

S. Betoule, M. Leite, U. Garnier, S. Nicolas,
É. Dubus, G. Naboulet, C. Marin, M. Vincent

Outils numériques au service de la chimie expérimentale

CAPES
Agrégation

17 manipulations
expérimentales détaillées
et commentées



ellipses

Chapitre 1

Présentation des outils numériques de simulation

Les outils de simulation peuvent être utilisés à différentes échelles en chimie expérimentale afin d'**anticiper** les résultats obtenus, d'**optimiser** les conditions opératoires, et d'**aider à l'interprétation** des résultats obtenus.

Un premier exemple d'utilisation d'outil de simulation appliqué au domaine de l'analyse quantitative serait l'utilisation du **logiciel Dozzaqueux**¹, permettant de simuler l'**évolution de paramètres physiques et chimiques lors de titrages**. Ce logiciel, utilisé à plusieurs reprises dans les manipulations de ce livre, permet ainsi d'anticiper l'évolution de ces paramètres en fonction des conditions initiales du titrage (volume titré, concentration du réactif titrant et titré, température, etc.). Il permet donc d'optimiser les manipulations afin par exemple, de minimiser les quantités de produit utilisées tout en ayant un volume à l'équivalence pouvant être distinctement repéré. Ce logiciel ne sera pas présenté plus en détail dans cette section, son utilisation étant relativement intuitive.

La simulation, en **physico-chimie théorique**, est un domaine de recherche à part entière, visant à développer des **méthodes quantiques** permettant de décrire la géométrie, l'énergie et l'évolution de systèmes à l'échelle atomique et moléculaire. Ces outils, introduits dans les parties 1.2 et 1.3 de cette section, ont des applications concrètes en chimie expérimentale, en permettant par exemple d'**anticiper la réactivité des molécules et la sélectivité de certaines réactions en chimie organique**.

1. Le logiciel est téléchargeable via le lien suivant <http://jeanmarie.biansas.free.fr/dozzaqueux.html>.

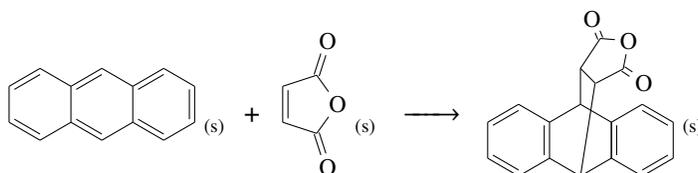
Une des applications de ces méthodes de chimie théorique est la **simulation de spectres infrarouge (IR) ou de résonance magnétique nucléaire (RMN)**. Des outils simples d'utilisation et accessibles gratuitement permettent aujourd'hui de simuler de tels spectres dans un cadre pédagogique, permettant une analyse plus fine des spectres obtenus et un appui théorique pouvant faciliter l'analyse spectrale. La simulation de spectre sera ainsi développée en détail dans la partie 1.1 de cette section.

Si les outils de simulation peuvent faire office d'un appui théorique, facilitant la tâche des expérimentateurs, ils utilisent de nombreuses **approximations** qui sont susceptibles d'éloigner la compatibilité entre le résultat de la simulation et le résultat expérimental. C'est pourquoi, la connaissance des **hypothèses** à la base de ces dernières et des **limites** de ces outils est indispensable afin d'avoir une **approche critique** face au résultat d'une simulation.

1.1 Simulation de spectres IR et RMN

Les **spectroscopies infrarouge (IR)** et de **résonance magnétique nucléaire (RMN)** sont deux techniques analytiques très utilisées en **chimie expérimentale** pour la **caractérisation** et l'**analyse structurale** de composés chimiques. D'une part, la spectroscopie IR permet d'**identifier certaines liaisons ou fonctions chimiques** présentes dans les composés via des bandes caractéristiques de vibration. D'autre part, la RMN ^1H renseigne sur les **fonctions présentes** et sur leur **agencement spatial**. Ces techniques spectroscopiques sont, entre autres, utilisées en **synthèse organique** pour **suivre la consommation des réactifs, confirmer la formation d'un produit et caractériser sa pureté** (dans la limite de résolution de l'appareil).

