

肼及其衍生物与 HNO_2 反应的定量构效关系

聂 江, 杨舒茗, 李明明, 杨雅雅, 刘晓娟, 欧阳应根, 肖松涛*

中国原子能科学研究院 放射化学研究所, 北京 102413

摘要:对肼及其衍生物与 HNO_2 的半反应时间进行了测量, 利用 Gaussian09 中的密度泛函 B3LYP 方法、6-311+(3d,3p)基组以及 HyperChem 软件包, 选择了肼及其衍生物的部分分子描述符进行了定量计算。将计算得到的量化参数与实验测得的半反应时间结合, 利用统计回归的方法建立了肼及其衍生物与 HNO_2 反应的定量构效关系模型。模型显示, 分子总能量 E 是该反应最主要的影响因素, 除烯丙基肼外, 半反应时间随分子总能量 E 的增加而增加, 也即反应速率随分子总能量 E 的增加而减小。

关键词:肼; 肼的衍生物; HNO_2 ; 定量构效

中图分类号: TL241.1; O615.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2022)02-0207-07

doi: 10.7538/hhx.2022.YX.2021082

QSAR of Reaction Between Hydrazine and Its Derivatives With Nitrous Acid

NIE Jiang, YANG Shu-ming, LI Ming-ming, YANG Ya-ya,
LIU Xiao-juan, OUYANG Ying-gen, XIAO Song-tao*

China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275(26), Beijing 102413, China

Abstract: In this paper, the half-reaction time of the reaction between hydrazine and its derivatives with nitrous acid is measured using spectrophotometry and stopped-flow injection device. Using Gaussian09 and HyperChem, hydrazine and its derivatives have been structurally optimized and some quantization parameters are calculated. Combining the half-reaction time and the quantization parameters, and using statistical regression analysis, QSAR model of the reaction between hydrazine and its derivatives with nitrous acid is established. The results show that total energy of molecules is the most important influencing factor in the reaction, and the half-reaction time increases with total energy of the molecule except for allyl hydrazine, the reaction rate decreases with the increase of total energy of the molecule.

Key words: hydrazine; hydrazine's derivatives; nitrous acid; QSAR

U/Pu 分离是 PUREX 流程共去污循环的关键步骤, 此步骤通过选择合适的还原反萃试剂对 Np、Pu 价态进行调整, 实现 U、Pu 的分离, 控制

Np 的走向。广泛使用的 U(IV)/肼还原剂存在一定的不足, 开发新型有机无盐还原剂成为 PUREX 流程改进的一个重要方向。中国原子能

科学研究院何辉等^[1]基于 *N,N*-二甲基羟胺/单甲基胂体系发展的 PUREX 二循环流程是较典型的无盐化改进流程。

强放射性条件下 HNO_3 分解等过程使体系中存在 HNO_2 ^[2]。 HNO_2 影响料液中 Np、Pu 以及部分裂变元素的价态和形态,从而影响 Pu 的收率、Np 的走向以及净化效果。普遍采用向还原剂体系中引入 HNO_2 清扫剂来消除这些影响。最常用的 HNO_2 清扫剂是胂,但胂与 HNO_2 反应会生成叠氮酸^[3]。因此,寻找新的 HNO_2 清扫剂^[4]、降低叠氮酸的生成量,对于进一步优化 PUREX 流程,有着十分重要的意义。

Perron 等^[5]在高氯酸介质中研究了胂过量时 HNO_2 和胂反应的产物和反应动力学,认为胂与 HNO_2 之间的反应是 *N*-亚硝化反应;Phelan 等^[6]用质谱分析了¹⁵N 标记的胂和过量 HNO_2 反应生成的 N_2 和 N_2O 中¹⁵N 的分布情况,提出了一种环状的叠氮酸作为中间产物的反应机理;Stedman 等^[7]对 HNO_2 和苯胂的反应动力学及反应机理进行了研究,认为该反应是由 $[\text{NO}]^+$ 或者 $[\text{H}_2\text{NO}_2]^+$ 与芳基胂离子控制的亚硝化反应。上述工作对胂及其衍生物与 HNO_2 之间的反应机制进行了研究,但未讨论胂及其衍生物的分子结构与其反应活性之间的关系。

