

超声辅助合成油脂基双亲性超分子

刘于嘉,叶金枝,喻艳华,刘利贤,杨罗妹,徐高峰,杨晓琴

(西南林业大学 西南地区林业生物质资源高效利用国家林业与草原局重点实验室,昆明 650224)

摘要:为充分利用油脂精炼过程中的皂脚,实现绿色油脂资源的高值化利用,以油酸钠为原料,超声辅助快速合成具有端环氧基的油酸缩水甘油酯,然后以端环氧基油酸缩水甘油酯为原料,与4-叔丁基杯[4]芳烃在酸性条件下发生开环反应,利用超声辅助快速合成兼具长链烷基疏水基和羟基亲水基的油脂基双亲性超分子。通过单因素实验研究了4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸缩水甘油酯物质的量比、超声时间、超声温度和超声功率对产物得率的影响,并采用FTIR和NMR进行产物结构表征。结果表明:油脂基双亲性超分子最佳合成条件为4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸缩水甘油酯物质的量比1:6、超声时间150 min、超声温度50℃、超声功率100 W,在此条件下产物得率高达94%,该法比传统回流搅拌合成方法需要的反应时间更短,副产物更少;产物结构中含有醚氧键、羟基、长链烷基、不饱和双键和苯基,赋予超分子亲水和亲脂的双亲性能。

关键词:油脂基双亲性超分子;油酸钠;皂脚;油酸缩水甘油酯;4-叔丁基杯[4]芳烃;开环反应

中图分类号:TQ645;TS229

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2022)10-0049-06

Ultrasound-assisted synthesis of lipid-based amphiphilic supramolecules

LIU Yujia, YE Jinzhi, YU Yanhua, LIU Lixian, YANG Luomei,

XU Gaofeng, YANG Xiaoqin

(Key Laboratory of State Forestry Administration on Highly-Efficient Utilization of Forestry Biomass Resources in Southwest China, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China)

Abstract: In order to fully use the soapstock produced in the oil refining process and achieve the high-value utilization of renewable oil resources, sodium oleate was used as raw material to rapidly synthesize glycidyl oleate with epoxy terminated group assisted by ultrasound. Then the lipid-based amphiphilic supramolecules with both long chain alkyl hydrophobic group and hydroxyl hydrophilic group were rapidly synthesized by the acid catalysis ring opening reaction between glycidyl oleate with epoxy terminated group and 4-tert-butyl calix[4]arene using ultrasound-assisted method. The effects of molar ratio of 4-tert-butyl calix[4]arene to glycidyl oleate with epoxy terminated group, ultrasonic time, ultrasonic temperature and ultrasonic power on the product yield were studied by single factor experiment, and the product structure was characterized by FTIR and NMR. The results showed that the optimal synthesis conditions were obtained as follows: molar ratio of 4-tert-butyl calix[4]arene to glycidyl oleate with epoxy terminated group 1:6, ultrasonic time 150 min, ultrasonic temperature 50℃, and ultrasonic power 100 W. Under the optimal conditions, the product yield was 94%. Compared with traditional reflux stirring synthesis method, ultrasound-assisted method required shorter reaction time and produced less by-products.

FTIR and NMR analysis showed that the structure of the products contained aerobic ether bonds, hydroxyl groups, long alkyl chains, unsaturated double bonds and phenyl groups, which might endow supramolecules with amphiphilic performance.

