

Spectroscopie Infra-Rouge

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie-Rennes

UE 8.3: Conception des composés d'intérêt thérapeutique

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Introduction

PASS – LASS / Pharmacie

✦ 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

PASS – LASS / Pharmacie

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

PASS – LASS / Pharmacie

Spectroscopie d'absorption (Principe)



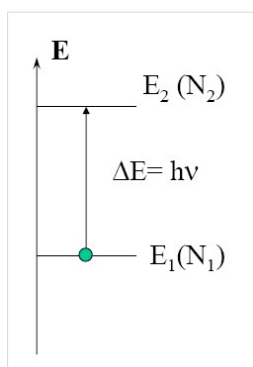
Interaction entre une onde électromagnétique et la matière

Relation de Planck

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

$$h = 6,62607 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}$$

← Nombre d'onde

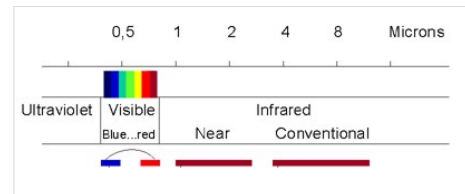
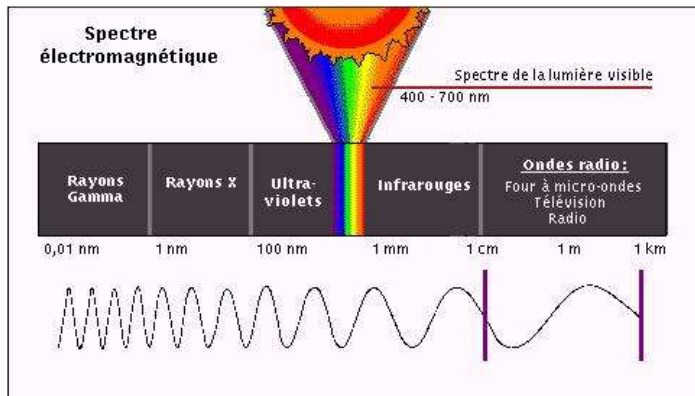


Exemple de niveaux d'énergies

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

Introduction

PASS – LASS / Pharmacie

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

PASS – LASS / Pharmacie

✓ 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 \Rightarrow méthode d'analyse quantitative.

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



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

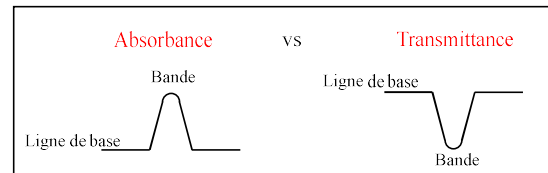
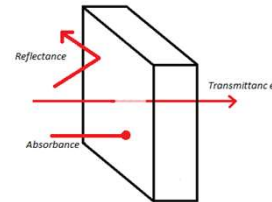
$$\text{D.O ou Absorbance: } A = \text{Log}_{10} I_0/I$$

I- Caractéristiques générales de l'IR

PASS – LASS / Pharmacie

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

PASS – LASS / Pharmacie

✓ 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

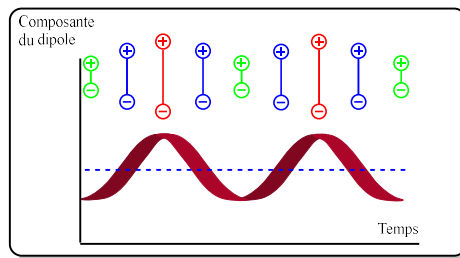
PASS – LASS / Pharmacie

✓ 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

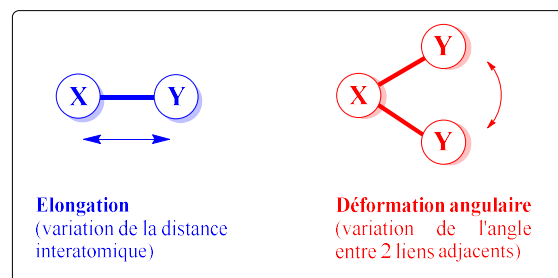
PASS – LASS / Pharmacie

✓ 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:



I- Caractéristiques générales de l'IR

PASS – LASS / Pharmacie

✓ 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

PASS – LASS / Pharmacie

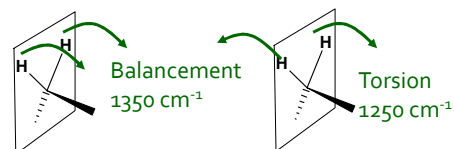
✓ Modes de vibrations moléculaires

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

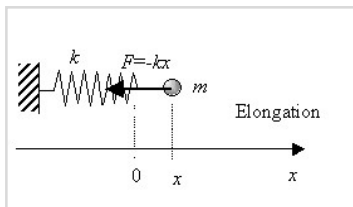


- Les vibrations de déformations sont d'intensité plus faible que celles des vibrations de valence;
- Elles sont nombreuses et beaucoup plus sensibles à l'environnement car elles ont besoin pour se produire d'un volume plus important et risquent donc d'être entravées par la présence d'atomes voisins;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

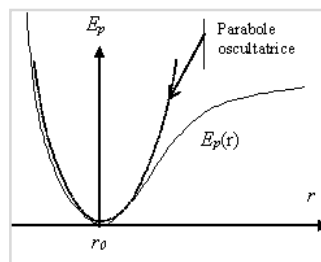


Fréquence de vibration (loi de Hooke) :

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

Energie potentielle d'un oscillateur:

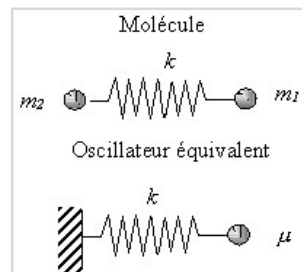
$$\Delta E_p = -F\Delta x \quad \Rightarrow \quad E_p = \frac{1}{2} kx^2$$



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 :

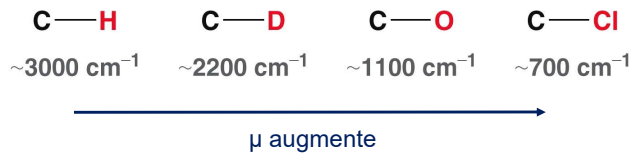
- la masse des atomes
- la force du lien

