

2,4-Tiyazolidindion Türevi Oral Antidiyabetik Bileşikler II

Rahmiye ERTAN^o, Oya BOZDAĞ*

2,4-Tiyazolidindion Türevi Oral Antidiyabetik Bileşikler II
Özet : Çeşitli farmakolojik özellikleri olduğu bilinen 2,4-tiyazolidindion (2,4-TZD) türevi bileşiklerin antidiyabetik etkileri, yapı-aktivite ilişkileri ve metabolizma çalışmaları daha önceki derlememizde verilmişti. Bu derlememizde 2,4-TZD türevlerinin kimyasal reaksiyonları sikloaddisyon, nükleofilik addisyon, nükleofilik süstitüsyon ve fotokimyasal reaksiyonları yönünden incelenmiş, 2,4-TZD halkasının ve süstitüe türevlerinin sentez yöntemleri, IR, NMR ve Mass spektral verileri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler : 2,4-Tiyazolidindionlar, kimyasal reaksiyonları, sentez, spektral veriler.

Received : 5.10.1999

Revised : 16.11.1999

Accepted : 18.11.1999

Oral Antidiabetic 2,4-Thiazolidinedione Derivative Agents II
Summary : In our previous paper, antidiabetic effects, structure-activity relationships and biotransformation of the 2,4-thiazolidindione (2,4-TZD) derivatives, which have been known to have various pharmacological properties, were reported. In this paper, chemical reactions such as cycloaddition, nucleophilic addition, nucleophilic substitution and photochemical reactions, synthesis of the 2,4-TZD ring and other substituted derivatives, IR, NMR and Mass spectral data of the 2,4-TZD derivatives have been summarized.

Keywords : 2,4-Thiazolidinediones, chemical reactions, synthesis, spectral data.

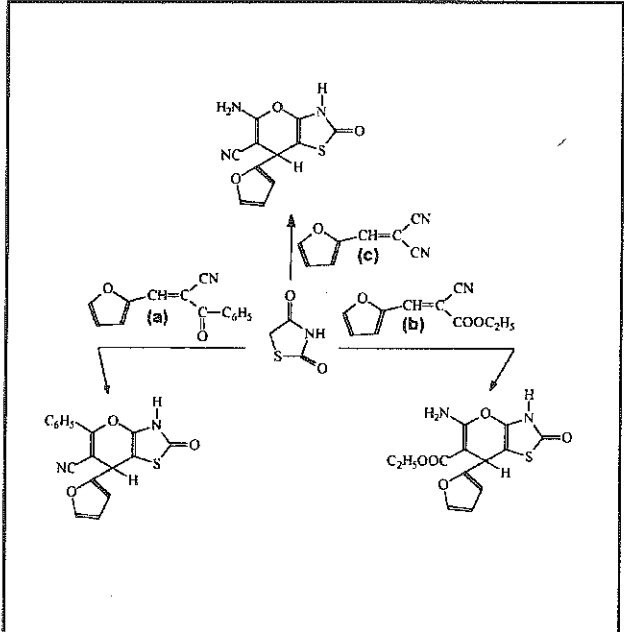
2,4-TZD'LARIN KİMYASAL REAKSİYONLARI

1. Sikloaddisyon Reaksiyonları

β -(2-furil)akrilonitril türevlerinin (a, b, c) siyano ya da karbonil gruplarına, bazik ortamda, 2,4-TZD halkasının karbonil grubunun atak yapmasını takiben Michael addisyonu ile bir molekül su çıkışı sonucu sikloaddisyon reaksiyonu gerçekleşmektedir¹ (Şema 1).

2. Nükleofilik Addisyon Reaksiyonları

3-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] - 5,5 - dimetil-2,4-TZD, -78°C'de n-butillityum ile muamele edildiğinde butillityum, imid karboniline nükleofilik atak yaparak ana ürün olarak hidroksi laktamları (a) (%75), az miktarda da kükürt atomunun indüktif etkisine bağ-

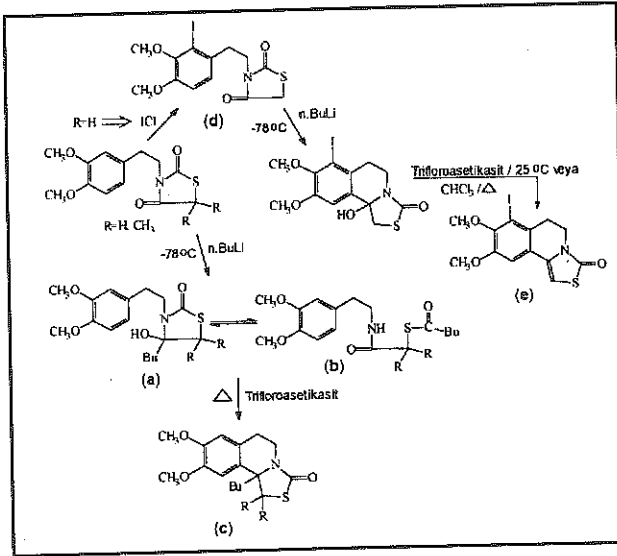


Şema 1. 2,4-TZD'nun sikloaddisyon reaksiyonları

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100 Ankara-TÜRKİYE

^o Yazışma Adresi

lı olarak açık zincirli oksoamidlerini (b) (%8) oluştururlar. Oluşan her iki ürün de trifloroasetik asit içinde ısıtıldığında tetrahidrotiyazoloizokinolinler (c) olarak adlandırılan bileşiklere dönüşürler. Açılımınyum iyonlarının siklizasyonunda kullanılan trifloroasetik asitin HCl'den daha yüksek verimle tiyazoloizokinolinleri oluşturduğu kaydedilmiştir. 3[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD'nun, iyotmonoklorür ile gerçekleştirdiği iyotlu türevi (d); butillityum varlığında, halojenli imidlerin verdiği Parham siklizasyonunu takiben oluşturdukları hidroksi laktamlar, trifloroasetik asit ile 25°C'de karıştırıldığında veya kloroform içinde ısıtıldığında dehidratasyona uğrayarak siklik enamidleri (e) teşkil etmektedirler^{2,3} (Şema 2).

