



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

بحث مقدم بعنوان

تحضير ودراسة الفعالية البيولوجية لمركبات مشتقات الثيازوليدين

Preparation and study of the biological activity of thiazolidine derivatives

الى مجلس كلية العلوم / جامعة ميسان

وهي جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء

اعداد :

تبارك رحيم حمود

زينب عليوي مهاوش

نرگس خلف حسن

بأشراف

أ.م.د تحسين صدام فندي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ خَتَمَهُ وَمِسْكَ فِي ذَلِكَ فَلَيْتَنَافِسِ الْمُتَنَفِسُونَ ﴿٢٦﴾ ﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

سورة المطففين

الإهداء

إلى عالم الكيمياء والباحث عن أسرار الكون، الذي أضاء بعلمه مسالك الجهل، وأسس برؤيته لبَنات العلوم التي لا تزال نوراً تهتدي به الإنسانية مولانا جعفر بن محمد الصادق "ع"

إلى من غرس في حبِّ العلم وسهّل لي طريقه،
إلى والديّ العزيزين، رمز العطاء والدعم اللامحدود.

إلى من كانت كلماتهم نوراً، وتشجيعهم وقوداً،
إلى أساتذتي الكرام، ولكل من كان له أثر في رحلتي الأكاديمية.

أهديكم ثمرة هذا الجهد المتواضع.

الشكر وتقدير

بعد إتمام هذا البحث، لا يسعني إلا أن أعبر عن امتناني العميق لكل من ساهم في تطوير فكرتي ورفع مستواها، أشكر الله أولاً على توفيقه، ثم أشكر جميع من وقفوا معي وساندوني في كل خطوة من خطوات هذا المشروع العلمي.

إمتناني وشكري الكبير للعظيمين (أمي وأبي) اللذين لولا دُعائهما ودعمهما لي لما أكملت مسيرتي بهذا النجاح.

شكري وتقديري لمُشرف البحث (الدكتور تحسين صدام فندي).

إن هذا العمل ما كان ليكتمل لولا إسهاماتكم القيمة التي أضافت الكثير من القيمة العملية والعلمية. أسأل الله أن أكون قد قدمت شيئاً مفيداً للمجتمع الأكاديمي، وأن يوفقنا جميعاً لتحقيق المزيد من الإنجازات في المستقبل.

الفهرست

الصفحة	الموضوع	التسلسل
1	الخلاصة	
2	الفصل الاول / المقدمة	
3	المركبات الحلقية غير المتجانسة	1-1
3	اهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة	1-2
3	التصنيف العام للمركبات الحلقية غير المتجانسة	1-3
5	المركبات ذات الحلقات الخماسية	1-4
5	الخصائص العامة للمركبات ذات الحلقات الخماسية	1-5
6	الأنواع الرئيسية للمركبات ذات الحلقات الخماسية	1-6
7	اهمية المركبات ذات الحلقات الخماسية	1-7
7	مركبات الثيايزوليدين	1-8
7	التركيب الكيميائي لمركبات الثيايزوليدين	1-9
8	اهمية مركبات الثيايزوليدين	1-10
8	الخصائص الكيميائية لمركبات الثيايزوليدين	1-11
9	التركيب الفراغي و التفاعل	1-12
10	اهمية هذه الخصائص في التطبيقات الطبية و الصناعية	1-13

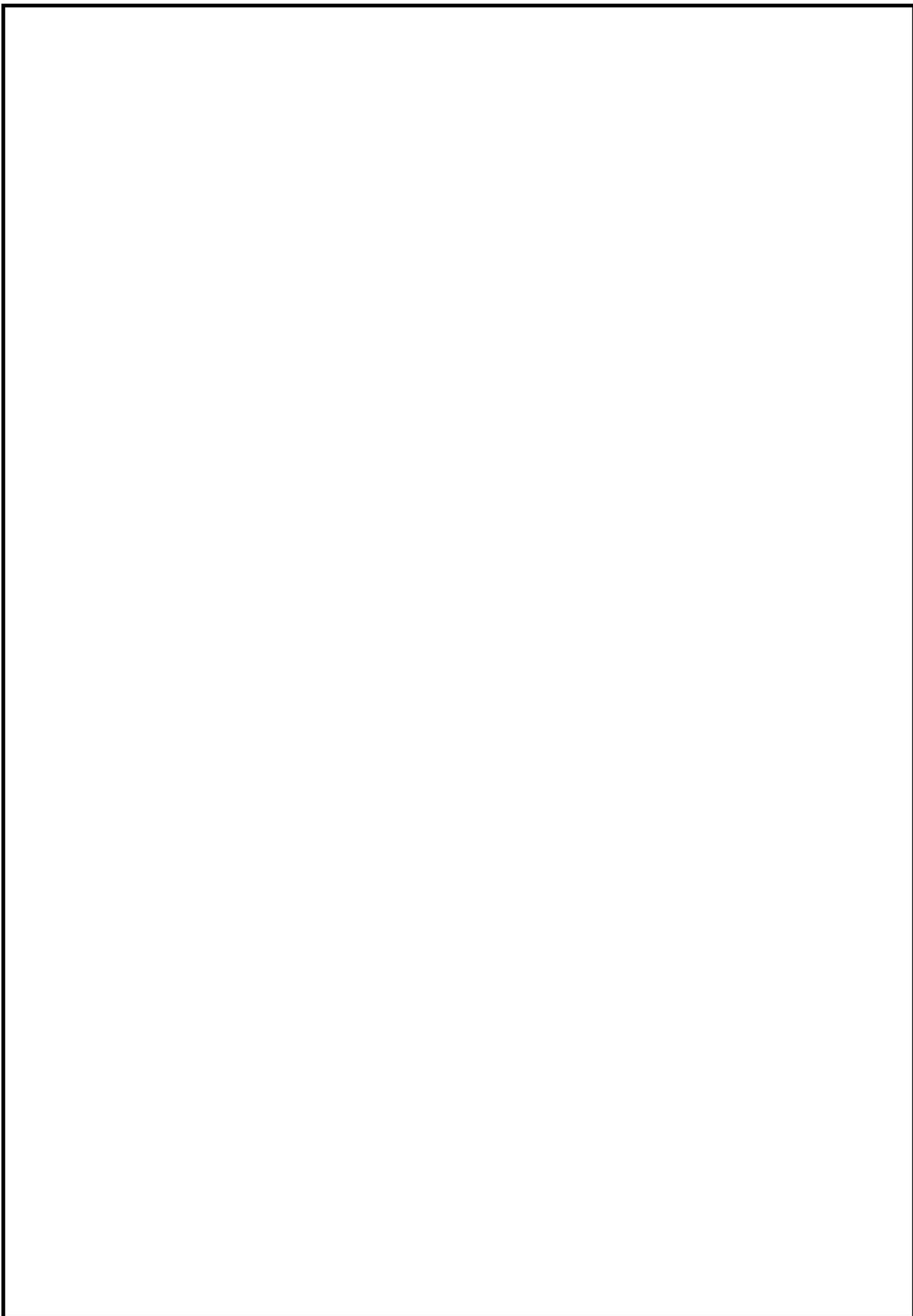
الصفحة	الموضوع	التسلسل
10	الفصل الثاني / تحضير الثيازوليدين ومشتقاته	
11	دراسة آلية لتكوين الثيازوليدين في أنظمة نموذجية من الأدهايد /السيستيامين	2-1
12	تحضير مشتقات الثيازوليدين	2-2
13	التحضير المحفز بالقاعدة	2-3
15	التحضير المحفز باستخدام الجسيمات النانوية	2-4

الصفحة	الموضوع	التسلسل
16	الفصل الثالث / الفعالية البيولوجية لمركبات مشتقات الثيازوليدين	
17	الفعالية البيولوجية لمركبات مشتقات الثيازوليدين	3-1
17	النشاط المضاد للميكروبات	3-2
18	النشاط المضاد للتكاثر	3-3
19	النشاط المضاد للالتهابات والمسكن	3-4
20	النشاط المضاد للملاريا	3-5
20	النشاط المضاد للتشنجات	3-6
21	النشاط المضاد للأكسدة	3-7

الصفحة	المخطط	التسلسل
11		2-1
12		2-2
13		2-3
13		2-4

الصفحة	المعادلة	التسلسل
12		2-1
14		2-2
15		2-3
15		2-4

الصفحة	الشكل	التسلسل
17		3-1
18		3-2
18		3-3
18		3-4
19		3-5
19		3-6
19		3-7
20		3-8
20		3-9
21		3-10
21		3-11



الخلاصة

- يُعدّ مركب الثيازوليدين ومشتقاته من الحلقات غير المتجانسة الخماسية التي نالت اهتماماً واسعاً في الكيمياء العضوية الطبية، لما تتمتع به من خصائص كيميائية وبيولوجية مميزة.
- يهدف هذا البحث النظري إلى تقديم مراجعة علمية منهجية لمشتقات الثيازوليدين، من حيث طرق تحضيرها المعتمدة في الأدبيات، إضافة إلى تسليط الضوء على الفعالية البيولوجية التي أظهرتها هذه المركبات في عدد من الدراسات المنشورة.
- تم في هذا البحث دراسة آليات التحضير النموذجية لمشتقات الثيازوليدين، والتي تعتمد غالباً على تفاعلات تكاثف بين مركبات ألدهايدية وأمينات أولية مع أحماض الثايو، إضافة إلى استعراض أنواع التفاعلات الكيميائية التي تم استخدامها في تطوير هذه المشتقات، مع التركيز على أهمية المجموعات المستبدلة على الحلقة وتأثيرها في تحديد النشاط البيولوجي.
- كما يستعرض البحث بالتفصيل الفعاليات البيولوجية المختلفة لمشتقات الثيازوليدين، والتي تشمل الفعالية المضادة للبكتيريا والفطريات، المضادة للأكسدة، المضادة للالتهابات، المضادة للتشنجات، المضادة للألم والمضادة للسرطان.
- تم تحليل العلاقة بين البنية والنشاط (SAR) بناءً على الدراسات المنشورة، مما ساهم في توضيح كيفية تأثير التعديلات البنوية على الخصائص البيولوجية للمركبات.
- وتشير النتائج النظرية إلى أن دمج الثيازوليدين مع أنظمة حلقة أخرى أو مجموعات إلكترونية مانحة أو ساحبة يمكن أن يعزز من النشاط الحيوي.
- يُلخص البحث إلى أن مركبات الثيازوليدين تشكل منصة واعدة في تصميم وتطوير مركبات دوائية جديدة، كما يوصي بأهمية إجراء المزيد من الدراسات العملية لتأكيد النشاط البيولوجي لهذه المركبات والتحقق من فعاليتها وسُميتها ضمن أنظمة بيولوجية واقعية.