I- Caractéristiques générales de l'IR

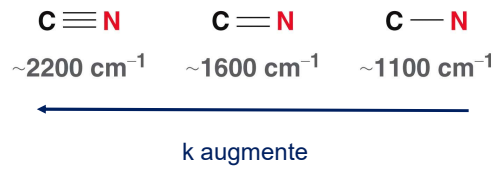
PASS – LASS / Pharmacie

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

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



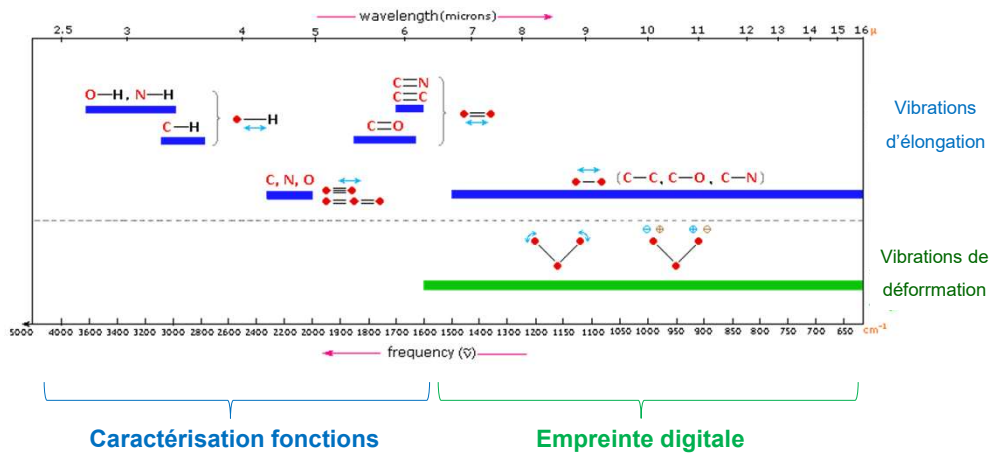
✦ **Variation de la fréquence en fonction de la force du lien:**



I- Caractéristiques générales de l'IR

PASS – LASS / Pharmacie

✓ **Modes de vibrations moléculaires**



I- Caractéristiques générales de l'IR

PASS – LASS / Pharmacie

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

PASS – LASS / Pharmacie

On peut diviser le spectre en deux sections:

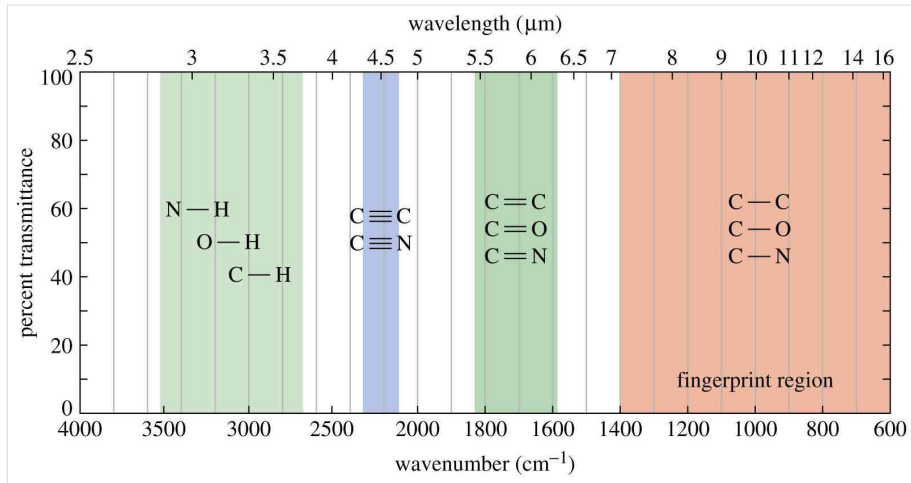
- Section de droite ($<1500\text{cm}^{-1}$) « empreinte digitale »

→ 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 ($>1500\text{cm}^{-1}$) caractéristique des groupes fonctionnels

II- Analyse de spectre

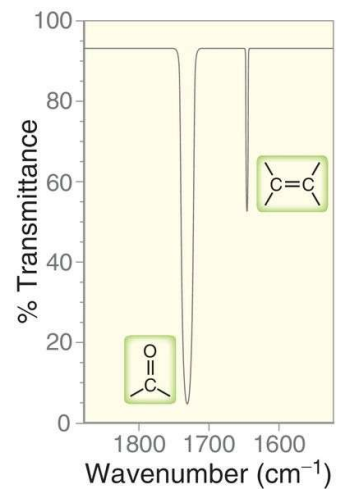
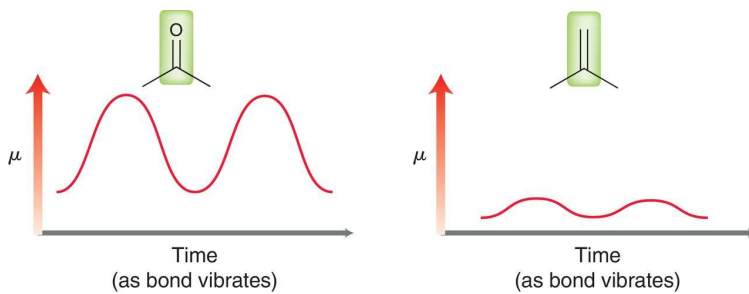
PASS – LASS / Pharmacie



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

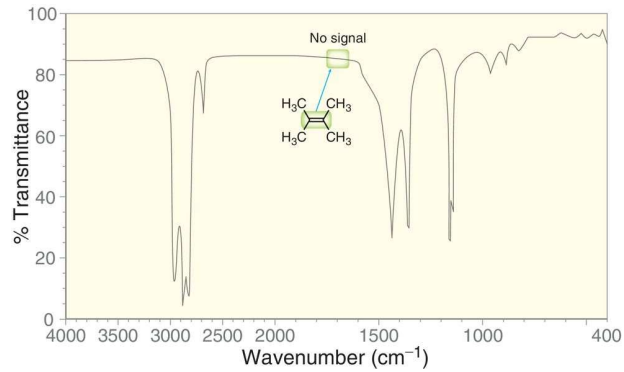
Plus une liaison est polarisée, plus l'intensité de son signal IR sera fort



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

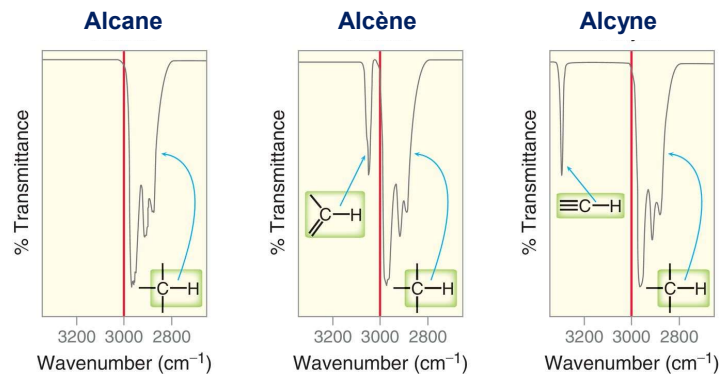
Plus une liaison est polarisée, plus l'intensité de son signal IR sera fort



