

# Vers la prédiction des propriétés d'explosibilité des substances chimiques par les outils de la chimie quantique et les méthodes statistiques QSPR

Patricia Rotureau, Guillaume Fayet

► **To cite this version:**

Patricia Rotureau, Guillaume Fayet. Vers la prédiction des propriétés d'explosibilité des substances chimiques par les outils de la chimie quantique et les méthodes statistiques QSPR. Rapport Scientifique INERIS, 2008, 2007-2008, pp.41-45. ineris-01869195

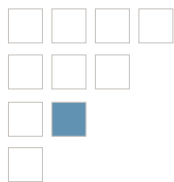
**HAL Id: ineris-01869195**

**<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869195>**

Submitted on 6 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



REACH, LES ENJEUX DE LA RECHERCHE

# Vers la prédiction des propriétés d'explosibilité des substances chimiques par les outils de la chimie quantique et les méthodes statistiques QSPR

> PATRICIA ROTUREAU, GUILLAUME FAYET

La réglementation européenne relative aux produits chimiques est en plein mouvement, avec le nouveau règlement REACH sur les substances chimiques qui est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007 et le Système Général Harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des produits chimiques qui devrait être appliqué en Europe en 2008. Ces réglementations impliquent la nécessité de déterminer des caractéristiques toxicologiques, écotoxicologiques mais également physico-chimiques d'environ 30 000 substances chimiques circulant en Europe. Il est totalement impensable de considérer une détermination expérimentale systématique de ces caractéristiques dans les délais d'enregistrement des substances chimiques prévus par REACH (en termes de faisabilité matérielle, coût financier et temporel). Aussi, le règlement REACH et le projet de règlement SGH font référence à d'autres moyens d'évaluation tels que les modèles (Q)SAR/(Q)SPR (relations (quantitatives) structure-activité et structure-propriété) comme méthodes alternatives à l'expérimentation. Les modèles prédictifs développés, une fois validés scientifiquement, peuvent être utilisés pour indiquer la présence ou l'absence d'une certaine propriété dangereuse. Ceci est vrai pour l'évaluation de la toxicité et de l'écotoxicité des produits (qui soulève également un problème d'éthique et nécessite d'éviter de réaliser des tests inutiles sur animaux) comme pour celle des propriétés physico-chimiques, au premier rang desquelles l'explosibilité.

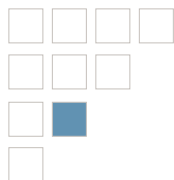
L'INERIS, expert dans la détermination expérimentale des propriétés d'explosibilité et d'inflammabilité (risques d'explosion et d'incendie) des substances chimiques condensées, a lancé, dès 2007, un programme de recherche dénommé « REPLACE : Recherche sur les Propriétés et L'Activité de Composés Explosifs » dont l'objectif principal est le développement de méthodes prédictives (alternatives ou complémentaires à l'expérimentation) pour l'évaluation de ces pro-

priétés dangereuses à caractère physico-chimique. Cette recherche, tout à fait nouvelle à l'INERIS, vise à faire évoluer les méthodes d'évaluation et proposer dans un premier temps un nouvel outil de screening pour l'évaluation de propriétés reconnues comme complexes telles que l'explosibilité, en utilisant les outils de la chimie quantique (calculs *ab initio*) et les approches de type QSPR. Le recours à de telles méthodes prédictives s'avère d'ailleurs indispensable lorsque la substance n'existe qu'en très faible quantité (impossibilité matérielle de réalisation des tests qui nécessitent une quantité notable de substance) ou lorsqu'elle présente des propriétés toxiques par exemple. Cette recherche a démarré avec une thèse intitulée « Développement de méthodes QSPR/QSAR pour la prédiction à l'échelle moléculaire de l'explosibilité et de l'inflammabilité des substances chimiques » conjointement avec le doctorant Guillaume Fayet et avec l'ENSCP (École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, équipe de modélisation des systèmes complexes).

