



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان
كلية العلوم
قسم الكيمياء



دراسة نظرية حول مشتقات الثايورييا

بحث تخرج

مقدم الى رئاسة جامعة ميسان كلية العلوم

تم من أجل نيل درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء / جامعة ميسان – كلية العلوم

من قبل الطالبين

جعفر نعيم فريح
حسين يحيى فاضل

بإشراف

أ.م.د. علي طه صالح

2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ
دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ"

صدق الله العلي العظيم

سورة المجادلة الآية (١١)

الإهداء

منذ أيام بدأتها بخطوة واحدة، واليوم أجنبي ثمار جهدي الذي بذلته طوال سنوات، كان هدفي واضحاً ، وكنت أسعى كل يوم لتحقيقه والوصول إليه مهما كان الأمر صعباً.

— إلى من هم سر الوجود ساداتنا آل مُحمد " عليهم السلام " ومولانا صاحب الزمان " عج " .

— إلى رجل النضال، إلى صاحب السيرة العطرة، إلى من استودعه الله الهيبة والكرامة، إلى من أحمل اسمه بكل فخر... "والدي الحبيب"

— إلى ملاكي في الحياة، إلى من كان دعاؤها سر نجاحي، إلى من نسجت سعادتي بخيوط نسجتها من قلبها، إلى... "أمي الحبيبة"

— إلى من يجري حبهم في عروقي، إلى رياح حياتي، أخواتي وإخوتي

— إلى رفاق الخطوة الأولى والخطوة الأخيرة إلى من كانت في السنوات العجاف سحابة ممطرة أنا ممتن..

— إلى من حمل أقدس رسالة في الحياة، إلى من مَهَّد طريق العلم والمعرفة، أساتذتنا الكرام، أهدىكم هذا البحث.

"وآخر أن حالهم الحمد لله"

فما انتهى طريق، وما أكتمل جهد، وما تم سعي إلا بفضل الله ، والحمد لله في البداية وفي النهاية.

الشكر

نحمد الله تعالى أولاً وأخيراً على النعم العظيمة التي أنعم بها علينا، ونشكر ساداتنا آل محمد " عليهم السلام " الذين أكملنا مسيرتنا الدراسية ببركاتهم ، ثم نشكر من أحسن إليهم إن آباءنا الأجداد لا يكفون عنا كل جهودهم منذ لحظة ولادتنا وحتى هذه اللحظات المباركة، لكل من نصحننا أو أرشدنا أو ساهم أو أرشدنا معنا في إعداد هذا البحث وربطنا بالمراجع والمصادر المطلوبة في أي مرحلة من المراحل التي مر بها، ونخص بالشكر الدكتور المتميز " علي طه " على مساعدتنا ودعمنا وإرشادنا بالنصح والتعليم والتصحيح وكل ما فعلته معنا، كما يسعدنا أن نتقدم بالشكر الجزيل لإدارة الكلية الموقرة " كلية العلوم في جامعة ميسان " .

قائمة المحتويات

العنوان	رقم الصفحة
الفصل الأول أشتقاق الثايويوريا من اليوريا	8
المقدمة	9
اليوريا	9
إستخدامات اليوريا	11
الفصل الثاني	14
الثايويوريا	15
مشتقات الثايويوريا	15
تصنيف مشتقات الثايويوريا	16
الفصل الثالث	20
الكاربونيل ثايويوريا	21
الفصل الرابع	25
تطبيقات الثايويوريا	26
المصادر	33

الملخص

مركبات الثايويوريا معروفة منذ زمن طويل منذ تخليقها لأول مرة من قبل نوكيا ، مركبات الثايويوريا بمقدورها أن ترتبط كيميائياً بأشكال مختلفة ، كما أنها قادرة على الارتباط مع تشكيلة واسعة من مراكز الفلزات و الليكاندت متعادلة أو الأيونات أحادية أو الأيونات ثنائية وبالإضافة إلى ذلك فإن الاوكسجين والنيتروجين والكبريت تمثل ذرات مانحة تعطي قدراً كبيراً من إمكانيات الربط ، ومن بين سمات الثايويوريا الكيميائية الجذابة سهولة تخليقها وسهولة تعديل مستبدلاتها في ذرات النيتروجين وبالتالي تعديل خواصها الكيميائية والفيزيائية ، هذه الحقيقة أثارت العديد من الباحثين لاستخدام هذه المتراكبات لتعديل الليكاندت في كثير من متراكبات البلاطين (II) المضادة للسرطان من أجل تغيير خصائصها الكيميائية والفيزيائية ومن ثم تعديل الخيارات المستهدفة وتعديل تفاعل الايونات الفلزية.

ويتسم عدد من مشتقات الثايويوريا ومركباتها الفلزية بأنواع مختلفة من النشاطات البيولوجية ، وقد اتضح أن بعض مشتقات الثايويوريا ذات فائدة عند استخدامها كمبيدات حشرية أو مبيدات للحشائش الطفيلية أو منظمات لنمو النباتات وهي أيضاً ذات تطبيقات عديدة في الكيمياء التحليلية .

هو مركب كيميائي صيغته CH_4N_2S ، والتي يمكن كتابتها على الشكل $SC(NH_2)_2$ ، ويوجد على شكل صلب أبيض.

يوجد المركب في الشروط القياسية على شكل صلب بلوري أبيض اللون ؛ وهو جيد الانحلال في الماء ، للمركب بنية جزيئية مستوية ، ويبلغ فيها طول الرابطة $C=S$ مقدار 1.71×10^{-5} أنغستروم ؛ أما الرابطة $C-N$ فيبلغ طولها 1.33 أنغستروم .

الثايويوريا هو جزيء مستوي مسافة الرابطة $C=S$ هي 1.71 \AA ، يبلغ متوسط مسافات $CN-N$ 1.33 \AA ، تتم الإشارة إلى ضعف رابطة CS بواسطة رابطة $CN \pi$ بواسطة الرابطة القصيرة $C = S$ في الثيوبنزوفينون ، والتي تبلغ 1.63 \AA .

يحدث الثايويوريا في شكلين توتوميريين ، حيث يسود شكل الثيول في المحاليل المائية ، تم حساب ثابت التوازن حيث أن K_{eq} هو 1.04×10^{-3} ، يمكن العثور على شكل الثيول ، والذي يعرف أيضًا باسم إيزوثيويوريا في المركبات البديلة مثل أملاح إيزوثيورونيوم .

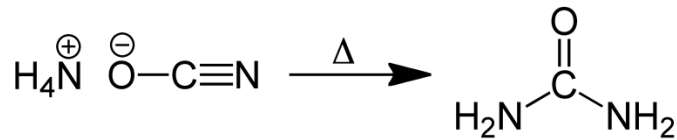
يبلغ الإنتاج العالمي السنوي من الثايويوريا حوالي 10000 طن ، يتم إنتاج حوالي 40% منها في ألمانيا و40% أخرى في الصين ، و20% في اليابان ، يمكن إنتاج الثايويوريا من ثيوسيانات الأمونيوم ، ولكن الأكثر شيوعًا يتم تصنيعه عن طريق تفاعل كبريتيد الهيدروجين مع سياناميد الكالسيوم في وجود ثاني أكسيد الكربون . تتمتع المادة بخاصية غير عادية للتحويل إلى ثيوسيانات الأمونيوم عند التسخين فوق 130 درجة مئوية ، عند التبريد، يتحول ملح الأمونيوم مرة أخرى إلى الثايويوريا .

