

اصطناع وتوصيف مشتق جديد لأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول

خالد صالح¹ د. رشدي مدور² د. ثناء شريتج³

ملخص البحث

تمت في هذه الدراسة اصطناع الأزو إسيكلوفير من خلال اصطناع البنزو أوكساديازول ومن ثم تصالبه مع الأزو أسيكلوفير .

حددت هوية المركبين بالإعتماد على الطرائق المطيافية كطيف أشعة تحت الحمراء وطيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني، وبينت نتائج هذه الدراسة أنها كانت متفقة مع الصيغة المقترحة لهذين المركبين.

درست الفعالية البيولوجية للمركبين على نوعين من الجراثيم الشائعة والممرضة سريرياً E.Col و Steaphylococcus؛ فتبين أن للبنزو أوكساديازول قدرة تثبيطية كبيرة تجاه نمو كلا الجرثومتين أكثر مما هو في حالة المادة المرجعية الجنتاميسين، بينما للأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول فعالية لأبأس فيها.

كما درس النشاط البيولوجي للأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول على فطر الكانديدا بتركيز (100µg/ml)، فكان للمركب قدرة على تثبيط نمو فطر الكانديدا بشكل كبير حيث بلغ قطر هالة التثبيط 30mm.

كلمات مفتاحية: بنزو أوكساديازول، أسيكلوفير، النشاط البيولوجي، قطر هالة التثبيط.

¹ طالب ماجستير كيمياء عضوية - قسم الكيمياء - كلية العلوم جامعة البعث

² استاذ مساعد- قسم الكيمياء- كلية العلوم - جامعة البعث

³ أستاذ مساعد- قسم الكيمياء- كلية العلوم الثانية - جامعة البعث

Synthesis and characterization of a new azo Acyclovir Derivative of benzo oxadiazole

Khaled Saleh¹, Dr Rushdi Madwar², Dr Thanaa shriteh³

Abstract

In this study, azo acyclovir was synthesized by synthesizing benzo oxadiazole and then crossed with azo acyclovir.

The identity of the two compounds was determined based on spectroscopic methods such as infrared and ¹H-NMR, and the results of this study showed that they were in agreement with the blistered formula of these two compounds.

The biological activity of the two compounds was studied on two types of bacteria E.Col and Steaphylococcus; It was found that benzo oxadiazole has a greater inhibitory ability towards the growth of both bacteria than in the case of the reference substance gentamicin, while azo acyclovir benzo oxadiazole has a good activity.

The biological activity of azo acyclovir, benzo oxadiazole, on Candida at a concentration of (100 µg/ml) was studied. The compound was able to significantly inhibit the growth of Candida, with the diameter of the inhibitory aura reaching 30 mm.

Key words: benzo oxadiazole, acyclovir, biological activity, Inhibition diameter.

¹ Organic Chemistry Master Student, Chemistry Department, Faculty of Science, Al Baath University

² Associate Professor, Chemistry Department, Faculty of Science, AL Baath University

³ Associate Professor, Chemistry Department, Faculty of Science, AL Baath University

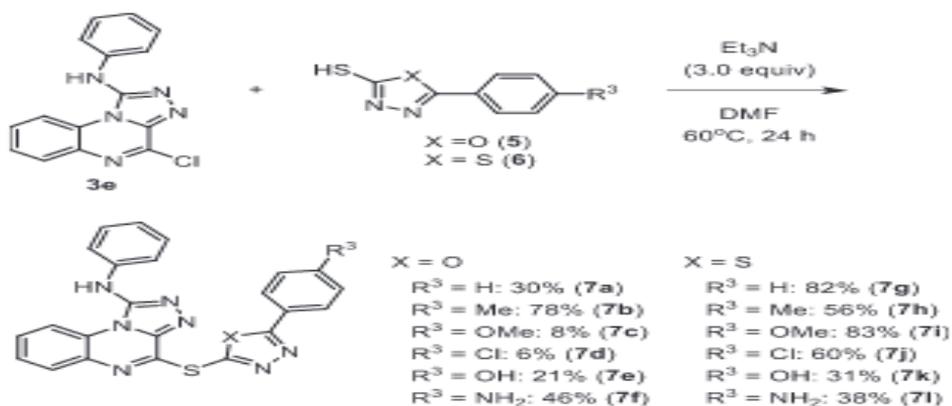
1- مقدمة:

احتلت المركبات الحلقية غير المتجانسة مكانة بارزة بين الفئات المختلفة من المركبات العضوية، وذلك بفضل أنشطتها البيولوجية المتنوعة وفعاليتها الكيميائية [1]. ومن المحتمل أن هذا النشاط يعود لوجود مجموعة ($-N = C - O$) بيريدين [2]. تعتبر مركبات الأوكساديازول من المركبات الحلقية غير المتجانسة [3]، والتي حظيت باهتمام خاص في الكيمياء الصيدلانية بسبب إمكاناتها الطبية المتنوعة. وقد أظهرت مشتقات الأوكساديازول المستبدلة مجموعة واسعة من الخصائص البيولوجية في كل من المجالات الصيدلانية والكيمياء الزراعية [4]. كما تُعرف العديد من هذه المركبات باسم العوامل المضادة للميكروبات [5]، وللطفرات [6]، و لفيروس نقص المناعة البشرية [3]. يشكل الأوكساديازول ومشتقاته فئة مهمة من المركبات العضوية بسبب هيكلها الكيميائي وفعاليتها الدوائية كمسكنات وخافضات حرارة ومضادة للالتهابات [7]، كالتهابات الجهاز العصبي المركزي، ومضادات للاختلاج [8]، ولثبيط خلايا العقد اللمفاوية عن طريق إحداث تثبيط نمو الخلايا السرطانية الناتجة من خلايا العقد اللمفاوية بطريقة تعتمد على الجرعة [9]، ولعلاج مرض الملاريا والسكري [10]، و مضادات لفيروس نقص المناعة البشرية، بالإضافة إلى ذلك تستخدم مشتقات الأوكساديازول مثبتات لبيروكسيد الدهون [11].

وتلعب مركبات الأوكساديازول دوراً حيوياً في تطوير مركبات طبية جديدة لعلاج الأنشطة البيولوجية المختلفة، مثل تكاثر الخلايا، والسل، والحساسية، والأمراض الفيروسية [12].

في عام 2020 تم من قبل Daiki Kaneko اصطناع مشتقات جديدة تحتوي بالإضافة لحلقة الأوكساديازول حلقتي تريايزول وكينوكسالين وفق التفاعل التالي:

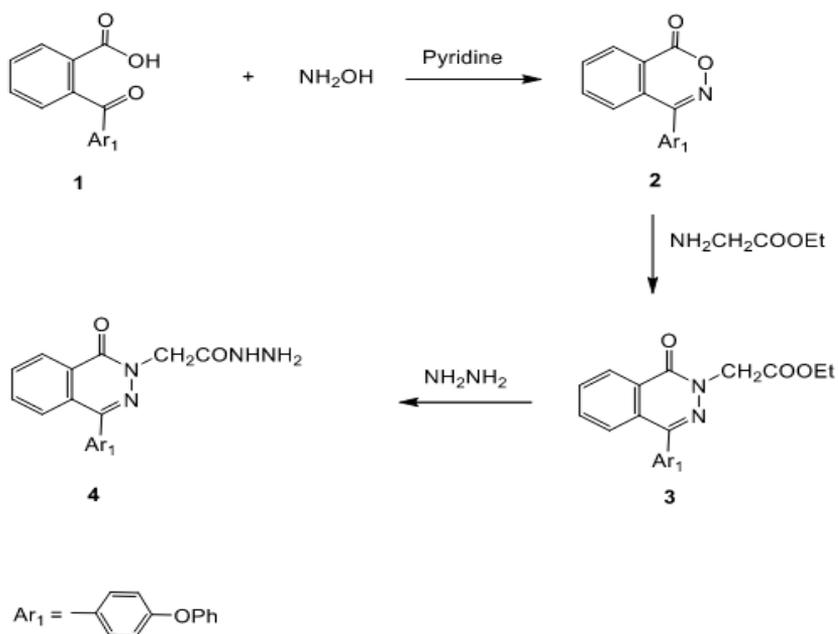
اصطناع وتوصيف مشتق جديد لازو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول



وتم استخدام هذه المشتقات في العلاج الموضعي لأنواع معينة من سرطانات الجلد [13].

كما صنعت في عام 2021 مشتقات للأوكساديازول باستخدام حفاز نترات الأمونيوم السيريوم

(IV) وفق التفاعل التالي:



بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام اختبار MTT لتقييم النشاط المضاد للأورام للمشتقات المصنعة؛ إذ أظهر بعضها نشاطاً قوياً بالمقارنة مع Doxorubicin كدواء قياسي [14].

