

十八胺/羟丙基- β -环糊精包合物的制备与分析

张 展 魏 刚 樊保民 王 冬 乔 宁*

(北京化工大学 材料科学与工程学院 化工资源有效利用国家重点实验室, 北京 100029)

摘 要: 以羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)为主体,十八胺(ODA)为客体,采用研磨法制备了具有超分子结构的 ODA/HP- β -CD 包合物。考察了研磨时间、主客体物质的量比及包合温度对包合率的影响,确定了包合物的最佳制备工艺:研磨时间 15 min,主客体物质的量比 2:1,热处理温度 75 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ 和 XRD 衍射结果表明,ODA 成功包合入 HP- β -CD 空腔中。通过相溶解度法研究了 HP- β -CD 在水中 ODA 的增溶作用,结果表明 HP- β -CD 在水中 ODA 增溶效果显著;经计算确定其包合常数为 7877.69 L/mol,形成的包合物结构稳定。

关键词: 十八胺;羟丙基- β -环糊精;超分子结构;包合物

中图分类号: TG174.42

引 言

十八胺(ODA)属于脂肪胺类,因具有良好的成膜特性又称为薄膜胺。十八胺可在金属表面生成憎水性保护膜,隔绝空气和水对金属的腐蚀,从而在热力系统中应用广泛^[1]。然而由于十八胺不溶于水,多以气体形态成膜缓蚀,限制了其应用范围。针对这一问题业内通常有两种解决方法:一是将纯十八胺与除盐水通过物理方法加工成为黏稠的乳状物,使其质量分数达到 5%~10%,不添加任何添加剂,但药剂容易出现分层,保存时间短;二是向十八胺中添加乳化剂制成十八胺乳液,但成本较高,且乳化剂还可能造成环境污染^[2]。

羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)是 β -环糊精(β -CD)的重要衍生物,不仅兼具了 β -CD 环境友好、生理毒性低等特点,而且水溶性、耐温性也较 β -CD 高^[3]。目前,有些研究者利用超分子化学的原理,以羟丙基- β -环糊精为主体,药物分子为客体,通过主体空腔与客体分子相应官能团之间的“非共价键”作用形成全新的超分子体系,用以提高药物的水溶性、稳定性^[4],达到使药物增溶、均匀释放有效成分的目的,从而充分发挥药效。

本文将超分子化学理论引入到缓蚀剂领域,采用研磨法将 ODA 与 HP- β -CD 混合,形成具有超分子结构的包合物;考察了包合物性能的影响因素,研究了包合物的增溶效果,并分析了其包合机理,为扩展十八胺缓蚀剂的应用范围提供了新的途径。

1 实验部分

1.1 实验原料

β -环糊精,分析纯,北京奥博星生物技术责任有限公司;十八胺,分析纯,成都格雷西亚化学技术有限公司;氢氧化钠、N-N 二甲基甲酰胺、盐酸、环氧丙烷、正己烷、丙酮,分析纯,北京化学试剂厂;溴化钾,光谱纯,天津天光光学仪器有限公司。

1.2 制备方法

1.2.1 HP- β -CD

参照文献[5]的方法制备 HP- β -CD。配制一定浓度的 NaOH 溶液,缓慢加入一定量的 β -环糊精,搅拌完全并等待溶液冷却。将混合液移入三口烧瓶中,边搅拌边加入一定量的环氧丙烷。滴完后室温反应 1 h,然后加入盐酸至溶液 pH=7。旋转蒸发出大部分水,加入无水乙醇剧烈搅拌至析出白色沉淀。旋转蒸发无水乙醇溶液得白色糖浆物质,然后放于烘箱在 70 $^{\circ}\text{C}$ 烘干 48 h 即得 HP- β -CD 白色粉末,产物于干燥过的磨口烧瓶中密封保存。

1.2.2 ODA/HP- β -CD 包合物

称取适量 HP- β -CD 加少量去离子水搅拌均匀,置于研磨机中,在搅拌条件下缓慢滴加 ODA 的丙酮溶液制成糊状物。得到的糊状物在一定温度下进行

收稿日期: 2012-12-17

基金项目: 国家“863”计划(2009AA032802/2009AA032803)

