

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيديازول المُحَفَّزَّ بألكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية

اشراف : د. د. رشدي مدور ، د. محمد كيشي

اعداد : الطالبة روان عميش

المخلص

تم في هذا البحث تحضير مشتق إيثر للكيتوزان من خلال تفاعل إيترية مع مركب الميترونيديازول باستخدام محفزات ألكوكسيدات الصوديوم (بروبوكسيد، بوتوكسيد، هيبتوكسيد الصوديوم).

حيث تم تحضير حفازات أساسية من ألكوكسيدات الصوديوم بغية استخدامها كحفاز في تحضير مشتق إيترية للبولي سكاريد، علماً أن ألكوكسيدات الصوديوم ليست نيوكلوفيلات فقط بل هي أسس قوية أيضاً.

أظهرت النتائج تفوق بيوتوكسيد الصوديوم كحفاز حيث حقق أعلى مردود قدره 85% و عند زمن تفاعل 19 ساعة عند درجة حرارة 90°C .

كما تم قياس درجة الإستبدال لنواتج الأيترية من أجل تحديد الزمر المستبدلة والحصول على أعلى درجة إستبدال ، وبعد ذلك تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لنواتج الأيترية من خلال قياس درجة العكارة والكثافة لمحاليلها المائية ، كما أجري المسح الحراري التفاضلي، والتحليل الحراري الوزني حيث تبين نتيجة الدراسة أن ظهور قمة عند الدرجة 230°C عائدة إلى تفكك الرابطة الأيترية بين الكيتوزان والميترونيديازول لم تكن موجودة بالكيتوزان.

أخيراً تم تحديد بنى المركبات الناتجة باستخدام الطرائق الطيفية المناسبة (FT-IR, ¹H-NMR).

.NMR)

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيدازول المُحفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية
والحرارية

الكلمات المفتاحية: الكيتوزان، المترونيدازول، ألكوكسيدات الصوديوم، درجة الإستبدال، DSC،

.TGA

Synthesis and Characterization of Chitosan-Metronidazole Ether Derivative Using Sodium Alkoxides as Catalysts: Physical and Thermal Properties Study

Abstract

In this research, the chemical structure of chitosan as a polysaccharide containing hydroxyl and amino groups was modified by a etherification reaction. In the first stage, basic catalysts were prepared from sodium alkoxides in order to use them as catalysts in modifying the chemical structure of chitosan and obtaining an ethereal derivative of the polysaccharide, but sodium alkoxides not only nucleophiles, they are also strong bases. Chitosan was reacted with metronidazole using : (sodium propoxide, sodium butoxide, and sodium heptoxide) as the basic medium, and the highest yield was obtained with the sodium butoxide catalyst 85% in a short time 19hours at 90 °C.

The degree of substitution of the etherification products was determined in order to identify the substituted moieties and obtain the highest degree of substitution, and then some physical properties of the etherification products were determined by density of their aqueous solutions, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis The study results showed that the peak observed at 230°C, corresponding to the cleavage of the ether bond between chitosan and metronidazole, was not present in chitosan alone.

finally the structures of the resulting compounds were determined by (FT-IR, ¹H-NMR) spectroscopic methods.

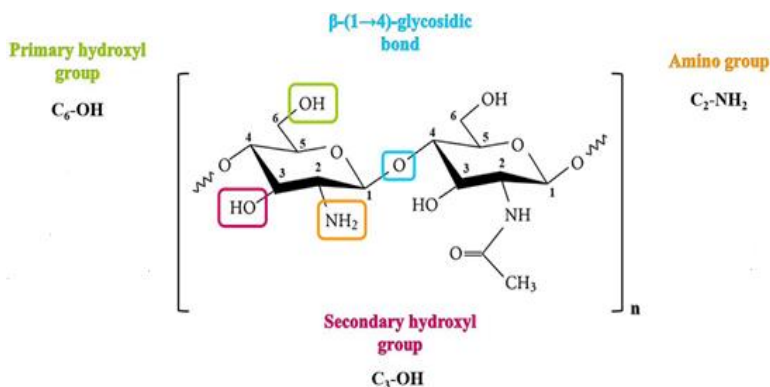
Key Words: Chitosan, metronidazole, sodium alkoxides, degree of substitution.

1. المقدمة (Introduction):

يُعد الكيتوزان (**Chitosan**) من المركبات الحيوية ذات الأهمية الكبيرة نظراً لخصائصه الفريدة مما جعله محط اهتمام الباحثون في مجالات تطبيقية متعددة [1]، حيث يُعتبر ثاني أكثر البوليميرات وفرة في الطبيعة بعد السيللوز [2]، ويشق طبيعياً من الكيتين (**Chitin**) [3] الذي يتواجد أساساً في الهياكل الخارجية للقشريات البحرية مثل الجمبري وسرطان البحر، وجدران الخلايا الفطرية [4].

يتميز الكيتوزان بخصائصه الحيوية الفريدة، بما في ذلك كونه غير سام [5]، ومتوافقاً حيوياً [6]، وقابل للتحلل البيولوجي [7][8]، ويمتاز بنشاطه المضاد للميكروبات [9]، مما يجعله مادة ذات أهمية كبيرة، إلا أن قابليته المحدودة للذوبان في الماء وقدرته الامتزاجية غير المحسنة، مما يحد من كفاءته العملية في العديد من التطبيقات الطبية والصيدلانية والصناعية.

يحتوي الكيتوزان على زمرتين هيدروكسيليتين "أولية على ذرة الكربون C6 وثنائية" على ذرة الكربون C3 قادرتين على تشكيل العديد من الروابط الهيدروجينية بين السلاسل البوليميرية (انظر الشكل (1))، كما يحتوي على زمرة أمينية على ذرة الكربون C2 [10].



الشكل (1): الصيغة الكيميائية للكيتوزان

توجّهت معظم الأبحاث نحو تعديل الكيتوزان كيميائيًا لإنتاج مشتقات جديدة ذات خصائص مُعدّلة، من بين هذه التعديلات برزت تفاعلات الأيترة كوسيلة فعالة لتحسين الذوبانية والنشاط الحيوي للكيتوزان. ومن هنا تركز هذا البحث اصطناع مشتق جديد للكيتوزان من خلال تفاعل الكيتوزان مع مركب دوائي (المترونيدازول) عبر تفاعل الأيترة.

تتمكّن أهمية تفاعلات التعديل الكيميائية للكيتوزان في إمكانية الحصول على مشتقاته وفق تفاعلات مباشرة، تعطي مشتقاته مواصفات فيزيائية وكيميائية مختلفة عن البوليمر الأصلي، التي تجعل استخدام مشتقاته من الأمور الهامة، لدرجة أن العديد من مشتقات الكيتوزان قد تم تطويرها لتحسين قابليتها للذوبان، مثل كربوكسي ميثيل كيتوزان [11]، و الكيتوزان الرباعي الأمونيوم [12]، و هيدروكسي بروبيل كيتوزان [13]، وغيرها

يتميز الكيتوزان ومشتقاته بتطبيقات هامة في العديد من المجالات، مثل التمام الجروح [14]، توصيل الأدوية [15]، علاج السمّة [16]، هندسة أنسجة العظام [17]، مضادات الأكسدة [18]، مضادات الفطريات [19]، الطب التجديدي [20]، والمواد المساعدة المخاطية [21].