## GÉNÉRALITÉS SUR LES APPROCHES DE TYPE QSAR/QSPR

Les relations (quantitatives) structure-activité ou structure-propriété sont des méthodes prédictives des caractéristiques mesurables à partir de caractéristiques microscopiques relatives à leur structure moléculaire. La structure moléculaire de la substance (l'assemblage d'atomes liés par des liaisons chimiques dans différents agencements dans l'espace, mais également ses caractéristiques électriques et magnétiques) confère ainsi à la molécule ses propriétés intrinsèques. Ces méthodes s'appliquent en général au cas de substances pures.

Construire un modèle QSPR consiste alors à établir une relation mathématique entre une propriété donnée quantifiable et la structure moléculaire qui peut être décrite par différents paramètres



(ou descripteurs). Le modèle ainsi mis en place est du type  $Propriété = f(Descripteurs)$ .

Différents descripteurs sont employés pour caractériser la structure moléculaire des composés. Il peut s'agir de descripteurs<sup>[1]</sup> :

- constitutionnels : composition élémentaire, nombre de groupements fonctionnels ;
- géométriques : distances, angles, angles dièdres ;
- topologiques : indices topologiques ;
- électroniques : charges atomiques ;
- quantiques : dureté moléculaire, électronégativité, indice d'électrophilicité.

La construction d'un modèle QSPR et sa qualité de prédiction nécessite de :

- disposer d'une base de données (importante) contenant des structures moléculaires et des données expérimentales correspondantes pour la propriété à prédire (obtenues dans les mêmes conditions expérimentales) ;
- de sélectionner des descripteurs adaptés pour la propriété à prédire.

L'obtention du modèle est réalisée à l'aide de différents outils : réseaux de neurones artificiels, algorithmes génétiques ou plus couramment à l'aide d'analyses statistiques (régressions linéaires, non linéaires, multi-linéaires). Dans ce dernier cas, le modèle peut prendre la forme d'une équation linéaire du type :

$$Y = A_0 + A_1X_1 + A_2X_2 + \dots + A_nX_n$$

où  $Y$  est la propriété à prédire,  $X_i$  sont les descripteurs moléculaires et  $A_i$  les constantes associées de la régression.

Le modèle QSPR ainsi construit dépend donc de trois paramètres principaux : la base de données, les descripteurs sélectionnés et la méthode utilisée pour les corrélés.

Enfin, l'interprétation de la prédiction d'une propriété et donc l'obtention d'un modèle QSPR fiable nécessitent l'intervention du jugement d'expert dans le domaine considéré.

Bien que peu développées pour la prédiction de propriétés dangereuses comme l'explosibilité ou l'inflammabilité des substances, les relations (quantitatives) structure-propriété semblent cependant tout indiquées puisqu'il est bien connu que la présence de liaisons ou de groupements spécifiques dans la molécule constitue une première indication de ces propriétés.

### PRÉDICTION DE L'EXPLOSIBILITÉ DES SUBSTANCES CHIMIQUES PAR UN MODÈLE DE TYPE QSPR

L'explosibilité d'une substance peut être caractérisée, en termes de propriétés macroscopiques, par sa sensibilité à divers stimuli mécaniques/thermiques ou par son potentiel énergétique dans la réaction de décomposition (figure 1). Aussi, l'INERIS s'est intéressé dans un premier temps à mettre en évidence des corrélations entre les structures moléculaires de 22 composés nitroaromatiques (nitrobenzène et dérivés) potentiellement explosifs et la propriété expérimentale de chaleur de décomposition (ou enthalpie de décomposition) reflétant la stabilité thermique de ces composés. Les données expérimentales de cette base de données sont issues de la littérature [2, 3].

Le développement d'un modèle QSPR a consisté à déterminer, au niveau moléculaire, les propriétés structurales et physico-chimiques de ces 22 composés nitrés<sup>[4]</sup>. Ainsi, 14 descripteurs moléculaires de différentes natures (géométriques, électroniques) ont été calculés. Il s'agit principalement de

#1

> Principe de la construction d'un modèle QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité.

