

اصطناع مشتقين للثيازول أمين: فانيلين ثيازول إيمين ونيكوتين ثيازول أميد

علي العاسمي¹، جمعة مرزا²

المخلص

صُنِعَ مشتقان للثيازول أمين: فانيلين ثيازول إيمين (1) ونيكوتين ثيازول أميد (2). صُنِعَ المركب (1) من تفاعل أورثو الفانيلين (A) وأمينو الثيازول (B) بمرودود 73% أما المركب (2) فقد صُنِعَ على مرحلتين: حُضِرَ استر نيكوتينات الايتيل (3) من تفاعل حمض النيكوتينيك (C) مع الغول الايتيلي بمرودود 86%، استُخِدم المركب (3) في المرحلة الثانية للتفاعل مع أمينو الثيازول للحصول على المركب (2) بمرودود 70%. دُرست الخصائص المورفولوجية للمركب (2) باستخدام جهاز المجهر الالكتروني الماسح SEM وتبين وجود أبعاد نانوية لبنية المركب (2)، درست الخصائص المضادة للجراثيم للمركب (2) من خلال دراسة تأثيره على نوعين من الجراثيم: جرثومة St.coccus موجبة الغرام وجرثومة E.coli سالبة الغرام وتبين وجود خصائص مضادة للجراثيم عند التركيزين 50 و 100 ميكرو/مل وبقطر 15مم لهالة التثبيط ضد جرثومة St.coccus وبقطر 13مم ضد جرثومة E.coli. دُرست بنية المركبات المحضرة باستخدام الطرائق المطيافية IR, ¹H-NMR.

الكلمات المفتاحية: فانيلين ثيازول إيمين، نيكوتين ثيازول أميد، نيكوتينات الايتيل، دراسة مورفولوجية، دراسة بيولوجية.

¹ طالب دكتوراه: قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا.

² أستاذ كيمياء المنتحات الطبيعية في قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث، وأستاذ الكيمياء الحيوية في كلية طب الأسنان - الجامعة العربية الخاصة.

Synthesis of two thiazole amine derivatives: vanillin thiazole imine and thiazole nicotine amide

A. Alasmi¹, J.Merza²

Abstract

Two thiazole amine derivatives: vanillin thiazole imine (1) and amide thiazole nicotine (2) have been synthesized. Compound (1) has been synthesized from O-vanillin (A) and amino thiazole (B) in a good 73% yield, while the compound (2) has been synthesized in two steps: in the first step, the ester (3) has been synthesized from ethanol and nicotinic acid (C) with 86% yield. In second step the compound (3) has been used with amino thiazole to obtain nicotine derivative (2) with 70% yield. The morphology of compound (2) have been studied by SEM and showed nano dimensions, The biological properties of compound (2) have been studied on germs: St.coccus (Gram Positive bacteria) and E.coli (Gram negative bacteria). It showed inhibits the proliferative of germs at concentrations 50, 100 μ /ml with inhibition diameter 15 mm for St.coccus and 13 mm for E.coli.

The molecular structures have been determined by spectroscopies methods IR and ¹H-NMR.

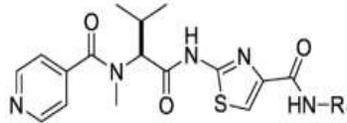
Keywords: *vanillin thiazole imine, nicotine thiazole amide, nicotinate ethyl, morphology study, biological study.*

¹ PhD student: Department of chemistry: Faculty of Science-Al-Baath university, Syria

² Prof the Chemistry of Natural Product: Department of chemistry-Faculty of Science-Al-Baath University and Prof biochemistry: Faculty of Dentist, Arab private university of science and technology (AUST).

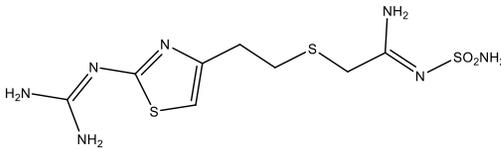
I- مقدمة:

تعد مشتقات الثيازول أمين من المركبات المهمة وتدخل بنيته في هيكل العديد من المركبات الدوائية المستخدمة في دساتير الأدوية العالمية كمضادات للسرطان حيث صُنع المركب H- والذي استخدم لمعالجة سرطان الرئة [1].

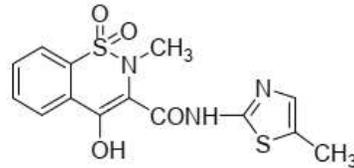


المركب H-

في السنوات الأخيرة أدى اصطناع مشتقات الثيازول الى تحسين فعالية الأدوية التي استخدمت كعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشري [2] بالإضافة إلى أمراض أخرى مثل ارتفاع ضغط الدم [3] والحساسية [4] والالتهابات البكتيرية والفطرية [5]. حيث صُنعت مشتقات متنوعة للثيازول أمين مثل المشتقات الأميدية (المركب-P)، الذي حُضر انطلاقاً من مركب 2-أمينو-4-فينيل ثيازول [6] والمشتقات الإيمينية لأسس شيف مثل المركب-N [7].

