



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية العلوم

قسم الكيمياء

التطبيقات الصناعية والدوائية لمركبات الثيازول

البحث المقدم إلى

مجلس كلية العلوم - جامعة القادسية

جزاء لتلبية متطلبات

درجة البكالوريوس في الكيمياء

بواسطة الطالبه

سجى مهدي الشمري

يشرف عليها

د. حيدر محمد حسون

2019 A.D

1440 A.H

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ إِنْ كُنْتُمْ تُحِبُّونَ اللَّهَ  
فَاتَّبِعُونِي يُحْبِبْكُمُ اللَّهُ  
وَيَغْفِرْ لَكُمْ ذُنُوبَكُمْ  
وَاللَّهُ غَفُورٌ رَحِيمٌ

صدق الله العظيم

سُورَةُ الرَّحْمٰنِ ٥٥

Quran-HD.com

## الاهداء

دائما في كل امورك ثق **بالله** وتوكل واعلم أن **الله** سيكون معك

بفضل **الله** سبحانه وتعالى ويفضل **اهلي امي وابي** لم يتبقى سوى أيام قليلة على إختتام مسيرتي الدراسية بتخرجي وفي هذه

المناسبة اتقدم بالشكر لكل من ساندني في مسيرتي الدراسية شكرا لكل من قدم لي النصيحة شكرا لكل من أعطى لي الامل في

مواصلة مشواري وبارك لكل **اصدقائي** الغوالي هذا التخرج واتمنى

لهم كل التوفيق وفي النهاية اهدي تخرجي **لاهلي جميعا ابي**

**الغالي وامي واخوتي**

## شكر وتقدير

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية  
من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة  
مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير  
بأذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الأمة من جديد

...

وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير  
والمحبة

إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ...

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة ...

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.....

"كن عالما .. فإن لم تستطع فكن متعلما ،

فإن لم تستطع فأحب العلماء ، فإن لم تستطع فلا تبغضهم"

وأخص بالتقدير والشكر:

د. حيدر محمد حسون

## 1.1 المقدمة

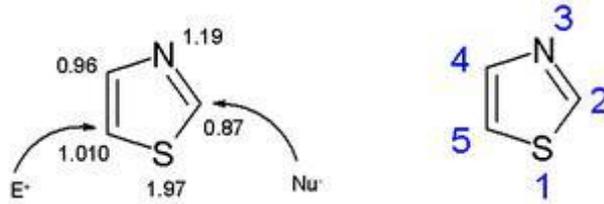
**الثيازول (Thiazole):** هو مركب حلقي غير متجانس يحتوي على كل من الكبريت والنيتروجين الثيازول نفسه هو سائل أصفر شاحب مع البيريدين - مثل الرائحة والصيغة الجزيئية ويشير مصطلح الثيازول أيضاً إلى عائلة واسعة من المشتقات. وبلا حظ أن حلقة الثيازول عنصراً من فيتامين الثيامين "B1". [1]

### خواص الثيازول

هو سائل عديم اللون أصفر أو شاحب مع رائحة كريهة. قليل الذوبان في الماء. استنشاق أو ملامسة المادة قد تهيج أو تحرق الجلد والعينين. عند الحريق قد تنتج غازات مزعجة، أكالة و / أو سامة. قد يسبب دوخة أو الأبخرة قد تسبب الاحتراق. [2]

### التركيب الجزيئي والتركيب الإلكتروني

Thiazoles أعضاء في آزولات حلقات غير متجانسة تضم imidazoles و oxazoles. ثيازول يمكن أيضا أن يعتبر مجموعة وظيفية. أكسازول والمركبات ذات الصلة، مع الكبريت يحل محلها الأكسجين. Thiazoles تشبه بنويما الإמידازول ات، مع الثيازول الكبريت يحل محله النيتروجين . [3]



