

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810188953.X

[51] Int. Cl.

C07C 69/675 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 233/20 (2006.01)

C11D 1/68 (2006.01)

C11D 1/02 (2006.01)

C11D 1/52 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101538200A

[22] 申请日 2003.9.4

[21] 申请号 200810188953.X

分案原申请号 03824437.3

[30] 优先权

[32] 2002.9.5 [33] AU [31] 2002951216

[71] 申请人 梅茵制药国际股份公司

地址 澳大利亚维多利亚州墨尔本市圣基尔
达路 390 街 21 楼

[72] 发明人 本杰明·詹姆斯·波依特

格雷戈里·安德鲁·戴卫

卡柳恩·庄·德拉蒙德

西莱斯特·方

派特里克·哥顿·哈特利

艾琳娜·克罗琦尔思嘉

安尼特·琼·墨菲

拉塞尔·庄·台特

格雷戈里·古德曼·沃尔

达莱尔·威尔斯

达列尔·威恩斯顿·维塔科

尤隆·罗斯·叶

[74] 专利代理机构 广州新诺专利商标事务所有限
公司

代理人 华 辉 刘菁菁

权利要求书 4 页 说明书 30 页

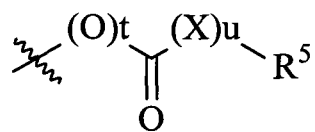
[54] 发明名称

尿素、甘油酸酯和羟氨化合物为头基的烃链
溶致相生成表面活性剂

[57] 摘要

本发明提供了一种化合物，含有以尿素、甘油酸酯、或羟氨作为基团的头基，而其尾基则从由支化烷链，支化烷氧链或链烯链构成的基团中选择。该化合物可以作为表面活性剂，形成反溶致相，该反溶致相在过量极性溶液中是稳定的。

1. 一种化合物，含有以下结构（I）的头基：



(I)

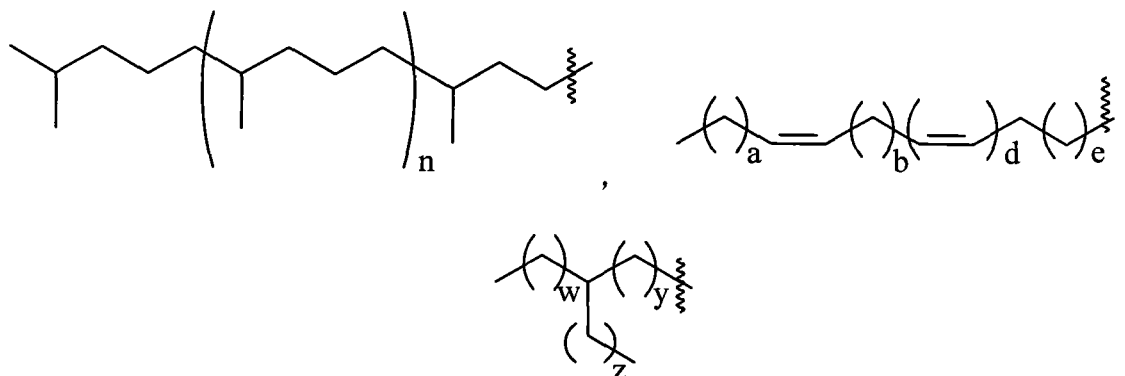
其中：X 为 O、S 或 N，

t 和 u 分别为 0 或 1，

R⁵ 为 -C(CH₂OH)₂ 烷基、-CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂OH（若尾基不为油烯基）、-C(OH)₂CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、

-CH₂(CHOH)₂CH₂OH、-CH₂C(O)NHC(O)NH₂；

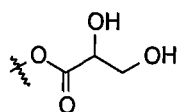
并且尾基从下列各项中选择：



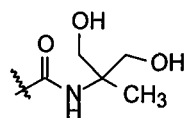
其中：n 为 2—6 的整数，a 为 1—12 的整数，b 为 0—10 的整数，d 为 0—3 的整数，e 为 1—12 的整数，w 为 2—10 的整数，y 为 1—10 的整数，z 为 2—10 的整数。

2. 根据权利要求 1 中所述的化合物，其特征在于：其尾基从由（3，7，11）—三甲基十二烷、（3，7，11，15）—四甲基十六烷、或十八—9—烯和十八—9，12—二烯链组成的基团中选取。

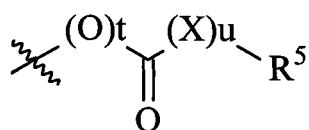
3. 根据权利要求 2 中所述的化合物，其特征在于：其头基为：



4. 根据权利要求2中所述的化合物，其特征在于：其头基为：



5. 一种能形成溶致相并能稳定存在于过量极性溶液中的表面活性剂，该表面活性剂含有以下结构 (I) 的头基：



(I)

并且，其尾基从支化烷链、支化烷氧链或链烯链构成的基团中选择，其中：

X 为 O、S 或 N，

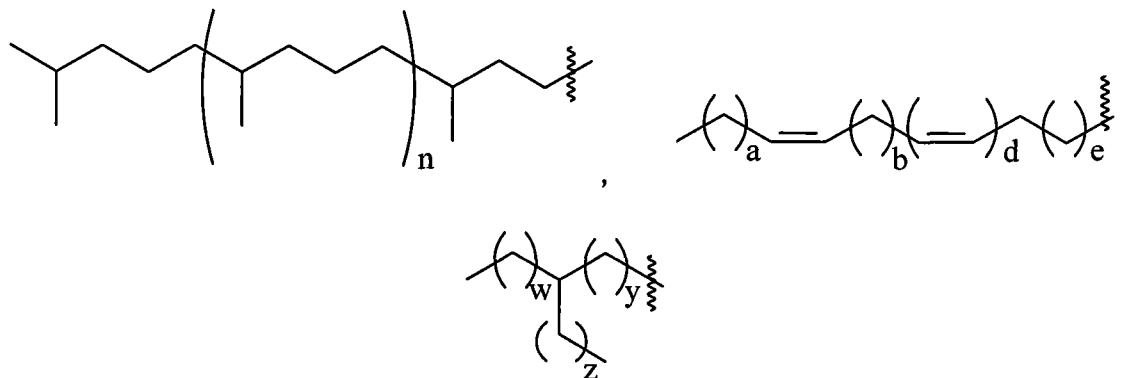
t 和 u 分别为 0 或 1，

R⁵ 为 -C(CH₂OH)₂ 烷基、-CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂OH (若尾基不为油烯基)、-CH₂COOH、

-C(OH)₂CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂(CHOH)₂CH₂OH、

-CH₂C(O)NHC(O)NH₂，

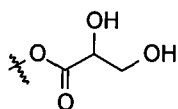
6. 根据权利要求5中所述的表面活性剂，其特征在于：其尾基从下列各项中选择：



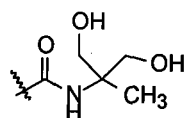
其中：n 为 2—6 的整数，a 为 1—12 的整数，b 为 0—10 的整数，d 为 0—3 的整数，e 为 1—12 的整数，w 为 2—10 的整数，y 为 1—10 的整数，z 为 2—10 的整数。

7. 根据权利要求 6 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其尾基从由 (3, 7, 11) - 三甲基十二烷、(3, 7, 11, 15) - 四甲基十六烷、或十八-9-烯和十八-9, 12-二烯组成的链中选取。

8. 根据权利要求 7 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其头基为:



9. 根据权利要求 7 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其头基为:



10. 根据权利要求 7 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 在温度小于 150 摄氏度时于过量水中形成溶致相。
11. 根据权利要求 10 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其形成的溶致相为一双连续立方液晶相。
12. 根据权利要求 10 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其形成的溶致相为一反六角液晶相。
13. 根据权利要求 10 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 其形成的溶致相在添加过量水时不会转变为较亲水相。
14. 根据权利要求 10 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 将过量水添加到溶致相中后将形成一个相态分离区域。
15. 根据权利要求 10 中所述的表面活性剂, 其特征在于: 溶致相含有一种包含在溶致相内的溶质。

-
16. 根据权利要求 15 中所述的表面活性剂，其特征在于：可从列表中选择一种或几种物质作为溶剂，该列表物质包括诊断剂、聚合单体、聚合启动剂、蛋白质和其他多肽、寡核苷酸、变性和非变性 DNA、放疗试剂、遮光活性剂、透皮剂、皮肤病治疗剂、透皮活性化合物、穿透黏膜活性化合物、皮肤修复剂、伤口愈合化合物、皮肤清洗剂、脱脂剂、粘度改变聚合物、护发活性剂、易变胃脂肪酶化合物、农业化学药品、肥料和营养剂、维他命和矿物质、爆炸剂或起爆剂和混合物、采矿原料、或者表面涂层物质。
17. 一种混合物含有由权利要求 5 中的表面活性剂生成的溶致相。
18. 一种由胶束溶致相或者液晶溶致相构成的胶体颗粒，由权利要求 5 中的表面活性剂生成。

尿素、甘油酸酯和羟氨化合物为头基的烃链溶致相生成表面活性剂

本发明是申请日为 2003 年 9 月 4 日，申请号 03824437.3，发明名称为“尿素、甘油酸酯和羟氨化合物为头基的烃链溶致相生成表面活性剂”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及新型表面活性剂，同时涉及在水溶液中能形成反向溶致液晶相的新型表面活性剂。

发明背景

表面活性剂为两性分子化合物，它们含有一个带电或不带电的极性区以及一个烃类或碳氟化合物非极性区域。在线性表面活性剂中，通常将该亲水极性和疏水非极性区域分别定义为头基和尾基。

由于这些材料的两性特征，头基通常与一些极性溶剂比如水结合，而尾基与疏水物质结合，比如油、或者其他表面活性剂分子的烃尾。因此，在表面活性剂与水和其他成分的混合物中，表面活性剂通常存在于亲水和疏水区域的分界面处，因为这是一个积极有利的环境。这种表面活性使得人们发现这些亲水化合物能作为表面活性剂使用并具有收缩效应。

在表面活性物质中添加水可将水分子并入物质结构中，并且水分子与头基相连。在平滑表面活性剂中加入水可以增加混合物亲水区域的流动性，从而可使表面活性剂分子的自然结构来决定分界面处分子的排列方向和空间定位。这种排列通常称为“弯曲”，因为根据分子头基和尾基部分的相对体积以及水和表面活性剂的相对体积，分界面将会朝水相或油相部分弯曲。在表面活性剂中加入更多量的水可以改变体系内的平均曲率，从而可获得达到平衡体系时所具有的特定几何结构。在平衡状态时，通常将这些特定几何结构定义为“中间相”、“溶致相”或仅称为“相态”。

处于有序相的表面活性剂部分有序部分无序的结合能够生成经典的液晶物质，通常将这些相态称为液晶相。在这些相态中，大部分晶状固体呈现无序性，并且表面活性剂分子能够移动，这一点与固体晶体内的分子不同。因此人们通常将这些体系类型归为液晶。在

两性化合物和溶剂（通常为水）的混合溶液中形成的液晶相也被称为“溶致液晶相”。

另外，若表面活性剂-溶剂体系的平均曲率表现为亲油性，则通常将中间相规定为“连续水相态”，并认为是“正常”型相态。假如曲率表现为亲水性，则体系中间相即被定义为“连续油相态”，并认为是“反向”或“反相”型相态。若曲率表现为介于两者之间，则体系的平均曲率趋近于零，得到的相态呈现层状结构，或者呈现通常定义为“双连续相”的一种结构，这种结构由两个相互缠绕、连续的亲水和疏水区域构成。

能在表面活性剂-溶剂体系中形成的特定几何形状的实例有，反胶束相、反六角相、层相、反立方相、双连续立方相、正常立方相、正常六角相和胶束相。在这些实例中，因头基与水结合以及尾基与其他尾基结合形成疏水区域会使表面活性剂分子进行自组装形成聚合体，所以此时会形成胶束。正常胶束包括由延伸到水分子中的头基外壳包围的疏水尾基形成的中心，头基延伸到水分子中。