Key words: lipid-based amphiphilic supramolecules; sodium oleate; soapstock; glycidyl oleate; 4-tert-butyl calix[4]arene; ring opening reaction

收稿日期:2020-11-05;修回日期:2022-04-28

基金项目:云南省大学生创新创业训练计划(20200640)

作者简介:刘于嘉(2001),女,在读本科,专业为应用化学(E-mail)327160103@qq.com。

通信作者:杨晓琴,副教授,硕士生导师,博士(E-mail)yangxiaqin@swfu.edu.cn。

碱炼是食用油脂生产过程中的重要工序,该过程产生的副产物皂脚占油脂总产量的5%~6%,具有一定利用价值^[1-2]。但目前皂脚加工产品附加值不高,很少进行深度加工利用,造成资源浪费,因此综合利用油脂皂脚制备高附加值产品备受关注^[3-5]。

大多数药物脂溶性较好,而在水中不溶或者难溶,导致其生物利用度低而降低了药效,因此增加脂溶性药物的水溶性和药效是药物研究领域的热点课题^[6-8]。超分子作为药物载体具有安全性良好、毒副作用小、药物靶向性强、溶解度和稳定性好以及生物利用度高等优点而备受瞩目^[9-11]。杯芳烃(Calicene, CA)是一类由苯酚单元通过酚醛缩合而得到的邻位由亚甲基相接的低聚环状超分子,具有易修饰、合成简单、熔点高、热稳定性和化学稳定性好、在大多数溶剂中溶解度低、毒性低、糅合性好等性能,且已有的研究证明杯芳烃在体内无毒,不引起免疫反应,在医药领域发展活跃^[12-16]。其中,通过杯芳烃衍生化选择性引入不同特性亲疏水链段,进而获得的双亲性杯芳烃可用于药物等重要化合物的增溶、输送和缓释,近年来得到了重视。杯芳烃具有富含 π 电子的疏水空腔,同时杯芳烃上缘的芳环和下缘的酚羟基都易于衍生化,目前用于修饰杯芳烃的疏水性基团有癸烷、全氟代辛烷、金刚烷、富勒烯、十二烷基、叔丁基等^[17-20]。这些基团大多数来源于不可再生的石化资源,而且改性过程通常使用油浴或加热套等外部热源传导加热,受制于对流和材料的导热性能,传热速度慢、效率低,而且由于器壁温度高于反应混合物温度导致被加热的底物内部也存在温度梯度,从而使反应混合物局部过热,增加了副产物生成的概率^[21-23]。本文引入超声辅助合成,从植物油脂出发,对杯芳烃进行高效衍生化改性,保留羟基的同时引入醚氧键、酯基、长链烷基和不饱和双键,以增加其柔韧性、亲脂性和生物相容性,以期能够增加其作为药物载体时的细胞膜穿透能力,同时为油脂资源副产物的高效高值利用、油脂化工的持续发展和油脂资源的应用领域拓展开辟新的途径。

1 材料与方法

1.1 实验材料

油酸钠、四丁基溴化铵,上海源叶生物科技有限公司;4-叔丁基杯[4]芳烃、三氟化硼乙醚(质量分数48%),北京百灵威科技有限公司;二氯甲烷、

乙醇、乙酸乙酯、石油醚、氘代二甲亚砜(DMSO- d_6 ,含内标四甲基硅烷),上海泰坦科技股份有限公司。所有化学试剂均为分析纯。

超声反应器,德国 Bruker AV300 型核磁共振仪,美国 Thermo is50 傅里叶变换红外光谱仪。

1.2 实验方法

1.2.1 端环氧基油酸缩水甘油酯的合成

根据文献[21],以油酸钠和环氧氯丙烷为原料,四丁基溴化铵为相转移催化剂,超声辅助快速合成端环氧基油酸缩水甘油酯。产物为淡黄色油状液体,得率为95%。

1.2.2 油脂基双亲性超分子的合成

超声辅助合成:准确称取1g 4-叔丁基杯[4]芳烃溶于20 mL 二氯甲烷,置于超声反应器中用冰水混合浴冷却至0℃,超声5 min后加入0.1%的三氟化硼乙醚,缓慢滴加用1 mL 二氯甲烷溶解的端环氧基油酸缩水甘油酯,滴加结束后升高温度继续超声一段时间。反应结束后,经过滤、无水乙醇洗涤、干燥,即得超声法制备的油脂基双亲性超分子。