定量构效关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)是定量描述有机物结构和活性之间相互关系的一种方法,通过选择表征反应活性的参数以及分子结构描述符,结合数理统计方法揭示化合物活性与其物理化学特征或者分子结构之间的定量变化规律,被广泛应用于药物设计、环境科学、化学等领域^[8-15]。

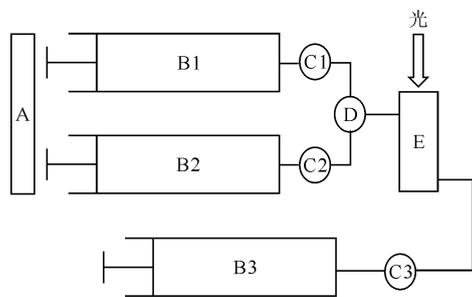
本工作拟利用分光光度法测量胂及其衍生物与 HNO_2 的半反应时间,结合胂及其衍生物量化计算的结果,建立胂及其衍生物与 HNO_2 反应的定量构效关系模型,以期新的 HNO_2 清扫剂的选择提供指导。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有试剂均为市售分析纯。

SFA-20 Rapid Kinetics Accessory 流动注射装置,HI-TEC 公司,示意图示于图 1;UV Power 紫外可见分光光度仪,北京莱伯泰科仪器股份有限公司;恒温水浴槽,宁波新艺超声设备有限公司。



A——泵,B1、B2、B3——注射器,C1、C2、C3——阀门,

D——混合器,E——比色皿

图 1 流动注射装置示意图

Fig. 1 Schematic diagram of stopped-flow injection device

1.2 实验方法

利用恒温水浴槽控制反应温度为 $(1.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。利用流动注射装置将胂和 NaNO_2 快速混合,并用分光光度仪测量一段时间内 HNO_2 的吸光度随时间的变化。实验过程以及数据处理方法如下:

(1) 配制 I、II 两种反应溶液,其中,反应溶液 I 为 $0.01 \text{ mol/L NaNO}_2$ 溶液;反应溶液 II 为 0.1 mol/L 胂(溶于 1.2 mol/L HClO_4);

(2) 将 I、II 两种溶液置于温度为 1°C 的水槽中恒温 15 min ;

(3) 用两支注射器分别取 I、II 两种反应液各 20 mL ,利用流动注射装置,每间隔几秒向比色皿中等体积注射 I、II 两种液体(混合后胂的浓度为 0.05 mol/L , NaNO_2 浓度为 0.005 mol/L , HClO_4 浓度约为 0.6 mol/L),与此同时分光光度仪在 371 nm 处对 HNO_2 的吸光度开始动力学测量;

(4) 由动力学测量得到吸光度(A)随时间(t)的变化,绘制 A-t 曲线。根据 A-t 曲线中 HNO_2 的起始吸光度 A_0 和 HNO_2 的标准曲线确定 HNO_2 起始浓度 c_0 (实验中出现 A_0 超出 HNO_2 标准曲线范围的情况,考虑是溶液混合不均匀引起的,此时将标准曲线外推确定 c_0),再由标准曲线确定 $1/2c_0$ 所对应的吸光度,并结合 A-t 曲线求出半反应时间 $t_{1/2}$ 。最终得到的半反应时间为多次测量的平均值。