#### Descripteurs microscopiques

- Constitutionnels
- Topologiques
- Géométriques
- Électroniques...

#### Propriétés macroscopiques

- Température de décomposition
- Chaleur de décomposition...
- Sensibilité à l'impact...

#### Modèle QSPR

- Régressions linéaires, non linéaires, multilinéaires
- Réseaux de neurones
- Algorithmes génétiques

descripteurs issus de calculs quantiques utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité<sup>[9]</sup> (DFT pour Density Functional Theory) et réalisés à l'aide du logiciel Gaussian03<sup>[9]</sup>. La théorie de la fonctionnelle de la densité est une méthode de modélisation moléculaire quantique fondée sur le principe selon lequel il est possible de caractériser un système moléculaire par sa seule densité électronique (figure 2).

Trois types de descripteurs sont utilisés :

- descripteurs locaux caractérisant la liaison C-NO<sub>2</sub> : longueur de la liaison d<sub>C-N<sub>v</sub></sub>, charge du groupement NO<sub>2</sub>, potentiel électrostatique à mi-distance de la liaison C-N (V<sub>mid</sub>) et énergie de dissociation de la liaison C-NO<sub>2</sub> ;
- descripteurs globaux : masse moléculaire, balance en oxygène, moment dipolaire, polarisabilité moyenne et énergie d'atomisation ;
- descripteurs issus de la DFT conceptuelle<sup>[7]</sup> : énergies des orbitales HOMO (la plus haute occupée) et LUMO (la plus basse non occupée), électronégativité, dureté moléculaire et indice d'électrophilicité (figure 3).

Les corrélations de ces 14 descripteurs (calculés pour chacune des 22 molécules) avec la propriété de chaleur de décomposition ont été établies à partir de simples régressions linéaires : des corrélations significatives ont été mises en évidence avec la masse moléculaire (R<sup>2</sup>=0,76), la balance en oxygène (R<sup>2</sup>=0,64), l'énergie de l'orbitale LUMO (R<sup>2</sup>=0,71) et l'indice d'électrophilicité (R<sup>2</sup>=0,75) comme indiqué dans la figure 4 mais elles ne sont pas suffisantes pour prédire la propriété expérimentale.

Ces descripteurs ont alors été intégrés dans une analyse multivariable en utilisant des régressions multilinéaires à l'aide du logiciel Codessa Pro<sup>[8]</sup>.

Un premier modèle prédictif de type QSPR de la chaleur de décomposition a été obtenu à partir de 6 descripteurs issus de calculs quantiques comme indiqué dans l'équation ci-dessous et sur la figure 5<sup>[9, 10]</sup>.

$$-\Delta H = 33854\eta + 40050\omega - 1030.3a + 33785e_{HOMO} + 25.1DM - 14.0 E_{diss} + 973.2$$

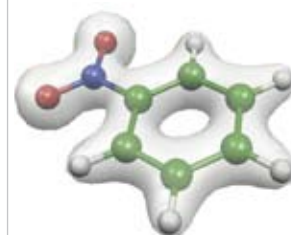
$$R^2 = 0.91, \quad R^2_{cv} = 0.84$$

Le graphique de la figure 5 représente les valeurs calculées pour l'enthalpie de décomposition en fonction des valeurs expérimentales. L'importance de la présence des groupements explosophores NO<sub>2</sub> est observée. En effet, ce graphique met en évidence 3 groupes de molécules distinctes, à savoir, les molécules mono, bi et tri-nitroaromatiques de notre base de données.