لذا تم إجراء العديد من تفاعلات التعديل الكيميائية على بنية الكيتوزان الهيكلية، وكان الهدف من هذه التفاعلات استخدام الكيتوزان ومشتقاته في مجالات صناعية متنوعة: (مستحضرات دوائية، مستحضرات تجميل، استخدامات طبية، غذائية، نسيجية، زراعية... إلخ) يُعد تفاعل أيترة الزمر الهيدروكسيلية في البولي سكاريدات (الكيتوزان) من أهم طرائق التعديل، لسهولة إجراء مقارنة مع الطرائق الأخرى من جهة، ولتمتع المركبات الناتجة عن تفاعل الأيترة بخصائص مرغوبة من جهة أخرى، مثل الذوبانية والنشاط البيولوجي، ويتم التفاعل عادة باستخدام حفازات أساسية.

2. هدف البحث وأهميته (Research Aim and Importance):

نظراً لما يتمتع به الكيتوزان ومشتقاته من أهمية كبيرة في العديد من المجالات، لذلك يهدف هذا البحث إلى:

(1) اصطناع مشتق إيثري للكيتوزان وذلك بتعديل بنيته الكيميائية باستخدام الميترونيدازول وفق شروط مناسبة للحصول على ناتج بمردود جيد ودراسة خصائصه الفيزيائية المختلفة

(2) تحديد هوية الناتج باستخدام المطيافيات المناسبة لتحقيق أعلى درجة استبدال للناتج المُحضر.

3. الجزء العملي (Experimental Section):

3-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- ❖ جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني نموذج 400MHz من إنتاج شركة Bruker السويسرية (هيئة الطاقة الذرية - دمشق).
- ❖ جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء نموذج FT-IR-4100 من إنتاج شركة Jasco اليابانية.
- ❖ جهاز تحليل حراري تفاضلي (Differential Scanning Calorimetry) يحمل الرمز DSC131 من شركة (SETARAM) صنع فرنسا (هيئة الطاقة الذرية-دمشق).
- ❖ جهاز تحليل الحراري الوزني Thermogravimetry Analyser يحمل الرمز TG 50 من شركة (Mettler Toledo) ، صنع سويسرا (هيئة الطاقة الذرية-دمشق).
- ❖ فرن تجفيف نوع .memert.
- ❖ جهاز قياس عكارة نوع Martini instruments Mi 415 .
- ❖ ميزان تحليلي حساس بدقة تصل إلى (0.0001gr).
- ❖ ميزان حرارة لمراقبة درجة حرارة التفاعل.
- ❖ سخّانة مُزودة بمحرك مغناطيسي.
- ❖ صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطاينة بالسيليكا جل 60F254 قياس 20×20 من شركة Merck الألمانية.

3-2-المواد الكيميائية المستخدمة:

(المترونيديازول، الكيتوزان ، معدن الصوديوم، حمض كلور الماء، نظامي الهكسان،
خلات الإيتيل، ميتانول، حمض الخل الثلجي، ايتانول، بوتانول، بروبانول، هبتانول)،
علماء إن جميع المواد الكيميائية المستخدمة في هذا البحث من إنتاج شركة: PDH .

MERCK & SIGMA ALDRICH

3-3- إجراء التجارب:

3-3-1- تحضير حفازات ألكوكسيد الصوديوم المستخدمة لتفاعل الأيترة للكيبتوزان [22]:

يُضاف إلى أرلينة سعة (50ml) مزودة بسخانة ومحرك مغناطيسي (0.065 mol- 1.495g) من معدن الصوديوم بعد تقطيعه جيداً، ثم يُضاف البروبانول مع التحريك لمدة أربعة وعشرون ساعة حتى إذابة قطعة الصوديوم، ثم رُفعت درجة الحرارة حتى الوصول لدرجة غليان البروبانول (98 °C) وذلك لتبخير الفائض من البربانول، ثم وضعت العينة في المجففة حتى الجفاف التام للحصول على مادة صلبة، طُحنت بشكل جيد للحصول على بودرة.

للتأكد من أساسية الحفاز المُحضر، تم إذابة عينة صغيرة من المسحوق في ماء مقطر، ثم قياس درجة الحموضة (pH) للمحلول المائي الناتج باستخدام مقياس درجة الحموضة.

وتمت نفس العملية لتحضير حفازات ألكوكسيد الصوديوم من البوتانول والهبتانول،

مع الأخذ بعين الاعتبار رفع درجة حسب درجة الغليان لتبخير الكحول المُستخدم (117 °C) للبوتانول و(176 °C للهبتانول).

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيدازول المُحفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية

HepONa	BuONa	PrONa	الحفاز المُحضر
CH ₃ (CH ₂) ₆ ONa	CH ₃ (CH ₂) ₃ ONa	CH ₃ CH ₂ CH ₂ ONa	صيغته
% 88	% 75	% 70	المردود
أبيض	أبيض مصفر	أصفر	لون
117°C	110°C	98°C	درجة الانصهار

الجدول (1): بعض الخصائص الفيزيائية للحفازات المُحضرة

3-3-2- اصطناع مشتق إيثري للكيتوزان من خلال تفاعله مع المترونيدازول.

يُضاف إلى حوجلة مُصنفة أحادية الفتحة سعة 100 mL ومُجهزة بسخانة ومحرك مغناطيسي ومبرد عكوس وحمام زيتي (0.1 g-0.00062 mol) من الكيتوزان المُذاب في (5mL) من حمض كلور الماء الممدد بتركيز (10 %)، ثم يُضاف (0.1062g -0.00062 mol) من المترونيدازول، و(0.01g) من الحفاز القلوي المُحضر، حُرِّك مزيج التفاعل عند درجة حرارة 90°C مع مراقبة سير التفاعل بوساطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) لمتابعة انتهاء المادة الأولية باستخدام جملة جرف مكونة من (ميتانول:هكسان) (30%:70%)

بعد انتهاء التفاعل، تُرك المزيج ليبرد إلى درجة حرارة المخبر، أخيراً يتم ترشيحه وغسله عدة مرات بالميتانول ليتم التخلص من آثار المواد المتفاعلة، ثم يجفف الراسب جيداً ويتم وزنه حيث تم الحصول على أعلى مردود عند استخدام الحفاز بروبوكسيد الصوديوم بمردود 85% ودرجة إستبدال 0.3.