الفصل الأول

إشتقاق التايويوريا من اليوريا

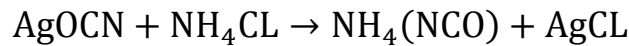
المقدمة :-

اليوريا هي مركب عضوي صيغته الكيميائية $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ كانت اليوريا أول المقدمة مركب عضوي ينتج صناعياً من مواد بادئة اللاعضوية ، وأدى ذلك إلى هدم مبدأ الحيائية ، اكتشفت المادة كماً بذاتها عام 1773 من قبل «هيلار مارين روييل» Hilaire Rouelle ، وأول من قام بتصنيعها كان «فريدريش فولر» Friedrich Wöhler سنة 1828 عبر عملية تفاعل كيميائية بين سيانات البوتاسيوم وسلفات الأمونيوم ، بهذه الطريقة مهّدت الطريق لفرع الكيمياء العضوية ، بعد إثباتها أنّ المواد العضوية يمكن أن تُنتج من أشياء ومواد غير حيّة .

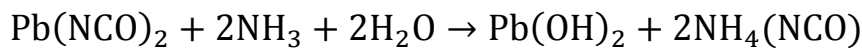


طريقة فوهر لتحضير اليوريا :-

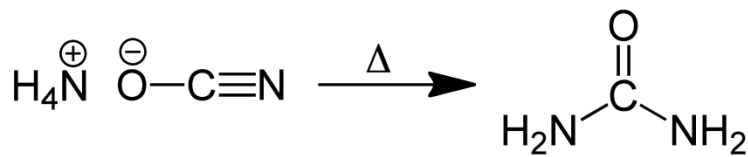
قام فريدريش فولر بتحضير اليوريا أول مرة في عام 1838 من تفاعل سيانات الفضة (AgOCN) مع كلوريد الأمونيوم (NH_4Cl):



أو كذلك من تفاعل سيانات الرصاص ($\text{Pb}(\text{NCO})_2$) مع الأمونيوم السائل .

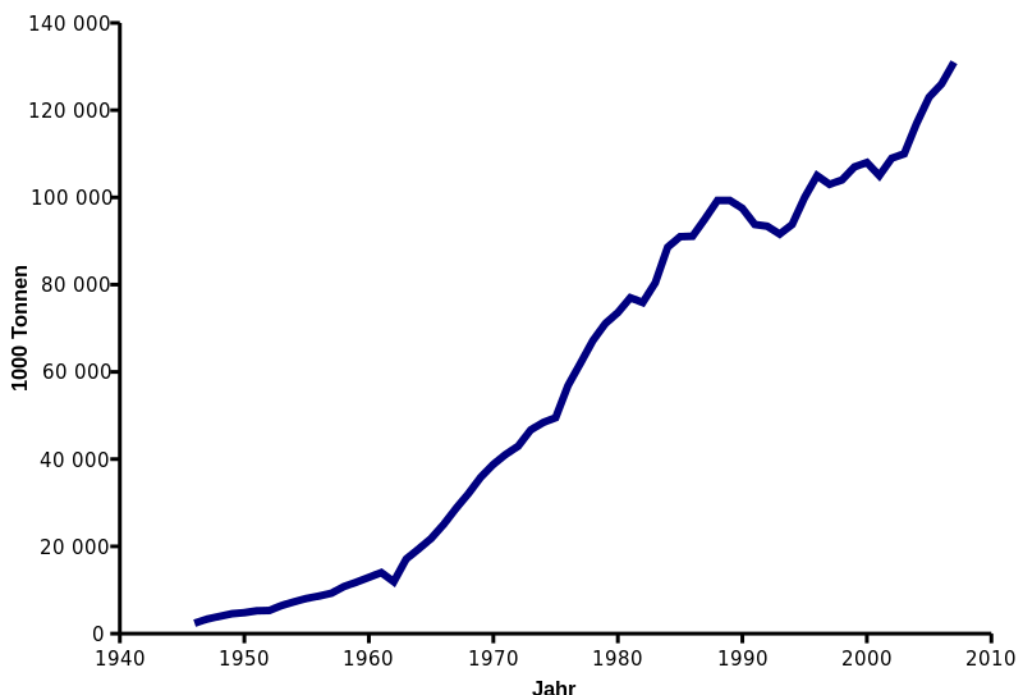


ومن الناتج الوسيط سيانات الأمونيوم (NH_4NCO) تعرّف على المادة الأصلية لليوريا .



بهذا كانت اليوريا هي أول مادة عضوية تحضر اصطناعيا من مواد غير عضوية ، وكان هذا يتعارض آنذاك مع الفكرة السائدة بأن المواد العضوية لا تنتج سوى من كائنات حية عن طريق ما يسمى «القوة الحية».

Ammoniakproduktion 1946–2007 (als Stickstoff)



في عام 1868 كتب «الكسندر باساروف» لأول مرة طريقة التحضير الاصطناعي لليوريا من كربامات الأمونيوم، وذلك من الأمونيا و ثاني أكسيد الكربون تحت ضغط عال .



توصل كارل بوش في عام ١٩٢٢ إلى الإنتاج الصناعي لليوريا على المستوى الكبير بتطبيق «طريقة هابر-بوش» عندما كانت الأمونيا متوفرة وكذلك توفر الضغط العالي تقنياً .

بعد الحرب العالمية الثانية إزداد تصنيع اليوريا في بلاد كثيرة حول العالم، كما زاد إنتاج الأمونيا ، ووصل الإنتاج العالمي في عام 2016 ما يزيد عن 200 مليون طن .

استخدامات اليوريا :-

أحد استخدامات اليوريا في الصناعة هو تصنيع الميلانين الذي يستخدم في صناعة أنواع متعددة من الراتنج ، وبعض هذا الراتنج يستخدم في صناعة الأخشاب الرقائقية ، وكذلك تستخدم في تحضير راتنج يوريا - فورمالدهيد بالإضافة إلى ذلك فإن اليوريا تستخدم غالباً في تصنيع الأسمدة الأزوتية ، كما تستخدم كمادة اختزال وبتزايد استخدامات اليوريا سنوياً ، قد تضاعف إنتاجها بين عامي 1960 إلى 1970 أربعة مرات ، وبين عامي 1990 إلى 2010 تزايد إنتاجها والطلب عليها بمعدل 3% سنوياً ومع ذلك فإن الكفايات التقنية في تصنيعها تزيد عن الطلب بنسبة بين 10% إلى 20% ، وقد يزيد من الطلب عليها يمكن أن تكون رغبة المشرعين في خفض أكاسيد النتروجين الناتجة من سيارات المرور والحافلات وعربات النقل ، وكذلك الرغبة في توسع إنتاج الوقود البيولوجي .

الاستخدام الطبي :-

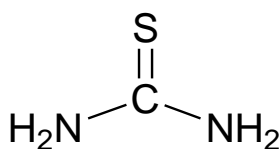
تستخدم الكريمات المحتوية على اليوريا في طب الجلد كمنتجات جلدية موضعية تستخدم لعلاج جفاف الجلد ، ويستخدم اليوريا بنسبة 40% لعلاج الصدفية و جفاف الجلد والأكزيما والتقران وغيرها .