Le modèle QSPR développé à ce jour à partir d'une faible base de données est prometteur car non seulement corrélé (R<sup>2</sup>=0,91) mais aussi prédictif (R<sup>2</sup><sub>cv</sub>=0,84 obtenu à l'aide d'une méthode de validation croisée (*cross-validation method*)). Il montre en outre l'importance de considérer des descripteurs issus de calculs quantiques puisque la meilleure régression multilinéaire est obtenue avec ce type de descripteurs. Bien sûr, pour obtenir de meilleures corrélations, la suite de la recherche consistera à augmenter la base de données de molécules nitroaromatiques et à sélectionner d'autres types de descripteurs (de type constitutionnel, tels que le nombre de groupements NO<sub>2</sub> dans la molécule, et de type topologique).

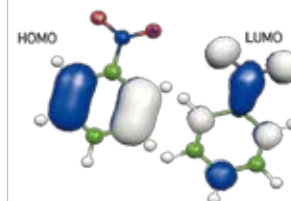
#2

> Représentation de la densité électronique pour une molécule de nitrobenzène dans son état fondamental.



#3

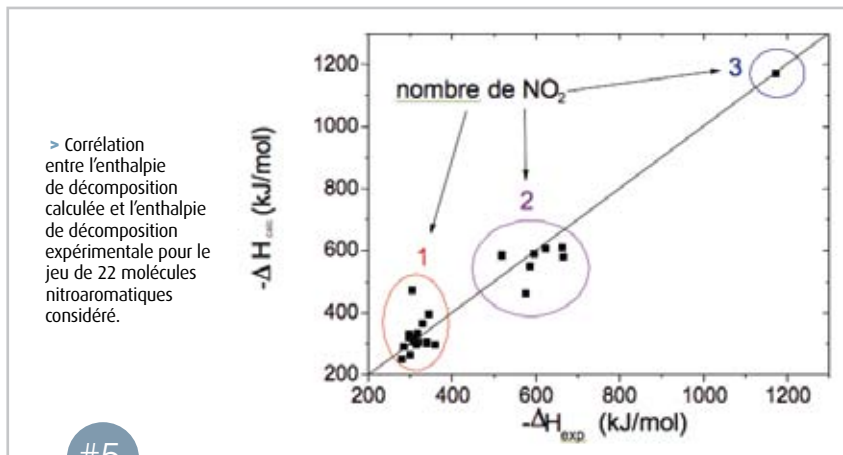
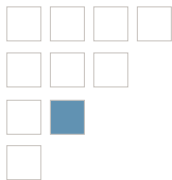
> Représentation des orbitales moléculaires HOMO et LUMO du nitrobenzène.



> Coefficients de corrélation obtenus entre l'enthalpie de décomposition expérimentale et les descripteurs moléculaires étudiés pour le jeu de 22 molécules nitroaromatiques considéré.

#4

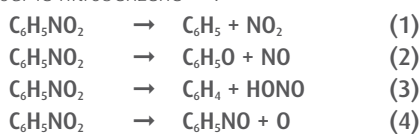
Descripteur		R <sup>2</sup>
D <sub>cn</sub>	Distance C-N	0,10
Mw	Masse moléculaire	0,76
OB	Balance en oxygène	0,64
e <sub>HOMO</sub>	Énergie de la HOMO	0,35
e <sub>LUMO</sub>	Énergie de la LUMO	0,71
DM	Moment dipolaire	0,10
χ	Électronégativité	0,52
η	Dureté	0,00
ω	Indice d'électrophilicité	0,75
Q <sub>NO2</sub>	Charge de NO <sub>2</sub>	0,46
V <sub>mid</sub>	Potentiel à mi-distance de la liaison C-N	0,01
a	Polarisabilité principale	0,00
E <sub>atom</sub>	Énergie d'atomisation	0,21
E <sub>diss</sub>	Énergie de dissociation de la liaison C-N	0,42



### ÉTUDE DES MÉCANISMES DE DÉCOMPOSITION DU NITROBENZÈNE ET DE SES DÉRIVÉS

L'étude précédente indique que la chaleur de décomposition ne présente pas de corrélation significative avec l'énergie de dissociation de la liaison C-NO<sub>2</sub> (R<sup>2</sup>=0,42). La rupture de cette liaison est pourtant communément considérée comme l'étape limitante de la décomposition des composés nitrés. Pour comprendre cette observation, une étude théorique complète des chemins de décomposition de ces composés nitroaromatiques a été réalisée à l'aide de la DFT<sup>[11]</sup>.

