



جمهورية العراق
وزارة العليم العالي و البحث العلمي
جامعة ميسان
كلية العلوم
قسم علوم الكيمياء

الثايوفين thiophene

بحث التخرج في الكيمياء العضويه كمطلب جزئي لنيل درجة البكالوريوس علوم في الكيمياء

مقدم الى قسم الكيمياء

كلية العلوم _ جامعة ميسان

من قبل الطالبتان

فاطمه نوري محمد حوراء عباس رحيم

بأشراف

الاستاذ المساعد

زيدون جواد كاظم

2023/2024

الآية

بسم الله الرحمن الرحيم

أَقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (١) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (٢) أَقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (٣) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (٤) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ (٥) كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لِيَطْغَىٰ (٦) أَنْ رَّعَاهُ اسْتَغْنَىٰ (٧) إِنَّ إِلَىٰ رَبِّكَ الرُّجْعَىٰ (٨) أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَىٰ (٩) عَبْدًا إِذَا صَلَّىٰ (١٠) أَرَأَيْتَ إِنْ كَانَ عَلَى الْهُدَىٰ (١١) أَوْ أَمَرَ بِالتَّقْوَىٰ (١٢) أَرَأَيْتَ إِنْ كَذَّبَ وَتَوَلَّىٰ (١٣) أَلَمْ يَعْلَم بِأَنَّ اللَّهَ يَرَىٰ (١٤) كَلَّا لَئِنْ لَمْ يَنْتَهِ لَنَسْفَعًا بِالنَّاصِيَةِ (١٥) نَاصِيَةٍ كَذِبَةٍ خَاطِئَةٍ (١٦) فَلْيَدْعُ نَادِيَهُ (١٧) سَنَدْعُ الزَّبَانِيَةَ (١٨) كَلَّا لَا تَطِعُهُ وَاسْجُدْ وَاقْتَرِبْ ﴿١٩﴾ (١٩)

صدق الله العلي العظيم

سورة العلق (١-١٩)

اهراء

الحمد لله وكفى والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى وأهله، اما بعد
لم تكن الرحلة قصيره ولا ينبغي لها ان تكون، لم يكن الحلم قريباً ولا الطريق محفوفاً بالتسهيلات ولكني
فعلتها

واليوم اهدي هذا عملي البسيط المتواضع
لمن بفضلله وتوفيقيه وصلت إلى هنا..... الله ربي سبحانه وتعالى

إلى صاحب العصر والزمان الإمام المهدي (عجل الله فرجه)
إلى من ثابرت واجتهدت ونجحت..... فاطمه وحوراء
إلى من لا يضاهيها أحداً في الكون
إلى من ساندوني طوال حياتي
..... عائلتي

إلى الصديقه والام الذي بمساندتها ورضاها ودعائها اكملت مسيرتي داده

إلى من يؤمن بي عندما يخذلني الجميع..... إبراهيم
إلى كل قسم الكيمياء وجميع دفعة ٢٠٢٤م

إلى كل من كان لهم اثر على حياتي وإلى كل من احبهم قلبي
..... اخواني واخواتي

* شكر وتقدير *

قال تعالى

﴿ وَلَقَدْ آتَيْنَا لُقْمَانَ الْحِكْمَةَ أَنْ اشْكُرْ لِلَّهِ وَمَنْ يَشْكُرْ فَإِنَّمَا يَشْكُرُ لِنَفْسِهِ وَمَنْ كَفَرَ فَإِنَّ اللَّهَ غَنِيٌّ حَمِيدٌ ﴾
[[لقمان: ١٢].

وقال الرسول الكريم صل الله عليه وآله وسلم

..(من لم يشكر الناس لم يشكر الله)

بسم الله الرحمن الرحيم والحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على خاتم النبيين والمرسلين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين، أما بعد ... فَإِنَّ مِنْ نِعَمِ اللَّهِ تَعَالَى عَلَيَّ أَنْ مَنْ عَلَيَّ بِإِتْقَانِ هَذَا الْعَمَلِ بِفَضْلِهِ وَكَرَمِهِ، فَجَزَاهُ خَيْرًا عَلَى مَا أَوْلَانِي مِنْ نِعْمِهِ

أود أن أعبر عن امتناني وتقديري للأستاذ الفاضل : (زيدون جواد)، على توجيهه ودعمه وإشرافه ..المتميز على هذا البحث