حيث حُسبت درجة الإستبدال لنواتج الأيترة المُحضر وفق ما يلي:

يوزن 0.05 g من الناتج ويحل في مزيج من الماء والأسيتون (25mL) بنسبة 1:1 مع التحريك لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة المخبر ، بعد ذلك يضاف 1.25mL من هيدروكسيد البوتاسيوم 1M المحضر بالإيتانول إلى المزيج السابق مع التحريك لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة المخبر ثم يُعاير فائض القلوي بمحلول من حمض كلور الماء 0.05M باستخدام مشعر الفينول فتالئين، ويُضاف فائض للمحلول مقداره 2mL من حمض كلور الماء، ويترك لمدة 24 ساعة، ثم يُعاير المُتبقّي باستخدام محلول من هيدروكسيد البوتاسيوم 0.05M .

3-3-3- تحديد بعض الخصائص الفيزيائية للمشتق الإيثري للكيتوزان المحضر

لتحديد بعض الخصائص الفيزيائية للمشتق الإيثري للكيتوزان المحضر وُضع في بيشر مزود بمحرك مغناطيسي 0.01gr من ناتج التفاعل، ثم أُضيف 10mL ماء مقطر مع التحريك عند درجة حرارة ° 30C لمدة نصف ساعة، فيتشكل محلول معلق لزج القوام، بتركيزه "0.01gr/10ml".

(a) قياس درجة العكارة Degree of Turbidity :

يُقاس باستخدام جهاز قياس العكارة، حيث وُضع 10 ml من المحلول السابق في عبوة و وُضعت في خلية قياس نظيفة ضمن الجهاز ، وُسُجّلت درجة العكارة للتركيز المُحضر .

(b) قياس الكثافة Density:

تم ذلك باستخدام مقياس الكثافة، ومن ثم طُبقت علاقة الكثافة:

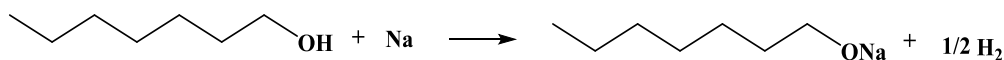
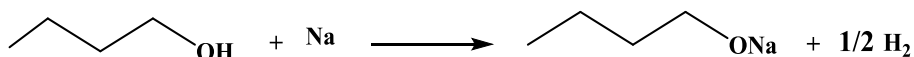
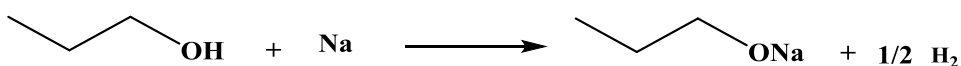
$$d=m/v$$

حيث : m : وزن المحمول (gr) ، v : حجم المحلول (mL)

المرحلة الخامسة: التوصيف الحراري للبوليمر المُحضر :

يُعد التوصيف الحراري للبوليمر (المشتق الإيتري للكيتوزان) المُحضَّر من أهم الطرائق المُستخدمة لمعرفة ثباته الحراري وإمكانية استخدامها في التطبيقات الملائمة، ومن أهم طرائق التحليل الحراري المسح الحراري التفاضلي DSC و التحليل الحراري الوزني TGA و... إلخ

4- النتائج والمناقشة:



بروبوكسيد الصوديوم



هبتوكسيد الصوديوم



بوتوكسيد الصوديوم

شكل (2): الحفازات الأساسية التي تم تحضيرها.

4-1- دراسة حفازات ألكوكسيد الصوديوم المحضرة:

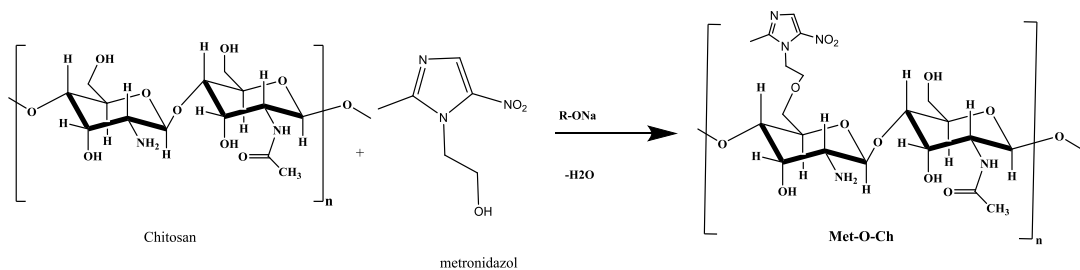
تبيين من خلال تحضير حفازات ألكوكسيد الصوديوم مايلي:

- يؤدي زيادة طول السلسلة الهيدر وكربونية للحفاز (من PrONa القصيرة للسلسلة إلى HepONa الأطول) إلى ارتفاع درجة الانصهار (98 من إلى 117°C)، يشير هذا إلى زيادة قوى التجاذب بين الجزيئات (قوى فان دير فالس) في البلورة، مما يعكس بنية أكثر تنظيماً واستقراراً للحفاز في حالته الصلبة.
- المردود الأعلى للحفاز ذو السلسلة الأطول (88% مقابل 70% للحفاز الأقصر). يشير ذلك إلى كفاءة تحفيزية أعلى لـ HepONa مما من التفاعلات الجانبية.
- تحسن في لون المنتج النهائي (من أصفر إلى أبيض ناصع) مع استخدام الحفازات ذات السلاسل الأطول. يعكس نقاوة وتركيب الحفاز المُحضر .

4-2- دراسة تعديل بنية الكيتوزان من خلال تفاعله المترونيدازول:

تم اصطناع المشتق الايتري للكيتوزان من خلال تفاعله مع مركب دوائي (المترونيدازول)

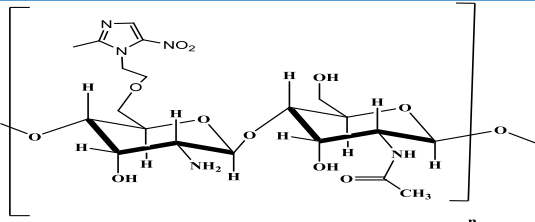
وفق التفاعل التالي:



تم حساب درجة الاستبدال (DS) (انظر الجدول (2)) للمشتق الإيثري المحضر وفقاً للعلاقة المرجعية التالية : [23]

$$DS = \frac{nkOH.Mr(RU)}{m_s - Mr(RCO).nKOH}$$

- حيث n KOH : عدد المولات الكمي من القلوي المستهلك في تفاعل الإيثر.
 - $Mr(RU)$: الكتلة الجزيئية للوحدة البنائية للبوليمر الداخل في تفاعل الإستبدال.
 - m_s : وزن العينة، $Mr(RCO)$: الوزن الجزيئي للمجموعات الإيثرية الداخلة.
- الجدول (2): تأثير نوع الحفاز القلوي على درجة الاستبدال والمردود وزمن التفاعل .

