

اصطناع بولي استر أميد انطلاقاً من حمض الأولئيك

د. ياسر موسى*

د. محمد ناصر**

د. محمد هارون***

نسرين الدو****

(تاريخ الإيداع 17 / 8 / 2020. قَبْلَ للنشر في 9 / 9 / 2020)

□ ملخّص □

تم في هذا البحث اصطناع بولي استر أميد انطلاقاً من حمض الأولئيك، يعتبر هذا البوليمير من البوليمرات المتحللة حيويًا واللدنة حراريًا ذات تطبيقات طبية وحيوية واسعة نظراً لكونها مركبات ذات بنية خطية تم التأكد من بنية البوليمير الناتج باستخدام الطرائق المطيافية المعروفة كمطيافية الطنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ ومطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR. وقد حصلنا على هذا البوليمير بمردود جيد (78%).

الكلمات المفتاحية: حمض الأولئيك، بولي استر أميد، بلمرة .

* أستاذ - الكيمياء العضوية - كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

** أستاذ - الكيمياء العضوية - كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

*** أستاذ مساعد - المراقبة الدوائية - كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

**** طالبة دراسات عليا (دكتوراه) - قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تشرين، اللاذقية سورية.

Synthesis Polyester Amide from Oleic Acid

Dr. Yaser Mousa^{*}
Dr. Mohammad Nasser^{**}
Dr. Mohammad Haroun^{***}
Nisreen Aldaw^{****}

(Received 17 / 8 / 2020. Accepted 9 / 9 / 2020)

□ ABSTRACT □

In this article, a polyester amide was synthesized from oleic acid. This polymer is a biodegradable and thermoplastic polymer, with wide medical and biological applications due to its being compounds with a linear structure. The polymer structure has been confirmed. Output using spectroscopy methods known as ¹H-NMR, and FT-IR spectroscopy. And we obtained this polymer with a good yield (78%).

Keywords: oleic acid, polyester amide.

* Professor - Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria.
E-mail: yaser.mossa@hotmail.com

** Professor - Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.
E-mail: dr.nasser60@hotmail.com

*** Associate Professor - Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria. E-mail: haroun@yahoo.fr

**** Postgraduate Student (PhD) - Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Tishreen University, Lattakia, Syria. E-mail: nisren-n78@hotmail.com

مقدمة:

تعتبر مركبات البولي استر أميد (PEA) Poly Ester Amid من أهم أنواع البولييمرات المتحللة حيويًا وقد أبدى الباحثون اهتماماً كبيراً بها خلال السنوات الأخيرة لما تملكه من خواص تجمع ما بين خواص البولي استر والبولي أميد [1]. تتحلل البولي استرات ضمن الشروط الفيزيولوجية الخاصة بالكائن الحي من خلال تفكك الروابط الاستيرية، وهي قابلة للانحلال في العديد من المحلات العضوية وتتصف بأنها ذات مرونة أكبر من البولي أميد ولها تطبيقات في مجال صناعة الخيوط الجراحية... [2].

أما مركبات البولي أميد لها خواص ميكانيكية جيدة فهي مقاومة للضغط وثابتة حرارياً، لكنها غير قابلة للتحلل بسهولة فهي تحتاج إلى فترات زمنية طويلة للتفكك [3]، تكون مركبات البولي أميد ذات تطبيقات قليلة بسبب ثباتها الحراري [4]. يتم اصطناع معظم أنواع البولييمرات المستخدمة في حياتنا اليومية من المشتقات النفطية والغاز الطبيعي وهي من المصادر غير قابلة للتجدد.

تكن أهمية البحث في التطبيقات الواسعة لمركبات البولي استر أميد والتي تعتبر من البولييمرات المتحللة نظراً لمصادرها الحيوية المتجددة وتمتعها بخصائص حيوية فريدة [5]، مما يجعل الاستفادة منها أمراً ممكناً في العديد من المجالات وخاصة الصيدلانية منها حيث تستخدم في صياغة بعض الأشكال الصيدلانية خاصة المضغوطات القابلة والخيوط الجراحية المتحللة إضافة إلى بعض التطبيقات الصناعية مثل الدهانات والمنسوجات والمواد اللاصقة [6]. من هنا جاءت فكرة البحث من خلال تطوير بولي استر أميد ينتج عن تكاثف حمض أميني مع ديول مشتق من لبيد غير سام وهو حمض الأولنيك أحد أهم الحموض الدسمة التي تعرف بأوميغا-9 [7].