第一作者: 男,1987 年生,硕士生

* 通讯联系人

E-mail: qiaoning@mail.buct.edu.cn

热处理然后将产品在 40 ℃ 下真空干燥,得到的产物于干燥器中保存。

1.3 测试与表征

1.3.1 红外测试

红外分析采用德国布鲁克公司的 TENSOR 27 型傅立叶红外光谱仪, KBr 压片, 室温下测定。

1.3.2 XRD 分析

XRD 分析采用日本理学 RigakuD/max2500VB 2+/PCX 型 X 射线衍射仪, Cu 靶, $K\alpha$ 辐射 ($\lambda = 0.15406 \text{ nm}$), 工作电压 40 kV, 电流 200 mA, 步宽为 0.02° , 扫描速度为 $10(^\circ)/\text{min}$, 全角度扫描。

1.3.3 核磁氢谱分析

$^1\text{H-NMR}$ 采用德国布鲁克公司的 BrukerAV-400 (400 MHz) 测试, 氘代 DMSO 为溶剂, TMS 为内标。

1.3.4 包合率的测定

选取正己烷溶剂, 配置一定浓度的十八胺正己烷溶液, 进行全波长扫描, 确定其最大吸收峰处的波长为 205 nm。精密称取 0.0400 g ODA, 配置成 100 mL ODA-正己烷溶液, 分别移取此溶液稀释成质量浓度不同的一系列标准溶液, 在 205 nm 波长处测量吸光值, 绘制标准曲线。以 ODA 浓度 (X) 对吸光度 (Y) 进行回归分析, 得到回归方程为

$$Y = 3.5875X - 0.0125, r = 0.99539 \quad (1)$$

吸光值在 0.139 ~ 0.571 范围内线性良好。

包合率按照文献[6]的方法测定, 见式(2)

$$Y = \frac{m_b - m_c}{m_b} \quad (2)$$

其中, Y 为包合率; m_b 为产品中十八胺总质量, mg; m_c 为产品中游离的十八胺质量, mg。

1.3.5 相溶解度的测定

配制一系列浓度为 $0, 3 \times 10^{-3}, 4 \times 10^{-3}, 5 \times 10^{-3}, 6 \times 10^{-3}, 7 \times 10^{-3}, 8 \times 10^{-3}, 9 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{-2}, 1.2 \times 10^{-2}, 1.4 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ 的 HP- β -CD 水溶液, 每个浓度移取 10 mL 分别加入干燥的具塞试管中, 并加入过量的 ODA 固体, 在 25 ℃ 下于空气浴震荡床上摇震 48 h, 之后静置 24 h, 用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 移取 1 mL 滤液稀释 10 倍, 测定吸光度。