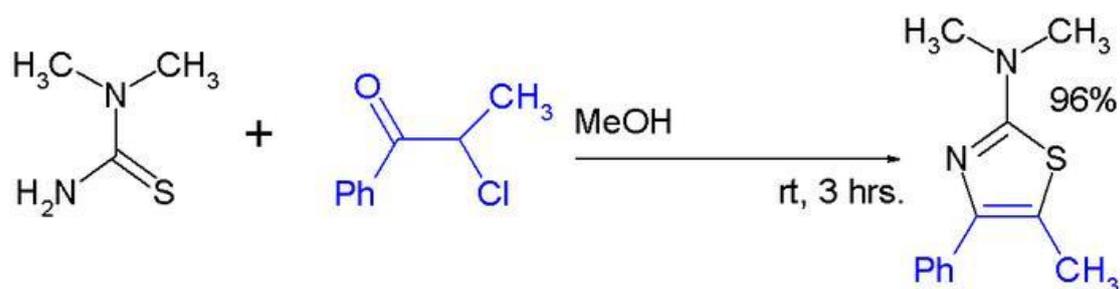
الشكل (1.1) تركيب الثيازول

## وجود املاح الثيازولات والثيازوليوم

تم العثور على الثيازولات في مجموعة متنوعة من المنتجات المتخصصة، وغالبا ما تنصهر مع مشتقات البنزين، ما تسمى البنزوثيازولات. بالإضافة إلى فيتامين B1 [4]

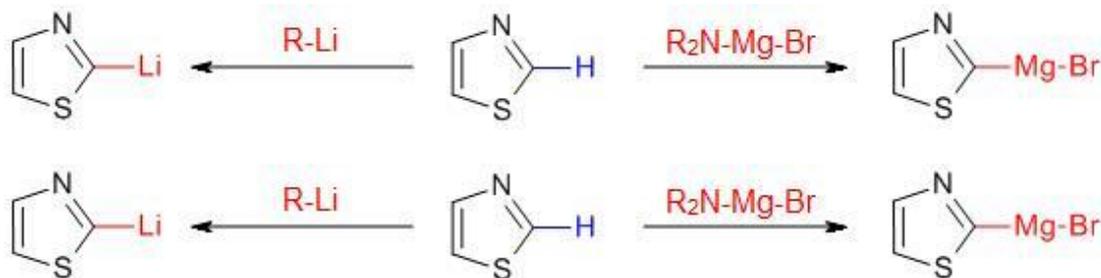
## التخليق العضوي لمركب الثيازول

توجد طرق معملية متعددة للتخليق العضوي للثيازولات. تم تحضير العديد من مركبات الثيازول [5]



## تفاعلات الثيازول

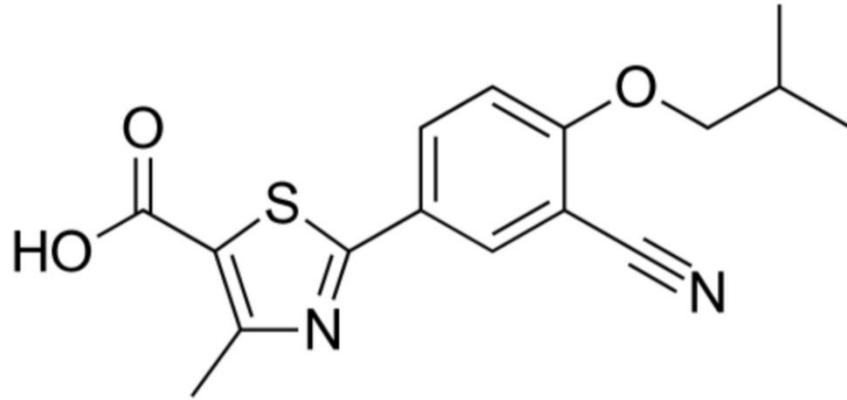
والقابلية للتفاعل من يمكن تلخيصها على النحو التالي:



## 2.1 التطبيقات الدوائية لمركبات الثيازول

1- **فيوكسوستات** هو دواء يثبط أوكسيداز الزانثين، وبذلك يقلل إنتاج حمض اليوريك في الجسم، ويستخدم لعلاج النقرس المزمن وفرط حمض يوريك الدم. قام علماء في شركة تيجين للصناعات الصيدلانية باكتشاف فيوكسوستات عام 1998. وقد اشتركت تيجين مع شركة تاب للصناعات الدوائية في الولايات المتحدة وشركة إبسن في فرنسا. [6]