أهمية البحث وأهدافه:

تهدف هذه الدراسة إلى اصطناع بولي استر أميد انطلاقاً من حمض الأولنيك، وتحديد بنيتها باستخدام الطرائق الطيفية¹HNMR و IR.

طرائق البحث ومواده:

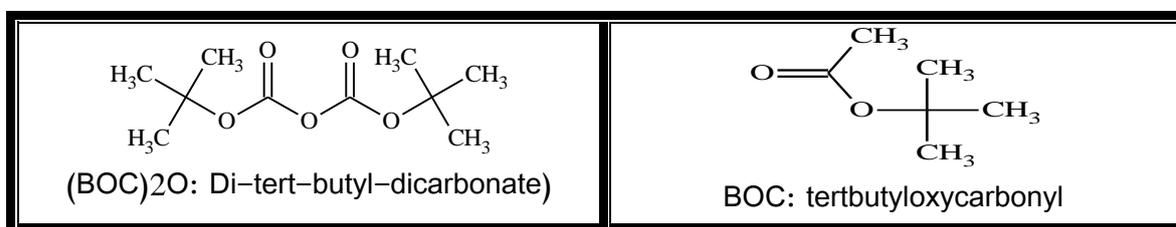
جميع المواد المستخدمة هي من إنتاج شركة (Sigma-Aldrich(Germany) وهي: حمض أميني L-Valine¹ ثالثي بوتوكسي الكربونيل ثنائي الكربونات، N-ميثيل البيروليدون، ثنائي كلورو حمض الأزلنيك، أكسيد البروبيلين، 4-(ثنائي ميثيل أمينو) البيريدين، ثنائي حلقي هكسيل كاريو ثنائي إيميد، كلور القصدير، النابنهيدرين، نظامي البوتانول، خلات الإيثيل، ثنائي كلورو الميثان، ثلاثي فلورو حمض الخل، حمض خل ثلجي، حمض خل، إيتير بترول، إيتانول، ميثانول، بيكربونات الصوديوم، كبريتات الصوديوم اللامائية. طبقات كروماتوغرافية رقيقة من السيلكا جل TLC، سيلكا جل (60-270mesh)، مبخر دوار.

1,9-نونان ديول تم تحضيره في المختبر من خلال أكسدة حمض الأولنيك وإرجاع المركب الناتج برياعي هيدريد الليثيوم والألمينيوم [8]

مطيافية IR وجهاز الطنين النووي المغناطيسي من شركة Burker نموذج 400

حماية المجموعة الأمينية في الحمض الأميني L-VALINE:

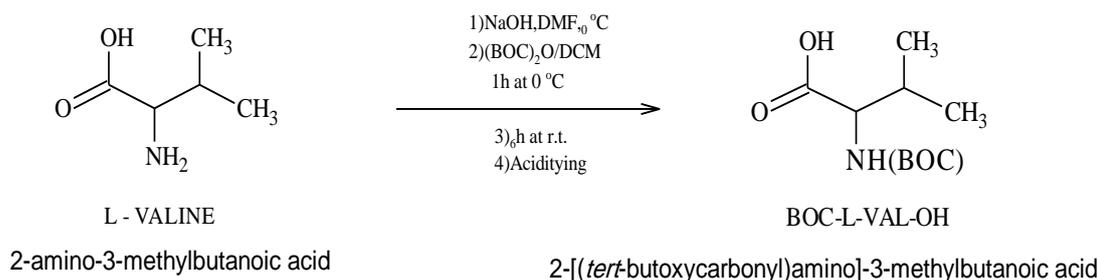
من خلال الدراسة وُجد أنّ أفضل زمرة حماية هي زمرة ثالثي بوتوكسي الكربونيل BOC والتي تم الحصول عليها باستخدام مركب $(\text{BOC})_2\text{O}$ ثنائي (ثالثي بوتوكسي-ثنائي الكربونات).



