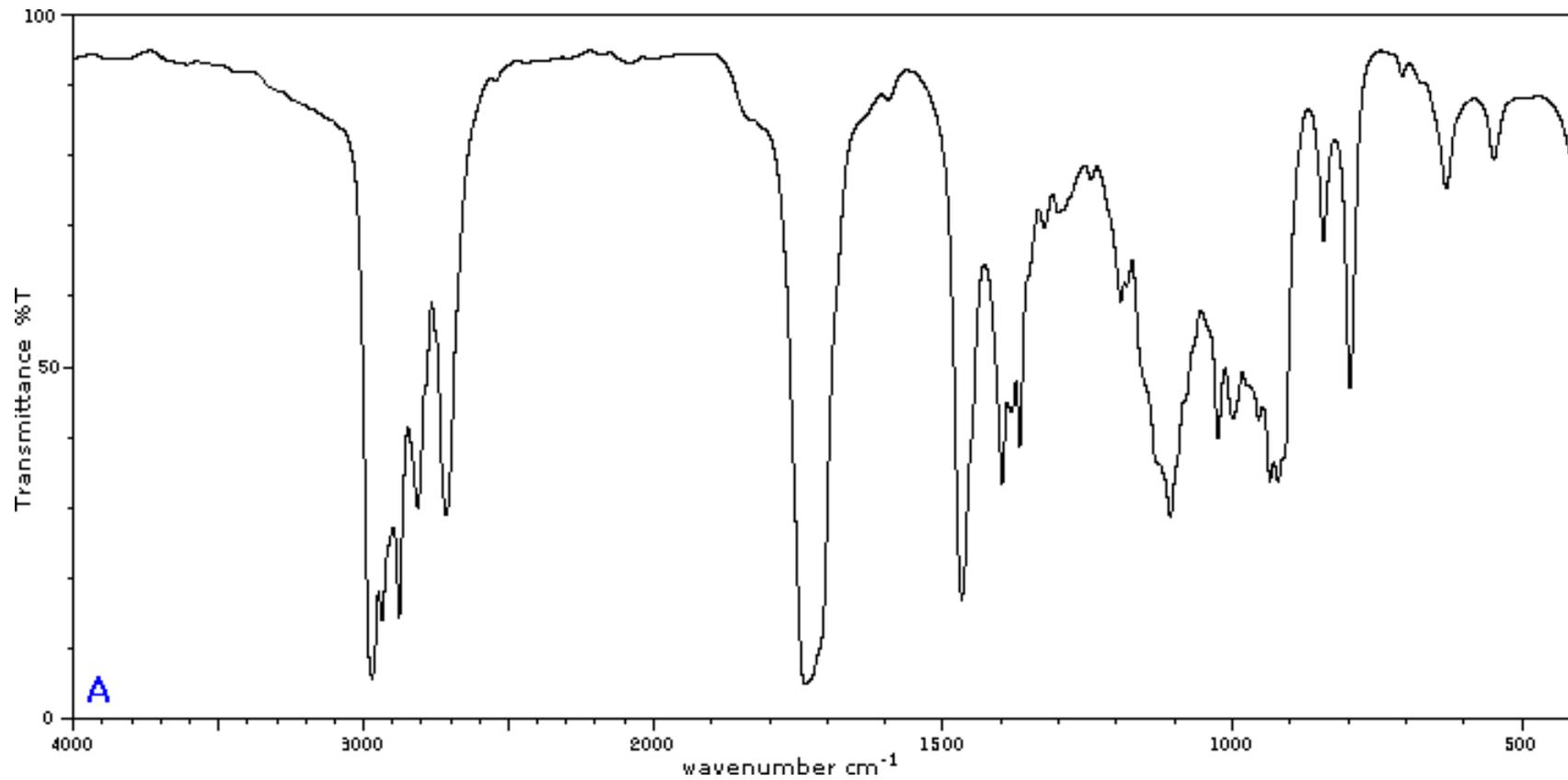
ethyl vinyl ether



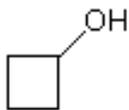
2-methyl-2-propen-1-ol



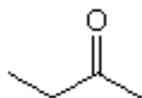
2-methylpropanal



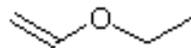
Exercice



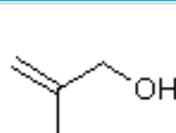
cyclobutanol



