

# Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques

Guillaume Fayet, Patricia Rotureau

► **To cite this version:**

Guillaume Fayet, Patricia Rotureau. Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques. Rapport Scientifique INERIS, 2010, 2009-2010, pp.74-76. ineris-01869282

**HAL Id: ineris-01869282**

**<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869282>**

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.

# Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques



G. Fayet/P. Rotureau

L'évaluation de l'explosibilité des substances chimiques condensées (risque d'explosion) lors de diverses opérations, comme la fabrication, le stockage, le transport ou la mise en œuvre, repose essentiellement sur le retour d'expérience et la conduite d'essais réalisés selon des référentiels réglementaires internationaux [1]. L'évolution récente de la réglementation européenne en matière de contrôle des produits chimiques (règlements REACH et CLP [2]) induit un volume de travaux incompatible avec une détermination expérimentale systématique de leurs propriétés dangereuses (faisabilité matérielle, coût financier et délais raisonnables) puisque plus de 140 000 substances chimiques sont concernées par REACH. Aussi, le recours à des méthodes prédictives (alternatives ou complémentaires à l'expérimentation) comme les approches QSPR (relations quantitatives structures-propriétés) sont largement encouragées par REACH.

Un programme de recherche a été lancé à l'INERIS, en 2007, en collaboration avec l'ENSCP, dont l'objectif est de développer des modèles de prédiction théorique des propriétés macroscopiques d'explosibilité des substances chimiques dangereuses, par le biais de la chimie quantique et de méthodes de type QSPR. Plus précisément, la thèse de G. Fayet (2007-2010) a été centrée sur le développement et l'évaluation de modèles QSPR capables de prédire la stabilité thermique (et plus particulière-

ment l'énergie de décomposition) ainsi que la sensibilité à la décharge électrique d'une famille de substances bien connues pour leurs propriétés explosives : les composés nitroaromatiques [3] dont font partie le TNT (trinitrotoluène) et l'acide picrique (trinitrophénol).

## RELATIONS QUANTITATIVES STRUCTURES-PROPRIÉTÉS (QSPR)

La méthodologie QSPR consiste en la construction d'un modèle quantitatif reliant une propriété expérimentale à la structure moléculaire des composés étudiés. Cette dernière est caractérisée par des descripteurs constitutionnels (exemples : nombre de groupements, d'atomes), topologiques (basés sur la connectivité des atomes dans la molécule), géométriques (caractérisant la géométrie 3D de la molécule) ou quantiques (regroupant les informations énergétiques, électroniques et de réactivité). L'obtention du modèle peut se faire à l'aide de différents outils : réseaux de neurones, algorithmes génétiques ou plus couramment à l'aide de régressions linéaires ou multilinéaires. La mise en place et l'utilisation d'un modèle QSPR est résumé en **figure 1**. Une fois un modèle robuste obtenu, il peut alors être utilisé pour la prédiction de la propriété de composés similaires pour lesquels la propriété n'est pas connue, voire pour des molécules encore non synthétisées. Dans certains cas, le modèle peut également permettre la compréhension

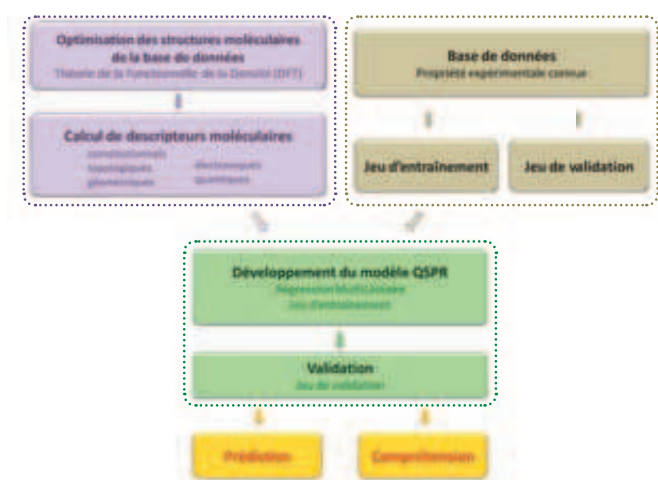
des mécanismes mis en jeu dans la propriété étudiée.