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

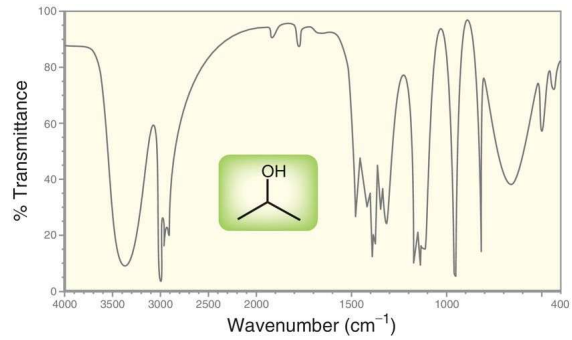
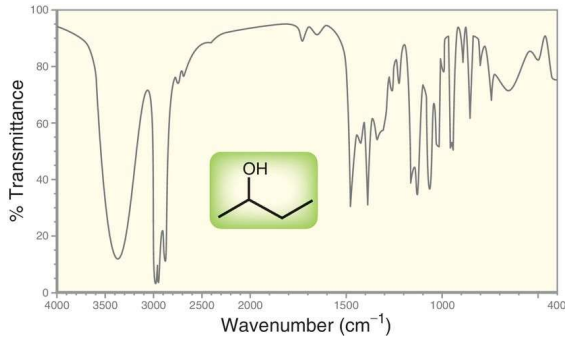
Bandes CH



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

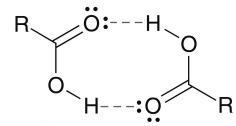
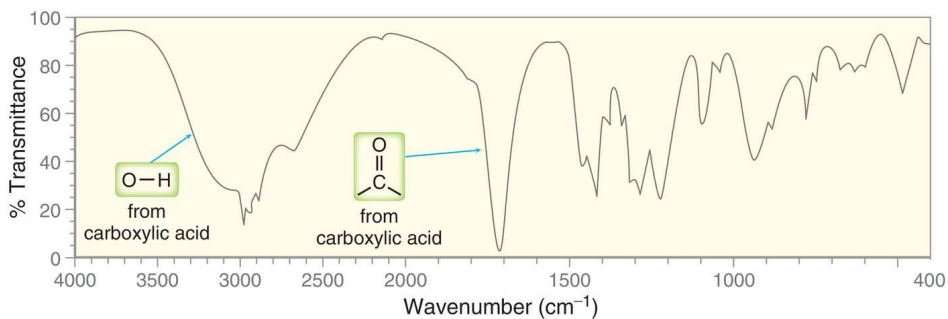
Fonction alcool



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

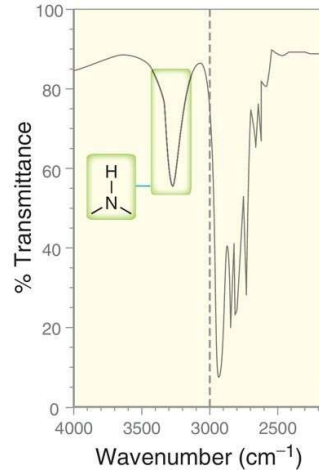
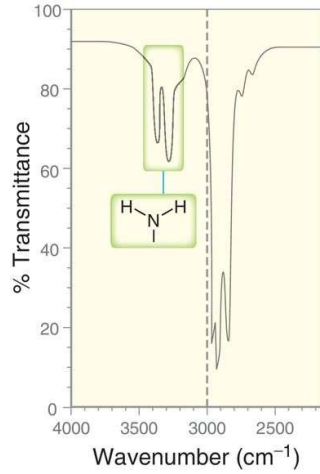
Fonction acide carboxylique:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

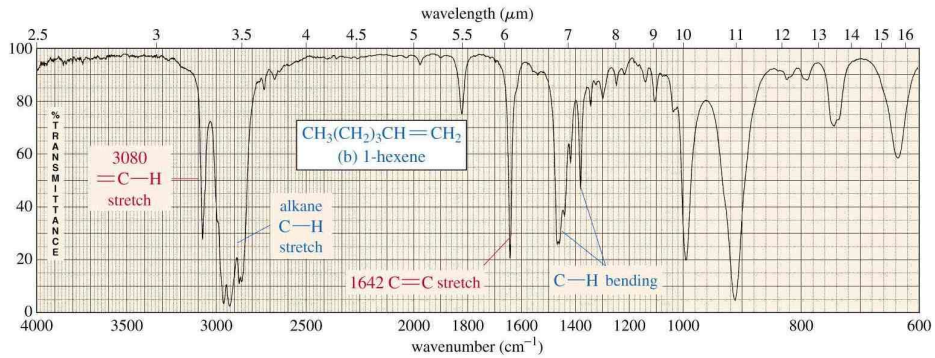
Fonctions amines:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

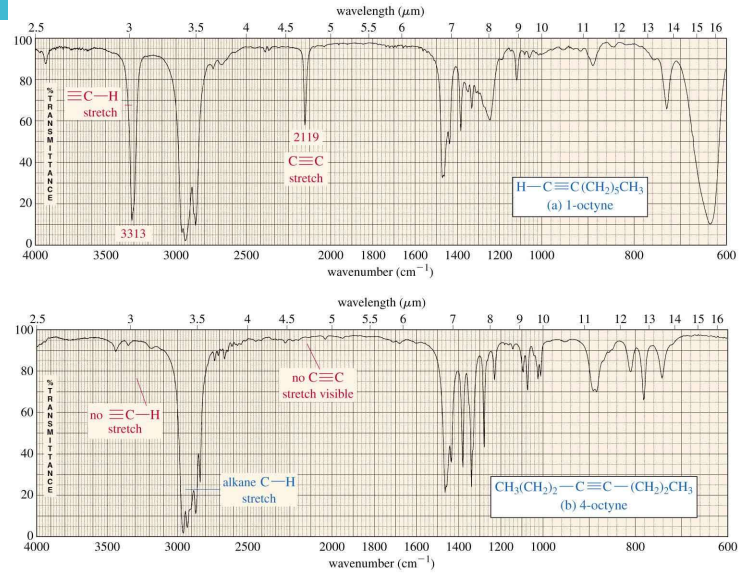
Fonction alcène:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