传统回流搅拌合成:准确称取1g 4-叔丁基杯[4]芳烃溶于20 mL 二氯甲烷,置于冰水混合浴冷却至0℃,搅拌5 min后加入0.1%的三氟化硼乙醚,缓慢滴加用1 mL 二氯甲烷溶解的端环氧基油酸缩水甘油酯,滴加结束后升高温度继续反应一段时间。反应结束后,经过滤、无水乙醇洗涤、干燥,即得传统法制备的油脂基双亲性超分子。

产物得率为实际产物质量与理论产物质量的比。

1.2.3 结构表征

采用液体涂片法测定样品的傅里叶变换红外光谱(FTIR),波数范围为400~4 000 cm^{-1} ;采用核磁共振氢谱(^1H NMR)和碳谱(^{13}C NMR)测定样品的结构,四甲基硅烷为内标,DMSO- d_6 为溶剂。

2 结果与讨论

2.1 端环氧基油酸缩水甘油酯的合成机制

油脂皂脚的主要成分为脂肪酸钠,以油酸钠为模型物,与环氧氯丙烷合成端环氧基油酸缩水甘油酯的机制如图1所示。由图1可知,反应过程中,油酸钠首先解离成油酸根离子,由于环氧氯丙烷中的卤素是比较好的离去基团,羧基氧负离子对环氧氯丙烷中的碳氯键进行亲核取代,生成端环氧基油酸缩水甘油酯。