الصيغة: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

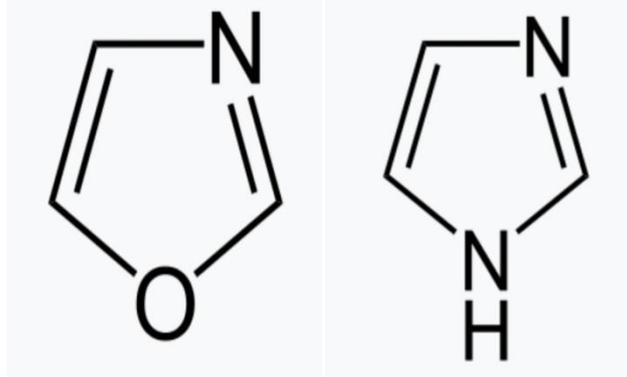


الشكل (2.1) التركيب لمركب فيوكسوستات

### استخدامات فيوكسوستات

يستخدم فيوكسوستات لعلاج النقرس المزمن وفرط حمض يوريك الدم. وقد استنتج المعهد الوطني للصحة وتغوق الرعاية أن فيوكسوستات أكثر فعالية من الجرعات المعتادة لألوبيورينول، لكنه ليس أكثر فعالية من الجرعات العالية لألوبيورينول. ويصنف فيوكسوستات في الفئة C أثناء الحمل لعدم وجود دراسات كافية حول استخدامه عند الحوامل. [7]

**2- الأزولات:** هي صنف من المركبات العضوية خماسية الحلقة غير المتجانسة وغير المشبعة، والتي تحوي في بنيتها على ذرة نتروجين واحدة بالإضافة إلى ذرة أخرى على الأقل من الذرات غير المتجانسة المعروفة وهي النتروجين أو الكبريت أو الأكسجين. [8]



مركبات حاوية على الاوكسجين

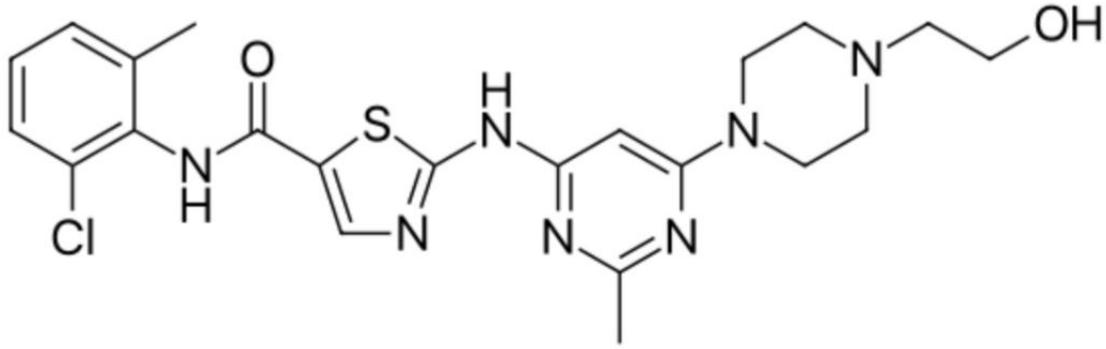
مركبات حاوية على النتروجين

**الخواص** تتصف مركبات الأزولات الأساسية بأنها ذات صفة عطرية، حيث تحوي على رابطتين مضاعفتين في البنية الهيكلية للمركب.

**الاستخدامات** تستخدم مركبات الأزولات في تحضير المبيدات الفطرية وفي صناعة المستحضرات الصيدلانية

**3- داساتينيب :** يباع تحت اسم العلامة التجارية سبريسل، و هو العلاج الكيميائي الذي يستخدم لعلاج حالات معينة من سرطان الدم النقوي المزمن وسرطان الدم الليمفاوي الحاد. على وجه التحديد يتم استخدامه لعلاج حالات ايجابية كروموسوم فيلادلفيا. يؤخذ عن طريق الفم . وتشمل الآثار الجانبية الشائعة انخفاض خلايا الدم البيضاء ، وانخفاض الصفائح الدموية، وفقر الدم، والتورم، والطفح الجلدي، والإسهال. الآثار الجانبية الشديدة قد تشمل النزيف ، وذبحة رئوية ، وفشل القلب ، ومتلازمة عدم انتظام ضربات القلب. الاستخدام أثناء