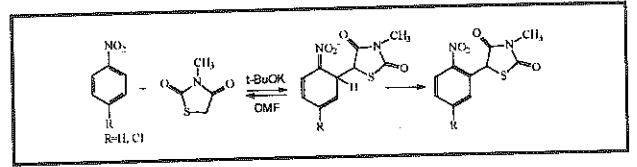


Şema 2. 2,4-TZD'nun nükleofilik addisyon reaksiyonları

Reaksiyonda ana basamağı, π -nükleofillerinin çeşitli siklizasyon reaksiyonlarının önemli ara ürünleri olduğu kaydedilen N-açılımınyum iyonuna⁴ bağlı karbon-karbon bağı oluşumu teşkil etmektedir^{5,6}.

3. Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

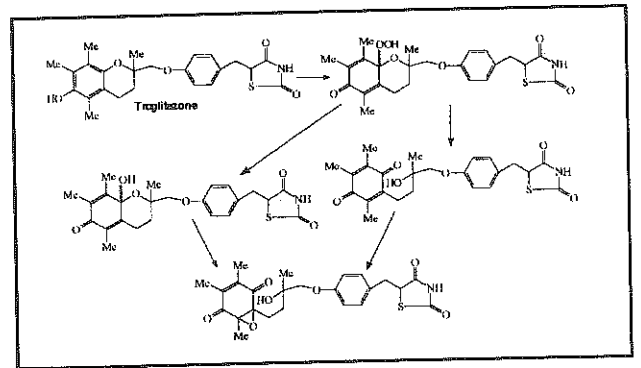
5-Üyeli ve kükürt içeren heterosiklik bir halka olan 2,4-TZD'nun karbanyonu, nitroarenlerle o-konum hidrojeninin oksidatif nükleofilik sübstitüsyonunu gerçekleştirdiği (Denklem 1) belirtilmiştir. Reaksiyon, potasyum t-butilat ve DMF içinde argon gazı altında gerçekleştirilmiştir⁷.



Denklem 1

2,4-TZD'ların Fotokimyasal Reaksiyonları

2,4-TZD sınıfı bileşiklerden troglitazon'un, hidrokroman yapısı üzerinden, benzil-2,4-TZD kısmında herhangi bir değişiklik olmaksızın fotokimyasal reaksiyona uğrayarak, dayanıklı yapıdaki kinon ve kinon epoksitlere dönüştüğü (Şema 3) kaydedilmiştir⁸.



Şema 3. Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu

2,4-TZD'LARIN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Bu grup bileşikler üç ayrı yöntemle sentez edilebilmektedir:

I- 2,4-TZD halka sistemi sentez edildikten sonra bu halkanın uygun molekül bölümleri ile sübstitüsyonu

a) 2,4-TZD halkasının sentezi

b) Sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

II- Doğrudan uygun sübstitüent bölümlerini içeren

2,4-TZD halkasını taşıyan bileşiklerin sentezi

III- Diğerleri

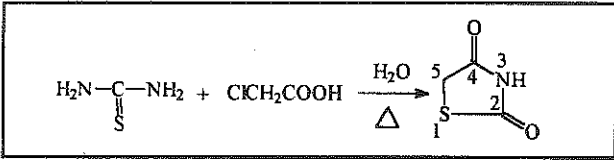
I-a. 2,4-TZD halkasının sentezi

Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmalarda

2,4-diokso-1,3-tiyazolidin, aminoformil-tiyoglikolikasit-laktamı veya hardal asetik asiti olarak da adlandırılan⁹ 2,4-TZD halkasının sentezi için önerilen yöntemler, başlangıç maddelerine göre 3 grupta incelenmiştir.

YÖNTEM-1: Tiyoüre ve kloroasetik asit'ten hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

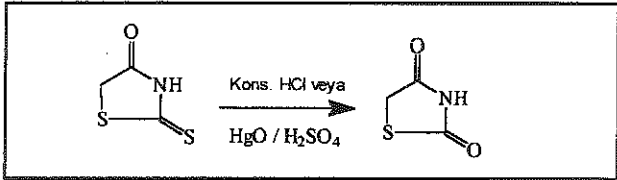
Tiyoüre ve kloroasetik asit, su içerisinde ısıtıldığında 2,4-TZD'nu oluşturmaktadır¹⁰⁻¹⁵ (Denklem 2).



Denklem 2

YÖNTEM-2: Rodanın'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

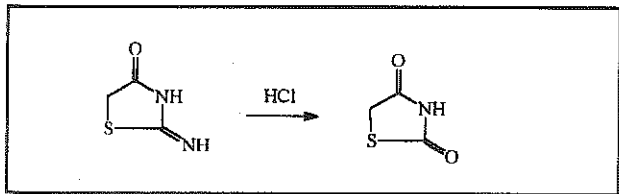
Rodanın, konsantr HCl⁹ veya HgO/H₂SO₄¹⁶ ile ısıtıldığında 2,4-TZD'nu oluşturmaktadır (Denklem 3).



Denklem 3

YÖNTEM-3: Psödohidantoin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

4-Okso-2-imino-tiyazolidin veya izotiyohidantoin olarak da adlandırılan psödohidantoin⁹, HCl ile ısıtıldığında 2,4-TZD'nu (Denklem 4) oluşturmaktadır.



Denklem 4

I-b. Sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

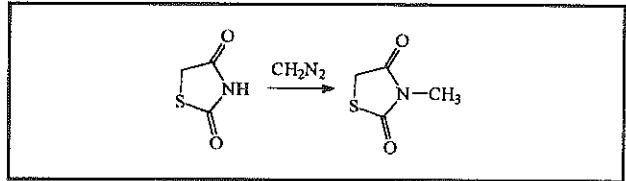
Çeşitli etki profili olan 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri için günümüze kadar çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar arasında, 2,4-TZD halkası sezelelendikten sonra farklı yöntemlerle;

A- 3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri, B- 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri ve C- 3. ve 5.konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilebilmektedir. Bu bileşiklere göre sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi üç grup altında incelenebilecektir.