الإنتاج العالمي لمواد اليوريا :-

اليوريا هي المادة شائعة الاستخدام في العالم في الأسمدة الأزوتية ، وهذه الأسمدة تحتسب قيمتها على أساس ما تحتويه من نتروجين ، في مناطق مختلفة من العالم ، مثل آسيا ، كانت نسبتها في عام 1997 ما يزيد عن 50% وتزايد استهلاك اليوريا شديداً في البلدان الآسيوية ، في عام 2013 كانت الهند والصين وباكستان هم أكثر الدول في العالم في استهلاك اليوريا.

أشتقاق الثايويوريا من اليوريا

ثيوريا Thiourea : و يعرف أيضا باسم ثيوكرباميد Thiocarbamide و هو مركب عضوي بلوري صلب ابيض اللون ، وهو مشابه لليوريا و لكنه يحتوي على الكبريت بدلاً من الأوكسجين ، صيغته الكيميائية $CS(NH_2)_2$ وهو مركب كبريتي عضوي مهم. عادة مسحوق بلوري أبيض أو أصفر فاتح ، عديم الرائحة ، مع طعم مر ، وهو قابل للذوبان في الماء وتزداد ذوبانه مع زيادة درجة الحرارة ، بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أيضاً أن يكون قابلاً للذوبان في المذيبات القطبية مثل الإيثانول والميثانول ، ولكن ليس في المذيبات غير القطبية مثل الأثير والبنزين .



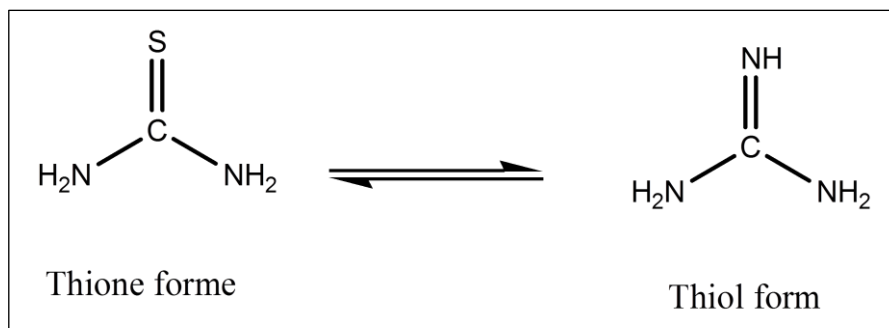
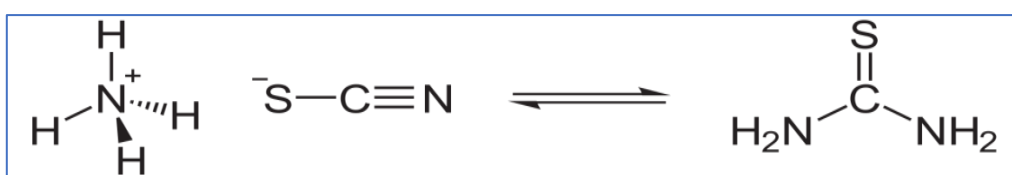
شكل (١ - ١) تركيب الثايويوريا

الخواص	
CH_4N_2S	الصيغة الجزيئية
76.12 g/cm^3	الكتلة المولية
صلب ابيض	المظهر
1.41 g/cm^3	الكثافة
$176 - 278 \text{ }^\circ\text{C}$	نقطة الانصهار
يتفكك	نقطة الغليان
137 g/L	الذوبانية

طريقة التحضير:-

يمكن تحضير الثايويوريا عن طريق إضافة كبريتيد الهيدروجين إلى السياناميد ، الثايويوريا لها صفات كثيرة تتشابه مع اليوريا إلا أن أستخدماتها التجارية أقل ، فهي تدخل في مجال التصوير الفوتوغرافي كعامل مثبت ، كذلك تدخل في صناعة الراتنجات الحرارية و المبيدات الحشرية و أيضا في بعض الأصباغ و الأدوية ، و الثيوريا مركب سام لذا يجب التعامل معه بكل حذر ، كما يعتقد بأنه مادة تسبب السرطان .

تحضير الثايويوريا من التحول الأيزومري لثيوسيانات الأمونيوم وحسب المعادلة التالية :-

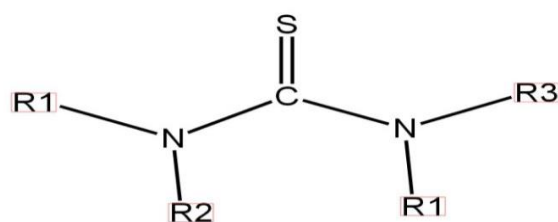


الفصل الثاني

مشتقات التايوريا

أولاً :- مشتقات الثايويوريا :-

تتميز مشتقات الثايويوريا بخصائص مهمة مثل كونها مستقرة حرارياً، معظمها مركبات بلورية تمتلك الصيغة العامة الموضحة في الشكل (٢-٢) ويمكن إنتاجها بحصيلة جيدة من المواد الأولية المتاحة بسهولة باستخدام بعض طرق التحضير البسيطة ، تعد مشتقات الثايويوريا محفزات وكواشف عضوية متعددة الاستخدام في التخليق العضوي و هي نوع مهم من الكواشف المثيرة للاهتمام التي اثارت جدلاً واسعاً حيث ظهر نمو واسع في تخليق كواشف الثايويوريا شملت دراسة و أبحاثاً عدة في مشتقات الكواشف .



R = H , alkyl , aryl

شكل (٢ _ ٢) تركيب مشتقات الثايويوريا

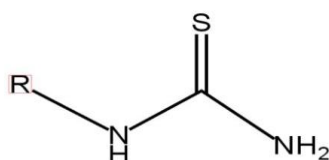
إن مشتقات الثايويوريا تعتبر من المحفزات والكواشف العضوية ذات استخدام متعدد في التخليق العضوي ، إذ تعد نوع مهم من الكواشف المثيرة للاهتمام والتي أثير حولها جدلاً واسعاً ، حيث ظهر نمو في إنتاجها ، شملت دراسة وأبحاث كثيرة في مشتقات الكواشف .

ثانياً :- تصنيف مشتقات الثايويوريا :-

تصنف الثايويوريا إلى المجموعات الآتية بناءً على المعوضات التي ترتبط بجزء الثايويوريا :-

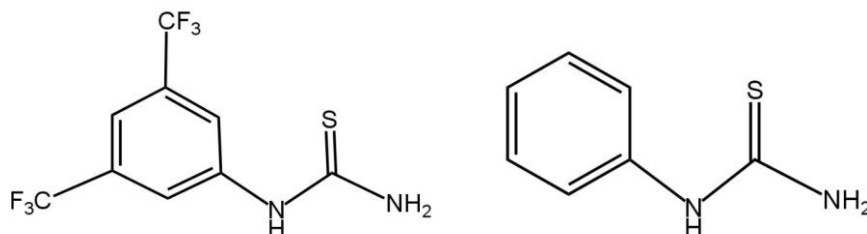
١ – مشتقات احادية الاستبدال أو التعويض :-

يمكن الحصول عليها عند استبدال ذرة الهيدروجين من مجموعة (NH) بمعوضات الأريل أو الكيل أو غيرها من المعوضات كما في الشكل (٣-١) ، والشكل (٤-١) يمثل بعض الأمثلة على هذا النوع من المركبات .