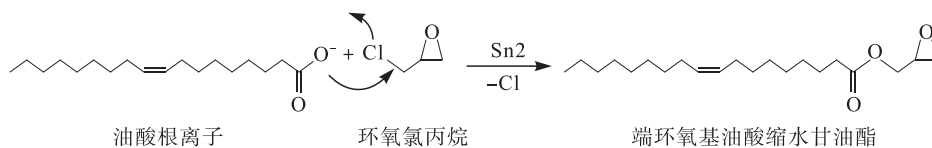


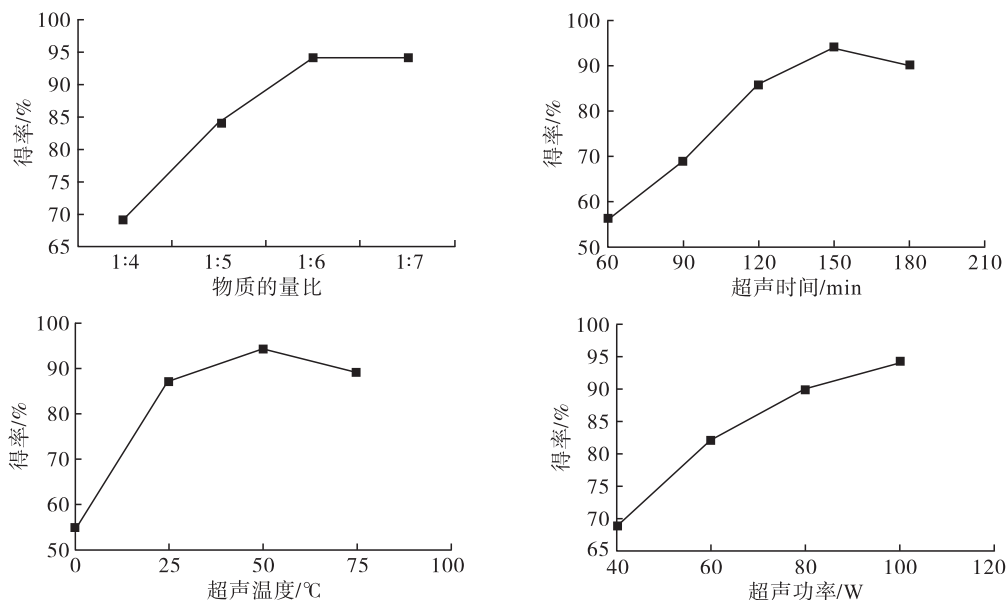
图1 端环氧基油酸缩水甘油酯的合成机制

2.2 油脂基双亲性超分子的合成

2.2.1 超声辅助合成法反应条件优化

研究了4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸

缩水甘油酯物质的量比(简称物质的量比)、超声时间、超声温度和超声功率对反应的影响,结果如图2所示。



注:基础条件为超声时间 150 min、超声温度 50 °C、超声功率 100 W、物质的量比 1:6,研究一个条件时,其他条件固定不变

图2 超声辅助合成法反应条件优化

由图2可知,4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸缩水甘油酯物质的量比越高,得率越高,由于该反应过程是4-叔丁基杯[4]芳烃超分子中的羟基和端环氧基油酸缩水甘油酯的环氧基发生反应,环氧键首先开环,最后通过醚键形式连接,具有端环氧基的油酸缩水甘油酯用量越多,4-叔丁基杯[4]芳烃中参与反应的羟基数越多,得率也会增加。因此,可以通过改变物质的量比有效调控产物的分子结构。由图2可知,超声时间和超声温度对反应影响较为明显,得率随着超声时间的延长和超声温度的升高先增加后降低,虽然该反应为放热反应,在室温下便可进行,但较低的温度反应速率较慢,适当升高温度可以提高反应速率,但继续延长超声时间或升高超声温度会促进副反应发生,降低得率。由图2可知,超声功率的增加极大地促进了反应的进行,超声波具有很强的穿透力和较好的方向性,功率越高,空化效果越强,反应速率越快。综上,当4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸缩水甘油酯物质的量比1:6、超声时间 150 min、超声温度 50 °C、超声功率

100 W时,油脂基双亲性超分子得率最高,为94%。

2.2.2 超声辅助合成与传统回流搅拌合成的比较

分别采用超声辅助法和传统回流搅拌法在上述优化条件下进行油脂基双亲性超分子的合成,两种方法的得率对比见表1。

表1 超声辅助法与传统回流搅拌法的得率对比

合成方法	反应时间/min	得率/%
超声辅助法	150	94
传统回流搅拌法	150	22
	300	53
	600	90

由表1可知:在优化的条件下传统回流搅拌法的得率仅为22%,在其他条件不变,继续延长反应时间至600 min才可获得90%的得率,且耗能高,副反应增加;在优化条件下,超声辅助法的得率可达到94%,说明在超声辅助作用下,油脂基双亲性超分子选择性较好,从而极大地提高了反应效率。

2.2.3 产物结构表征

2.2.3.1 FTIR

对端环氧基油酸缩水甘油酯与油脂基双亲性超

分子进行 FTIR 分析,结果如图 3 所示。

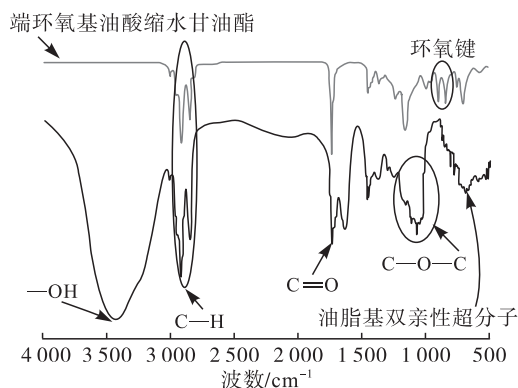


图 3 端环氧基油酸缩水甘油酯与油脂基双亲性超分子的 FTIR 谱图

由图 3 可知,与端环氧基油酸缩水甘油酯的谱图相比,油脂基双亲性超分子的谱图中,921 cm^{-1} 和 860 cm^{-1} 的环氧基特征吸收峰消失,在 1 050 ~ 1 160 cm^{-1} 出现醚键的特征吸收峰,表明环氧基发生了开环,并形成了醚键。同时,产物在 3 400 cm^{-1} 附近出现极强的羟基吸收峰,为开环反应后形成的