Différents chemins réactionnels (parfois complexes) de décomposition des composés nitroaromatiques ont été mis en évidence tant par des études expérimentales que théoriques. Par exemple, pour le nitrobenzène<sup>[12]</sup> :

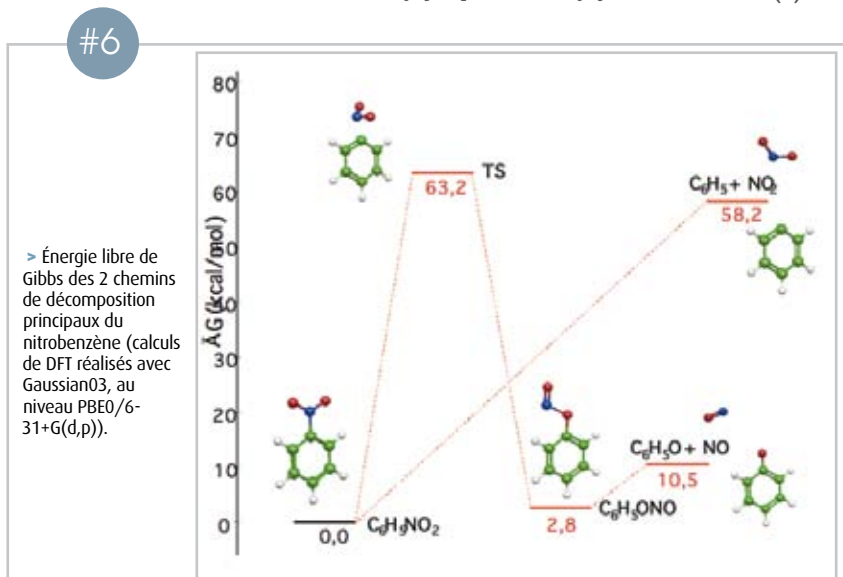


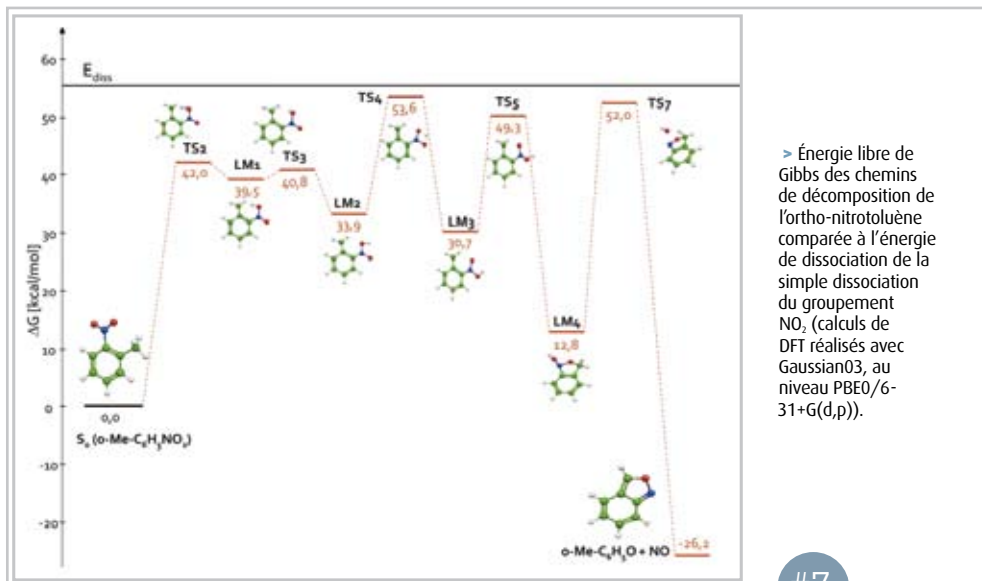
Nos travaux portent sur les deux premiers chemins qui sont les principaux chemins de décomposition en compétition dans le domaine de température de décomposition de 500K à 800K du nitrobenzène. Le premier correspond à la rupture de la liaison C-NO<sub>2</sub> et mène à la formation des deux radicaux C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>· et NO<sub>2</sub>·. Le second est un mécanisme en deux étapes : le nitrobenzène s'isomérisé en phénylnitrite (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ONO) puis la liaison N-O se casse pour donner les deux radicaux C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O· et NO·.