شكل (٣-٢)

حيث R تمثل مجموعة ألكيل أو أريل أو فينيل كما في الأمثلة :-



٢ – مشتقات ثنائية الاستبدال أو التعويض :-

يتم الحصول عليها من خلال التعويض وذلك باستبدال ذرتي هيدروجين من نفس مجموعة (NH2) بمعوضات R1 و R2 أو اذا استبدلت ذرة الهيدروجين في الـ (NH2) بـ R1 واستبدل كذلك هيدروجين من المجموعة الأخرى لـ (NH2) بـ (R2) ان الصيغة العامة لهذه المشتقات ثنائية التعويض ، حيث يكون R1 و R2 كمجموعة الكيل ، أو أريل أو فنيل ، أو الكيل حلقي أو أسيل أو حلقات غير متجانسة وغيرها وتكون صيغة هذه المشتقات بـ 1,1-disubstituted أو 1,3-disubstituted وكما هو مبين في الشكل (٥-١) الصيغة العامة لمشتقات الثايويوريا ثنائية

التعويض حيث تكون R1 و R2 عبارة عن مجموعة ألكيل ، فنيل ، أريل ، ألكيل حلقي ، أسيل حلقات غير متجانسة وما إلى ذلك .

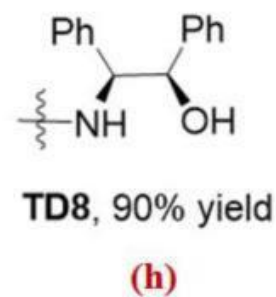
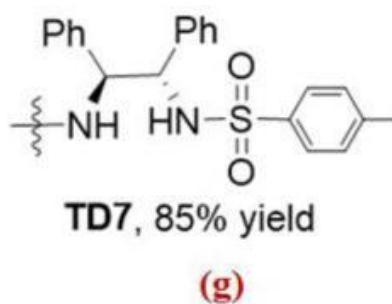
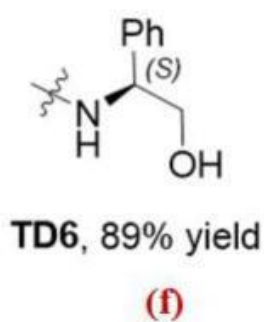
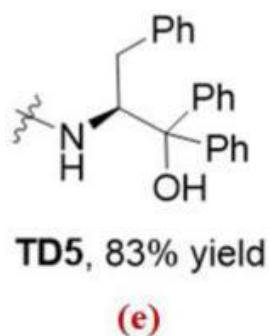
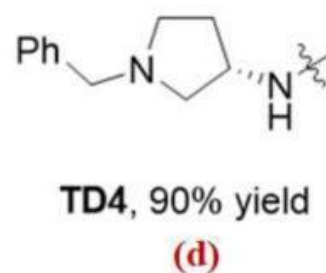
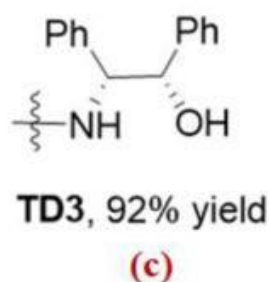
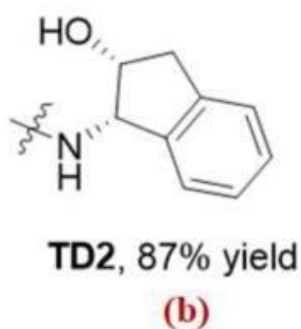
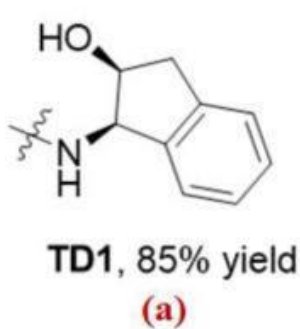
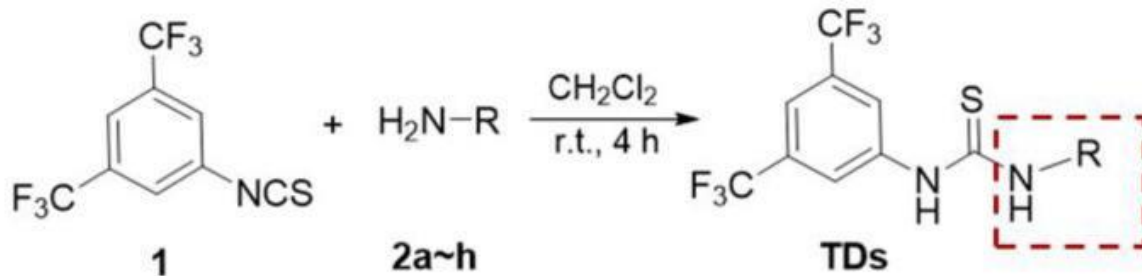
ويوضح الشكل (٢-٤) أمثلة على المشتقات ثنائية التعويض:-



شكل (٢ - ٤)

تخليق مشتقات الثايويوريا :-

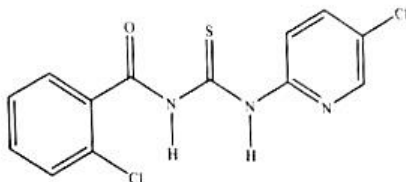
تم تحضير مشتقات الثايويوريا في خطوة واحدة باستخدام إيزوثيوسيانات والأمينات الأولية h^2-a كمواد متفاعلة في CH_2Cl_2 الجاف عند درجة حرارة الغرفة ، تم الحصول على جميع TDs في عوائد عالية (المخطط ١) ، تم اشتقاق TD1 و TD2 من amino-2-indanols 2a-١ و b^2 بتكوينات معاكسة ، على التوالي تم الحصول على TD3 و TD8 من amino-1,2-diphenylethan-1-ols 2c-٢ و h^2 بتكوينات معاكسة ، على التوالي يتفاعل الكحول الأميني القريب الضخم المشتق من L-فينيل ألانين e^2 مع إيزوثيوسيانات ١ لتوفير TD5 في إنتاجية ٩٣٪ تم إنشاء TD6 من الكحول الأميني القريب من L-phenylglycine 2f وإيزوثيوسيانات ١. مشتق ٢،١-ثنائي فينيل إيثان -١،٢ ديامين ٢ جرام مقرونًا ب ١ لتحمل TD7 في عائد كمي تقريبًا ، على وجه الخصوص ، يحتوي TD4 على حلقة بيروليدين مرنة جدًا وسلسلة جانبية مقارنةً ب TDs الأخرى ، وكانت حلقة البيروليدين موجودة في العديد من الأدوية ، تم استخدام جميع TDs المحضرة لتنشيط MRSA مع سلالات المكورات العنقودية الذهبية، بما في ذلك سلالات المكورات العنقودية الذهبية الحساسة للميثيسيلين (ATCC 29213) وسلالات MRSA (ATCC USA 300، 43300).



الفصل الثالث

معقدات الثايوريا

في دراسة قام بها الباحث Yesilkaynak بتحضير مشتق 2-Chloro-N-((5-chloropyridin-2-yl)carbamothioyl)benzamide في الشكل ، ثم تم مفاعله مع أيونات العناصر الانتقالية لتكوين معقدات تناسقية (ML_2) حيث $M = (Cu, Ni)$ ، تم التأكد من تراكيب المركبات المحضرة باستخدام الطرق التشخيصية مثل : FTIR , NMR , XRD , CHNS .