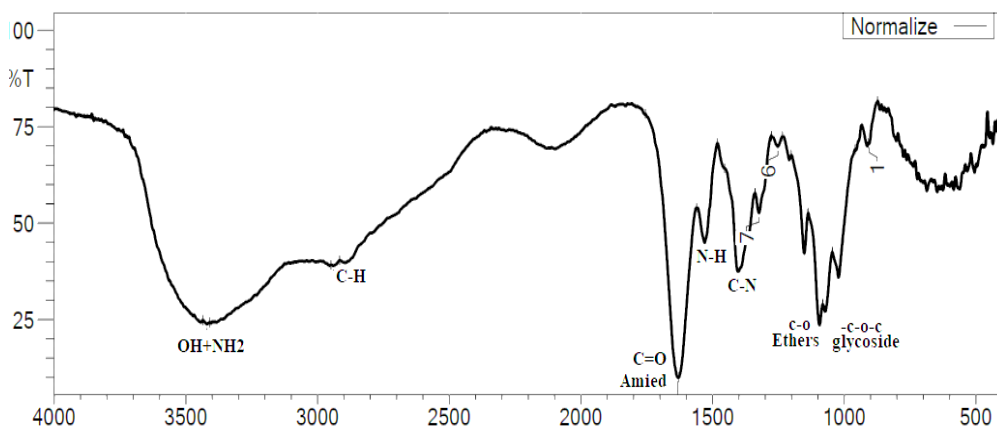
			
هبتوكسيد الصوديوم	بوتوكسيد الصوديوم	بروبوكسيد الصوديوم	نوع الحفاز
0.2	0.3	0.1	درجة الاستبدال
72%	85%	62%	المردود
22h	19h	20h	زمن التفاعل

بناءً على النتائج في الجدول (2)، يُعتبر بوتوكسيد الصوديوم الحفاز الأمثل حيث أعطى أفضل مردود (85%) وأعلى درجة استبدال (0.3). كما تبين أن كفاءة الحفاز تعتمد على النظام التفاعلي حسب نوع الغول المُستخدم، حيث أن بوتوكسيد الصوديوم يُظهر نشاطاً تفاعلياً عالياً

مع المترونيديازول، مما يزيد المردود، بينما مع المنتول في دراسة السابقة [24] كان بروبوكسيد الصوديوم هو الأفضل.

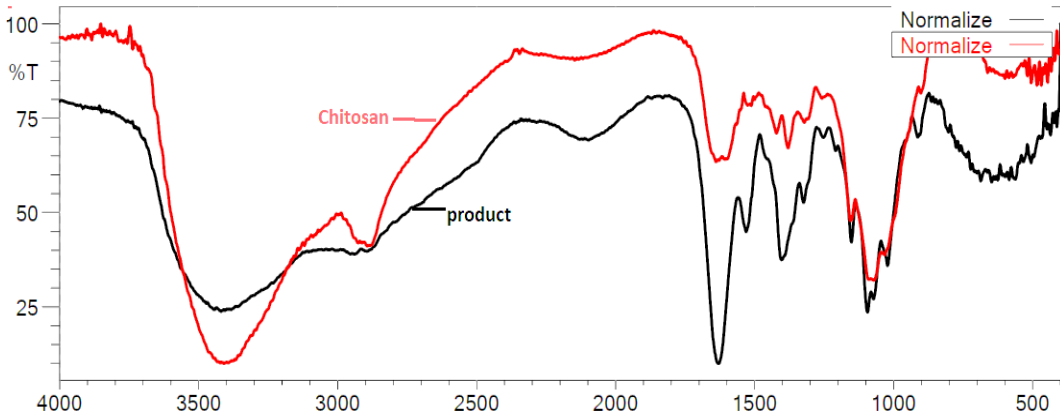
حُدثت بنية المركب الناتج باستخدام كل من مطيافية الطنينين النووي المغناطيسي البروتوني و مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

تُظهر مقارنة الأطياف تحت الحمراء بين المشتق الإيثري (Met-O-Ch) للكيتوزان (الشكل (3)) والكيتوزان (الشكل (4)) وفق الجدول (3) تغيرات طيفية واضحة تؤكد نجاح عملية تحضير المشتق الإيثري للكيتوزان.



شكل (3): طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتق الإيثري (Met-O-Ch)

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيديازول-المُحفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية



شكل (4) : مطابقة طيفيا لأشعة تحت الحمراء لـ (Met-O-Ch) و الكيتوزان

جدول (3): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب المُحضر (المترونيديازول مع الكيتوزان).

$\bar{\nu}(\text{Cm}^{-1})$	
Com	
p.	
O-H, NH ₂ (Stretch)	C _{sp} ³ H (Stretch)
C=O Ami de	NH ₂ (Bend)
C-N	-CH ₂ (Bend)
Glyco side Bond	C-O ethers
C-OH	

Chito san	3392	2920 - 2893	1650	1600	-	1421	1153	-	1089
Met- O-Ch	3419	2939	1635	1531	1417	-	1151	1093	1072

تُظهر مقارنة طيفي الأشعة تحت الحمراء للكينوزان والمشتق المحضر (Met-O-Ch) تغيرات واضحة تؤكد نجاح عملية تحضير المشتق الإيثري للكينوزان أهمها:

1. اختفاء قمة N-H عند 1600Cm^{-1} وظهور قمة جديدة للإيثر (C-O-C) عند 1093Cm^{-1} وهو الدليل الرئيسي على تكوين الرابطة الإيثرية.

2. انزياح قمة O-H/N-H إلى 3419Cm^{-1} يدل على مشاركة هذه المجموعات في التفاعل.

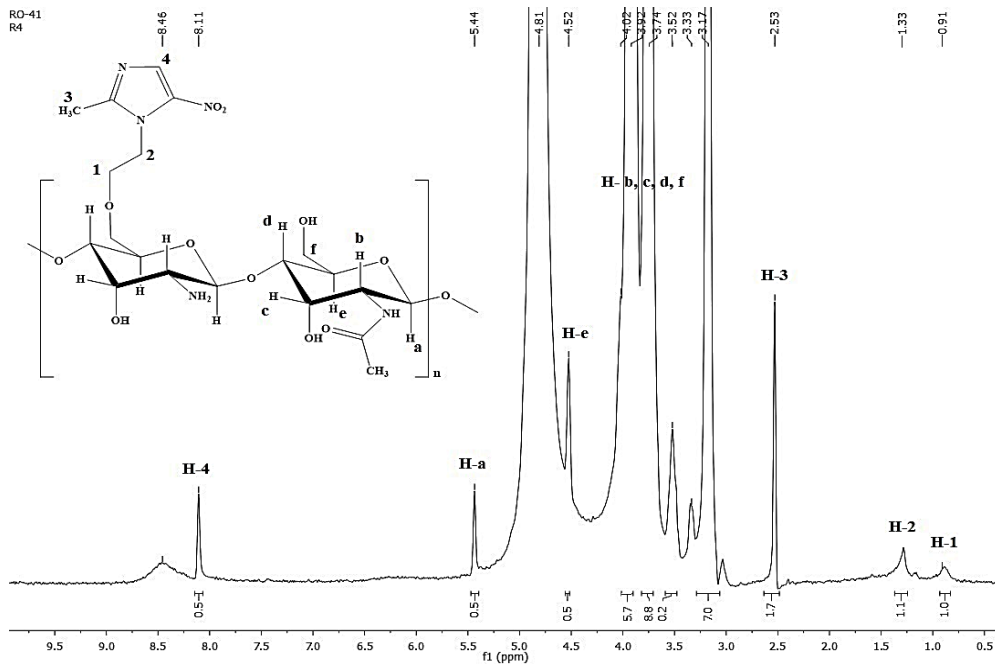
3. ظهور قمة C-N عند 1417Cm^{-1} تؤكد دمج حلقة الميترونيديازول في البنية.

