

胆甾醇或薯蓣皂素封端的聚三亚甲基碳酸酯及其液晶性能研究

徐孝旭¹, 于永鹏^{1*}, 陈贵祥², 陈超先², 路艳华¹

(1. 辽东学院化工与机械学院, 丹东 118003; 2. 东北大学分子科学与工程中心, 沈阳 110004)

摘要:利用扩链反应活化胆甾醇或薯蓣皂素端羟基的反应活性, 制备了基于胆甾醇或薯蓣皂素衍生物的甾体化合物, 并以其为引发剂引发了三亚甲基碳酸酯(TMC)的自体开环聚合反应, 制备了胆甾醇或薯蓣皂素封端的聚三亚甲基碳酸酯, 采用核磁(¹H-NMR)、差示扫描量热仪(DSC)和偏光显微镜(POM)等手段对其结构及液晶性能进行测试表征。结果表明:胆甾基元或薯蓣皂素基的引入赋予了聚三亚甲基碳酸酯液晶性能, 且液晶基元的结构对其液晶性能具有显著影响。

关键词:三亚甲基碳酸酯; 胆甾醇; 薯蓣皂素; 液晶聚合物

可生物降解高分子材料在药物载体、组织工程、外科医用等很多生物医学领域具有重要的应用价值, 对其的研究也越来越受到人们的关注。脂肪族聚碳酸酯类化合物是一类重要的可生物降解材料, 它们具有优异的生物相容性, 良好的可生物降解性以及低毒性, 通过对这类化合物及其改性产物的研究, 以期能获得性能更加优异的可生物降解材料^[1~5]。研究表明, 生物体细胞膜上的蛋白质、磷脂等物质都处于液晶状态, 这使得生物体活细胞的细胞膜处于液晶态。因此, 研究脂肪族聚碳酸酯可生物降解液晶高分子无疑具有极其重要的学术与潜在的应用价值。众所周知, 胆甾醇具有高的热力学亲和力^[6, 7], 能改变膜的渗透性和流动性, 这些特性使得胆甾醇能够用来制备生物活性液晶材料^[8, 9]。同样, 薯蓣皂素及其衍生物具有良好的生物相容性^[10], 可作为具有生物活性的液晶功能基元, 在可生物降解高分子的主链上引入胆甾醇或薯蓣皂素可获得性能优异且具有实际应用价值的可生物降解液晶材料。

本文以胆甾醇或薯蓣皂素衍生物等甾体化合物为液晶基元制备了胆甾醇或薯蓣皂素封端的聚三亚甲基碳酸酯。为增加胆甾醇或薯蓣皂素端羟基的反应活性, 本文首先利用扩链反应制备了含胆甾基元或薯蓣皂素基元的液晶中间体 2-胆甾基乙醇($\text{Chol}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)与 6-薯蓣皂素氧基己醇($\text{Dios}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$), 然后分别以 $\text{Chol}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ 、 $\text{Dios}-(\text{CH}_2)_6-\text{OH}$ 为引发剂引发三亚甲基碳酸酯(TMC)的开环聚合, 得到胆甾醇或薯蓣皂素封端的聚三亚甲基碳酸酯, 并采用¹H-NMR、DSC 和 POM 等手段对其结构及液晶性能进行测试表征。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

胆甾醇(Chol, 河南省贝尔生物制品有限公司); 薯蓣皂素(Dios, 河南省贝尔生物制品有限公司); 对甲苯磺酰氯(国药化学试剂有限公司); 1,4-二氧六环(国药集团化学试剂有限公司); 1,2-乙二醇(国药集团化学试剂有限公司); 1,6-己二醇(青岛佰徕化工有限公司); 三亚甲基碳酸酯(TMC, 济南岱罡生物工程有限公司)。

1.2 实验设备与仪器

差示扫描量热分析(DSC, NETZSCH DSC-204), 测试方法:以 N₂ 为保护气, 使用一次性铝坩埚盛放

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.11.006

收稿:2020-04-17;修回:2021-08-02;

基金项目:国家自然科学基金(51873084), 辽宁省教育厅科技项目(LNSJYT202014);

作者简介:徐孝旭,男,博士,从事生物医药高分子材料研究。E-mail:3x.931@163.com;

* 通讯联系人, E-mail: 963578031qq.com.