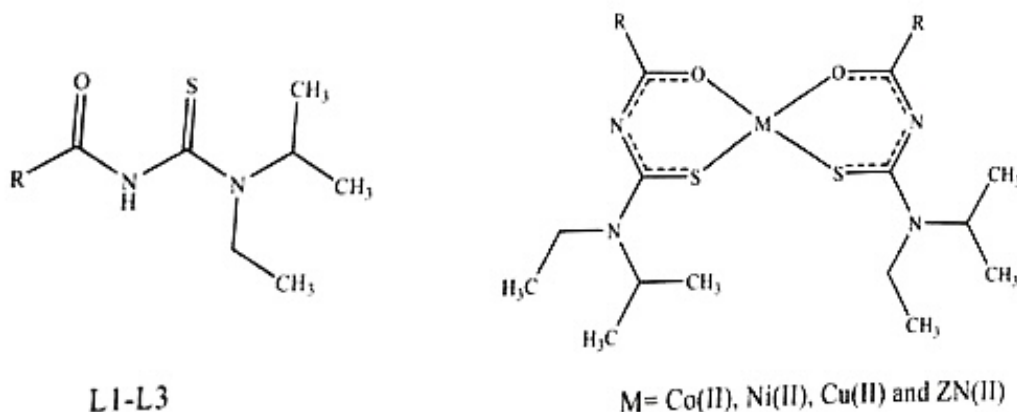


شكل (10-1): تركيب الليكاند 2-Chloro-N-((5-chloropyridine-2-yl)carbamothioyl)benzamide

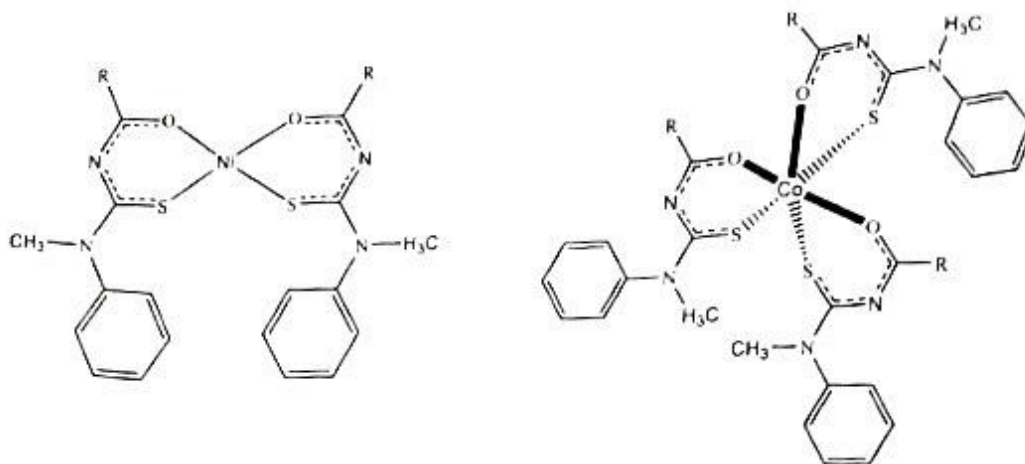
وغيرها، كما تم فحص الأنشطة المضادة للأكسدة للمعقدات أيضا بعدة طرق حيث أظهر معقد الكوبلت خصائص مضادة للأكسدة أفضل مقارنة بالمعقدات الأخرى.

وفي دراسة أخرى قامت بها الباحثة Sumrra وزملاؤها لبعض مشتقات الكربونيل ثايويوريا ومعقداتها مع $Co(II)$ و $Ni(II)$ و $Cu(II)$ و $Zn(II)$ حيث أظهرت مجموعة المركبات نطاقا واسعا فعالاً كمضادات للميكروبات عندما تم فحصها مقابل السلالات البكتيرية والفطرية القياسية ، حيث أظهرت الليكاندات عند التنسيق مع أيونات المعادن نشاطا بيولوجيا أفضل من الليكاندات لوحدها.

والشكل التالي يوضح الأشكال التركيبية لكل من الليكاندات والمعقدات المحضرة :-

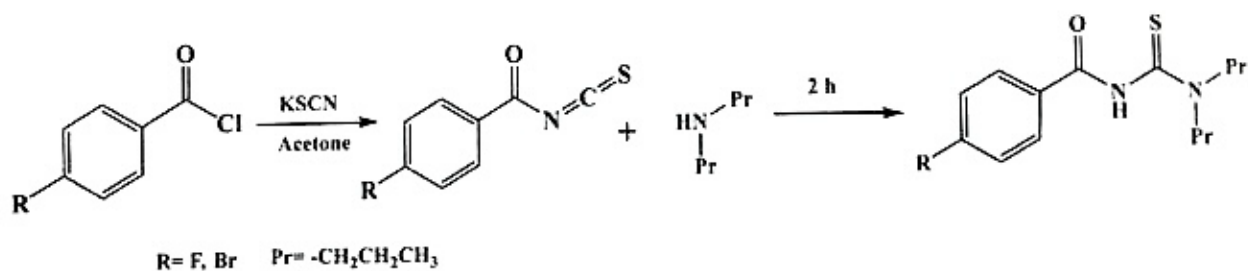


كذلك في دراسة أخرى تم تحضير مجموعة من مشتقات الثايويوريا ثلاثية التعويض وتكوين معقدات تناسقية مع بعض الأيونات الفلزية كما في الشكل (١-١٢) وتم دراسة النشاط البيولوجي للمعقدات المحضرة، فأظهرت معقدات النيكل Ni^{2+} نشاطاً مضاداً لسرطان الرئة (H-١٥٧) وخطوط الخلايا الليفية الكلوية (٢١- BHK) حيث أظهرت هذه المعقدات تأثيراً ساماً للخلايا وكبيراً وربما كانت خياراً عملياً لعلاج السرطان بعد إجراء فحوصات في الجسم الحي وغيرها من الفحوصات السريرية ، أما بالنسبة لفحص السمية الخلوية فكشفت أن معقدات الكوبلت Co^{3+} هي عوامل واعدة مضادة للسرطان وغير سامة للخلايا الطبيعية .

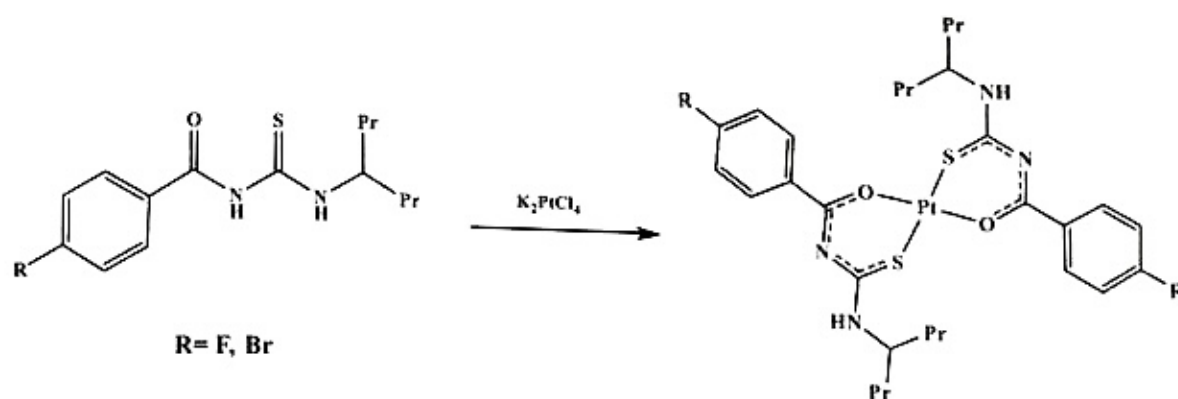


شكل (12-1): تركيب معقدات النيكل (II) والكوبلت (III)