الصيغة الكيميائية لمجموعة ثالثي بوتوكسي كربونيل BOC الناتجة عن مركب $(\text{BOC})_2\text{O}$

وذلك نظراً لفعالية المستبدل $(-\text{CO}_2-\text{t-Bu})$ الشديدة وسهولة دخوله على مجموعة الأمين في الحمض الأميني، وكذلك ثباتيته العالية وعدم تأثره بشروط الاصطناع المطبقة، لهذا يعد آمناً أثناء الاستخدام وهو يعمل في الأوساط الحمضية والقلوية وبدرجة حرارة الغرفة، ولسهولة فك مجموعة الحماية والتخلص منها بالحلمهة الحمضية باستخدام وسط حمضي من ثلاثي فلورو حمض الخل TFA دون أن يتأثر المركب المصطنع الناتج [9].

اصطناع المركب BOC-L-VAL-OH (حماية المجموعة الأمينية لحمض الفالين):



الشكل (1) تفاعل حماية الزمرة الأمينية لحمض L-Valine

طريقة العمل: يوضح الشكل (1) تفاعل حماية الزمرة الأمينية لحمض L-Valine حيث تم إضافة $(150\text{mmol}=32.58\text{g})$ من الحمض الأميني L-valine هيدرو كلوريد و 150ml من محلول هيدروكسيد الصوديوم (1M) و 150ml ماء مقطر إلى حوجلة مستديرة ثنائية الفتحة بوجود حمام ثلجي مع التحريك الجيد لمدة 10 دقائق. تم حل مركب $(\text{BOC})_2\text{O}$ $(160\text{mmol}=35\text{g})$ بكمية كافية من ثنائي كلورو الميثان (DCM) وإضافتها باستخدام قمع تنقيط إلى محلول الحمض الأميني السابق، ومن ثم التحريك الجيد بواسطة محرك مغناطيسي بوجود حمام مائي ثلجي لمدة ساعة كاملة، ومتابعة التحريك لمدة 6 ساعات عند درجة حرارة الغرفة [10]. تمت متابعة التفاعل باستخدام صفائح TLC واستخدام الطور المتحرك المرجعي (ماء مقطر: حمض الخل: نظامي البوتانول) وفق النسب الحجمية $(3:1:1)$ على الترتيب [11]. وبعد التأكد من تمام التفاعل، تم تركيز المحلول الناتج تحت الضغط المنخفض حتى تبقى منه $40\text{ml}-60\text{ml}$ ، ووضِع في حمام ثلجي من جديد وأضيف إليه 500ml من خلات الإيثيل (EtOAc) ومن ثم تحميض الوسط وضبط الـ pH ما بين 2-3 باستخدام محلول ممدد من حمض كلور الماء

0.1M، تستخلص الطبقة العضوية الناتجة باستخدام 250ml من خلات الإيثيل ثلاث مرات، ومن ثم تغسل مرتين باستخدام 150ml من الماء المقطر، وتجفف باستخدام كيريتات الصوديوم اللامائية، تم تركيز المحلول الناتج تحت الضغط المنخفض باستخدام المبخر الدوار، تبقى الناتج المتبقي باستخدام عمود غروماتوغرافي معبأ بالسيلكاجل والطور المتحرك (إيتر: خلات إيثيل: ميثانول) وفق النسب الحجمية (1:25:10) على الترتيب، يخز المحل حتى الجفاف فتظهر مادة صلبة تعاد بلورتها باستخدام (10% من خلات الإيثيل في إيتر البترول)، والحصول على بلورات بيضاء نقية هي عبارة عن مركب الفالين المحمي ب-BOC [12].

تحديد هوية BOC-L-Val-OH:

- قبل تحديد هوية BOC-L-Val-OH تم التأكد من حمايته ونقاوته باستخدام كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة TLC وذلك كما يلي:

- حضر محلول من الحمض الأميني L-val-OH قبل الحماية بأخذ 10g منه وحلها باستخدام 10ml إيثانول.
- حضر محلول من الحمض الأميني BOC-L-Val-OH المحمي بأخذ 10g منه أيضاً وحلها في 10ml إيثانول.
- تم تنقيط 5µl تقريباً من كل عينة على شريحة كروماتوغرافيا الطبقات الرقيقة TLC مطلية بالسيلكاجل 60F₂₅₄ بطول 15cm ومن ثم جففت الشريحة في الهواء ووضعت في حوض كروماتوغرافي يحوي الطور المتحرك المرجعي (نظامي البوتانول:حمض الخل الثلجي:ماء مقطر) وفق النسب الحجمية (3:5:12)، على الترتيب. رفعت الشريحة من الحوض الكروماتوغرافي وجففت في الهواء ثم رشت بكاشف كلوريد القصدير Stannus Chloride وسخنت بالفرن حتى درجة الحرارة 105°C لمدة ثلاث دقائق، ثم بردت وتم رشها بكاشف الناينيهيدرين Ninhydrin وسخنت أيضاً بالفرن حتى الدرجة 110°C لمدة أربع دقائق، حيث يتلون الحمض الأميني غير المحمي باللون الأحمر الوردي بينما يتلون الحمض الأميني المحمي باللون الأصفر المائل للبرتقالي [13].

