



HAL
open science

Développement de modèles QSPR validés pour la prédiction de la stabilité thermique des peroxydes organiques

Guillaume Fayet, Patricia Rotureau

► **To cite this version:**

Guillaume Fayet, Patricia Rotureau. Développement de modèles QSPR validés pour la prédiction de la stabilité thermique des peroxydes organiques. Rapport Scientifique INERIS, 2014, 2013-2014, pp.29-30. ineris-01869497

HAL Id: ineris-01869497

<https://ineris.hal.science/ineris-01869497>

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 VALIDÉS POUR LA PRÉDICTION DE LA STABILITÉ THERMIQUE DES PEROXYDES ORGANIQUES

Guillaume
FAVET

Patricia
ROTUREAU

Le règlement européen REACH encourage le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Dans ce contexte, l'INERIS a coordonné le projet de recherche PREDIMOL⁽¹⁾. Conduit entre 2010 et 2014, il visait à montrer que la modélisation moléculaire (en particulier, les Relations quantitatives structure-propriétés (QSPR) et les méthodes de simulation moléculaire [Dynamique moléculaire, méthodes de Monte-Carlo]) étaient une alternative aux essais expérimentaux pour évaluer des propriétés physico-chimiques dangereuses comme l'inflammabilité et l'explosibilité des amines et des peroxydes organiques.

Après avoir développé des modèles QSPR fiables pour prédire la chaleur de décomposition de composés nitrés [1-2], l'INERIS s'est intéressé à ces propriétés pour les peroxydes organiques et à la mise en place de modèles QSPR. Ces méthodes consistent à relier de manière quantitative une propriété expérimentale à la structure moléculaire d'une substance, décrite par des descripteurs moléculaires. Deux

modèles QSPR sur la stabilité thermique des peroxydes organiques avaient déjà été élaborés (chaleur et température de décomposition) [3], en tenant compte des mécanismes réactionnels impliqués. Développés selon une méthode robuste, ils répondent à des critères de validation définis par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) [4] autorisant leur utilisation dans un contexte réglementaire tel que celui de REACH.

Propriétés des peroxydes organiques

Les peroxydes organiques, substances liquides ou solides contenant la liaison peroxyde -O-O- sont très utilisés dans l'industrie chimique. Du fait de la liaison peroxyde relativement faible (20-50 kcal/mol), ils sont plus ou moins stables et peuvent générer des radicaux instables lors de leur décomposition et conduire à des accidents. En effet, ils peuvent mener à une décomposition explosive, brûler rapidement, et, sensibles à l'impact ou à la friction, ils peuvent réagir

Références

- [1] Fayet G., Rotureau P., Joubert L., Adamo C., *Development of a QSPR model for predicting thermal stabilities of nitroaromatic compounds taking into account their decomposition mechanisms*, *J. Mol. Model.*, 2011, 17, p. 2443.
- [2] Prana V., Fayet G., Rotureau P., Adamo C., *Development of validated QSPR models for impact sensitivity of nitroaliphatic compounds*, *J. Hazard. Mater.*, 2012, 235-236, p. 169.
- [3] Prana V., Rotureau P., Fayet G., André D., Hub S., Vicot P., Rao L., Adamo C., *Prediction of the thermal decomposition of organic peroxides by validated QSPR models*, *J. Hazard. Mater.*, 2014, 276, p. 216.
- [4] *Guidance Document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q) SAR] models*, OECD, 2007.
- [5] Lu Y., Ng D., Mannan M.S., *Prediction of the Reactivity Hazards for Organic Peroxides Using the QSPR Approach*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, 50, p. 1515.
- [6] Benassi R., Taddei F., *Homolytic bond-dissociation in peroxides, peroxyacids, peroxyesters and related radicals: ab-initio MO calculations*, *Tetrahedron*, 1994, 50, p. 4795.