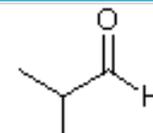
2-butanone



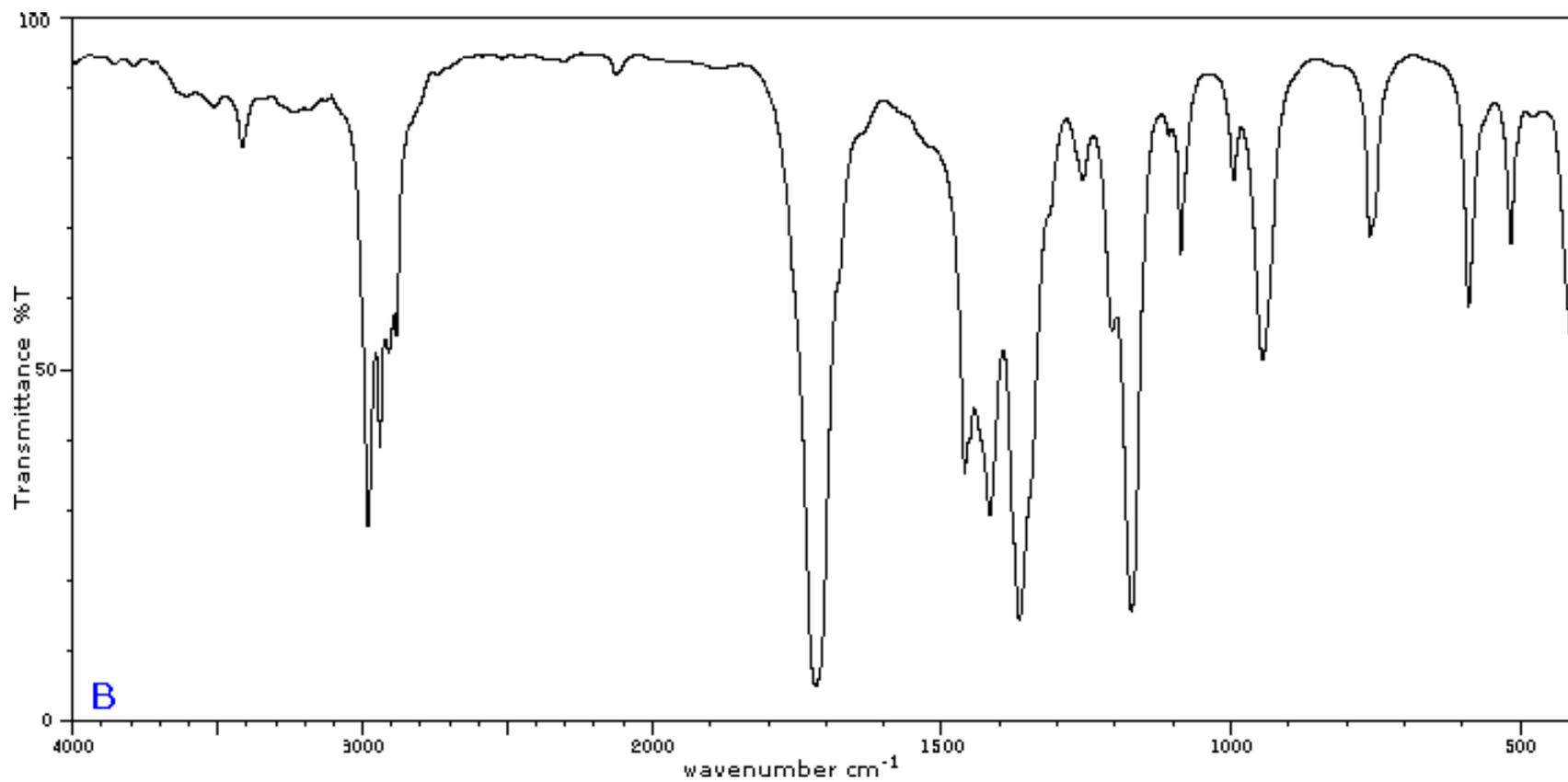
ethyl vinyl ether



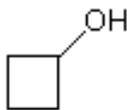
2-methyl-2-propen-1-ol



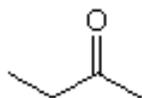
2-methylpropanal



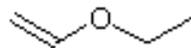
Exercice



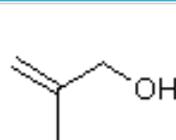