样品,升降温速率均为 10℃/min;核磁共振仪(¹H-NMR,瑞士 BRUKER ARX300),以 TMS 为内标,CDCl₃ 为溶剂;偏光显微镜(POM,德国 LEICA DMRX),热台为英国 Linam 公司 THMSE 600,测试范围 20℃~350℃。

1.3 2-胆甾基乙醇的制备

反应路线见图 1。具体操作如下:在三口烧瓶中加入 10.0g 胆甾醇,10.0g 对甲苯磺酰氯和 70mL 无水吡啶,室温搅拌 1h,混合液放置过夜。缓慢加入 5% K₂CO₃ 溶液,立即出现白色沉淀,保持 0℃ 剧烈搅拌 1h 后反应结束。减压抽滤得粗产物,为白色固体颗粒,丙酮重结晶后,置于 25℃ 真空干燥 24h 得到白色针状固体粉末对甲苯磺酸胆甾醇酯(Chol-Ts)。将三口烧瓶抽真空,然后通入 Ar 保持惰性气氛,加入 2.70g Chol-Ts、7.0mL 1,2-乙二醇和 150mL 1,4-二氧六环,加热搅拌回流 24h,得酒红色澄清溶液。减压旋蒸除去 1,4-二氧六环后产物用乙酸乙酯溶解,再用去离子水洗 3 遍,将收集到的有机相用无水 MgSO₄ 干燥。抽滤后,有机相用旋蒸的方法除去乙酸乙酯。粗产物过柱提纯,25℃ 真空干燥 24h 得白色固体粉末。产率:64%,熔点:98.6℃。¹H NMR (δ, ppm from TMS in CDCl₃): 5.36~5.35 (d, J=3.1Hz, 1H, —CH=C<), 3.74~3.70 (q, J=9.4, 5.7Hz, 2H, HOCH₂—), 3.60~3.58 (m, 2H, HOCH₂CH₂O—), 3.24~3.16 (m, 1H, HOCH₂CH₂OCH<), 2.41~0.68 (m, 48H, others)。