وعلى كافة التسهيلات والإرشادات التي قدمها لي، فجزاه الله خيرًا وبارك في جهوده

كما أشكر كل من ساهم في إنجاز هذا العمل من إدارة وأساتذة وزملاء في (جامعة ميسان)، خصوصًا

(قسم الكيمياء)

داعيًا المولى عز وجل أن يجعل هذا البحث شاهدًا لهم لا عليهم، وأن يرفع به درجاتهم في الدارين، والحمد لله رب العالمين

لا يسعني إلا أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان لكل من ساندني ودعمني في إتمام هذا البحث

الخلاصة

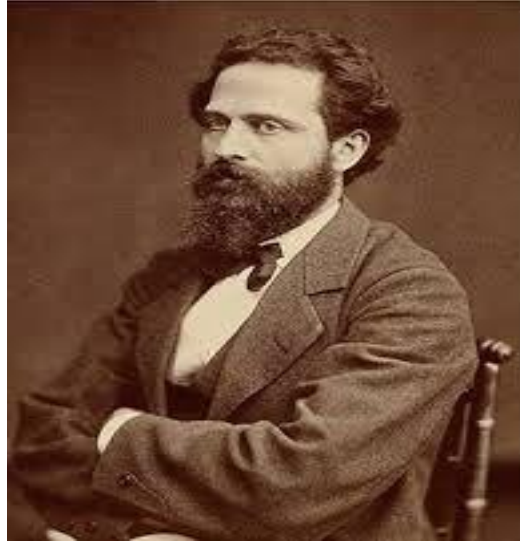
يتألف البحث من فصلين ففي الفصل الأول تم التطرق إلى الثايوفين واكتشافه ومركبات الثايوفين وطرق تحضيره وكذلك الخواص الفيزيائية للثايوفين وتفاعلاته .

اما الفصل الثاني فد شمل استخدامات الثايوفين والتطبيقات في كل من الكيمياء الطبيه و الادويه الجديده كما اظهرت مشتقات الثايوفين تطبيقات رائعه في مجال الفعاليه البايولوجيه نشاطاً مضاداً للميكروبات ومضاداً للالتهابات .

الفهرس	
المحتويات	رقم الصفحة
السوره القرانيه	أ
الاهداء	ب
الشكر والتقدير	ت
الخلاصة	ث
الفصل الاول والمقدمه	1
الفصل الثاني	9
المصادر	13

الفصل الأول

والمقدمة

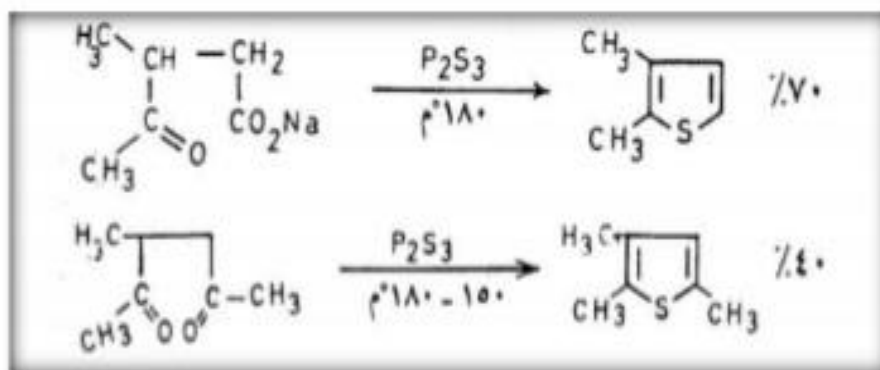


اكتشف فيكتور ماير الثيوفين عام ١٨٨٢ كمادة ملوثة للبنزين. وقد لوحظ أن اليزاتين (ألدول) يشكل صبغة زرقاء إذا تم خلطه مع حامض الكبريتيك والبنزين الخام. يعتقد منذ فترة طويلة أن تكون ألدوفينين ألزرق هو تفاعل للبنزين نفسه. تمكن فيكتور ماير من عزل الثيوفين باعتباره المادة الفعلية المسؤولة عن هذا التفاعل. يوجد الثيوفين وخاصة مشتقاته في البترول، وأحياناً بتركيزات تصل إلى ١٪ ٣ تتم إزالة محتوى الثيوفين من النفط والفحم عن طريق عملية إزالة الكبريت بالهيدروجين HDS وفي HDS يتم تمرير التغذية السائلة أو الغازية فوق أحد أشكال محفز ثاني كبريتيد الموليبدنوم تحت ضغط ٢ . يخضع الثيوفين للتحلل الهيدروجيني لتكوين الهيدروكربونات وكبريتيد الهيدروجين . وهكذا، يتم تحويل الثيوفين نفسه إلى البيوتان و H₂S وأكثر إشكالية في البترول هما ثنائي البنزوثيوفين . وهو سائل عديم اللون ذو رائحة تشبه رائحة البنزين . وهو يشبه البنزين في معظم تفاعلاته تشمل المركبات المشابهة للثيوفين الفوران ، (CH₄O) والسيلينوفين (C₄H₅Se) والبيرو ل (CH₄N) والتي يختلف كل منها حسب الذرة غير المتجانسة في الحلقي. [1]