cyclobutanol



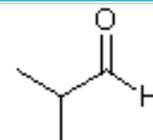
2-butanone



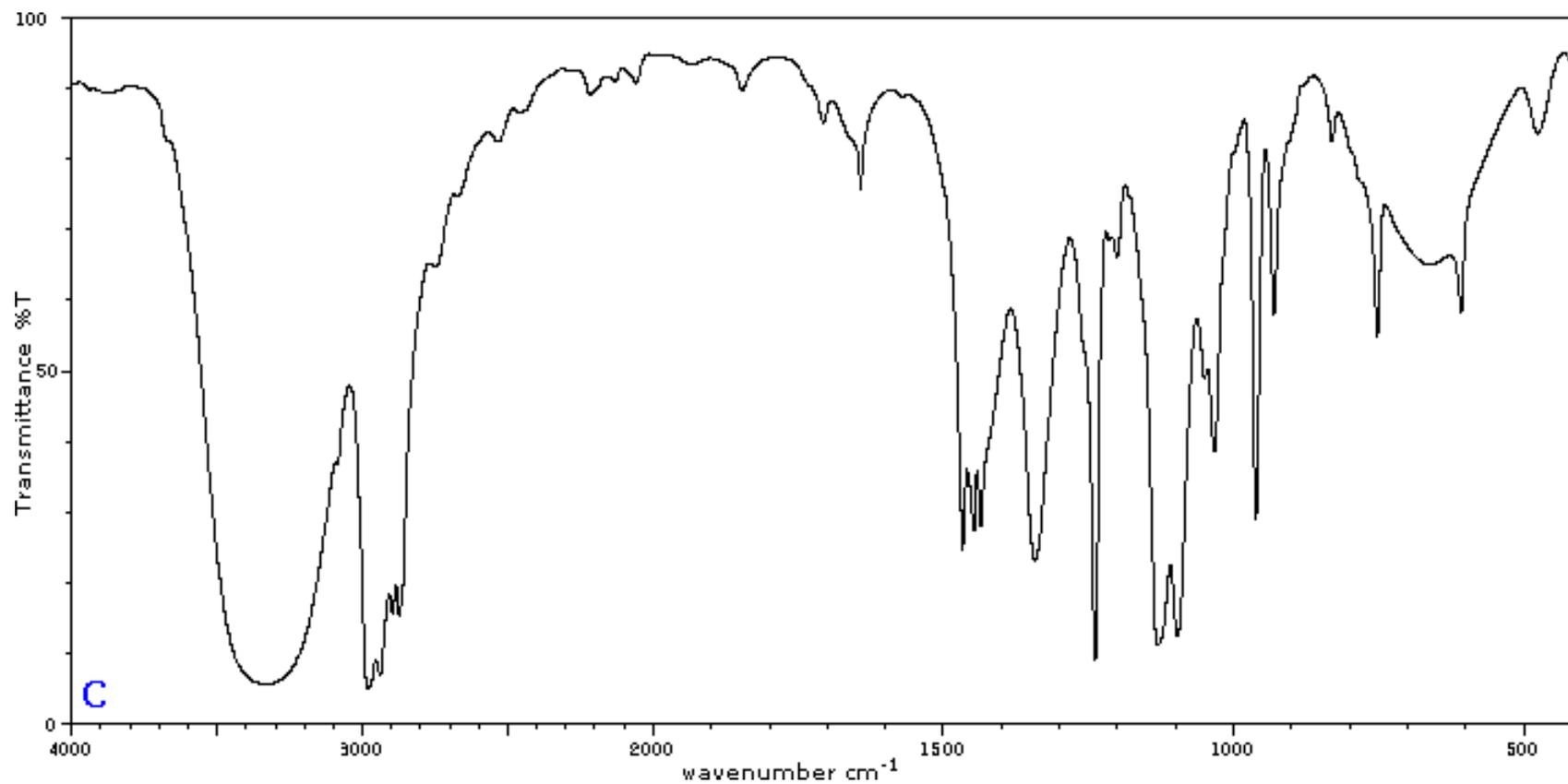
ethyl vinyl ether



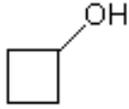
2-methyl-2-propen-1-ol



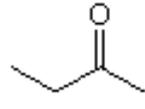
2-methylpropanal



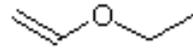
Exercice