جميع هذه التغيرات تؤكد نجاح تحضير المشتق الإيثري للكينوزان-ميترونيديازول.

يبين كل الشكل (5) طيف الطنين النووي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر المحضر،

والجدول (4) قيم الانزياحات البروتونية في بنية البوليمر المحضر. للتأكد من حصول الإرتباط .

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيديازول المُحَفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية



الشكل (5): طيف $^1\text{H-NMR}$ للبوليمر المُحَفَّر (Met-O-Ch)

الجدول (4): تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني لـ (Met-O-Ch)

نوع ذرة الهيدروجين	$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{ppm})$	NO.
أليفاتية	0.91(2H, m)	H-1
أليفاتية	2.53(2H, m)	H-2
أليفاتية	1.33(3H, s)	H-3

أليفاتية	8.11(1H, s)	H -4
سكرية	3.33-4.02(5H, m)	H -b,c,d,f
سكرية	4.52(1H, s)	H - e
سكرية	5.44(1H, s)	H - a

تُظهر نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني أدلة على نجاح تحضير المشتق الإيثري، أهمها:

١. إشارة بروتون الإيثر الجديد عند 5.44ppm وهو الدليل المباشر على تكوين الرابطة الإيثرية (C-O-C).

٢. إشارة البروتون الهيتروأروماتي (بروتون مرتبط بحلقة عطرية غير متجانسة) عند 8.11ppm يؤكد وجود حلقة الإيميدازول من الميترونيدازول في البنية.

٣- تثبت الإشارات الأليفاتية بين 0.91ppm و 2.53ppm وجود السلسلة الجانبية للميترونيدازول.

جميع هذه النتائج تؤكد نجاح الاصطناع وتشكل المشتق الإيثري بين الكيتوزان والميترونيدازول.

4-3- دراسة الخصائص الفيزيائية للمشتق الإيثري المُحضّر (الكيتوزان مع الميترونيدازول):

4-3-1- تحديد الكثافة ودرجة العكارة:

تم تحضير محلول من ناتج التفاعل السابق بتركيز 0.01gr/10ml ثم تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية كقياس درجة الكثافة من خلال تحديد وزن حجم مُحدد بدقة من المحلول السابق، تحديد درجة العكارة باستخدام جهاز قياس العكارة، حيث يوضح الجدول (5) اقيم هذه الخصائص الفيزيائية المُقاسة.

الجدول (5): نتائج الخصائص الفيزيائية لمشتقات الكيتوزان الإيثرية المحضرة باستخدام محفزات مختلفة

الخاصة الفيزيائية	الكيتوزان	المترونيدازول (بروبوكسيد الصوديوم)	المترونيدازول (بوتوكسيد الصوديوم)	المترونيدازول (هبتوكسيد الصوديوم)
الكثافة (gr/ml)	1.3413	1.3124	1.3067	1.2954
درجة العكارة (NTU)	176	72	62	65

يُلاحظ من قيم الجدول السابق أن قيم كثافة المحاليل المُحضرة للمشتقات أقل من قيم كثافة المحلول المُحضر للكيتوزان كمادة أولية ويعمل ذلك لاستبدال مجموعات وظيفية صغيرة بكتلة جزيئية أكبر، وتقليل الروابط الهيدروجينية بين السلاسل البوليمرية، وزيادة الحجم الجزيئي دون زيادة كتلة متناسبة هذا يؤدي إلى بنية أقل كثافة في المشتقات المحضرة. بينما يعود انخفاض العكارة إلى تحسن استقرار المادة في المحلول المائي، وتقليل كتل الجسيمات البوليمرية، وتشكل محلول أكثر تجانساً.

4-3-2- دراسة بعض الخصائص الحرارية للبوليمر المُحضر :

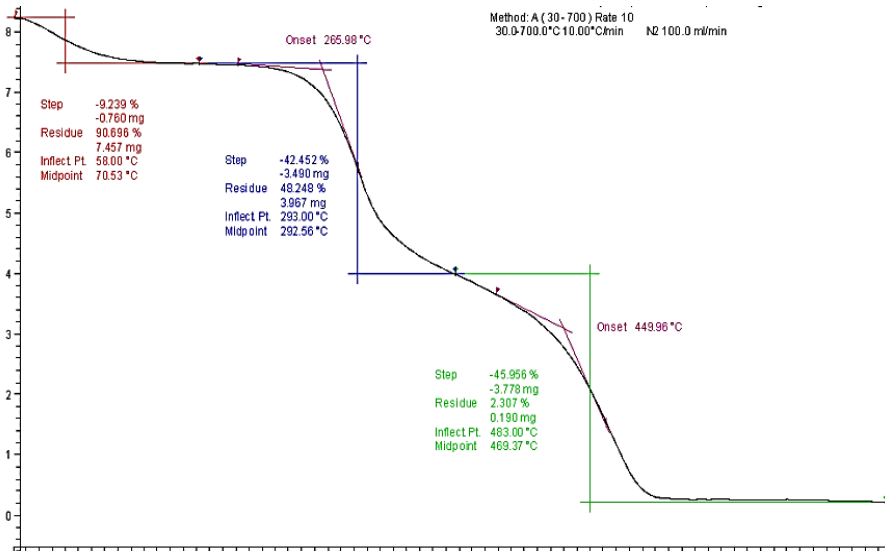
(1) التحليل الحراري الوزني:

تم تسجيل منحنيات التحليل الحراري الوزني TGA للبوليمر المُحضر باستخدام جهاز التحليل الحراري الوزني وفق شروط القياس التالية :

1. كتلة عينة تتراوح بين (4-8) mg
2. المجال الحراري تتراوح بين (30-600 °C)
3. سرعة مسح حراري (min/10 °C)

حيث تم باستخدام منحنيات التحليل الحراري الوزني TGA للمشتق المُحضّر تعين لتحديد ثباته الحراري ومقارنتها مع المادة الأولية.