进一步往体系中添加水分来稀释胶束，并且根据表面活性剂分子在水中的溶解度，稀释过分或太少都将会导致聚合体断裂，在水中形成单体表面活性剂分子。往体系中添加非水溶性油类物质会使其中某些油类物质嵌入到（或溶解于）胶束的疏水内芯中，直到使内芯装满这些物质。接着往体系中添加油类物质可以促使生成一层存在于胶束溶液之外的独立油相，该体系将成为独立相态。反胶束非常类似于正常胶束，不同的是反胶束的内芯含有水，与头基相连，而尾基延伸到连续烃相区域内。加入油类物质对非连续胶束进行稀释，并加入水使胶束“膨胀”，直到超过了胶束内芯的水溶能力，则产生相态分离。胶束本身可呈球状、杆状或盘状，具体依据表面活性剂的分子几何结构来定，但当胶束浓度足够低时，体系呈现各向同性。

当体系由极高浓度长杆状胶束水溶液组成时，会出现六角相，由六边形阵列所包裹。同样这种体系具有二维结构。这就使体系粘度增加，并且通过使用带有交叉偏振滤光镜的显微镜可以观察到其因各向异性具有的双折射结构。并且，反六角相是正常六角相的连续油相态，其含水内芯胶束位于紧密包裹的六角阵列内。

层状相由层积的双层结构构成，在该结构内，通过含水区域来将头基的反向单层相分离，以此形成亲水层，并且这些背靠背的亲水层的尾基互相密切接触形成疏水层。当在表面活性剂分子结构内疏水和亲水区域体积几乎相等，会呈现这种相态。

立方相态由两种主要类型构成，即双连续相和胶束相。正常和反立方相为胶束相，并且类似于六角相，它们由位于立方阵列内的紧密包裹的球体胶束组成，在该阵列内，水和头基或尾基形成了胶束内部。通常这些立方相粘度较高，但由于它们由球体胶束构成，这

些体系呈现各向同性，因此观察不到各向异性结构。当表面活性剂分子的几何形状得到平衡后，双连续相态形成，此时体系曲率为零。这就产生一个所谓的“无限周期点阵结构”，在该结构内，疏水和亲水区域互相缠绕但不相互相交。根据本发明的目的，双连续相态应该归属于“反溶致相”、“反溶致多相”、或“反液晶相”。

在有序溶致相中，加入的水与表面活性剂的比例一定。除此以外，在将加入表面活性剂的水量增加时，会出现中间相的典型连续而出现反胶束相、反六角相、层状相、反立方相、双连续立方相、正常立方相、正常六角相和胶束相。在对某特定表面活性剂进行稀释时，不会观察到所有相态，但可以保持相态的有序性，意识到这一点非常重要。

对某些表面活性剂来说，几何性状的限制可能会导致根本不能形成正常相态。在这种情况下，当加入一定量的水后，反溶致相或层状相会出现膨胀，当超过这个水量后，水分子将不能嵌入到表面活性剂分子内，并且出现相态分离。这些情况下出现的相态为带有过量水的平衡相态，并且为“稀释已经达到稳定状态”的相态。理论上，在这些体系中，可以打断水饱和溶致相形成胶体大小范围的颗粒分散态。

在含有过量水的层状相内，给予体系能量以打断双层结构形成片断，片断的“末端”可以相互连接形成球体双层颗粒，在双层球体的内部含有水。通常将这些颗粒定义为囊泡。若双层材料为油脂比如双酰基磷脂酰胆碱，则通常定义为脂质体。根据给予体系的能量大小、制造方法，可在溶液中形成多层囊泡和/或单层囊泡。这些体系类型非常常见，并且根据其类膜结构，可以作为许多胞内过程的载体。但是，这些结构的形成不单单可以通过内生物物质来展示，许多具有类似分子结构的合成表面活性剂也能形成层状相，可以进行稳定稀释。

比较不常见的情况是表面活性剂形成真正的反相，比如反六角相、或立方相，它们也能进行稳定稀释。类似于双酰基磷脂酰胆碱体系，带有一定双酰链长度的双酰基磷脂酰乙醇胺也能形成反六角相，继而进行稳定稀释。有报道显示，带有两条纤维素脂质链的糖脂也能在过量水的情况下形成反六角相。在这些情况下，能打断水饱和反相形成在过量水中稳定的六角相颗粒，将这些颗粒定义为六角结构体。

更不常见的情况是表面活性剂形成能稳定存在于过量水中的双连续立方相。甘油单油酸酯是这样的一种表面活性剂，植三醇也是如此。水饱和整体相分散态可以通过给予能量来进行分散，以形成稳定存在于过量水中的颗粒分散态。将这种情况下的颗粒定义为立方结构体。

需要注意的是，这些分散的颗粒，即脂质体、六角结构体、立方结构体不具有热力学

稳定性，并随时间推移会逐渐凝结回到与反相分离的整体相与过量水状态。在某些情况下可以通过加入表面稳定剂来防止这种现象发生，从而可以防止颗粒凝结。

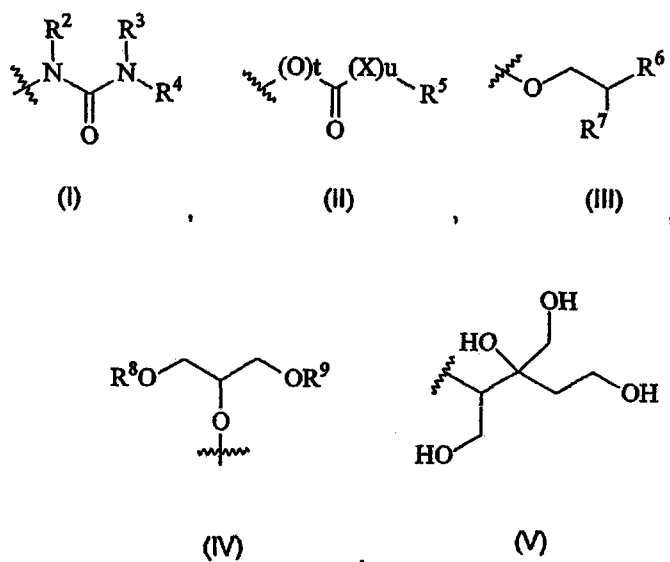
通过使用表面活性剂来形成正常相的情况很多，主要包括通过含油土壤的溶解或通过底物表面修饰来进行去垢，润滑，泡沫的形成和稳定，乳液稳定，以及为方便生产和提高溶解速度而对粉末进行润湿。

反溶致相通常粘度很高，这一性质使得这些材料在对特定剂进行固定非常重要的应用中显得特别有用。可以通过对体系组成或其他变量比如温度的微小改变来对相态行为进行控制以得到低粘度相态，这种性能说明由这些类型的表面活性剂制备得到的成分非常有用。能够生成反溶致相的表面活性剂可以在过量水中稳定使用，尤其被使用于可稀释性作为重要方面的过程。并且，反溶致相也能应用于生物医疗领域，即使用甘油单油酸酯立方相来对膜蛋白进行固定。但是，对于一些体系来说，有必要对大小与甘油单油酸酯形成的立方相不匹配的膜蛋白进行研究。另外，甘油单油酸酯体系的工作温度范围会受到限制，这就限制了该体系的应用范围。

发明内容

本发明基于能在水溶液中形成反溶致相的新型表面活性剂的发现。这种溶致相可能为胶束相、或各种不同的液晶相，比如反六角相、双连续立方相。基本上来说，反溶致相的形成由于两性分子结构功能所致。特别是在溶液中具有相对小的极性头基和楔形或锥形尾基构成的两性分子往往容易在过量的水溶液中形成反溶致相。

因此，本发明提供了一种化合物，含有由下列（I）—（V）任何一种结构组成的基团作为头基：



而其尾基则从由支化烷链、支化烷氧链或链烯链构成的基团中选择，其中在结构（I）中

R^2 是-H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或其他尾基，

R^3 和 R^4 为分别从下列基团中选择的一种或几种： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ，

在结构（II）中

X 为 O、S 或 N，

t 和 u 分别为 0 或 1，

R^5 为 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 烷基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ （若尾基不为油烯基）、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ，

在结构（III）中

R^6 为-H 或-OH，

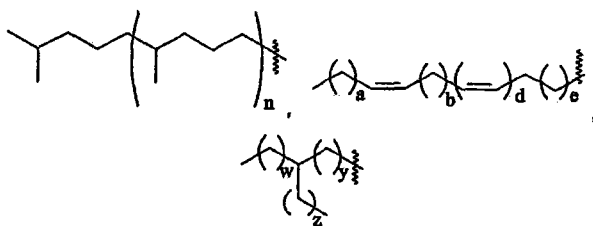
R^7 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ，

在结构（IV）中

R^8 为-H 或烷基

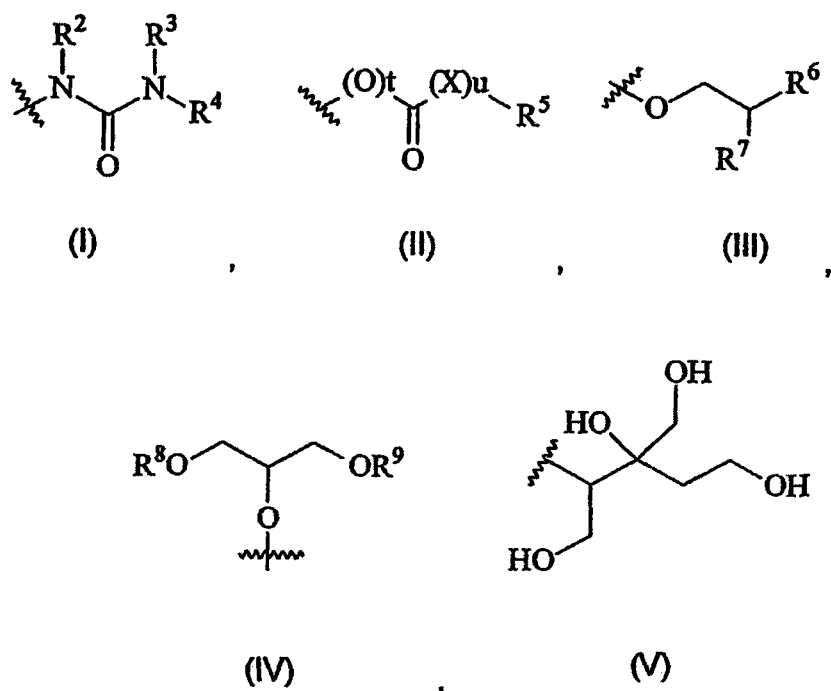
R^9 为-H 或烷基。

尾基最好从下列几项中选择：



其中 n 为 2—6 的整数，a 为 1—12 的整数，b 为 0—10 的整数，d 为 0—3 的整数，e 为 1—12 的整数，w 为 2—10 的整数，y 为 1—10 的整数，z 为 2—10 的整数。

本发明也提供了一种能在过量水溶液中形成反溶致相的表面活性剂，这种表面活性剂含有的头基从下列（I）—（V）任何一种结构组成的基团选定：



并且，其尾基从支化烷链、支化烷氧链或链烯链构成的基团中选择，其中在结构（I）中 R² 是-H、-CH₂CH₂OH 或其他尾基，

R³ 和 R⁴ 为分别从下列基团中选择的一种或几种：-H、-C(O)NH₂、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂OH，

在结构（II）中 X 为 O、S 或 N，

t 和 u 分别为 0 或 1，

R⁵ 为-C(CH₂OH)₂ 烷基、-CH(OH)CH₂OH（若尾基不为油烯基）、-CH₂COOH、

-C(OH)₂CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂(CHOH)₂CH₂OH、

-CH₂C(O)NHC(O)NH₂，

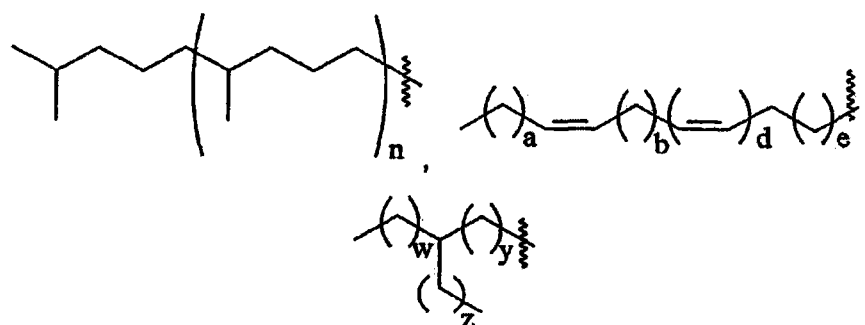
在结构（III）中 R⁶ 为-H 或-OH，

R⁷ 为-CH₂OH 或-CH₂NHC(O)NH₂，

在结构（IV）中 R⁸ 为-H 或烷基

R⁹ 为-H 或烷基。

尾基最好从下列几项中选择：



其中 n 为 2—6 的整数, a 为 1—12 的整数, b 为 0—10 的整数, d 为 0—3 的整数, e 为 1—12 的整数, w 为 2—10 的整数, y 为 1—10 的整数, z 为 2—10 的整数。