2- الهدف من البحث:

- ❖ اصطناع مشتق جديد لديازو أسيكلوفير البنزو أوكساديازول.
- ❖ التأكد من هوية الناتج طيفياً من خلال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ و باستخدام مطيافية الأشعة تحت الأحمر (FT-IR).
- ❖ دراسة الفعالية البيولوجية للناتج تجاه بعض أنواع من الجراثيم والفطور.

3- مواد وطرق البحث:

3-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

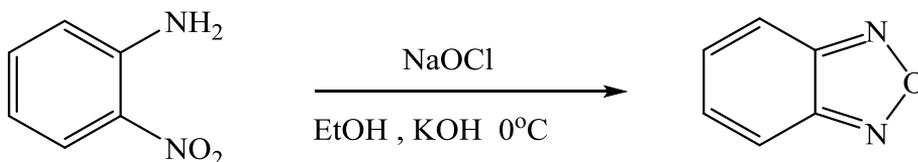
- جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية.
- جهاز طيف الامتصاص الضوئي ما تحت الأحمر نموذج FT-IR-4100 من شركة Jasco اليابانية.
- صفائح كرماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جل 60F_{254} قياس 20×20 من شركة Merck الألمانية.
- جهاز قياس درجة الانصهار Electrothermal Melting Point Apparatus .
- ميزان حساس من النوع Sartorius BL-210S.
- سخان مزود بمحرك 254nm,366nm مغناطيسي Agimatic P-Selecta 243.
- مصباح UV مزود بلمبتين 254nm,366nm من شركة DESAGA الألمانية.

3-2- المواد الكيميائية المستخدمة:

- 2- نetro الأنيلين، ايتانول مطلق، هيدروكسيد البوتاسيوم، دي كلورو ميثان، دي ميثيل سلفوكسيد DMSO، حمض كلور الماء المركز 37%، كربونات الصوديوم، كبريتات الصوديوم اللامائية، اسكلوفير 85%، ميثانول مطلق، 1، 2- دي كلورو إيثان 99.5%.

3-3- تحضير البنزو أوكساديازول:

يسخن مزيج (2.1gr, 0.01mol) من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH مع (25ml) من الإيثانول 95% في دورق مزود بمكثف و حمام مائي لمدة نصف ساعة حتى الانحلال التام، ثم يضاف (4gr, 0.01mol) من مركب 2- نثرو الإنيلين إلى المزيج السابق، فتم الحصول على محلول لونه أحمر غامق، يبرد المحلول في حمام ثلجي حتى درجة حرارة صفر مئوية (0°C)، ثم يضاف إليه (80ml) من محلول هيبوكلوريت الصوديوم ببطء وعلى دفعات مع التحريك المستمر حتى الحصول على راسب أصفر اللون، يرشح الراسب ويغسل بـ (200ml) من الماء المقطر، ثم يترك ليحف بالهواء وتعاد بلورته بإستخدام مزيج من الإيثانول و الماء المقطر بنسبة (3 : 1)، فكان الناتج على شكل بلورات صفراء اللون بمرودود 85% ودرجة انصهاره $m.p = 64-65^{\circ}C$.

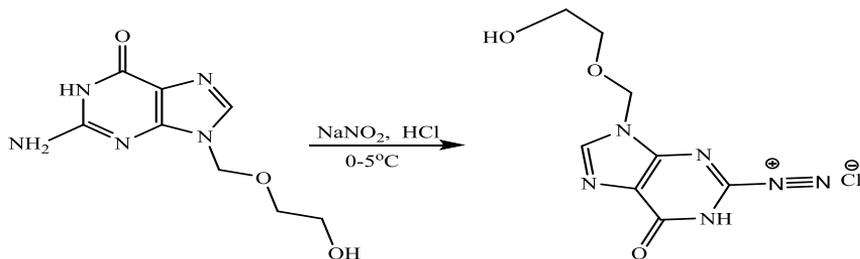


3-4- تحضير أزو أسيكلوفير البنزو أوكساديازول:

تم اصطناعه على مرحلتين:

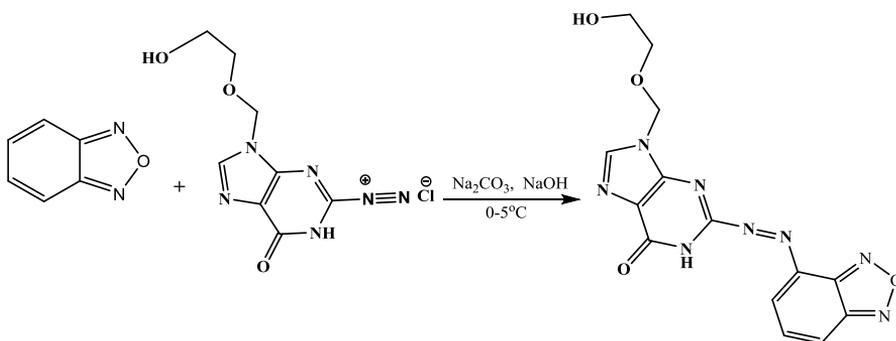
المرحلة الأولى: تحضير ملح الديازونيوم :

يضاف إلى دورق كروي أحادي العنق (2.252 gr, 0.01 mol) من الأسيكلوفير و 10ml ماء مقطر و 10ml إيثانول، و 5ml من حمض كلور الماء المركز، و يُوضع في حمام ثلجي درجة حرارته $0-5^{\circ}C$ و يُحرك حتى تمام الإنحلال، ثم يضاف بالتقطيط قطرة قطرة 15ml محلول مائي من نثريت الصوديوم (1gr , 0.01 mol في 20ml ماء) عند درجة الحرارة نفسها، حيث يتغير لون المحلول من أصفر فاتح إلى أصفر برتقالي مما يدل على تشكل ملح الديازونيوم، وبعد ذلك يُحفظ مزيج التفاعل في الثلج لضمان عدم تخرب الملح .



المرحلة الثانية: إزدواج ملح الديازونيوم مع البنو اوكساديازول:

يضاف إلى دورق آخر (1.2gr , 0.01 mol) من البنزوأكساديازول بعد إذابته بـ 10 ml إيثانول ومحلول 3gr من كربونات الصوديوم ومحلول 1gr من هيدروكسيد الصوديوم مع التحريك، ثم يضاف هذا المحلول ببطء قطرة-قطرة إلى ملح الديازونيوم المحضر سابقاً و عند نفس درجة الحرارة المنخفضة حمام ثلجي حرارته (0-5°C) ليبدأ تفاعل الإزدواج مع الاستمرار بالتحريك لمدة 3 ساعات.



يُضاق حمض كلور الماء لتحويل الأساس الفائق إلى ملح صوديومي وعندما يصبح (PH=6) يترسب الناتج، ويُفصل بالترشيح، ويُنقى بإعادة البلورة باستخدام الإيثانول، فتم الحصول على راسب على راسب أبيض مصفر بمردود 70% ودرجة انصهار 311°C-310.m.p.

3-5- دراسة الفعالية البيولوجية:

تمت دراسة النشاط البيولوجي للبنزو أوكساديازول والآزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول على نوعين من البكتريا، والآزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول على فطر الكانديدا.

3-5-1- دراسة الفعالية البيولوجية اتجاه البكتريا:

تمت دراسة النشاط البيولوجي للمركبين في مخبر الجراثيم في كلية الصيدلة على نوعين من الجراثيم الممرضة: جرثومة إيجابية الغرام (Staphylococcus Aureus S.T)، وجرثومة سلبية الغرام (E.Col) مزروعتان داخل طبقتين من أطباق بتري (Petri) حاويتان على وسط مغذي نوع (agar medium 11).

وحضرت عينات من المركبات السابقة بتركيزين (50,100µgr/l) باستخدام مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، وعينة من المادة المرجعية (جنتاميسين) (GE) أيضاً بتركيز (100µgr/l) باستخدام المذيب نفسه، ووضعت العينات في كل طبق Petri التي تم إعدادها مسبقاً باستخدام أسطوانات من الفولاذ المقاوم للصدأ (stainless steel)، ثم وضعت الأطباق داخل حاضنة مدة (36) ساعة بدرجة حرارة الوسط الخلوي $^{\circ}C$ (36.5-37).

3-5-3- دراسة الفعالية البيولوجية للمركبين اتجاه فطر الكانديدا:

تمت دراسة النشاط البيولوجي للمركبين على فطر الكانديدا في مخبر الجراثيم والفطور في مختبرات ميديكو وفق الطريقة التالية:

1- تحضير الوسط المغذي للخمائر و الفطور (Potato Dext Rose): يُذاب منه (39gr) بـ

(1000ml) ماء مقطر بواسطة التحريك والتسخين على درجة حرارة ($100^{\circ}C$)، و يُوضع الوسط المغذي في الأوتوكلاف للتعقيم الرطب (بوساطة بخار الماء) على درجة حرارة (121 $^{\circ}C$) لمدة (20) دقيقة.