## PRÉDICTION DE LA STABILITÉ THERMIQUE

La stabilité thermique est une propriété importante des substances explosives, puisque les grandeurs qui la qualifient renseignent sur la quantité d'énergie dissipée durant le processus de décomposition et interviennent dans la démarche de classement de ces substances. Si sa caractérisation expérimentale (température et chaleur de décomposition) est bien définie, notamment par calorimétrie, peu de modèles prédictifs ont été développés pour ces propriétés.

Dans le cadre de nos travaux [4], un premier modèle QSPR a été mis en place à partir d'une base de données de 22 composés nitroaromatiques pour lesquels les chaleurs de décomposition ( $-\Delta H$ ) sont extraites d'une unique référence [5] afin de s'assurer qu'elles ont été obtenues selon un protocole expérimental identique.

Plus de 300 descripteurs ont été obtenus avec le logiciel CodessaPro [6] à partir de structures moléculaires calculées *via* le logiciel Gaussian03 [7] à l'aide d'une méthode de modélisation moléculaire : la « Théorie de la Fonctionnelle de la densité » (DFT pour Density Functional Theory), une approche théorique fondée sur des concepts de mécanique quantique (comme la densité électronique) qui est utilisée en chimie et physique pour accéder à des



**FIGURE 1**  
MISE EN PLACE ET UTILISATION D'UN MODÈLE QSPR

propriétés physico-chimiques à l'échelle moléculaire.

Ces descripteurs ont été intégrés dans une analyse statistique menant au développement d'un modèle multilinéaire le plus corrélé possible avec l'expérience mais avec un nombre de descripteurs suffisamment réduit pour éviter toute surparamétrisation du modèle, qui dégraderait son pouvoir prédictif.

Un modèle à 3 paramètres très corrélé avec les chaleurs de décomposition expérimentales est obtenu ( $R^2=0,98$ ), comme montré en figure 2. Si un jeu de données externes est nécessaire pour évaluer la prédictivité du modèle, la validation croisée démontre la robustesse du modèle ( $R^2cv=0,97$ ). On notera par ailleurs la prédiction correcte de la chaleur de décomposition d'une molécule externe au set d'entraînement (le TNT).

$$-\Delta H \text{ (kJ/mol)} = 401,6 n_N + 2092,2 BO_{N,avg} + 13287 E_{O,max} - 3148,5$$

où  $n_N$  est le nombre d'atomes d'azote,  $BO_{N,avg}$  l'ordre de liaison moyen pour un atome d'azote et  $E_{O,max}$  l'indice de réactivité électrophile maximal pour un atome d'oxygène. Les trois descripteurs sélectionnés dans le modèle caractérisent le nombre de groupements nitro et leur capacité à se dissocier du reste de la molécule. Or, la chaleur de décomposition dépend bien de l'énergie libérée par la perte des groupements nitro et de leur nombre.

Le modèle développé présente une bonne corrélation avec l'expérience et a également un sens chimique lié au phénomène de stabilité thermique.

Si l'utilisation d'une base de données plus importante serait souhaitable afin de mettre en place une validation rigoureuse du modèle à l'aide d'un jeu de données externes, ce premier modèle QSPR, à la fois corrélé et signifiant chimiquement, démontre la pertinence de notre approche.

### PRÉDICTION DE LA SENSIBILITÉ À LA DÉCHARGE ÉLECTRIQUE

Nous nous sommes également intéressés à une autre propriété des composés énergétiques, la sensibilité électrique pour 26 composés nitroaromatiques.

Parmi les différents modes d'initiation entraînant l'explosion (chaleur, impact, friction...), la sensibilité à la décharge électrique (EES) n'est pas, jusqu'à présent, la plus étudiée par approche prédictive.