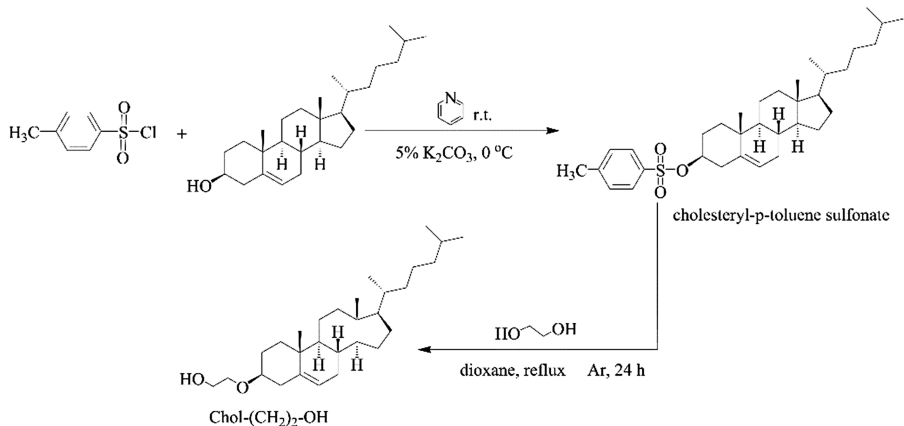


图 1 引发剂 2-胆甾基乙醇 Chol-(CH₂)₂-OH 的制备路线

Figure 1 The synthesis route of the initiator of Chol-(CH₂)₂-OH

1.4 6-薯蓣皂素氧基己醇的制备

反应路线见图 2。具体操作如下:在三口烧瓶中加入薯蓣皂素 30.0g,对甲苯磺酰氯 28.0g,吡啶 250mL,室温下机械搅拌 1h。静置过夜,缓慢滴入 5% K₂CO₃ 溶液,立即出现浅黄色沉淀,在冰浴中剧烈搅拌 1h 反应结束。减压抽滤得粗产物为黄色固体颗粒,丙酮重结晶,置于 25℃ 真空干燥 24h 得到黄色固体粉末对甲苯磺酸薯蓣皂素酯(Dios-Ts)。将三口烧瓶抽真空,然后通入 Ar 保持惰性气氛,加入 Dios-Ts 14.2g,1,6-己二醇 59.0g,1,4-二氧六环 400mL,加热搅拌回流 24h,得橙色澄清溶液。旋蒸除去 1,4-二氧六环,将粗产物溶于乙酸乙酯,去离子水洗 3 次,收集有机相用无水 MgSO₄ 干燥过夜。减压抽滤,旋蒸除去乙酸乙酯。粗产物过柱提纯,25℃ 真空干燥 24h 得白色块状固体。产率:64%,熔点:109.4℃。¹H NMR (δ, ppm from TMS in CDCl₃): 5.36~5.35 (d, —CH=C<), 4.44~4.40 (q, <CHO—), 3.67~3.64 (t, HOCH₂—), 3.49~3.38 [m, HO(CH₂)₅CH₂O—和—OCH₂—CH<], 3.16~3.11 [m, HO(CH₂)₆OCH<], 2.37~0.80 [m, H-diosgenyl 和—(CH₂)₄—]。

1.5 主链型聚碳酸酯液晶聚合物的制备

反应路线见图 3 与图 4。具体操作如下:将 Chol-(CH₂)₂-OH 或 Dios-(CH₂)₆-OH 与 TMC 加入洁净的聚合试管中,然后充氮气,用油泵抽真空 3~5 次后封管。将已经封好的聚合管放入温度为 140℃ 的

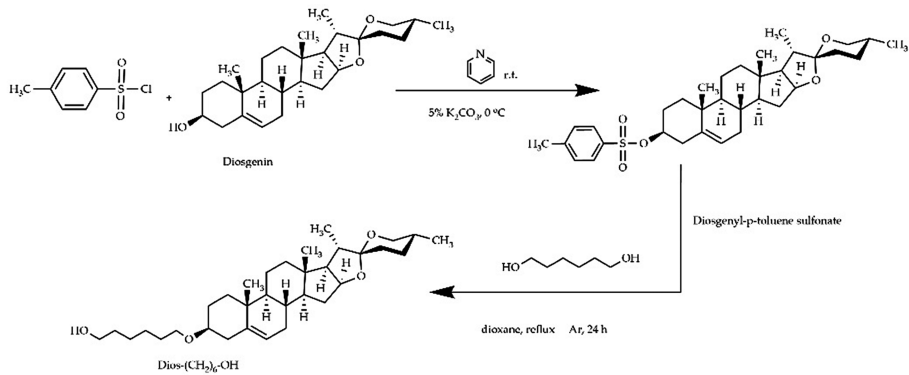


图 2 引发剂 2-胆甾基乙醇 Dios-(CH₂)₆-OH 的制备路线

Figure 2 The synthesis route of the initiator of Dios-(CH₂)₆-OH

油浴锅中,在此条件下反应 8h。反应结束后将聚合管砸碎,用氯仿溶解所得的产物,过滤除去碎的玻璃片,然后在溶解了聚合物的氯仿溶液中缓慢加入乙醇,将聚合物沉淀析出,置于真空干燥箱中干燥分别得到主链型聚碳酸酯液晶聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 与 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n。