在适宜条件下, 本发明的表面活性剂能在过量水中形成热力稳定反溶致相。所形成的溶致相最好从下列各相中选择, 即反胶束相、双连续立方相、反中间液晶相和反六角液晶相。所形成的反溶致相最好为双连续立方液晶相或反六角液晶相。在表面活性剂的液晶相形态领域对这些相态进行表征和证实。

本发明同时提供了一种含有从本发明表面活性剂生成的反溶致相的混合物。该反溶致相可以以胶体分散粒子的形式存在, 并由此, 本发明提供了一种胶体粒子, 由胶束或液晶型反溶致相所构成, 该相态由本发明的表面活性剂生成。

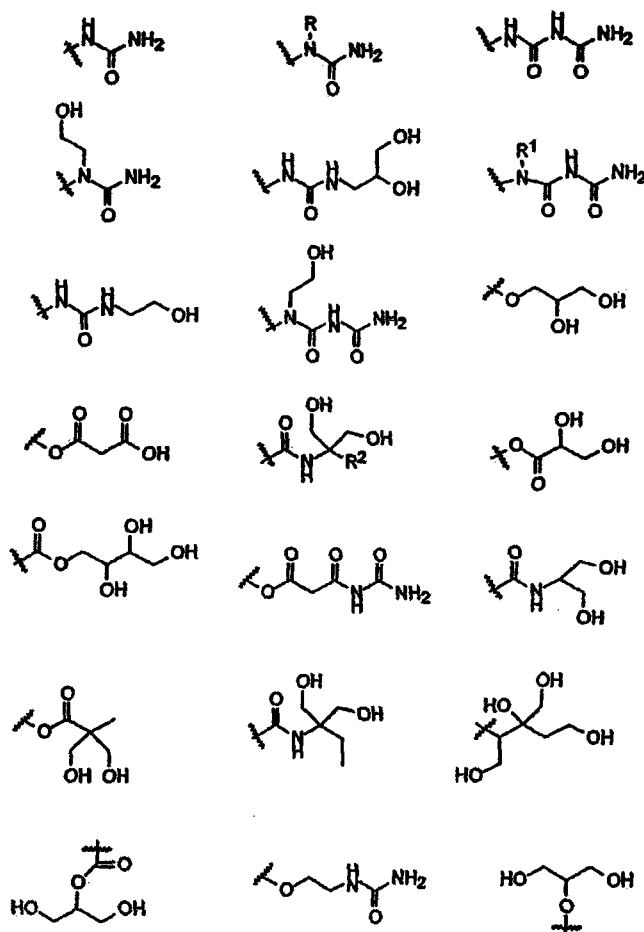
发明详述

新型尿素化合物的发现促使了本发明的产生, 使得能在高温下过量水中形成反溶致六角相。本发明也基于此发现, 并且继续通过本发明中的工作, 使得在低温下也能形成这些相态。低温下反胶束相、反六角或立方相的生成使得在环境温度条件下含有稳定反相态的溶液得以形成, 从而可在工业生产上进行应用。

本发明合成了许多尿素、甘油酸酯和羟氨为头基的表面活性剂, 并对其在水溶液中的行为进行研究。在对不同相态行为的新型化合物进行筛选时发现, 纯净化合物的熔点与其反相在水中形成的温度范围存在一定的关系。特别是, 纯净化合物熔点越低, 反相形成的温度越低。工业上认为温度低于 150°C 条件下在水中能形成反溶致相的那些表面活性剂最适合使用, 尽管在本发明中许多表面活性剂和反溶致相并非仅能在最佳温度范围内生成。

在本发明中, 既合成了带有表 1 中给出的任何一种头基的表面活性剂并证明具有特殊形态, 也基于从这些合成表面活性剂获得的数据在过量水中形成了反溶致相。

表 1



本发明中的表面活性剂既可以通过已知的工业上可获得的起始原料通过采用已知方法进行合成，也可以使用有机化学标准技术进行制备，并使用得到的表面活性剂来制备文献中指出的相关化合物。

比如，尿素头基表面活性剂可以通过先结合胺和所选择尾基，进而与烷基胺反应生成衍生物来制得。甘油衍生物可以通过合适的有机酸与作为一种醇的甘油相互反应来制备；可以通过对不同醇基团进行保护和解除保护来进行区域特定联结以生成表面活性剂。甘油酸酯衍生物可以通过使用含有感兴趣尾基的醇来对活性甘油酸进行处理来制备。

上述的反应可以在不同温度下发生，根据某些条件比如使用的溶剂以及所有反应物和中间产物的溶解性，反应情况有所不同。但是，当上述反应被采用，反应发生的优选温度范围为 0—100 度，室温下反应更佳。上述反应所需要的时间也有比较大的变动范围，影响它们具体反应时间的因素也是上述同样因素。但反应通常会在 5 分钟至 24 小时内完成。

产物通过一些常规技术而从反应混合物中分离出来，比如析出沉淀法、合适 pH 条件下使用不互溶溶剂进行抽提、蒸发、过滤、结晶或通过硅胶液相色谱或类似方法。然而，

通常的做法是使用结晶或硅胶液相色谱将产品进行分离，如果有需要，还可以继续采用反相 HPLC 进一步分离纯化。

前体化合物可以使用现有工艺中的方法来进行制备。采用上述的合成途径对本发明进行其它的变化和修饰对于本技术领域的技术人员都是显而易见的。

通常认为，通过使相对小的极性头基和楔形分子结构尾基结合，从而使得本发明中的表面活性剂能在过量水中形成立方相或反六角相。支化烷链，例如带有(3, 7, 11-三甲基)-十二癸烷（六氢金合欢醇）和（3,7,11,15-四甲基）十六烷（植烷醇），对于实现本发明的目的显得特别有用。含有一个或者或多个顺式双键的脂肪族链，比如油烯链或亚油烯链，也被发现可以作为一种有用的尾基加以使用。

通过“浸水”技术来对被选定的一种化合物的相态行为进行初步评估。浸水技术指的是将化合物置于盖玻片和显微镜载玻片之间，并在样品中加入水以形成样品水浓度梯度。该技术在涉及对水溶液中表面活性剂形成的溶致相类型进行判定，以及辨别当增加水含量时的相态次序方面的技术领域已经有详细的描述，但是这种技术在相态边界处水含量的测定方面的技术领域却缺少详细的资料。若该实验在高温下进行，则可以测定特殊溶致相态出现的温度范围。相态行为可以使用光学显微镜在正常或交叉极化光线条件下进行观察到。对于本技术领域的技术人员来说，可通过在交叉极化光线下观察到的独特结构和透过样品观察到的相态次序可对相态的类型进行区分。对于本发明来说，在对过量水条件下存在于边界的相态类型鉴定特别有用。

除了这种基本的筛选方法，还有两种依据组成来对相边界进行定性的方法。第一种方法是将表面活性剂和水按照已知比例进行混合，并密封于安瓿瓶内，在平衡状态下对形成的单相或多相进行测定。第二种方法是在对浓度梯度不同点的水含量进行近红外测定的同时，进行浸水实验，这些都与相类型相关。

溶致相的六角相或立方相的进一步结构评估可以使用小角度 X 光绕射仪（SAXS）来进行，或者通过光学显微镜和电子显微镜来对分散结构进行观察，例如 cryo-TEM（透射电镜）、核磁共振，或者使用光散射来测量颗粒尺寸分散、或者使用差示扫描量热分析来进行，或者将上述两种或两种以上技术结合使用来进行。大多数情况下，可以对溶致相的总试样和总溶致相的胶体分散进行结构评估。

本发明涉及二元和伪二元体系，其中，在二元体系情况下，表面活性剂与极性液体比如水相互混合，而在伪二元体系中，可以存在其他水溶或油溶成分。也可以通过往表面活性剂-水混合物中添加非极性溶剂来获得三元体系。值得欣赏的是，本发明的表面活性剂在

某些情况下可形成两相体系的溶致相，而采用现有的表面活性剂则只能在三相体系中才能形成溶致相。

含有由本发明所述的表面活性剂形成的反溶致相的混合物可以用作为亲水液体的水来制备。这些混合物也可以含有一些添加剂，例如，但不局限于稳定剂、防腐剂、着色剂、缓冲剂、低温保护剂、粘度改变剂、本发明所述的其他表面活性剂、和其他功能添加剂。

有利的是，在过量水溶液中进行稀释的反相具有的热动稳定性说明，可将这些反相进行分散，以此形成反溶致相的胶体颗粒。含有立方相或六角相的胶体颗粒有时也被各自称为立方结构体和六角结构体。在这些相态中，表面活性剂的非极性尾基包括反溶致相的内疏水域，而亲水基团则存在于疏水域和内外水相域之间的分界面上。

本发明的混合物可以采用任何合适工艺进行制备。但是，工艺中最好包含对表面活性剂进行熔化的步骤，如有需要，也可包含在水相介质中对熔融的表面活性剂进行均匀化处理的步骤。另外，混合物也可以通过向熔融物、不含有或者含有其他溶质的液体或液化的表面活性剂中添加液态成分来制备。

反溶致多相态中可以含有包含在反溶致相中的一种溶质化合物。在这种情况下，溶质可以存在于疏水域、亲水域、反相的界面域内，或者通过人为的或自然扩散过程分散于不同区域之间。若溶质为两性分子，则其可以同时存在于某个或多个这些区域内。重要的是，在使用本发明所述的表面活性剂时，可以将溶质装入不同区域，这是其特有的优势。

这些溶剂包括但不限于诊断剂、聚合单体、聚合启动剂、蛋白质和其他多肽、寡核苷酸、变性和非变性 DNA、放疗试剂、遮光活性剂、透皮剂、皮肤病治疗剂、透皮活性化合物、穿透黏膜活性化合物、皮肤修复剂、伤口治疗化合物、皮肤清洗剂、脱脂剂、粘度改变聚合物、护发活性剂、农业化学药品比如杀真菌剂和杀虫剂、肥料和营养剂、维生素和矿物质、爆炸剂或起爆剂和混合物、采矿原料、纸张和硬纸板表面涂层物质。

为使含有反溶致相的化合物能在工业上应用，相和胶体颗粒需在储存温度下能保存较长的一段时间。“稳定”指的是反溶致相不会因为储存条件或化学降解而遭受到有害相变。并且，这些相态必须与其他过程保持一致来增强稳定性，这些过程包括固化或周围媒介的凝胶化、冷冻、冷冻干燥或喷雾干燥。另外，可通过将含有表面活性剂和其他混合物比如助水溶物的前体溶液添加到水相中来生成反相，这被认为是解决稳定性问题的一种方法。有关相稳定的另外需要考虑的是在工作温度下，相态必须稳定。该工作温度毫无疑问要根据反溶致相的使用情况而定。为方便保存，反溶致相最好在室温下能稳定。

在稳定性方面，使用具有较高转变温度的表面活性剂是特别有利的，因为通过将温度

下降到反溶致相生成温度下来进行固化可以使得固体基质内的水相区域和水溶性溶质受到限制。这种固体基质将使该体系更加稳定。在加热到转变温度时，反溶致相重新形成，因此可使得反溶致相的功能和分散作用能在应用中得以实现。

本发明中的反溶致相最好在-100 到 150 摄氏度的温度范围内生成。

在由本发明所述的表面活性剂生成的相态内，双连续立方相具有一结构，在该结构内，双表面活性剂层能将内水相区域和外水相区域进行分离。该双层膜多重折叠并相互连接。六角相由杆状胶束所组成，在表面活性剂基质内封装于一个六角阵列内。人们已经对这些结构了解得很清楚，并在表面活性剂相态行为相关文献中进行了描述。