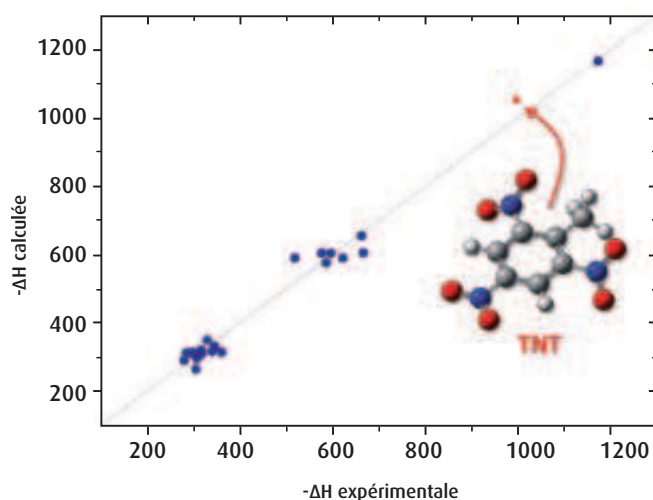
Nous avons développé le modèle suivant à 4 paramètres [8] avec un coefficient de corrélation de 0,90 :

$$E_{ES} \text{ (J)} = 29,6 n_{single} + 63,3 N_{C,max} + 168,4 Q_{C,min} - 27,8 V_{C,min} + 99,4$$

où  $n_{single}$  est le nombre relatif de liaisons simples et  $N_{C,max}$ ,  $Q_{C,min}$  et  $V_{C,min}$  sont respectivement l'indice maximal de réactivité nucléophile, la charge minimale et la valence minimale pour un atome de carbone. Ces trois derniers descripteurs peuvent être reliés au carbone de la liaison C-NO<sub>2</sub>. Or, la perte de ce groupement nitro est communément reconnue comme l'étape limitante de la décomposition des composés nitrés. Ces descripteurs semblent donc tout indiqués pour la prédiction de ce mode d'amorçage de la décomposition explosive. Cette première étude sera, dans le futur, approfondie en augmentant la base de données pour permettre la prise en compte d'un processus de validation mais elle démontre déjà l'applicabilité de la démarche employée.

### MÉCANISMES DE DÉCOMPOSITION

Même si des modèles QSPR avec de forts pouvoirs prédictifs sont accessibles, ils ne nous donnent pas forcément accès aux détails des mécanismes réactionnels



**FIGURE 2**  
CHALEURS DE DÉCOMPOSITION CALCULÉES (-ΔHcal) À PARTIR DU MODÈLE EN FONCTION DES VALEURS EXPÉRIMENTALES (-ΔHexp) (kJ/mol)

## RÉFÉRENCES

- [1] Rotureau P., Fayet G., Marlair G., Michot C., Joubert L., Adamo C. Évaluation de l'explosibilité des substances chimiques : des approches expérimentales classiques à la prédiction par la chimie quantique et les méthodes statistiques QSPR, *Actualité Chimique*, 2010, n° 337 : p. 51.
- [2] Règlement CE n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.
- [3] Médard L. Les explosifs occasionnels. Tomes 1 et 2, Tech & Doc, 1987.
- [4] Fayet G., Rotureau P., Joubert L., Adamo C. QSPR Modeling of Thermal Stability of Nitroaromatic Compounds: DFT vs. AM1 Calculated Descriptors, *J. Mol. Model.*, 2009, 16, p. 805.
- [5] Duh Y. S., Lee C., Hsu C. C., Hwang D. R., Kao C. S. Chemical incompatibility of nitrocompounds, *J. Hazard. Mater.*, 1997, 53, p. 183.
- [6] CodessaPro, University of Florida, 2002.
- [7] Gaussian 03, Revision B.03, Gaussian Inc., Pittsburg, PA, USA, 2003.
- [8] Fayet G., Rotureau P., Joubert L., Adamo C. Predicting explosibility properties of chemicals from Quantitative Structure-Property Relationships, *Proceedings of the 43<sup>rd</sup> Loss Prevention Symposium and 5<sup>th</sup> Global Congress on Process Safety*, edited by AIChE, 2009, p. 15.
- [9] Fayet G., Joubert L., Rotureau P., Adamo C. A theoretical study of the decomposition mechanisms in substituted ortho-nitrotoluenes, *J. Phys. Chem. A*, 2009, 113, p. 13621.
- [10] Fayet G., Joubert L., Rotureau P., Adamo C. A theoretical study of the decomposition reactions in substituted nitrobenzenes, *J. Phys. Chem. A*, 2008, 112, p. 4054.
- [11] Fayet G., Joubert L., Rotureau P., Adamo C. On the use of descriptors arising from the conceptual density functional theory for the prediction of chemicals explosibility, *Chem. Phys. Lett.*, 2009, 467, p. 407.
- [12] Fayet G., Rotureau P., Joubert L., Adamo C. On the prediction of thermal stability of nitroaromatic compounds using quantum chemical calculations, *J. Hazard. Mater.*, 2009, 171, p. 845.