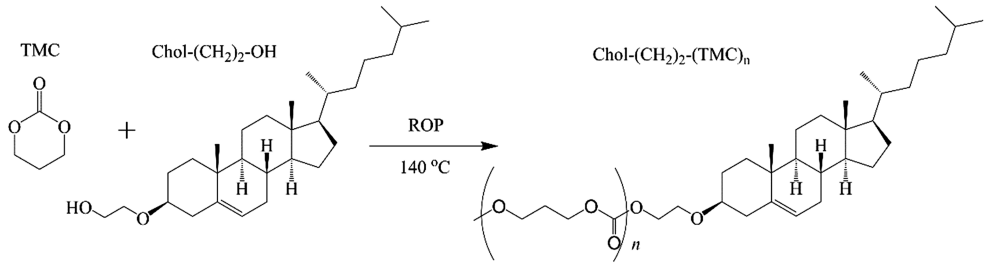


图 3 主链型聚碳酸酯液晶聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的制备路线

Figure 3 The synthesis route of Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n

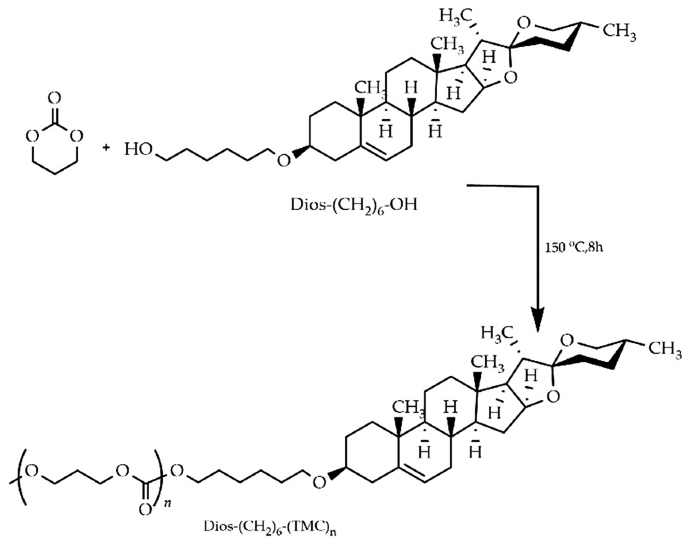


图 4 主链型聚碳酸酯液晶聚合物 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 的制备路线

Figure 4 The synthesis route of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n

2 结果与讨论

2.1 核磁分析

Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的化学结构可以通过¹H-NMR 来确定,其¹H-NMR 谱图见图 5。由核磁谱图可以看出 δ=5.35ppm 处对应的是胆甾基中双键次甲基(—CH=C<)信号;δ=3.19ppm 处对应的是与醚键氧原子相邻胆甾基上次甲基(>CH—O—CH₂CH₂)信号;δ=4.25ppm 和 2.04ppm 分别对应 TMC 重复单元中的—OCH₂—CH₂—CH₂ 和—OCH₂—CH₂—CH₂ 信号,δ=3.74ppm 则为 TMC 中末端基亚甲基(—CH₂OH)信号。开环聚合后,Chol-O(CH₂)₂-作为 PTMC 的端基,因此在 δ=4.30ppm 对应的是 Chol-O(CH₂)₂-与 TMC 重复单元之间—CH₂OCO 信号。¹H-NMR 谱图分析表明,胆甾醇衍生物的羟基成功地引发了聚合反应。同样,Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 的¹H NMR 谱图也验证了其结构的正确性。¹H NMR (δ, CDCl₃, 600MHz): δ=5.34 (s, 1H, J=2.4, H-1), 4.26 (dt, 1H, J=6.26,12.25, H-2), 3.74(d, 2H, J=5.7, H-3), 3.45 (d, 2H, J=4.8, H-4), 3.38 (t, 1H, J=10.99, H-5), 3.11 (s, 1H, H-6), 2.35 (s, 1H, H-7), 2.18 (s, 1H, H-8), 2.04 (d, 5H, H-9), 1.02(m, 3H, H-10), 0.97 (d, 3H, H-11), 0.79 (d, 6H, J=4.27, H-12, H-13), 2-1.05 (m, 32H, others)。