Figure 1

Molécules de peroxydes organiques



Peroxyde de di-tert butyle

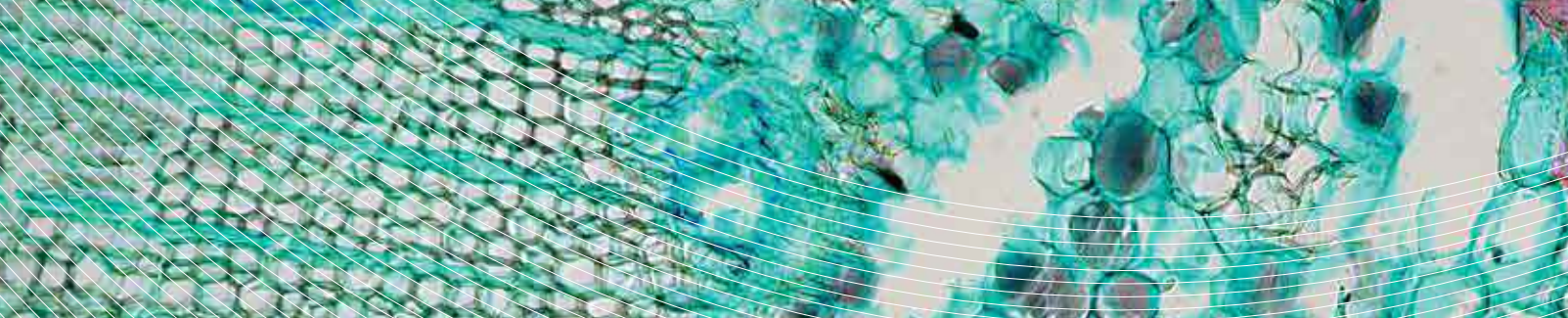


Peroxyde de benzoyle

Résultats majeurs du projet PREDIMOL (www.ineris.fr/predimol)

La modélisation moléculaire est une alternative pertinente à l'expérimentation pour caractériser de manière précise et rapide les propriétés physico-chimiques des substances, à partir de la connaissance de leur structure moléculaire. Des modèles prédictifs, utilisables pour REACH, ont été développés pour évaluer les propriétés des peroxydes organiques et des amines. Au-delà de l'aspect réglementaire, les méthodes prédictives contribuent à l'identification précoce de dangers physico-chimiques et à une meilleure compréhension des réactions chimiques dangereuses. De fait, ces méthodes ont un rôle à jouer dans le développement de nouveaux produits, en amont de l'étape expérimentale, dans le cadre d'approches R&D de type « safety by design » ou dans la mise en œuvre de politiques de substitution de produits dangereux.

⁽¹⁾ **Projet ANR (PREDiction des propriétés physico-chimiques des produits par modélisation MOLéculaire)**, auquel ont participé l'IFPEN, Chimie ParisTech, l'université de Paris Sud XI, Arkema et Materials Design



Organic peroxides are unstable chemicals which can easily decompose and may lead to explosion. Such a process can be characterized by physico-chemical parameters such as heat and temperature of decomposition, whose determination is crucial to manage related hazards. These thermal stability properties are also required within many regulatory frameworks related to chemicals in order to assess their hazardous properties. In this work, performed in the PREDIMOL project, new quantitative structure-property relationship (QSPR) models were developed to predict accurately the thermal stability of organic peroxides from their molecular structure only in compliance with the OECD guidelines for regulatory acceptability of QSPRs. Based on the acquisition of 38 reference experimental data using differential scanning calorimetry apparatus in homogenous experimental conditions, multi-linear models were derived for the prediction of the decomposition heat and of the onset temperature using different types of molecular descriptors. Being rigorously validated, models presented the best performances in terms of fitting, robustness and predictive power and the descriptors used in these models were linked to the peroxide bond whose breaking represents the main decomposition mechanism of organic peroxides. These models will be available soon in a QSAR toolbox for REACH application files to supplement physical trials.

➔ dangereusement avec d'autres substances. Thermiquement instables, ils sont généralement commercialisés en faible concentration (dilués dans des solvants) pour diminuer les risques. Ces substances dangereuses aux propriétés bien connues sont traitées par la réglementation du transport de matières dangereuses dans la classe 5.2. peroxydes organiques et du SGH (système global harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques).