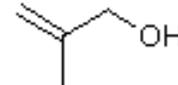
cyclobutanol



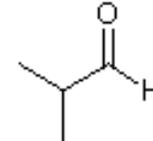
2-butanone



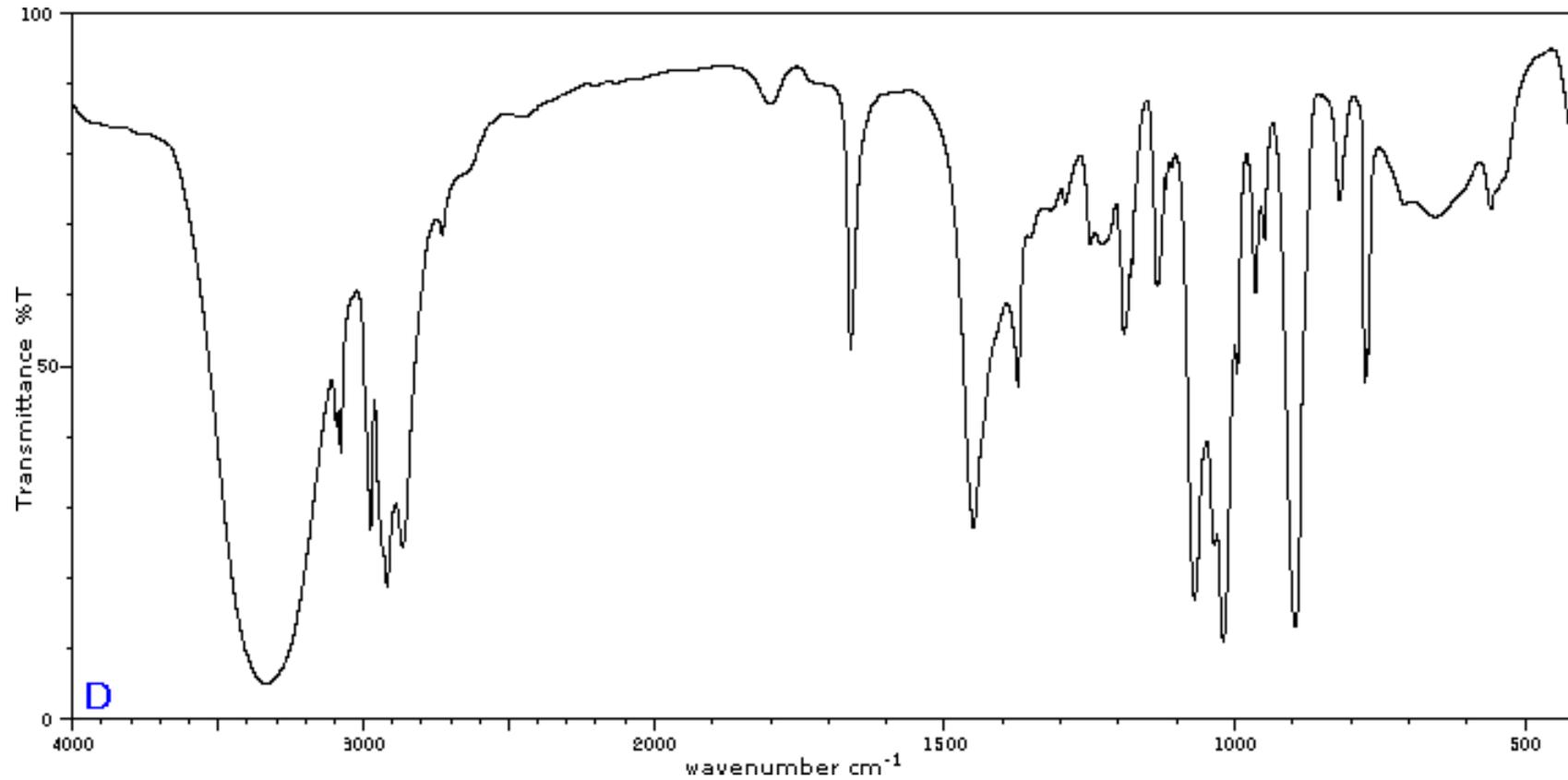
ethyl vinyl ether



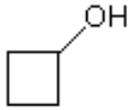
2-methyl-2-propen-1-ol



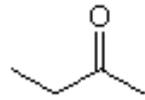
2-methylpropanal