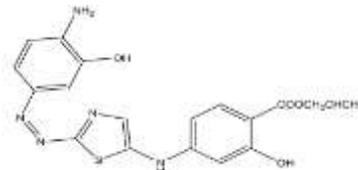


المركب-N



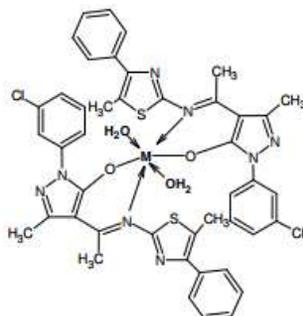
المركب-P

إضافة إلى ذلك تملك مشتقات الثيازول أهمية كبيرة في الصناعات التطبيقية مثل مركب الأزو الآتي (المركب-L) والذي استخدم في اصطناع معقدات تملك أهمية تحليلية مثل استخدامها ككواشف نوعية لبعض المعادن (الكوبالت والكاميوم) حيث تعطي ألوان مميزة مع معادن الكوبالت [8].



المركب-L

صُنعت معقدات مختلفة مع بعض المعادن الانتقالية واستُخدمت في تطبيقات متنوعة مثل (المركب-O) والذي ابدى فعالية ضد بعض الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام [9].



Where M= Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II)

المركب-O

انطلاقاً من ذلك ونظراً لأهمية بنية الثيازول أمين الكبيرة واستمراراً لباحثنا السابقة [10] تم اصطناع مشتقان انطلاقاً من مركبين مهمين هما الفانيلين وحمض النيكوتينيك وقد تم تطوير طريقة جديدة لاصطناع المشتق الأميدي من خلال اصطناع مشتق استيري ثم مفاعلة الناتج مع أمينو الثيازول.

II- هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى اصطناع مشتقين للثيازول أمين وهما: فانيلين ثيازول إيمين (المركب 1) ونيكوتين ثيازول أميد (المركب 2) ودراسة الخصائص المورفولوجية والبيولوجية للمركب-2 ضد جراثيم St.coccus و E.coli ومقارنتها مع لينزوليد الصاد للجراثيم الموجبة الغرام ونتروفورانتوين الصاد للجراثيم السالبة.

III- القسم التجريبي:

III-1- المواد الكيميائية المستخدمة:

- حمض النيكوتينيك، اورثو الفانيلين، 2-أمينو الثيازول، حمض الخل الثلجي، ميثانول، تولوين، كلوروفورم، دي ميثيل سلفوكسيد. جميع هذه المواد من إنتاج شركة:

.MERCK & SIGMA ALDRICH

III-2- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز الطنين النووي المغناطيسي بروتوني وكربوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية.
- جهاز الأشعة ما تحت الحمراء نموذج FT-IR-4100 من شركة Jasco.
- جهاز تعقيم بالأشعة فوق البنفسجية وفرن حراري وماصات ميكروية وأطباق بترية.
- جهاز المجهر الإلكتروني الماسح من نوع Tescan Mira-3
- صفائح كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جل 60F254 قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.
- قيست درجة الانصهار بطريقة الأنبوب الشعري على سخانة كهربائية.

III-3 – طريقة العمل:

أولاً: تحضير المشتق الإيميني للثيازول مع الفانيلين (المركب-1):

2-methoxy-6-((thiazol-2-ylimino)methyl)phenol

يذاب (0.01mol, 0.1gr) من مركب 2-أمينو الثيازول و(0.01mol, 1.5gr)

من أورثو الفانيلين في 20 مل من الميثانول النقي وتمت إضافة ثلاث قطرات من حمض الخل الثلجي إلى وسط التفاعل كحفّاز حمضي للتفاعل. حُرك المزيج عند درجة حرارة 78°C تحت التقطير المرتدّ. تم مراقبة التفاعل بالـ T.L.C أمنيوم من خلال جملة جرف (هكسان: خلات) (70:30) وعند انتهاء التفاعل بعد زمن قدره 6 ساعات تقريباً يُترك مزيج التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى تشكل راسب أصفر، تم ترشيحه وغسله بالميتانول ثم تمت التنقية بواسطة صفيحة T.L.C تحضيرية (تم تحميل 0.05 غرام) لنحصل على منتج بلون أصفر فاتح بمرود (73%) وبدرجة انصهار حوالي 120°C.

ثانياً: تحضير أستر حمض النيكوتينيك Ethyl nicotinate (المركب-3):

حُصّر الأستر نيكوتينات الايتيل من إذابة (1.23gr, 0.01mol) من حمض النيكوتينيك في 15 مل من الايتانول (كمية فائضة من الايتانول) ووضعت في حوجلة أحادية الفتحة مزودة بمحرك مغناطيسي ثم تم إضافة (0.3gr, 0.0005 mol) من حفّاز الأمبرلست الحمضي غير المتجانس (نسبة الحفّاز 5% مول من الحمض) (تم وزن

فائض من الحَقَّاز). يُترك التفاعل تحت التقطير المرتد عند 78°C مع مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ألومنيوم T.L.C باستخدام جملة جرف مكونة من (كلوروفورم:ميثانول) (10:90). وبعد 5 ساعات تم فصل مزيج التفاعل وتم الترشيح للتخلص من حفاز الأمبرلست ثم وضع الناتج في بيشر وتُترك حتى تبخر المذيب ثم غُسل الناتج بالايثانول البارد فحصلنا على بلورات أبرية بيضاء بمرود حوالي 86% وبدرجة انصهار $90-92^{\circ}\text{C}$.