- قياس قيمة معامل الفصل R_f لكلا المركبين BOC-L-Val-OH و L-Val-OH: وذلك باستخدام الطور المتحرك المرجعي (نظامي البوتانول:حمض الخل الثلجي:ماء مقطر) وفق النسب الحجمية (3:5:12) على الترتيب [14].

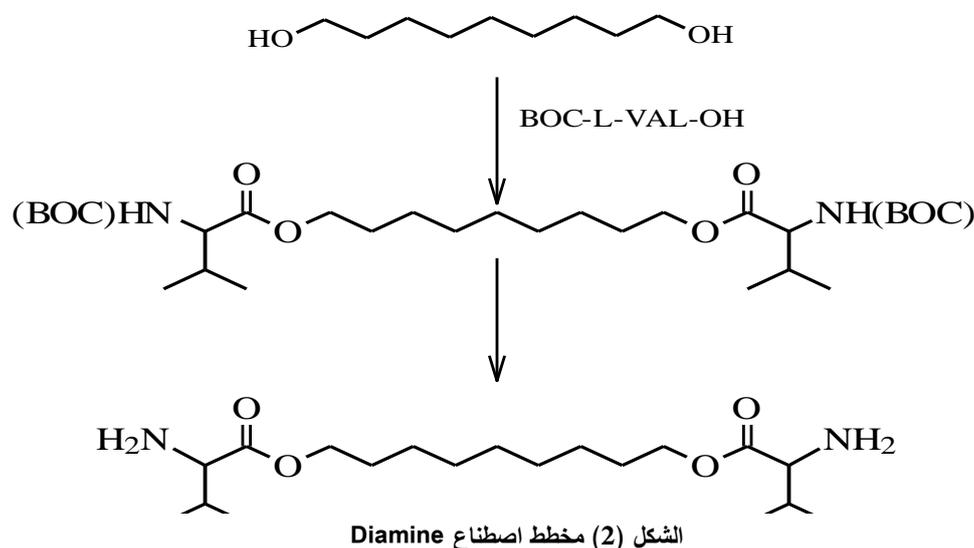
- قياس درجة انصهار BOC-L-Val-OH.

- كما تم تحديد هوية BOC-L-Val-OH الناتج بعد التأكد من نقاوته باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR

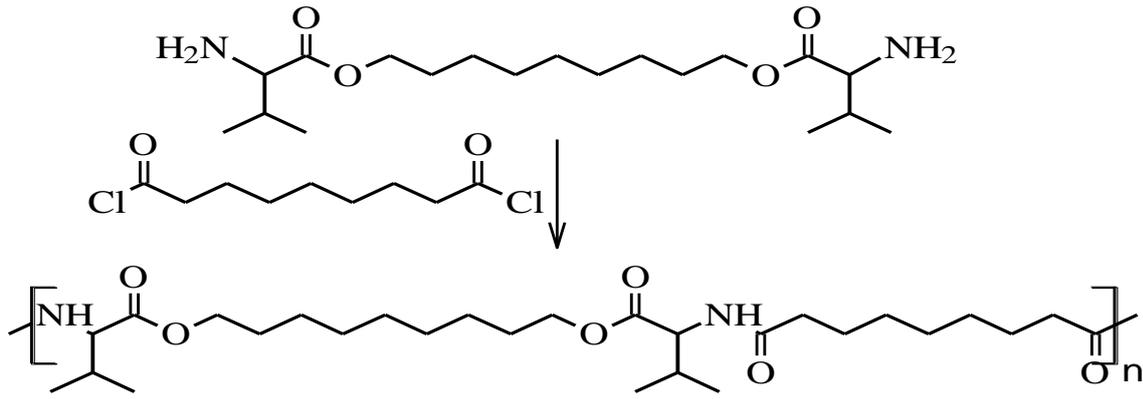
البلمرة polymerization:

1- اصطناع ثنائي الأمين: يوضع (10 mmol) من 1,9-nonanediol في حوجلة مقعرة مجهزة بمحرك مغناطيسي وموضوعة ضمن حمام ثلجي مع (22 mmol) من BOC-VAL-OH وتحل بكمية كافية من ثنائي كلورو الميثان ثم يضاف (3mmol) من 4-ثنائي ميثيل أمينو البيريدين وبعد تمام الانحلال يضاف ببطء شديد (24 mmol) من ثنائي حلقي هكسيل كاربو ثنائي إيميد (DCC) خلال 30min، ثم يحرك مزيج التفاعل لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة المختبر، يرشح المزيج بعد ذلك للتخلص من مركب ثنائي هكسيل اليوريا ثم تبخر الرشاحة على المبخر الدوار حتى جفاف المحل، ثم ينقى المركب الناتج باستخدام عمود كروماتوغرافي معبأ بالسيلكاجل (270-60 mesh) باستخدام الطور المتحرك المرجعي (نظامي البوتانول:حمض الخل الثلجي:ماء مقطر) وفق النسب الحجمية (3:5:12)، على الترتيب [15].

2- يتم إزالة زمرة الحماية (BOC-) باستخدام وسط حمضي من ثلاثي فلورو حمض الخل TFA في ثنائي كلورو الميثان بتركيز (35%) [16]، وهي شروط جيدة لفك زمرة حماية المركب المصنع في المرحلة السابقة والثابت ضمن هذه الشروط [14]. حيث يتم إضافة محلول TFA بالتدريج مع التحريك عند درجة حرارة المختبر، يتم مراقبة التفاعل باستخدام الطبقات الرقيقة حتى يتم إزالة زمرة الحماية بالكامل، يخمر المحل باستخدام المبخر الدوار ثم يضبط درجة حموضة الوسط عند $\text{PH} = 8$ باستخدام محلول مشبع من بيكربونات الصوديوم، يستخلص ثنائي الأمين باستخدام الكلوروفورم ويجفف بكبريتات الصوديوم اللامائية ثم يخمر الكلوروفورم بالمبخر الدوار حتى تمام جفاف المحل، يجمع المركب الناتج ثم ينقى على عمود كروماتوغرافي معبأ بالسيلكا جيل (60-270 mesh) وباستخدام طور متحرك من خلات الايتيل والميثانول وهيدروكسيد الأمونيا NH_4OH المركزة بنسبة (1:10:100) على الترتيب. فنحصل على مركب ثنائي الأمين بمرادود 85% كما هو موضح في الشكل (2).



3-البلمرة: تم اصطناع البولي استر أميد كما هو موضح في الشكل (3) باتباع طريقة البلمرة بالمحلول عند درجة حرارة منخفضة وبوجود أكسيد البروبيلين كمادة مستقبلة كلور الهيدروجين، حيث وضع (7.55mmol) من ثنائي الأمين في حوالة ذات ثلاث فتحات ومجهزة بمحرك مغناطيسي وموضوعة في حمام ثلجي تحت تيار من غاز الأزوت مع (24ml) مركب -N- ميتيل البيروليدون، عندما تصبح درجة حرارة مزيج التفاعل 0C° يضاف (2.8ml) من أكسيد البروبيلين و(7.55mmol) من مركب ثنائي كلورو حمض الأزلريك. يحرك المزيج عند الدرجة صفر لمدة نصف ساعة، يتم إزالة الحمام الثلجي ويترك المزيج عند درجة حرارة المختبر لمدة 28 ساعة، ثم ينقل المزيج إلى بيشر يحوي 200ml لمحلول الإيثانول بالماء بنسبة (1:3v/v)، يبدأ البوليمير بالاستقرار بعد 12 ساعة يغسل بالماء ومن ثم يجفف عند الدرجة 50 مئوية لمدة يومين.