羟基所引起的吸收峰。苯基的特征吸收峰在 3 070 cm^{-1} 处,由于羟基吸收峰较强,发生重叠,但在 1 640 cm^{-1} 出现苯环中共轭双键的吸收峰。

2.2.3.2 NMR

对优化条件下,以端环氧基油酸缩水甘油酯为原料合成的油脂基双亲性超分子进行 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分析,结果分别如图 4 和图 5 所示。由图 4、图 5 可知,相应峰的归属如下: ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) 为 $\delta = 5.35 \sim 5.22$ (q, 8H, 1-H, ArH), $\delta = 4.72 \sim 4.26$ (m, 8H, 2-H), $\delta = 4.06 \sim 2.74$ (m, 32H, 5, 6, 7-H), $\delta = 2.31 \sim 2.27$ (t, 8H, 3-H), $\delta = 2.024 \sim 1.995$ (t, 8H, 4-H), $\delta = 0.859 \sim 0.843$ (m, 12H, 8-H), $\delta = 1.242 \sim 1.181$ (m, 72 ~ 80H, 9-H); ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) 为 $\delta = 130.164$ (2-C), $\delta = 128.223$ (10-C), $\delta = 14.386$ (8-C), $\delta = 69.747$ (11-C)。结果表明,目标化合物的结构中有醚氧键、羟基、长链烷基、不饱和双键和苯基。