在本发明所述的表面活性剂的特定几何形状决定了表面活性剂分子在亲水和疏水区域分界面上所采用的排列类型以及因此产生的热力稳定相态。层状相和双连续立方相的生成之间存在着某种密切的关系，当水含量增加时，通常可以观察到后者为前者与某较亲水的富水相之间的中间相。但是，本发明中的表面活性剂较难溶解于水中，因此不会随着水含量的增加而转变为一个较亲水相。反而，过量的水根本不能进入相态内，而处于一个与相分离的区域。同样，对于反六角相来说，也不会转变为较亲水的相，其原因在于，在六角相中的水仅发生了有限膨胀，而表面活性剂在水中的低溶解度使得过量的水另外形成一水相，而不是转变为一个更亲水的均匀相体系。

这样就使得本发明所述的表面活性剂有一个特性，即反溶致相或双连续立方相将存在于过量水中，并在进行稀释时不会产生相变过程。

在室温下，本发明所述的大多数表面活性剂可以通过与水的自然接触来形成反溶致相。通常，当温度升高时，立方相或反六角相开始慢慢溶解，并且在相态内的流动性增强。经过持续加热后，样品最后达到某个温度，在此温度下所有液晶结构将被破坏，得到各向同性的富含表面活性剂相，并生成过量水。在冷却后通常立方相或反六角相将典型再现，并且在这立方相或反六角相的重现温度，相态过冷现象明显。

某些液晶相存在这样一个问题，即在对溶液进行稀释时会发生相变。在许多实际应用中，相态最好能保持稳定，即不会因用溶剂进行稀释而发生相变。目前已经发现，由本发明所述的表面活性剂生成的液晶相，在进行溶剂稀释时不会发生相变。

尽管根据应用情况也可能需要生成其他形态，但本发明的制备的相态以下列两种基本形态存在。

第一种形态是整体反相，在此相态内，整个水相组成可以或不可以并入到反溶致相内。整体相的制备过程为在某个搅拌器、混合器、喷射混合器、均质器或类似器械内将含有任

何需要溶质的表面活性剂成分与水相成分进行简单混合。通过使用辅溶剂将有助于简化全反相的制备过程，而这些辅溶剂随后通过自然或真空蒸发、或通过加热或其他方法将此使用的辅溶剂进行部分或完全去除。另外，如有需要，可以将溶剂保留作为体系的一部分。也可以使用温度控制改变混合物的相态行为从而改变其流变性质来加速混合过程。

第二种形态为过量水溶液添加到混合物中的情况。因为在过量的水进行稀释，该全反相仍能保持稳定，所以可以获得在水相溶液中分散的反相颗粒。

可以使用两种基本方法来对反溶致相进行水相分散，即均匀整体反相的破碎或将表面活性剂分散到水中原位生成液晶结构。这种破碎方法是在充足水相条件下进行整体反相的制备，以形成无过量水的基本溶致相。可选择任何溶质加入到液晶相内，它们既可溶解在疏水表面活性剂成分内，也可溶解在亲水水相溶液内。然后将整体反相加入到第二水相溶液中，该第二水相溶液既可以与用作形成初步溶致相的水相，以及在高能混合器中形成的均匀混合物存在差别，也可以不存在差别。然后通过高压均质器进行粗分散进一步减少分散颗粒的尺寸。在应用中，可对均质条件进行自行规定以获得所需要的平均颗粒尺寸；通过该过程可以得到平均尺寸为亚微米级别的平均颗粒尺寸，通常直径小于 200 纳米。在一些情况下，此过程的温度控制也很重要，可以通过热夹套设备来对其进行控制。

反溶致相的颗粒也可以通过在高剪切力混合的条件下把表面活性剂添加到水溶液中以形成粗分散而进行原位制备，这些表面活性剂可能溶解于某种合适的助水溶物中。在某些情况下，助水溶物的选择有助于减少获得稳定粗分散所需要的能量。随后可以进行减少颗粒尺寸的步骤，方法和上面所述相同。分散态的品质和胶体稳定性可以通过颗粒尺寸分析以及对在感兴趣条件下储存过期后的初始不稳定性观察来进行监控。

本发明中，具有高熔点的表面活性剂的分散可以采用与上述相同的方法来完成，但需要对温度控制特别加以关注。对于这些表面活性剂的分散来说，这些表面活性剂在适宜温度下需要对颗粒的内水相区域进行保护，但在高温下需要释放出其内容物的用途是非常重要的。需要对本发明的混合物进行后续处理使其可应用于特定的场合。比如，可以通过高压灭菌器法、无菌过滤法或紫外线照射法对混合物进行杀菌处理。

可使用稳定剂对含有表面活性剂的胶体颗粒或混合物进行稳定。通常使用于其他胶体体系内具有稳定作用的各种稳定剂也可在本发明中起稳定作用。比如可以使用泊洛沙姆、藻酸盐、支链淀粉和右旋糖酐来提高稳定性。稳定剂的添加最好不要影响颗粒或混合物的最后结构或物理性质。更加重要的是，稳定剂的添加不能使与过量水相接触的反溶致相发生改变。

本发明中的混合物也可以通过添加一些添加剂到水相媒介中而不会改变颗粒的基本结构来进行修饰，这些添加剂可以是，但不局限于甘油、蔗糖、磷酸盐缓冲液和恰当浓度的盐分。反溶致相，包括双连续相，的分散相可以在当工业过程中存在大量原料需要泵送或处理情况下进行使用，或者在需要非常高的表面积的情况诸如表面聚合过程中使用，亦可可作为反应淬火剂使用。

由本发明中表面活性剂生成的相态所具有的耐水特性可使其作为耐水涂料或润滑剂使用，这些物质具有抵抗大气和/或多水环境的功能或者在这些环境中延长这些物质的使用寿命。

在作为纸张和硬纸板的涂料使用时，比目前所使用的油基涂料和蜡基涂料有更大的优势，或者，反相可以作为一种载体，能更加持久地携带涂层混合物。本发明所述的分散相能够进行喷雾使用，进一步增加了这些用途的优点。

爆炸剂的配方要求有机溶液（作为燃料）与水相溶液（含有水溶性氧化剂）能够密切接触将所以将这些原料使用于采矿业中的爆炸剂配方中是这些物质的另外一个用途。与当前使用的乳化剂配方相比，使用本发明所述的物质，可使这种接触程度更加密切。爆炸剂经常在特别潮湿和湿润环境中使用是本发明的物质在爆炸剂这一领域的特殊应用一个方面。

在反溶致相结构内酶和蛋白质的固定化非常有用，因为可以对反溶致相的内部环境进行控制来降低溶质的变性和降解。

其中，也可以将反相和分散相作为生物传感器使用，在与目标分子或抗原结合方面，可以通过溶致相内的变化来对转换机制进行探测。本发明的这些材料的颗粒尺寸小并且分散相表面积高，使本发明在聚合、反应控制和控制结晶领域的应用特别引人注目。在这些应用情况下，这种能将具有不同物化性质的试剂装载至不同相态区的能力对这些应用显得特别重要。因为这些本发明所述的物质特别适用于将两种或更多种反应物分散到不同的相态分区，以及将催化剂或启动剂加入到外部水相溶液中。另外也可以在一个相态分区内加入催化剂，然后通过外部水溶液将反应物引入。无论如何，这种可作为控制反应或聚合场的场所的能力使由这些两性分子制备整体溶致相和分散相具有非常重要的实用性。在本发明生成的不同相态分区内对物质所进行的受控结晶，能够对因此产生的新型颗粒的尺寸和性状进行定型或限制。

本发明中的材料也可以使用于化妆品和护发护肤产品领域内。并且，在这些应用领域内，可以获得一种非常重要的能装载具有不同性质试剂的能力。与使用传统材料来制备乳

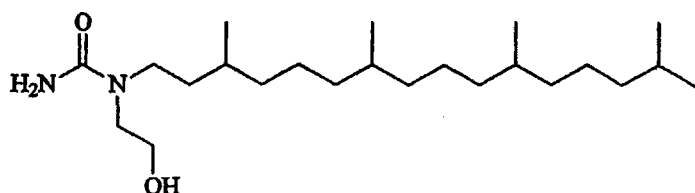
膏、凝胶、泡沫、摩丝、油类产品、油膏和类似物相比，使用本发明中的这些材料进行制备将具有许多潜在优点，因其耐水性能好，并且皮肤刺激性可能也比较低。同样，本发明也能应用于护发、抗细菌真菌感染和牛皮癣等皮肤病的局部治疗领域。

因为这些材料能产生的分解产物具有非常低的口服毒性，所以也可能将它们应用于食品领域，比如乳化剂、分散剂、果冻、果酱与冰激凌和乳酪奶制品。当这些两性分子作为流变和相态修饰剂应用于体系中时，当其加入水中后它们可以获得非常引人注目的特殊流变性质。同样，这些材料可以使用于维他命和矿物补充配方等中。

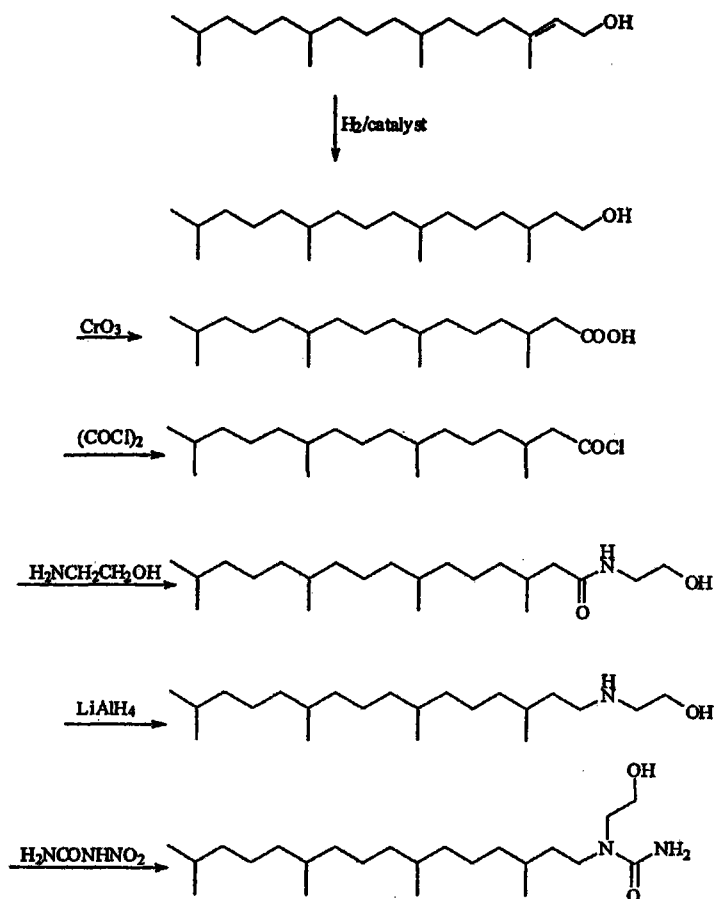
本发明的最佳实施例

本发明的最佳实施例将通过以下的非限制本发明保护范围的例子来进行描述。

实施例 1-1- (3,7,11,15-四甲基-十六烷基)-1-(2-羟乙基)尿素



合成



化学特征—元素分析

计算结果: C71.82, H12.58, N7.28, O8.32 分析结果: C71.48, H12.44, N6.81, O9.27

化学特征—NMR 分析

^1H NMR m, δ 0.78-0.93, 15H 十六烷基 CH_3 ; m, δ 0.96-1.65, 24H 十六烷基 CH_2 + 十六烷基 CH; m, δ 3.15-3.27, 2H, $\text{CO}_2\text{-CH}_2$; t, δ 3.39, J 4.85Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; t, δ 3.76, J 4.85Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; v br s, δ 4.66 2H, N-H; v br s, δ 5.35 1H, N-H