جذبت معقدات البلاطين ثايويوريا الاهتمام بسبب خصائصها الالامعة حيث تم دراستها و إكتشاف تطبيقاتها في الأجهزة الإلكترونية الضوئية و مجسات الإنارة للجزيئات الحيوية وأجهزة الاستشعار الكيميائية ، ففي دراسة قام بها الباحث Keskin وزملاؤه بتحضير معقدات البلاطين مع مشتقات الثايويوريا بنزمايد كليكندات وشخصت المركبات هيكلياً بواسطة تقنيات التحليل الطيفي H-NMR و C-NMR و COZY و FT-IR ، تم تأكيد بنية كلا المعقدين أيضاً من خلال دراسات حيود الأشعة السينية البلورية الأحادية وحسب المخططات الآتية:



مخطط (5-1): تحضير بعض مشتقات الكربونيل ثايوريا



معادلة (5-1): تحضير معقدات البلاتين لبعض مشتقات الكربونيل ثايوريا

الفصل الرابع

التطبيقات

Anticancer

Antibacterial

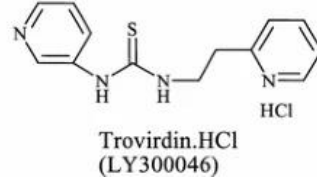
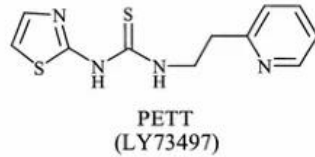
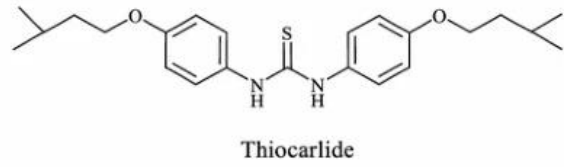
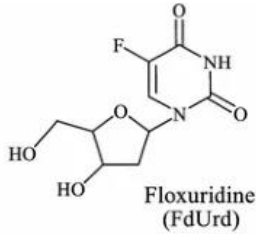
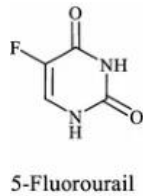
تطبيقات الثايويوريا

ضد السرطان :-

العيب الرئيسي المرتبط بعلاج السرطان هو السمية الخلوية للعوامل المضادة للتكاثر للخلايا الطبيعية مما يؤدي إلى خطر توليد الأورام الخبيثة الثانوية علاج السرطان المستهدف، حيث يتم استخدام الأدوية لمنع نمو الخلايا السرطانية بدقة من خلال التفاعل مع الأهداف الجزيئية مما يؤدي لاحقاً إلى تقليل الضرر الذي يلحق بالخلايا غير السرطانية، وقد برز كواحد من علاجات السرطان ذات الإمكانيات العالية للتغلب على نقص الانتقائية والآثار الجانبية غير المرغوب فيها المرتبطة بالعوامل المضادة للسرطان المستخدمة حالياً.

تعتبر عملية تكوين الأوعية الدموية ، وهي عملية تكوين أوعية دموية جديدة من الأوعية الدموية الموجودة مسبقاً، عملية أساسية لنمو الخلايا ، وشفاء الجروح ، وإصلاح الأنسجة ، والجهاز التناسلي للإناث يرتبط تنظيم تكوين الأوعية الدموية بالعديد من الأمراض مثل السرطان وتصلب الشرايين والسكري والتهاب المفاصل الروماتيزم يعتمد نمو الأورام وانتشارها على عملية تكوين الأوعية الدموية للورم ، حيث توفر الأوعية الدموية المتكونة حديثاً الأكسجين والتغذية الأساسية ، وتدعم نمو الورم ، وتساعد لاحقاً في بدء ورم خبيث، مما يؤدي إلى الوفاة في العديد من أنواع السرطان تتمتع الأوعية الدموية السرطانية بنفاذية أوعية دموية أكبر وخاصة تكوين وعائي أعلى من الأوعية الدموية الطبيعية ولذلك فإن تثبيط عملية تكوين الأوعية الدموية يجب أن يتحول إلى هدف مهم للعلاجات المضادة للسرطان أحد المنظمات الرئيسية لتكوين الأوعية الدموية هو عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) ربط VEGF بروتين كيناز، يتوسط VEGFR-2 في مسار الإشارة وبالتالي يتم إنشاء الشعيرات الدموية وقد لوحظ التوزيع الواسع والإفراط في التعبير عن VEGF في تطور السرطان ولذلك يعتبر حظر إشارات VEGFR-2 أحد الأساليب الواعدة لمنع تكوين الأوعية الدموية الناجم عن الورم VEGFR-2 هو أحد أفراد عائلة مستقبلات التيروسين كيناز .

تمثل مشتقات الثايويوريا واحدة من أكثر الفئات الواعدة من العوامل المضادة للسرطان مع مجموعة واسعة من الأنشطة ضد سرطان الدم المختلفة والأورام الصلبة إنها تلعب دوراً مهماً كعوامل مضادة للسرطان بسبب نشاطها المثبط الجيد ضد بروتينات التيروسين كيناز (PTKs البروتينات البشرية من نوع السيرتوين ١ و ٢ (SIRT1 و SIRT2)، توبويسوميراز وتوليف إصلاح الحمض النووي علاوة على ذلك يمثل أريل ثيوربا المفلور فئة جديدة من العوامل القوية المضادة للتريبانوسوما وأيضاً فئة جديدة من مثبطات النورامينيداز القوية لفيروس الأنفلونزا Thiocarlide هو عقار ثيوربا مهم دوائياً يستخدم كعامل علاجي في علاج مرض السل وتم اكتشاف مشتقات فينيثيلثيازويل ثيوربا (PETT) (LY73497) وتروفيردين حمض الهيدروكلوريك) كمثبطات قوية لفيروس نقص المناعة البشرية من النوع ١ .



أظهرت العديد من مشتقات الثايويوريا أنشطة بيولوجية مختلفة مثل مضاد للسرطان ، مضاد للجراثيم ، مضاد للملاريا ، مضاد للفطريات ، مضاد للفيروسات ، مضاد للأوكسدة ، مضاد للميكروبات ، مضاد للأميا ، مضاد للسلس ، مبيد الأعشاب ، مبيد الحشرات ، وله خصائص تنظيمية لنمو النبات أظهرت مشتقات الثايويوريا تطبيقاً واسع النطاق كروابط في كيمياء التنسيق ، كمستقبلات أنيونية، كمحفز لتفاعلات الأوكسدة ، كمستشعرات كيميائية ، كمواد خافضة للتوتر السطحي ، وكمحفز في مجموعة من التفاعلات غير المتماثلة قد يكون نشاطها المضاد للسرطان بسبب قدرتها على تثبيط بعض الإنزيمات مثل توبوزوميراز 1 بروتينات من نوع السيرتوين البشري ، مستقبل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية ٢- (VEGFR-2)، أنهيدراز الكربونيك ، مستقبل عامل نمو البشرة ((EGFR، [29] وتوليف إصلاح الحمض النووي أظهرت مشتقات الثايويوريا مع حلقة أزيديدين المشبعة غير المتجانسة نشاطاً مختلفاً مثل مضادات الاختلاج ومضادات الصرع ، والتي يمكن استخدامها لعلاج التوتر العضلي والتشنج العضلي والقلق ، تثبيط كيناز التيروسين .