A- 3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

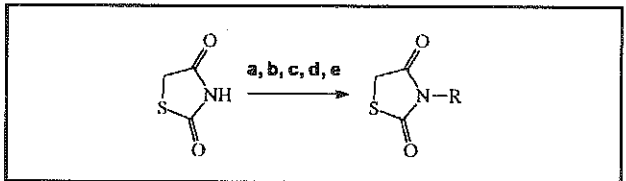
Azot atomu üzerinden sübstitüe edilmiş 2,4-TZD bileşikleri, 2,4-TZD halkasının;

1) 2,4-TZD'nun diazometanla (Denklem 5) verdiği reaksiyon sonucunda¹⁷



Denklem 5

2) Alkil ve/veya açıl halojenürlerle (Denklem 6);



Denklem 6

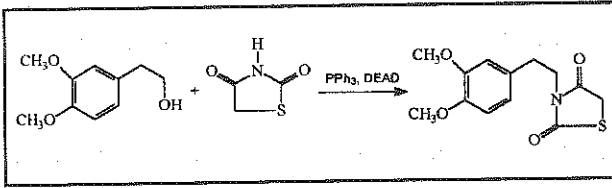
a- sodyum metanolat varlığında muamele edilmesiyle^{17,18},

b- gümüş tuzları varlığında 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla¹⁷,

c- 2,4-TZD'nun, etanol içinde KOH ile muamele edilmesiyle elde edilen potasyum tuzunun, DMF içindeki reaksiyonuyla^{17,19},

d- susuz K_2CO_3 varlığında, DMF içinde 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla²⁰ ve NaOH veya KOH'un %50 etanol:su içindeki çözeltisi içinde 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla^{11-15,21,22} elde edilmektedir.

3) 3,4-dimetoksifenetilalkol ve 2,4-TZD, PPh₃ (tri-fenilfosfin)/DEAD (dietilazodikarboksilat) ile 20°C'de karıştırıldığında, 3. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir³ (Denklem 7).



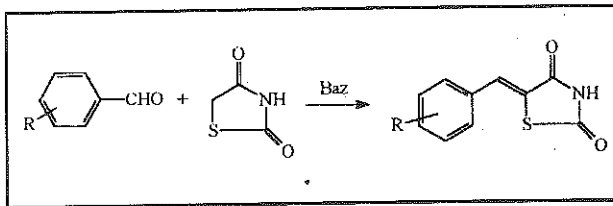
Denklem 7

B- 5. konumundan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bu grup bileşikler dört ayrı yöntemle sentez edilmektedirler:

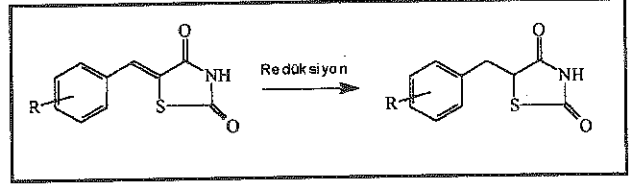
1) Knoevenagel kondensasyonu ile 5. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler; 2,4-TZD halkasının, sübtitüe aromatik aldehytlerle katalitik miktarda, sodyum asetat varlığında asetik asit içinde 140-150°C'de ısıtılarak²³; sodyum asetat varlığında 140-190°C'de ısıtılarak²⁴; piperidin²⁵⁻²⁹ veya pirolidin²⁵ varlığında etanol içinde ısıtılarak; piperidinyum asetat^{30,31} veya piperidinyum benzoat^{30,32} varlığında toluen içinde ısıtılarak; pirolidin varlığında toluen içinde ısıtılarak³³ veya pirolidin varlığında asetonitril içinde ısıtılarak³⁴ kenetlenme reaksiyonunu takiben (Denklem 8) elde edilmektedir.



Denklem 8

Knoevenagel kondensasyonu ile elde edilen bileşiklerdeki aromatik yapı ve 2,4-TZD halkası arasındaki çifte bağ, H_2 /%10 Pd-C ile hidrojenasyona uğratarak metilen bağlantısına dönüştürülebilir^{24,28,30,32,34} (Denklem 9).

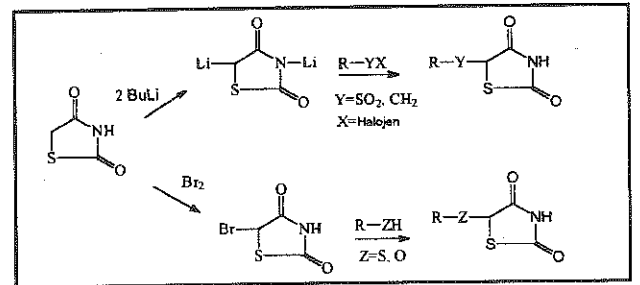


Denklem 9

Katalizörün etki gücünün azalması durumunda, bazı bileşiklerin etilenik yapılarının redüksiyonu, magnezyum-metanol elektron transfer tekniği^{30,35} kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ayrıca mikrobiyolojik biyotransformasyon kullanımı ile de redüksiyonun gerçekleştirilebileceği belirtilmektedir. Bu amaçla kullanılan *Rhodotorula rubra* CBS 6469 bira mayası suşunun, selektif olarak benziliden çifte bağının redüksiyonunu gerçekleştirdiği kaydedilmektedir^{30,36}.

2) Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 5. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler, 2,4-TZD'nun -78°C'de, azot atmosferi altında, n-butillityum ile hazırlanan dilityum türevinin, alkil halojenürlerle muamele edilmesi sonucu elde edilmektedir^{24,37-39} (Şema 4).