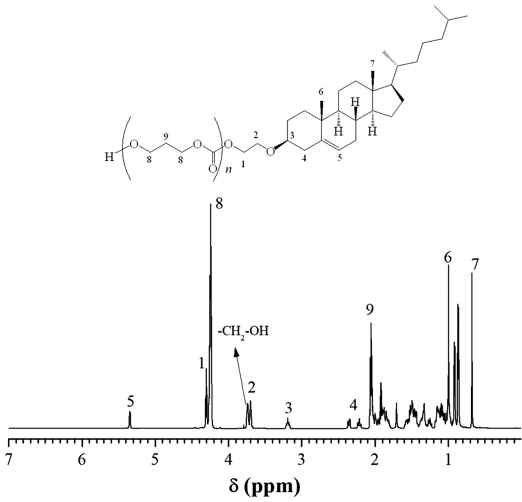


图 5 主链型聚碳酸酯液晶聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的核磁谱图

Figure 5 The ¹H NMR spectra of Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n

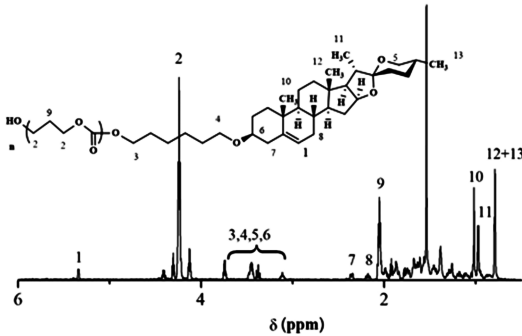


图 6 主链型聚碳酸酯液晶聚合物 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 核磁谱图

Figure 6 The ¹H NMR spectra of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n

2.2 液晶织构分析

在偏光显微镜下观察聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的液晶织构如图 7 所示,由此可以看出,聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 在常温下就为液晶态,呈现的是彩色的花布织构,温度继续上升,则彩色织构逐渐消失而出现破碎焦锥织构,当温度上升至 96.5℃ 时,聚合物进入各向同性态。在降温过程中,降温至 90℃ 时,能观察到开始出现彩色液晶织构,并随着温度的降低,织构无明显变化。

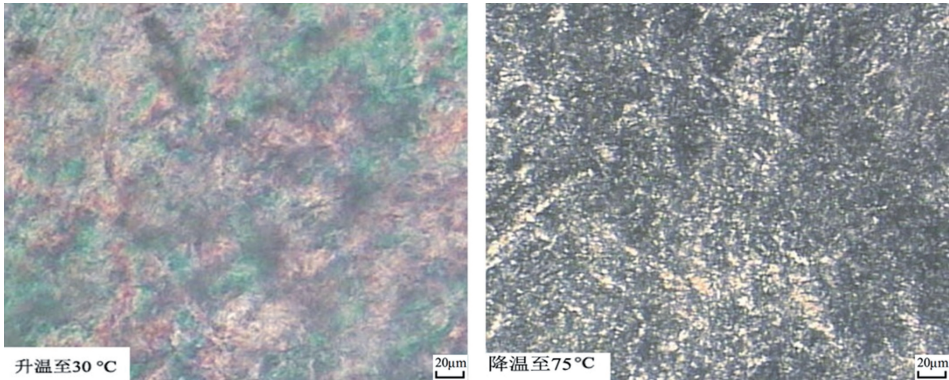


图 7 聚合物 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的偏光(200×)
Figure 7 The POM of Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n (200×)

聚合物 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 的典型液晶织构如图 8 所示。在偏光显微镜下可以观察到随着温度的升高,均聚物 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 慢慢变软化,同时其织构也越来越清晰,到升温至 55℃ 时可以看到很清晰的绚丽的花布织构,随着继续升温,聚合物的彩色逐渐变淡,当温度升高至 111℃ 时,聚合物由液晶态进入到各向同性态。在降温过程中,降温至 108℃ 时能观察到开始出现小范围的彩色液晶织构,并随着温度的降低,织构逐渐长大为扇形织构,继续降温织构无明显变化。