١_١ طرق تحضير THIOPHENE

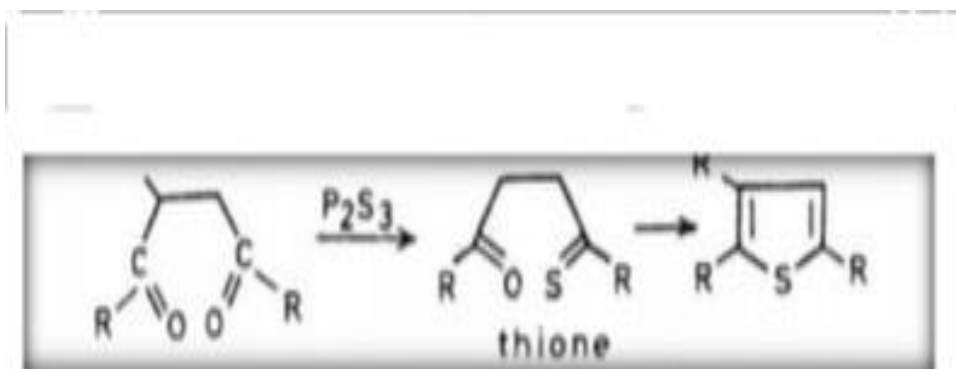
٢-١-١ طريقة بال_ كنور Pall – Knorr synthesis

يمكن تحضير الثيوفين في المعمل عن طريق تسخين مركب ١,٤ - مجموعة الكربونيل مع ثالث كبريتيد الفسفور كما تبين ذلك المعادلات الآتية:



وتسمى هذه الطريقة طريقة بال - نور

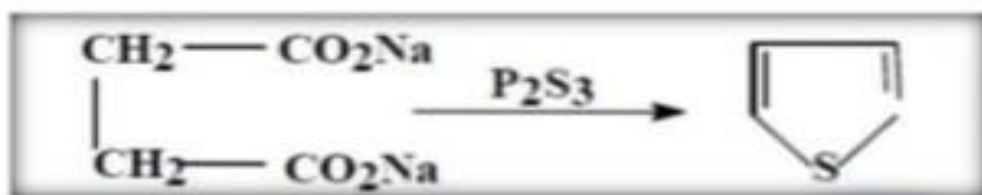
– وميكانيكية هذا التفاعل غير معروفة ولكنه يعتقد أن ١,٤ -ثنائي مجموعة الكربونيل تتفاعل ثالث



كبريتيد الفوسفور وتتكون مادة متوسطة عبارة عن (ثيون) Thione تفقد جزيء ماء لتكون مشتق الثيوفين.

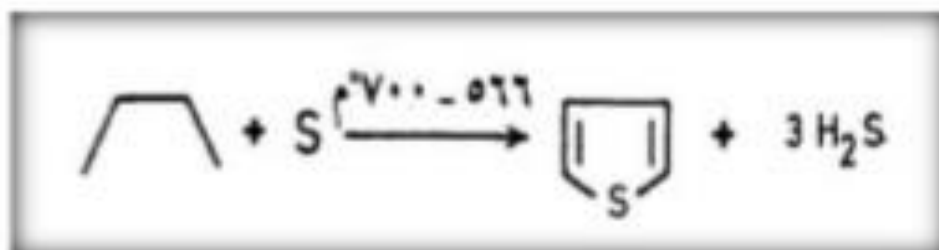
يمكن بنفس الطريقة تحضير الثيوفين من تسخين سكسينات الصوديوم مع ثالث كبريتيد الفوسفور كالتالي:

١_٣ حرق البيوتان أو البيوتين أو البيوتاديين مع الكبريت



– يحضر Thiophene تجاريا من حرق البيوتان أو البيوتين أو البيوتاديين مع الكبريت.