Dans certains cas, l'analyse fine de spectres peut s'avérer complexe. Dès lors, des **spectres expérimentaux de référence** sont d'une aide précieuse. Dans l'idéal, un spectre issu d'une base de données et obtenu dans les mêmes conditions que celles de l'expérience considérée est à privilégier. Certaines bases de données sont ainsi détaillées dans la partie BASE DE DONNÉES DE GRANDEURS PHYSICO-CHIMIQUES ET DE SPECTRES (cf. p. 135). Cependant, les bases de données sont limitées par les molécules et conditions expérimentales disponibles. Lorsqu'il n'est pas possible d'accéder à un spectre expérimental de référence, des **outils de simulation** permettent de **prédire** ce dernier. Certains outils, choisis pour leur **accessibilité** et **facilité d'utilisation**, dans le cas de la prédiction de spectres RMN et IR, sont présentés dans cette partie. Afin d'illustrer leur utilisation, ces outils seront appliqués à l'analyse des spectres obtenus suite à la manipulation **RÉACTION DE DIELS-ALDER** (cf. p. 338) dont l'équation de réaction est présentée ci-dessous :



Simulation de spectres IR

Afin de prédire le spectre IR d'une molécule, il est possible d'utiliser l'outil **IRcheminfo** (<https://ir.cheminfo.org/>), accessible gratuitement.

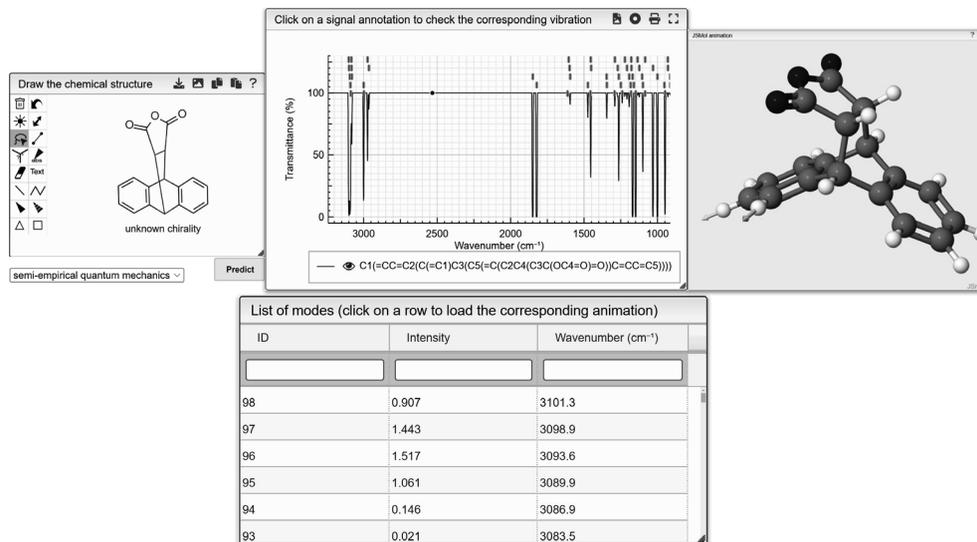


FIGURE 1.1 – Interface du site IRcheminfo.

L'interface du site est présentée FIGURE 1.1. Une première fenêtre (à gauche de la page) permet de représenter la structure de la molécule souhaitée. Une fois représentée, une méthode de calcul entre le **champ de force** (*force field*) ou une méthode **semi-empirique** (*semi-empirical quantum mechanics*) doit être choisie¹. Succinctement, le champ de force est une **méthode classique de calcul énergétique**, alors que la méthode semi-empirique est une **méthode de calcul quantique** se basant sur des paramètres empiriques pour simplifier les calculs. Le logiciel procède d'abord à une **optimisation de la géométrie de la molécule** (fenêtre de droite) avant de pouvoir calculer les fréquences des différents modes de vibration de la molécule. Deux fenêtres au centre de la page représentent les résultats obtenus après calcul, sous forme de **spectre** et de **tableau de données**. En sélectionnant une des fréquences de vibration dans ce tableau, la molécule représentée en trois dimensions dans la fenêtre de droite s'anime. Cela permet de visualiser les **principaux modes de vibration** des molécules et leurs **bandes de vibration associées** dans le spectre IR, **cette animation est donc un avantage conséquent de cet outil numérique dans un cadre pédagogique**.