2 结果与讨论

2.1 HP- β -CD 的结构

2.1.1 红外谱图

图 1 为 HP- β -CD 和 β -CD 的红外光谱图, 由图可以看出二者红外光谱无显著差别, 说明产物的基

本骨架没有发生改变, HP- β -CD 仍然保留了 β -CD 的包合能力^[6]。

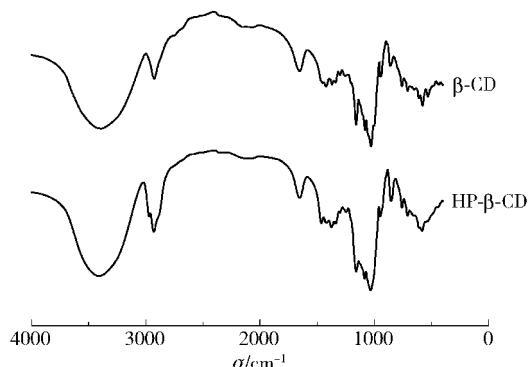


图 1 HP- β -CD, β -CD 红外光谱图

Fig. 1 FT-IR spectra of HP- β -CD and β -CD

2.1.2 XRD 谱图

图 2 为 HP- β -CD 和 β -CD 的 XRD 谱图。

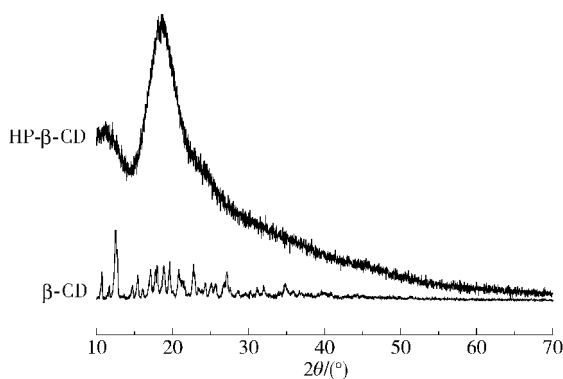


图 2 HP- β -CD, β -CD 的 XRD 谱图

Fig. 2 X-ray powder diffraction patterns for HP- β -CD and β -CD

由图 2 可以看出, HP- β -CD 无明显晶型峰, 属于无定形粉末, 而 β -CD 则属于晶体结构, 这也说明了制得的产物为 HP- β -CD。而羟丙基的引入破坏了 β -CD 的刚性结构和环形氢键, 从而使 HP- β -CD 水溶性增大^[6]。

2.2 ODA/HP- β -CD 包合物的结构

2.2.1 核磁谱图

图 3 为 HP- β -CD、ODA、包合物的核磁共振谱图。由图可以看出, 包合物的核磁谱图与 ODA 和 HP- β -CD 的核磁谱图明显不同。

表 1 列出了 ODA 包合前后氢质子的化学位移数值, 从表中可以看出包合物中的 HP- β -CD 氢质子化学位移相比于纯 HP- β -CD 氢质子化学位移都不同程度的发生了变化, H-2、H-3、H-5 (尤其是 H-5) 显著的向高场移动, 充分说明 ODA 和 HP- β -CD 已经形成包合物^[7]。

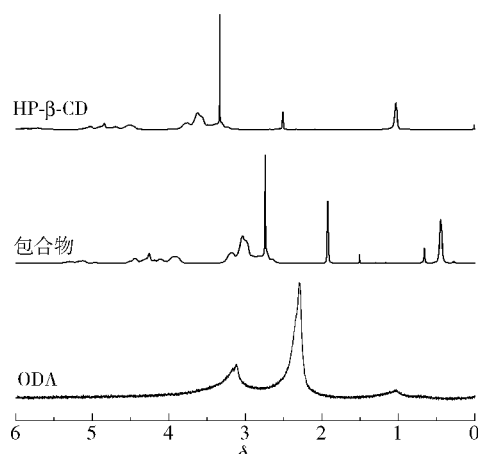


图 3 HP-β-CD、ODA、包合物的核磁共振谱图
Fig. 3 ¹H-NMR spectra of HP-β-CD, ODA and the inclusion complex of ODA with HP-β-CD

表 1 HP-β-CD 在与 ODA 形成包结物前后氢核的化学移变化

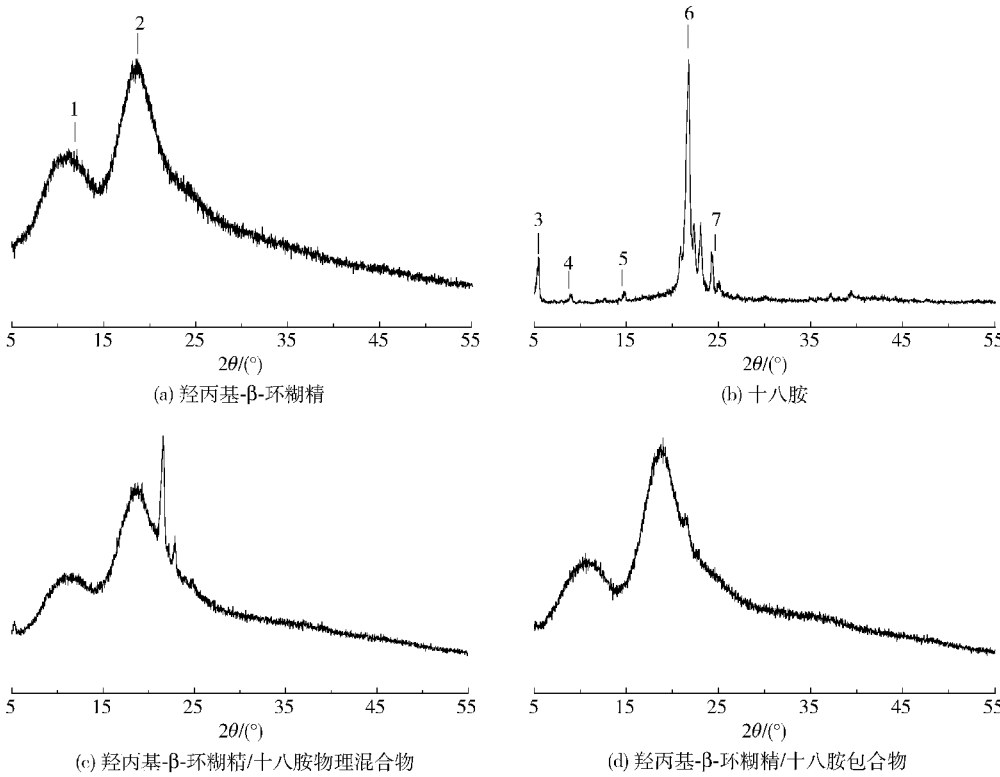
Table 1 Comparison of ¹H-NMR chemical shifts of HP-β-CD before and after forming the inclusion complex with ODA