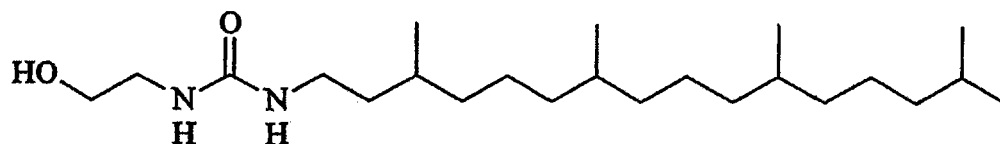
物理性质

室温下, 本化合物为淡黄色油状物。

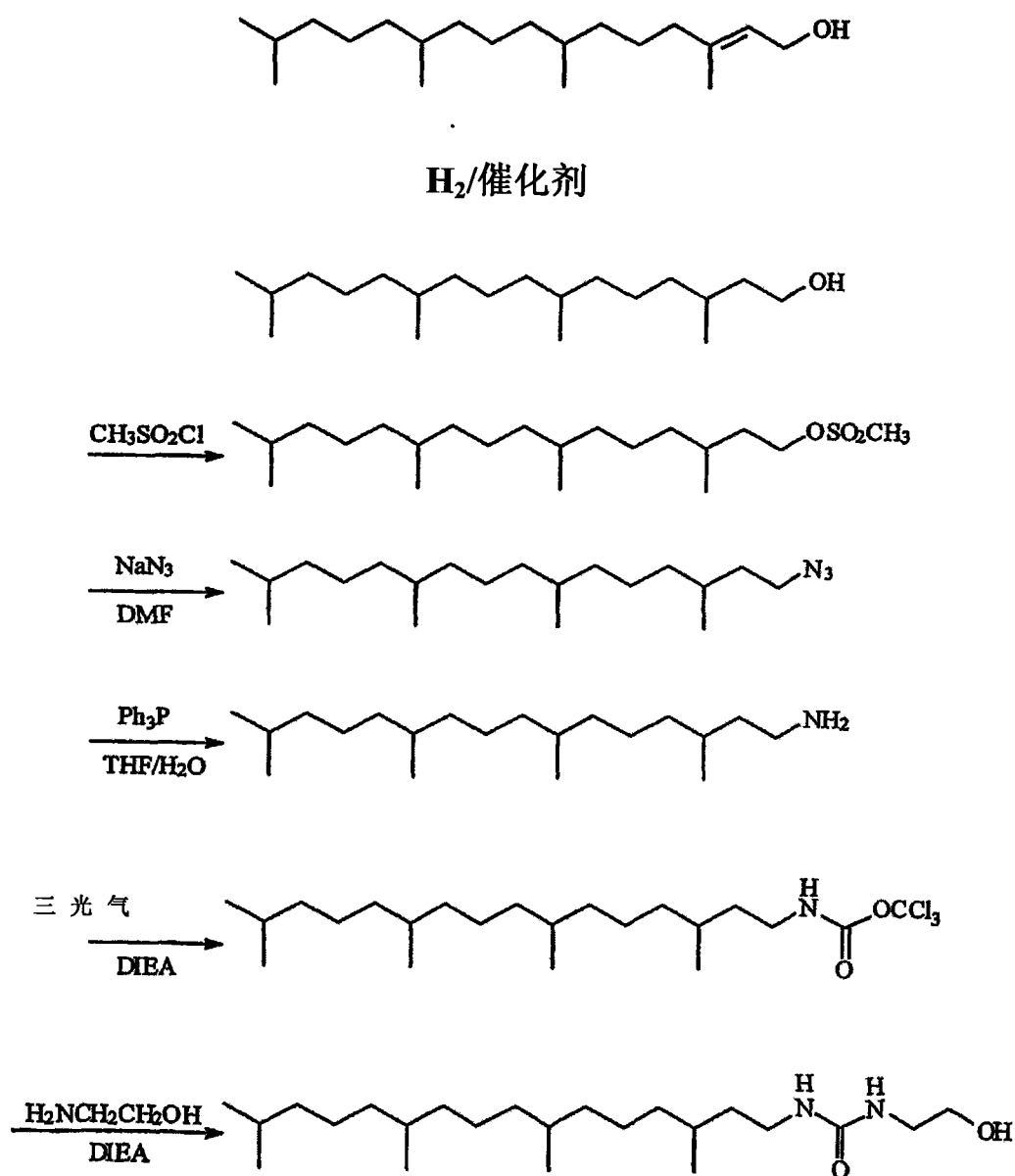
溶致行为

在 20 摄氏度, 水相朝内, 同时在分界面上形成反六角相, 并在持续的 20 分钟内继续慢慢扩宽。继续进行加热, 在 50.9 摄氏度时六角相开始熔融, 转变为可流动各向同性相态, 并且在温度达到 58.1 摄氏度时, 样品完全呈现各向同性。可流动各向同性相态保持到温度为 100 摄氏度时。对样品进行快速冷却, 在 51.1 摄氏度时六角相再次形成。

实施例 2-1-(3,7,11,15-四甲基-十六基)-3-(2-羟乙基)尿素



合成



化学特征—元素分析

计算结果: C71.82, H12.58, N7.28, O8.32 分析结果: C71.84, H12.77, N7.38, O8.01

化学特征—NMR 分析

^1H NMR m, δ 0.76-0.94, 15H 十六甲基 CH_3 ; m, δ 0.94-1.60, 24H 十六次甲基 + 十六 CH 基团; m, δ 3.03-3.23, 2H, $\text{CO}_2\text{-CH}_2$; t, δ 3.30, J 4.7Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; t, δ 3.66, J 4.7Hz, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; v br s, δ 4.68 3H

物理性质

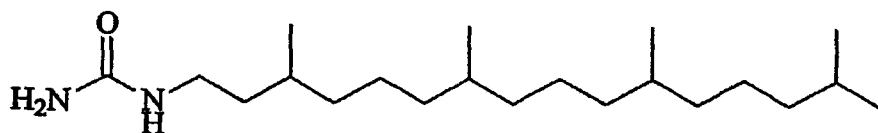
室温下为有色油状物质。

溶致行为

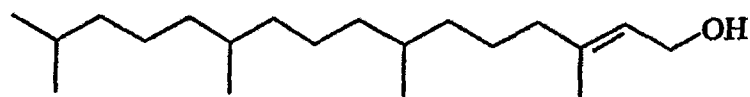
该表面活性剂在分界面上能与水形成反六角相, 其温度范围较宽, 从 8 摄氏度到 58 摄氏

度下完全溶融。从 40.4 摄氏度开始，反相开始慢慢溶融，在分界面附近形成各向同性相态，它流动性较大，并向外延伸。当温度到 57.3 摄氏度时样品完全溶融。在冷却到 44.1 摄氏度时反六角相重新结晶形成。

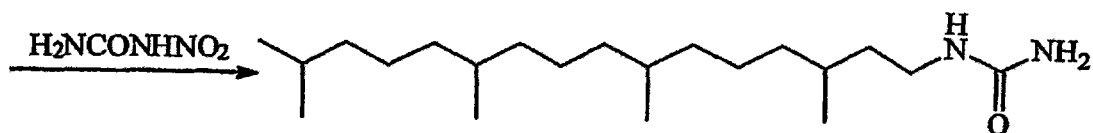
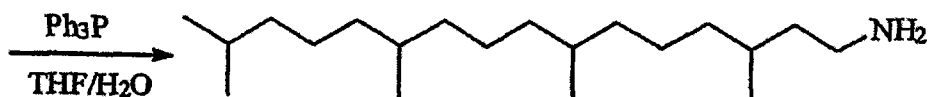
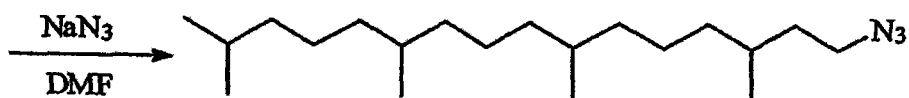
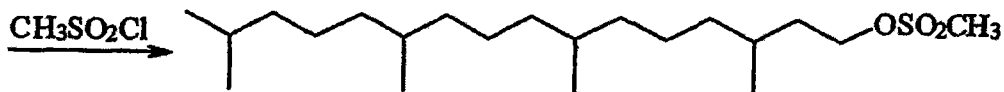
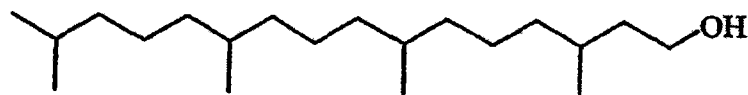
实施例 3—3,7,11,15-四甲基-十六基尿素



合成



↓
催化剂



化学特征—元素分析

计算结果: C 74.06, H 13.02, N 8.22, O 4.70

分析结果: C 73.79, H 12.83, N 8.11, O 5.97

化学特征—NMR 分析

^1H NMR m, δ 0.78-0.93, 12H 十六甲基; m, δ 0.93-1.60, 24H 十六次甲基
+ 十六 CH 基团; m, δ 3.00-3.23, 2H, $\text{CO}_2\text{-CH}_2$; v br s, δ 4.66, 2H; v br s, δ 5.35, 1H。

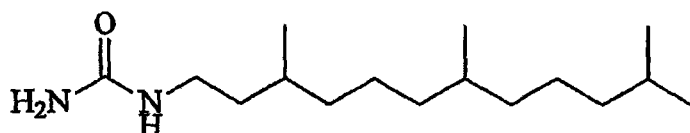
物理性质

室温下为本化合物可形成热致型液晶, 它在 60.6-65.5 摄氏度下熔融。

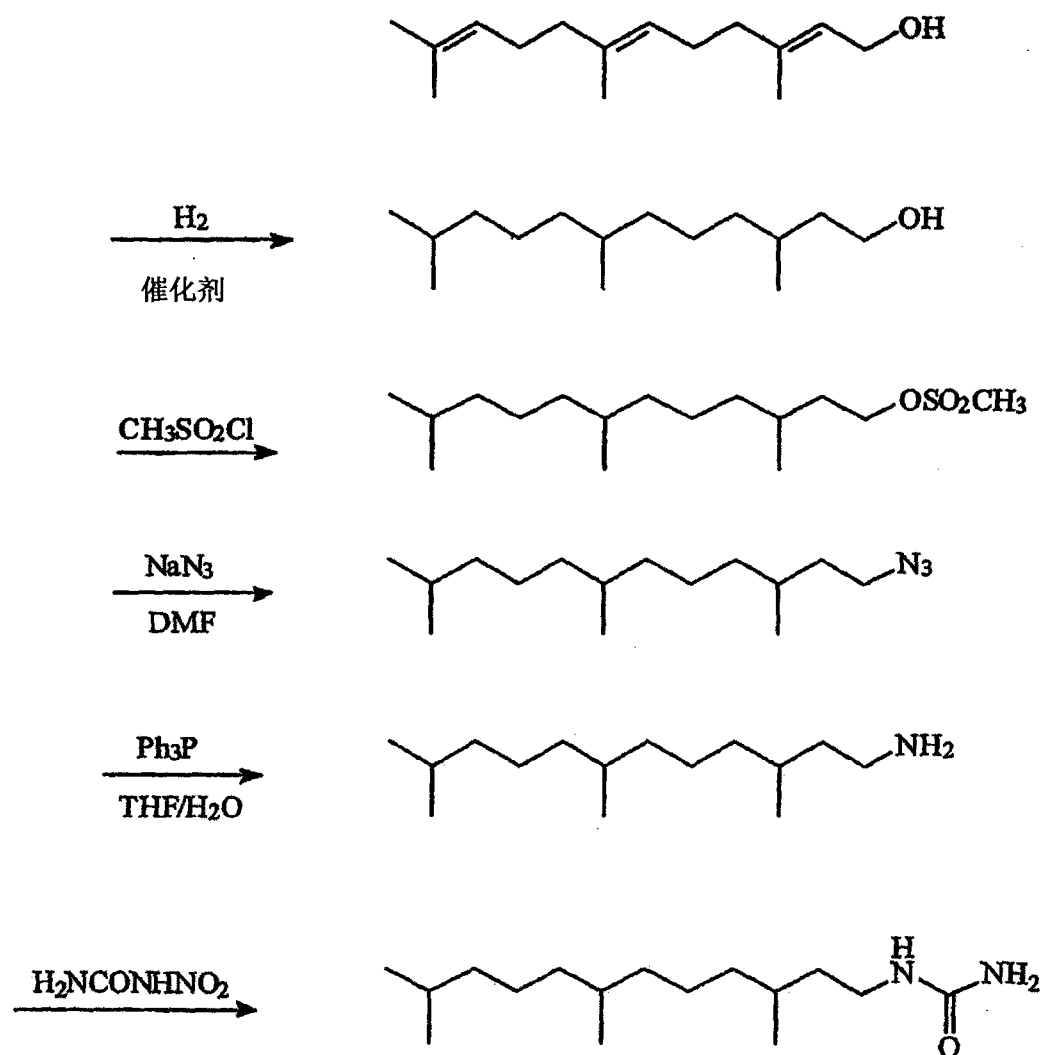
溶致行为

在 25 摄氏度时, 沿着表面活性剂和水的分界面形成反六角相, 并在这些表面活性剂与未形成反六角相的表面活性剂之间带有各向同性条带。当温度维持在 25 摄氏度时, 带有水的相分界面的位置不能移动。在各向同性条带上可以观察到流动性, 并且在两种中间相内可以发现存在小球泡。在 49.6 摄氏度时, 各向同性条带开始代替结晶物质, 并随着温度升高该过程加速。在温度达 54.9 摄氏度时, 表面活性剂核心呈现各向同性。在 72.6 摄氏度时, 在与水的分界面上, 反六角相开始熔融成各向同性液体, 并在 82.1 摄氏度时熔融完全。

实例 4—3,7,11-三甲基-十二烷基尿素



合成



化学特征—元素分析

计算结果: C 71.06, H 12.67, N 10.36, O 5.92

分析结果: C 71.41, H 12.38, N 10.37, O 5.84

化学特征—NMR 分析

1H NMR m, δ 0.77-0.92, 12H 十二烷基 CH_3 ; m, δ 0.92-1.65, 17H 十二烷基 CH_2
+ 十二烷基 CH ; m, δ 3.15-3.27, 2H, CO_2-CH_2 ; v br s, δ 4.66 2H, N-H; v br s, δ 5.35 1H, N-H.