الحمل قد يؤدي إلى إلحاق الضرر بالطفل.[1] وهو مثبط كيناز  
التيروسين [9]

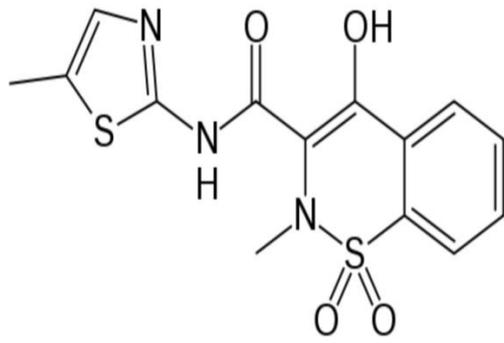


الشكل (3.1) تركيب داساتينيب

### الاستخدامات الطبية لمركب داساتينيب

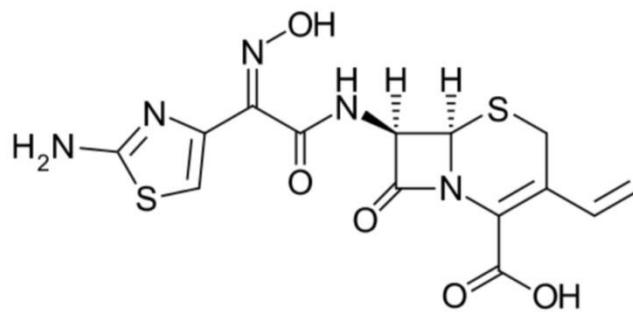
يستخدم داساتينيب لعلاج الناس الذين يعانون من سرطان الدم  
النخاعي المزمن والأشخاص الذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي  
الحاد و للأشخاص إيجابوا الكروموسوم فيلادلفيا. [10]

4- ميلوكسيكام ( Meloxicam ): هو علاج مضاد للالتهابات غير  
الستيرويدية (NSAID) مع تأثيرات كمسكنة للألم ومضادات الحمى  
ومخفضة لدرجة الحرارة. هو مشتق من عقار الأوكسيكام، ترتبط  
ارتباطا وثيقا بيروكسيكام، ويقع في المجموعة حمض enolic من  
المسكنات. تم تطويره من قبل بورنغير إنغلهام-. يسوق تجارياً باسم  
موبيك (بالإنجليزية: Mobic) وهو مسكن من مشابهاة الأسبرين [11]



الشكل (4.1) تركيب ميلوكسيكام

5- سيفداينير (Cefdinir) الأسماء التجارية الأخرى Cefzon و Omnicef هو مضاد حيوي [1] من مجموعة السيفالوسبورينات الجيل الثالث ، وهو مضاد للجراثيم سلبية الغرام (gram negative) (ما عدا الزائفة الزنجارية Pseudomonas Aeruginosa)، ولبعض الجراثيم إيجابية الغرام (gram positive). [12].



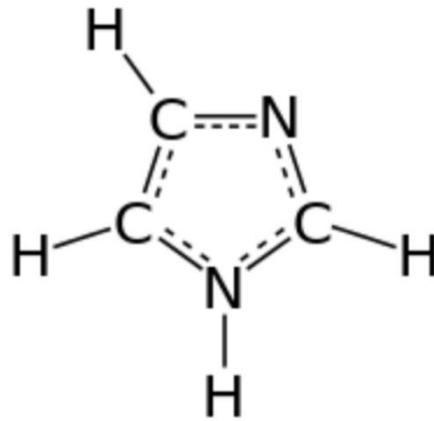
الشكل (5.1) تركيب سيفداينير

### الاستخدام الطبي

يستخدم في علاج أنواع مختلفة من العدوى البكتيرية، مثل: التهاب الجيوب الفكية العلوية الحاد، التهاب اللوزتين

6- يميدازول : مركب عضوي له الصيغة  $C_3H_4N_2$  ، وهو من المركبات العطرية الحلقية غير المتجانسة، تتألف بنيته من حلقة خماسية غير