الفصل الأول

Introductione

المقدمة

(1-1) المركبات الحلقية غير المتجانسة :

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي فئة من المركبات الكيميائية التي تتكون من حلقات تحتوي على ذرات مختلفة من العناصر الكيميائية، بالإضافة إلى ذرات الكربون هذه المركبات تعتبر من الأجزاء الأساسية في الكيمياء العضوية، وهي تلعب دورًا كبيرًا في العديد من التفاعلات الكيميائية والبيولوجية تبرز هذه المركبات في جميع مجالات البحث العلمي والصناعي، مثل الكيمياء الدوائية والكيمياء البيئية، وذلك بفضل تنوعها الكيميائي وقدرتها على التفاعل بطرق متعددة مع المواد الأخرى. [1]

و هي المركبات التي تحتوي على حلقات كربونية تحتوي على ذرات غير كربونية ، مثل النيتروجين والكبريت والأوكسجين. يمكن أن تحتوي هذه الحلقات على أكثر من عنصر غير كربوني في تكوينها، مما يجعلها غير متجانسة. تعتبر هذه المركبات أساسية في عالم الكيمياء العضوية بسبب خصائصها الفريدة، التي تختلف عن تلك الموجودة في المركبات الحلقية المتجانسة، والتي تتكون فقط من ذرات الكربون في الحلقة. على سبيل المثال، البيريدين والثيوفين هما مركبان حلقيان غير متجانسان يحتويان على النيتروجين والكبريت في الحلقات الخاصة بهما على التوالي. [2]

(1-2) أهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة :

تعتبر المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات أهمية كبيرة في الكيمياء والطب والصناعة. أولاً، هي مكونات رئيسية في تركيب العديد من الأدوية المستخدمة في علاج الأمراض المختلفة. على سبيل المثال، البيورين و البيريميدين هما مركبان حلقيان غير متجانسان يشكلان جزءاً من الحامض النووي (DNA) و الحامض الرايبونوي (RNA)، وهما أساسيان في عملية الوراثة. [3]

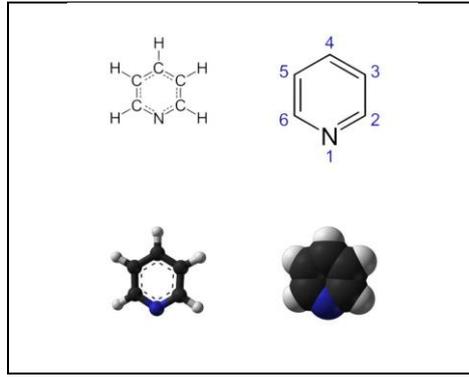
علاوة على ذلك، المركبات الحلقية غير المتجانسة تعتبر ذات تأثير كبير في التفاعلات البيوكيميائية في الكائنات الحية. العديد من الإنزيمات والمركبات الحيوية التي تدخل في التفاعلات الحيوية تحتوي على بني حلقية غير متجانسة، مما يساهم في تفعيل التفاعلات أو تثبيطها، وبالتالي تؤثر على العمليات الحيوية مثل الأيض والنمو والتكاثر. [4]

في المجال الصناعي، تستخدم المركبات الحلقية غير المتجانسة بشكل واسع في الصناعات الدوائية لإنتاج أدوية فعالة، مثل أدوية مضادة للبكتيريا، مضادة للفطريات، ومعالجة السرطان. إضافة إلى ذلك، فإنها تدخل في صناعة المواد الكيميائية والعديد من التطبيقات التقنية مثل صناعة الإلكترونيات المواد البوليمرية، وأشباه الموصلات. [5]

(1-3) التصنيف العام للمركبات الحلقية غير المتجانسة:

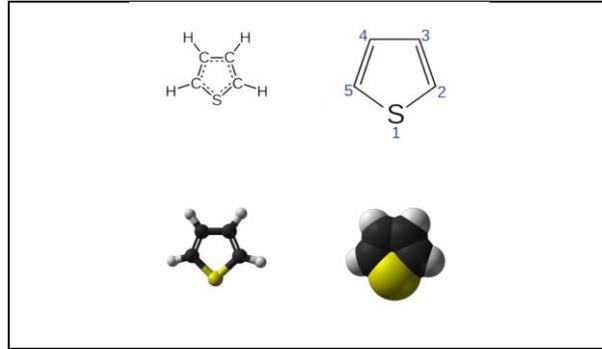
تصنف المركبات الحلقية غير المتجانسة بشكل رئيسي بناءً على نوع العنصر غير الكربوني في الحلقة أو عدد الذرات غير الكربونية في الحلقات. واحدة من أكثر الطرق شيوعاً لتصنيف هذه المركبات هي من خلال نوع الذرات غير الكربونية في الحلقة. إليك بعض التصنيفات الرئيسية:

المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على **النيتروجين** : هذه المركبات تشمل البيريدين، الذي يحتوي على النيتروجين في الحلقة. يعتبر البيريدين من المركبات الحلقية غير المتجانسة الشائعة جداً ويستخدم في العديد من الصناعات، بما في ذلك صناعة الأدوية والمبيدات الحشرية. يشمل هذا التصنيف أيضاً البيرازول و البيريميدين، والتي تدخل في تركيب الحامض النووي. [6]



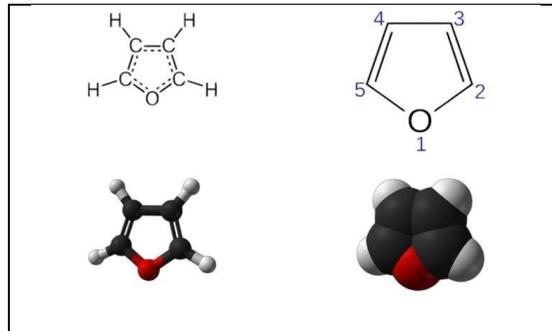
البيريميدين

المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على **الكبريت** : تحتوي هذه المركبات على الكبريت كذرة غير الكربونية في الحلقة من الأمثلة الشهيرة على هذا النوع هو الثايوفين، الذي يستخدم بشكل رئيسي في صناعة الأدوية والمواد الكيميائية. يتميز الثايوفين بخصائص كيميائية فريدة تجعله مهما في التفاعلات الكيميائية الخاصة. [7]



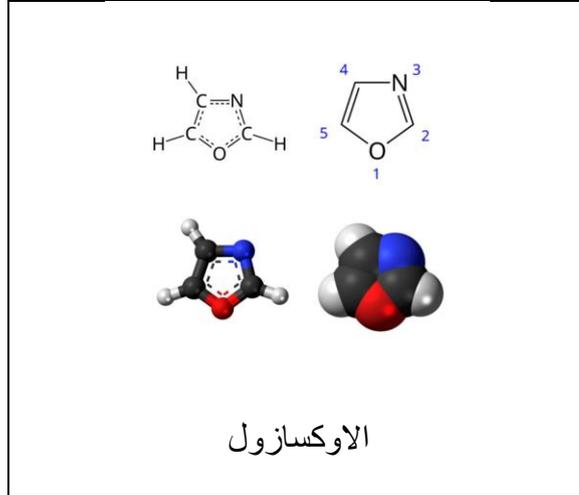
الثايوفين

المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على **الأوكسجين** : هذه المركبات تحتوي على الأوكسجين كذرة غير الكربونية في الحلقة الأمثلة المعروفة تشمل الفيوران والتيتراهاييدروفيران، وتستخدم هذه المركبات في تطبيقات كيميائية وصيدلانية متعددة. تتميز هذه المركبات بقدرتها على التفاعل بسهولة مع مواد كيميائية أخرى، مما يجعلها مفيدة في عمليات التحليل الكيميائي. [8]



الفيوران

من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على ذرتين غير متجانستين هو مركب الأوكسازول الذي يتكوّن من حلقة خماسية تحتوي على ثلاث ذرات كاربون، ذرة نيتروجين (N)، وذرة أوكسجين (O) في مواقع متقابلة داخل الحلقة. يُعتبر الأوكسازول من المركبات ذات الأهمية في الكيمياء العضوية والدوائية بسبب خصائصه التفاعلية وتركيبه الفريد.



المركبات الحلقية غير المتجانسة تشكل حجر الزاوية في العديد من التطبيقات الكيميائية والبيولوجية بفضل تنوع تكويناتها، تساهم هذه المركبات في تطوير الأدوية المواد الكيميائية الصناعات الإلكترونية، والعديد من المجالات الأخرى تتنوع هذه المركبات بشكل كبير حسب نوع العنصر غير الكربوني في الحلقة، مما يجعلها ذات أهمية كبيرة في البحث العلمي والتطورات الطبية والصناعية [10]

(1-4) المركبات ذات الحلقات الخماسية:

المركبات ذات الحلقات الخماسية هي نوع من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تتكون من حلقة من خمس ذرات، يمكن أن تكون هذه الذرات كاربون أو ذرات غير متجانسة مثل النيتروجين الكبريت أو الأوكسجين. هذه المركبات تعتبر محورية في الكيمياء العضوية لأنها تشارك في تفاعلات كيميائية متنوعة وتلعب دورا كبيرا في العديد من الصناعات الكيميائية والدوائية. تمتاز المركبات ذات الحلقات الخماسية بخصائص كيميائية وفيزيائية تجعلها مكونات أساسية في تركيب الأدوية والمواد الكيميائية المتخصصة. [11]

(1-5) الخصائص العامة للمركبات ذات الحلقات الخماسية:

المركبات ذات الحلقات الخماسية تتميز بعدد من الخصائص الكيميائية الفريدة التي تجعلها متنوعة في الاستخدامات. أولاً، تتميز هذه المركبات باستقرارها النسبي في شكلها الحلقي، وهذا ما يمنحها قدرة على التفاعل بسهولة مع مركبات أخرى. كما أنها تتمتع بمرونة عالية في تفاعلاتها الكيميائية بفضل الحلقات الصغيرة التي تسهل تغييرات التركيب عند تفاعلها مع المواد الأخرى علاوة على ذلك، فإن المركبات ذات الحلقات الخماسية غالباً ما تستخدم كمركبات أساسية في تركيب المركبات الدوائية نظراً لأهمية الأنشطة البيولوجية التي قد تؤثر بها. [12]

(1-6) الأنواع الرئيسية للمركبات ذات الحلقات الخماسية:

الثيوفين (Thiophene)

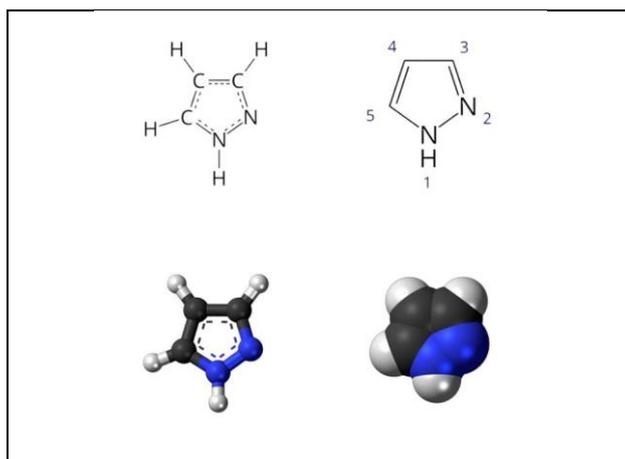
الثيوفين هو مركب حلقي غير متجانس يحتوي على الكبريت كذرة غير كربونية في الحلقة. يتكون من خمس ذرات، أربعة منها كربون وواحدة كبريت. يعد الثيوفين من المركبات المهمة في الصناعات الكيميائية والأدوية بسبب قدرته على التفاعل مع مواد أخرى، مما يجعله أساسا في صناعة الأدوية والمبيدات الحشرية. كما يستخدم في إنتاج بعض المواد الكيميائية الصناعية مثل البوليمرات. [13]

الفيوران (Furan)

الفيوران هو مركب يحتوي على الأوكسجين كذرة غير كربونية في الحلقة. يتكون من خمس ذرات أربعة كربون وواحدة أوكسجين. يستخدم الفيوران في العديد من التطبيقات الصناعية والدوائية. يعتبر الفيوران من المركبات النشطة كيميائيا، حيث يمكن أن يتفاعل مع العديد من المركبات الأخرى لتكوين مواد جديدة تستخدم في صناعة الأدوية والكيميائيات الأخرى. يتمتع الفيوران بخصائص مميزة مثل قابلية التفاعل العالية بفضل ذرة الأوكسجين في الحلقة. [14]

البيرازول (Pyrazole)

البيرازول هو مركب يحتوي على النيتروجين كذرة غير كربونية في الحلقة. يتكون البيرازول من خمس ذرات، أربعة منها كربون وواحدة نيتروجين. يعتبر البيرازول من المركبات الهامة في صناعة الأدوية والمواد الكيميائية الزراعية، حيث يستخدم في تصنيع المركبات المضادة للفطريات، والمبيدات الحشرية، بالإضافة إلى أدوية مضادة للبكتيريا. يتميز البيرازول بقدرته العالية على التفاعل الكيميائي مع المركبات الأخرى، مما يجعله مهما في العديد من التطبيقات الكيميائية والطبية. [15]



البيرازول

(1-7) أهمية المركبات ذات الحلقات الخماسية:

المركبات ذات الحلقات الخماسية لها أهمية كبيرة في العديد من المجالات العلمية والصناعية. في المجال الطبي تعتبر هذه المركبات أساسية في تطوير الأدوية. على سبيل المثال، يستخدم الثايوفين و الفيوران في صناعة الأدوية المضادة للبكتيريا والفطريات، في حين أن البيرازول يستخدم في تطوير أدوية معالجة السرطان وبعض الأمراض الأخرى. كما أن هذه المركبات تلعب دورًا أساسيًا في تحسين فعالية الأدوية من خلال التأثير على التفاعلات البيوكيميائية في الخلايا والأنسجة. [16]

علاوة على ذلك، تستخدم المركبات ذات الحلقات الخماسية في الصناعات الكيميائية المتنوعة، بما في ذلك صناعة البلاستيك، الأصباغ، والمواد البوليمرية. بسبب خصائصها الكيميائية المميزة، مثل الاستقرار والقدرة على التفاعل بسهولة، فإنها تستخدم في صناعة المواد الكيميائية المضافة التي تدخل في تركيب المواد الصناعية الأخرى. تعتبر أيضا مهمة في صناعة الإلكترونيات، حيث تستخدم في تصنيع بعض المواد الكهروكيميائية. [17]

المركبات ذات الحلقات الخماسية هي جزء أساسي من الكيمياء العضوية والصناعية. بفضل خصائصها الكيميائية الفريدة، يمكن استخدامها في مجموعة واسعة من التطبيقات مثل الأدوية المبيدات، والمواد الكيميائية الصناعية. إن قدرة هذه المركبات على التفاعل مع مواد أخرى ومرونتها في التفاعل تجعلها ذات أهمية خاصة في التطوير العلمي والتقني، مما يساهم في تقدم الصناعات الكيميائية والطبية في العصر الحديث. [18]

(1-8) مركبات الثيازوليدين (Thiazolidine Compounds):

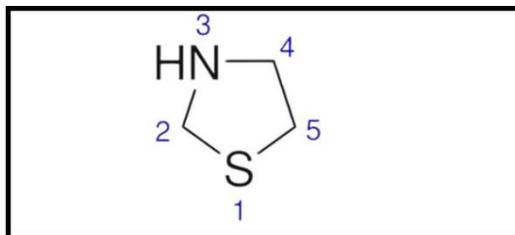
مركبات الثيازوليدين هي فئة من المركبات العضوية الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على حلقة خماسية تحتوي على ذرة كبريت و نيتروجين كذرات غير متجانسة. هذه المركبات تلعب دورًا مهمًا في العديد من التطبيقات الطبية والصناعية، وتعتبر أساسًا في تطوير الأدوية الموجهة لعلاج العديد من الأمراض. تتميز مركبات الثيازوليدين بخصائص كيميائية فريدة تجعلها ذات فاعلية كبيرة في معالجة الحالات الطبية المختلفة مما يساهم في تعزيز البحث في هذا المجال.

تم اكتشاف الثيازوليدين في البداية كجزء من الكيمياء العضوية، ولكن أبحاثًا لاحقة أثبتت فائدتها في العلاجات الدوائية بسبب قدرتها على التفاعل مع مكونات حيوية مثل البروتينات والإنزيمات. تعتبر مركبات الثيازوليدين واحدة من المركبات الفعالة التي أثبتت فعاليتها في معالجة العديد من الأمراض المزمنة مثل السكري، أمراض القلب، وبعض الأورام. كما تستخدم في الصناعات الدوائية لتحسين فعالية العلاجات.

(1-9) التركيب الكيميائي لمركبات الثيازوليدين:

التركيب الكيميائي لمركبات الثيازوليدين يتكون من حلقة خماسية تحتوي على ذرة كبريت و ذرة نيتروجين بالإضافة إلى مجموعة من ذرات الكربون. تحتوي الحلقة على خمس ذرات، حيث أربع منها هي ذرات كربون و واحدة من هذه الذرات هي الكبريت. يتميز التركيب الكيميائي لمركبات الثيازوليدين بالمرونة، ما يجعلها قادرة على التفاعل مع العديد من المركبات الأخرى بطرق مختلفة الهيكل الكيميائي الثابت الذي يحتوي عليه مركبات الثيازوليدين يساهم في الاستقرار الكيميائي للمركب. وهذا الاستقرار مهم جدا عندما يتم استخدام المركبات في التطبيقات الطبية، حيث يضمن الفاعلية في التفاعلات البيوكيميائية المختلفة. كما أن وجود الكبريت في الحلقة يضيف خصائص كيميائية فريدة تساهم في التفاعل مع المجموعات الوظيفية الأخرى، مثل الأحماض الأمينية والإنزيمات.

عند دراسة تركيب هذه المركبات، نلاحظ أن الثيازوليدين يعد واحدًا من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحتوي على نوعين من الذرات غير الكربونية في الحلقة، وهو الكبريت والنيتروجين، وهذه العناصر تمنح المركب قدرة على التفاعل مع الوسط البيولوجي. كما أن ذرة الكبريت يمكن أن تكون فعالة في تفاعلات أكسدة اختزال، مما يجعل فعالاً في معالجة بعض الأمراض الالتهابية والتمثيل الغذائي في الجسم. [19]



الثيازوليدين

(1-10) أهمية مركبات الثيازوليدين:

تتمتع مركبات الثيازوليدين بأهمية خاصة في الطب والصيدلة، حيث يتم استخدامها بشكل رئيسي في علاج الأمراض المزمنة مثل السكري من النوع ، من خلال تحسين استجابة الخلايا للأنسولين. يعد مركب الثيازوليدين أحد أشهر مركبات الثيازوليدين التي ثبتت فعاليتها في علاج مرض السكري من خلال تنشيط مستقبلات الأنسولين بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمركبات الثيازوليدين أن تساعد في تحسين وظيفة الأوعية الدموية والحد من الأضرار التي قد تنتج عن التفاعلات الالتهابية. [20]

استخدام مركبات الثيازوليدين يتعدى المجال الطبي ليشمل التطبيقات الصناعية أيضاً، حيث تستخدم في بعض المواد الكيميائية المستخدمة في صناعة المواد البلاستيكية والأصباغ. يساهم تركيبها الفريد في قدرتها على التفاعل مع مركبات أخرى في هذه الصناعات، مما يجعلها مثالية لخلق مواد ذات خصائص فنية ومواد جديدة.

مركبات الثيازوليدين هي مركبات هامة للغاية بسبب تأثيراتها الكبيرة في العلاج الطبي والصناعات الأخرى. يعتبر تركيبها الكيميائي الفريد عاملاً رئيسياً في قدرة هذه المركبات على التفاعل مع العديد من المركبات الأخرى وتوفير فعالية علاجية عالية تساهم هذه المركبات في تحسين العلاجات الطبية وتساهم في التقدم المستمر في تطوير الأدوية المضادة للأمراض المزمنة. بفضل هذه الخصائص، تستمر الأبحاث في هذا المجال للبحث عن تطبيقات جديدة لهذه المركبات في مجالات مختلفة من الطب والصناعة.

(1-11) الخصائص الكيميائية لمركبات الثيازوليدين:

تفاعلات الثيازوليدين

تتمتع مركبات الثيازوليدين بقدرة عالية على التفاعل مع المركبات الأخرى بسبب تركيبها الكيميائي الفريد الذي يتضمن وجود ذرات الكبريت والنيتروجين في الحلقة الخماسية. هذه الخصائص الكيميائية تتيح لها التفاعل مع مجموعة واسعة من المركبات، بما في ذلك الأحماض الأمينية، الإنزيمات، والمركبات العضوية الأخرى.