يُبين الشكل (6) منحنيات التحليل الحراري الوزني للكيتوزان و للمشتق المُحضّر، حيث يظهر في هذا المنحني ثلاث مراحل لخسارة في الوزن.



شكل (6): التحليل الحراري الوزني للكيتوزان

يظهر الشكل (6) (منحني TGA للكيتوزان) ، ثلاث مراحل لخسارة الوزن الناتجة عن

التسخين:

المرحلة الأولى : عند الدرجة 70.53°C ،حيث يوافق خسارة في وزن العينة قدره 9.24%

ويعود لوجود الرطوبة في العينة لفقدان الرطوبة الممتزة على العينة.

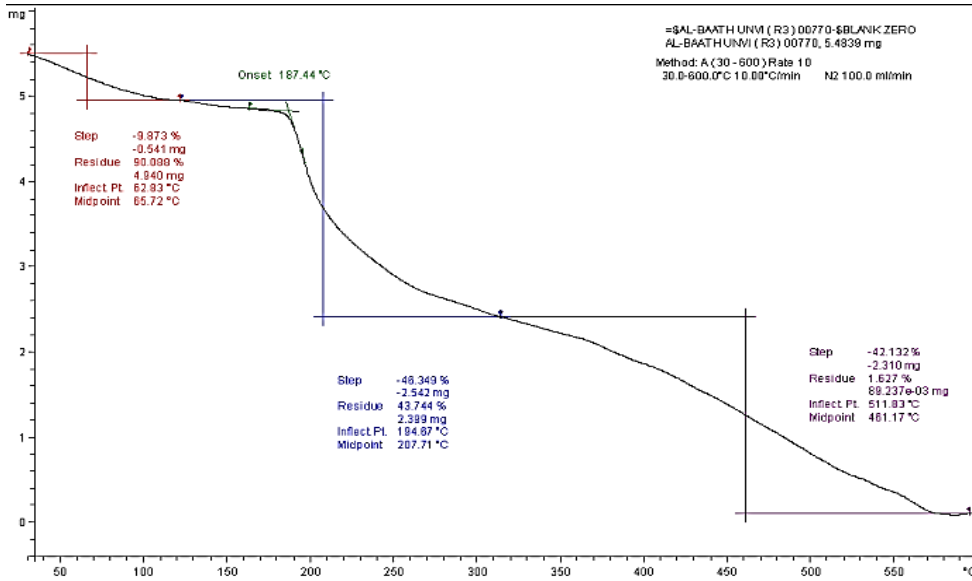
المرحلة الثانية: عند الدرجة 292.56°C حيث يوافق خسارة كبيرة في وزن العينة قدرها

42.45 % ويعود هذا المجال لتفكك الكيتوزان نتيجة الحرارة .

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيدازول المُحَفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية

المرحلة الثالثة: فوق درجة حرارة 300 °C حيث توافق هذه الدرجة تفحم المركب

واحتراقه، وبالتالي خسارة ماتبقى من وزن البوليمير .



شكل (7): التحليل الحراري الوزني للمشتق المُحَضَّر Met-O-Ch

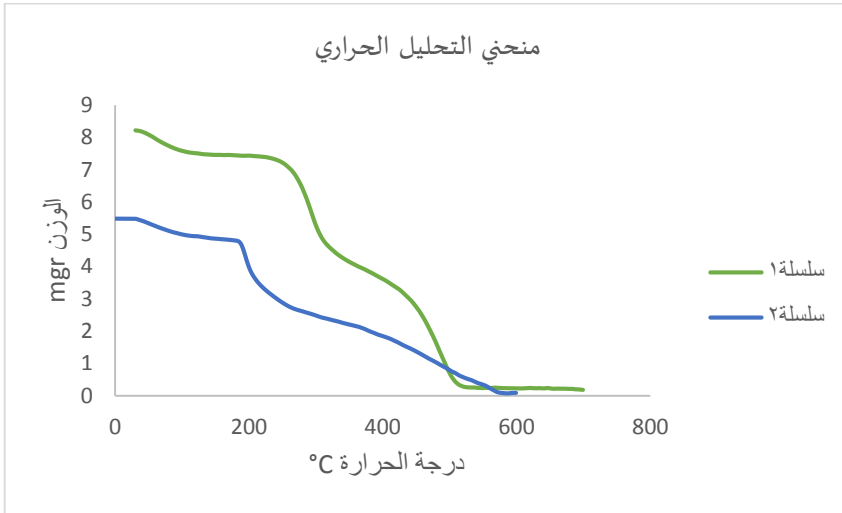
أيضاً يظهر الشكل (7) (منحني TGA للمشتق الإيتري للكيتوزان) ثلاث مراحل لخسارة الوزن الناتجة عن التسخين:

المرحلة الأولى: عند الدرجة 65.72 °C حيث يوافق خسارة في وزن العينة قدرها 9.873 ويعود لوجود الرطوبة في العينة .

أما المجال المرحلة الثانية: عند الدرجة 207.71 °C حيث يوافق خسارة كبيرة في وزن العينة قدرها 46.349 ويعود لتفكك المشتق الإيتري للكيتوزان نتيجة الحرارة .

المرحلة الثالثة : فوق درجة حرارة 300°C حيث يوافق هذه الدرجة تفحم المركب واحتراقه وبالتالي خسارة ماتبقى من وزن البوليمير .

وبين الشكل (8) التالي تراكب التحليل الحراري الوزني للكيوتوزان والمشتق المحض:



شكل (8): تراكب التحليل الحراري الوزني للكيوتوزان والمشتق المحض

يُلاحظ من الشكل (8) السابق لمايلي :

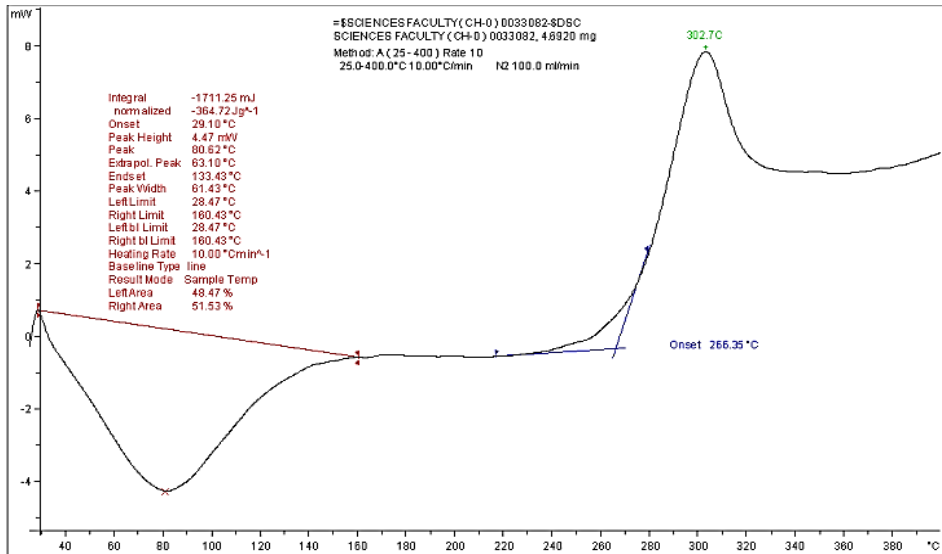
1. انخفاض في درجة تفكك المشتق المحض مقارنة بالكيوتوزان مما يدل على سهولة تحلله .
2. الزيادة في نسبة فقدان الوزن للمشتق المحض مقارنة بالكيوتوزان (انظر الجدول (6))، بسبب انخفاض عدد الروابط الهيدروجينية بين السلاسل البوليميرية، وتغير البنية الجزيئية بعد عملية الإيترة