– حيث يسخن الخليط عند درجة حرارة عالية ولمدة قصيرة تصل إلى ثانيتين وتصل نقاوة الناتج بعد التقطير إلى ٩٩.



١_٤ تفاعل الأسيتيلين وكبريتيد الهيدروجين في أنبوب ساخن

– كما أنه يمكن تحضير Thiophene بإمرار خليط من الأسيتيلين وكبريتيد الهيدروجين في أنبوب

ساخن في وجود عامل مساعد مثل الألومينا Al_2O_3

تعتبر هذه الطريقة طريقة تجارية لتحضير الثيوفين.



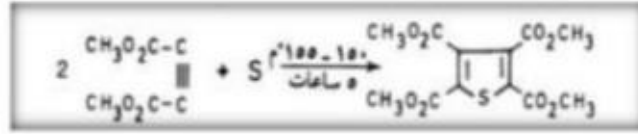
١_٥ تفاعل ثنائي الأسيتيلين مع كبريتيد الهيدروجين في اوجود قاعدة ضعيفة

– يمكن تحضير Thiophene أو مشتقاته بتفاعل ثنائي الأسيتيلين مع كبريتيد الهيدروجين في وجود قاعدة ضعيفة.



R,R يمكن أن تكون مجموعة الكلية أو هيدروجين أو مجموعة أريلية أو كربوكسيلية أو غيرها.

يتم الحصول على ناتج أفضل عند استخدام الطريقة التالي [2]



٢_١ الخواص الفيزيائية للثيوفين of Thiophene

١- هو مركب سائل عديم اللون ثابت.

٢- درجة غليانه مشابه تقريبا لدرجة غليان البنزين حيث يغلي البنزين ٥ عند ٨٠ م، بينما الثيوفين يغلي عند ٨٤ م

٣- لثيوفين ومشتقاته يشبه البنزين ومشتقاته في كثير من الخواص مثل درجة الغليان وكذلك الرائحة.

٤- كثافته أكبر من كثافة البنزين بقليل حيث إن له كثافة تقدر ب ١,٠٥٨ .

٥- يذوب في أغلب المذيبات العضوية لكنه ال يذوب في الماء.

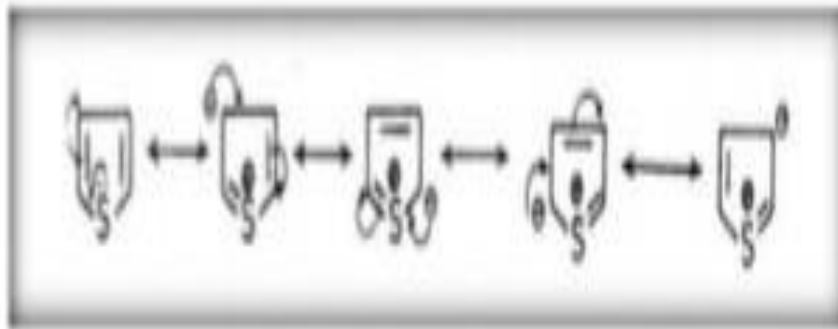
٣_١ أثبات الصيغة التركيبية للثيوفين Structure Thiophene

١- طوال الروابط فيه وسط بين أطوال الروابط الأحادية والثنائية.

٢- يوجد به ستة إلكترونات: واحد من كل ذرة كربون والإلكترونات من الذرة غير المتجانسة الكبرى (الكبريت)

في حالة دوران داخل الجزء مما يشكل سحابة إلكترونية تسمى سحابة باي (Cloud- π)

٣- الثيوفين له عدة صيغ تأرجحية (رنينية) ناتجة عن تراكب مدارات P^٣ في الكربون مع مدار P^٣ في الكبريت هذه الصيغ التأرجحية لها طاقة تأرجح تقدر بحوالي ٣١ ك سعر/جزيء. ويمكن تمثيل هذه الصيغ كما يلي :



٤- نتيجة لكون الفرق في الطاقة بين مدارات P^3 ومدارات d^3 صغير جداً فإن الثيوفين يستطيع أن يكون صيغاً تأرجحية ناتجة عن تراكب مدارات P^3 في الكربون مع مدار d^3 في الكبريت. وهذه الصيغ التأرجحية يمكن أن تأخذ الشكل التالي:



ومن الصيغ التأرجحية للثيوفين يتضح أن موضعي ٢- أو ٥ لديها كثافة إلكترونية أعلى من تلك التي عند موضعي ٣- أو ٤ ، هذا ما يجعل موضعي ٢ أو ٥ أكثر عرضة للهجوم بواسطة العوامل الإلكتروفيلية من الموضعين الآخرين، والذين بدورهما أكثر فعالية من البنزين لكل من العوامل الإلكتروفيلية والشقوق الحرة. نستنتج من ذلك أن الثيوفين عبارة عن مركب أروماتي طاقته التأرجحية أعلى من تلك التي للبيروك أو الفيوران. وهذا يتفق مع كهروسالبية الذرة غير المتجانسة أي أن الصفة العطرية تكون حسب الترتيب التالي: ثيوفين < بيروك < فوران [3]

كما أن الصيغ التأرجحية توضح أن الكثافة الإلكترونية متمركزة على موضعي ٢- و ٥ مما يجعل تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلية تفضل هذين الموضعين على حساب موضع ٣ و ٤ .

١_٤ تفاعلات الثيوفين Thiophene interactions

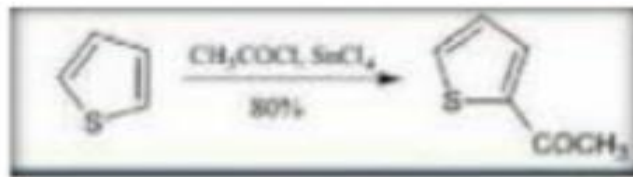
يتفاعل الثيوفين مع بعض أحماض لويس ، مثل الكلوريد الأميني ، لتكوين مادة متبلره لذا لا يمكن استخدامه في تفاعلات فردل كرافتس . وإضافته إلى البنزين المستخدم في هذه التفاعلات يجب أن يكون خالياً من الثيوفين

لمنع حدوث هذا النوع من التفاعلات غير المرغوب فيها. ومع ذلك ، فهو غير فعال ضد الثنائيات الشائعة في هذا التفاعل ، مثل البنزين وأنيديريد حمض الماليك وغيرها . ولذلك ، يتم استخدام ثنائيات ثنائية قوية وفعالة ، مثل رباعي ٩ فلورو البنزين وثنائي سيانو أسيتيلين ، للإضافة إلى المواقع (٥-٢) يخضع الثيوفين أيضاً لتفاعلات إضافة على روابط مزدوجة عندما يتفاعل مع كاربينوكسي كاربين لتكوين بديل البروبان الحلقي ، والذي يمكن فتحه عندما يتفاعل مع الميثانول الحمضي ليعطي الاستر بيتا أسيتيك ثيوفين . تفاعلات الاستبدال في الثيوفين يدخل الثيوفين في معظم تفاعلات الاستبدال الرحلان الكهربائي في الظروف غير الشديدة ، وتفضل المجموعة الكهربائية المهاجمة المواقع على المواقع في معظم الحالات ، مع وجود بعض الشذوذات ، وقدرتها على الدخول في التفاعلات التي تتواجد فيها المجموعات الموجودة على الحلقة يتم استبداله بمجموعات أخرى

أفضل مما هو عليه . وفي حالة البنزين هذه بعض التفاعلات التي تدخل في نترات الثيوفين تؤدي نترات الثيوفين في الظروف العادية المستخدمة في البنزين إلى تجزئته وأحيانا إلى انفجاره . ويحدث هذا حتى مع استخدام الكواشف الخفيفة مثل خليط حمض النيتريك وحمض الأسيتيك . لذلك ، يتم استخدام كواشف نترات خفيفة للغاية وحتى في هذه الظروف يكون الناتج $AgNO_3PCOCIC$ مثل خليط من ٢-٣ نيتروثيوفين.[4]

١_٤_١ السلفنة

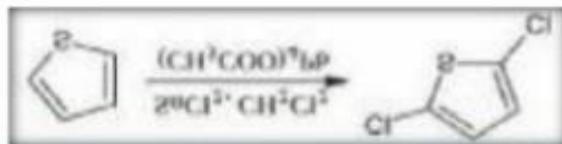
هي أن الثيوفين يتم سلفنته بسهولة بواسطة حامض الكبريتيك عند درجة حرارة ١٦ وترغب الغرفة



في استخدامها كوسيلة لإزالته من البنزين المستخرج من النفط الخام ، والمنتج الرئيسي لهذه العملية هو حمض الثيوفين - ٢ - السلفونيك . عند إضافة الإيزاتين إلى خليط الثيوفين وحمض الكبريتيك ، يصبح لون المحلول أزرق غامق نتيجة تكوين مركب الإندوفينين ، ويتم استخدام هذا التفاعل الكشف عن وجود الثيوفين في قطران الفحم [5]