تعد التفاعلات بين الكبريت والمجموعات الوظيفية الأخرى أحد العوامل الأساسية التي تجعل الثيازوليدين يتمتع بفعالية كبيرة في التطبيقات الطبية والصناعية.

إحدى التفاعلات المهمة التي يمكن لمركبات الثيازوليدين أن تخضع لها هي تفاعلات الأكسدة الاختزال، حيث يمكن للكبريت في الحلقة أن يتفاعل مع المواد المؤكسدة أو المختزلة لتكوين مركبات جديدة. هذه التفاعلات تلعب دوراً هاماً

في التحكم في الالتهابات وتحسين الاستجابة المناعية في الجسم، مما يعزز استخدامها في علاج أمراض مثل السكري وبعض الاضطرابات الالتهابية.

بالإضافة إلى ذلك، تتمتع مركبات الثيازوليدين بقدرة على التفاعل مع المركبات الحلقية الأخرى. فالتفاعل مع المركبات التي تحتوي على مجموعة كاربونيلىة أو مجموعة أمينية يمكن أن يؤدي إلى تكوين مركبات جديدة ذات خصائص فريدة. تستخدم هذه التفاعلات بشكل رئيسي في صناعة الأدوية والمواد الكيميائية. [21]

(1-12) التركيب الفراغي والتفاعل:

التركيب الفراغي لمركبات الثيازوليدين يلعب دورًا كبيرًا في تحديد تفاعلاتها الكيميائية وفعاليتها البيولوجية. نظرًا لأن الثيازوليدين يحتوي على حلقة خماسية تحتوي على ذرات كبريت و نيتروجين، فإن التركيب الفراغي لهذه المركبات يتسم بمرونة تسمح لها بالتفاعل مع مركبات أخرى بطرق متنوعة. هذه المرونة تساهم في قدرتها على التفاعل مع المجموعات الوظيفية المختلفة الموجودة في المركبات البيولوجية، مثل البروتينات والإنزيمات.

يعتبر التفاعل بين المركبات الحلقية مثل الثيازوليدين مع المركبات البيولوجية مثل البروتينات عاملاً حاسماً في تحديد النشاط البيولوجي لهذه المركبات. فعندما تتفاعل مركبات الثيازوليدين مع الإنزيمات أو المستقبلات في الجسم، يحدث تغيير في التركيب الفراغي الذي يعزز أو يقلل من الفعالية العلاجية للمركب. هذا التركيب الفراغي يمكن أن يؤثر بشكل مباشر على القدرة الامتصاصية للمركب داخل الخلايا وكذلك على الاستجابة المناعية. [22]

بالإضافة إلى ذلك، تلعب الترتيبات الفراغية للمجموعات الوظيفية داخل الجزيء دورًا مهمًا في تحديد استقرار المركب خلال التفاعلات الكيميائية. هذه الاستقرارية تحسن الخصائص العلاجية لمركبات الثيازوليدين، حيث تساهم في استهداف الأنسجة والأعضاء بشكل أكثر دقة مما يعزز من فعالية الدواء في معالجة الأمراض المزمنة مثل السكري والأمراض الالتهابية. [23]

(1-13) أهمية هذه الخصائص في التطبيقات الطبية والصناعية:

تسهم التفاعلات الكيميائية والتركيب الفراغي للمركبات الثيازوليدين في استخدامها الواسع في الطب والصناعة. على سبيل المثال، في صناعة الأدوية، تستخدم مركبات الثيازوليدين كعوامل فعالة في علاج السكري والأمراض الالتهابية، حيث تساعد في تحسين استجابة الأنسولين في الخلايا.

علاوة على ذلك، فإن قدرتها على التفاعل مع الإنزيمات وتعديل الفعالية البيولوجية لها تجعلها مركبات واعدة في علاج السرطان وبعض الأمراض التنفسية. [24]

في الصناعة الكيميائية، تعتبر هذه المركبات ذات أهمية خاصة بسبب تفاعلاتها المتعددة مع المركبات العضوية. يتم استخدامها في صناعة المواد الكيميائية المضافة التي تساهم في تحسين خصائص المواد البوليمرية الأصباغ، والمواد اللاصقة، مما يجعلها جزءًا لا يتجزأ من الصناعات الكيميائية الحديثة. [25]

مركبات الثيازوليدين تتمتع بخصائص كيميائية فريدة تجعلها مؤهلة للاستخدام في مجموعة متنوعة من التطبيقات الطبية والصناعية سواء من خلال تفاعلات الأكسدة الاختزال أو التفاعل مع المجموعات الوظيفية المختلفة، فإن الثيازوليدين يقدم حلولاً فعالة لعلاج الأمراض المزمنة وتحسين العلاجات الدوائية. كما أن التركيب الفراغي لهذه المركبات يلعب دورًا أساسيًا في تحديد فعالية هذه المركبات في العلاج وتفاعلاتها مع المواد الكيميائية الأخرى. [26]

الفصل الثاني

Preparation of thiazolidine and its derivatives

تحضير الثيازوليدين ومشتقاته

(2-1) دراسة آلية لتكوين الثيازوليدين في أنظمة نموذجية من الأدهايد /السيستيامين:

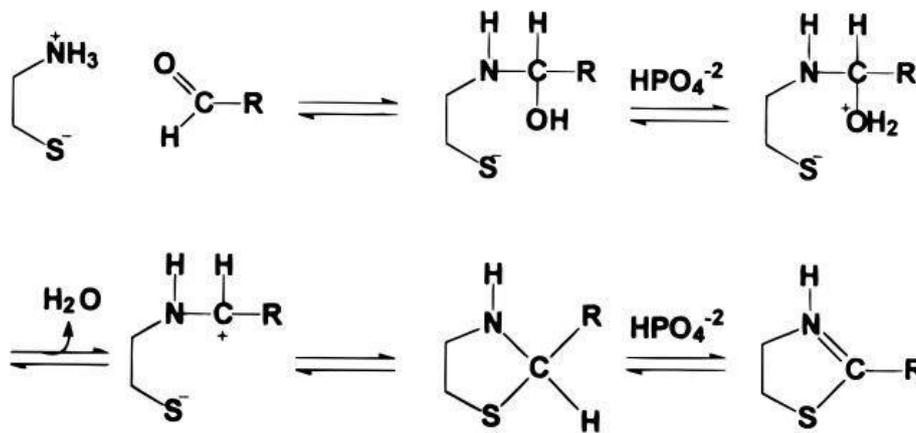
تم اقتراح آلية لتفسير تكوين مركب الثيازوليدين في أنظمة نموذجية تتضمن الأدهايدات والسيستيامين، وقد وجد أن المحاليل المنظمة تعزز تكوين الثيازوليدين بشكل كبير، خصوصاً عند استخدام الفورمالدهيد والسيستيامين، يعمل الفوسفات على تثبيت الكربوكاتيون الابتدائي، مما يؤدي إلى إتمام التدوير من خلال هجوم ذرة النيتروجين الأمينية على الكربون المنشط، كما أن وجود مذيب بروتوني يساهم في إزالة جزيء الماء، مما يعزز من تكوين الثيازوليدين، علاوةً على ذلك، تؤدي تفاعلات الأكسدة-الاختزال المحفزة بأيونات الفوسفات إلى تحويل الثيازوليدين إلى المقابل عن طريق إنتقال هيدريد.

أفاد Shibamoto و Yasuhara أنه كان من الصعب الحصول على نتائج متسقة أو ثابتة من التجارب المكررة في تحليل الفورمالديهايد والأسيتالدهيد، فقط كميات محدودة من الفورمالديهايد والأسيتالدهايد تمكنت من أن تُحجز بواسطة السيستيامين، وأرجعوا ذلك بشكل رئيسي إلى السمية العالية للفورمالديهايد، أن الفورمالديهايد (نقطة الغليان له 19- درجة مئوية) والأسيتالدهايد (نقطة الغليان له 20.8 درجة مئوية) يتمتعان بتطاير عالي، من المعروف جيداً أن قاعدة شيف تتشكل بين المجموعة الأمينية للسيستيامين ومجموعة الأدهايد للفورمالديهايد.

تم توضيح الآلية المقترحة لتكوين الثيازوليدينات في الشكل 1 عند $\text{pH} = 7.2$ ، يوجد السيستيامين بشكل أساسي في الشكل الزيتروني (zwitterionic)، يمكن لنيتروجين الأمين ($\text{pKa} = 10.7$) في السيستيامين أن يهاجم مجموعة الكربونيل في الأدهايد بالنسبة للأدهايدات ذات عدد الكربون أكبر من 2 يهاجم مجموعة الأمين كربون الكربونيل الموجب الذي تم تحفيزه لتكوين hemiketal.

تؤدي بروتونات المجموعة الهيدروكسيلية إلى تكوين مجموعة مغادرة جيدة، وهي H_2O ، مما يؤدي إلى تكوين كربوكاتيون ثانوي، الهجوم النيوكوفيلي اللاحق للثايولات على الكربوكاتيون يؤدي إلى تكوين ثيازوليدين مستبدل، من المعروف جيداً أن الكربوكاتيون الثانوي يكون أكثر عرضة للهجوم النيوكوفيلي، بما أن الكربوكاتيون الأولي غير مستقر بشكل خاص، لم يتم إثبات وجوده كوسيط في التفاعلات الكيميائية.

بالنسبة للفورمالديهايد، كان من المتوقع تكوين كربوكاتيون أولي، يميل أيون الفوسفات الأنوني إلى استقرار الكربوكاتيون الأولي ويؤدي إلى إتمام تكوين الثيازوليدين غير المستبدل [27].