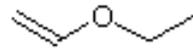
Exercice



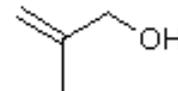
cyclobutanol



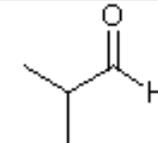
2-butanone



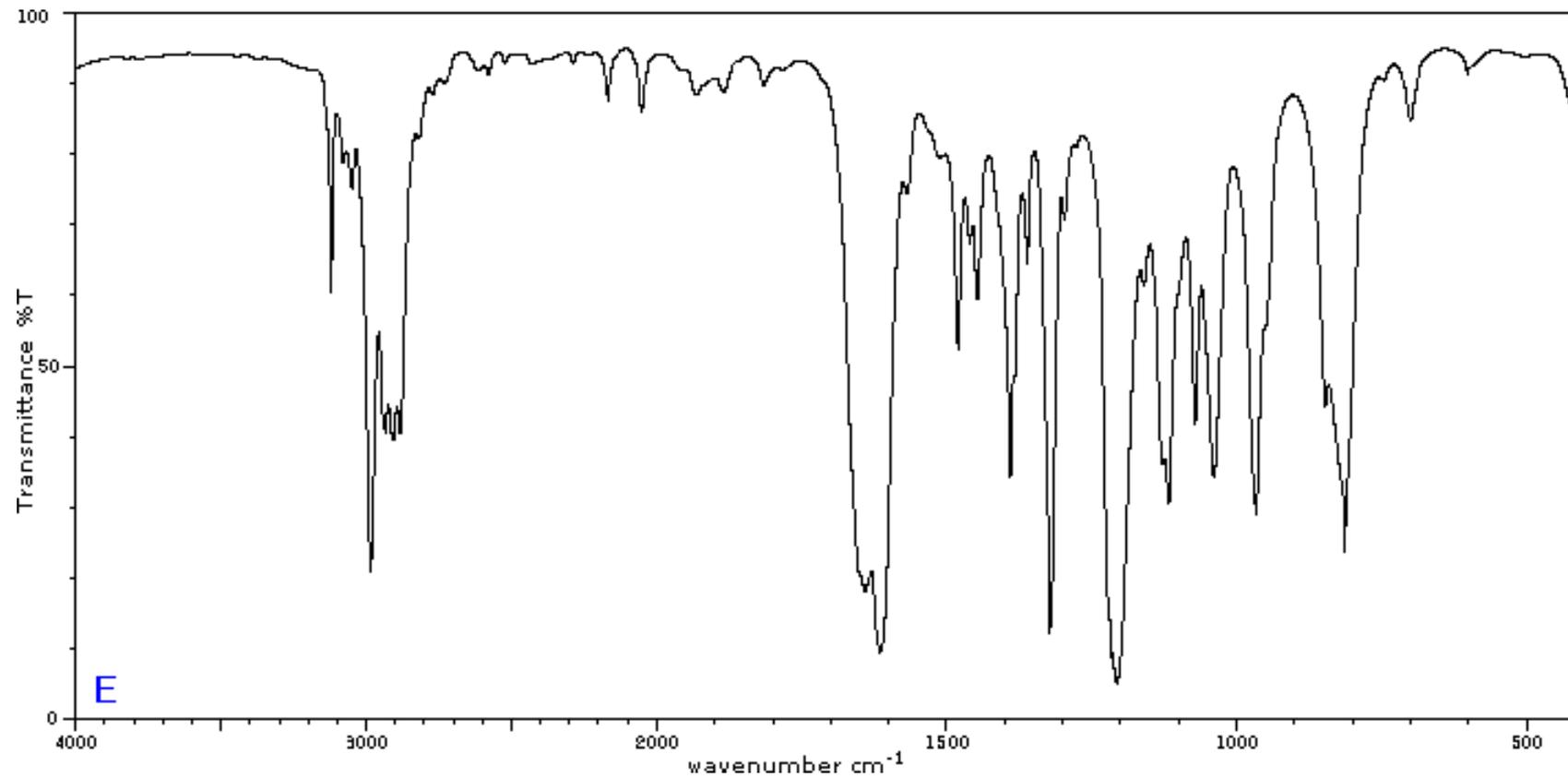
ethyl vinyl ether



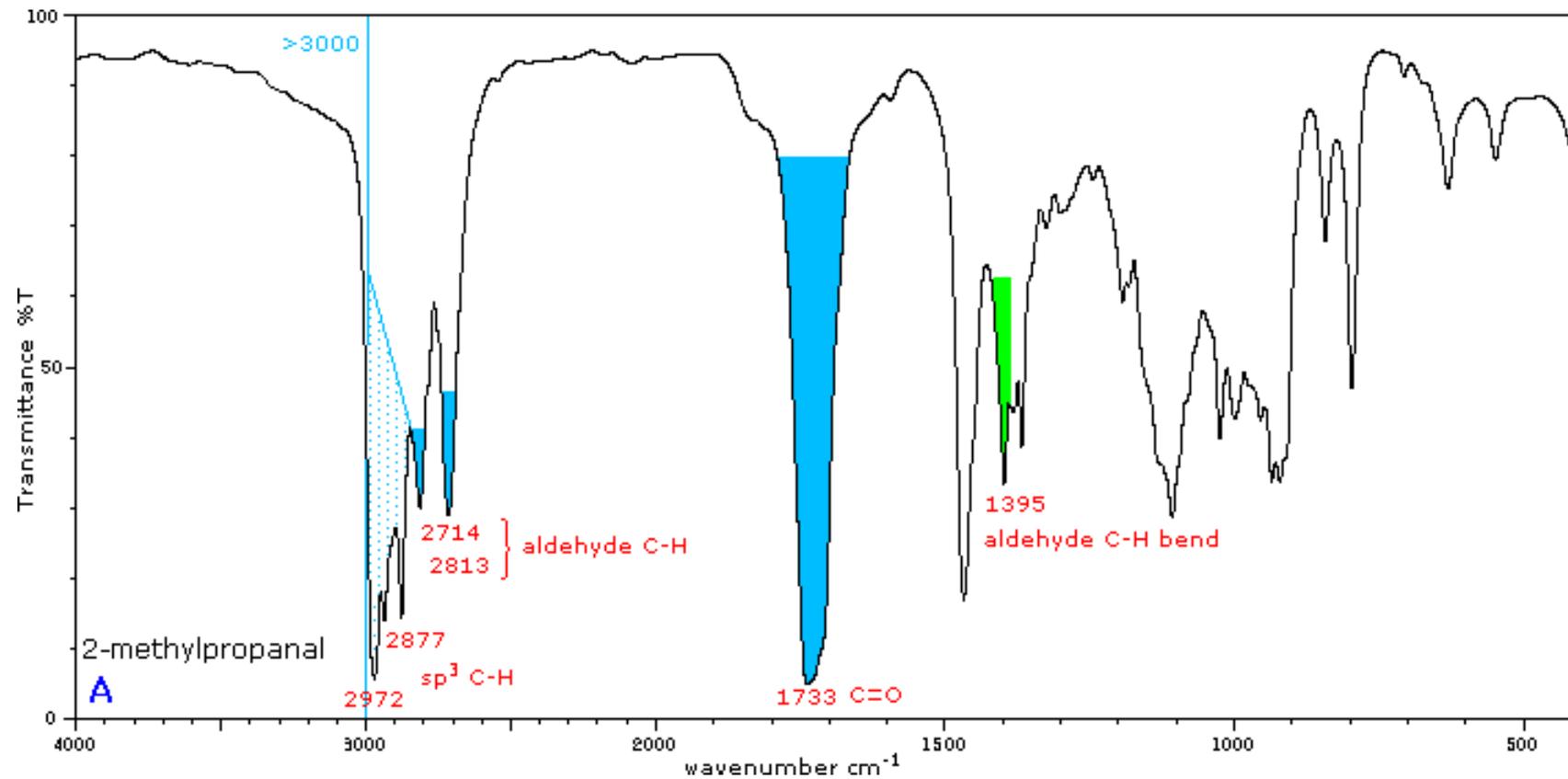
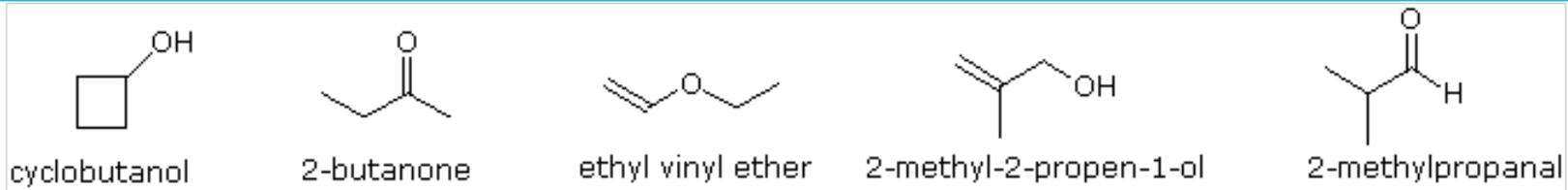
2-methyl-2-propen-1-ol