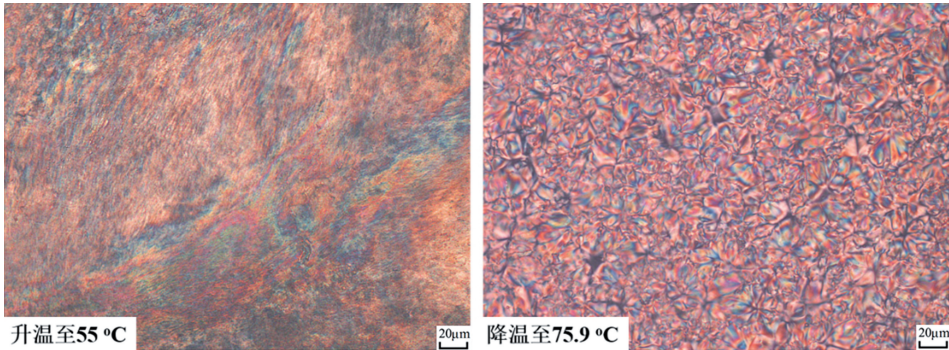


图 8 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 的偏光织构(200×)
Figure 8 The POM of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n (200×)

2.3 DSC 分析

Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 与 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的升降温 DSC 曲线见图 9 与图 10,其清亮点(*T_i*)及降温过程中由各向同性态向液晶态转变的温度(*T_{ai}*)见表 1。其清亮点温度以及降温进入液晶相的温度与 POM 所观察到的温度基本一致。此外,由表 1 可以看出,Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 的清亮点温度 *T_i* 比 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的更高,这是由于薯蓣皂素基的空间位阻及刚性都强于胆甾基元,更大的空间位阻及刚性会降低分子链段的柔性,使分子链的内旋转不容易,从而导致 *T_i* 升高。

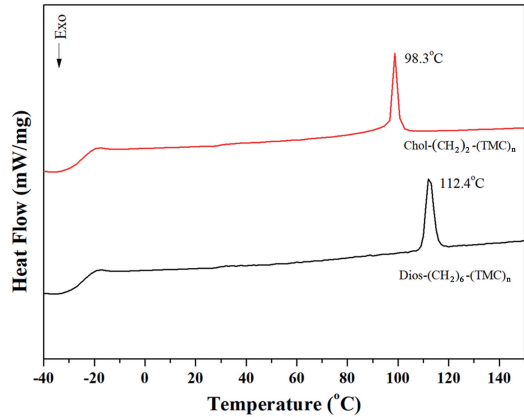


图 9 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 与 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的 DSC 升温曲线

Figure 9 The DSC curves of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n and Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n in heating process

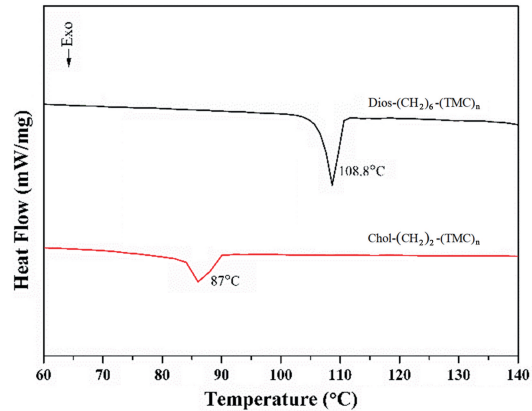


图 10 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 与 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的 DSC 降温曲线

Figure 10 The DSC curves of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n and Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n in cooling process

表 1 Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n 与 Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 的相变温度

Table 1 The Phase transition temperature of Dios-(CH₂)₆-(TMC)_n and Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n

No.	$T_i/^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{ai}}/^{\circ}\text{C}$
Dios-(CH ₂) ₆ -(TMC) _n	112.4	108.8
Chol-(CH ₂) ₂ -(TMC) _n	98.3	87