样品	δ							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	OCH ₂	HOCH ₂	CH ₃
纯 HP-β-CD	5.035	2.510	3.758	3.335	3.625	5.714	4.529	1.035
包合物	5.037	2.511	3.775	3.329	3.759	5.718	4.527	1.035
位移差	0.002	0.001	0.017	0.006	0.134	0.004	-0.002	0

2.2.2 XRD 谱图

图 4 为 HP-β-CD、ODA、混合物、包合物的 XRD 谱图。由图 4(a) 可见 HP-β-CD 无明显的晶形峰, 属于无定形粉末, 而图 4(b) 则可见 ODA 有明显的晶形峰。图 4(c) 物理混合物的 XRD 图谱中出现了 ODA 的晶形峰(6 处 $d = 4.0808$), 说明物理混合物图谱只是 HP-β-CD 与 ODA 图谱的简单叠加。但图 4(d) 包合物则完全不同于物理混合物的谱图, 在 $d = 16.1165, 9.7747, 5.9477, 4.0808, 3.8506, 3.5447$ 及 16.2222 处的衍射峰在包合物 X 射线衍射图谱中均消失, 与 HP-β-CD 谱图比较相似, 这都说明 ODA 分子进入到 HP-β-CD 内腔中^[8]。

综上, 由核磁谱图和 XRD 谱图证明 ODA 分子进入到了 HP-β-CD 分子的内腔中, 主客体之间形成



1- $d = 7.3149$; 2- $d = 4.7161$; 3- $d = 16.1165$; 4- $d = 9.7747$; 5- $d = 5.9477$; 6- $d = 4.0808$; 7- $d = 3.8506$
图 4 HP-β-CD、ODA、ODA/HP-β-CD 物理混合物、ODA/HP-β-CD 包合物的 XRD 谱图

Fig. 4 X-ray powder diffraction patterns of HP-β-CD, ODA, a physical mixture of ODA/HP-β-CD and the inclusion complex of ODA and HP-β-CD

的是一种全新的物相,完全不同于物理混合物。

2.3 HP- β -CD 对十八胺的增溶性

2.3.1 相溶解度

参考 Higuchi 等^[9]的方法,以 HP- β -CD 溶液的浓度为横坐标,ODA 的溶解度为纵坐标,绘制相溶解度曲线。图 5 即为 ODA 的相溶解度图。可见,纯水中 ODA 溶解度非常低,仅有 1.99×10^{-4} mol/L。随着 HP- β -CD 浓度增加,ODA 在水中的溶解度上升趋势明显,且在 8×10^{-3} mol/L HP- β -CD 水溶液中达到最大值,此时 ODA 浓度为 2.56×10^{-3} mol/L,增溶达到 12.85 倍,增溶效果显著。这是因为 HP- β -CD 外部亲水而内腔疏水,HP- β -CD 分子内腔和 ODA 分子通过分子间非共价键作用力发生包合作用而形成主客体包合物,从而提高了 ODA 在水中的溶解性^[10]。