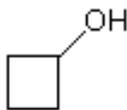
2-methylpropanal



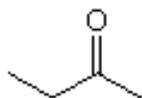
Exercice



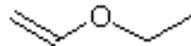
Exercice



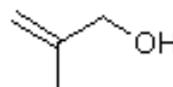
cyclobutanol



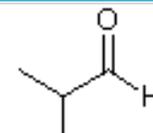
2-butanone



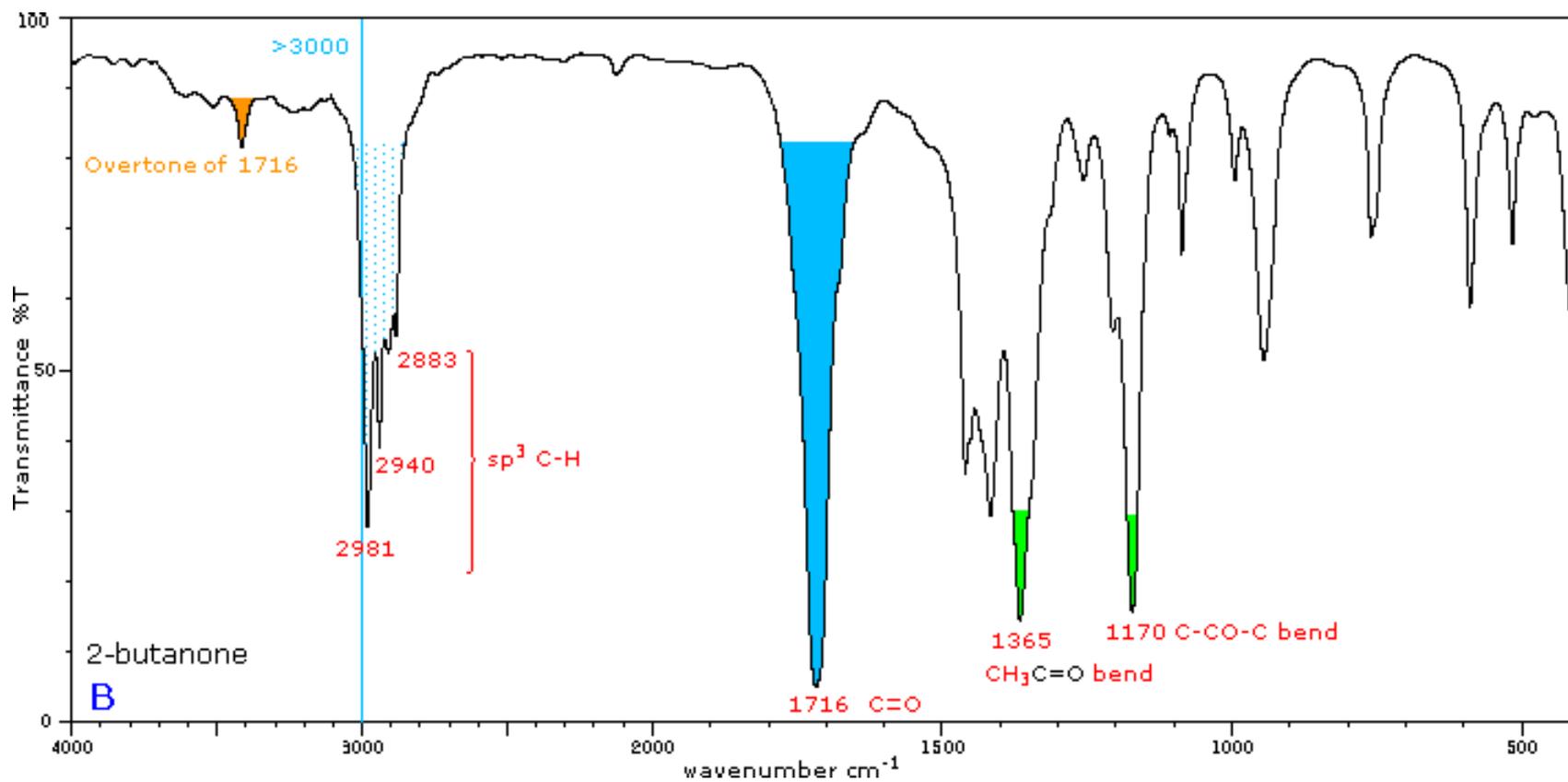
ethyl vinyl ether



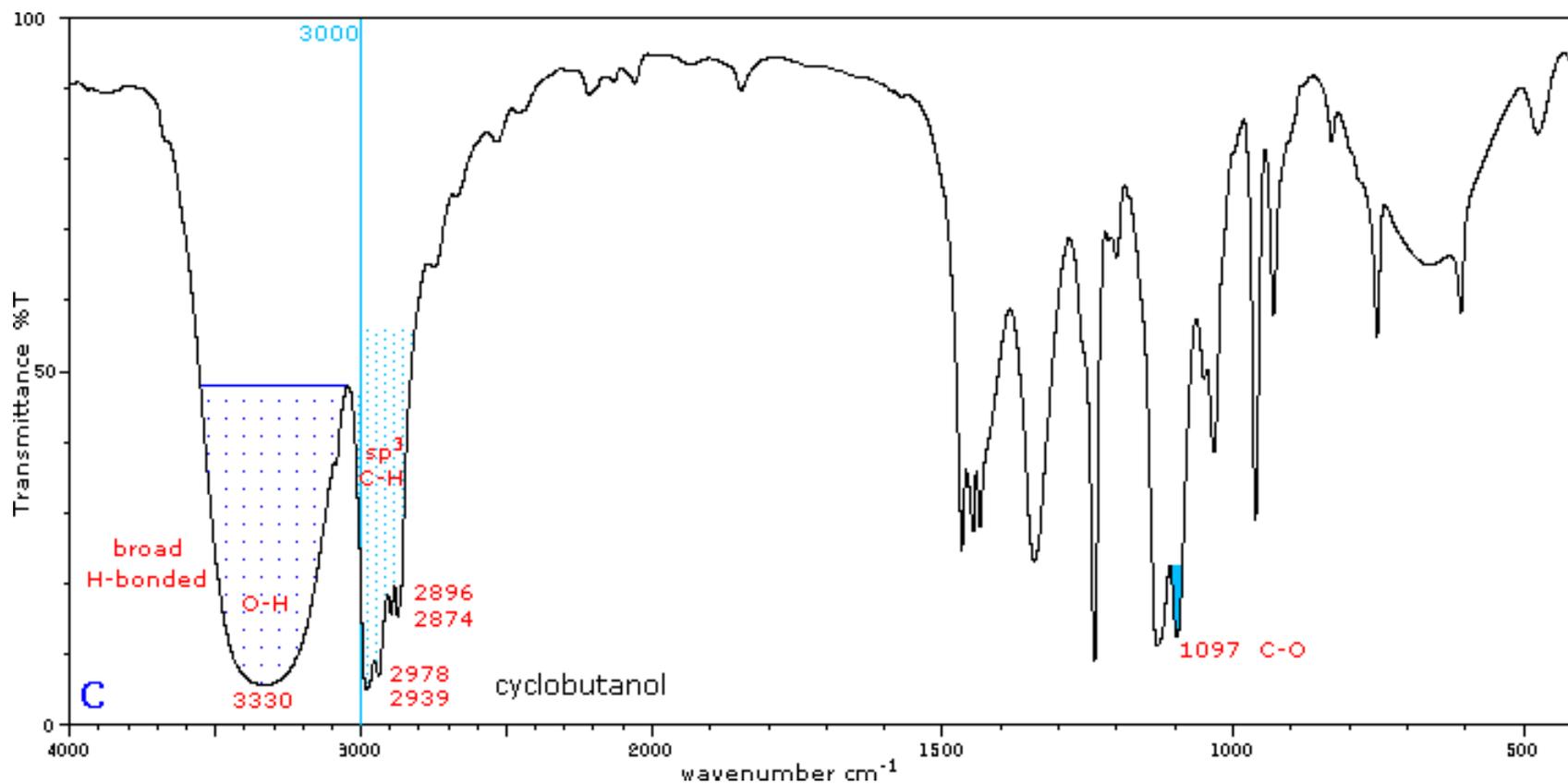
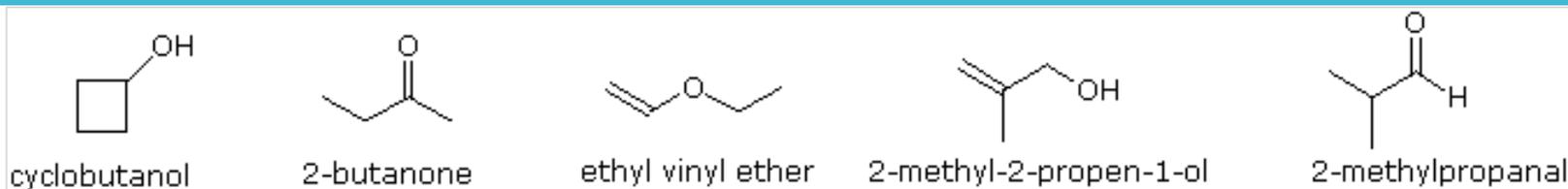
2-methyl-2-propen-1-ol