Ces deux mécanismes de décomposition du nitrobenzène ont été étudiés à l'aide des calculs de DFT. Les structures des différents réactifs, minima locaux, états de transition et produits tout le long de ces chemins ont été optimisées et les énergies correspondantes calculées (diagramme énergétique schématisé de la figure 6). Ainsi, l'énergie de dissociation du premier chemin réactionnel est très proche de l'énergie d'activation du second schéma réactionnel (inférieure à 10 kcal/mole), ce qui peut expliquer la faible corrélation de l'énergie de dissociation de la liaison C-NO<sub>2</sub> avec la propriété de stabilité thermique.

L'influence de la nature et de la position (ortho, méta, para) de plusieurs substituants (NH<sub>2</sub>, OH, CH<sub>3</sub>, COOH et NO<sub>2</sub>) ajoutés au nitrobenzène sur ces deux chemins réactionnels a également été étudiée<sup>[11]</sup> et on met en évidence une légère influence de la nature du substituant en positions para et ortho pour les deux chemins étudiés mais pas en position méta. Ceci est dû à l'effet de résonance qui apparaît seulement en positions para et ortho pour le groupement NO<sub>2</sub>. Cependant, la substitution n'influence pas la compétition de ces deux chemins réactionnels, à savoir que l'énergie de dissociation correspondant à la rupture de la liaison C-NO<sub>2</sub> est toujours inférieure à l'énergie d'activation du deuxième chemin de décomposition envisagé.

Pour les nitrobenzènes substitués en position ortho, de nouveaux mécanismes de décomposition plus complexes apparaissent (dus à l'interaction intramoléculaire entre le substituant et le groupe NO<sub>2</sub>). La figure 7 en est une illustration pour le cas de l'ortho-nitrotoluène<sup>[13]</sup>. Elle montre que ce nouveau chemin réactionnel est prépondérant sur la simple dissociation du groupement NO<sub>2</sub> (l'énergie d'activation est cette fois inférieure à l'énergie de dissociation). Cette observation pourrait expliquer le manque de corrélation existant entre l'énergie de dissociation de la liaison C-NO<sub>2</sub> et l'enthalpie de décomposition, étant donné que 9 molécules parmi 22 de la base de données considérée pour le développement du modèle QSPR précédent sont substituées en position ortho (figure 7).





> Énergie libre de Gibbs des chemins de décomposition de l'ortho-nitrotoluène comparée à l'énergie de dissociation de la simple dissociation du groupement NO<sub>2</sub> (calculs de DFT réalisés avec Gaussian03, au niveau PBE0/6-31+G(d,p)).

#7

## PERSPECTIVES

La recherche se poursuit en portant l'effort sur plusieurs axes :

- améliorer la prédictivité du modèle QSPR permettant de décrire la stabilité thermique des composés nitroaromatiques en augmentant la taille de la base de données (nitroaromatiques et autres molécules nitroalcanes...), en utilisant de nouveaux descripteurs (notamment des descripteurs topologiques) et en testant les capacités des réseaux de neurones artificiels ;
- développer d'autres modèles prédictifs permettant d'estimer d'autres propriétés relatives à

l'explosibilité des substances telle que la sensibilité à l'impact ;

- poursuivre l'étude théorique des chemins de décomposition des molécules explosibles indissociable du développement et de l'interprétation des modèles prédictifs.