ثالثاً: تحضير المركب الأميدي (2) N-(thiazol-2-yl)nicotinamide

يُحل (0.1gr, 0.001mol) من 2-أمينو الثيازول في 10 مل من التولوين وتُوضع في حوجلة ثنائية الفتحة مجهزة بمحرك مغناطيسي ثم يُضاف (0.152gr, 0.001mol) من استر حمض النيكوتينيك في 10 مل نفس المذيب. يُسخن حتى التقطير المرتد عند درجة حرارة 110°C لمدة 7 ساعات مع مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة ألومنيوم T.L.C باستخدام جملة جرف مكونة من (كلوروفورم: ميثانول) (10:90). وعند انتهاء التفاعل نلاحظ تشكل ناتج بالاعتماد على صفيحة الكروماتوغرافيا. يفصل ناتج التفاعل ويُبرد فنحصل على بلورات برتقالية اللون، يُغسل المركب الناتج بالميثانول الساخن لنحصل على بلورات نقية بمرود 70% وبدرجة انصهار حوالي $244-246^{\circ}\text{C}$.

ثالثاً: الدراسة البيولوجية للمركب-2 على جراثيم E.coli و St.coccus

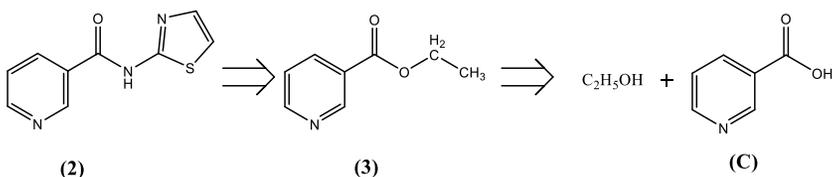
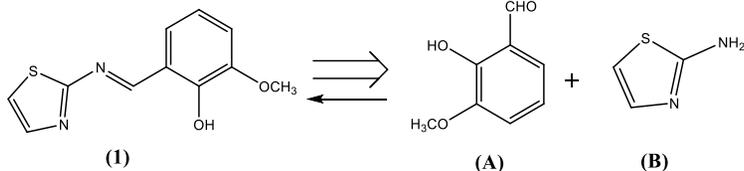
- 1- حُضرت مستعمرة من الجراثيم موجبة وسالبة الغرام بتركيز 0.1% في الماء المقطر حيث ضُبط التركيز باستخدام جهاز UV عند طول الموجة 625 nm.
- 2- حُضرت أطباق بتري من الجراثيم باستخدام الأغار كوسط مغذي للجراثيم.
- 3- تم تحضير عينات من المركب-2 بتركيزين 50 و 100 ميكرو غرام/مل في DMSO بوصفه كمذيب لا فعالية له.
- 4- تم زرع الجراثيم المحضرة سابقاً على سطح الأغار بطريقة المسح ثم تُركت الأطباق حوالي نصف ساعة لضمان انتشار الجراثيم على سطح الوسط المغذي، بعد ذلك تم حقن المركب بالوسط المغذي ضمن حُفر وتركت الأطباق لمدة 20 ساعة عند الدرجة 37°C .

رابعاً: الدراسة المورفولوجية للمركب-2 وتحضير العينة.

تم تحضير العينة على ألياف سيللوز ذات أبعاد نانوية حيث تم تحميل المركب (2) من خلال اذابة المركب في مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد. ثم وضعت الألياف السيللوزية في المركب المنحل لمدة 3 دقائق ثم تم نقله إلى بيشر سعة 200 مل يحتوي على الماء المقطر للتخلص من المذيب فيترسب المركب على الليف السيللوزي ثم يُنقل إلى زجاجة ساعة ويترك حتى يجف ويؤخذ سطح الألياف بواسطة المجهر الالكتروني.

IV – النتائج والمناقشة:

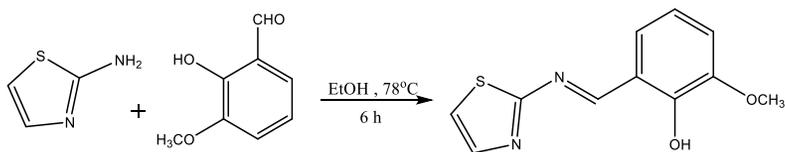
حُصر المركبين (1) و (2) وفق مخططي التحليل التراجعي للاصطناع التاليين:



المخطط-1 المخطط العام لاصطناع المركبين (1) و (2)

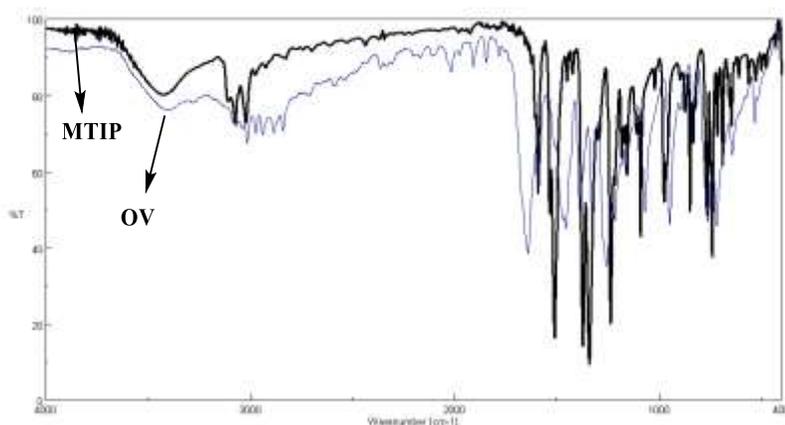
1- اصطناع المركب الایمینی (1): تم اصطناع المشتق الایمینی فانیلین ثیازول ایمین