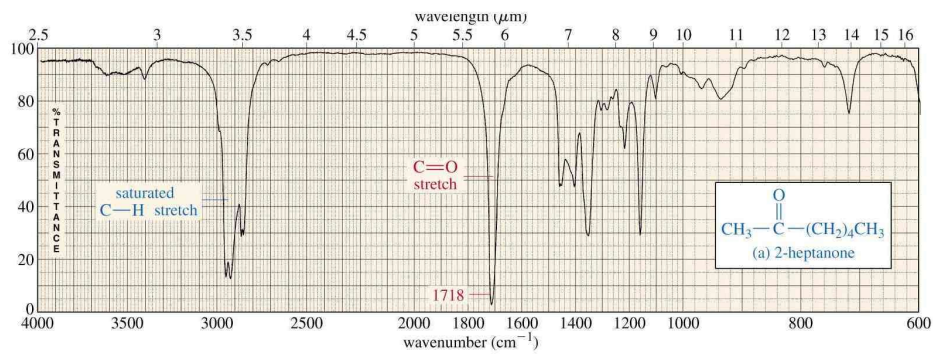
Fonction alcyne:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

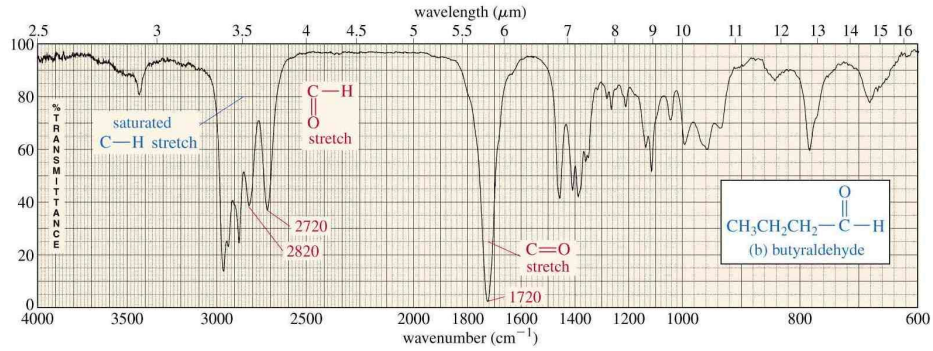
Fonction cétone:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

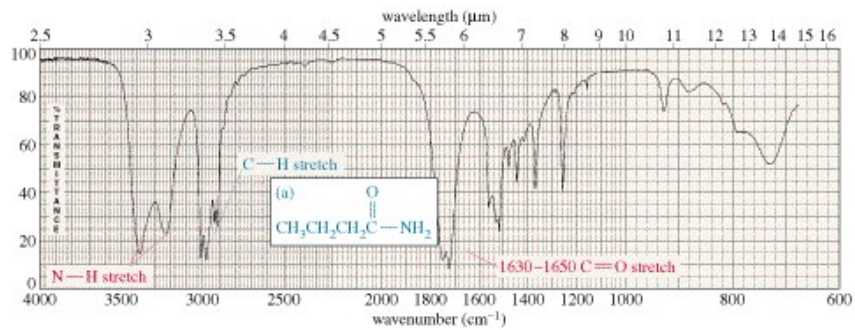
Fonction aldéhyde:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

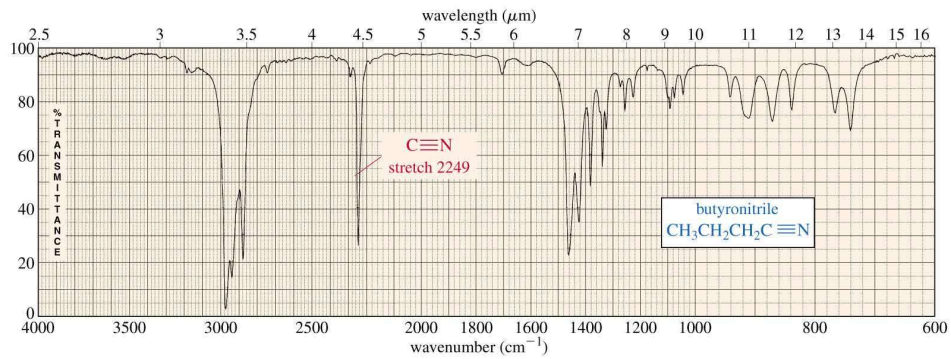
Fonction amide:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

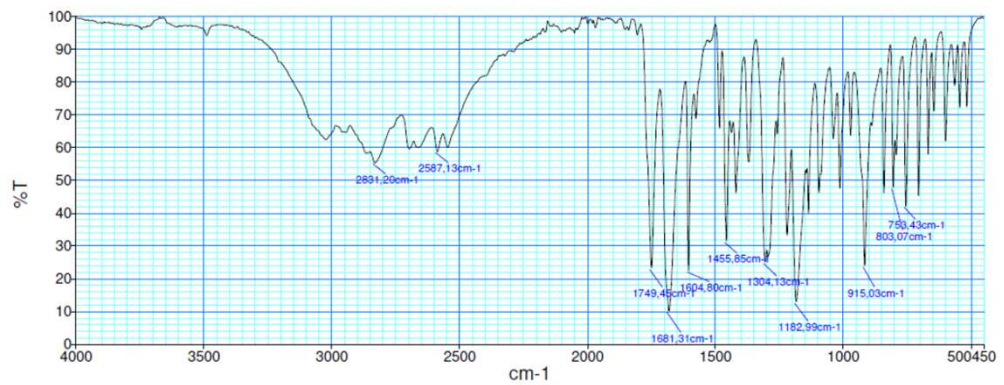
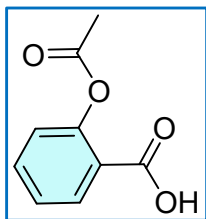
Fonction nitrile:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

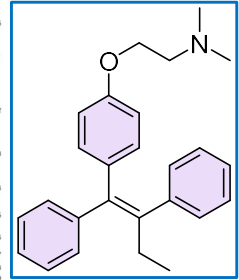
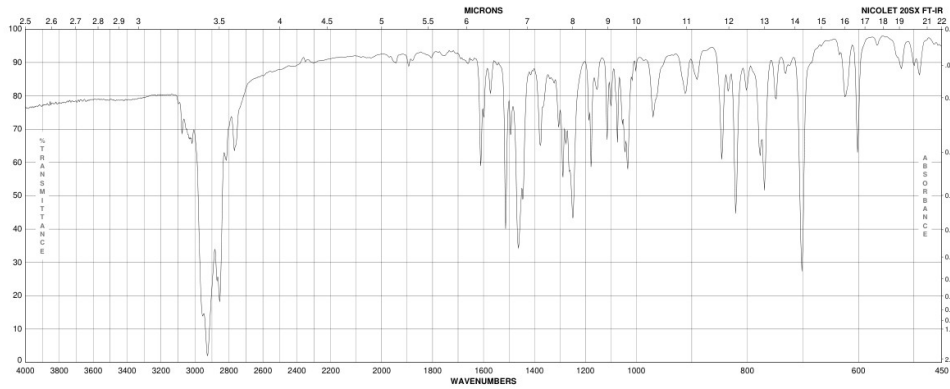
Aspirine:



II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

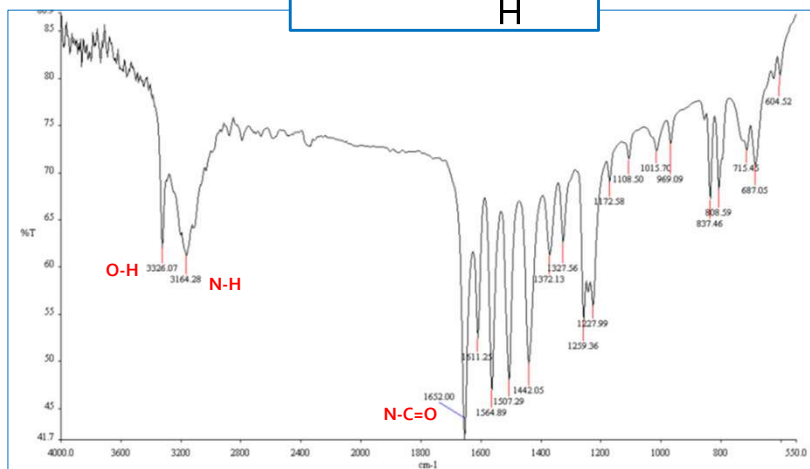
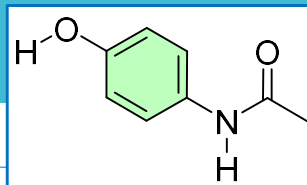
Tamoxifène: anticancéreux (sein), voie orale



II- Analyse de spectre

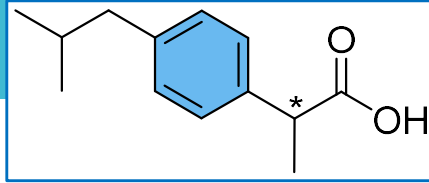
PASS – LASS / Pharmacie

Paracétamol:

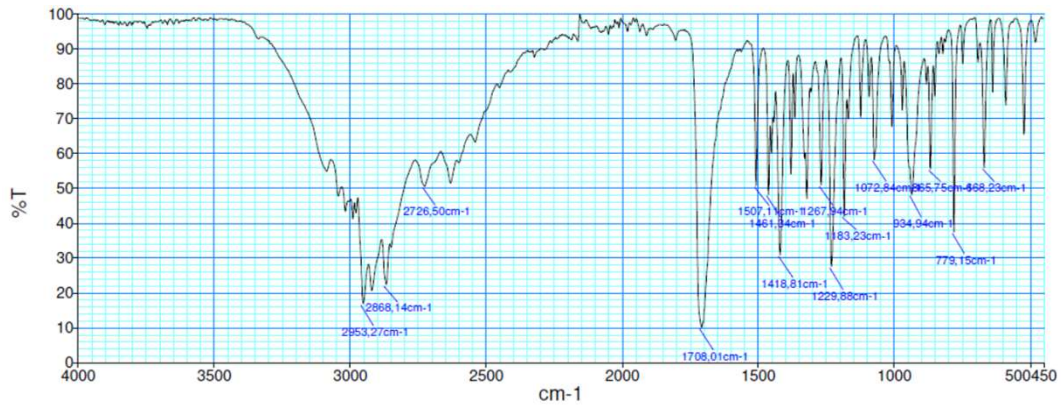


II- Analyse de spectre

PASS – LASS / Pharmacie

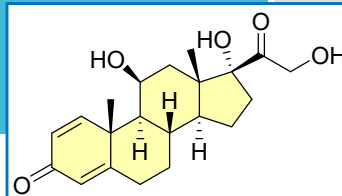


Ibuprofène (AINS):

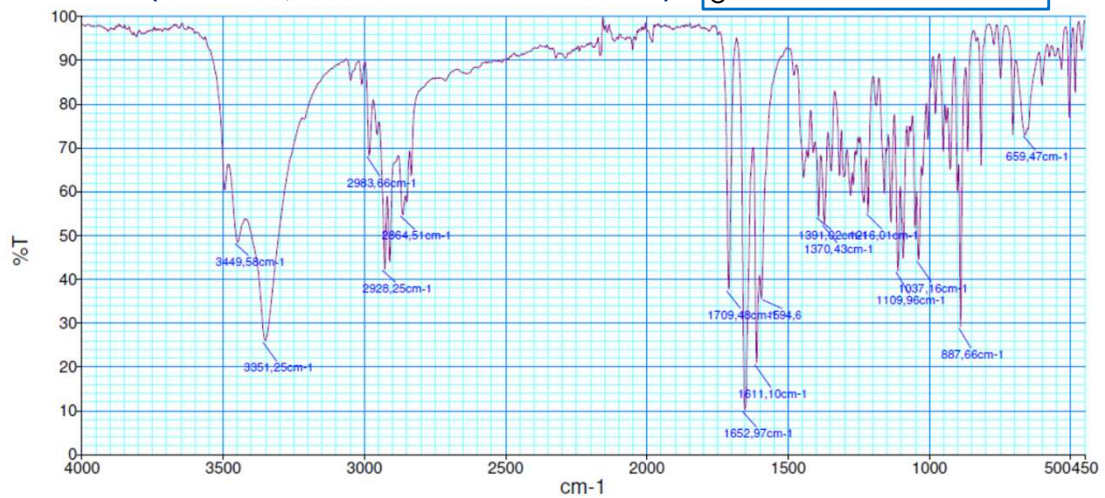


II- Analyse de spectre

PASS / Pharmacie



Prednisone (corticoïde, anti inflammatoire stéroïdien):



III- Dossier pharmaceutique

PASS – LASS / Pharmacie

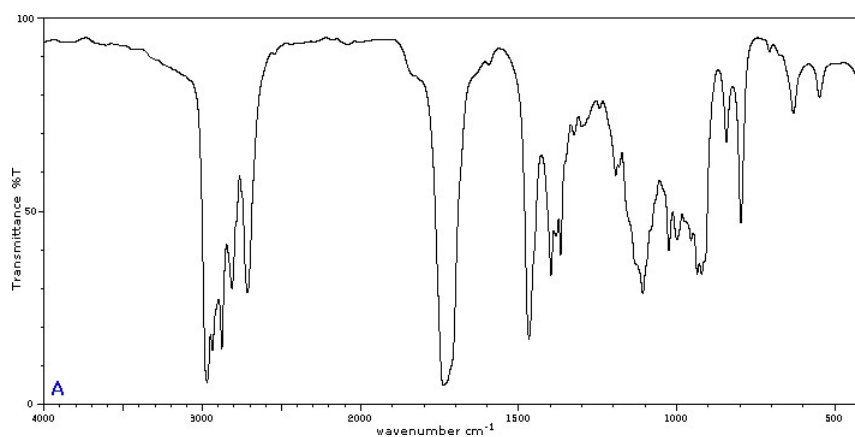
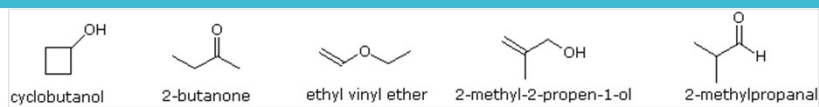
Dossier AMM