La stabilité thermique, utilisée comme indicateur du potentiel explosif d'un peroxyde organique, est une propriété très importante dans la procédure complexe de classification des peroxydes organiques. Si la chaleur de décomposition d'un peroxyde organique est inférieure à 500J/g, les essais de classification ne sont pas nécessaires. La stabilité thermique, généralement mesurée à l'aide de méthodes calorimétriques (telles que la DSC - Differential Scanning Calorimetry), peut faire gagner un temps précieux dans la procédure de classification des produits. Pour des raisons de sécurité mais aussi techniques, ces essais peuvent

être difficiles à réaliser pour des substances instables comme les peroxydes organiques. Aussi, le développement des méthodes prédictives est intéressant (gain de coût et de temps) pour la recherche et le développement de nouveaux peroxydes et peut permettre d'accélérer leurs procédures d'enregistrement pour REACH.

Prédiction de la stabilité thermique des peroxydes organiques

Un seul modèle QSPR [5], développé à partir d'une base de données expérimentales de seulement 16 peroxydes organiques, existe. Les conditions expérimentales ne sont pas entièrement définies (notamment au niveau du type de diluant utilisé), il n'a pas de validation externe et ne répond pas aux principes de validation des modèles selon l'OCDE.

De nouveaux modèles multilinéaires, répondant à tous les principes OCDE [3], ont été développés par l'INERIS, à partir d'une nouvelle base de données expérimentales, fiable et homogène, constituée pour 38 peroxydes organiques. Alimentée par des essais réalisés par l'INERIS et Arkema, elle renseigne 5 propriétés physico-chimiques (stabilité thermique, point d'éclair, densité relative, sensibilité à l'impact, et puissance explosive). Il s'agit de la plus grande base de données expérimentales relative à ces composés après la Datatop, base de données, dont l'origine est souvent inconnue, compilées par le TNO en 2005, qui regroupe les propriétés explosives de 116 peroxydes organiques.

À partir des 38 valeurs de chaleur de décomposition mesurées par DSC dans le projet PREDIMOL et en considérant plus de 300 descripteurs dont des descripteurs quantiques (calculés pour chaque peroxyde organique), un modèle quantitatif représenté par une équation multilinéaire à 4 descripteurs a été obtenu pour la chaleur de décomposition (divisée par la concentration en peroxyde organique) :

$$\Delta H/C = 54 \text{ 'K} - 990 n_{OO} + 12934 d_{OO} + 2631 Q_{OO} - 19371 \text{ (Eq. 1)}$$

où 1K est un indice topologique (indice de Kier shape d'ordre 1), n_{OO} est le nombre de liaisons peroxy, d_{OO} est la distance entre les 2 atomes d'oxygène de la liaison peroxy et Q_{OO} est la moyenne des charges (de Mulliken) de ces deux atomes d'oxygène. D'un point de vue chimique, la présence des trois derniers descripteurs, représentatifs de la liaison -O-O-, s'explique par le rôle central de la rupture de cette liaison dans la décomposition des peroxydes organiques [6].

Ce modèle est caractérisé par une corrélation remarquable ($R^2=0,97$, $RMSE=99 \text{ J/g}$), comme le montre la Figure 2. Il est robuste ($Q^2_{LOO}=0,94$) et présente un pouvoir prédictif important ($R^2_{ext}=0,81$) dans son domaine d'applicabilité.

Ce modèle QSPR est, pour l'Institut, le premier modèle répondant aux exigences d'une utilisation dans un cadre réglementaire (5 principes OCDE) pour prédire la chaleur de décomposition des peroxydes organiques. En effet, il a été validé avec des méthodes de validation interne (pour caractériser la robustesse) et externe (caractérisant la prédictivité) et son domaine d'applicabilité a été clairement défini. Un autre modèle QSPR a également été obtenu pour la prédiction de la température de décomposition avec de bonnes performances [3].

Ces deux modèles peuvent être utilisés pour obtenir les données requises dans le cadre de REACH ou par les industriels pour le screening de nouveaux peroxydes organiques. Dans une démarche d'acceptabilité réglementaire, ces modèles sont proposés à la QSAR Toolbox [2] et à la base de données du Joint Research Centre (JRC) de la Commission Européenne [3].

Collaborations

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec Chimie ParisTech (Équipe de Modélisation des Systèmes Complexes) et Arkema.

[2] QSAR Toolbox, www.qsartoolbox.org.

[3] (Q)SAR Model Reporting Format Inventory, qsar.db.jrc.it/qmrf/.

Figure 2

Corrélation entre les valeurs expérimentales (de chaleur de décomposition divisée par la concentration) et calculées par le modèle (Eq. 1)