sous-jacents. Cette connaissance est fondamentale, non seulement pour l'identification de tous les processus microscopiques, mais aussi comme aide à la sélection efficace des descripteurs les plus adaptés et des molécules dans les bases de données utilisées.

En particulier, au sein des composés nitroaromatiques, les molécules substituées en position ortho avec le groupe nitro présentent des chemins de décomposition pouvant mettre en jeu des interactions directes entre le groupement nitro et les substituants situés en ortho [9]. En effet, en l'absence de substituant en position ortho, la décomposition est initiée par la rupture directe de la liaison C-NO<sub>2</sub> [10]. La présence d'un groupement méthyle en ortho favorise une interaction directe entre les groupements méthyle et nitro. L'utilisation de descripteurs de réactivité, accessibles grâce aux calculs DFT, apparaît alors tout indiquée dans le développement de modèles QSPR pertinents pour cette étude [11,12], afin de rendre compte de la complexité de ce processus de décomposition.

## CONCLUSIONS

Deux modèles prédictifs des propriétés liées à l'explosibilité (la chaleur de décomposition et la sensibilité à la décharge électrique) des composés nitroaromatiques ont été développés à partir de calculs de chimie quantique permettant de décrire les structures moléculaires de ces composés en utilisant des descripteurs classiques (de type constitutionnels) mais aussi énergétiques et quantiques. Ces premiers résultats, d'une recherche tout à fait nouvelle à l'INERIS, montrent que les outils de chimie quantique associés aux méthodes QSPR sont des outils performants pour prédire les propriétés d'explosibilité des substances. Ces modèles intègrent, de plus, des descripteurs associés à la liaison C-NO<sub>2</sub> représentant le processus de décomposition des composés nitroaromatiques. L'augmentation des bases de données permettra une validation rigoureuse des modèles. Une fois validés et associés à d'autres modèles permettant de prédire la sensibilité à l'impact, par exemple, les modèles développés seront intégrés dans un outil global informatisé

permettant d'identifier correctement les dangers d'explosion des produits chimiques. Le développement de ces outils prédictifs QSPR, encouragé par REACh, viendra accélérer la caractérisation du danger d'explosion des substances chimiques enregistrées en fournissant une première évaluation des dangers considérés et en élaborant une stratégie de tests expérimentaux d'explosibilité optimisée si nécessaire. Ce travail démontre plus globalement que les outils de modélisation moléculaire ne sont pas réservés à la seule analyse des dangers toxiques présentés par les produits chimiques : leur potentiel vis-à-vis de la prédiction des dangers physico-chimiques est bien réel, quoiqu'encore sous-employé de nos jours.

## COLLABORATIONS

ENSCP Chimie ParisTech – Équipe de Modélisation des Systèmes Complexes  
Université de Modène et Reggio Emilia (Italie) – Département des Sciences Pharmaceutiques

## ABSTRACT

The evaluation of condensed chemicals explosibility (risk of explosion) at various operational processes, such as manufacturing, storage, transport or implementation, is based on experimental trials according to international regulatory frameworks. The recent evolution of European regulations on control of chemicals (REACH and CLP regulations) leads to a volume of work inconsistent with a systematic experimental determination of their dangerous properties (feasibility, cost and reasonable times) because more than 140,000 chemicals are subjected to REACH. So, the use of predictive methods (alternative or complementary to experiments) like QSPR approaches (quantitative structure / property relationships) is widely promoted by REACH. New predictive methods have been developed to predict the properties of explosibility of nitroaromatic compounds with an original approach combining QSPR methodology and quantum chemistry tools.