١_٤_٢ الهلجنة

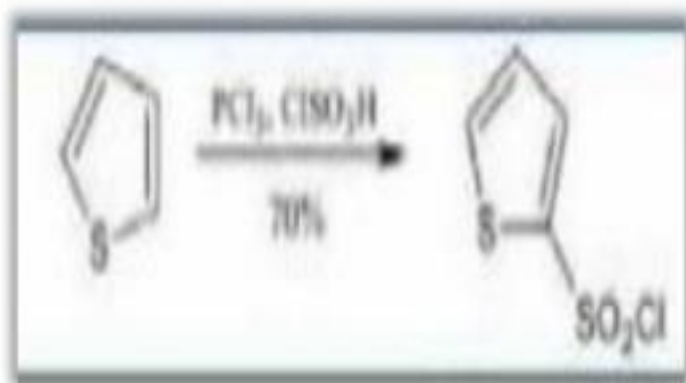
تحدث الهلجنة بسرعة في درجات الحرارة العادية وحتى المنخفضة ٣٠ درجة مئوية وفي الظلام . فمثلاً تفاعل الثيوفين مع الكلور في وجود حمض الأسيتيك عند درجة حرارة الغرفة (١٠) ومع البروم (١٠) يكون أسرع بـ ٥ مرات من تفاعل البنزين تحت نفس الظروف وطبيعة المنتج يعتمد على شروط الهالوجين



١_٤_٣ والألكلة تفاعل فريدل كرافت

يتفاعل الثيوفين مع بعض أحماض لويس إنها مادة بوليمرية . ولذلك لا يفضل استخدام كلوريد الألومنيوم مثلاً في تفاعل فريدل - كرافتس . في بعض الحالات ، يتم استخدام التحليل عن طريق إضافته تدريجياً إلى خليط من الثيوفين وكاشف الألكلة أو الأسيلة . ومن الممكن أيضاً الكلة الثيوفين مع الأوليفينات عند درجة حرارة عالية .

ارتفاع درجة الحرارة ، وحتى في ظل هذه الظروف ، فإن منتج التفاعل لا يشجع على التنويع بسبب نسبته الصغيرة.[6]



الفصل الثاني

٢- التطبيقات

بينت الدراسة ، أن الكيمياء النظرية لها أهمية كبيرة في العديد من المجالات الكيميائية والصيدلانية والثيوفين ومشتقاته جزيئات فعالة نظراً لخصائصها البيولوجية والدوائية. شملت الدراسة حسابات نظرية للثيوفين ومشتقاته باستخدام طريقة دوال الكثافة DFT وبرنامج Gaussian ٠٩ تم حسابها تقييم العديد من الخصائص الفيزيائية مثل الشكل الهندسي المتوازن أطياف الاهتزاز للجزيئات والخصائص الإلكترونية أطياف الامتصاص الإلكترونية، طاقات المدارات الجزيئية، وخريطة الجهود الإلكترونية الجزيئية في الحالة الغازية الإيثانول، وفي المحلول المائي وأطياف الرنين النووي المغناطيسي في الحالة الغازية وفي محلول ثنائي مثيل سلفوكسايد (ثم المقارنة بين الحالات المختلفة. [7]

٢_١ الخواص

يوجد رباعي هيدرو الثيوفين في الشروط القياسية على شكل سائل عديم اللون، له رائحة منفرة، وهو ضعيف الامتزاج مع الماء؛ لكنه يمتزج بشكل جيد في الإيثانول وثنائي إيثيل الإيثر والبنزين. يمكن أن يشكل المركب ربيطة في الكيمياء التناسقية؛ ومثال على ذلك مركب "كلورو I)Chloro(tetrahydrothiophene)gol (رباعي هيدرو ثيوفين) الذهب [8]

٢_٢ استخدامات Thiophene

يستخدم رباعي هيدرو الثيوفين لرائحته كمادة مصدرة للرائحة في الغاز النفطي المسال) وفي الغاز الطبيعي برفقة مواد عضوية كبريتية أخرى مثل ثالثي بوتيل ثيول

يستخدم لعلاج أعراض الربو أو غيرها من الأمراض التنفسية التي يصاحبها انسداد في المجرى التنفسي، مثل التهاب الشعب الهوائية وانتفاخ الرئة. فهو يعمل عن طريق إرخاء العضلات المحيطة بالقصبات الهوائية مما يسمح بتوسعها كما يزيد من مقاومه المسالك الهوائية لتأثير المهبجات التي تؤدي إلى تقلصا وذلك بدوره يسهل على المرضى عملية التنفس [9]

٢_٣ ما هي الأعراض الجانبية Thiophene

قد يتسبب استعمال الثيوفيلين أحيانا بحدوث بعض الآثار الجانبية الغير مرغوب فيها، وعلى الرغم من قلة حدوث هذه الأعراض، إلا إنها إذا حدثت سوف تستوجب العناية الطبية.