物理性质

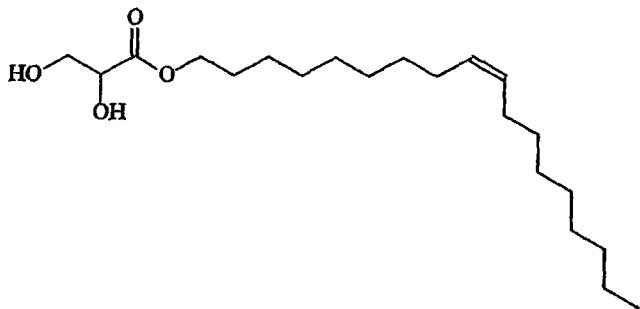
室温下为透明的粘性中介液体。液晶熔点为 61-62.5 摄氏度。

溶致行为

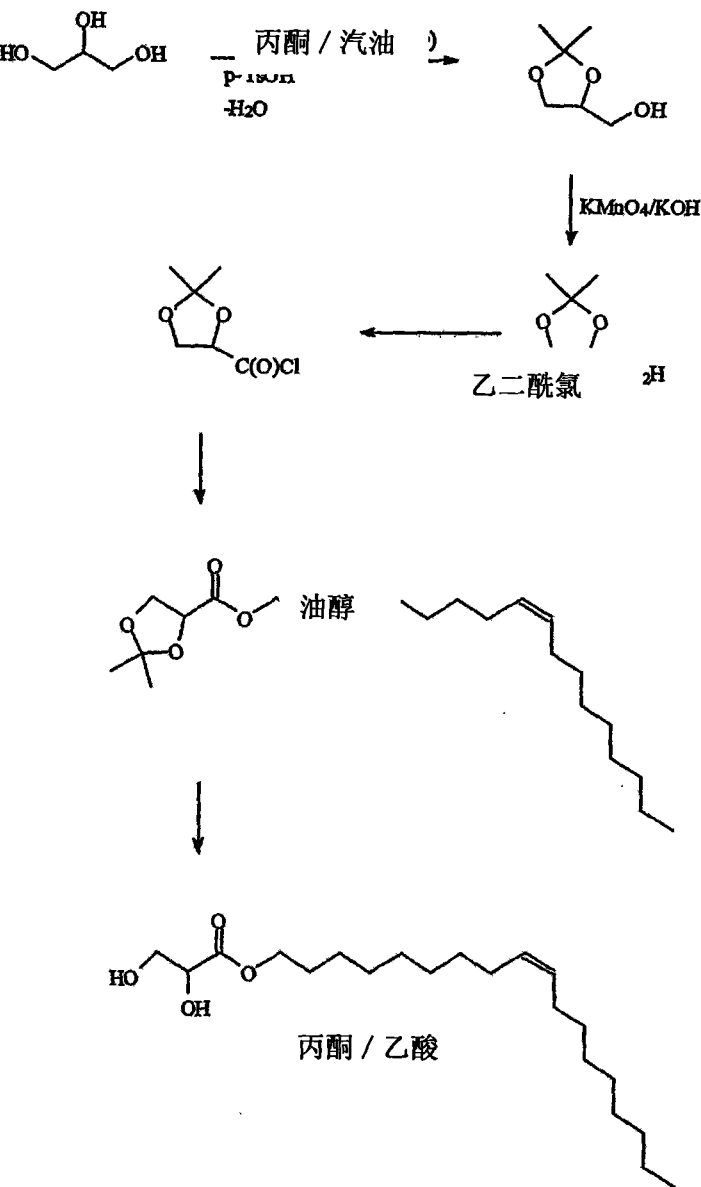
当水与粘性油状表面活性剂在 30 摄氏度下接触时, 水将进入油中并在油内分界面上立即出现反六角相结构, 阻止水继续进入油内。当温度在 30 摄氏度和 50 摄氏度之间时, 反溶致相清晰透明。温度为 55 摄氏度时在与水的分界面上出现一些动力效应, 特征为六角相

溶融和再生长。在温度为 60 摄氏度时溶融和再生长活动明显，当温度大于 70 摄氏度后反六角相完全溶融。

实施例 5-2,3-二羟基丙酸十八-9-烯酯



合成



化学特征—元素分析

计算结果: C 71.35, H 10.55, O 18.10

分析结果: C 70.39, H 10.92, O 18.69

化学特征-NMR 分析

^1H NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$ sl br t, δ 0.88, 3H, 分裂 6.3 Hz, 油烯甲基; m, δ 1.2-1.45, 22H 油烯次甲基; m, δ 1.55-1.75, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$; m, δ 1.9-2.1, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$; v br s*, δ 2.05-2.45, 1H, OH; v br s*, δ 3.05-3.40, 1H, OH; dd, δ 3.83, 1H, J-11.7 Hz, 甘油基 C3-H; dd, δ 3.90, 1H, J-11.7 Hz 3.3 Hz, 甘油基 C3-H; t, δ 4.22, 2H, J 6.7 Hz, 油烯基 CH_2O ; dd, δ 4.26, 1H, J 3.7 Hz 3.3 Hz, 甘油基 C2-H; m, 2H, δ 5.3-5.4, $\text{CH}=\text{CH}$. *在经过 D_2O 处理后, 2.2 和 3.2 处的谐振消失。

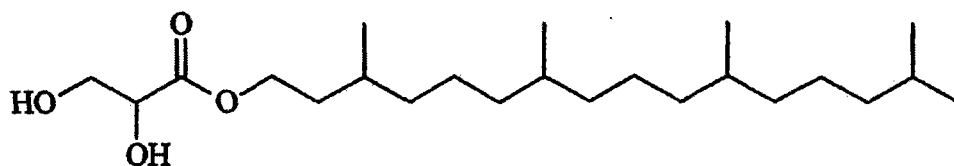
物理性质

23 摄氏度时为部分结晶蜡。30 摄氏度时粘度出现下降。结晶在 30-35 摄氏度时溶融。

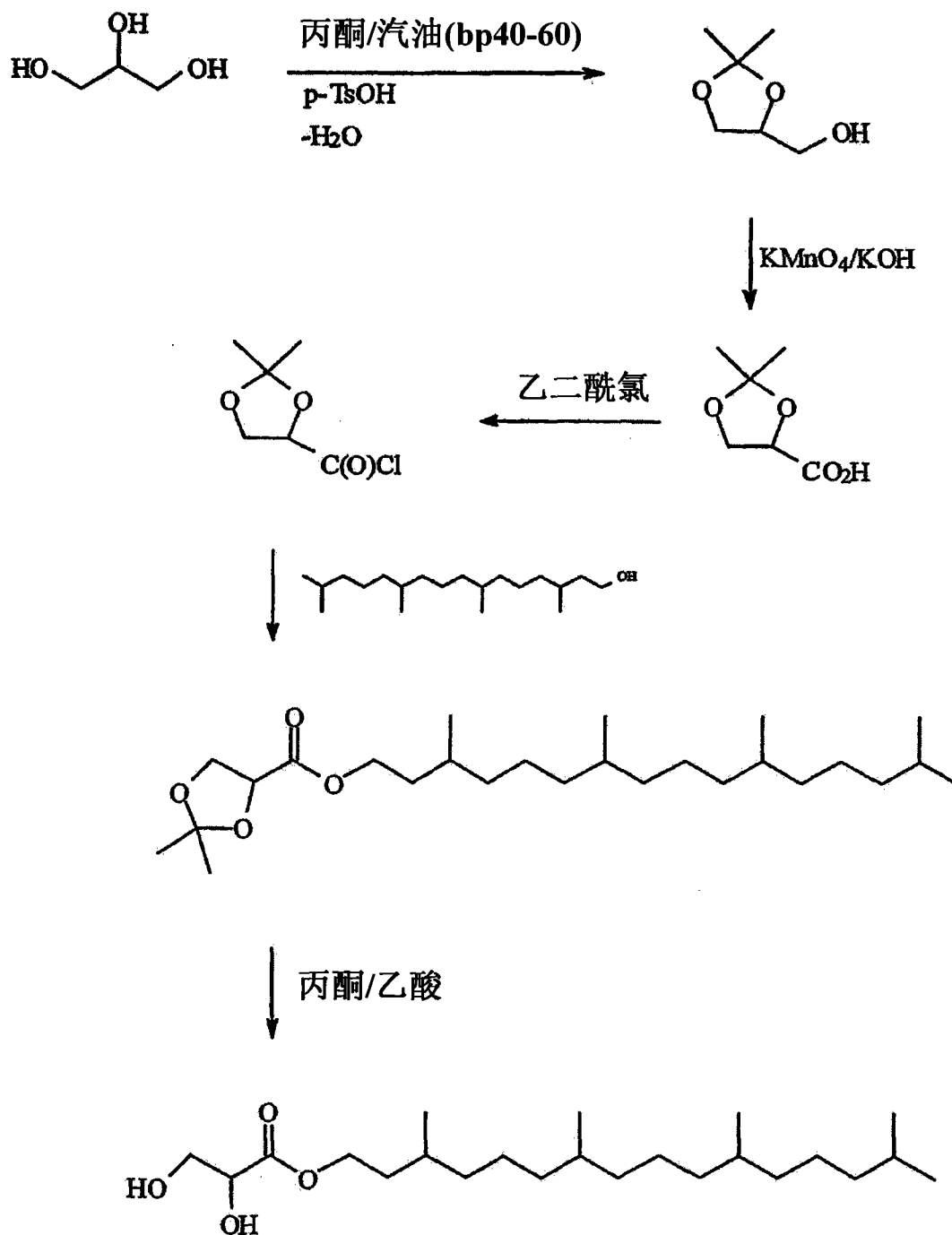
溶致行为

温度为 30 摄氏度时, 加入水后, 表面活性剂内吸入大量水。并且在与水的分界面上形成反溶致相, 随着温度保持在 30 摄氏度, 在此分界面上形成各向同性胶束立方相。当温度从 30 摄氏度上升到 55 摄氏度时, 立方相界向纯表面活性剂区域移动。在 55-60 摄氏度时, 各向同性立方相区域逐渐变窄, 并在 65 摄氏度时六角结构开始溶融。70 摄氏度时, 各向同性相消失, 并发现六角相进一步溶融, 此后该过程一直持续到 80 摄氏度时形成单各向同性非胶束液体。该过程可逆, 将温度降低到 77 摄氏度将使六角结构重新出现, 并且在温度为 40 摄氏度时各向同性相再次形成。