من خلال المعادلة الآتية:



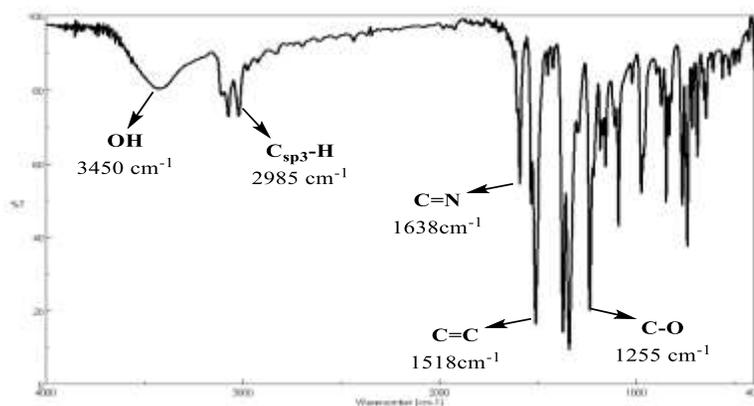
المخطط-2. اصطناع المركب الإيميني (1)

تم التأكد من تشكل المركب (1) من خلال اختفاء الامتصاص التابع لزمرة الألدهيد وظهور إشارة الإيمين كما يوضح الشكل الآتي:



الشكل-1. تراكب طيفي IR للمركب (1) مع الفانيولين

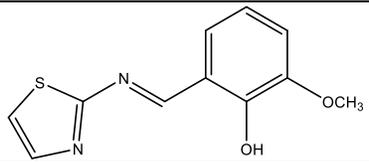
تم التأكد من المركب المحضر من خلال مطيافية الأشعة ماتحت الحمراء ويوضح الشكل الآتي طيف IR للمركب الناتج



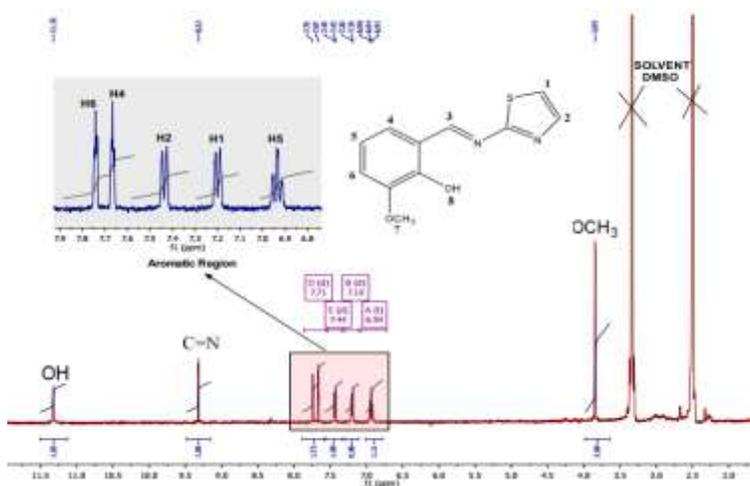
الشكل-2. طيف IR في KBr للمركب (1)

يُظهر الطيف الامتصاص المميز للزمرة OH عند القيمة 3450 cm^{-1} وامتصاص للزمرة الإيمينية عند 1638 cm^{-1} بالإضافة الى امتصاصات زمر C-O و C_{sp3}-H و C_{sp2}-H كما هو مبين في الجدول-1

الجدول-1. أهم امتصاصات طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب (1)

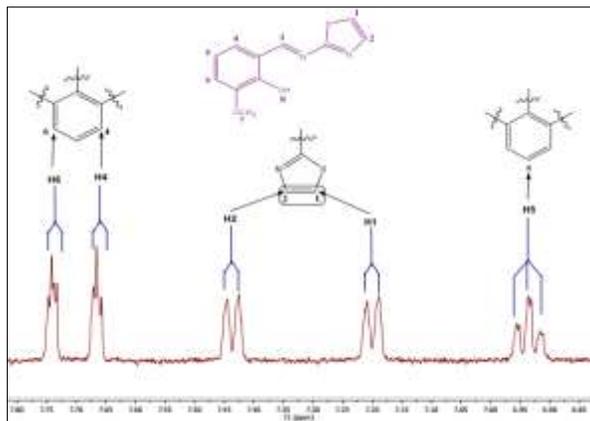
				
C=N	C _{sp2} -H	C _{sp3} -H	C-O	الزمرة الوظيفية
1638	3080	2910	1255	الامتصاص الموافق cm ⁻¹

ولتحديد بنية المركب الناتج سُجِّل طيف الطنين النووي البروتوني ¹H-NMR باستخدام DMSO-d₆، وجود امتصاصات عائدة لـ 8 بيئات بروتونية مختلفة تعود لـ 8 بروتونات. يميز المركب وجود الامتصاص المميز للبروتون H₃ العائد لبروتون زمرة الإيمين والذي ظهر عند 9.32 ppm. إضافة لبروتونات الحلقات العطرية والتي ظهرت في المجال العطري [6.5-7.5].