1. Ces deux méthodes sont détaillées sur le lien suivant <https://docs.c6h6.org/docs/e1n/uid/10b6a7229db7dd815afcc75e77c2d6cd/>.

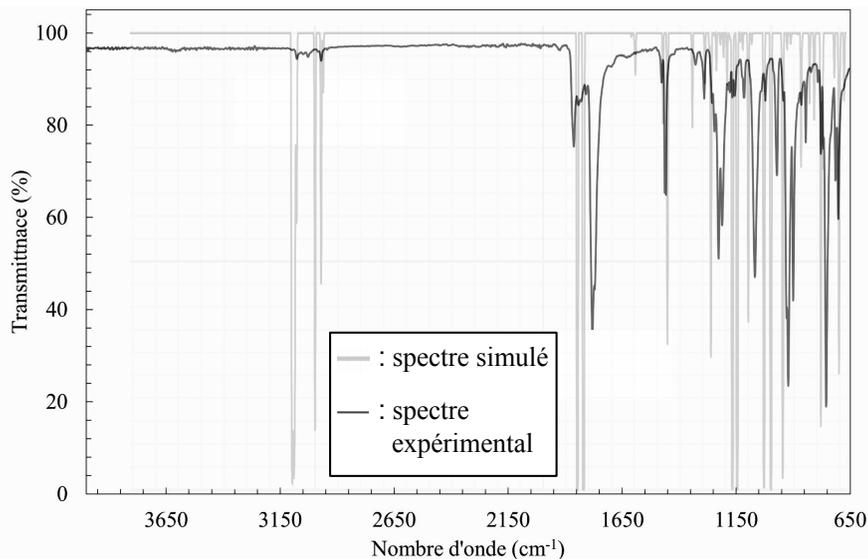


FIGURE 1.2 – Comparaison des spectres expérimental et simulé du produit obtenu.

La FIGURE 1.2 compare le spectre IR obtenu **expérimentalement** suite à la manipulation réalisée dans la partie page 338, au **spectre simulé** à partir de l'outil IRcheminfo pour le produit attendu. Pour la majorité des bandes de vibration, le **spectre simulé prédit correctement les fréquences de vibration** avec des écarts à l'expérience de l'ordre de $\pm 50 \text{ cm}^{-1}$. La simulation présente donc l'intérêt de pouvoir **faciliter l'interprétation** de certaines bandes de vibration à l'aide de l'animation présentant les modes de vibration associés à chaque fréquence. Cela est d'autant plus intéressant pour les bandes comprises dans l'empreinte digitale (fréquences inférieures à $1\,400 \text{ cm}^{-1}$) dont l'interprétation se complexifie fortement. Cependant, la simulation ne permet pas une analyse plus fine de la fréquence de vibration car de nombreuses **hypothèses restrictives** interviennent dans le calcul :

- **Les vibrations sont supposées harmoniques** (l'énergie potentielle des liaisons entre deux atomes suit le modèle d'un oscillateur harmonique¹). Cela implique que les fréquences de vibration autres que les fréquences fondamentales (appelées harmoniques), ne sont pas modélisées par la simulation. Or, les liaisons réelles ne suivant pas parfaitement un potentiel harmonique, certaines harmoniques telles que la bande de FERMÍ pour les aldéhydes apparaissent tout de même sur les spectres expérimentaux.

1. Le potentiel d'un tel oscillateur suit la relation suivante : $V(x) = \frac{1}{2} \cdot k \cdot x^2$, avec k une constante et x la distance séparant deux atomes liés.

- Les molécules sont considérées **isolées dans le vide**. Tout effet de l'environnement (interaction avec le solvant, interaction entre les molécules en phase condensée) n'est donc pas pris en compte. Cela a par exemple pour conséquence d'induire des écarts importants à l'expérience en ce qui concerne les bandes d'élongation des liaisons O-H dont la fréquence et la largeur sont modifiées par les liaisons hydrogène intermoléculaires.
- **L'élargissement via la structure rotationnelle n'est pas pris en compte**. La largeur des bandes ne peut donc être prédite.