1.3 计算方法

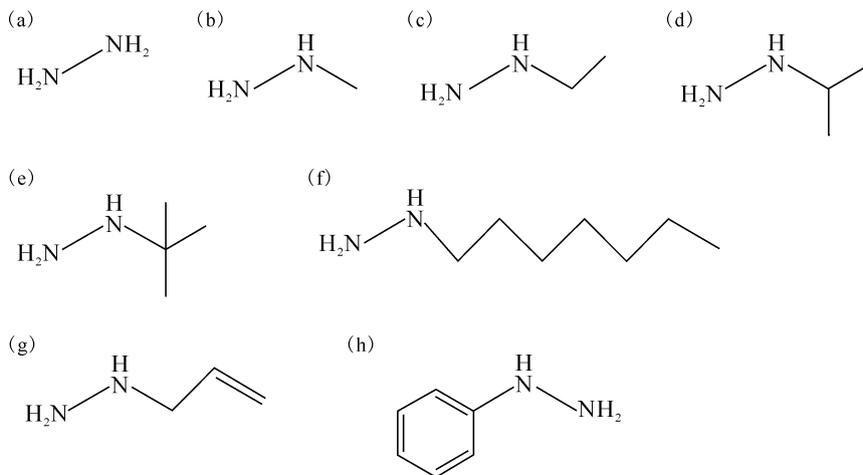
利用 GaussView 构建胂及其衍生物的初始结构(图 2),使用 Gaussian09 的密度泛函 B3LYP 方法、6-311+(3d,3p) 基组对化合物进行结构优化和能量计算,得到能量最低的稳定结构及各分子的偶极矩。计算振动频率,所有分子的振动频

率计算值均无虚频,说明获得的是最稳定构型。考虑到溶剂对反应物分子的几何构型、电子结构、稳定性等方面均会产生一定的影响^[16-17],为了更真实地反映溶液中分子的真实行为,在此基础上增加关键词 scrf(SMD, solvent = water),即选择水作为溶剂,用基于极化连续介质模型的自洽场方法对计算进行修正。

使用 Gaussian09 和 HyperChem 进一步计算

结构优化后的分子的轨道跃迁能、疏水性参数、水合能、分子体积、分子表面积(估算)、分子表面积(网格化)和折射系数等结构参数。

综上,利用 Gaussian09 和 HyperChem 计算获得了肼及其衍生物的分子总能量、偶极矩、轨道跃迁能、疏水性参数、水合能、分子体积、分子表面积(估算)、分子表面积(网格化)和折射系数等结构参数。



(a)——肼,(b)——甲基肼,(c)——乙基肼,(d)——异丙基肼,(e)——叔丁基肼,(f)——正庚基肼,(g)——烯丙基肼,(h)——苯肼

图2 肼及其衍生物的结构式

Fig. 2 Hydrazine and its derivatives' structures

2 实验结果与模型建立

2.1 半反应时间

通过实验测量得到 HNO_2 吸光度随时间的变化曲线示于图3,标准曲线示于图4。 HNO_2 与肼及其衍生物的半反应时间列入表1。从表1可以看出:

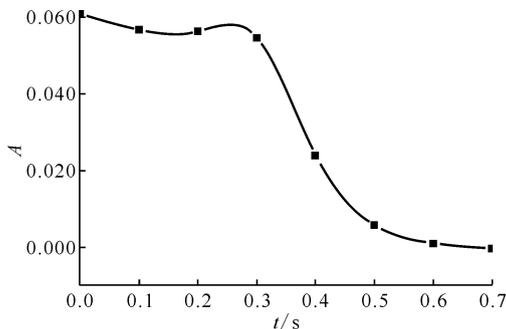


图3 HNO_2 的吸光度随时间的变化(与肼反应)

Fig. 3 Absorbance of HNO_2 changing over time (reaction with N_2H_4)

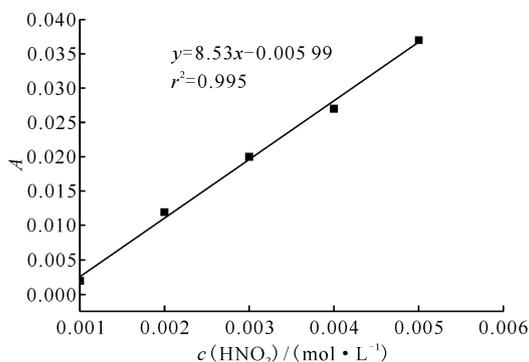


图4 HNO_2 标准曲线

Fig. 4 Standard curve of HNO_2

(1) 正庚基肼与 HNO_2 的半反应时间远远大于其它几种衍生物的,这可能是由于其水溶性较差,仅仅通过流动注射装置难以使其与 HNO_2 在短时间内均匀混合,导致测得的半反应时间远远大于其它衍生物的;