实施例 6—2,3-二羟基丙酸-3,7,11,15-四甲基-十六酯



合成



化学特征—元素分析

计算结果: C 71.45, H 11.99, O 16.55

分析结果: C 70.78, H 12.24, O 16.98

化学特征-NMR 分析

^1H NMR m, δ 0.78-0.93, 15H 十六烷基 CH_3 ; m, δ 0.93-1.80, 24H 十六烷基 CH_2 +十六烷基 CH; dd, δ 2.13, 1H, J 8.5Hz 4.6Hz, 甘油基 C3-OH; d, δ 3.16, 1H, J 4.6Hz, 甘油基 C2-OH; ddd,

δ 3.83, 1H, J-11.4Hz 4.1Hz 8.5Hz, 甘油基 C3-H; ddd, 1H, δ 3.90, J-11.4 Hz 3.4 Hz 4.8 Hz, 甘油基 C3-H; ddd, δ 4.27, 1H, J-4.6Hz 4.1Hz 3.4Hz, 甘油基 C2-H; t, δ 4.22, 2H, J 6.7Hz, CO₂-CH₂ D₂O 处理后 m, δ 0.78-0.93, 15H 十六烷基 CH₃; m, δ 0.93-1.80, 24H 十六烷基 CH₂+十六烷基 CH; dd, δ 3.83, 1H, J-11.4Hz 4.1, 甘油基 C3-H; dd, 1H, δ 3.90, J-11.4 Hz 3.4 Hz; 甘油基 C3-H; dd, δ 4.27, 1H, J 4.1Hz 3.4Hz, 甘油基 C2-H; t, δ 4.22, 2H, J 6.7Hz, CO₂-CH₂. 上述在 2.13 和 3.16 处的谐振消失。

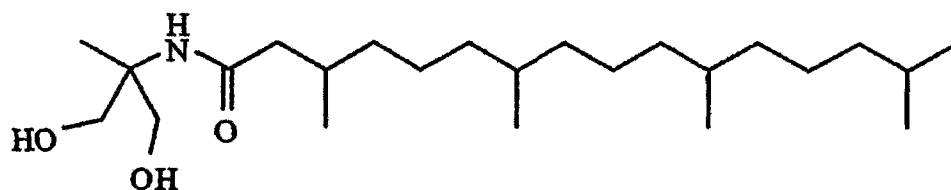
物理性质

室温下为淡黄色油状物质。

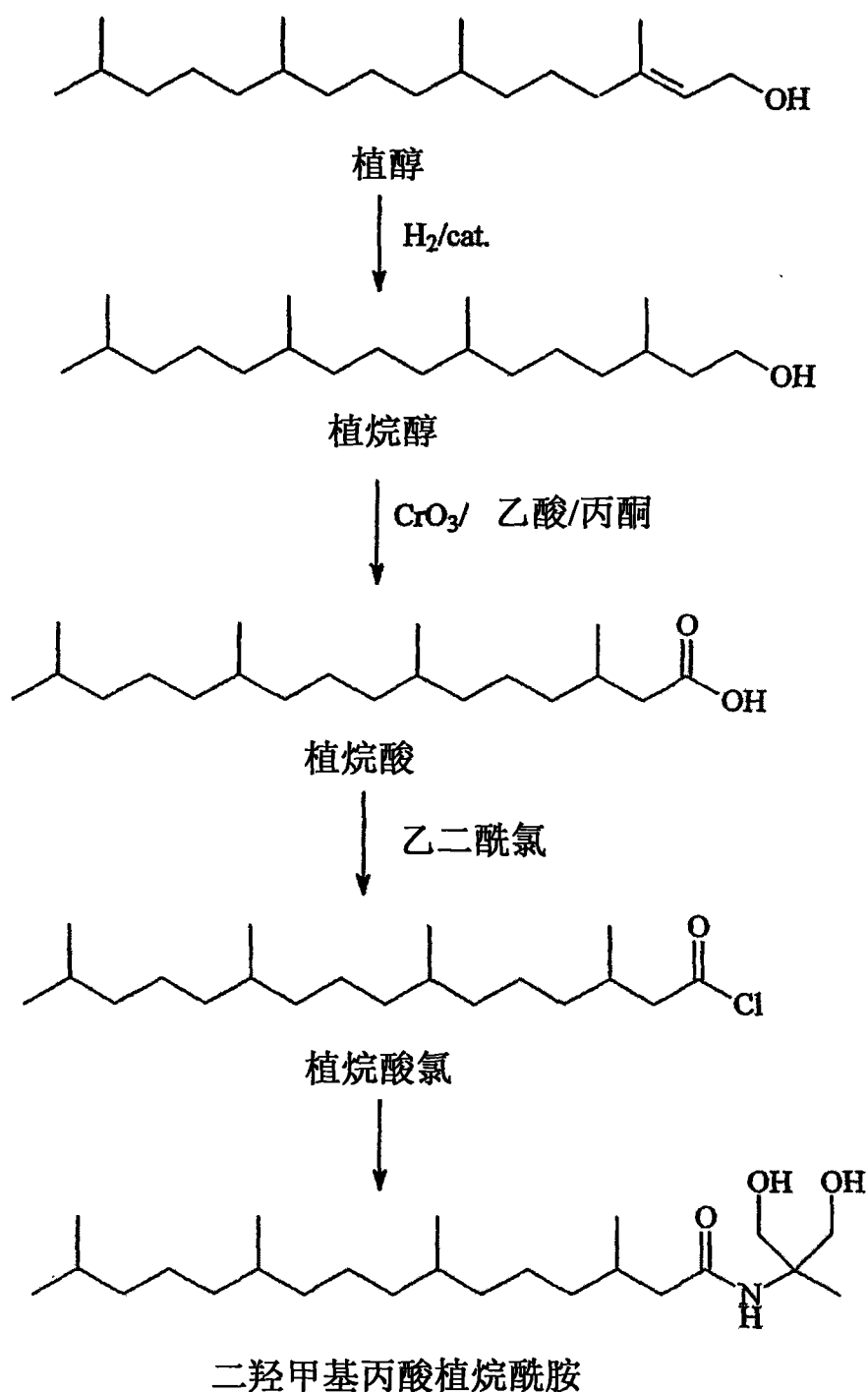
溶致行为

室温下, 在表面活性剂和过量水的边界上自然形成反六角相。加热后, 在 40 摄氏度左右反六角相开始慢慢熔融, 并且观察到有水进入反溶致相结构中。当温度达到 48 摄氏度时, 整个样品呈现各向同性。

实施例 7—3,7,11,15-四甲基-十六酸 (1,1-双-羟甲基-乙基) 酰胺



合成



化学特征—NMR

^1H NMR sl br d, δ 0.84, 6H, 分裂 6.3 Hz, CH_3 ; d, δ 0.86, 6H, 分裂 6.6 Hz, CH_3 ; d, δ 0.94, 3H, 分裂 6.2 Hz, CH_3 ; m, δ 0.97-1.42, 21H, chain CH_2 +CH; s, 1.23, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}-\text{N}$; m, δ 1.40-1.63, 1H, C(3)-H; m, δ 1.85-20.7, 1.45H, CH_2-N ; m, δ 2.15-2.34, 0.55H, CH_2-N ; br s, δ 3.47, 2H, OH; d, δ 3.60, 2H, J 11.5 Hz, CCH₂OH; d, δ 3.74, 2H, J 11.5 Hz, CCH₂OH; br s, δ 6.02, 1H, NH.

物理性质

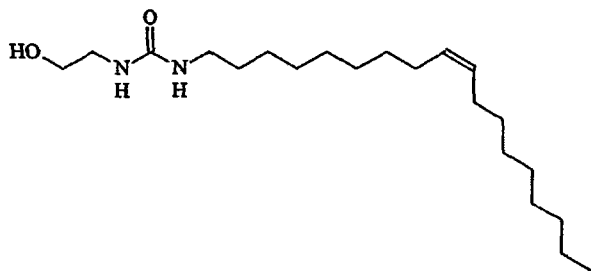
室温下为淡黄色粘稠油状物，带有结晶材料斑纹。

溶致行为

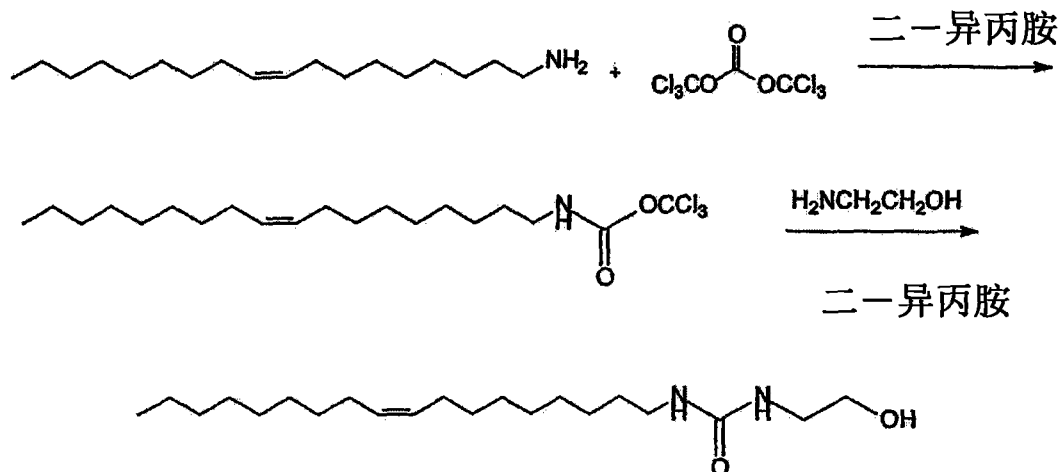
在温度为 10-15 摄氏度时，该表面活性剂能在其与水的分界面上快速形成一各向同性相，并且在该相与未成相表面活性剂之间存在六角相。当样品在 23 摄氏度下保存 30 分钟时，在表面活性剂与水的分界面上没有出现任何变化，并且两个区域均向内扩展，这说明它们为反溶致相。在某些地方水进入油中，并沿水相边界可以观察到枝状结构。该各向同性条带区域粘稠，并观察到相内不具有流动性。收集到的气泡为非球形。

六角相在 25.5 摄氏度时开始熔融，并在 26.7 摄氏度时完全呈现各向同性。熔融后的六角相形成第二各向同性相。边界通过折光率变化来进行确定。在 32.9 摄氏度时，在各向同性相内与水接触时形成细粒。当样品在 32.9 摄氏度时维持 20 分钟后，前述的六角各向同性区朝外向着水分界面扩散，而减少粘性各向同性区面积。34.4 摄氏度时两种各向同性相转化为一种单一各向同性相，这种相态更具流动性。当温度增加到 95 摄氏度时，各向同性相内的水分分离进入相近的水相内。

实施例 8-1- (2-羟乙基)-3-顺式十八-9-烯尿素



合成



化学特征—NMR

^1H NMR sl br t, δ 0.88, 3H, 分裂 6.4 Hz, 油烯基 CH_3 ; m, δ 1.17-1.43, 22H, 油烯基 CH_2 ; m, δ 1.43-1.63, 2H, 油烯基 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$; m, δ 1.91-2.08, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$; t, δ 3.19, 2H, J 7.6Hz, 油烯基 CH_2N ; t, δ 3.36, 2H, J 4.8Hz, 乙基 CH_2N ; t, δ 3.72, 2H, J 4.8Hz, 乙基 CH_2OH ; m, δ 5.25-5.43, 1.75H, $\text{CH}=\text{CH}$.