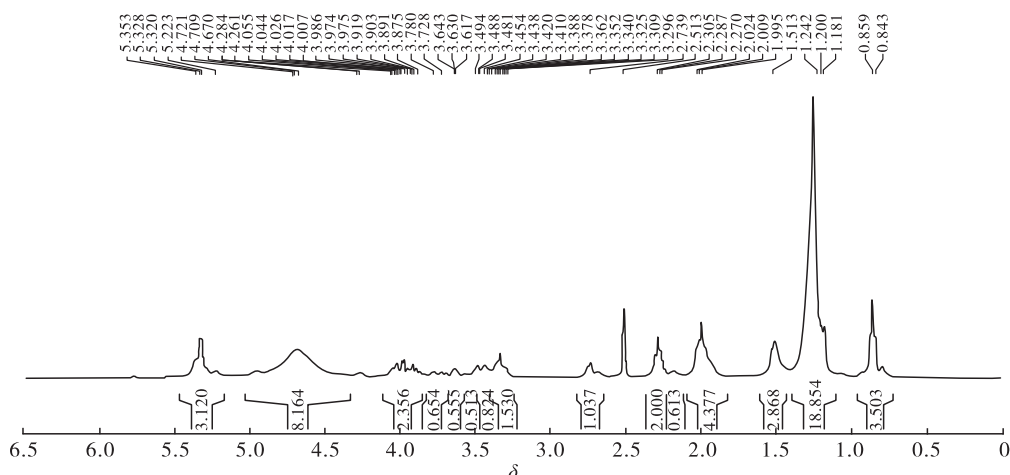


图 4 油脂基双亲性超分子的 ^1H NMR 谱图

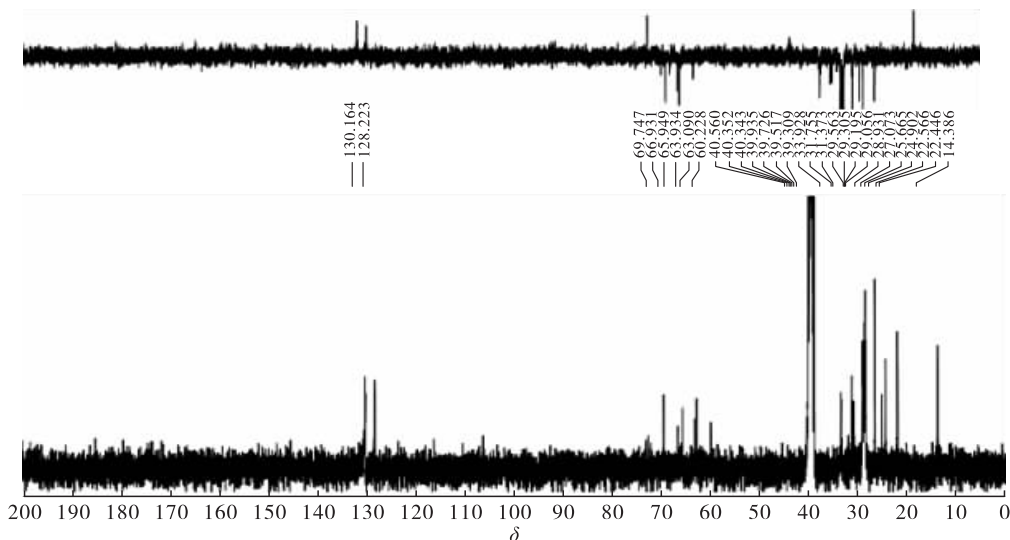


图 5 油脂基双亲性超分子的 ^{13}C NMR 谱图

2.2.4 反应机制(见图6)

由图6可知,端环氧基油酸缩水甘油酯的三元环氧环存在较大张力,导致其具有高的开环反应能力,氧原子的电负性比碳原子大,在环氧基上形成两个可反应的活性中心,电子云密度高的氧原子和电

子云密度低的碳原子。反应过程中,4-叔丁基杯[4]芳烃的羟基作为亲核试剂,进攻环氧中电性为正的碳原子,引起碳氧键的断裂,环氧开环,淬灭反应的过程中,氧负捕获碳正离子形成二元醇羟基,得到油脂基双亲性超分子。

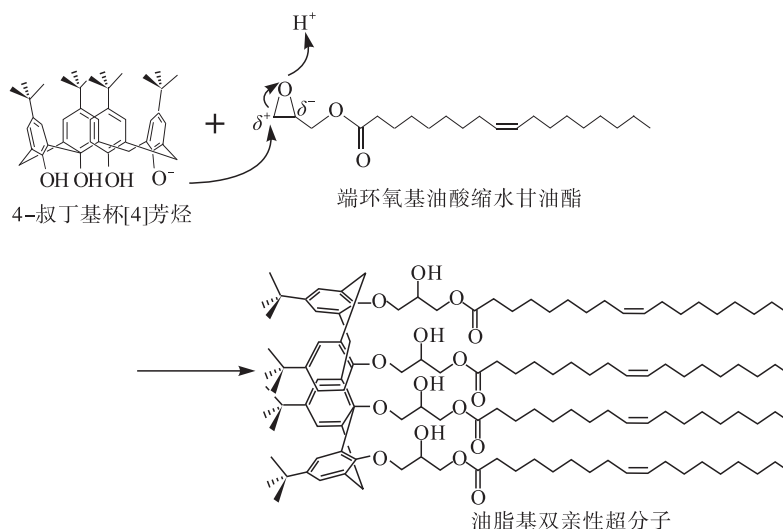


图6 油脂基双亲性超分子合成机制

3 结论

以油酸钠为模型物,首先利用超声辅助快速合成端环氧基油酸缩水甘油酯,进一步在超声辅助下合成油脂基双亲性超分子。通过单因素实验对反应条件进行优化,确定最佳合成条件为4-叔丁基杯[4]芳烃与端环氧基油酸缩水甘油酯物质的量比1:6、超声时间150 min、超声温度50℃、超声功率100 W,在此条件下油脂基双亲性超分子得率为94%。超声辅助下油脂基双亲性超分子选择性好,反应时间被大大缩短。综合FTIR、¹H NMR和¹³C NMR的结构分析,表明油脂基双亲性超分子的结构中有醚氧键、羟基、长链烷基、不饱和双键和苯基。

植物油及其衍生物的非极性长脂肪链段具有极好的疏水性和生物相容性,作为疏水基团改性杯芳烃,可为高附加值油脂基化学品和材料的开发、油脂应用领域的拓展和油脂化工的持续发展开辟新的途径。