(2) 对比肼、甲基肼、乙基肼、异丙基肼及叔丁基肼与 HNO_2 的半反应时间可知,对于含饱和支链的衍生物,半反应时间随着支链碳原子数的

增加而增加;

(3) 对比异丙基肼和烯丙基肼与 HNO_2 的半反应时间可知, 具有不饱和支链的衍生物能与 HNO_2 更快反应。

表 1 肼及其衍生物与 HNO_2 反应的半反应时间

Table 1 Half-reaction time of hydrazine and its derivatives with HNO_2

还原剂	$t_{1/2}/\text{s}$	还原剂	$t_{1/2}/\text{s}$
肼	0.4	叔丁基肼	1.6
甲基肼	0.6	正庚基肼	235.1
乙基肼	0.8	烯丙基肼	0.5
异丙基肼	1.2	苯肼	2.3

注: 反应中各肼的浓度为 0.05 mol/L, NaNO_2 浓度为 0.005 mol/L, HClO_4 浓度约为 0.6 mol/L; 反应温度为 1 $^\circ\text{C}$

2.2 量化参数

利用 Gaussian09 的密度泛函 B3LYP 方法、6-311+(3d,3p) 基组, 同时考虑水作为溶剂对分子的影响, 对肼、甲基肼、乙基肼、异丙基肼、叔丁基肼、正庚基肼、烯丙基肼和苯肼共 8 种化合物进行结构优化, 计算分子总能量 (E)、偶极矩 (μ)、最高占据轨道能 (E_{HOMO})、最低未占据轨道能 (E_{LUMO}) 以及轨道跃迁能 (ΔE)。在对输出文件进行频率检

查时发现, 肼和乙基肼的频率出现负值, 即出现虚频, 此时所得的构型并不是能量最低的稳定构型, 为了消除虚频, 添加关键词 opt=calcall (表示每一步优化都计算力矩阵, 力矩阵可以指引优化的方向, 虽然在一定程度上增加了计算负担, 但有效消除了虚频)。进一步使用 HyperChem 软件计算经 Gaussian09 进行结构优化后的各化合物的疏水性参数 ($\lg P$)、水合能 (E_{H})、分子体积 (V)、分子表面积 (估算) (A)、分子表面积 (网格化) (G)、折射率 (R) 以及相对分子质量 (M_r)。将从上述两个软件中取得的结构参数汇总列于表 2。

2.3 统计回归建模

正庚基肼由于水溶性较差, 测得的半反应时间远远大于其它衍生物的, 在模型建立阶段将其从样本中剔除。在去掉正庚基肼所对应的数据后, 使用 SPSS 软件对上述各结构参数与半反应时间进行相关性分析, 得到 Pearson 相关系数矩阵列于表 3。