الجدول (6) : مقارنة الخواص الحرارية للكيتوزان والمشتق المحضر

البوليمير	درجة حرارة بدء التفكك (°C)	مقدار الخسارة %
Chitosan	292(56°C)	42.45(%)
Ch Met -O-	207.71(°C)	46.349(%)

(2) المسح الحراري التفاضلي:

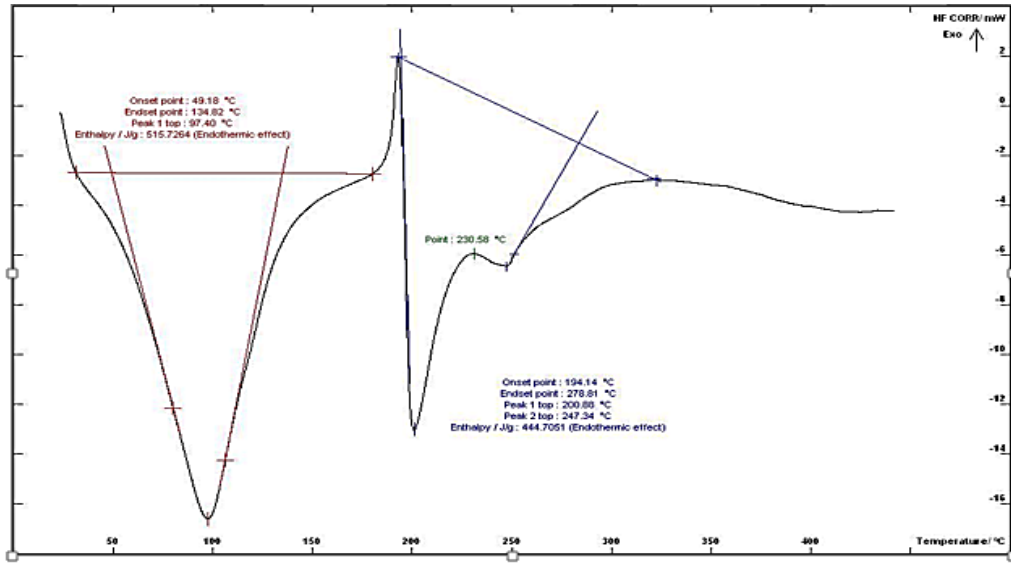
تم تسجيل منحنى المسح الحراري التفاضلي DSC لكل من الكيتوزان الشكل (9) و البوليمير المُحضر الشكل (10) باستخدام جهاز المسح الحراري الوزني .



شكل (9): المسح الحراري التفاضلي للكيوتوزان

يُلاحظ من شكل (9) قمة عند الدرجة 80.62 °C تعود إلى التخلص من الرطوبة الموجودة داخل الممتزة في العينة، كما يُلاحظ تظهر قمة أخرى عند الدرجة 302.7 °C عائدة إلى تفحم البوليمير (الكيوتوزان) .

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيديازول المُحَفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية

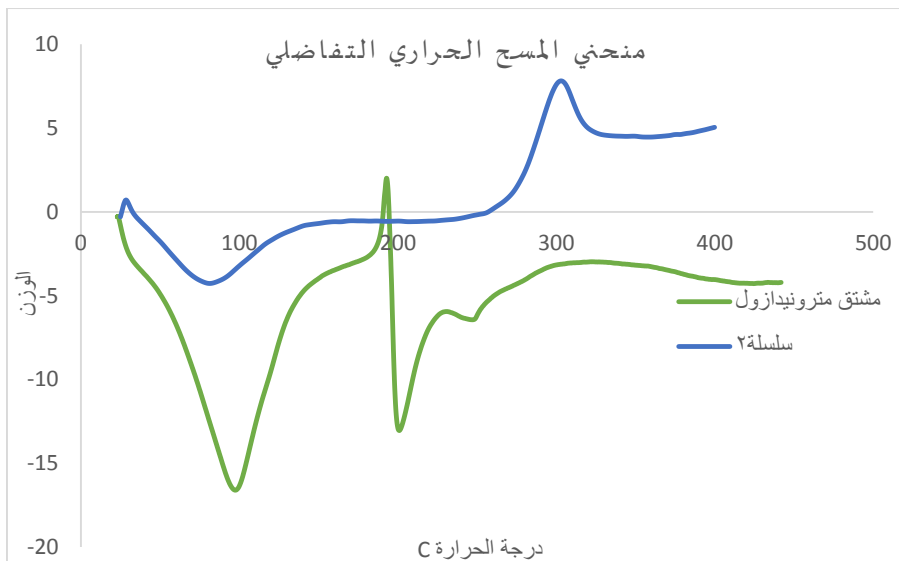


شكل (10): المسح الحراري التفاضلي للمركب المُحَضَّر .

يُلاحظ من شكل (10) قمة الأولى عند الدرجة $97.40\text{ }^{\circ}\text{C}$ عائدة إلى فقدان الرطوبة الممتزة في العينة، كما يُلاحظ قمة ثانية عند الدرجة $230\text{ }^{\circ}\text{C}$ عائدة إلى تفكك الرابطة الأثيرية بين الكيتوزان والميترونيديازول وقمة ثالثة عند الدرجة $247.34\text{ }^{\circ}\text{C}$ عائدة لبدء تفحم البوليمير (المشتق المُحَضَّر).

يبين الشكل (11) التالي تراكب تراكب المسح الحراري التفاضلي للمركب المُحَضَّر والكيتوزان

:



شكل (11): تراكب المسح الحراري التفاضلي للمركب المُحضر والكيٲوزان .

يُلاحظ من شكل (11) ظهور قمة جديدة عند الدرجة 230°C في المشتق المحضر، عائدة إلى تفكك الرابطة الأيترية بين الكيتوزان والمٲرونيدازول لم تكن موجودة بالكيتوزان ، كما يُلاحظ انخفاض درجة الحرارة بدء التفتح للمشتق المُحضر مقارنة مع الكيتوزان بمقدار 55.36°C ويُعلل ذلك لإنخفاض عدد الروابط الهيدروجينية بين السلاسل البوليميرية بعد عملية الأيترة .