مشبعة حاوية على ذرتي نتروجين. تعد حلقة الإيميدازول جزء من بنية الحمض الأميني هستيدين. هو مركب صغير غير متجانس يحتوي على ذرتين نتروجين في حلقة خماسية، وهو يمتلك مجموعات كيميائية تمكنه من أن يكون بمثابة حامض عام أو قاعدة عامة خلال التحفيز، والحمض الأميني الهستيدين يحتوي على مجموعة الإيميدازول في سلسلته الجانبية، وبشكل أيضاً جزء من جزيء الثيوفيلين الموجود في أوراق الشاي وفي البن، له تأثير مُحفز للجهاز العصبي المركزي، ومُثبِّط للهِسْتامين، ويشتق منه مركبات مضادة للعدوى الفطرية من أهمها الكيتوكونازول، والميكونازول، والكلوتريازول، ويدخل في صناعة بعض الأدوية المضادة للسرطان، خاصة سرطان الدم مثل المِرْكَابْتوبورين المستخدم في علاج الأيْبَضَاض عبر تداخله في أنشطة الحَمَضِ الرَّيْبِيِّ النَّوَوِيِّ المَنْزُوعِ الأوكسِجِين. تسمى مشتقات الإيميدازول بالإيميدازولات، وهي مركبات بها حلقة خماسية غير مشبعة [13]



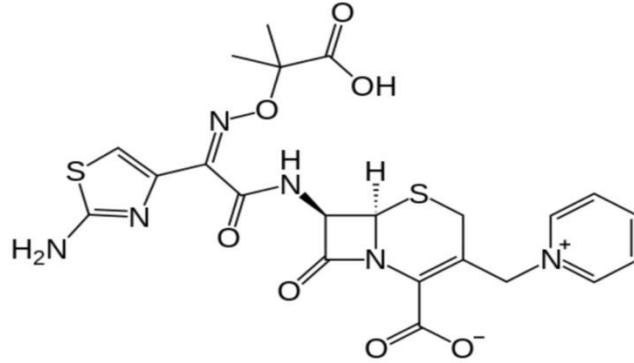
الشكل | (6.1) تركيب يميدازول

### الاستخدامات

يستخدم في الصناعات الدوائية بشكل كبير.

يستخدم الإيميدازول كمضاد للتآكل بالنسبة لبعض المعادن الانتقالية مثل النحاس

7- سيفتازيديم **Ceftazidime**: هو مركب سيفالوسبورين الجيل الثالث نصف صناعي مضاد ضد مجال واسع من الجراثيم سلبية الغرام، بما فيها الزائفة الزنجارية، ولبعض الجراثيم إيجابية الغرام. بعد إعطائه في العضل يتوزع بصورة واسعة في أنسجة الجسم ويفرغ بصورة رئيسية في البول دون تغيير. [14]



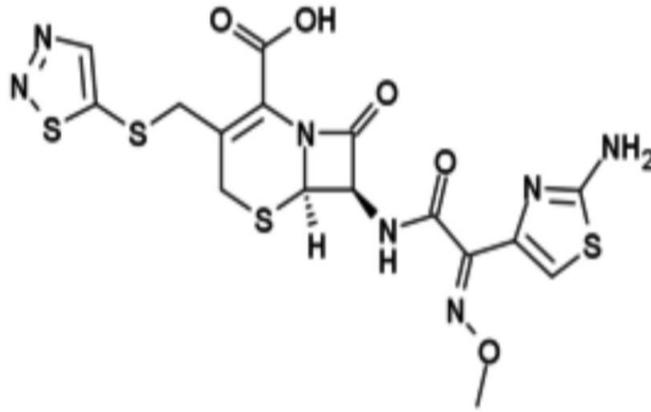
الشكل (7.1) تركيب سيفتازيديم

### الاستعمال الطبي لمركب سيفتازيديم

يستخدم لمعالجة العدوى وخصوصا تلك التي تعزى إلى الزائفة الزنجارية، وهي تشمل عدوى المسالك الصفراوية، والعظام والمفاصل، التليف الكيسي (التهابات الجهاز التنفسي)، التهاب بطن المقلّة، العدوى في مرضى لديهم نقص المناعة (مرضى قلة العدلات)، والتهاب السحايا، التهاب الصفاق والالتهاب الرئوي والتنفسي العلوي، التهابات المسالك البولية، تسمم الدم، العدوى الجلدية (بما في ذلك حروق، الغرغرينا، والتقرحات الجلدية)، كما انها تستخدم للوقاية من العدوى الجراحية. [15]