为了分析各结构参数与半反应时间之间可能存在的其它相关关系, 以半反应时间为因变量, 分别对其余变量作散点图, 结果示于图 5。

由相关系数矩阵和散点图可知, 最低未占据轨道能、水合能、分子表面积 (估算)、轨道跃迁能、最高占据轨道能与半反应时间之间的相关性较差, 考虑将它们剔除。

表 2 肼及其衍生物的量化参数

Table 2 Quantization parameters of hydrazine and its derivatives

还原剂	$E/\text{a. u.}$	μ/D	$E_{\text{HOMO}}/\text{a. u.}$	$E_{\text{LUMO}}/\text{a. u.}$	$\Delta E/\text{a. u.}$	$\lg P$
肼	-111.919	2.585	-0.255	0.049	0.304	-0.68
甲基肼	-151.235	0.292	-0.205	0.044	0.249	-0.46
乙基肼	-190.564	0.252	-0.205	0.045	0.250	-0.12
异丙基肼	-229.896	2.697	-0.237	0.040	0.276	0.29
叔丁基肼	-269.222	2.520	-0.235	0.034	0.269	0.37
正庚基肼	-387.193	0.304	-0.204	0.043	0.248	1.93
烯丙基肼	-228.652	0.563	-0.208	0.004	0.212	0.28
苯肼	-343.037	3.759	-0.207	-0.009	0.198	1.36
还原剂	$E_{\text{H}}/(\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1})$	V	A	G	R	M_r
肼	-21.75	182.76	134.95	156.81	10.57	32.05
甲基肼	-13.68	240.78	143.57	191.94	14.28	46.07
乙基肼	-10.75	296.57	143.52	224.08	19.03	60.10
异丙基肼	-6.85	344.75	141.93	250.30	23.45	74.13
叔丁基肼	-5.06	386.39	132.70	265.86	28.08	88.15
正庚基肼	-2.47	567.22	143.59	374.92	41.96	130.2
烯丙基肼	-12.79	334.94	257.44	248.12	23.44	72.11
苯肼	-13.32	406.78	284.98	282.43	35.84	108.1

注: 1 D = 3.34×10^{-30} C · m

表3 Pearson 相关系数矩阵
Table 3 Pearson correlation matrix

变量	$E/\text{a. u.}$	μ/D	$E_{\text{HOMO}}/\text{a. u.}$	$E_{\text{LUMO}}/\text{a. u.}$	$\Delta E/\text{a. u.}$	$\lg P$	$E_{\text{H}}/(\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1})$	V	A	G	R	M_r	$t_{1/2}/\text{s}$
E	1	-0.524	-0.331	0.788	0.671	-0.985	-0.546	-0.964	-0.648	-0.958	-1.000	-0.998	-0.902
μ		1	-0.514	-0.321	0.083	0.561	0.021	0.400	0.214	0.358	0.532	0.511	0.718
E_{HOMO}			1	-0.463	-0.837	0.336	0.176	0.316	0.517	0.360	0.311	0.316	0.132
E_{LUMO}				1	0.873	-0.841	-0.053	-0.677	-0.971	-0.697	-0.786	-0.759	-0.563
ΔE					1	-0.707	-0.134	-0.595	-0.884	-0.633	-0.659	-0.645	-0.422
$\lg P$						1	0.429	0.918	0.732	0.919	0.984	0.975	0.887
E_{H}							1	0.733	-0.128	0.727	0.547	0.594	0.451
V								1	0.514	0.997	0.966	0.977	0.820
A									1	0.546	0.644	0.610	0.414
G										1	0.959	0.971	0.791
R											1	0.998	0.900
M_r												1	0.897
$t_{1/2}$													1