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**

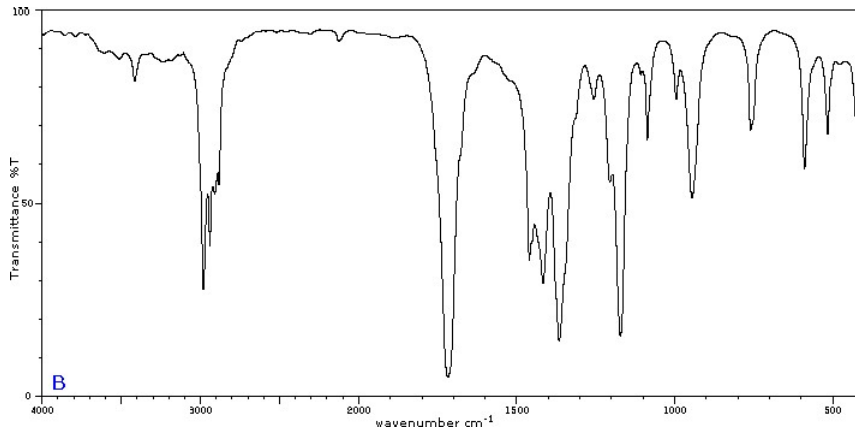
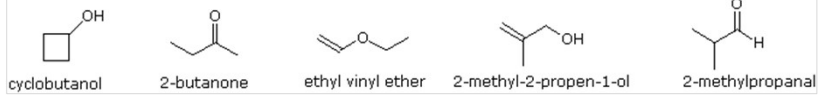
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



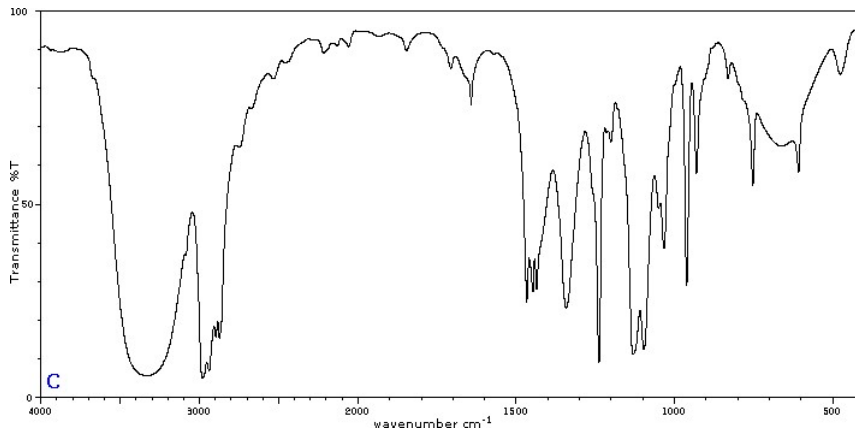
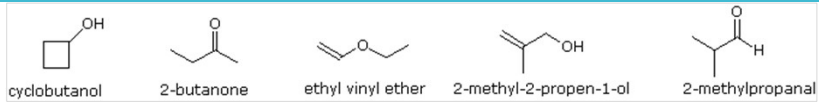
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



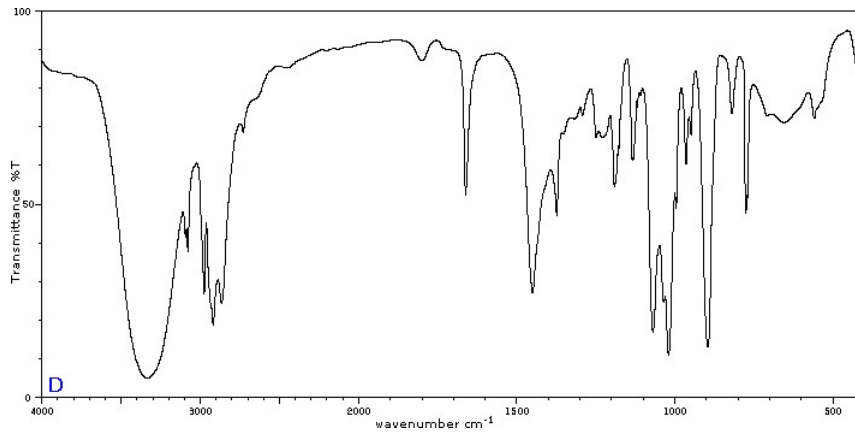
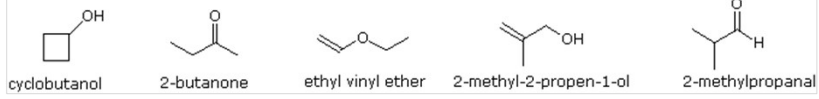
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



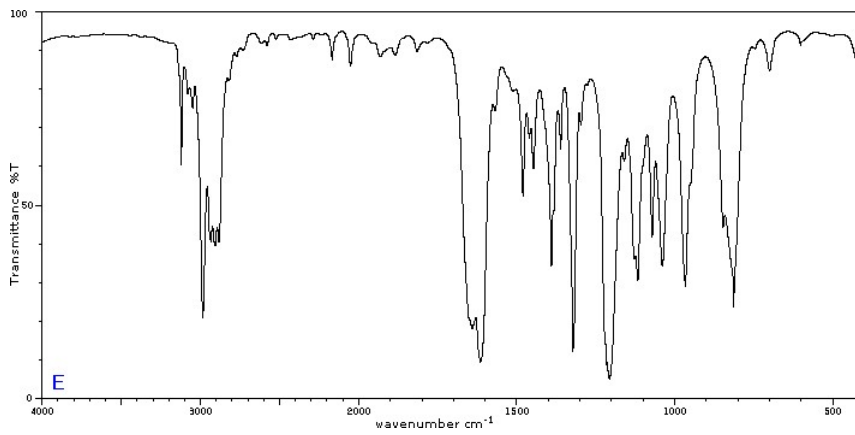
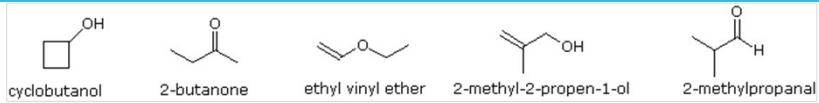
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