PEA1:1

الشكل (3) تفاعل البلمرة

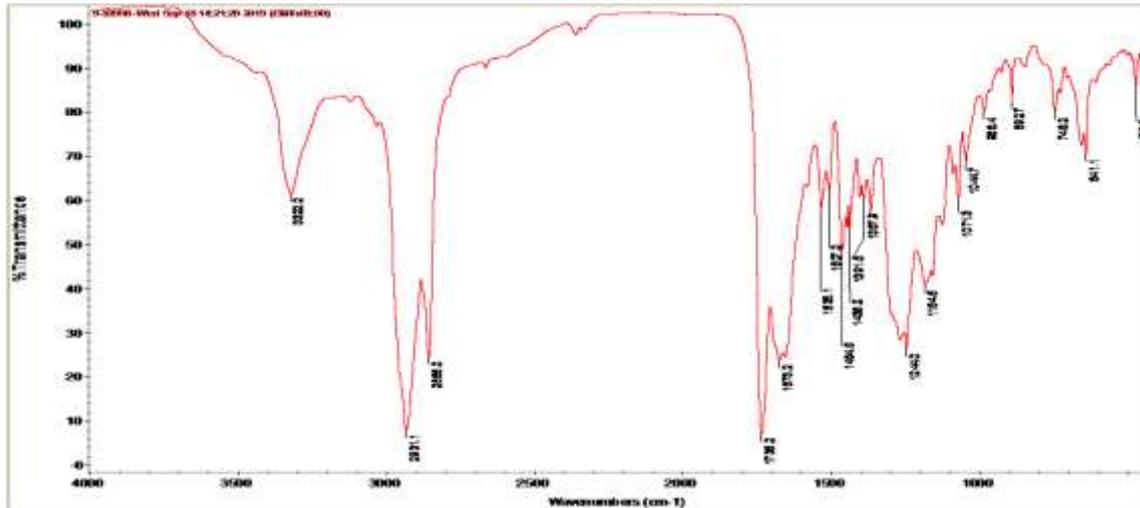
النتائج والمناقشة:

يوضح الجدول الخواص الفيزيائية للمركب BOC-L-Val-OH

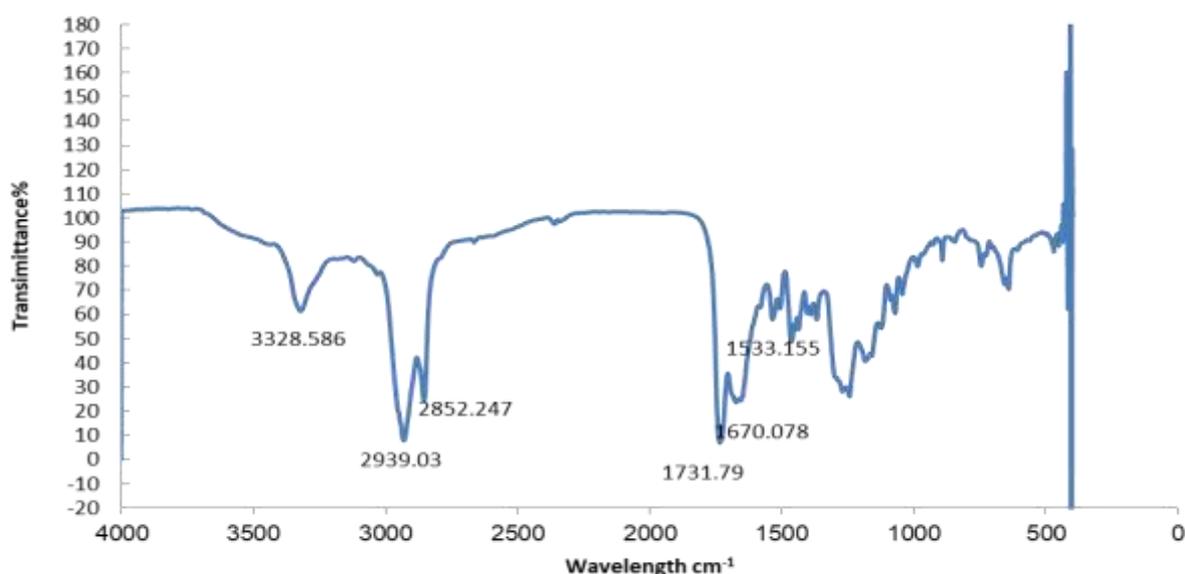
الجدول (1) الخواص الفيزيائية لحمض الفالين المحمي بزمرة ثالثي بوتوكسي الكربونيل BOC-L-Val-OH

المردود	Rf	درجة الانصهار	الوزن الجزيئي	المظهر	الصيغة الجزيئية
%92	0.62	88-87	217g.mol ⁻¹	بلورات صلبة ذات لون أبيض	C ₁₀ H ₁₉ NO ₄

يبين الشكل (4) طيف IR لـ BOC-L-Val-OH باستخدام أقراص KBr حيث تظهر القمم المميزة للزمر الوظيفية في المركب ويوضح الجدول (2) قيم امتصاص الزمر الوظيفية في المركب والتي توافقت مع القيم الطيفية المرجعية.