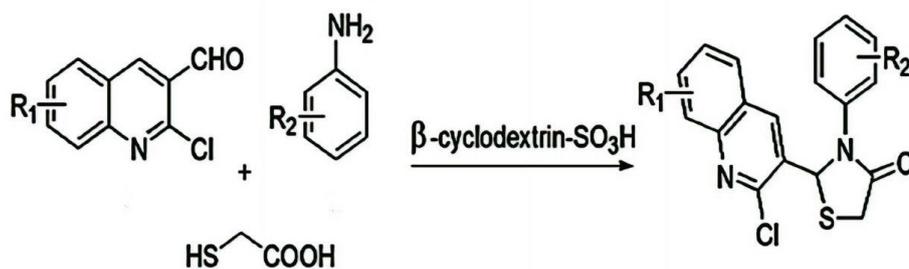


المخطط (2-1)

(2-2) تحضير مشتقات الثيازوليدين

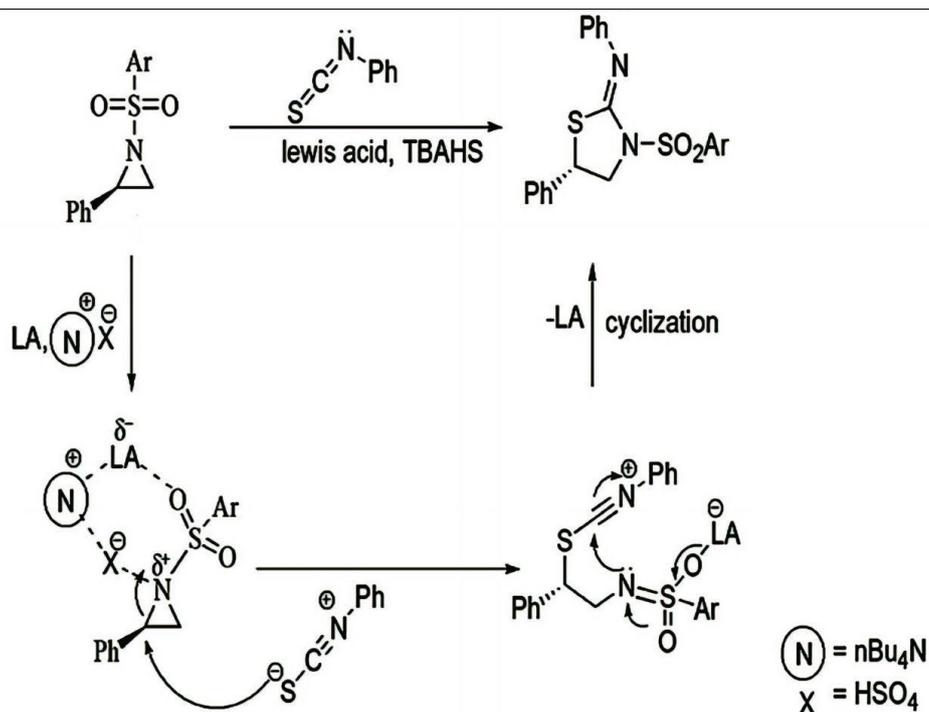
● التحضير المحفز بالأحماض :

قام Shelke وزملاؤه بتطوير طريقة فعالة واقتصادية لتحضير مركبات الثيازوليدين المشتقة من الكوينولين في خطوة واحدة، باستخدام الألدهايد، الأنيلين، وحمض الثيوغليكوليك، وذلك بوجود β -cyclodextrin-SO₃H كمحفز حامضي كما في المعادلة أدناه. [28]



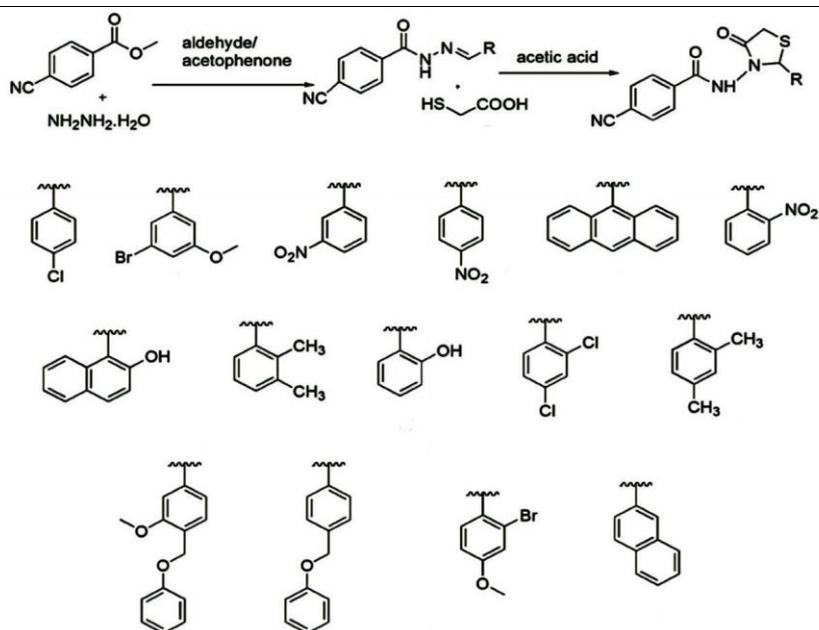
المعادلة (2-1)

طور Bhattacharyya وزملاؤه طريقة محفزة انتقائياً لتحضير مركبات iminothiazolidin-2 من aziridines و isothiocyanates باستخدام محفز DROC. تعتمد الآلية على تفعيل aziridines بحامض لويس $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ و TBAHS، يليها تفاعل $\text{S}_\text{N}2$ وغلق حلقي *exo-dig-5*، مما ينتج مركبات ذات انتقائية فراغية عالية، كما في المخطط أدناه. [29]



المخطط (2-2)

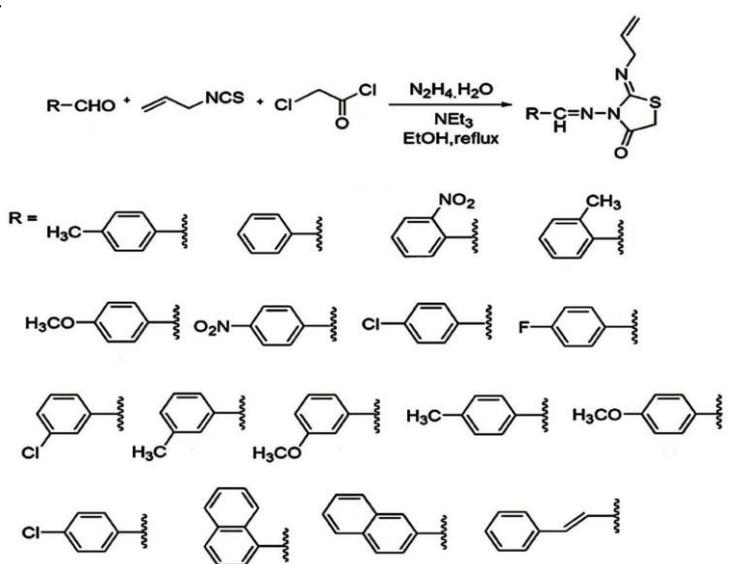
مؤخرًا، قام الباحث Rahim وزملاؤه بتحضير مجموعة من مركبات الثيازوليدينون باستخدام arylhydrazide، وذلك وفقًا للمخطط الموضح أدناه. [30]



المخطط (2-3)

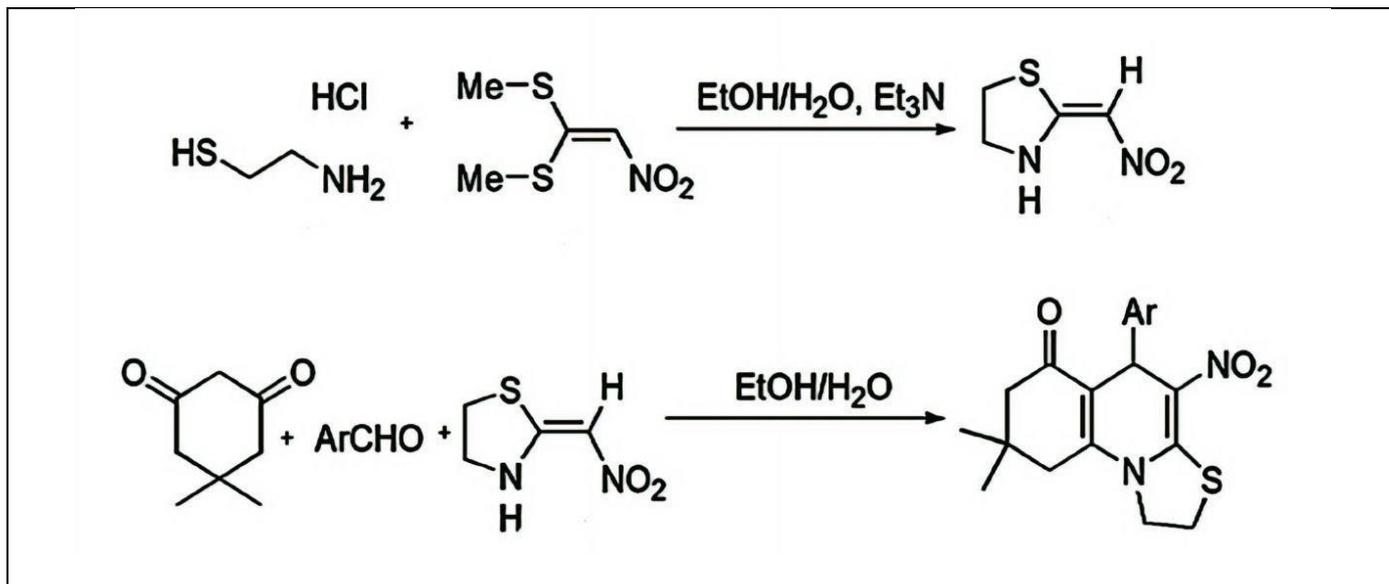
(2-3) التحضير المحفز بالقاعدة:

طور Kaboudin وزملاؤه طريقة جديدة وسهلة لتحضير مشتقات ثيازوليدين-4-أون عبر تفاعل تكاثف رباعي المكونات في خطوة واحدة، باستخدام benzaldehydes متنوعة، وhydrazine، وallyl isothiocyanate، و-α haloketones، كما في المخطط أدناه. [31]



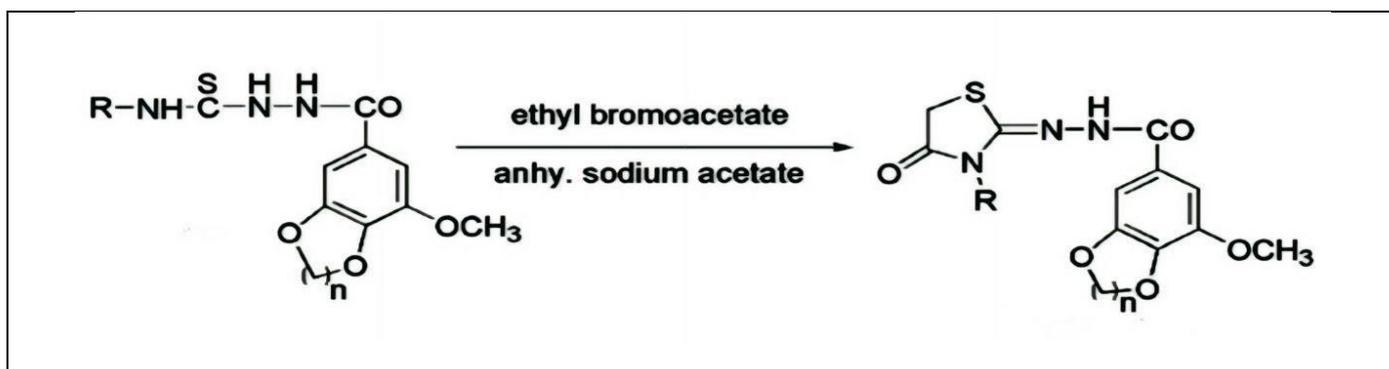
المخطط (2-4)