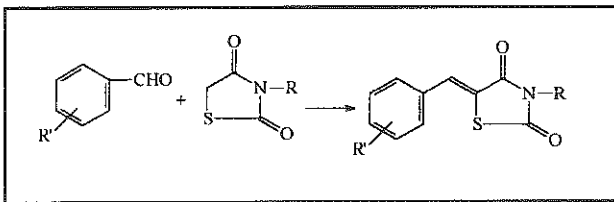
Şema 4. Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri

OH veya SH grubu taşıyan bileşiklerin, 5-bromo-2,4-TZD ile lityum diizopropilamid (LDA) veya lit-

yum bis(trimetilsilil)amid varlığında, -78°C 'de, azot atmosferi altındaki reaksiyonla 5. konumdan sübstütie 2,4-TZD türevleri sentez edilebilmektedir³⁸. 5-Bromo-2,4-TZD ile SH grubu taşıyan bileşiklerin sübstütüsyonu ayrıca, Na_2CO_3 veya H_2O_2 varlığında NaOH ile tuzu hazırlandıktan sonra DMF içindeki reaksiyonu ile de gerçekleşebilmektedir⁴⁰.

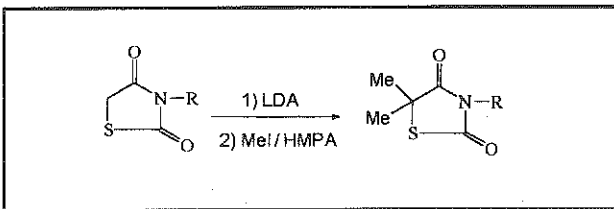
C- 3. ve 5. Konumdan sübstütie 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

I- N-Sübstütie-2,4-TZD'lar ile aromatik aldehytler, katalitik miktarda baz varlığında Knoevenagel kondensasyon reaksiyonunu takiben 3. ve 5. konumdan sübstütie 2,4-TZD bileşiklerini meydana getirmektedir^{11-14,21,22,41,42} (Denklem 10).



Denklem 10

N-Sübstütie-2,4-TZD'lar -78°C 'de LDA ile muamele edildikten sonra metil iyodür/HMPA (hegzametilfosforamid) karışımında reaksiyona sokulduğunda 5. konumdan dimetil türevlerini (Denklem 11) vermektedir³.

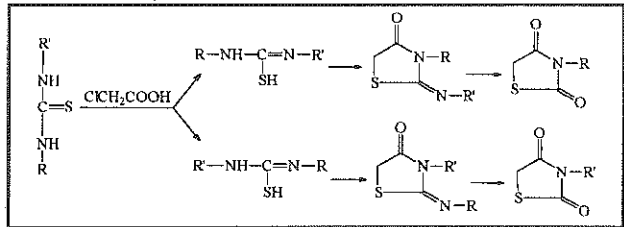


Denklem 11

II- Seçilen başlangıç maddelerine göre sübstütie 2,4-TZD bileşiklerinin elde edildiği bu yöntemle bileşikler, 3. konumdan, 5. konumdan, 3. ve 5. konumdan sübstütie olarak elde edilmektedir.

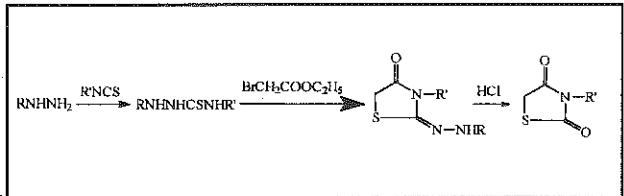
II.A- 3. konumdan sübstütie 2,4-TZD bileşikleri

Kloroasetik asit, disübstütie tiyoürelerle CH_3COONa /Etanol içinde reaksiyona girdiğinde, 2. ve 3. konumdan sübstütie psödötihidantoin bileşikleri oluşmaktadır⁴³⁻⁴⁵. Aynı bileşiklere, trietilamin veya %5'lik NaOH varlığında kloroasetilklorürler ile de ulaşıldığı kaydedilmektedir⁴⁶. Oluşan bu bileşiklerin HCl içinde hidrolizi ile N-sübstütie 2,4-TZD bileşik karışımına (Şema 5) ulaşılmaktadır^{43,44}.



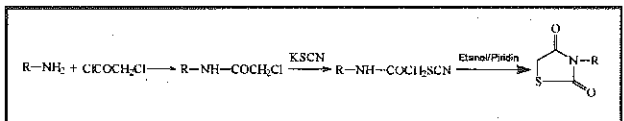
Şema 5. Disübstütie tiyoürelerden hareketle 3. konumdan sübstütie 2,4-TZD sentezi

b) Mono-sübstütie hidrazinlerin izotiyosyanatlarla muamelesi sonucu oluşan tiyosemikarbazidlerin, etilbromoasetat ile verdiği 2. ve 3. konumdan sübstütie psödötihidantoin bileşiklerinin⁴⁷⁻⁴⁹, HCl içinde hidrolizi ile N-sübstütie 2,4-TZD bileşiklerine (Denklem 12) ulaşılmaktadır⁹.



Denklem 12

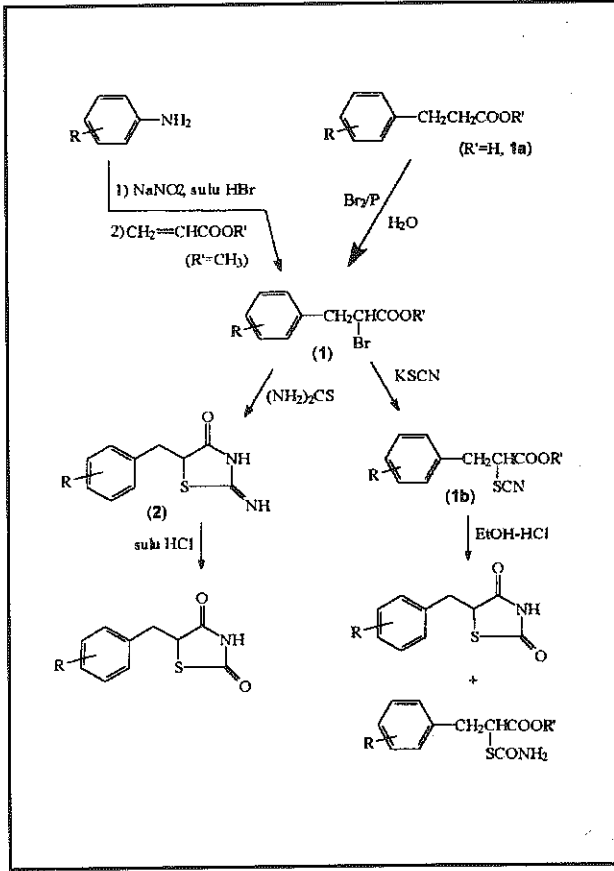
c) Sübstütie aminlerle kloroasetil klörürün reaksiyonu sonucu oluşan amidlerin, KSCN ile muamele edildikten sonra etanol/piridin içinde 3. konumdan sübstütie 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 13) oluşturdukları kaydedilmiştir⁵⁰.