- . ألم أو شعور بانزعاج في الصدر.
- . دوخة.
- . إغماء.
- . عدم انتظام في ضربات القلب.
- . زيادة حجم البول.
- . دوار.
- . قيء المستمر.
- خفقان أو تسارع في نبضات القلب
- . نوبات تشنج

في مجال الطب ، تستخدم مشتقات - أسيتيل - ثيوفين بورونيك أسيد على نطاق واسع في البحث وتطوير العقاقير المضادة للسرطان. أنها تعزز فعاليتها من خلال الجمع بين خردل النيتروجين وسيكلوفوسفاميد في الأدوية المضادة للسرطان والاستقرار.[10]

في مجال كيمياء المواد ، يستخدم حمض البورونيك - ٥ أسيتيل - ٢- على نطاق واسع أيضا في تصنيع أشباه الموصلات العضوية كمركب عضوي فعال ، يمكنه تحسين الموصلية والخصائص الكهروضوئية لمواد أشباه الموصلات العضوية ، وبالتالي تحقيق إعداد الأجهزة الإلكترونية العضوية عالية الأداء.

وتستخدم على نطاق واسع مشتقات -- ثيوفين في الأدوية الاصطناعية والمبيدات الحشرية والأصبغ، والمواد الكيميائية، إضافات البوليمر. الى حلقة ثيوفين مع المضادات الحيوية من المتماثلات فينيل ديك أفضل فعالية. بعض الأدوية المضادة للالتهابات مثل الايفيدرين الهيدروكسيل Suprofen ثيوفين بولوه tiaprofenic Pizotifen، أكثر من ١٠ نوعا من sufentanil تأثير كبير .

من بين المركبات الكبريتية العضوية، تبرز الثيوفين والميثيونين، وهما حمضيتان أمينيتان تحتويان على الكبريت يلعبان دورا أساسيا في بناء البروتينات، وهما من أهم الأحماض الأمينية الكبريتية في الكائنات الحية.

على الجانب الآخر، تحتوي الكبريتيدات على الكبريت وتشمل الكبريتيدات المعدنية مثل البيريت (FeS) والكبريتيدات العضوية مثل ثنائي ميثيل الكبريت (CH₃CH₃). يتم استخدام البيريت في صناعة الحديد وكمادة خام للاستخراج الكبريت.

من النواحي الصناعية، يتم استخدام مركبات الكبريت في إنتاج الأسمدة والأصبغ والمواد الكيميائية. علاوة على ذلك، يلعب الكبريت دورًا في صناعة البلاستيك والمطاط والأدوية.

يمكن أن تشمل الاستخدامات الطبية للكبريت تركيبات مثل الديمير كابرول وهو دواء يستخدم في علاج بعض حالات الروماتيزم. كما أن مركبات الكبريت تستخدم في الطلاءات والدهانات، حيث يعمل الكبريت كعامل مانع للتآكل.

مكن استخدام - ٤ - فلوروفينيل ثيوفين لتحضير Canagliflozin كمثبط للجلوكوز المعتمد على الصوديوم ٢ (SGLT2) لعلاج داء السكر من النوع ٢ - ٢ - ٤ - فلوروفينيل ثيوفين وسيط لتخليق Canagliflozin (Invokana) ، أول مثبط لنقل الجلوكوز الصوديوم [11]