الشكل-3 طيف الطنين النووي البروتوني للمركب (1) (400 MHz, DMSO-d₆)

والشكل الآتي يوضح توسيع المجال العطري للطيف في المجال [6.90-7.80] ppm:



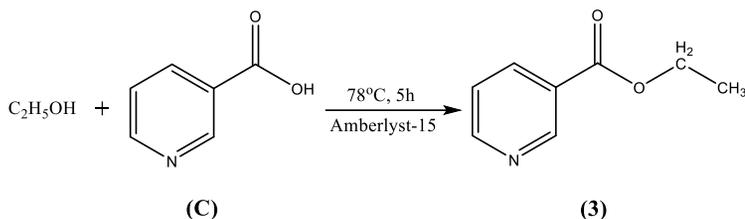
الشكل-4 توسيع المجال العطري في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (1)

يبين الجدول الآتي قيم الانزياحات الكيميائية مع عدد البروتونات وشكل الإشارة الموافقة لكل بروتون.

الجدول-2. تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي للمركب (1)

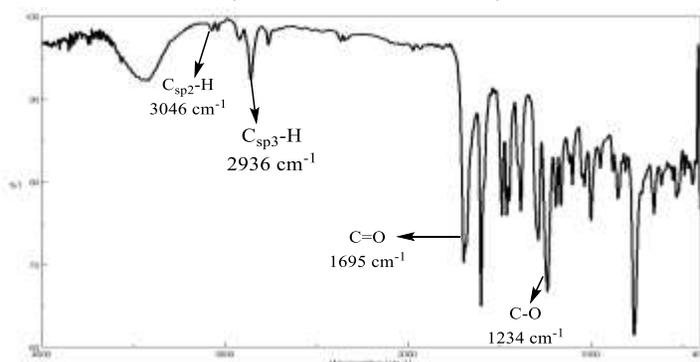
نوع ذرة الهيدروجين	δ_{H}	No.
عطرية	7.20 (d, J=7.44, 1H)	1
عطرية	7.44 (d, J=7.44, 1H)	2
إيمينية	9.32 (s, 1H)	3
عطرية	7.67 (d, J=7.25, 1H)	4
عطرية	6.90-6.96 (t, J=7.71, J=7.33, 1H)	5
عطرية	7.75 (d, J=7.33, 1H)	6
ميتوكسي	3.85 (s, 3H)	7
هيدروكسيلية	11.72 (s, 1H)	8

2- اصطناع المركب (3) (نيكوتينات الايتيل): تم اصطناع الاستر الأحادي من خلال أسترة حمض النيكوتينيك بالايثانول في وسط حمضي وفق مخطط الأسترة الآتي:



المخطط-3. تفاعل أسترة حمض النيكوتينيك بالايثانول

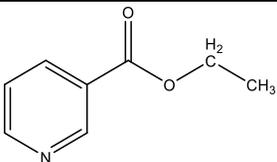
تم اثبات بنية الأستر المحضر من خلال سحب طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب الناتج حيث يوضح الشكل الآتي طيف المركب الناتج في KBr.



الشكل-5. طيف IR في KBr للأستر E

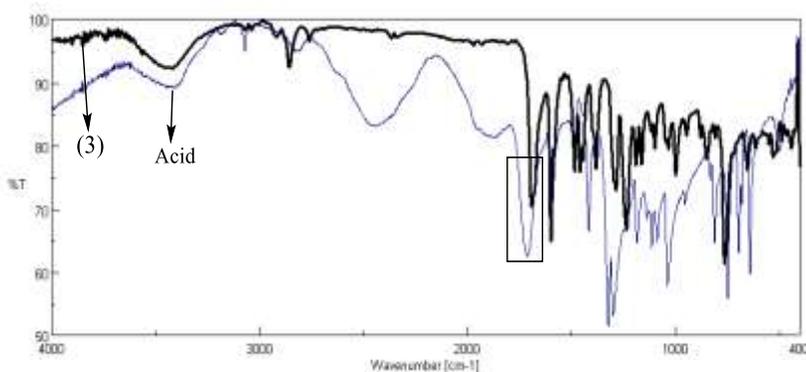
يُلاحظ من الطيف في الشكل-5 ظهور امتصاص يميز وجود الرابطة الأستيرية المتشكلة والتي ظهرت عند 1695 cm^{-1} وهو دليل على تشكل المركب، إضافةً إلى الامتصاصات المميزة لـ $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ و $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ والرابطة الايتيرية كما هو مبين في الجدول الآتي:

الجدول-3. أهم امتصاصات طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب (3)

				
C=O	$\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$	$\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$	C-O	الزمرة الوظيفية

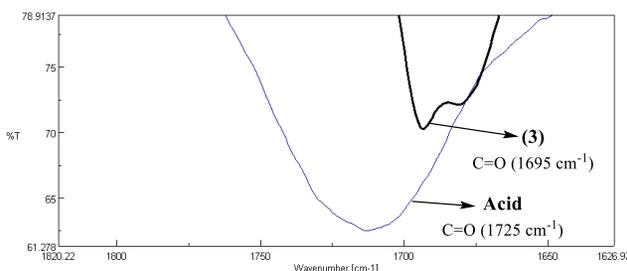
1695	3046	2936	1234	الامتطاط الموافق cm^{-1}
------	------	------	------	-----------------------------------