注： T_i 为由各向异性态向各向同性态转变的温度； T_{ai} 为由各向同性态向液晶态转变的温度。

3 结论

为了进一步丰富生物可降解聚碳酸酯的研究内容,探索新型液晶功能化聚碳酸酯的结构与性能,本文首先利用扩链反应制备了含胆甾基元或薯蓣皂素基元的液晶中间体 2-胆甾基乙醇[Chol-(CH₂)₂-OH]与 6-薯蓣皂素氧基己醇[Dios-(CH₂)₆-OH],然后分别以 Chol-(CH₂)₂-OH、Dios-(CH₂)₆-OH 为引发剂引发三亚甲基碳酸酯的开环聚合,得到两类含有不同液晶基元的主链型聚碳酸液晶聚合物,并采用¹H-NMR、DSC 和 POM 等手段对其结构及性质进行测试表征。研究表明:Chol-(CH₂)₂-(TMC)_n 为常温液晶,POM 观察可见扇形织构。同样地,液晶基元薯蓣皂素的引入,使端基功能化的聚三亚甲基碳酸酯具有液晶性能,并在液晶区间内呈现扇形织构。值得注意的是,由于胆甾基元与薯蓣皂素基的空间

位阻及刚性不同,分别以胆甾醇与薯蓣皂素为液晶基元所制备的主链聚碳酸酯液晶聚合物的液晶性能有所不同,即 $\text{Dios}-(\text{CH}_2)_6-(\text{TMC})_n$ 的清亮点温度高于 $\text{Chol}-(\text{CH}_2)_2-(\text{TMC})_n$ 的清亮点。本研究构建的主链聚碳酸酯液晶聚合物预期可获得兼具脂肪族聚碳酸酯的降解性、生物液晶性以及良好生物相容性的等多重优势,有望在生物医药领域发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Yang L Q, Yang D, Guan Y M, Li J X, Li M. J Appl Polym Sci, 2012, 124(5): 3714~3720.
- [2] Yang L Q, He B, Meng S, et al. Polymer, 2013, 54(11): 2668~2675.
- [3] Yang L Q, Li J X, Jin Y, et al. Polymer, 2014, 55(26): 6686~6695.
- [4] Hou Z P, Zhang W, Guo J, et al. Eur Polym J, 2019, 112: 51~59.
- [5] Yang L Q, Li J X, Zhang W, et al. Polym Degrad Stab, 2015, 122: 77~87.
- [6] Urata K, Takaishi N. Eur J Lipid Sci and Tech, 2001, 103(1): 29~39.
- [7] Shinkai S, Murata K. J Mater Chem, 1998, 8(3): 485~495.
- [8] Hwang J J, Iyer S N, Li L S, et al. P Natl Acad Sci, 2002, 99(15): 9662~9667.
- [9] Klok H A, Hwang J J, Iyer S N, et al. Macromolecules, 2002, 35(3): 746~759.
- [10] Lee J, Jung K, Kim Y S. Life Sci, 2007, 81: 249~254.

Preparation and Liquid Crystal Properties of the Poly(trimethylene carbonate) End-Capped by Cholesteryl or Diosgenin Derivatives

XU Xiao-xu¹, YU Yong-peng^{1*}, CHEN Gui-xiang², CHEN Chao-xian², LU Yan-hua¹

(1. School of Chemical Engineering and Machinery, Eastern Liaoning University, Dandong 118003, China;

2. Center for Molecular Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110004, China)

Abstract: To enhance the reactivity of the terminal hydroxyl groups of cholesterol or diosgenin, the cholesteryl or diosgenin derivatives were prepared by chain extension reaction, which was used as initiators to initiate the ring-opening polymerization of trimethylene carbonate (TMC). Two kinds of main-chain polycarbonate liquid crystals with different liquid crystal motifs were prepared. The structure and properties of the obtained liquid crystal polymers were tested and characterized by means of hydrogen-1 nuclear magnetic resonance (¹H-NMR), differential scanning calorimetry (DSC) and polarizing microscope (POM). The results show that the introduction of cholesteric or diosgenin gives polytrimethylene carbonate a liquid crystal property, and the structure of the liquid crystal motifs has a significant influence on its liquid crystal properties.

Key words: Trimethylene carbonate; Cholesterol; Diosgenin; Liquid crystal polymer