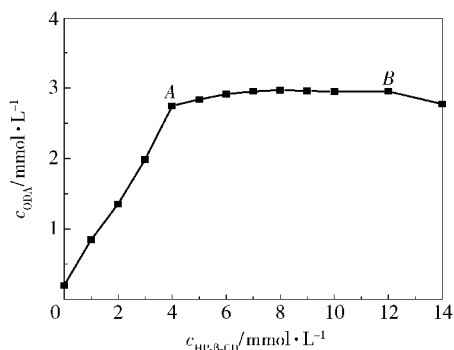


图 5 十八胺的相溶解度图

Fig. 5 The phase solubility diagram of ODA

2.3.2 包含常数

包含常数 K 是衡量包含水平的一个重要参数。环糊精及其衍生物与绝大多数药物或有机物的 K 值为 $0 \sim 105$ L/mol^[11],且当 K 值为 $102 \sim 105$ L/mol 时包含效果最好,太小不易包含,太大则脱包困难^[12]。

由图 5 可以看出在 HP- β -CD 浓度 $0 \sim 4 \times 10^{-4}$ mol/L 的范围内,随着 HP- β -CD 浓度增加,ODA 溶解度呈线性增加。在此浓度范围内根据 Benesi-Hildebrand 公式^[13]计算该包含常数。该公式(溶解度方程)为

$$c_Y = K S_0 / (1 + K S_0) c_{CD} + S_0 \quad (3)$$

其中, c_{CD} 为 HP- β -CD 的总浓度; c_Y 为 CD 存在下客体 ODA 的总浓度; S_0 为客体 ODA 的固有溶解度(曲线的截距); K 为包结物的包含常数。

以 HP- β -CD 的浓度(X)对 ODA 在水中的溶解度(Y)进行回归分析,得到回归方程为

$$Y = 0.58689X + 2.6181 \times 10^{-4}, r = 0.99682 \quad (4)$$

线性相关良好,由直线部分的斜率和截距可获得包合物在低浓度的包含常数 K

$$K = b / S_0 (1 - b) \quad (5)$$

其中 b 为直线斜率。

由此可计算得出 $K = 7877.69$ L/mol,表明 ODA 与 HP- β -CD 的结合力较强,形成包合物比较稳定,且包合物不易脱包。

2.3.3 包含比

从图 5 可以看出包合物相溶解度曲线上出现了两个转折点, A 点之前随着 HP- β -CD 溶液浓度增大, ODA 溶解度呈上升趋势,并且呈现出良好的线性关系,而随着 HP- β -CD 溶液浓度的进一步增大, ODA 的溶解度上升缓慢,出现 AB 平台区, B 点后 ODA 溶解度又开始下降。根据文献^[9]属于相溶解度曲线中的 Bs 类型曲线,说明在低浓度的 HP- β -CD 溶液中, HP- β -CD 与 ODA 形成主客体比(物质的量比)为 1:1 的包合物;高浓度时,二者则形成主客体比为 2:1 的包合物^[9]。

2.4 包含率的影响因素

2.4.1 主客体物质的量比

图 6 所示为主客体物质的量比对包含率的影响。可以看出,包含率随着主客体物质的量比的增加先是提高,而后降低。这是因为 HP- β -CD 包含 ODA 时, ODA 进入到了 HP- β -CD 的分子空穴中,因此,二者之间必须保持一定的主客体比,当 HP- β -CD 与 ODA 的物质的量比达 2:1 时,再增加 HP- β -CD 的量, HP- β -CD 分子之间反而会发生交联^[13-14]。所以选用 HP- β -CD 与 ODA 物质的量比为 2:1 适宜。

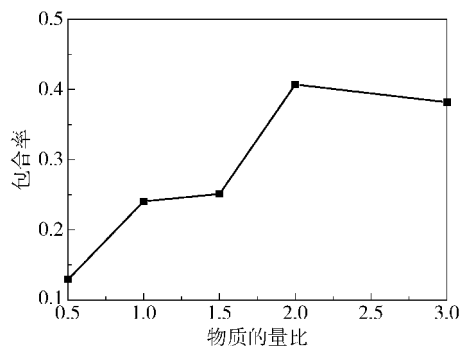


图 6 主客体物质的量比对包含率的影响

Fig. 6 Effect of host-guest amount of substance ratio on inclusion ratio

2.4.2 研磨时间

图 7 为研磨时间对包含率的影响。由图 7 可以

看出包合率随研磨时间的增加先升高后下降。这是因为研磨时间不足,主客体之间不能充分发生包合。包合物通过分子间作用力而结合,这种结合力比较弱,当多数 ODA 分子被包合以后,继续增加研磨时间会破坏 ODA/HP- β -CD 包合物之间的作用力,使部分已经形成的包合物发生离解,降低包合率^[15]。