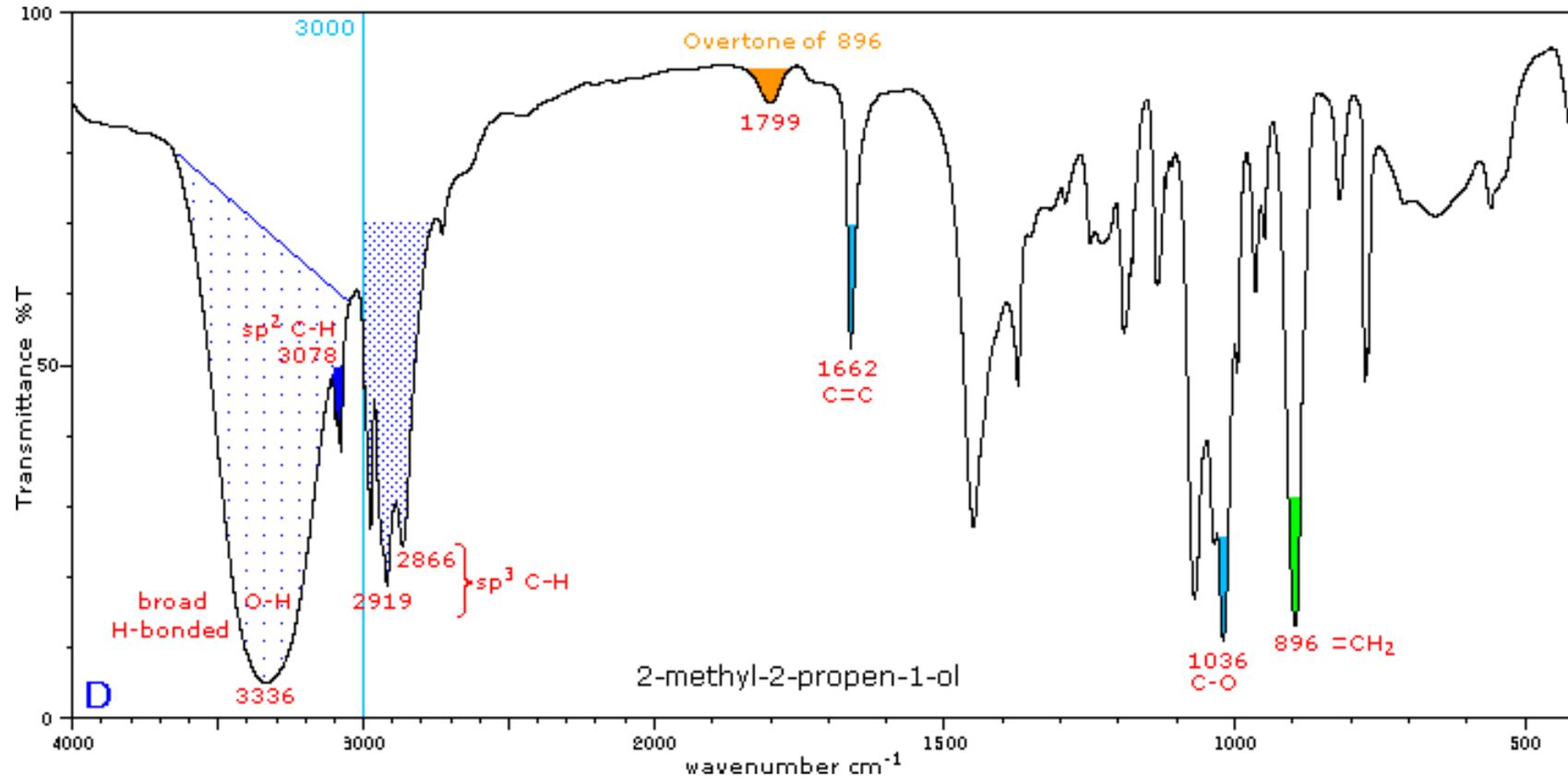
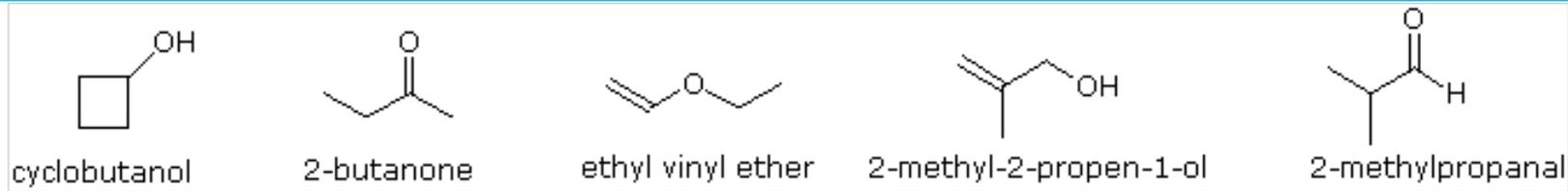
2-methylpropanal