Ces différentes hypothèses impliquent que les **intensités calculées** de chaque bande de vibration **diffèrent fortement des spectres expérimentaux**. En effet, si la valeur absolue de la transmittance ou de l'absorbance est, quoi qu'il en soit, fortement dépendante de l'instrument et des conditions opératoires, les valeurs relatives entre les différentes bandes de vibration peuvent être également incohérentes avec ce qui est observé dans les spectres expérimentaux (cf. FIGURE 1.2).

Simulation de spectres RMN

Les spectres RMN, que ce soit de la RMN du proton, du carbone ou en deux dimensions, peuvent être prédits à l'aide du site **NMRium** (<https://www.nmrium.org/predict>). La méthode de prédiction diffère des calculs réalisés pour la simulation de spectres infrarouge. En effet, le site NMRium utilise un programme qui, via un **réseau de neurones artificiels** (modèle d'intelligence artificielle basé sur l'apprentissage à partir d'une grande quantité de données), **prédit les spectres RMN à partir d'une structure moléculaire**. Ce programme se fonde donc sur une base de données de spectres RMN expérimentaux (au total environ 20 000 pics), fournie au réseau de neurones afin de **simuler les spectres des molécules souhaitées**. L'avantage d'une telle méthode est d'être, du fait de son caractère empirique, en général plus proche des résultats expérimentaux. En revanche, l'inconvénient est le manque d'information sur les spectres utilisés pour construire ce réseau de neurones. Ainsi cette méthode fait office de « boîte noire », là où les hypothèses et les limites des méthodes théoriques exposées pour les spectres infrarouge étaient clairement explicitées.

L'interface du site NMRium est présentée sur les FIGURES 1.4 et 1.5. Dans la fenêtre **Prediction**, la structure de la molécule doit être représentée. Cette fenêtre permet également de **prendre en compte la fréquence du spectromètre RMN** dans la simulation. Le spectromètre RMN utilisé pour réaliser les manipulations présentées dans ce livre ayant une fréquence de 43 MHz, la fréquence de 40 MHz a été sélectionnée. La possibilité de choisir la fréquence représente un avantage considérable car l'écart (en ppm) entre deux pics couplés et les effets du second

ordre¹ varie en fonction de ce paramètre instrumental. Pour simuler les spectres RMN associés à la molécule, cliquer ensuite sur le bouton **Add prediction**. Dès lors, le spectre RMN simulé apparaît et les informations concernant les différents pics sont regroupées dans un tableau dans la fenêtre **Ranges**. En règle générale, les spectres simulés sont **assez proches des spectres obtenus expérimentalement** même si des écarts de déplacement chimique peuvent apparaître. En revanche, un inconvénient de ces simulations est l'**incapacité de simuler les pics de protons labiles**. En effet, le déplacement chimique de ces pics est **fortement dépendant du milieu**, des liaisons hydrogène pouvant se former avec le solvant. Expérimentalement, ils peuvent être observés bien que cela ne soit pas nécessairement le cas car ils ont tendance à s'élargir, les rendant parfois indiscernables du bruit.

Un exemple d'utilisation d'un spectre simulé dans le cadre de la manipulation RÉACTION DE DIELS-ALDER (cf. p. 338) serait **d'aider à confirmer la régiosélectivité** à l'aide des analyses de spectres RMN. En effet, un raisonnement sur les orbitales moléculaires, détaillé dans la manipulation page 338, permet de conclure que le produit **majoritaire** attendu (nommé **régioisomère A** cf. FIGURE 1.3) est celui provenant d'une insertion de l'anhydride maléique sur le cycle central de l'anthracène. Un second produit (nommé **régioisomère B** cf. FIGURE 1.3), issu de l'insertion sur un des cycles à l'extrémité de l'anthracène, est susceptible d'être produit de manière **minoritaire**.

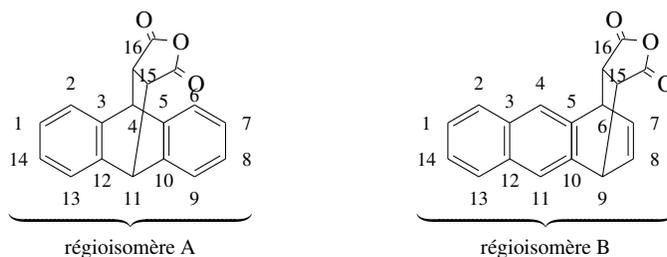


FIGURE 1.3 – Régioisomères susceptibles d'être formés.

déplacement des pics	régioisomère A	régioisomère B
$\delta \approx 3,4$ ppm	15 et 16	15 et 16
$\delta \approx 4,5$ ppm	4 et 11	6 et 9

TABLEAU 1.1 – Attribution de deux pics des spectres simulés.