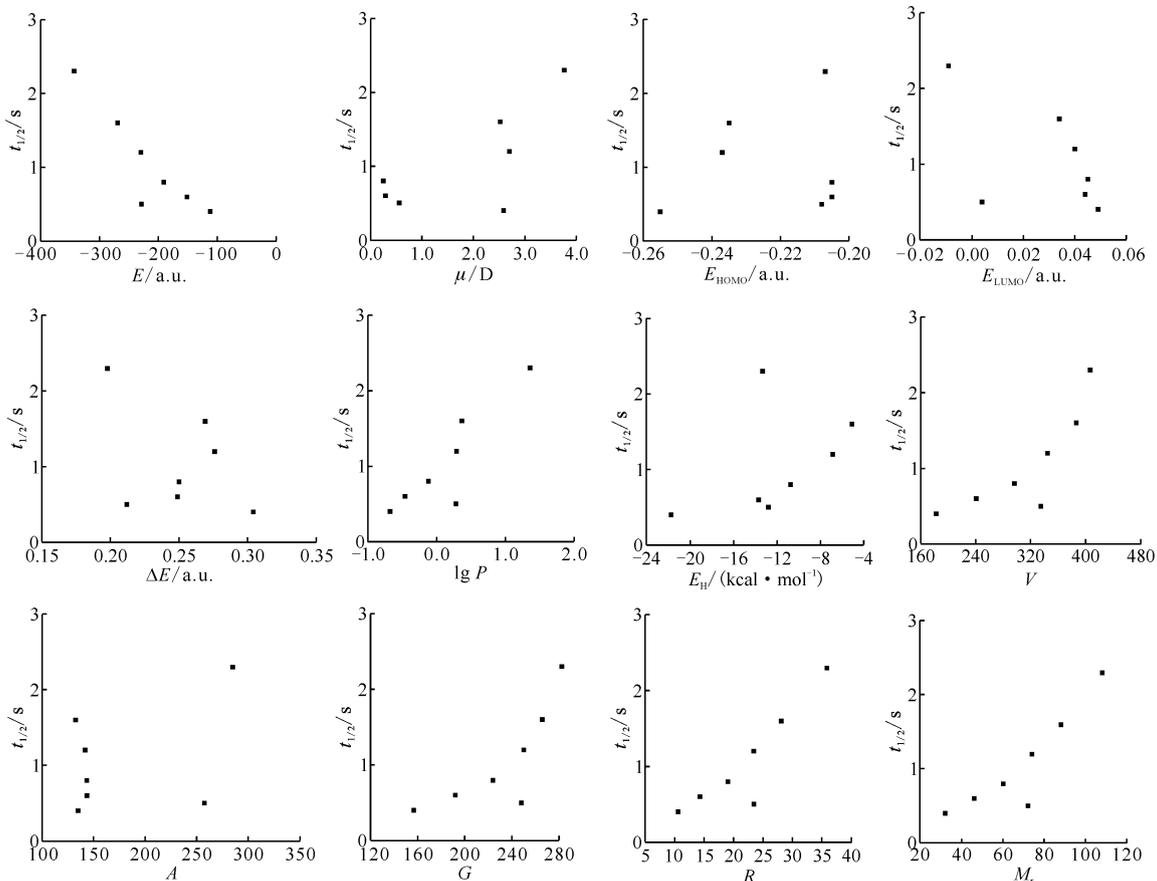


图5 量化参数与半反应时间之间的散点图

Fig. 5 Scatter plots of quantization parameters and half-reaction time

将其余变量与半反应时间之间的相关系数按照绝对值从大到小的顺序排列, 结果列于表4。由表4可见, 分子总能量与半反应时间之间的线性相关性最强, 考虑其它几个变量与分子总能量之间的相关性(表5)可知, 折射率、相对分子质

量、疏水性参数、分子体积、分子表面积(网格化)与分子总能量之间均存在很强的线性关系, 即可以用分子总能量代替这部分变量, 故将这些变量剔除。经上述操作后, 最终将初始的12个变量筛选至2个变量: 分子总能量 E 和偶极矩 μ 。

表4 其余变量与半反应时间之间的相关系数

Table 4 Pearson correlation between half-reaction time and other variables

变量	与半反应时间之间的相关系数	变量	与半反应时间之间的相关系数
分子总能量 E	-0.902	分子体积 V	0.820
折射率 R	0.900	分子表面积(网格化) G	0.791
相对分子质量 M_r	0.897	偶极矩 μ	0.718
疏水性参数 $\lg P$	0.887		

表5 其余变量与分子总能量之间的相关系数

Table 5 Pearson correlation between E and other variables

变量	与分子总能量之间的相关系数	变量	与分子总能量之间的相关系数
折射率 R	-1.000	分子体积 V	-0.964
相对分子质量 M_r	-0.998	分子表面积(网格化) G	-0.958
疏水性参数 $\lg P$	-0.985	偶极矩 μ	-0.524