الشكل (4) طيف IR لمركب BOC-L-Val-OH



الشكل (5) طيف IR لمركب PEA1:1

جدول (2) تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب BOC-L-Val-OH

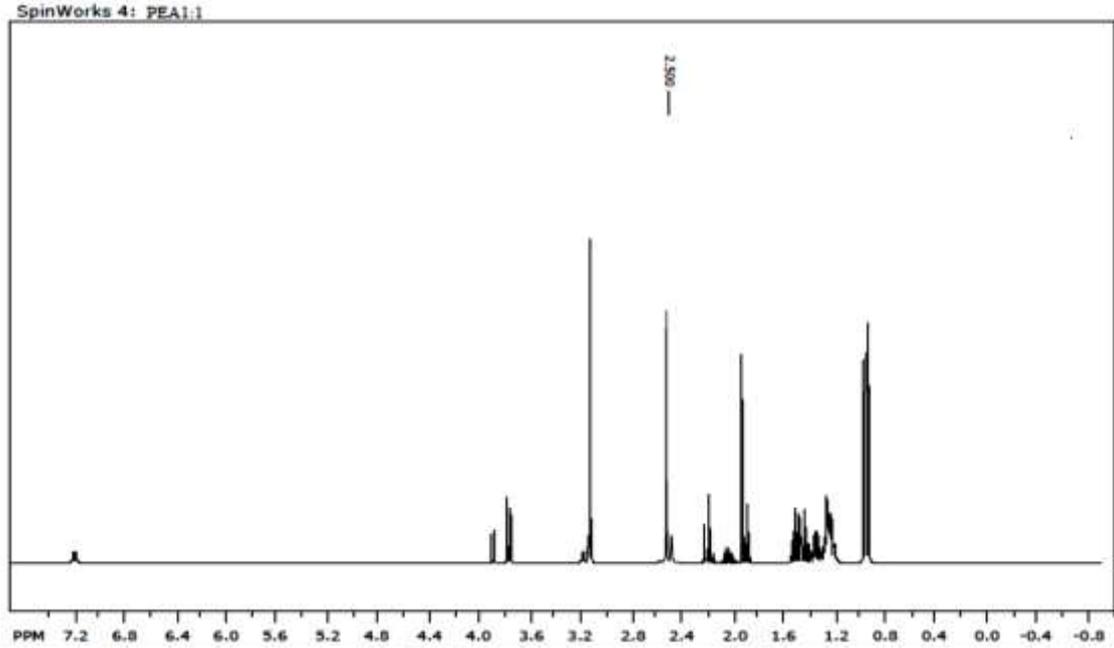
NH-C=O	C=O	OH	C _{SP} ³ -H	NH	الزمرة الوظيفية
1644	1735	2932	2855	3322	الامتصاص الموافق cm ⁻¹ BOC-L-Val-OH

أما الشكل (5) فهو طيف IR للبوليمير الناتج PEA1:1 باستخدام أفراس KBr حيث تظهر القمم المميزة للزمر الوظيفية في المركب ويوضح الجدول (3) قيم امتصاص الزمر الوظيفية في المركب والتي توافقت مع القيم الطيفية المرجعية.

جدول (3) تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب PEA1:1

N-H stretching vibration	C-H stretching vibration	C=O stretching vibration	N-H bending vibration
3328cm-1	2939cm-1	1731cm-1	1533cm-1

من خلال دراسة طيوف HNMR للبوليمير نجد أن الإشارة في المنطقة ما بين 7.12-7.23 ppm عائدة إلى ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الأزوت أما الإشارة في المنطقة ما بين 3.9-4.2 عائدة إلى ذرة الهيدروجين لمجموعة CH₂ المرتبطة مباشرة بذرة الأكسجين في مجموعة الاستير، عند نسبة تكامل الإشارتين إلى بعضهما نجد أن النسبة هي (1:1) في البوليمير الناتج كما هو واضح في الشكل (6).