## [ COLLABORATIONS

- École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, équipe de modélisation des systèmes complexes ;
- CEA-DAM, Le Ripault (Laboratoire de Simulation des Matériaux Énergétiques).

## □ □ ■ SUMMARY

The new European regulation of chemicals named REACh (for "Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals", published by the European Commission in December 2006) implies that a tremendous number of substances (up to 30000) may require a new assessment of hazardous properties. Therefore, there is a growing interest in evaluating capabilities of predictive methods for assessing hazardous properties of chemical substances as a screening process. If Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) type methods have been up to now mainly devoted to screening toxic properties, their use to establish relationships between the explosibility of dangerous substances and structural, energetic or physicochemical descriptors could lead to new perspectives. This contribution focuses on the case of a series of nitroaromatic compounds, which are all expected to present more or less severe explosive properties due to the presence of the nitro group. In particular, this paper shows that we developed a QSPR model with a multilinear regression model which links correctly adequate molecular descriptors of nitroaromatic compounds with thermal stability (taken as a macroscopic property related to explosibility). In this model, the descriptors are mostly obtained by *ab initio* quantum chemical calculations. Moreover, we present a detailed theoretical investigation on the decomposition pathways of substituted nitrobenzenes using quantum chemical methods that provide pertinent information for the use of descriptors in relation with energetic aspects to access to more robust QSPR models.

## [ RÉFÉRENCES

- [1] M. Karelson, *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*. 2000, New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- [2] Y.S. Duh, C. Lee, C.C. Hsu, D.R. Hwang and C.S. Kao, *Chemical incompatibility of nitrocompounds*. Journal of Hazardous Materials, 1997. 53(1-3): p. 183-194.
- [3] S.R. Saraf, W.J. Rogers and M.S. Mannan, *Prediction of reactive hazards based on molecular structure*. Journal of Hazardous Materials, 2003. 98(1-3): p. 15-29.
- [4] G. Fayet, P. Rotureau, C. Adamo and L. Joubert, *Development of a QSPR method for the prediction of chemicals explosibility*. Proceedings of Europro2007 meeting, 8-11 October 2007, Beaune, France, 2007.
- [5] R.G. Parr and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. 1989, New York: Oxford University Press.
- [6] *Gaussian 03, Revision B.03*, Gaussian Inc., Pittsburg, PA, USA. 2003.
- [7] P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Conceptual density functional theory*. Chem. Rev., 2003. 103, p. 1793-1973.
- [8] www.codessa-pro.com.
- [9] G. Fayet, P. Rotureau, C. Adamo and L. Joubert, *Development of a QSPR method for the prediction of chemicals explosibility*. American Chemical Society meeting, 6-10 April 2008, New-Orleans, USA, 2008.
- [10] P. Rotureau and G. Fayet. *Development of predictive methods for screening explosibility properties of chemical substances*. Communication at the OECD IGUS Energetic and oxidising substances working group meeting, Stockholm (Suède), 16-18 May 2008 (see www.oecdigus.org).
- [11] G. Fayet, L. Joubert, P. Rotureau and C. Adamo, *A theoretical study of the decomposition reactions in substituted nitrobenzenes*. Journal of Physical Chemistry A, 2008. 112, p. 4054-4059.
- [12] S. Xu and M.C. Lin, *Computational Study on the Kinetics and Mechanism for the Unimolecular Decomposition of C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> and the Related C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + NO<sub>2</sub> and C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O + NO Reactions*. J. Phys. Chem. B, 2005. 109, p. 8367-8373.
- [13] S.C. Chen, S.C. Xu, E. Diau and M.C. Lin, *A Computational Study on the Kinetics and Mechanism for the Unimolecular Decomposition of o-Nitrotoluene*. Journal of Physical Chemistry A, 2006. 110, p. 10130-10134.