根据偶极矩对半反应时间的散点图,考虑在模型中增加 μ^2 项,使用分子总能量 E 、偶极矩 μ 和 μ^2 作为自变量,调用 Matlab R2021a 统计工具箱中的“regress()”命令对半反应时间进行多元线性回归(置信水平 $\alpha=0.05$),得到以下两个模型列于表6、表7。

表6 模型1计算结果

Table 6 Results of model 1

变量	变量系数估计值	回归系数置信区间
常数项	-0.368	[-1.953, 1.218]
E	-0.006	[-0.012, 0.001]
μ	-0.155	[-1.380, 1.071]
μ^2	0.097	[-0.262, 0.455]
$r^2=0.917, F=11.102, p=0.039, s^2=0.079$		

注: r^2 、 F 、 p 、 s^2 分别为模型的决定系数、 F 统计量值、与 F 统计量对应的概率值以及剩余方差

表7 模型2计算结果

Table 7 Results of model 2

变量	变量系数估计值	回归系数置信区间
常数项	-0.504	[-1.402, 0.394]
E	-0.006	[-0.011, -0.001]
μ^2	0.053	[-0.016, 0.122]
$r^2=0.913, F=20.970, p=0.008, s^2=0.063$		

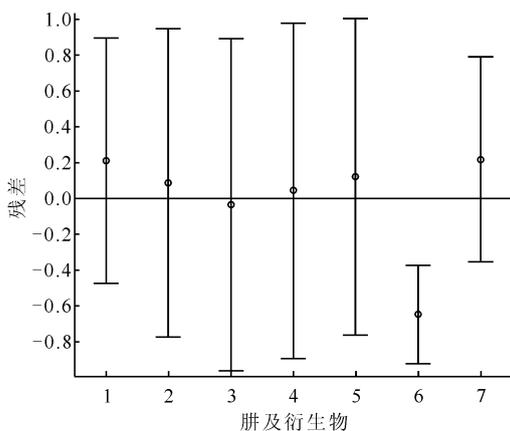
由表6、7可知,这两个模型的 r^2 均大于0.9,但是 μ 和 μ^2 项的回归系数的置信区间均包含零点,即这两项对半反应时间的影响不显著,为此考虑用 E 单独进行回归(表8)。该模型的残差分析示于图6。由图6可知,除了烯丙基胂外,其余胂及衍生物的残差均离零点较近,且残差的置信区

间均包含零点,说明此模型能对原始数据进行较好地解释,但是不能较好地预测烯丙基胂。

表8 模型3计算结果

Table 8 Results of model 3

变量	变量系数估计值	回归系数置信区间
常数项	-0.725	[-1.754, 0.303]
E	-0.008	[-0.013, -0.004]
$r^2=0.807, F=20.922, p=0.006, s^2=0.116$		



1——胂,2——甲基胂,3——乙基胂,4——异丙基胂,
5——叔丁基胂,6——烯丙基胂,7——苯胂

图6 模型3的残差分析图

Fig. 6 Residual analysis plot of model 3

为进一步检验模型的稳定性,使用“留一法”对模型进行内部检验^[18]。依次去掉一个样本,对剩下的样本以分子总能量为自变量相对于半反应时间建立新的模型,并使用新的模型对挑选出来的样本进行预测、计算残差,执行操作直至遍历所有的样本点,结束后计算交叉检验系数 Q_{L00}^2 ,结

果列于表 9。由表 9 检验结果可知, $Q_{Loo}^2 > 0.5$, 可以认为模型具有良好的内部预测能力和稳定性。模型显示, 分子总能量 E 是该反应最重要的影响因素, 且半反应时间大致随 E 的增加而增加; 对于含饱和和支链的衍生物, 半反应时间随着支链碳原子数的增长而增加, 即反应速率随分子总能量 E 的增加而减慢。

表 9 留一法交叉验证结果

Table 9 Results of leave-one-out method

内部检验样本	残差平方
胍	0.225
甲基胍	0.030
乙基胍	0.058
异丙基胍	0.007
叔丁基胍	0.033
烯丙基胍	0.526
苯胍	0.308
	1.187 ¹⁾
	0.606 ²⁾