8- سيفوزونام **Cefuzonam**: هو دواء ذو اسم دولي غير مسجل الملكية [2] من السيفالوسبورينات وهي مركبات شبيهة بالبييسيلينات Penicillins، لكونها تحتوي على حلقة البيتا لكتام  $\beta$ -lactam. إلا أن

الفارق بينهما (البنسيليناتوالسيفالوسبورينات) هو أنّ الثانية تضمّ حلقةً سداسيةً عوضاً عن الحلقة الخماسية -التي تضمّ عنصر الكبريت Sulphur المجاور لحلقة البيتا لاكتام. العنصر الأساسي للسيفالوسبورينات هو حمض الأمينوسيفالوسبوران. وهو الذي يُستعمل في تصنيع السيفالوسبورينات الصناعية. [16]



الشكل (8.1) تركيب سيفوزونام

### 3.1 الاستخدامات الصناعية لمركبات الثيازول

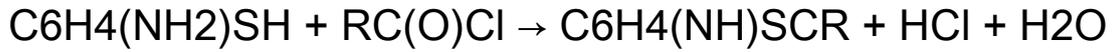
1- **بنزوثيرازول**: مركب عطري حلقي غير متجانس صيغته الكيميائية  $C_7H_5NS$ . وهو عبارة عن سائل عديم اللون لزج قليلاً. وعلى الرغم من أن مركب البنزوثيرازول الأصلي لا يستخدم على نطاق واسع، إلا أن العديد من مشتقاته موجوده في المنتجات التجارية أو في الطبيعة. وأحد مشتقات البنزوثيرازول هو العنصر الباعث للضوء للوسيفيرين [17]



الشكل (9.1) تركيب بنزوثيرازول

### لبنية والتحضير

تتكون البنزوثيرازولات من حلقة 1,3-ثيرازول خماسية الأضلاع متحدة مع حلقة بنزين. وتكون التسع ذرات في الحلقتين والمستبدلات المتصلة متحدة المستوى. ويتم تحضير البنزوثيرازول عن طريق معالجة 2- أمينو بنزين ثيول بكلوريدات الحمض [18]

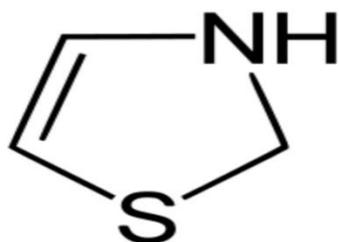


### لاستخدامات

يتم استبدال هذا الهيكل الحلقي غير المتجانس بسهولة عند مركز الميثاين في حلقة الثيازول. وهو عبارة عن شاردة ساحبة للإلكترون ثابتة حرارياً ذات تطبيقات عديدة في الأصباغ مثل الثيوفلافين. وتحتوي بعض العقاقير على هذه المجموعة، ومن أمثلة ذلك، عقار الرليزول. وتتواجد الحلقة الغير متجانسة في الطبيعة. حيث تعتمد محفزات فلكنة المطاط على (2- ميركبتوبنزوثيرازول). وتعتبر هذه الحلقة مكوناً هاماً في مجال البصريات غير الخطية (NLO).

**2- ثيازولين :** هو مركب عضوي حلقي غير متجانس وغير مشبع له الصيغة الكيميائية  $C_3H_5NS$ ، ويكون على شكل سائل شفاف. [19]

يتألف المركب بنيويًا من حلقة خماسية حاوية على ذرتين غير متجانستين غير متجاورتين، وهما ذرة نتروجين وذرة كبريت



الشكل (10.1) تركيب ثيازولين

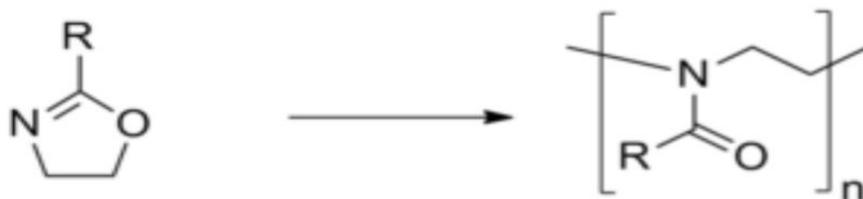
### الاستخدامات

يدخل الثيازولين كوحدة بنائية في عدد من الجزيئات الحيوية، مثل لوسيفرين اليراع Firefly luciferin، وهو لوسيفرين مصدر للضوء