استخدم Bayat وزملاؤه طريقة صديقة للبيئة وفعالة لتحضير مركبات Tetrahydrothiazolo[3,2-a]quinolin-6-ones باستخدام مزيج من الكواشف في وسط مائي-كحولي وبوجود قاعدة عضوية كما في المعادلة أدناه. [32]



المعادلة (2-5)

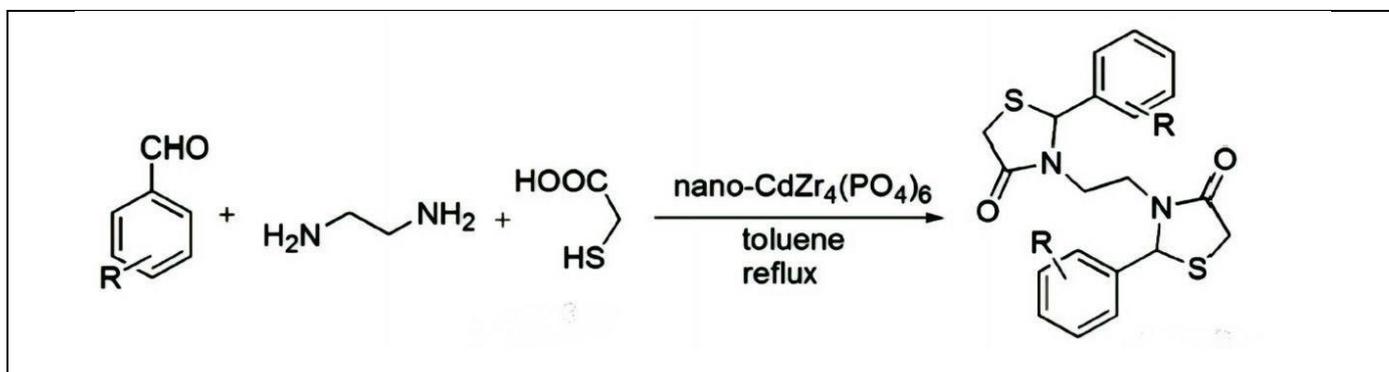
قام Hassan وزملاؤه بتحضير مشتقات جديدة من الثيازوليدين باستخدام hydrazide و ethyl bromoacetate و sodium acetate في إيثانول خالٍ من الماء، كما قِيموا نشاطها المضاد للسرطان ضد خطوط خلايا بشرية مثل HepG2 و PC-3 و A549، كما في المعادلة أدناه. [33]



المعادلة (2-2)

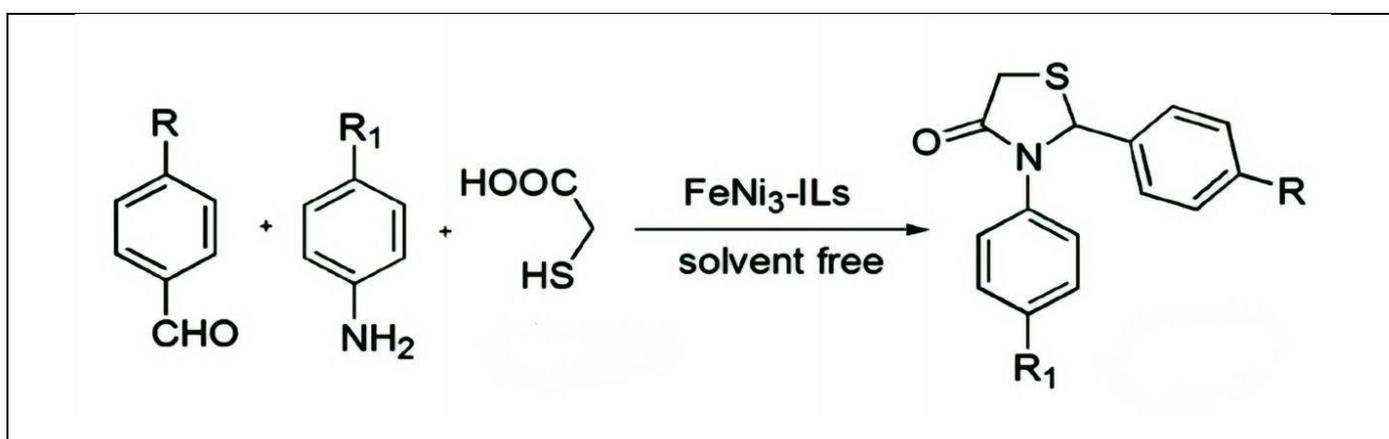
(2-4) التحضير المحفز باستخدام الجسيمات النانوية:

طور Safaei-Ghom ومجموعته طريقة جديدة وفعالة لتحضير مركبات bis-thiazolidinones من benzaldehyde المستبدلة، و ethylenediamine، و حامض الثيوغليكوليك (TGA)، باستخدام nano- $\text{CdZr}_4(\text{PO}_4)_6$ كمحفز، كما في المعادلة أدناه. [34]



المعادلة (2-3)

حضر الباحث Sadeghzadeh عددًا من مركبات الثيازوليدينون باستخدام سائل أيوني FeNi_3 صديق للبيئة، كما هو موضح في المعادلة أدناه. [35]



المعادلة (2-4)

الفصل الثالث

Biological activity of thiazolidine derivatives

الفعالية البيولوجية لمركبات مشتقات الثيازوليدين

(3-1) الفعالية البيولوجية لمركبات مشتقات الثيازولدين :

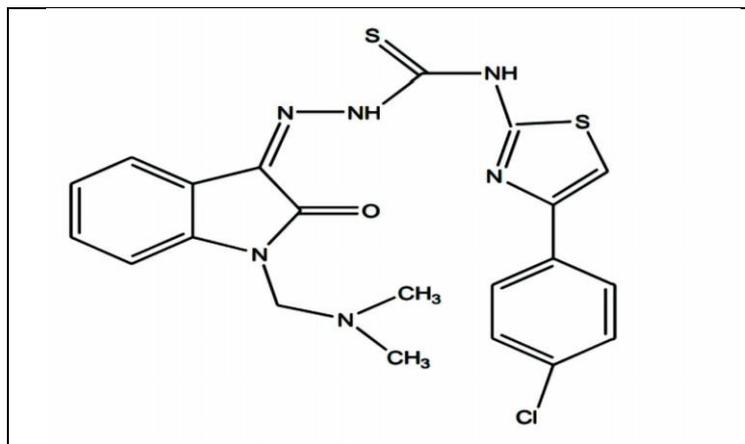
يستند هذا الفصل إلى الجوانب الصيدلانية المختلفة لحلقة الثيازولدين خلال العقد الماضي تم إجراء العديد من الأبحاث حول حلقة الثيازولدين قام العلماء بتطوير العديد من المركبات المتعلقة بهذه المجموعة الكيميائية، وقد تم فحصها لأنشطة صيدلانية مختلفة بهدف العثور على جزء يمتلك أنشطة صيدلانية جيدة مع أقل الآثار الجانبية.. إن الثيازولدين ليس فقط هيكلًا مهمًا من الناحية التركيبية ولكن أيضًا يمتلك مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية الواعدة بعض مشتقات الثيازولدين تظهر نشاطًا أفضل من الدواء القياسي وقد تصبح دواءً جديدًا في السوق و المستقبل .

لقد أظهرت هذه المركبات أهمية في مجالات عدة منها:

- مضادة للميكروبات
- مضادة للإلتهابات
- مضادة للتشنجات
- مضادة للملاريا
- مسكنة للألم
- مضادة لفيروس نقص المناعة البشرية
- مضادة للتكاثر
- مضادة للأكسدة
- مضادة للسرطان.[36]

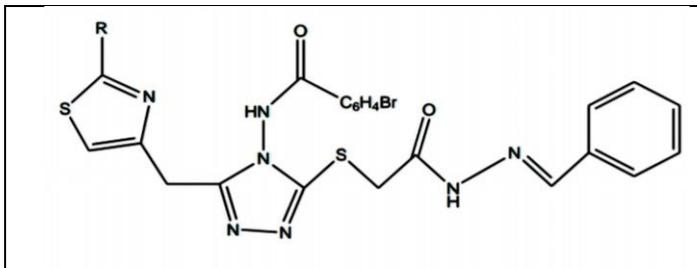
(3-2) النشاط المضاد للميكروبات :

قام Pandeya وزملاؤه بتحضير مركب يحتوي على نواة ثيازولدين وأميدات نيتروإيميدازول، وأظهرت هذه المركبات نشاطًا بيولوجيًا فعالًا ضد البكتيريا الممرضة والفطريات، بالإضافة إلى فعاليتها في مقاومة فيروس نقص المناعة البشرية (HIV).[37]



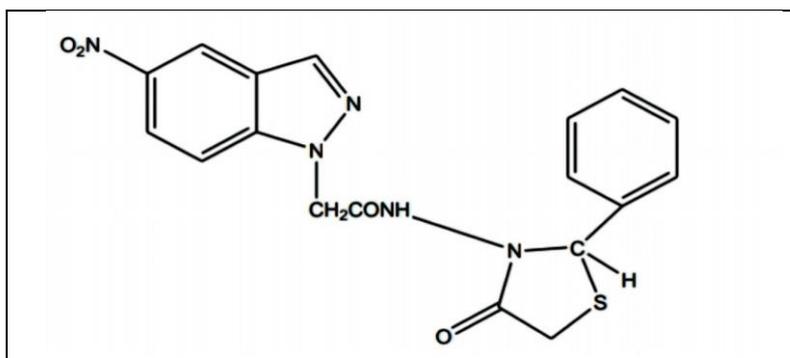
الشكل (1-3)