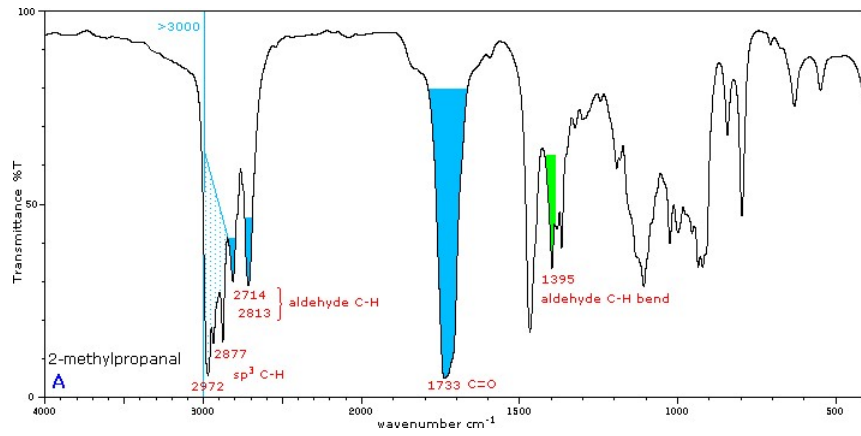
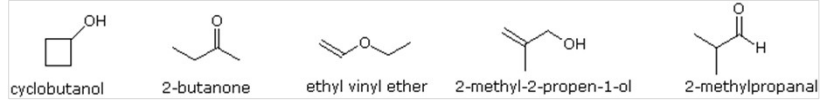
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



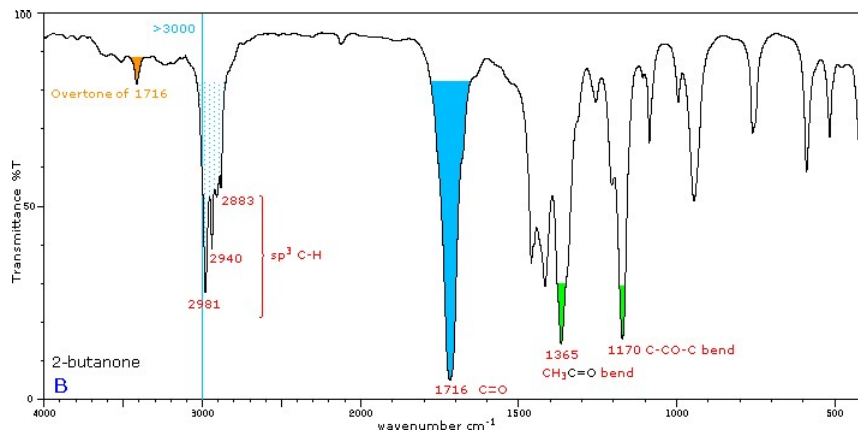
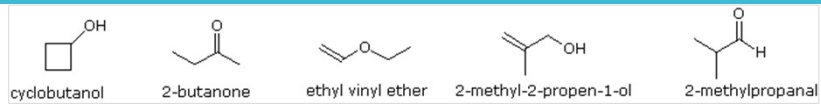
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



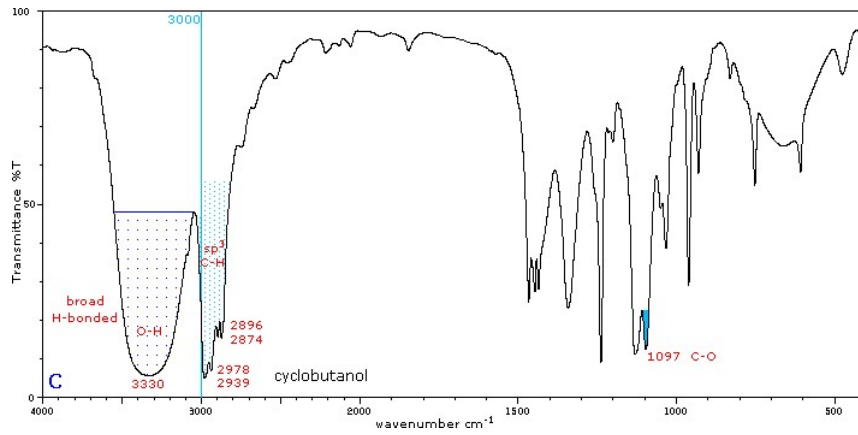
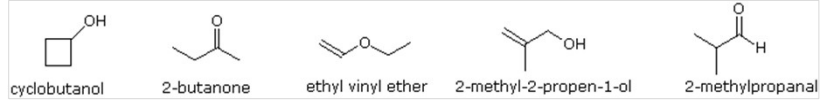
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



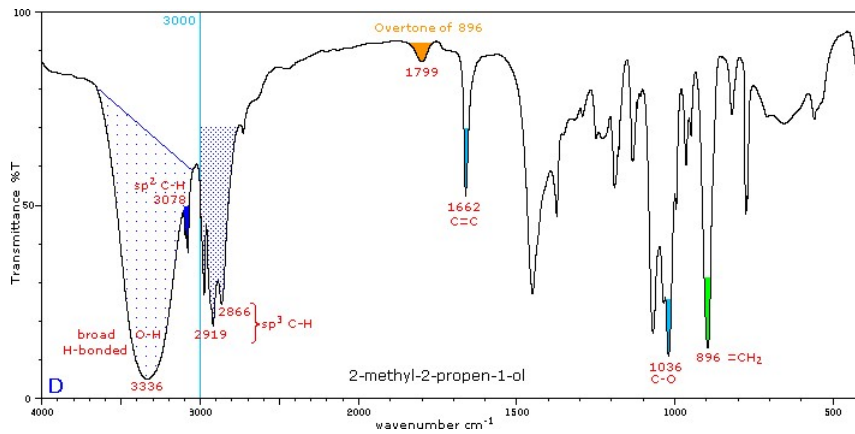
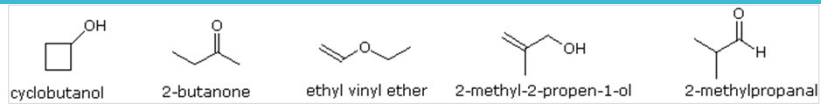
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