ولزيادة التأكد من تشكل المركب (3) تم تراكب طيفي IR لمركب الانطلاق والمركب الناتج، حيث يُلاحظ بشكل واضح انزياح امتصاص امتطاط الزمرة $\text{C}=\text{O}$ الكربونيلية في الأستر عن امتصاص الزمرة في مركب الانطلاق (C)



الشكل-6. تراكب طيفي IR للمركب (3) وحمض النيكوتينيك

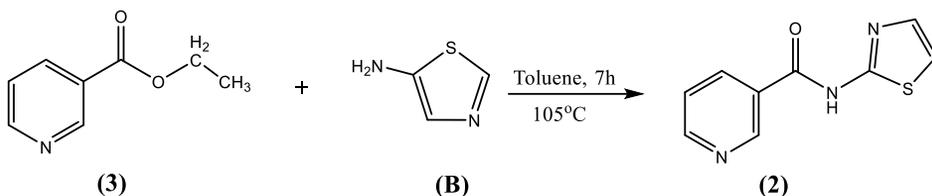
والشكل الآتي يوضح تكبير الانزياح في الزمرة الكربونيلية بين الحمض والأستر



الشكل-7. توسيع طيف التراكب للمركب (3) وحمض النيكوتينيك

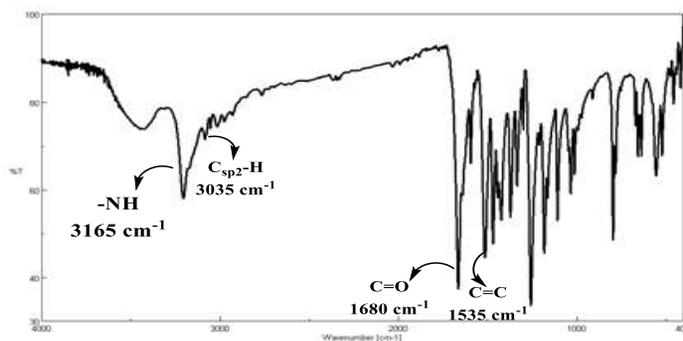
بعد التأكد من تشكل المركب المطلوب تم الانطلاق من الأستر الناتج لتشكيل مشتق الثيازول الحاوي على الزمرة الأميدية.

3- اصطناع المركب (2): صُنِعَ المركب (2) من خلال تفاعل الأستر السابق مع أمينو الثيازول وفق المعادلة الآتية:



المخطط 4. تفاعل تحضير المركب (2) من المركب (3) مع أمينو الثيازول

تم التأكد كم بنية المركب من تحليل طيف IR وطيف $^1\text{H-NMR}$ وبين الشكل الآتي طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب الناتج:



الشكل-8. طيف IR في KBr للمركب (2)

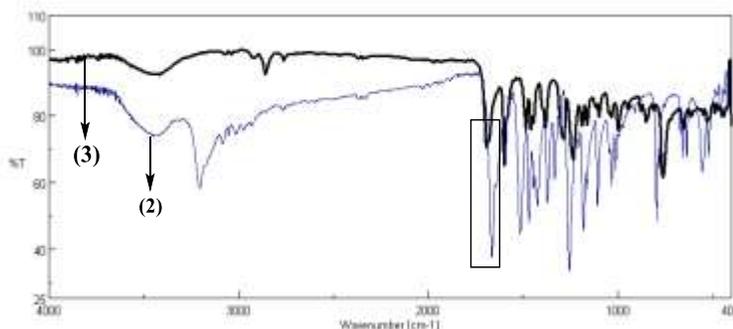
يُظهر الطيف امتصاص امتطاط مميز للزمرة NH عند 3165 cm^{-1} إضافةً

لامتصاصات امتطاط للزمر المميزة في المركب موضحة في الجدول الآتي:

الجدول-4. أهم امتصاصات طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب (2)

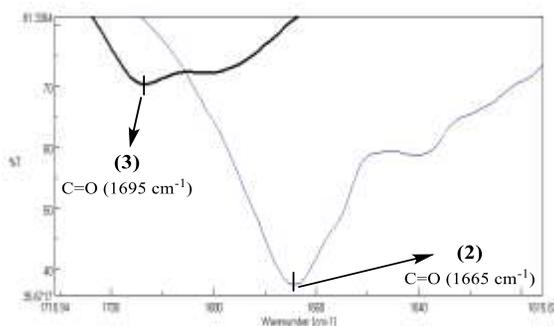
$\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}=\text{C}$	-NH	الزمرة الوظيفية
3035	1665	1535	3165	الامتطاط الموافق cm^{-1}

يُلاحظ في الشكل-4 والذي يمثل تراكم أطياف كل من المركب (3) والمشتق الأميدي (المركب-2) انزياح عصابة الامتصاص التابعة لزمرة الكربونيل عما هي عليه بالنسبة لزمرة الكربونيل في الأستر وذلك دلالة على تشكل المركب.