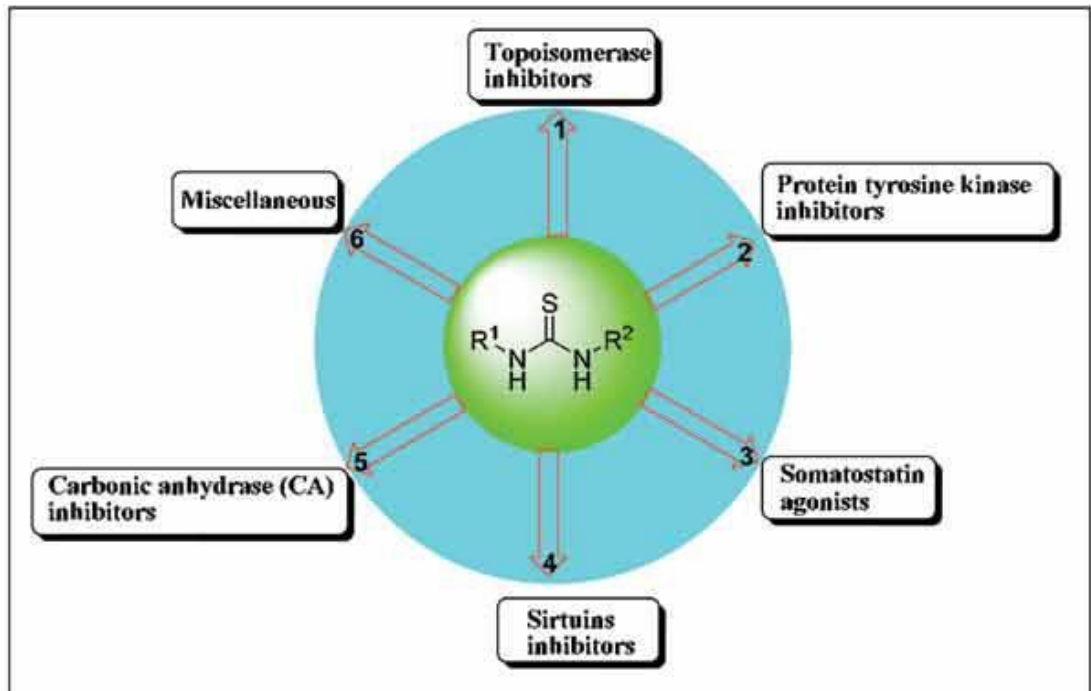
تم فحص النشاط المضاد للسرطان لمشتقات الثايويوريا المركبة ضد خطوط الخلايا السرطانية HCT116، HepG2 وMCF-7. أظهرت معظم مشتقات الثايويوريا تأثيراً ساماً للخلايا ، وفي بعض الحالات أكبر من تأثير الدوكسوروبيسين.

تعمل هذه العلاجات الكيميائية المضادة للسرطان القائمة على الثايويوريا على منع انتشار السرطان عن طريق العمل كمثبطات للتوبوزوميراز، وبروتين التيروسين كيناز، ومنبهات السوماتوستاتين، والسرتوينز، والأنهيدراز الكربونيك (CA) تلخص هذه المراجعة التطورات الأخيرة في العلاج الكيميائي المضاد للسرطان القائم على الثايويوريا.

ضد البكتريا فان الثايويوريا هي الأدوية المضادة للغدة الدرقية شائعة الاستخدام في البيئة السريرية، مثل ميثيل ثيويوراسيل ، وبروبيل ثيوراسيل ، وثيامزول ، وكاربامازول ، مما يسلط الضوء على قابلية تعاطي مشتقات الثايويوريا كعوامل مضادة للجراثيم وهكذا ، نقوم بتقييم السمية الخلوية والتشابه الدوائي للمركب .TD4

تم تصنيع مشتقات الثايويوريا جديدة تحمل شاردة البنزوديوكسول من خلال تفاعل ٥- إيزوثيوسياناتوبنزوديوكسول مع مركبات أمينية مثل الأمينات العطرية ، أدوية السلفا ، الأمينات الحلقية غير المتجانسة، الهيدرازينات والهيدرازيدات تم فحص النشاط المضاد للسرطان لمشتقات الثايويوريا المركبة ضد خطوط الخلايا السرطانية HCT116 ، HepG2 ، وMCF-7 ، أظهرت معظم مشتقات الثايويوريا تأثيراً ساماً للخلايا ، وفي بعض الحالات أكبر من تأثير الدوكسوروبيسين على سبيل المثال ، كانت قيم IC50 لـ N1 و7 N3-disubstituted-thiosemicarbazone هي 1.11 و1.74 و7.0 ميكرومتر لـ HCT116 وHepG2 وMCF7، على التوالي؛ كانت قيم IC50 للدوكسوروبيسين 8.29 و7.46 و4.56 ميكرومتر على التوالي تمت دراسة الآليات المضادة للسرطان من خلال تقييمات تثبيط EGFR وموت الخلايا المبرمج، بالإضافة إلى الالتحام الجزيئي .

لقد ألهم ظهور النشاط المضاد للسرطان لمشتقات الثايويوريا مؤخرًا الكيميائي الطبي لتصميم وتوليف مشتقات الثايويوريا جديدة تعمل هذه العلاجات الكيميائية المضادة للسرطان القائمة على الثايويوريا على منع انتشار السرطان عن طريق العمل كمثبطات للتوبوزوميراز، وبروتين التيروسين كيناز، ومنبهات السوماتوستاتين، والسرتونينز، والأنهيدراز الكربونيك (CA) تلخص هذه المراجعة التطورات الأخيرة في العلاج الكيميائي المضاد للسرطان القائم على الثايويوريا.



تم تحضير رباطين الثايويوريا يحملان مجموعة فوسفين في ذراع واحدة وفي الذراع الأخرى مجموعة فينيل (T2) أو حلقة فينيل مستبدلة ٣،٥-(T1)-di-CF3 وتم تنسيقها مع Au و Ag لوحظ سلوك مختلف بالنسبة لمجمعات الذهب ، حيث توجد هندسة خطية مع التنسيق فقط مع ذرة الفوسفور أو يوجد توازن بين الأنواع الخطية وثلاثية التنسيق ، بينما بالنسبة لمجمعات الفضة ، يوجد تنسيق الليكاند كمخلب P٨S ، تم استكشاف بروابط الثايويوريا ومعقداتها ضد خطوط الخلايا السرطانية المختلفة (Jurkat، A549، HeLa). لا تظهر بروابط الثايويوريا سمية خلوية ذات صلة في خطوط الخلايا التي تم اختبارها ، كما أن التنسيق بين المعدن يؤدي إلى قيم سامة للخلايا ممتازة في جميع الحالات بشكل عام ، أظهرت البيانات أن مجمعات الذهب أكثر سمية للخلايا من مركبات الفضة مع T1، وخاصة المجمعات [AuT1(PPh3)]OTf، و [Au(T1)2]OTf bis(thiourea) وأنواع ثيولات الذهب [الاتحاد الأفريقي T1 (SR)]. في المقابل ، مع T2 يتم الحصول على نتائج أفضل مع أنواع الفضة [AgT1(PPh3)]OTf و [Ag(T1)2]OTf يعد الدور الذي تلعبه المركب المساعد المرتبط بالمعدن مهماً لأنه يؤثر بشدة على النشاط السام للخلايا ، حيث أن مركب الثايويوريا هو أكثر الأنواع نشاطاً توضح هذه الدراسة أن المجمعات المعدنية المشتقة من الثايويوريا يمكن أن تكون نشطة بيولوجياً وأن هذه المركبات تؤدي إلى مزيد من التطوير كعوامل محتملة مضادة للسرطان .