الشكل (6) طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب PEA 1:1

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1. تم تحضير حمض أميني محمي بزمرة ثالثي بوتوكسي الكريونيل BOC-L-Val-OH بمردود 92%
2. تم اصطناع بوليمير جديد من البولي استر أميد يحوي على زمرة استر وزمرة أميد بنسبة 1:1

التوصيات:

- اصطناع ديولات جديدة انطلاقاً من حموض دسمة اخرى مشابهة لحمض الأولثيك
- استخدام الديولات المصنعة في اصطناع بوليميرات جديدة من خلال تكاثرها مع مركبات اخرى كالحموض الأمينية أو الأيزو سيانات.

References:

- [1] Metzger, J. O., Bornscheuer, U., Lipids as renewable resources: current state of chemical and biotechnological conversion and diversification, *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2006, 71, 13-22
- [2] Miao, S. D., Wang, P., Su, Z. G., Zhang, S. P., Vegetable-oil-based polymers as future polymeric biomaterials, *Acta Biomaterialia*. 2014, 10, 1692-1704.
- [3] Alagi, P., Hong, S. C., Vegetable oil-based polyols for sustainable polyurethanes, *Macromolecular Research*. 2015, 23, 1079-1086.
- [4] de Espinosa, L. M., Ronda, J. C., Galia, M., Cadiz, V., A new route to acrylate oils: crosslinking and properties of acrylate triglycerides from high oleic sunflower oil, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry*. 2009, 47, 1159-1167.

- [5] Montero De Espinosa, L., Ronda, J. C., Galia, M., Cadiz, V., A straightforward strategy for the efficient synthesis of acrylate and phosphine oxide-containing vegetable oils and their crosslinked materials, *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*. 2009, 47, 4051-4063.
- [6] Zieleniewska, M., Leszczynski, M. K., Kuranska, M., Prociak, A., Szczepkowski, L., Krzyowska, M., Ryszkowska, J., Preparation and characterisation of rigid polyurethane foams using a rapeseed oil-based polyol, *Industrial Crops and Products*. 2015, 74, 887-897.
- [7] Pietrzak, K., Kirpluks, M., Cabulis, U., Ryszkowska, J., Effect of the addition of tall oil-based polyols on the thermal and mechanical properties of ureaurethane elastomers, *Polymer Degradation and Stability*. 2014, 108, 201-211.
- [8] Nisreen Aldo et al. "Synthesis and determination of the structure of dual-function diols and carboxylic acids based on oleic acid" *Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Basic Sciences Series*, Volume 42. Issue (4), (2020).
- [9] Christian Wolf and Cristina N. Villalobos, Paul G. Cummings, Sonya Kennedy-Gabb, Mark A. Olsen, and Gudrun Trescher. 2005 - Elucidation of the Presence and Location of t-Boc Protecting Groups in Amines and Dipeptides Using On-Column H/D Exchange HPLC/ESI/MS. *J Am Soc Mass Spectrom*, Vol. 16, 553-564.
- [10] Azevedo, R.A. and Lea, P.J., 2011- **Amino Acids**. Vol.20, 261-279.
- [11] Rouilly, A., Rigal, L., *Agro-materials: A bibliographic review*, *Journal of Macromolecular Science-Polymer Reviews*. 2002, C42, 441-479.
- [12] William H. Brown, Chrestopher S. Foote, Brent L. Iverson and Eric V. Anslyn, 2009 - *Organic Chemistry*. 5th ed.
- [13] Torruella, G., Suga, H., Riutort, M., Peretó, J., and Ruiz-Trillo I., 2009 - *Mol. Evol* and references cited therein. Vol. 69, 240-248
- [14] Lligadas, G., Ronda, J. C., Galia, M., Cadiz, V., Plant oils as platform chemicals for polyurethane synthesis: Current state-of-the-art, *Biomacromolecules*. 2010, 11, 2825-2835.
- [15] Hojabri L, Kong XH, Narine SS. *Biomacromolecules* 2010; 11(4):911e8
- [16] W. L. F. Armarego, Christina Chai, Christina Li Lin Chai *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed 2009.