物理性质

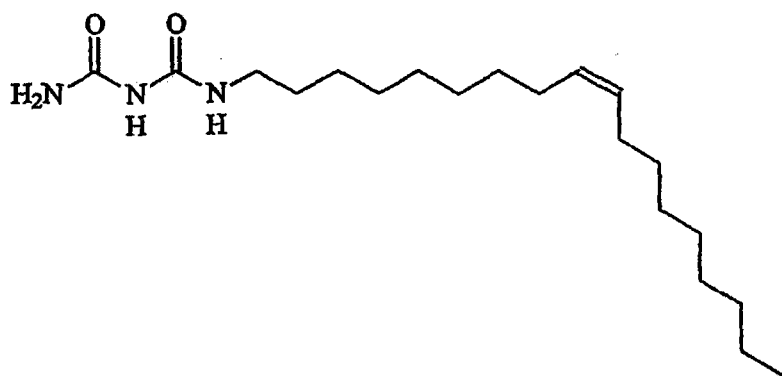
白色晶状固体，熔点为 80-84.7 摄氏度。

溶致行为

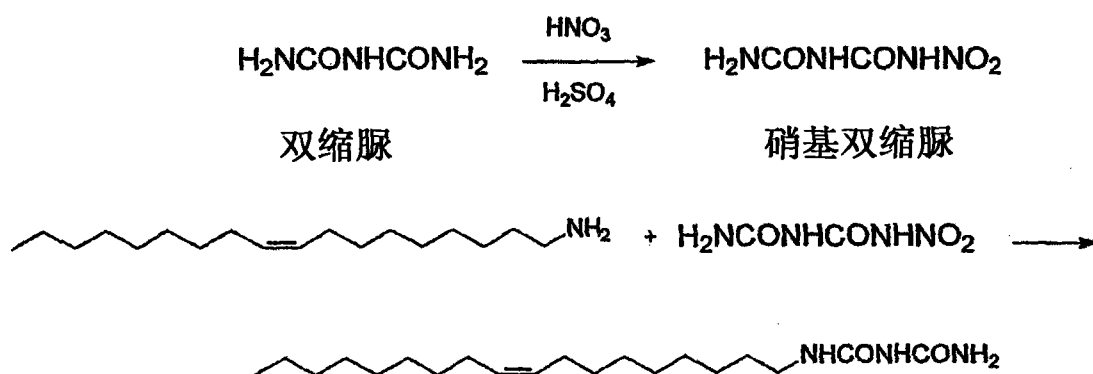
在进行加热时，在温度达到 59.5 摄氏度之前固体表面活性剂和水之间没有出现相互作用，而在该温度下与水接触开始，逐渐生成各向同性相。在样品在 62 摄氏度时保持 10 分钟后，各向同性条带慢慢拓宽，逐渐进入表面活性剂中心。在分界面的边缘上可以观察到具有类似胶状物的粘度，这说明产生了高粘度溶致相。在各向同性条带的内区（区域 2）和外区（区域 1）之间的折光率存在轻微差异。外区朝内稳定扩大。在这两个各向同性区域内均不具有明显的流动性；能够收集到非球形气泡则意味着这些区域具有高粘度性。

在温度达到 64.4 摄氏度时，在临近残余表面活性剂处出现层状+各向同性区域（区域 3）和另一种各向同性相（区域 4），并且向内扩张。折光率变化说明了这一现象。在内各向同性相内观察到具有流动性，说明形成了非粘性相。当温度升高到 67 摄氏度附近时，样品完全呈现各向同性，并且伴随着层状相转化为各向同性相，并且逐渐越过表面活性剂中心。73 摄氏度时，开始的区域 2 慢慢扩大，到 83 摄氏度时覆盖了区域 3。区域 1 和 2 之间的折光率差异一直维持到高温状态（>98 摄氏度）。

实施例 9—顺式十八-9-烯双缩脲



合成



化学特征—NMR

^1H NMR sl br t, δ 0.88, 3H, 分裂 6.5 Hz, 油烯基 CH_3 ; m, δ 1.17-1.43, 22H, 油烯基 CH_2 ; m, δ 1.43-1.63, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -; m, δ 1.89-2.08, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$; sl br dt, δ 3.22, 2H, J 5.6 Hz 6.9 Hz, 油烯基 CH_2N ; m, δ 5.23-5.44, 2, $\text{CH}=\text{CH}$.”

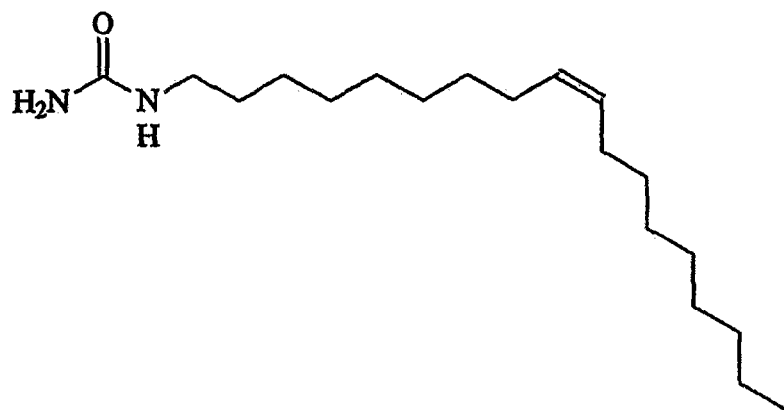
物理性质

白色蜡状固体，熔点为 100—106 摄氏度。

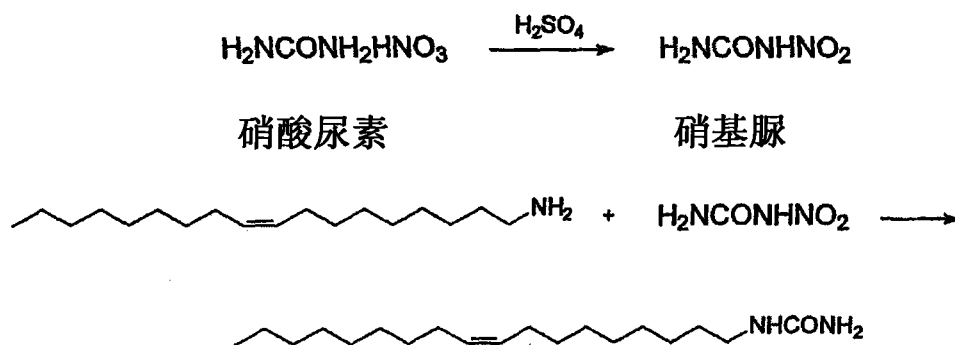
溶致行为

在加热时温度达到 85 摄氏度之前固体晶状表面活性剂都不会发生改变，当温度达到 85 摄氏度时，六角相开始在分界面上形成。当温度升高到 87 摄氏度时，在六角相和晶体物质之间开始形成液体各向同性相。六角相在 107 摄氏度时溶融。

实施例 10-顺式十八-9-烯尿素



合成



化学特征-NMR

^1H NMR sl br t, δ 0.88 3H 分裂 6.5Hz, CH_3 ; m, δ 1.10-1.70, 24H, 油烯基- CH_2 ; m δ 1.89-2.12, 4H, $\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_2$; t δ 3.14, 2H, 分裂 7.0Hz, $\text{CH}_2\text{-NHCONH}_2$; v br s, δ 3.3-4.3, 3H, NHCONH_2 ; m, δ 5.23-5.44, 2H, CH=CH .

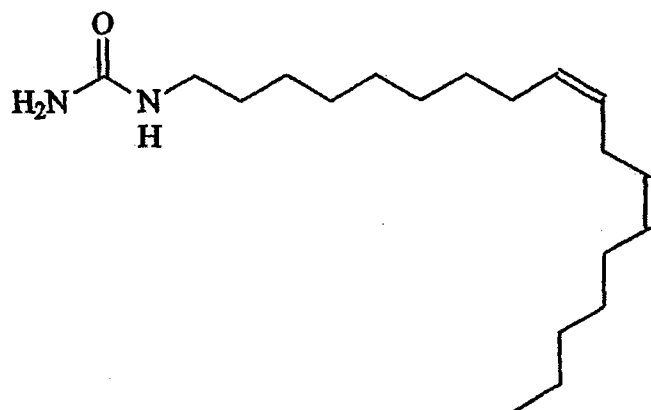
物理性质

白色蜡状固体，熔点为 68—83 摄氏度。

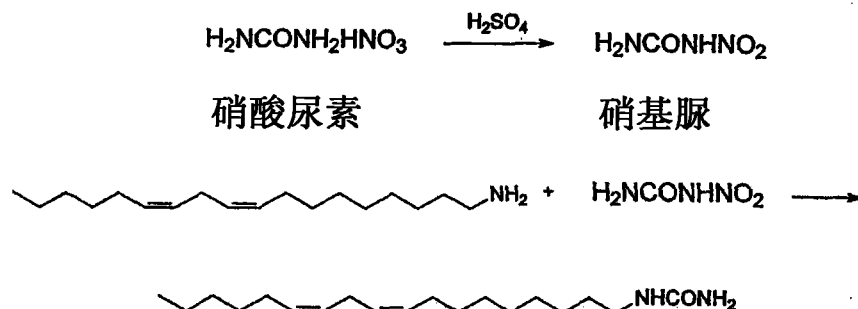
溶致行为

在温度达到 61 摄氏度之前与水接触时不会发生改变，在达到 61 摄氏度时，反六角相开始形成。在 65 摄氏度时，在六角相和固体尿素之间开始形成液体各向同性相。随着温度进一步升高，固体尿素开始转化成液体各向同性相，继而转化为六角相。所有物质最后均转化为六角相，该相在 110 摄氏度熔融。

实施例 11—顺，顺—十八—9，12—二烯尿素



合成



化学特征-NMR

^1H NMR sl br t, δ 0.89, 3H 分裂 6.5Hz, CH_3 ; m, δ 1.15-1.63, 20H, CH_2 ; m, δ 1.93-2.17, 4H $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}=\text{C}$; sl br t, δ 2.78, 2H 分裂 5.5Hz, $\text{C}=\text{C-CH}_2\text{-C}=\text{C}$; sl br t, δ 3.35, 2H, 分裂 4.7Hz, 烯烃基- $\text{CH}_2\text{-NH}$; v br s, δ 3.3-4.4, 2.5H, -NHCONH_2 ; v br s, δ 4.5-5.1, 0.9H, NHCONH_2 ; m, δ 5.22-5.42, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$.

物理性质

白色蜡状固体，熔点为 70—79 摄氏度。

溶致行为

在温度达到 53 摄氏度之前与水接触时不会发生改变，在达到 53 摄氏度时，反六角相开始形成。在 59 摄氏度时，在六角相和固体尿素之间开始形成液体各向同性相。随着温度进一步升高，固体尿素开始转化成液体各向同性相，继而转化为六角相。在表面活性剂内加入水分可以加快此过程。在 80 摄氏度时固体尿素熔融，并且向其中快速加入水，这样可使所有物质转化为六角相，该相在 92—93 摄氏度熔融。

实施例 12—通过向表面活性剂中加入水形成粘性溶致相

有用表面活性剂可以在过量水存在的条件下，优先形成粘性溶致相。过量水中由表面活性剂生成的溶致相可以通过浸水实验来进行测定，在该实验中，将少量脂类物质(通常为 5mg)置于玻璃显微镜载玻片和盖玻片之间，水通过毛细管作用引入到样品中，样品通过保温的方法维持在 40 摄氏度。200 放大倍数交叉极化光下进行观察，可对由各向异性结构生成的相态进行鉴定，或可鉴定出不存在该相态。表 1 列出了被测试的表面活性剂和过量水存在情况下形成的溶致相。

进入溶致相内的水量通过制备表面活性剂存在于过量水中的 300mg 样品来进行测定，首先在 40 摄氏度进行平衡，接着通过费歇尔滴定法来对溶致相中的水含量进行测定。这些表面活性剂水复合体测试数值也列于表 1 中。除非另外标明，否则给出的数值为三个样品的

平均值+/-标准偏差。

表 1

表面活性剂	过量水中形成的相态 ^a	饱和溶致相内的水分含量 (%, w/w)
2, 3-二羟基丙酸十八-9-烯酯	H _{II}	16.8+/-3.9
2, 3-二羟基丙酸-3, 7, 11, 15-四甲基十六烯酯	H _{II}	28.7+/-2.5
3, 7, 11-三甲基十二烷基尿素	H _{II}	8.1+/-2.5
3, 7, 11, 15-四甲基十六烷基尿素	H _{II}	28.4+/-2.3
1- (3, 7, 11, 15-四甲基十六烷基)-3- (2-羟乙基) 尿素	H _{II}	14.3+/-4.6
1- (3, 7, 11, 15-四甲基十六烷基)-1- (2-羟乙基) 尿素	H _{II}	ND
3, 7, 11, 15-四甲基十六烯酸-1-甘油酯	H _{II}	23.1+/-3.2
2, 3-二羟基丙酸-3, 7, 11-三甲基十二烷酯	H _{II}	24.7+/-0.7
^a H _{II} 代表反六角相; ND=未测定		

最后，对于在本发明内此处描述的制品和方法，可能存在其他变化和修改。