参考文献:

- [1] 饶华俊,徐坤华,王庆和,等. 油脂精炼副产物皂脚的研究进展[J]. 食品科技, 2014(9):199-203.
- [2] KARLHEINZ H. Industrial development and application of biobased oleochemicals[J]. Pure Appl Chem, 2007, 79(11):1999-2011.
- [3] 贾普友,薄采颖,胡立红,等. 利用植物油油脚和皂脚制备脂肪酸的研究进展[J]. 中国粮油学报, 2015, 30(2):131-135.
- [4] JIANG L, WANG Y, DAI L, et al. Integrating pyrolysis and ex-situ catalytic reforming by microwave heating to produce hydrocarbon-rich bio-oil from soybean soapstock[J/OL].

Bioresour Technol, 2020, 302:122843 [2020-11-05]. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.122843>.

- [5] WANG Y, ZHANG S, WU Q, et al. Microwave-assisted pyrolysis of vegetable oil soapstock: comparative study of rapeseed, sunflower, corn, soybean, rice, and peanut oil soapstock[J]. Int J Agric Biol Eng, 2019, 12(6):202-208.
- [6] BAE Y H, PARK K. Advanced drug delivery 2020 and beyond: perspectives on the future[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2020, 158:4-16.
- [7] AN L, WANG J W, LIU J D, et al. Design, preparation, and characterization of novel calix[4]arene bioactive carrier for antitumor drug delivery[J/OL]. Front Chem, 2019, 7:732 [2020-11-05]. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00732>.
- [8] ZHANG J, MA P X. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2013, 65(9):1215-1233.
- [9] KHAN K, BADSHAH S L, AHMAD N, et al. Inclusion complexes of a new family of non-ionic amphiphilic dendrocalix[4]arene and poorly water-soluble drugs naproxen and ibuprofen[J/OL]. Molecules, 2017, 22:783 [2020-11-05]. <https://doi.org/10.3390/molecules22050783>.
- [10] SAMANTA K, RANADE D S, UPADHYAY A, et al. A bimodal, cationic, and water-soluble calix[4]arene conjugate: design, synthesis, characterization, and transfection of red fluorescent protein encoded plasmid in cancer cells[J]. ACS Appl Mater Int, 2017, 9(6):5109-5117.

(下转第95页)