ضد البكتريا :-

لتطوير عوامل فعالة لمكافحة الالتهابات البكتيرية ، تم تحضير سلسلة من مشتقات الثايويوريا (TDS) وتم تقييم نشاطاتها المضادة للبكتيريا ، أظهرت نتائجنا أن TD4 مارس أقوى نشاط مضاد للجراثيم ضد عدد من المكورات العنقودية الذهبية (*S. aureus*) ، بما في ذلك سلالات المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) ، والمكورات العنقودية البشرية ، والمكورات المعوية البرازية ، مع الحد الأدنى من التركيز المثبط (MIC) عند ٢-١٦ ميكروغرام/مل ، لقد منع منحنى نمو MRSA بطريقة تعتمد على الجرعة وقلل من وحدة تكوين المستعمرة في ٤ × MIC خلال ٤ ساعات ، تحت المجهر الإلكتروني النافذ، عطل TD4 سلامة جدار الخلية MRSA ، بالإضافة إلى ذلك، فقد قلل من حجم الآفة المعدية وعدد البكتيريا في أنسجة الفئران المصابة بالعدوى الناجمة عن MRSA ، وامتلك تشابهاً جيداً مع الدواء وفقاً لقواعد ليبينسكي تشير نتائجنا إلى أن TD4 هو مركب رصاص محتمل لتطوير عامل مضاد للجراثيم جديد ضد عدوى MRSA .

تظهر الأدلة المتزايدة أن مشتقات الثايويوريا تلعب دوراً حاسماً في مجال الكيمياء الطبية وتطوير الأدوية أنها تظهر خصائص بيولوجية مختلفة ، مثل مضاد للالتهابات ، مضاد للأورام ، نشاط مضاد للفيروسات ومضاد للبكتيريا ومع ذلك ، تم الكشف عن الفعالية العلاجية والآلية الأساسية لمشتقات الثايويوريا في علاج العدوى الناجمة عن MRSA ، في هذه الدراسة، تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا في المختبر لمشتقات الثايويوريا وأظهر مشتق الثايويوريا (TD4) النشاط المضاد للبكتيريا الأكثر فعالية ضد MRSA ، لقد قلل من حجم الآفة المعدية وعدد البكتيريا في أنسجة الفئران المصابة بالعدوى الناجمة عن MRSA بالإضافة إلى ذلك، عطل TD4 سلامة جدار الخلية MRSA عن طريق تدمير توازن NAD⁺/NADH ، اقترحت هذه الدراسة أن TD4 يمكن أن يكون بمثابة مرشح محتمل لعلاج العدوى الناجمة عن MRSA.

1. Thiourea dioxide (بالإنجليزية) QID:Q278487
2. D. Schubart: Sulfinic Acids and Derivatives. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry., Wiley-VCH, Weinheim 2012. دُوي: ١٠.١٠٠٢/14356007.a25_461.
3. Makarov, S. V. (2001). "Recent Trends in the Chemistry of Sulfur-Containing Reducing Agents". Russian Chemical Reviews—٨٨٥: ٧٠. ج. . DOI:/١٠.١٠٧٠RC2001v070n10ABEH000659. ٨٩٥.
4. Klaus Fischer et al. "Textile Auxiliaries" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2002, Wiley-VCH, Weinheim. دُوي: ١٠.١٠٠٢/14356007.a26_227
5. Milne, G. W. A. Dictionary, in Gardner's Commercially Important Chemicals: Synonyms, Trade Names, and Properties, John Wiley & Sons, Inc. 2005, Hoboken, NJ, USA. دُوي: ١٠.١٠٠٢/0471736627.ch1.
6. Hebeish, A. ؛El-Rafie, M. H. ؛Waly, A. ؛Moursi, A. Z. (1978). "Graft copolymerization of vinyl monomers onto modified cotton. IX. Hydrogen peroxide–thiourea dioxide redox system induced grafting of 2-methyl-5-vinylpyridine onto oxidized celluloses". Journal of Applied Polymer Science . DOI:/١٠.١٠٠٢app.1978.070220709. ج. ٢٢. ع. ٧: ١٨٥٣–١٨٦٦.
7. Sambher, S. ؛Baskar, C. ؛Dhillon, R. S. (2009). "Chemoselective reduction of carbonyl groups of aromatic nitro carbonyl compounds to the corresponding nitroalcohols using thiourea dioxide". Arkivoc—١٤١: ١٠. ج. . ISSN:٧٠١٢-١٥٥١. ١٤٥.
8. Ahmad-Mansour N., Loubet P., Pouget C., Dunyach-Remy C., Sotto A., Lavigne J.P., Molle V. Staphylococcus aureus toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. Toxins.

9. Chang J., Lee R.E., Lee W. A pursuit of *Staphylococcus aureus* continues: A role of persister cells. *Arch. Pharm. Res.*
10. Bronesky D., Wu Z., Marzi S., Walter P., Geissmann T., Moreau K., Vandenesch F., Caldelari I., Romby P. *Staphylococcus aureus* RNAlII and its regulon link quorum sensing, stress responses, metabolic adaptation, and regulation of virulence gene expression. *Annu. Rev. Microbiol.*
11. Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.*
12. Kwiecinski J.M., Horswill A.R. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: Pathogenesis and regulatory mechanisms. *Curr. Opin. Microbiol.*
13. Suresh M.K., Biswas R., Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int. J. Med. Microbiol.*
14. Liu Y., Zhang J., Ji Y. Environmental factors modulate biofilm formation by *Staphylococcus aureus*.
15. Turner N.A., Kuinkel B.K.S., Maskarinec S.A., Eichenberger E.M., Shah P.P., Carugati M., Holland T.L., Fowler V.G., Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nat.*
16. Chalmers S.J., Wylam M.E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and treatment options. *Methods. Mol. Biol*
17. Ju Y., An Q., Zhang Y., Sun K., Bai L., Luo Y. Recent advances in Clp protease modulation to address virulence, resistance and persistence of MRSA infection. *Drug. Discov.*
18. Maalik A., Rahim H., Saleem M., Fatima N., Rauf A., Wadood A., Malik M.I., Ahmed A., Rafique H., Zafar M.N., et al. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, antiurease and molecular docking studies of N-(3-trifluoromethyl) benzoyl-N'-aryl thiourea derivatives. *Bioorg. Chem.*

19. Canudo-Barreras G., Ortego L., Izaga A., Marzo I., Herrera R.P., Gimeno M.C. Synthesis of new thiourea-metal complexes with promising anticancer properties. *Molecules*.
- 20.** Li R., Cen B., Duan W.G., Lin G.S. Synthesis, antifungal activity and 3D-QSAR study of novel anisaldehyde-derived amide-thiourea compounds. *Chem. Biodivers.*