**3- أكسازولين:** هو مركب عضوي حلقي غير متجانس وغير مشبع له الصيغة الكيميائية  $C_3H_5NO$ . يتألف المركب بنيويًا من حلقة خماسية حاوية على ذرتين غير متجانستين متجاورتين، ذرة نتروجين وذرة أكسجين؛ بالإضافة إلى وجود رابطة مضاعفة واحدة؛ ويطلق علمشتقاته اسم أكسازولينات. [20]

### لاستخدامات

تستخدم الريبطات الحاوية على 2-أكسازولين في الاصطناع اللامتناظر. كما تستخدم في تحضير البوليميرات



## 4.1 المصادر

- 1-Zoltewicz, J. A.; Deady, L. W. (1978).  
"Quaternization of Heteroaromatic Compounds.  
Quantitative Aspects". Advances in Heterocyclic  
Chemistry. Advances in Heterocyclic Chemistry. 22:  
71–121. ISBN 9780120206223. doi:10.1016/S0065
- 2-Thiazole - Wikipedia, the free encyclopedia
- 3-Eicher, T.; Hauptmann, S. (2003). The Chemistry of  
Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and  
Applications. ISBN 3-527-30720-6
- 4- Zoltewicz, J. A.; Deady, L. W. (1978). "Quaternization of  
Heteroaromatic Compounds. Quantitative Aspects".  
Advances in Heterocyclic Chemistry. Advances in  
Heterocyclic Chemistry. 22: 71–121. ISBN  
..9780120206223. doi:10.1016/S0065-2725(08)60103-8
- 5- Thiazole - Wikipedia, the free encyclopedia
- 6- ChemSpider Eicher, T.; Hauptmann, S. (2003). The  
Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions,  
Syntheses, and Applications. ISBN 3-527-30720-6

7- Zoltewicz, J. A. & Deady, L. W. Quaternization of heteroaromatic compounds. Quantitative aspects. Adv. Heterocycl. Chem. 22, 71-121 (1978)

8- Heterocyclic Chemistry TL Gilchrist, The Bath press 1985 ISBN 0-582-01421

9- press 1985 ISBN 0-582-01421-2

A new consecutive three-component oxazole synthesis by an amidation–coupling–cycloisomerization (ACCI) sequence Eugen Merkul and Thomas J. J. Müller, Chem. Commun., 2006, 4817 - 4819, doi:10.1039/b610839c

10- Automated Continuous Flow Synthesis of 4,5-Disubstituted Oxazoles Marcus Baumann, Ian R. Baxendale, Steven V. Ley, Christopher D. Smith, and Geoffrey K. Tranmer, Org. Lett.; 2006; 8(23) pp 5231 - 5234; (Letter) doi:10.1021/ol061975c

11- Zoltewicz, J. A. & Deady, L. W. Quaternization of heteroaromatic compounds. Quantitative aspects. Adv. Heterocycl. Chem. 22, 71-121 (1978)

12- Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, J.A. Joule, K. Mills, and G.F. Smith, page 394

13- D. T. Davies: Basistexte Chemie: Aromatische Heterocyclen, 1. Auflage, S. 28–34, Wiley-VCH, Weinheim 1995, ISBN 3-527-29289-6.

14- Alan R. Katritzky; Rees. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 5, p.469-498, (1984

15- rimmett, M. Ross. Imidazole and Benzimidazole Synthesis. Academic Press, (1997