- chitosan as a magnetically separable catalyst for hydrolysis of castor oil[J/OL]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2018, 120(1): 1700373 [2021-07-22]. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201700373>.
- [8] WONG W K L, WAHAB R A, ONOJA E. Chemically modified nanoparticles from oil palm ash silica-coated magnetite as support for *Candida rugosa* lipase-catalysed hydrolysis: kinetic and thermodynamic studies[J]. *Chem Pap*, 2020, 74(4): 1253-1265.
- [9] 叶棋锋, 王挥, 赵松林, 等. 固定化酶催化椰子油水解工艺研究[J]. *中国油脂*, 2016, 41(11): 36-40.
- [10] 唐克华, 成江, 张小勇, 等. 桐油酶水解制备桐酸的工艺研究[J]. *中国油脂*, 2021, 46(1): 85-88.
- [11] GOSWAMI D, SEN R, BASU J K, et al. Surfactant enhanced ricinoleic acid production using *Candida rugosa* lipase[J]. *Bioresour Technol*, 2010, 101(1): 6-13.
- [12] OLLIS D L, CHEAH E, CYGLER M, et al. The α/β -hydrolase fold[J]. *Protein Eng*, 1992, 5(3): 197-211.
- [13] NARDINI M, DIJKSTRA B W. α/β hydrolase fold enzymes: the family keeps growing[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 1999, 9(6): 732-737.
- [14] PLEISS J, FISCHER M, SCHMID R D. Anatomy of lipase binding sites: the scissile fatty acid binding site[J]. *Chem Phys Lipids*, 1998, 93(1/2): 67-80.
- [15] 杨威, 杜伟, 刘德华. 游离脂肪酶催化蓖麻油制备蓖麻油酸[J]. *生物技术进展*, 2014, 4(5): 373-378.
- [16] TIPTON K F, DIXON H. Effects of pH on enzymes[J]. *Method Enzymol*, 1979, 63: 183-234.
- [17] PETERS G H, VAN AALTEN D M, SVENDSEN A, et al. Essential dynamics of lipase binding sites: the effect of inhibitors of different chain length[J]. *Protein Eng*, 1997(2): 149-158.
- [18] HERMANSYAH H, KUBO M, SHIBASAKI - KITAKAWA N, et al. Mathematical model for stepwise hydrolysis of triolein using *Candida rugosa* lipase in biphasic oil-water system[J]. *Biochem Eng J*, 2006, 31(2): 125-132.
- [19] BENJAMIN S, PANDEY A. *Candida rugosa* lipases: molecular biology and versatility in biotechnology[J]. *Yeast*, 1998, 14(12): 1069-1087.
-
- (上接第53页)
- [11] KHAN K, HUANG H, ZHENG Y S. Design, synthesis, and transport potential of a new family of nonionic amphiphilic dendro-calix[4]arene[J]. *Curr Org Chem*, 2012, 16(22): 2745-2751.
- [12] SIMOES S M N, REY - RICO A, CONCHEIRO A, et al. Supramolecular cyclodextrin-based drug nanocarriers[J]. *Chem Commun*, 2015, 46(22): 1-16.
- [13] HANNA T A, LIU L, ANGELES - BOZA A M, et al. Synthesis, structures, and conformational characteristics of calixarene monoanions and dianions[J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2003, 125(20): 6228-6238.
- [14] 杨辉, 张少飞, 陈香李, 等. 杯[4]芳烃羧酸衍生物的合成及其胶凝行为[J]. *应用化学*, 2016, 33(6): 633-640.
- [15] HAASE C H W. Path to industrial production of calix[8 and 4]arenes[J]. *J Org Chem*, 2020, 85(2): 603-611.
- [16] NASEER M M, AHMED M, HAMEED S. Functionalized calix[4]arenes as potential therapeutic agents[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 89(2): 243-256.
- [17] LEE M, LEE S J, JIANG L H. Stimuli-responsive supramolecular nanocapsules from amphiphilic calixarene assembly[J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2004, 126(40): 12724-127245.
- [18] XIAO Z, YANG W, YAN F, et al. Assembly of calix[4]arene carboxylic acid derivatives by hydrogen bonding[J]. *Cryst Eng Comm*, 2019, 21(3): 439-448.
- [19] YILMAZ M, VURAL U S. Synthesis of new substituted calix[4]arenes and their complexes with iron(III)[J]. *Chem Inform*, 2010, 21(8): 1231-1241.
- [20] MANNAI S, LASÂAD D, BAKLOUTI L, et al. Synthesis and cation complexation of *p-tert-butyl-calix[4]arene* bearing two 8-hydroxyquinoline units[J]. *J Incl Phenom Macro*, 2019, 94: 257-261.
- [21] CHATE A V, RATHOD U B, KSHIRSAGAR J S, et al. Ultrasound assisted multicomponent reactions: a green method for the synthesis of *N*-substituted 1,8-dioxo-decahydroacridines using β -cyclodextrin as a supramolecular reusable catalyst in water[J]. *Chin J Catal*, 2016, 37(1): 146-152.
- [22] 杨晓琴, 黄元波, 郑云武, 等. 水红木果油的超声辅助提取与脂肪酸组成研究[J]. *西南林业大学学报*, 2018, 38, 143(1): 169-174.
- [23] 谢东, 陶云凤, 和宇娟, 等. 橡胶籽油皂脚制备端环氧基脂肪酸酯的研究[J]. *中国油脂*, 2019, 44(5): 38-42.