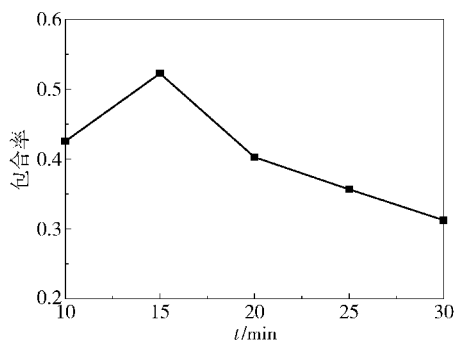


图7 研磨时间对包合率的影响

Fig. 7 Effect of reaction time on inclusion ratio

2.4.3 热处理温度

图8所示为热处理温度对包合率的影响。可以看出,包合率随着热处理温度的升高逐渐增大,在75℃时达到最大,再升高温度,包合率又有所下降。这是因为温度越高,丙酮挥发越快。丙酮挥发有利于 ODA 分子进入水层,进一步提高包合率^[16];而包合反应是放热反应,温度过高,不利于反应的进行,所以75℃为最佳包合温度。

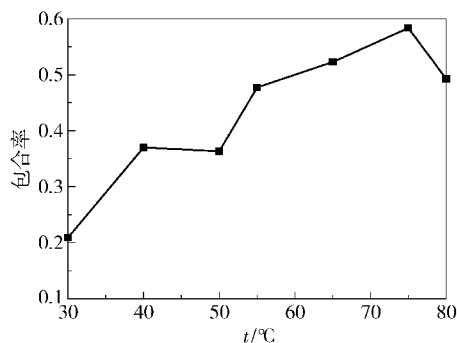


图8 温度对包合率的影响

Fig. 8 Effect of temperature on inclusion ratio

3 结论

(1) ODA、HP- β -CD 包合物的最佳制备工艺为:主客体物质的量比2:1,研磨时间15 min,热处理温度75℃。

(2) 包合物中的 ODA 分子进入了到 HP- β -CD 空腔中,二者之间通过非共价键作用结合在一起。

(3) HP- β -CD 可以显著提高 ODA 在水中的溶

解度,在水中 ODA 增溶最高可达12.85倍。

(4) 在低浓度 HP- β -CD 溶液中,可形成主客体比为1:1结构的包合物;当 HP- β -CD 浓度逐渐增大时,生成主客体比为2:1结构的包合物。

参考文献:

- [1] 肖作善. 热力设备水汽理化过程[M]. 北京: 水利电力出版社, 1987.
Xiao Z S. Water physicochemical process in thermal equipment[M]. Beijing: China WaterPower Press, 1987. (in Chinese)
- [2] 崔轩营, 王文兵. 十八胺用于热力发电机组停用保护技术进展[J]. 全面腐蚀控制, 2003, 17(3): 35-38.
Cui X Y, Wang W B. The advances of layoff corrosion protection in thermal power generation units with octadecylamine[J]. Total Corrosion Control, 2003, 17(3): 35-38. (in Chinese)
- [3] 袁超, 金征宇, 檀宜兵. 羟丙基- β -环糊精的热稳定性及分解动力学[J]. 中国粮油学报, 2007, 22(3): 59-61.
Yuan C, Jin Z Y, Tan Y B. The thermal stability and decomposed kinetics of hydroxypropyl- β -cyclodextrin[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2007, 22(3): 59-61. (in Chinese)
- [4] 刘园, 陈健海, 刘旻, 等. 银杏提取物-羟丙基- β -环糊精包合物的工艺优选及鉴定[J]. 中国药房, 2008, 19(9): 669-671.
Liu Y, Chen J H, Liu M, et al. Technology optimization and identification of ginkgo biloba extracts-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compounds[J]. China Pharmacy, 2008, 19(9): 669-671. (in Chinese)
- [5] 赵榆林, 杨波, 毕莉, 等. 羟丙基- β -环糊精的制备及其表征[J]. 云南化工, 2005, 32(2): 9-11.
Zhao Y L, Yang B, Bi L, et al. Preparation and properties of hydroxypropyl- β -cyclodextrin[J]. Yunnan Chemical Technology, 2005, 32(2): 9-11. (in Chinese)
- [6] Yuan H N, Yao S J, Shen L Q, et al. Preparation and characterization of inclusion complexes of β -cyclodextrin-BIT-C and β -cyclodextrin-PEITC[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2009, 48: 5070-5078.
- [7] 陈亮, 钞建宾, 马丽花. 氟哌酸-羟丙基环糊精固体包结物的制备及其性质研究[J]. 波普学, 2000, 17(3): 203-210.
Chen L, Chao J B, Ma L H. Studies on norfloxacin with HP- β -cyclodextrin inclusion complexes[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance, 2000, 17(3): 203-210. (in Chinese)