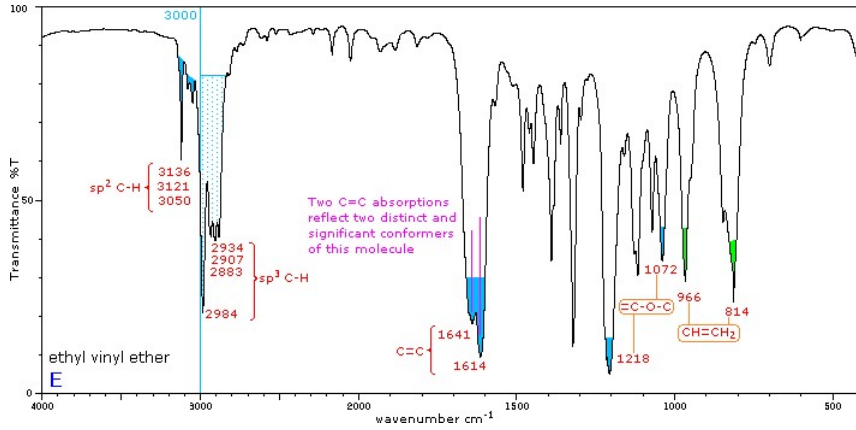
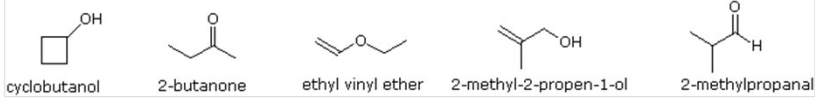
Exercice

PASS – LASS / Pharmacie



Exercice

PASS – LASS / Pharmacie

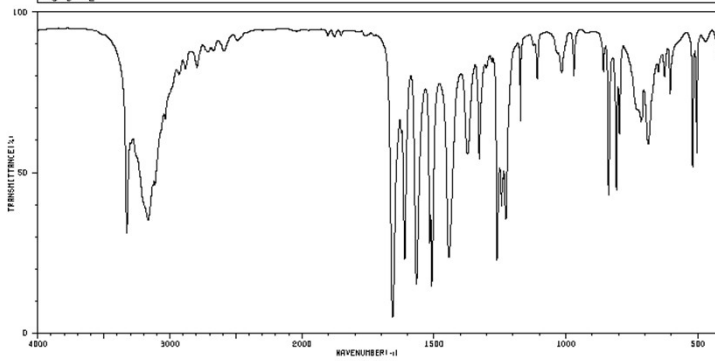


Exercice

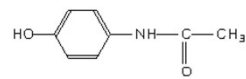
PASS – LASS / Pharmacie

HIT-NO=2434 | SCORE= () | SDBS-NO=3290 | IR-NIDA-61329 : KBR DISC
 4'-HYDROXYACETANILIDE

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$



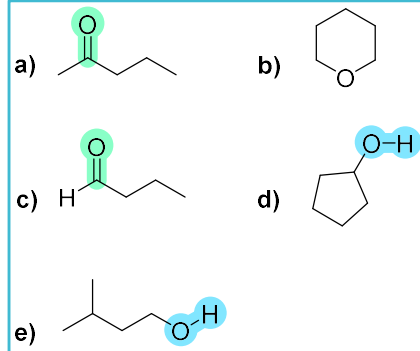
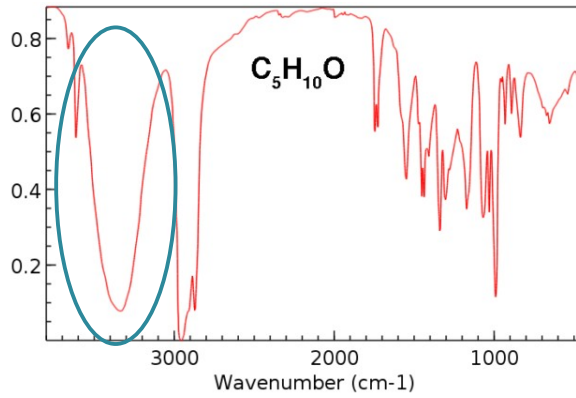
3325	30	1657	4	1373	63	1108	77	716	52
3165	33	1624	60	1329	52	970	77	689	57
3149	37	1611	21	1261	21	858	79	650	79
3114	44	1567	14	1244	37	839	41	626	77
3036	64	1516	26	1236	46	809	42	605	72
2930	77	1508	18	1228	34	787	60	521	49
2796	79	1444	22	1173	64	729	68	504	63



Exercice

PASS – LASS / Pharmacie

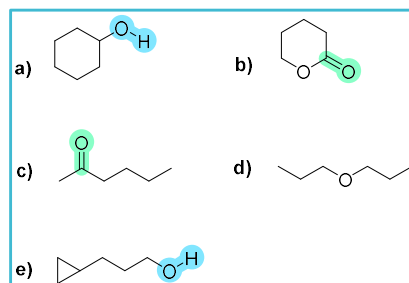
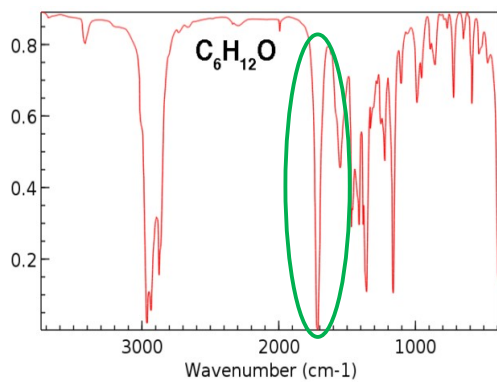
Laquelle de ces molécules correspond le mieux au spectre IR ci-dessous ?



Exercice

PASS – LASS / Pharmacie

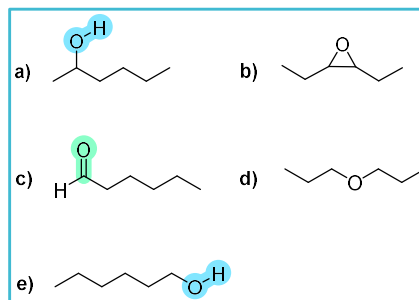
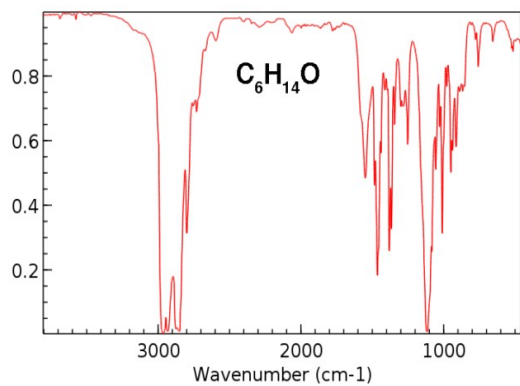
Laquelle de ces molécules correspond le mieux au spectre IR ci-dessous ?



Exercice

PASS – LASS / Pharmacie

Laquelle de ces molécules correspond le mieux au spectre IR ci-dessous ?



Merci de votre attention

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

Nicolas Gouault/UFR Pharmacie - Rennes