Denklem 13

II.B-5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bileşikler, Meerwein arilasyonu ile elde edilebilmektedir. Anilin türevlerinden Meerwein arilasyonu sonucu oluşan 3-aril-2-bromopropiyonatların (1), tiyüere ile muamele edildiğinde oluşturdukları iminotiyazolidinonlar (2), asit ortamda hidroliz edildiklerinde sübtitüe benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadır^{25-29,37,51-54} (Şema 6).



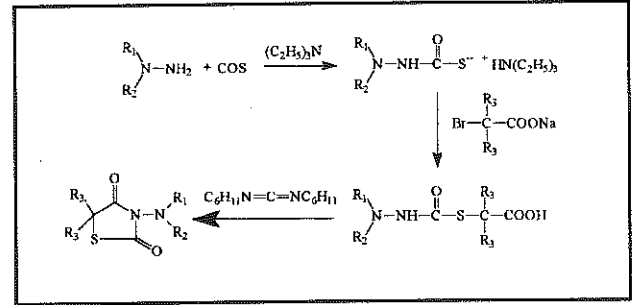
Şema 6. Meerwein arilasyonu ile 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

3-aril-2-bromopropiyonik asitler, arilpropiyonik asitlerin (1a) Br₂/P ile muamele edilmesiyle de elde edilebilmektedirler. Bunlar da (Şema 6)'da görüldüğü gibi tiyüere ile iminotiyazolidinonlar (2) ve hidrolizi ile de benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadırlar^{20,55}. Bileşikler ayrıca, 3-aril-2-bromopropiyonatların, KSCN ile reaksiyonu sonucu

oluşturduğu 2-tiyosiyano-propiyonatların (1b), etanol-HCl ile muamelesiyle de elde edilmektedir²⁰.

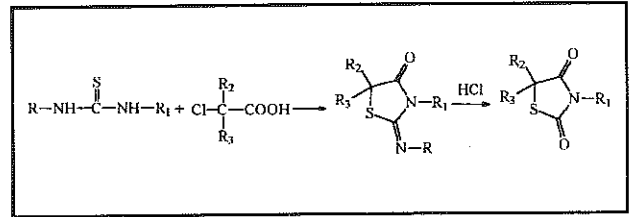
II.C- 3. ve 5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1) Sübtitüe hidrazinlerin, trietilamin varlığında karbonoksisülfür ile oluşturdukları trietilamonyumtiyolkarbazatlar, sodyum bromoasetat veya α-karbon üzerinden sübtitüe bromoasetik asit türevleriyle 2-karbazoiltiyooasetik asitleri verirler. Bunlar da DCC (1,3-disikloheksilkarbodiimid) ile muamele edildiğinde 5. ve 3. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 14) meydana getirirler⁵⁶.



Denklem 14

2) Sübtitüe tiyüerelerin, α-karbon üzerinden sübtitüe kloroasetik asit türevleriyle reaksiyonu sonucu oluşan psödotiyohidantoinlerin⁵⁷ HCl ile ısıtılmasıyla, 5. konumdan da sübtitüe 2,4-TZD bileşikleri (Denklem 15) elde edilmektedir.



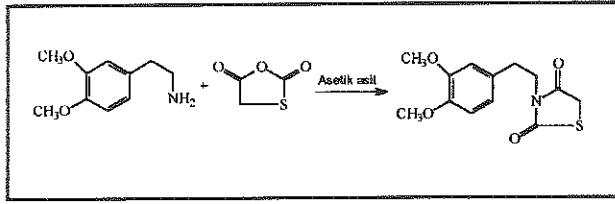
Denklem 15

III- Diğerleri

III.A- 3. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

3,4-Dimetoksifenetilamin ve uygun bir siklik an-

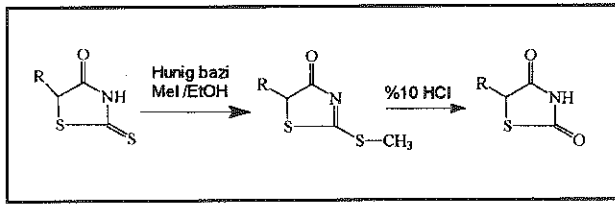
hidrit, asetik asit içinde ısıtıldığında, 3. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir³ (Denklem 16).



Denklem 16

III.B- 5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

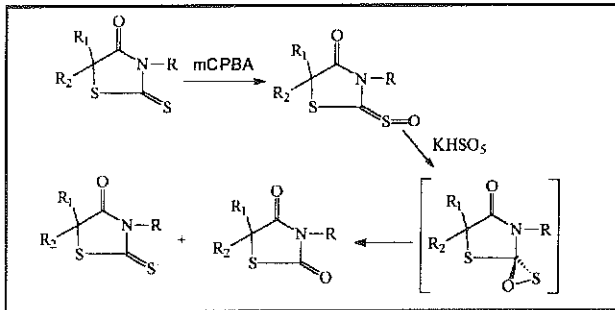
Rodaninin, Hunig bazı (N, N-diizopropiletilamin) varlığında etanol içinde metil iyodür ile muamele edilmesiyle oluşan S-Metil türevi, %10'luk HCl ile ısıtıldığında (Denklem 17) 2,4-TZD bileşimini oluşturmaktadır⁵⁸.



Denklem 17

III.C- 3. ve 5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

3. ve 5. Konumdan sübtitüe rodaninler, mCPBA (m-kloroperbenzoik asit) ile oksidasyona uğrayarak tiyon S-oksitlerine, bunların da KHSO₅ ile tekrar rodaninlere ve ana ürün olarak sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerine (Şema 7) döndükleri kaydedilmiştir⁵⁹.