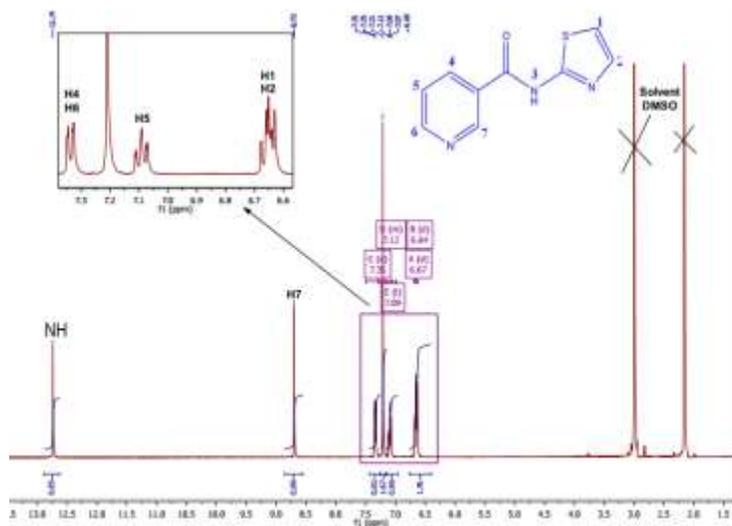
الشكل-9. تراكم طيفي IR للأستر والمركب (2) الناتج

كما يوضح الشكل الآتي توسيع منطقة الانزياح في الزمرة الكربونيلية:



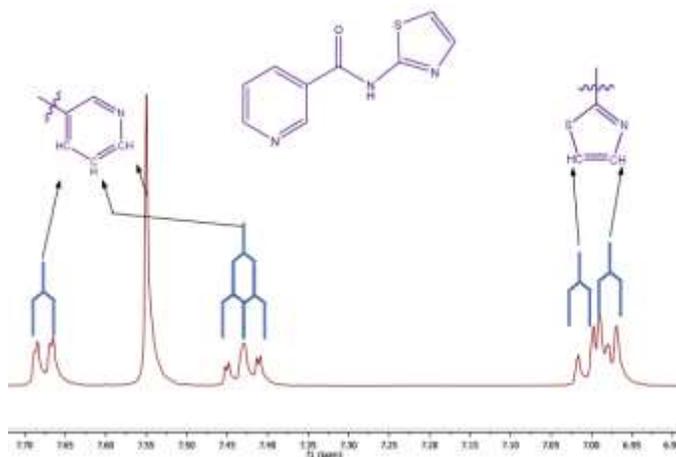
الشكل-10. توسيع طيف التراكم للمركب (2) والمركب (3)

أيضاً في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (2) باستخدام DMSO-d_6 ، نلاحظ وجود 6 إشارات بروتونية مختلفة تعود لـ 7 بروتونات، لعل أهم ما يميز هذا الطيف وجود امتصاص عند 12.74 ppm يعود للبروتون H_3 في زمرة الأميد، إضافة إلى ظهور امتصاص في الحقل الضعيف عند 8.70 ppm يعود للبروتون H_7 إضافة لبروتونات الحلقات العطرية والتي ظهرت في المجال العطري [6.5–7.5] ppm.



الشكل-11 طيف الطنين النووي البروتوني للمركب (2) (400 MHz, DMSO-d₆)

والشكل الآتي يوضح توسيع المجال العطري للطيف في المجال [6.5-7.5]ppm:



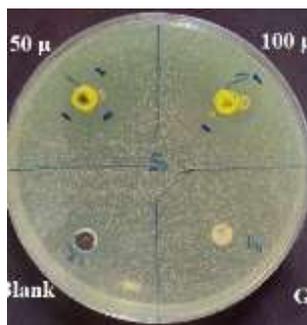
الشكل-12 توسيع المجال العطري في طيف ¹H-NMR للمركب (2)

يبين الجدول الآتي قيم الانزياحات الكيميائية مع عدد البروتونات وشكل الإشارة الموافقة لكل بروتون.

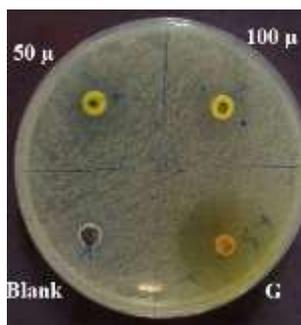
الجدول-5. تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي للمركب (2)

نوع ذرة الهيدروجين	δ_H	No.
عطرية	6.64 (d, J=7.5, 1H)	1
عطرية	6.67 (d, J=7.5, 1H)	2
أميدية	12.74 (s, 1H)	3
عطرية	7.35 (d, J=5.4, 1H)	4
عطرية	7.09 (t, J =5.4, J=9.8, 1H)	5
عطرية	7.30 (d, J=9.8, 1H)	6
عطرية	8.70 (s, 1H)	7

4- دراسة بيولوجية للمركب (2) ومقارنة النتائج مع الصادات الحيوية:



الصورة ضد جرثومة St.coccus



الصورة ضد جرثومة E.coli

الشكل-13. نتائج الفعالية البيولوجية للمركب (2)

درست الفعالية المضادة للجراثيم للمركب (2) بالمقارنة بالمركب المرجعي لينزوليد و نتروفورانتوين وتم اختبار الفعالية بتركيزين 50 و 100 ميكرو غرام/مل. أظهر المركب (2) هالة تثبيط حوالي 15مم للتركيزين في حالة الجرثومة St.coccus الإيجابية الغرام

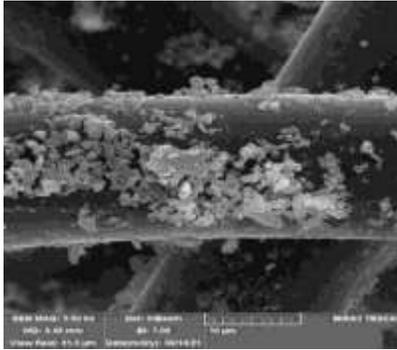
وهالة تثبيط بقطر 13مم للتركيزين مع الجرثومة E.coli السلبية الغرام. ونلخص في الجدول الآتي قطر منطقة التثبيط مع التركيز المرافق عند حقن كل عينة من العينات.