قام Shiradkar وزملاؤه بتحضير سلسلة من مشتقات الثيازول والأميدات، وتم اختبارها ضد البكتيريا في المختبر، بما في ذلك *S. aureus* و *E. coli* و *P. M. tuberculosis*. كما تم فحص فعاليتها ضد الدرن باستخدام طريقة التخفيف الميكروبي ضد سلالات *S. typhosa* و *P. aeruginosa* و *M. tuberculosis H37Rv*. [38]



الشكل (2-3)

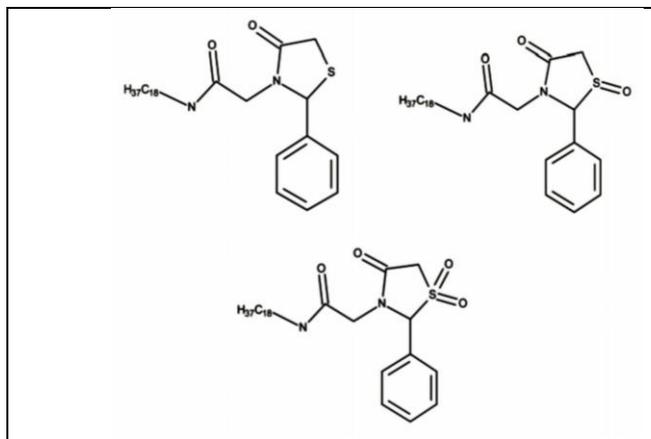
قام Upadhyay وزملاؤه بتحضير مشتقات جديدة من نيتروإيميدازول ونيتروإندازول، وتم تقييم نشاطها المضاد للميكروبات. أظهر مركبان منها أعلى نشاط مضاد للبكتيريا ضد *Escherichia coli* وأعلى نشاط مضاد للفطريات ضد *Fusarium oxysporum*. [39]



الشكل (3-3)

(3-3) النشاط المضاد للتكاثر:

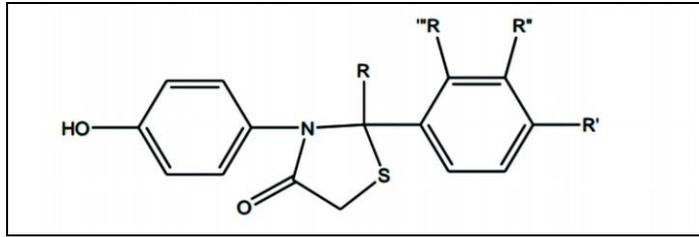
قام Gududuru وزملاؤه بتحضير وتقييم مركبات جديدة من مشتقات أرايل-ثيازوليدينون، وأظهر ثلاثة منها فعالية عالية ضد خلايا سرطان البروستاتا مع تحسين الانتقائية مقارنة بالفوسفات الأمايدية للسيرين (SAPs). [40]



الشكل (4-3)

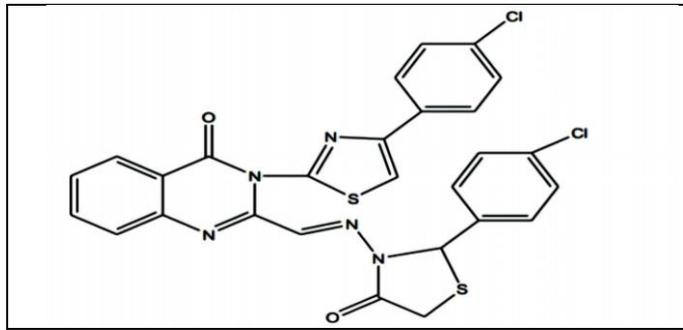
(3-4) النشاط المضاد للالتهابات والمسكن:

حضّر Taranalli وزملاؤه سلسلة من مشتقات الثيازوليدينون من السلفانيلاميد، وقيموا فعاليتها المضادة للالتهابات والمسكنة والمضادة للقرحة. [41]



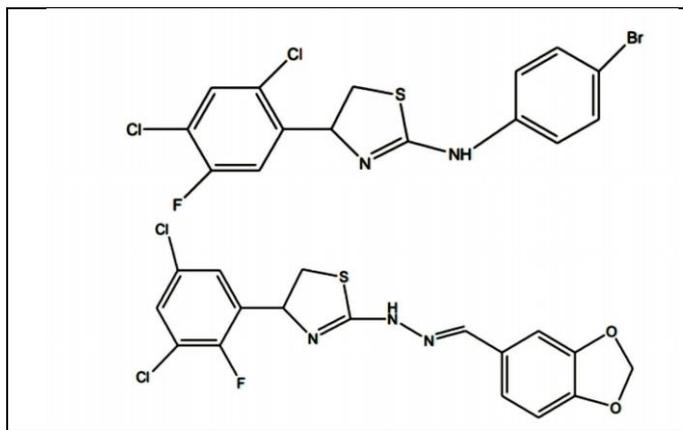
الشكل (5-3)

حضّر Kumar وزملاؤه سلسلة من مشتقات الثيازوليدينون والكوينازولين، وتم تقييمها من حيث النشاطات المضادة للالتهابات والمسكنة. [42]



الشكل (6-3)

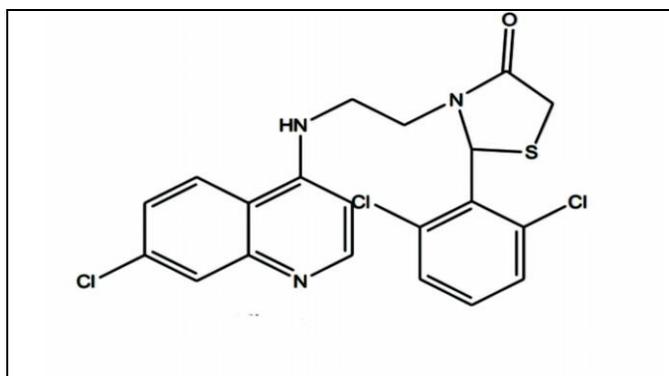
قام Holla وزملاؤه بتحضير سلسلة من مشتقات الثيازول، وفحصوها من حيث النشاط المضاد للبكتيريا والالتهابات، حيث أظهر مركبان منها نشاطاً مضاداً للالتهابات. [43]



الشكل (7-3)

(3-5) النشاط المضاد للملاريا :

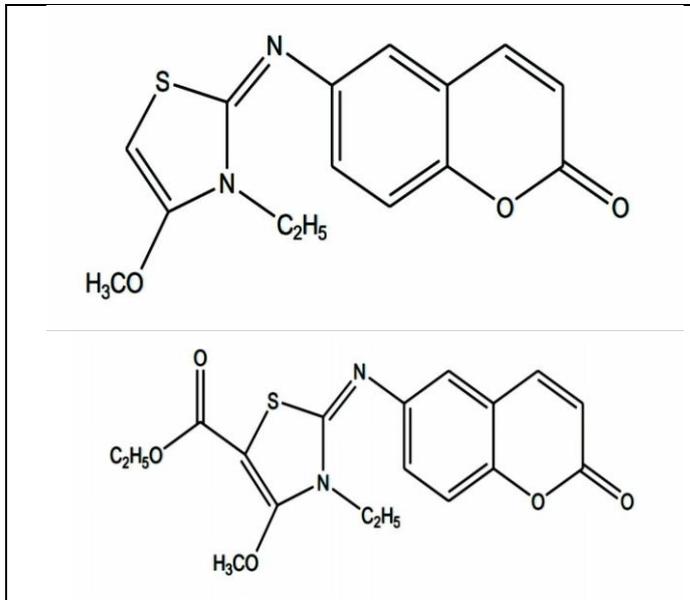
حضّر Solomon وزملاؤه نظائر لكلوروكوين تحتوي على نواة ثيازوليدينون، وقاموا بتقييم نشاطها المضاد للملاريا. [44]



الشكل (8-3)

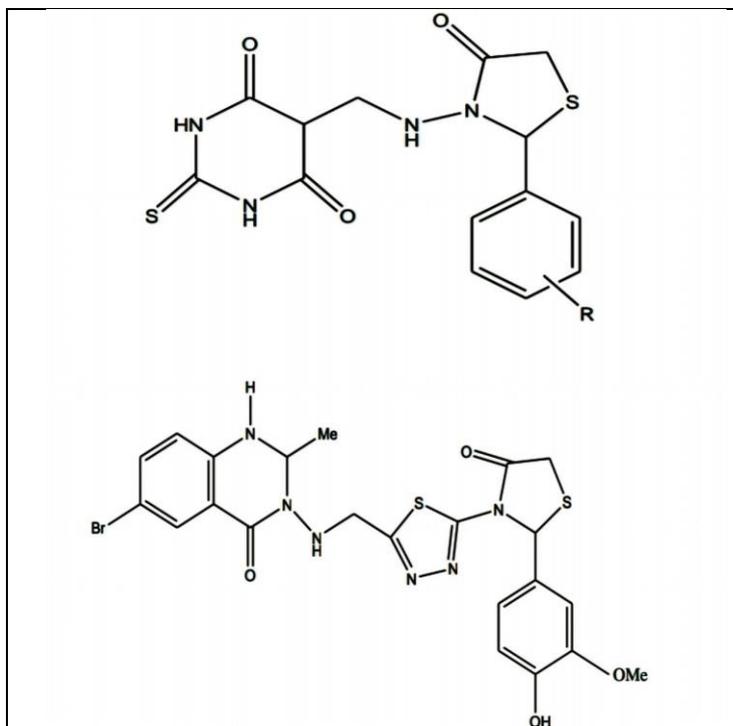
(3-6) النشاط المضاد للتشنجات:

قام Amin وزملاؤه بتحضير بعض مشتقات الكومارينيل-ثيازولين، وقيموا نشاطها المضاد للتشنجات، حيث أظهرت بعض المركبات فعالية عالية ضد التشنجات المحفزة بواسطة PTZ. [45]



الشكل (9-3)

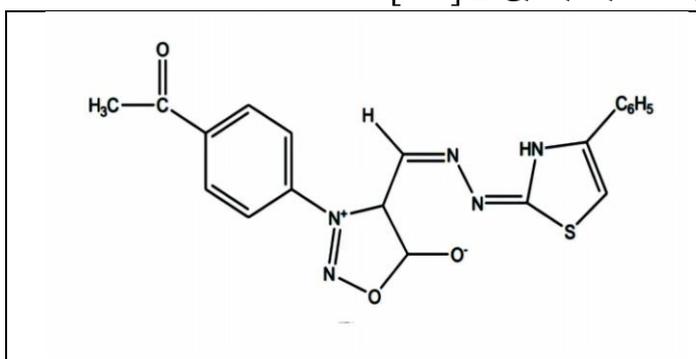
حضّر Wilson Cunico وزملاؤه عدة مشتقات من مركبات ثيازوليدين وثايايديازول وكوينازولين، وتم تقييم نشاطها المضاد للتشنجات في الجسم الحي. [46]