Şema 7. Sübtitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

2,4-TZD'LARIN SPEKTRAL ANALİZLERİ

IR Spektral Analizleri

Sübtitüent taşımayan 2,4-TZD halkasının incelemeye değer grupları olan NH grubunun gerilimi 3115 cm⁻¹, C=O gruplarının gerilimleri ise 1735 ve 1670 cm⁻¹'de görülmektedir^{11,12,14,60}.

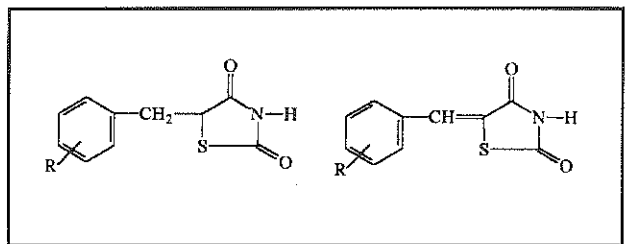
5.Konumdan etilenik bağlantı ile sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinde ise incelemeye değer NH ve C=O grubuna ilaveten "C=C" etilenik karbon gerilimleri vardır ve bu da genel olarak 1690-1600 cm⁻¹ arasındaki değerlerde görülmektedir^{11-14,21,22,25,28,29,42,61,62}.

NMR Spektral Analizleri

2,4-TZD bileşiklerinin NH protonları, 8.10-12.50 δppm değerleri arasında sinyal vermektedir^{25, 29, 32, 61, 62}.

2,4-TZD bileşiklerinin 5. konumdan sübtitüsyonunun metilen bağlantısı ile olması durumunda (Şekil 1) 5. konumdaki 2,4-TZD protonu genel olarak 3.26-4.95 δppm değerleri arasında "dd" yarılmaları ile; metilen protonları ise farklı iki rezonans piki ile izlenmektedir. Bunlardan biri 2.86-3.35 δppm; diğeri 3.00-3.46 δppm arasındaki değerlerde "dd" yarılmaları ile birer protonluk sinyaller halinde görülmektedir^{20,24-27,29,32,51,61,62}.

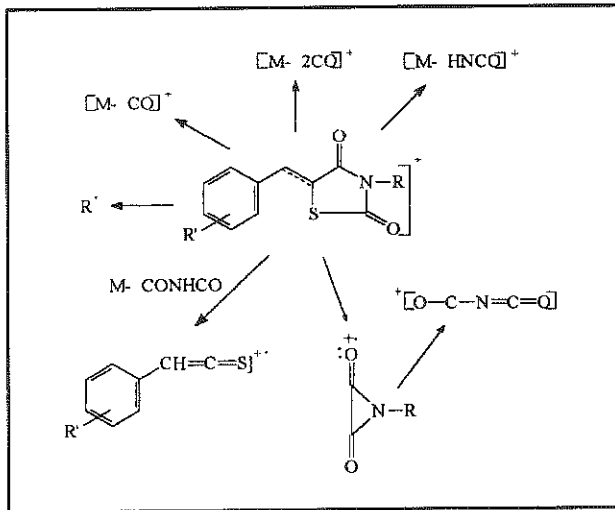
2,4-TZD halkasına 5. konumdan sübtitüsyonun metin bağlantısı olması durumunda (Şekil 1) ise metin protonu aromatik sahada yaklaşık 7.63-8.20 δppm arasındaki değerlerde singlet olarak gözlenmektedir^{11-14,21,30,32,61-63}.



Şekil 1. 5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşikleri

Mass Spekttral Analizleri

2,4-TZD bileşiklerinde $[M-CONHCO]^+$ iyonu ortak karakteristik pik olarak görülmektedir^{39,61,62,64,65}. $[M-2CO]^+$ ve $[M-HNCO]^+$ iyonlarına ait pikler de 2,4-TZD bileşikleri için karakteristik pikler arasında yer almaktadır^{55,61,62,65}. Diğer parçalanmalara ait iyon pikleri (Şema 8) de gösterilmiştir.



Şema 8. 2,4-TZD bileşiklerinin mass yarılmaları

KAYNAKLAR

1. Abdelrazek FM, Kandeel ZES, Himly KMH, Elnagdi MH. Substituted acrylonitriles in heterocyclic synthesis. The reaction of α -substituted β -(2-furyl)-acrylonitriles with some active-methylene heterocycles. *Synthesis*, 432-434, 1985.
2. Collado MI, Sotomayor N, Villa MJ, Lete E. Parham-type cyclization and nucleophilic addition-N-acyliminium ion cyclization sequences for the construction of the isoquinoline nucleus. *Tetrahedron Letters*, 37(34), 6193-6196, 1996.
3. Collado MI, Manteca I, Sotomayor N, Villa MJ, Lete E. Metalation vs nucleophilic addition in reactions of N-phenethylimides with organolithium reagents. Ready access to isoquinoline derivatives via N-acyliminium ions and parham-type cyclizations. *J. Org. Chem.*, 62, 2080-2092, 1997.
4. Rigo B, Ghammarti SE, Couturier D. On the cyclization of acyliminium salts derived from pyroglutamic acid. *Tetrahedron Letters*, 37(4), 485-486, 1996.
5. Speckamp WN, Hiemstra H. Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates. *Tetrahedron*, 41(20), 4367-4416, 1985.
6. Maryanoff BE, Rebarchak MC. Use of the N-formyliminium ion cyclization for the synthesis of 3-

- aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines. *Synthesis*, 1245-1248, 1992.
7. Makosza M, Sypniewski M, Glinka T. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen proceedings via heterocyclic ring opening. *Tetrahedron*, 52(9), 3189-3194, 1996.
8. Fu Y, Sheu C, Fujita T, Foote CS. Photooxidation of troglitazone, a new antidiabetic drug. *Photochemistry and photobiology*, 63(5), 615-620, 1996.
9. Beilstein, 27, 233. 2,4-dioxo-thiazolidin (senfölessig-säure) und derivative.
10. Kanolt CW. Ionization of water at 0°, 18° and 25° derived from conductivity measurements of the hydrolysis of the ammonium salt of diketo-tetrahydrothiazole. *Am. Soc.*, 29, 1402-1407, 1907.
11. Goes AJS, De Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Synthèse et activité antimicrobienne des fluobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. *J. Pharm. Belg.*, 46(4), 236-240, 1991.
12. Goes AJS, De Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Synthèse et activité antifongique des chlorobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. *Ann. Pharm. Fr.*, 49(2), 92-98, 1991.
13. Amorim ELC, Brandao SSF, Cavalcanti COM, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Synthèse et structure des bromo et nitrobenzyl benzylidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Ann. Pharm. Fr.*, 50(2), 103-111, 1992.
14. Lima MCA, Costa DLB, Goes AJS, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Synthèse et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzylidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Pharmazie*, 47, 182-184, 1992.
15. De Lima JG., Perrissin M, Chantegrel J, Luu-Duc C, Rousseau A, Narcisse G. Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl-5-benzylidene - thiazolidine - 2,4 - diones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 44(2), 831-834, 1994.
16. Labouta IM, Salama HM, Eshba NH, Kader O, El-Chrbini E. Potential anti-microbial: syntheses and in vitro anti-microbial evaluation of some 5-aryloxy-thiazolidones and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 485-489, 1987.
17. Lo CP, Shropshire E. The alkylation of 2,4-thiazolidinedione. *J. Org. Chem.*, 22, 999-1001, 1957.
18. Bradsher CK, Brown FC, Sinclair EF. Some analogues of 3-benzylrhodanine. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6189-6192, 1956.
19. Rida SM, Salama HM, Labouta IM, Ghany YSA. Synthesis of some 3-(benzimidazol-2-ylmethyl) thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Pharmazie*, 40, 727-728, 1985.

20. Sohda T, Meguro K, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. IV. Synthesis and activity of the metabolites of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinedione (ciglitazone). *Chem.Pharm.Bull.*, 32(6), 2267-2278, 1984.
21. Albuquerque JFC, Albuquerque A, Azevedo CC, Thomasson F, Galdino LS, Chantegrel J, Catanho MTJ, Pitta IR, Luu-Duc C. Substituted thiazolidinediones and thio-imidazolidinones: Synthesis, structural study and pharmacological activity. *Pharmazie*, 50, 387-389, 1995.
22. Costa DLB, Chantegrel J, De Lima MC, Albuquerque JFC, Correa Lima RMO, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées: synthèse, étude structurale et activité cytotoxique. *J. Pharm. Belg.*, 50(1), 5-10, 1995.
23. Salama HM, Eshba NH. Novel bis (5-arylamino-2-oxo-4-thiazolidinylidene) hydrazine derivatives as potential antineoplastic agents. *Pharmazie*, 40, 174-176, 1985.
24. Clark DA, Goldstein SW, Volkman RA, Eggler JF, Holland GF, Hulin B, Stevenson RW, Kreutter DK, Gibbs EM, Krupp MN, Merrigan P, Kelbaugh PL, Andrews EG, Tickner DL, Suleske RT, Lamphere CH, Rajeckas FJ, Kappeler WH, McDermott RE, Hutson NJ, Johnson MR. Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 34(1), 319-325, 1991.
25. Momose Y, Meguro K, Ikeda H, Hatanaka C, OI, S., Sohda T. Studies on antidiabetic agents. X. synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(6), 1440-1445, 1991.
26. Hulin B, Clark DA, Goldstein SW, McDermott RE, Dambek PJ, Kappeler WH, Lamphere CH, Lewis DM, Rizzi JP. Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(10), 1853-1864, 1992.
27. Sohda T, Mizuno K, Momose Y, Ikeda H, Fujita T, Meguro K. Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidinedione derivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(14), 2617-2626, 1992.
28. De Nanteuil G, Herve Y, Duhault J, Espinal J, Boulanger M, Ravel D. Euglycaemic and biological activities of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 45(2), 1176-1181, 1995.
29. Hulin B, Newton LS, Lewis DM, Genereux PE, Gibbs EM, Clark DA. Hypoglycemic activity of a series of α -alkylthio and α -alkoxy carboxylic acids related to ciglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(20), 3897-3907, 1996.
30. Cantello BCC, Cawthorne MA, Cottam GP, Duff PT, Haigh D, Hindley RM, Listler CA, Smith SA, Thurlby PL. [[ω - (heterocyclamino) alkoxy] benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 37(23), 3977-3985, 1994.
31. Cantello BCC, Cawthorne MA, Haigh D, Hindley RM, Smith SA, Thurlby PL. The synthesis of BRL 49653-a novel and potent antihyperglycaemic agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4(10), 1181-1184, 1994.
32. Lohray BB, Bhushan V, Rao BP, Madhavan GR, Murali N, Rao KN, Reddy AK, Rajesh BM, Reddy PG, Chakrabarti R, Vikramadithyan RK, Rajagopalan R, Mamidi RNVS, Jajoo HK, Subramaniam S. Novel euglycemic and hypolipidemic agents. 1. *J. Med. Chem.*, 41(10), 1619-1630, 1998.
33. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Bossa R, Chiericozzi M, Galatulas I, Salvatore G. Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo[2,1-b] thiazoles bearing a lactam ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 383-387, 1996.
34. Stille JR, Ward JA, Leffelman C, Sullivan KA. 5-Formyl salicylaldehyde as a linker for the synthesis of benzofuran containing insulin sensitivity enhancer compounds. *Tetrahedron Letters*, 37(52), 9267-9270, 1996.
35. Watt DS, Profit JA, Corey EJ. A Reagent for the α , β reduction of conjugated nitriles. *J. Org. Chem.*, 40, 127-128, 1975.
36. Heath CM, Imrie RC, Jones JJ, Rees MJ, Robins KG, Verrall MS. Whole cell biotransformation of 5-(4-(2-(2-pyridyl)methylamino)ethoxy)benzylidene-thiazolidine-2,4-dione to its benzyl derivative using a yeast reductase. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 68, 324-330, 1997.
37. Yoshioka T, Aizawa Y, Kanai T, Fujita T, Kawai K. Studies on hindered phenols. *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, 28(8), 911-920, 1990.
38. Zask A, Jirkovsky I, Nowicki JW, McCaleb ML. Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2,4-thiazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 33(5), 1418-1423, 1990.
39. Aizawa Y, Kanai T, Fujita T, Horikoshi H, Yoshioka T. Studies on hindered phenols and analogues. 4. Formation of 3,9-dioxabicyclo[4,3,1] decanes and its application for antidiabetic agents. *Heterocycles*, 32(2), 285-295, 1991.
40. Wrobel J, Li Z, Dietrich A, McCaleb M, Mihan B, Sredy J, Sullivan D. Novel 5-(3-aryl-2-propynyl)-5-(arylsulfonyl)thiazolidine-2,4-diones as antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 41(7), 1084-1091, 1998.
41. Hanefeld W, Borho B. Cyclische keten-S, N-acetale aus Iminiumthiokohlensäureesterchlorid-chloriden und doppelt aktivierten cyclischen Methylenkomponenten. *Arch. Pharm.*, 323, 619-621, 1990.
42. Eliane MH, Goes AJS, Diu MBS, Galdino SL, Pitta IR, Luu-Duc C. Synthesis and structure of substituted benzyl imidazolidinedione and chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Pharmazie*, 47, 457-458, 1992.
43. Sahu J, Meher SS, Naik S. Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono-and