معتمد من قبل ادارة الغذاء والدواء الأمريكية في مارس . SGLT2 ٢

كمثبط للجلوكوز المعتمد على Canagliflozin يمكن استخدام - ٢ - ٤ - فلوروفينيل ثيوفين- لتحضير لعلاج داء السكري من النوع ٢ - ٢ - ٤ - فلوروفينيل ثيوفين وسيط لتخليق SGLT2 الصوديوم ٢ معتمد من (SGLT2) ، أول مثبط لنقل الجلوكوز الصوديوم ٢ Canagliflozin (Invokana) قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في مارس ٢٠١٣ لعلاج النوع ٢ مرض السكري. يعتبر أحد أكثر الأدوية المضادة لمرض السكر فعالية في السنوات الأخيرة. ٢ - ٤ - Canagliflozin فلوروفينيل ثيوفين وسيط مهم في تركيب هذا المركب. - ٢ - ٤ - فلوروبنزين كيميائي بوكيل ثيوفين هو ، لذلك المنتج الخام - ٢ - ٤ - Canagliflozin وسيط مهم لتخليق الدواء المضاد لمرض السكر فلوروفينيل ثيوفين يحتاج إلى تنقية. يحتوي المركب على خصائص فيزيائية خاصة وهو صلب أبيض في درجة حرارة الغرفة وسائل عند التسخين. لذلك ، من الصعب الفصل والتطهير. تعتبر طريقة الفصل الكروماتوجرافي التقليدية للعمود مرهقة وتستغرق وقتاً طويلاً ، ولا تساعد على الإنتاج الصناعي في الوقت الحاضر ، تم ذكر كروماتوغرافيا العمود فقط في الأدبيات المتعلقة بتركيب هذا المركب ، ولكن هذه الطريقة معقدة وليس من السهل تصنيعها. [12]

٢_ ٤ تطبيقات أخرى لمركبات الثيوفين

تتوزع المركبات الحلقية غير المتجانسة على نطاق واسع في الطبيعة ولها قابلية تطبيق اصطناعية ونشاط بيولوجي متعدد الاستخدامات. من خلال تطبيق الأساليب الجديدة للكيمياء الطبية للتخطيط والتنظيم من أجل اكتشاف أدوية جديدة، أظهر الثيوفين ومشتقاته أهمية كبيرة في المجال الصيدلاني بسبب تنوعها. التطبيقات البيولوجية والسريرية تظهر مشتقات الثيوفين تطبيقات رائعة في مختلف التخصصات، وفي الطب تظهر مشتقات الثيوفين نشاطاً مضاداً للميكروبات، ومسكناً، ومضاداً للالتهابات، وخافضاً لضغط الدم، ومضاداً للأورام، بينما تستخدم أيضاً كمثبطات لتآكل المعادن أو في تصنيع الثنائيات الباعثة للضوء في علم المواد. [13]

١- كتاب المركبات الحلقية غير المتجانسة والحيوية للدكتور حمد بن عبدالله اللحيدان والدكتور محمد بن إبراهيم الحسن والدكتور سالم سليم الذياب – الطبعة الثانية – جامعة الملك سعود – المملكة العربية السعودية

٢- كتاب الكيمياء العضوية للمؤلف د. حسن محمد الحازمي / الجزء الثاني

3_ ChEBI release 2020-09-01، 1، ٢٠٢٠ سبتمبر QID:Q98915402

4_ Bernard Loev and John T. Massengale, U. S. Patent 2,899,444, "Synthesis of Tetrahydrothiophene", 8/11/1959 Jonathan Swanston "Thiophene "in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Wiley-VCH, Weinheim, 2006. ١٤٣٥٦٠٠٧/١٠، ١٠٠٢. دُوي: a26_793.pub2.

5_ Rafael Uson, Antonio Laguna, Mariano Laguna, "(Tetrahydrothiophene)Gold(I) or Gold(III) Complexes" Inorganic Syntheses, 1989, Volume 26, pp. 85–91

6_ Therapeutic importance of synthetic thiophene Thiophene Derivative
Recent strategies in the synthesis of thiophene derivatives: highlights from the 2012-2020 literature New Thiophene Derivatives as Antimicrobial Agents

7_ rner Multum. Theophylline. Retrieved on June 23, 2020, from:

8_ University of Illinois-Chicago, Drug Information Group. Theophylline,
9_ Oral Tablet. Retrieved on June 23, 2020, From:

10_ Webmd. Theophylline ANHYDROUS. Retrieved on June 23, 2020, from:

11_ Medscape. Drug Interaction Checker. Retrieved on June 24, 2020, from:

12_ ChEBI release 2020-09-01، 1، ٢٠٢٠ سبتمبر QID:Q98915402

13_ ^ Jonathan Swanston "Thiophene" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Wiley-VCH, Weinheim, 2006. ١٤٣٥٦٠٠٧/١٠، ١٠٠٢. دُوي: a26 793.pub2.