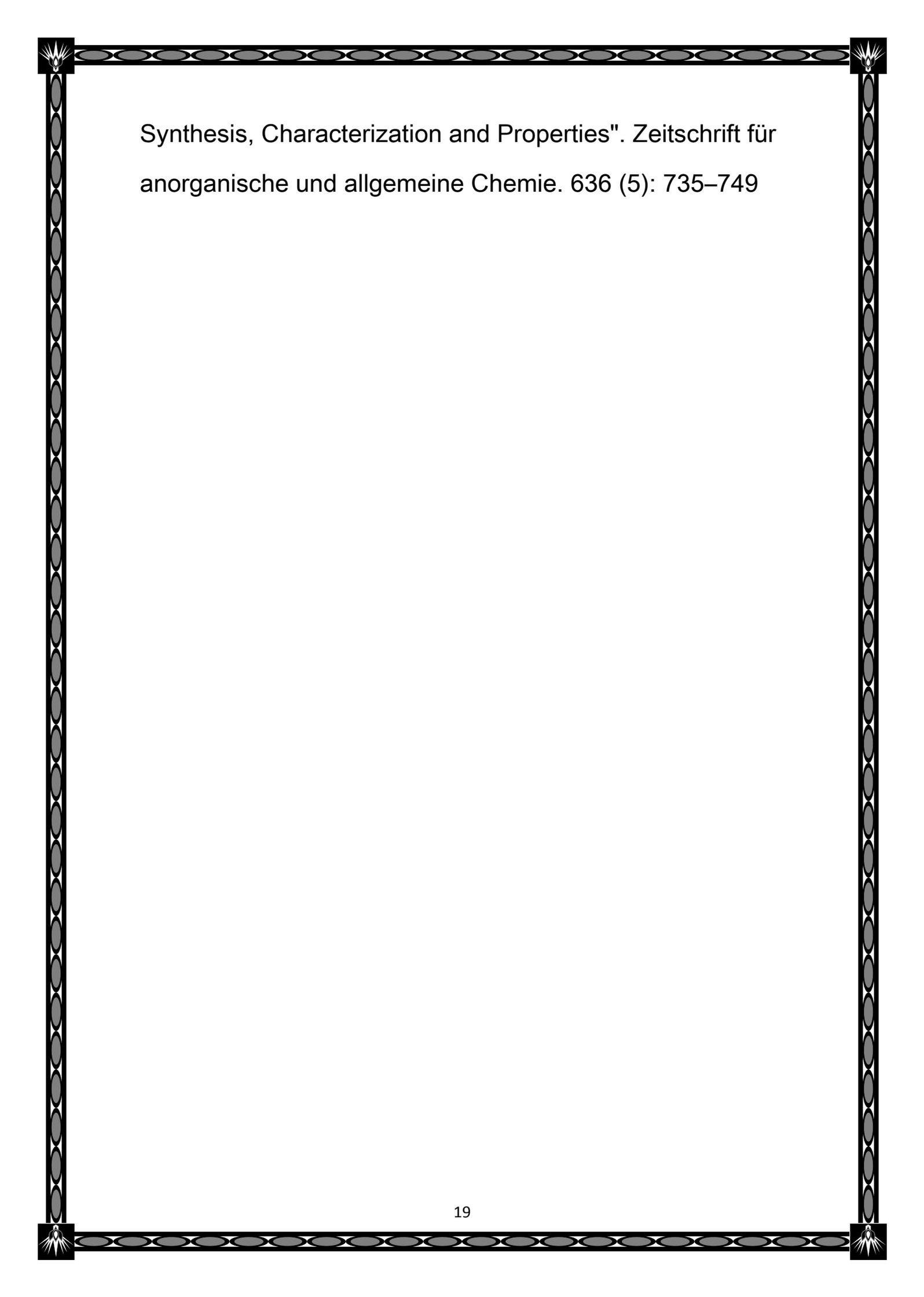
16- Brown, E.G. Ring Nitrogen and Key Biomolecules. .(Kluwer Academic Press, (1998

17- Pozharskii, A.F, et al. Heterocycles in Life and Society. John Wiley & Sons, (1997).

18- Heterocyclic Chemistry TL Gilchrist, The Bath press 1985 ISBN 0-582-01421-2

19- Heinrich Debus (1858). "Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal". Annalen der Chemie und Pharmacie. 107 (2): 199 – 208

20- Niko Fischer, Konstantin Karaghiosoff, Thomas M. Klapötke and Jörg Stierstorfer (April 2010). "New Energetic Materials featuring Tetrazoles and Nitramines –



Synthesis, Characterization and Properties". Zeitschrift für  
anorganische und allgemeine Chemie. 636 (5): 735–749