1. Phénomène se produisant lorsque les constantes de couplage sont du même ordre de grandeur que les différences de déplacement chimique. Cela complexifie fortement l'analyse des spectres en modifiant les rapports d'intensité des différents pics.

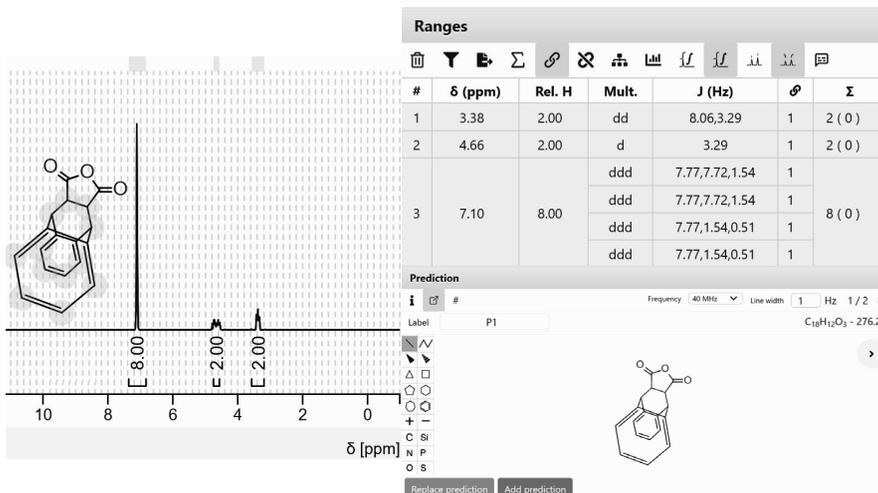


FIGURE 1.4 – Simulation via le site NMRium du régioisomère A.

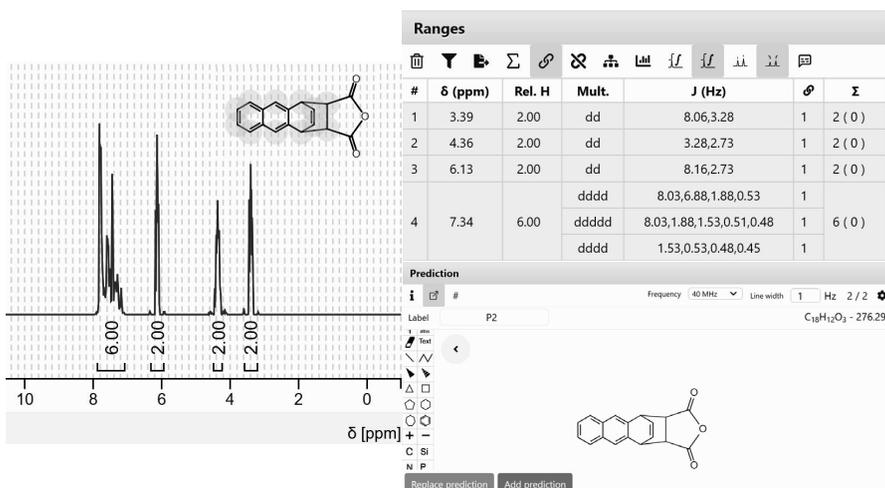


FIGURE 1.5 – Simulation via le site NMRium du régioisomère B.

D'après les spectres simulés présentés en FIGURES 1.4 et 1.5, deux pics, de déplacement chimique $\delta \approx 3,4$ ppm et $\delta \approx 4,5$ ppm, sont similaires pour les deux régioisomères. Bien que ces pics ne soient pas discriminants, la simulation permet de les attribuer comme présenté dans le TABLEAU 1.1.

En revanche, les pics des protons les plus déblindés diffèrent en fonction des régioisomères. En effet, pour le **regioisomère A**, la simulation prévoit que les 8 protons