- [8] 陈晓昱, 张志荣, 任科, 等. 辣椒碱-羟丙基- β -环糊精包合物制备鉴定及热力学稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 394-397.
- Chen X Y, Zhang Z R, Ren K, et al. Preparation, identification and thermodynamic stability of capsaicin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compound [J]. China Journal of Chinese Material Medica, 2009, 34(4): 394-397. (in Chinese)
- [9] Higuchi T K, Connors A. Phase-solubility techniques [J]. Advances in Chemical Instrumentation, 1965, 4: 212-217.
- [10] 熊伟, 杨放, 李蔷薇, 等. 2-羟丙基- β -环糊精对那他霉素的增溶作用[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(5): 3-5.
- Xiong W, Yang F, Li Q W, et al. The solubilization and stabilization effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on natamycin[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2009, 34(5): 3-5. (in Chinese)
- [11] Granero G E, Maitre M M, Garner C, et al. Synthesis, characterization and in vitro release studies of a new acetazolamide-HP- β -CD-TEA inclusion complex [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 9(12): 464-470.
- [12] 韩光, 李景华. 1, 4-去氧穿心莲内酯/ β -环糊精包合作用的研究[J]. 中南药学, 2008, 6(3): 274-277.
- Han G, Li J H. Inclusion of 1, 4-deoxyandrographolide/ β -cyclodextrin [J]. Central South Pharmacy, 2008, 6(3): 274-277. (in Chinese)
- [13] Matin Del Valle E M. Cyclodextrins and their uses: a review[J]. Process Biochemistry, 2004, 39: 1033-1046.
- [14] Liu F Y, Kildsig D O, Mitra A K. Cyclodextrin/weak-electrolyte complexation: interpretation and estimation of association constants from phase solubility diagrams[J]. Pharmaceutical Research, 1992, 9(12): 1671-1672.
- [15] 朱士龙, 李勇, 林卫红, 等. 青藤碱-环糊精包合工艺的优化及包合常数测定[J]. 食品科学, 2012, 3(8): 54-59.
- Zhu S L, Li Y, Lin W H, et al. Optimization of preparation process for sinomenine-cyclodextrin inclusion complex and its inclusion constant [J]. Food Science, 2012, 3(8): 54-59. (in Chinese)
- [16] 郑晓霞, 张丹参, 黄红娜, 等. 大黄酮-羟丙基- β -环糊精包合物的工艺优选及鉴定[J]. 中成药, 2010, 32(9): 1518-1521.
- Zheng X X, Zhang D S, Huang H N, et al. Technology optimization and identification of chrysophanol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2010, 32(9): 1518-1521. (in Chinese)

Preparation and analysis of the inclusion complex of octadecylamine with hydroxylpropyl- β -cyclodextrin

ZHANG Zhan WEI Gang FAN BaoMin WANG Dong QIAO Ning

(State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, College of Materials Science and Engineering,
Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: An inclusion complex with octadecylamine (ODA) as guest and hydroxylpropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) as host has been prepared by a grinding method. The influence of varying the grinding time, the molar ratio of host:guest and the temperature on the inclusion ratio was investigated. The optimum preparation conditions were as follows: a molar ratio of host: guest of 2: 1, a grinding time of 20 min, and a heating temperature of 75 °C. $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and XRD confirmed that the ODA was successfully embedded in the cavity of HP- β -CD. The phase solubility method was used to study the influence of HP- β -CD on the solubility of ODA in water. It was found that HP- β -CD significantly increased the solubility of ODA in water. The inclusion constant was 7877.69 L/mol, which indicates that the inclusion complex was relatively stable.

Key words: octadecylamine; hydroxylpropyl- β -cyclodextrin; supramolecular; inclusion complex