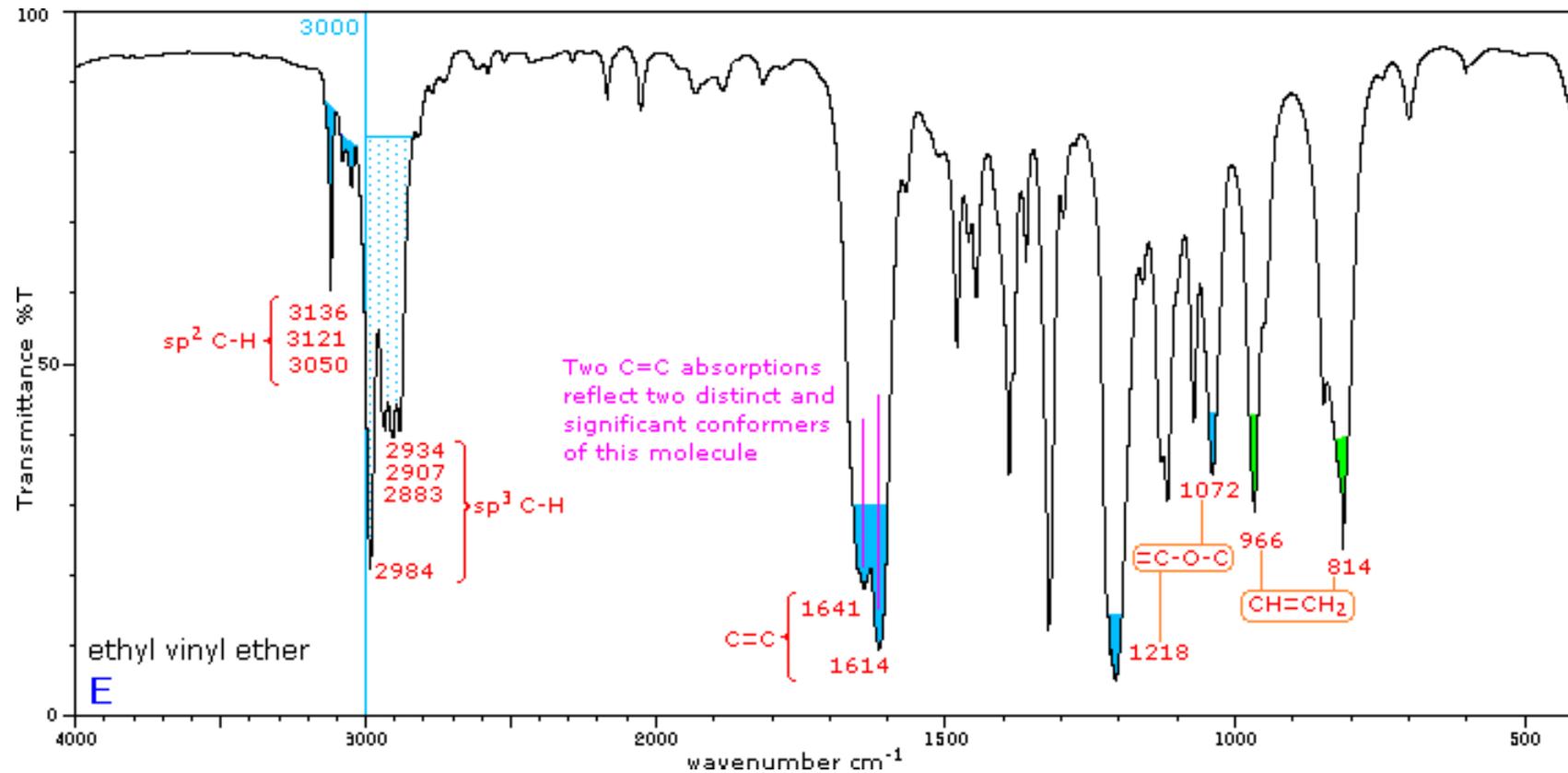
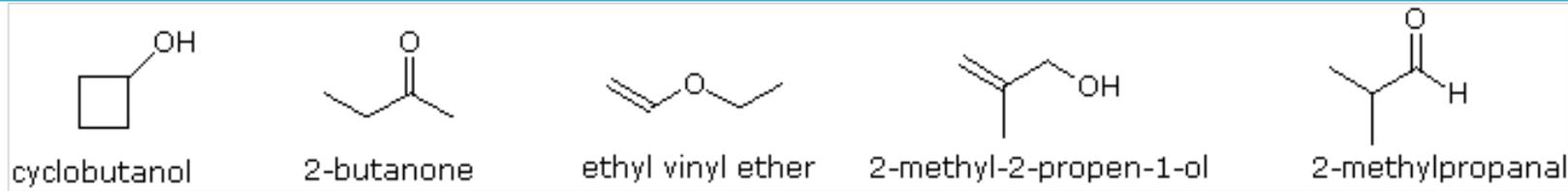
Exercice



Exercice



Exercice



Merci de votre attention

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie - Rennes