الشكل (10-3)

(3-7) النشاط المضاد للأكسدة :

قام Shih وزملاؤه بتحضير مجموعة من مشتقات الثيازوليدينون والثيازولين المستبدلة بمجموعة (sydnonyl)، وقاموا بتقييم نشاطها المضاد للأكسدة. أظهرت النتائج أن أحد المركبات أبدى فعالية كبيرة في تقليل الجذور الحرة (DPPH)، وكانت فعاليته مشابهة لفعالية فيتامين E [47]



الشكل (11-3)

المصادر

- 1-Jain, A., & Sahu, S. K. (2024). Thiazolidine derivatives and their pharmacological actions. E3S Web of Conferences, 556, 01052.
- ٢-Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., & Barluenga, J. (Eds.). (2011). Modern heterocyclic chemistry (Vols. 1–4). Weinheim: Wiley-VCH.
- 3-Eftekhari-Sis, B., Zirak, M., & Akbari, A. (2012). Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. Chemical Reviews, 113(4), 2958–3043.
- 4-Hassan, A. N., & Abid, D. S. (2017). Preparation, characterization and biological activity study of some new thiazolidine derivatives. Journal of Basrah Researches (Sciences), 43(1A), 10-29.
- 5-Majed, A. A., & Abid, D. S. (2015). Synthesis, characterization and biological activity study of some new thiazolidine derivatives. Basrah Journal of Science ©, 33(1), 101–117.
- 6-varvounis , G., Gerontitis, I. E., & Gkalpinos, V. (2018). Metal-catalyzed synthesis of five-membered ring N-heterocycles: A recent update. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 54(3), 249–268.
- ٧-Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K., & Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20(11), 3378–3395.
- ٨-Gouda, M. A., & Abu-Hashem, A. A. (2011). Synthesis, characterization, antioxidant and antitumor evaluation of some new thiazolidine and thiazolidinone derivatives. Archiv der Pharmacies' – Chemistry in Life Sciences, 344(11), 170–177.
- ٩-Damdoom , W. K., & Al-Jeilawi, O. H. R. (2024). Synthesis and characterization of some oxazolidine and thiazolidine derivatives and study of their antioxidants activity. Iraqi Journal of Science, 65(11), 6242–6252.
- ١٠-Jain, A., & Sahu, S. K. (2024). Thiazolidine derivatives and their pharmacological actions. E3S Web of Conferences, 556, 01052.
- ١١-Alegaon, S. G., Alagawadi, K. R., Pawar, S. M., Vinod, D., & Rajput, U. (2014). Synthesis, characterization, and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione derivatives. Medicinal Chemistry Research, 23(3), 987–994.

١٢-Bozdog-Dundar, O., Ozgen, O., Menteş, A., Altanlar, N., Atlı, O., Kendi, E., & Ertan, R. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15*(19), 6012–6017.

١٣-Pandey, Y., Singh, A., Sharma, P. K., & Kumar, N. (2011). Biological activities of thiazolidine – A review. *Current Pharma Research*, 1(2), 192-196.

١٤-Majed, A. A., & Abid, D. S. (2015). Synthesis, characterization and biological activity study of some new thiazolidine derivatives. *Basrah Journal of Science* ©, 33(1), 101-117.

١٥-Talluh, A. W. A. S., Saleh, J. N., & Saleh, M. J. (2024). Preparation, characterization and evaluation of biological activity and study of molecular docking of some new thiazolidine derivatives. *World of Science: Journal of Modern Research Technologies*, 3(2), 49–57.

١٦-Hassan, A. N., & Abid, D. S. (2017). Preparation, characterization and biological activity study of some new thiazolidine derivatives. *Journal of Basrah Researches (Sciences)*, 43(1A), 10-29.

١٧-Wang, M.-X., Qin, H.-W., Liu, C., Lv, S.-M., Chen, J.-S., Wang, C.-G., Chen, Y.-Y., Wang, J.-W., Sun, J.-Y., & Liao, Z.-X. (2022). Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2-thione derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors. *PLOS ONE*, 17(5), e0268531.

١٨-Al-Mulla, A. (2017). A review: Biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-147. Bozdog-Dundar, O., Ozgen, O., Menteş, A., Altanlar, N., Atlı, O., Kendi, E., & Ertan, R. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(18), 6012–6017.

١٩-Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K., & Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(11), 3378-3395.

٢٠-Abdullah, S. H., Salih, M. M., & Al-Badrany, K. A. (2024). Synthesis, characterization and antibacterial evaluation of novel thiazolidine derivatives. *Journal of Angiotherapy*, 8(3), 1-9.

٢١-Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., & Wadhwa, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 2947-2954.

- ۲۲-Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., & Razzaghi-Asl, N. (2018). Anti-cancer nitrogen-containing heterocyclic compounds. *Current Organic Chemistry*, 22(23), 2256-2279.
- ۲۳-Petrov, V. A. (Ed.). (2009). *Fluorinated heterocyclic compounds: Synthesis, chemistry, and applications*. John Wiley & Sons, Inc.
- ۲۴-Talluh, A. W. A. S., Saleh, J. N., & Saleh, M. J. (2024). Preparation, characterization and evaluation of biological activity and study of molecular docking of some new thiazolidine derivatives. *World of Science: Journal of Modern Research Technologies*, 3(2), 49–57.
- ۲۵-Bozdag-Dundar, O., Ozgen, O., Mentese, A., Altanlar, N., Atlı, O., Kendi, E., & Ertan, R. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(18), 6012–6017.
- ۲۶-Huang, T.-C., Huang, L.-Z., & Ho, C.-T. (1998). Mechanistic studies on thiazolidine formation in aldehyde/cysteamine model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(1), 224–227.
- ۲۷-Sahiba, N., Sethiya, A., Soni, J., Agarwal, D. K., & Agarwal, S. (2020). Saturated five-membered thiazolidines and their derivatives: From synthesis to biological applications. *Topics in Current Chemistry*, 378(34).
- 28-Shelke, S. B., Pansare, D. N., Pawar, C. D., Deshmukh, A. C., Pawar, R. P., & Bembalkar, S. R. (2017). Acid-catalyzed one-pot synthesis of bioactive 2-((substituted)-2-chloroquinolin-3-yl)-3-((substituted) phenyl) thiazolidin-4-ones using β -cyclodextrin-SO₃H catalyst. *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, 6(1), 1–9.
- 29-Bhattacharyya, A., Roy, B., & Karmakar, S. (2018). Lewis acid-catalyzed regio- and stereoselective synthesis of 2-iminothiazolidines from activated aziridines and substituted isothiocyanates via DROC. *Tetrahedron Letters*, 59(15), 1403–1410.
- 30-Rahim, A., Khan, M. S., Ahmad, S., & Ali, M. (2021). A novel and efficient synthesis of arylhydrazide-bearing thiazolidinones and their evaluation as α -amylase and urease inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1205–1215.
- 31-Kaboudin, B., Khodaei, M. M., & Bagherzadeh, M. (2019). One-pot synthesis of thiazolidin-4-one derivatives via four-component condensation and cyclization catalyzed by triethylamine. *Synthetic Communications*, 49(12), 1532–1540.

32-Bayat, M., Gholami, M., & Shiri, L. (2020). Green one-pot synthesis of bioactive tetrahydrothiazolo[3,2-a]quinolin-6-ones in aqueous ethanol medium. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(3), 1238–1245.

33-Hassan, M. A., El-Sayed, N. S., & Mohamed, T. A. (2022). Synthesis and anticancer evaluation of novel thiazolidine derivatives against multiple human cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 230, 114103.

34-Safaei-Ghomi, J., Moradi, R., & Karimi, F. (2020). Nano-CdZr₄(PO₄)₆ catalyzed pseudo-five-component synthesis of bis-thiazolidinones: A facile and efficient protocol. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 395, 12-20.

35-Sadeghzadeh, S. M., & Daneshfar, F. (2014). Ionic liquid immobilized on FeNi₃ as catalysts for efficient, green, and one-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one. *Journal of Molecular Liquids*, 199, 440–444.

36-Patel, M. B., & Patel, M. R. (2012). Pharmacological significance of thiazolidine: A review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(1), 458–465.

37-Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]thiosemicarbazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 25–31

38-Shiradkar, M. R., Murthy, M. S., Sreenivasa, G. M., & Pattan, S. R. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl-triazoles. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16, 275–278 .

39-Upadhyay, A., Chaurasia, R., Verma, A., & Srivastava, K. (2005). Microwave assisted synthesis of some new thiazolidinone derivatives of 5-nitroindazole and their antimicrobial activity. *Indian Journal of Chemistry - Section B*, 44B(12), 2555–2559.

40-Gududuru, V., Yang, S., Whitehurst, C., Munagala, N., & Gokhale, V. (2008). Synthesis and biological evaluation of novel 2-aryl-4-oxothiazolidin-3-yl amides as antiproliferative agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(3), 1102–1106.

41-Taranalli, A. D., Adiger, S. P., Surpur, M. P., & Rasal, V. P. (2006). Synthesis and pharmacological evaluation of some thiazolidin-4-one derivatives for anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcer activity. *Indian Drugs*, 43(2), 117–122.

42-Kumar, D., Rane, N., & Sharma, R. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of novel thiazolidinone and azetidinone substituted quinazolinone derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(12), 2688–2698.

43-Holla, B. S., Akberali, P. M., & Shivananda, M. K. (2000). Synthesis of some novel arylaminothiazoles and furfurylidenehydrazinylthiazoles as possible antimicrobial and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(8), 809–813.

44-Solomon, V. R., Lee, H., & Ha, J. R. (2009). Synthesis and antimalarial activity of chloroquine analogues having a thiazolidinone moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(11), 2925–2928.

45-Amin, K. M., Khalil, N. A., Sleem, A. A., & Eid, E. M. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of some new coumarinylthiazolines, coumarinylthiazolidin-4-ones and chromenothiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(10), 4572–4579.

46-Cunico, W., Freitas, M. P., & Lopes, C. C. (2010). Synthesis and anticonvulsant activity of 5-[(2-phenyl-4-oxo-thiazolidin-3-yl)amino]-2-oxo-thiobarbituric acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 4146–4153.

47-Shih, C. H., Lin, J. T., & Lee, S. S. (2011). Synthesis and antioxidant activity of sydnonyl-substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(15), 4634–4638.