الجدول-6. نتائج الفعالية البيولوجية للمركب (2)

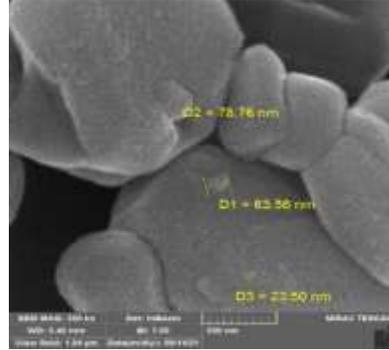
الجرثيم	الصاد الحيوي	التركيز	قطر التثبيط/م
إيجابية الغرام Staphylococcus	لينزوليد	50 ميكرو/مل	15
		100 ميكرو/مل	15
سلبية الغرام Escherichia coli	نتروفورانتوين	50 ميكرو/مل	13
		100 ميكرو/مل	13

5- صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM للمركب (2):

المركب الناتج هو مادة صلبة ذات لون برتقالي وتبين صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM للمادة الناتجة على السيلولوز وهي عبارة عن بلورات غير منتظمة الأشكال ذات أحجام مختلفة حيث نلاحظ بنيتها على شكل بلورات محملة على سطح خشن متوسط قطرها 55.27nm.



جسيمات المركب على الألياف السيلولوزية



أبعاد المركب-2 بالنانو

الشكل-14. صور المجهر الإلكتروني SEM للمركب (2) محملة على الألياف السيلولوزية

V - الاستنتاجات والتوصيات:

- ✓ صُنِعَ مشتقان للثيازول أمين هما: فانيلين ثيازول امين (1) ونيكوتين ثيازول أميد (2) بمردود 73% للمركب (1) و70% للمركب (2).

- ✓ صُنِعَ المركب (2) بمرحلتين، تم في المرحلة الأولى اصطناع الاستر (3) ومن ثم تم التفاعل مع الثيازول أمين.
- ✓ أبدى المركب (2) فعالية مضادة للجراثيم (Staphylococcus) عند التركيز 50 ميكرو غرام/مل بقطر هالة تثبيط 15مم وفعالية مضادة للجراثيم (E.coli) بقطر هالة التثبيط 13مم.
- ✓ تمت دراسة خصائص المركب مورفولوجياً وتبين أن المركب يمتلك أبعاد نانوية متوسط قطرها 55nm، وهو ما يمكن أن يكون لها تطبيقات طبية وصناعية واعدة.
- ✓ نقترح إجراء تفاعل الأميدة باستخدام حفاز الأمبرلست غير المتجانس القلوي والحمضي.

المراجع:

- [1] Ben Ouyang et al, (2022) Synthesis and Evaluation of Biological Properties of 2-Amino-thiazole- 4-carboxamides: Amide Linkage Analogues of Pretubulysin, *Biol. Pharm. Bull.* 43, 1154–1158.
- [2] Nadine Uwabagira, et al, (2018) N-(3-Chloro-2-methylphenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1,3- thiazol-2-amine, *Molbank*, M975.
- [3] Patt, W.C.; Hamilton, H.W.; et al, (2008) Structure-activity relationships of a series of 2-amino-4-thiazole-containing renin inhibitors. *J. Med. Chem.*, 35, 2562–2572.
- [4] Hargrave, K.D.; Hess, F.K.; Oliver, J.T. (2006) N-(4-substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents. *J. Med. Chem*, 26, 1158–1163.
- [5] Sarojini, B.K.; Krishna, B.G.; (2010). Synthesis, characterization, in vitro and molecular docking new 2,5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties. *Eur. Med. Chem*, 45, 3490–3496.
- [6] Anca-Maria Borcea, Ioana Ionut (2021) An Overview of the Synthesis and Antimicrobial, Antiprotozoal, and Antitumor Activity of Thiazole and Bisthiazole Derivatives, *Molecules*, V.26, 624.
- [7] B.Ouyang, L.Wang, (2018) Synthesis and Evaluation of Biological Properties of 2-Amino-thiazole-4-carboxamides: Amide Linkage Analogues of Pretubulysin, *Biol. Pharm. Bull.*, v.43, p.1154–1158.
- [8] Sh.Karabasannavar; et al, (2014) Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of some Metal Complexes Derived from Thiazole Schiff Bases with In-vitro Cytotoxicity and DNA Cleavage Studies, *Asian Journal of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 2(4), 214-229.
- [9] Ambit Thakar, et al, (2011), Coordination Modes of a Schiff Base Derived from Substituted 2-Aminothiazole with Cadimium(II), Iron(II), Cobalt(II), and Copper(II) Ions: Synthesis, Spectroscopic and Antimicrobial Studies, *E-Journal of Chemistry*, 8(4), 1750-1764.

[10] العاسمي. علي، مرزا. جمعة؛ (2021)، اصطناع مشتقين للثيازول: فينيل ثيازول إيمين وفينيل ثيازول أميد انطلاقاً من أمينو الثيازول، مجلة جامعة البعث، المجلد 43 العام.