5- الإستنتاجات :

- تم اصٲناع مشتق ايتري للكيتوزان وذلك من خلال تفاعل مركب دوائي (المٲرونيدازول) مع الكيتوزان ، وتم تأكيد بنيته باستخدام الطرائق الطيفية المناسبة.
- تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية "درجة العكارة، الكثافة"المحاليل المائية للمركب المُحضر ومقارنته مع المحلول المائي المحمض للكيتوزان .

تحضير مشتق إيثر الكيتوزان-ميترونيدازول المُحفَّز بالكوكسيدات الصوديوم ودراسة خواصه الفيزيائية والحرارية

- تم دراسة حفازات أساسية مختلفة لتحديد أعلى درجة استبدال للمشتق المُحضر حيث تبين نتيجة الدراسة أن أعلى درجة استبدال للزمرة الوظيفية في السلسلة البوليميرية للكيتوزان كانت عند استخدام بوتوكسيد الصوديوم .
- تم دراسة التوصيف الحراري من خلال إجراء المسح الحراري التفاضلي والتحليل الحراري الوزني للمشتق المُحضر ومقارنته مع الكيتوزان حيث تبين نتيجة الدراسة أن ظهور قمة عند الدرجة 230°C عائدة إلى تفكك الرابطة الأيترية بين الكيتوزان والميترونيدازول لم تكن موجودة بالكيتوزان ، كما يُلاحظ انخفاض درجة الحرارة بدء التخمق للمشتق المُحضر مقارنة مع الكيتوزان بمقدار 55.36°C - ويعلل ذلك لإنخفاض الروابط الهيدروجينية بين السلاسل البوليميرية .
- نوصي بدراسة مشتقات بوليميرية سكرية أخرى كونها غير سامة وقابلة للتحلل الحيوي.
- نوصي بدراسة أحوال لمركبات دوائية أخرى في تحضير مشتقات أخرى للكيتوزان باستخدام الشروط التي تم التوصل إليها في دراستنا .

6-المراجع :

- [1]Aranaz I, Alcántara AR, Civera MC, Arias C, Elorza B, Heras Caballero A, Acosta N. Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers*. 2021 Sep 24;13(19):3256.
- [2] Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in polymer science*. 2006 Jul 1;31(7):603-32.
- [3] Reshad RA, Jishan TA, Chowdhury NN. Chitosan and its broad applications: A brief review. Available at SSRN 3842055. 2021 May 8.
- [4] Izadi H, Asadi H, Bemani M. Chitin: a comparison between its main sources. *Frontiers in Materials*. 2025 Mar 4;12:1537067.
- [5] Zoe LH, David SR, Rajabalaya R. Chitosan nanoparticle toxicity: A comprehensive literature review of in vivo and in vitro assessments for medical applications. *Toxicology Reports*. 2023 Dec 1;11:83-106.
- [6] Chicea D, Nicolae-Maranciuc A. A review of chitosan-based materials for biomedical, food, and water treatment applications. *Materials*. 2024 Nov 25;17(23):5770.
- [7] Edo GI, Yousif E, Al-Mashhadani MH. Chitosan: An overview of biological activities, derivatives, properties, and current advancements in biomedical applications. *Carbohydrate Research*. 2024 Aug 1;542:109199.
- [8]Yarahmadi A, Dousti B, Karami-Khorramabadi M, Afkhami H. Materials based on biodegradable polymers chitosan/gelatin: a review of potential applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024 Aug 2;12:1397668.
- [9] El-Araby A, Janati W, Ullah R, Ercisli S, Errachidi F. Chitosan, chitosan derivatives, and chitosan-based nanocomposites: eco-

friendly materials for advanced applications (a review). *Frontiers in Chemistry*. 2024 Jan 4;11:1327426.

- [10] Fatma youcefi, Effet bio préservateur du chitosane à des substances proteique antimicrobiennes dans le cas des produits marins , l'obtention du titre de Docteur en sciences , de l'université de Mostaganem (2015).
- [11] Shariatinia Z. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *International journal of biological macromolecules*. 2018 Dec 1;120:1406-19.
- [12] Wei L, Li Q, Tan W, Dong F, Luan F, Guo Z. Synthesis, characterization, and the antioxidant activity of double quaternized chitosan derivatives. *Molecules*. 2017 Mar 22;22(3):501.
- [13] Fan L, Zou S, Ge H, Xiao Y, Wen H, Feng H, Liu M, Nie M. Preparation and characterization of hydroxypropyl chitosan modified with collagen peptide. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016 Dec 1;93:636-43.
- [14] Ahmed S, Ikram S. Chitosan based scaffolds and their applications in wound healing. *Achievements in the life sciences*. 2016 Jun 1;10(1):27-37.
- [15] Ahmed TA, Aljaeid BM. Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery. *Drug design, development and therapy*. 2016 Jan 28:483-507.

- [16] Cheung RC, Ng TB, Wong JH, Chan WY. Chitosan: an update on potential biomedical and pharmaceutical applications. *Marine drugs*. 2015 Aug 14;13(8):5156-86.
- [17] LogithKumar R, KeshavNarayan A, Dhivya S, Chawla A, Saravanan S, Selvamurugan N. A review of chitosan and its derivatives in bone tissue engineering. *Carbohydrate polymers*. 2016 Oct 20;151:172-88.
- [18] Li Q, Zhang C, Tan W, Gu G, Guo Z. Novel amino-pyridine functionalized chitosan quaternary ammonium derivatives: Design, synthesis, and antioxidant activity. *Molecules*. 2017 Jan 18;22(1):156.
- [19] Wei L, Li Q, Chen Y, Zhang J, Mi Y, Dong F, Lei C, Guo Z. Enhanced antioxidant and antifungal activity of chitosan derivatives bearing 6-O-imidazole-based quaternary ammonium salts. *Carbohydrate polymers*. 2019 Feb 15;206:493-503.
- [20] Shi C, Zhu Y, Ran X, Wang M, Su Y, Cheng T. Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine. *Journal of Surgical research*. 2006 Jun 15;133(2):185-92.
- [21] Xia Y, Fan Q, Hao D, Wu J, Ma G, Su Z. Chitosan-based mucosal adjuvants: Sunrise on the ocean. *Vaccine*. 2015 Nov 4;33(44):5997-6010.
- [22] Chandran K, Nithya R, Sankaran K, Gopalan A, Ganesan V. Synthesis and characterization of sodium alkoxides. *Bulletin of Materials Science*. 2006 Apr;29:173-9.
- [23] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, and W. Wagenknecht, *Systematics of Cellulose Functionalization:Section 4.1–4.1.4*, vol. 2. 1998

[24] عميش .روان ، مدور . رشدي، كيشي .محمد، (2025) تعديل بنية الكيتوزان بأثيرته
باستخدام المنتول ودراسة بعض خصائصه، مجلة بحوث جامعة حمص، المجلد -47