注: 1) 残差平方和;

2) 交叉检验系数 Q_{Loo}^2

3 结论

对胍及其衍生物与 HNO₂ 的反应进行研究可以为其在 PUREX 流程中的进一步应用提供指导。本工作借助流动注射装置, 使用分光光度法测定了胍及其衍生物与 HNO₂ 反应的半反应时间, 结合量化计算的结果, 构建了胍及其衍生物与 HNO₂ 反应的定量构效模型, 经过检验, 所得到的模型具有良好的内部预测能力和稳定性。模型显示, 分子总能量 E 是该反应最重要的影响因素, 半反应时间大致随 E 的增加而增加。

参考文献:

[1] 何辉, 胡景妍, 张先业, 等. *N, N*-二甲基羟胺对 Pu(IV) 的还原反萃和相应的计算机模型[J]. 核化学与放射化学, 2001, 23(2): 65-71.

[2] 任凤仪. 在普雷克斯流程中亚硝酸的行为[J]. 核科学与工程, 2002(4): 356-360.

[3] 胡彦涛, 纪雷鸣. 乏燃料后处理工艺中叠氮酸的产生及危害分析研究[J]. 当代化工, 2018, 47(4): 746-748.

[4] 叶国安. Purex 流程中有机无盐试剂的应用分析[J]. 原子能科学技术, 2004, 38(2): 152-158.

[5] Perron J R, Stedman G, Uysal N. Kinetic and product study of the reaction between nitrous acid and hydrazine[J]. J Chem Soc, 1976, 8(5): 424-426.

[6] Phelan K G, Stedman G. Nitrogen-tracer experiments on the reaction of hydrazine with an excess of nitrous acid[J]. J Chem Soc, Dalton Transactions, 1982, 8: 1603-1609.

[7] Stedman G, Uysal N. Kinetics and mechanism of the reaction between nitrous acid and arylhydrazines[J]. Chemischer Informationsdienst, 1977, 8(28): 667-671.

[8] 任伟, 孔德信. 定量构效关系研究中分子描述符的相关性[J]. 计算机与应用化学, 2009, 26(11): 1455-1458.

[9] 程彬. 含硫、氧有机化合物的定量构效关系研究[D]. 湘潭: 湖南科技大学, 2012.

[10] 李美萍. QSAR/QSPR 方法在环境、药物和材料化学中的应用[D]. 太原: 山西大学, 2014.

[11] 赵亚玲, 黄方. QSAR 方法的研究进展及其应用[J]. 毒理学杂志, 2017, 31(3): 233-238.

[12] 王本英, 徐新阳, 段浩, 等. 胺类捕收剂在石英表面吸附的定量构效关系[J]. 东北大学学报(自然科学版), 2020, 41(1): 131-136.

[13] Huang T, Sun G, Zhao L, et al. Quantitative structure-activity relationship(QSAR) studies on the toxic effects of nitroaromatic compounds (NACs): a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8557.

[14] 肖松涛, 叶国安, 欧阳应根, 等. 羟胺及其衍生物与 Pu(IV) 的氧化还原反应定量构效关系[J]. 核化学与放射化学, 2021, 43(1): 50-56.

[15] 朱晓乐, 肖松涛, 欧阳应根. 逐步回归法与 PLS-Bootstrap 法在胍衍生物与 Pu(IV) 反应定量构效关系中的应用[J]. 核化学与放射化学, 2020, 42(2): 102-110.

[16] 戚传松, 邓兴旺, 李巍. 理论计算中溶剂效应模型的构建及应用[J]. 北京石油化工学院学报, 2006(3): 30-33.

[17] 王莹. 溶剂效应的量子化学研究[D]. 成都: 四川大学, 2006.

[18] 覃礼堂, 刘树深, 肖乾芬, 等. QSAR 模型内部和外部验证方法综述[J]. 环境化学, 2013(7): 1205-1211.