- di-substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J. Indian Chem. Soc.*, 72, 71-73, 1985.
44. Sahu M, Garnaik BK, Behera R. Influence of substituents on the synthesis of thiazolidineones. *Indian J. Chem.*, 26B, 779-781, 1987.
 45. Badawy MA, Abdel-Hady SA, Ibrahim YA. Synthesis and structure of some thiazole derivatives. *Liebigs. Ann. Chem.*, 393-395, 1990.
 46. Kabashima S, Tomita Y, Ohkawara T, Yamasaki T, Furukawa M. Heterocyclizations of thiosemicarbazones with α -chloroacetyl chloride. *Heterocycles*, 31(12), 2139-2145, 1990.
 47. Farghaly AM, Habib NS, Khalil MA, El-Sayed OA. Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: antimicrobial, inotropic, and chronotropic activities. *Arch. Pharm.*, 323, 247-251, 1990.
 48. El-Feky SAH. Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie*, 48, 894-896, 1993.
 49. Habib NS, El-Hawash SA. Synthesis and antimicrobial testing of thiazolinyl-, thiazolidinonyl-quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines. *Pharmazie*, 52, 594-598, 1997.
 50. Berghot MA, Hanna MA, Girges MM. Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone. *Pharmazie*, 47, 340-343, 1992.
 51. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. I. Synthesis of 5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)-benzyl] thiazolidine-2, 4-dione (AL-321) and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(10), 3563-3573, 1982.
 52. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl] thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(10), 3580-3600, 1982.
 53. Yoshioka T, Fujita T, Kanai T, Aizawa Y, Kurumada T, Hasegawa K, Horikoshi H. Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation. *J. Med. Chem.*, 32(2), 421-428, 1989.
 54. Sohda T, Momose Y, Meguro K, Kawamatsu Y, Sugiyama Y, Ikeda H. Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 40(1), 37-42, 1990.
 55. Mukarram M, Ahmad I, Farooqi JA, Ahmad M. Synthesis of long chain substituted 2-imino-4-thiazolidineones and 2,4-thiazolidinediones. *Fette Seifen Anstrichmittel*, 88(6), 224-226, 1986.
 56. Hanefeld W, Jalili MA. Synthese von 2-carbazoylthioessigsäuren und deren cyclisierung zu 3-aminothiazolidin-2,4-dionen. *Arch. Pharm.*, 320, 367-373, 1987.
 57. El-Emary TI. Synthesis of some new heterocycles containing indole moiety. *Polish J. Chem.*, 70, 1143-1150, 1996.
 58. Boschelli DH, Connor DT, Kuipers PJ, Wright CD. Synthesis and cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitory activity of some thiazolidine-4-one analogs of meclofenamic acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(7), 705-708, 1992.
 59. Hanefeld W, Schlitzer M, Schutz H, Wocadlo S, Massa W. Synthese, kristallstruktur, oxidation und photochemie der thion-S-oxide cyclischer dithiourethane und dithiocarbazate. *Liebigs. Ann. Chem.*, 337-344, 1992.
 60. Sestili L, Cauletti C, Furlani C. Transition metal complexes with pentatomic heterocyclic ligands containing N, O and S. I. Copper complexes. *Inorganica Chim. Acta*, 102, 55-59, 1985.
 61. Bozdağ O, Verspohl EJ, Ertan R. Synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives II (4'-Flavonyl-2,4-Thiazolidinediones) *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 50(I), 539-543, 2000.
 62. Bozdağ O, Verspohl EJ, Ertan R. Synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives III (3'-Flavonyl-2,4-Thiazolidinediones) (*Arzneim. Forsch./Drug Res.*, Accepted for publication)
 63. Omar MT, Youssef AM. Conversion of 3-arylmethyl-5-arylmethylene-2,4-dioxo-1,3-thiazolidines into 6-aryl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)-ones. *Oppi Briefs*, 23(3), 379-382, 1991.
 64. Galdino SL, Lima MCA, Goes AJS, Pitta IR, Luu-Duc C. Mass spectrometry of some benzylidene imidazolidinediones and thiazolidinediones. II-Chlorobenzyl imidazolidinedione and fluoro or chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Spectroscopy Letters*, 24 (7-8), 1013-1021, 1991.
 65. Omar AMME, Salama HM, Eshba NH. Novel thiazolidine-2,4-dione-4-thiosemicarbazone and 4-[(3,4-diaryl-3H-thiazol-2yl)azo]thiazolidine - 2 - one derivatives: synthesis and evaluation for antimicrobial and anticancer properties. *Il Farmaco*, 40(1), 49-57, 1984.