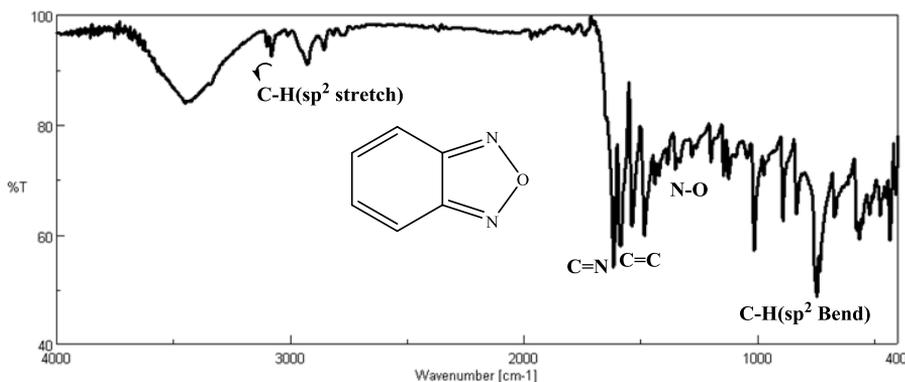
2- تحضير عينات من المركبين بتركيز (100µgr/l) باستخدام مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO).

3- ووضعت العينات في كل طبق Petri التي تم إعدادها مسبقاً باستخدام أسطوانات من الفولاذ المقاوم للصدأ (stainless steel)، ثم وضعت الأطباق داخل حاضنة عند درجة الحرارة ($30^{\circ}C$) لمدة 5 أيام.

4- النتائج والمناقشة:

4-1- دراسة بنية البنزو أوكساديازول:

تم تحديد هوية البنزو أوكساديازول باستخدام الطرائق الطيفية $^1\text{H-NMR}$ و (FT-IR) ، حيث أظهر طيف الأشعة ما تحت الحمراء (الشكل (1) والجدول (1)) للمركب وجود عصابات امتصاص رئيسية عند الأعداد الموجية 1616Cm^{-1} عائدة لامتصاص مجموعة (C=N) ، وعند 1353Cm^{-1} تعود لـ (N-O) في حلقة الأوكساديازول.



الشكل (1): طيف الأشعة ما تحت الحمراء للبنزو أوكساديازول

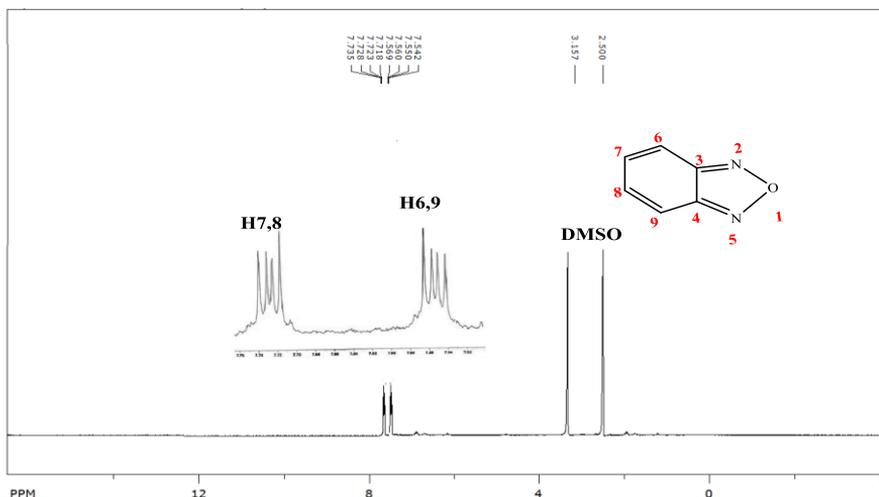
الجدول (1): قيم عصابات الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركب (K1)

العدد الموجي (Cm^{-1})	الزمرة الوظيفية
3100	C-H(Sp^2 Stretch)
1616	C=N
1484-1586	C=C
1353	N-O
748	C-H(Sp^2 Bend)

كما سجل طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني الشكل (2) للبنزو أوكساديازول في ثنائي ميثيل سيلفوكسيد المديتر (DMSO)، حيث يبين الطيف ظهور اشارتين متعددتين تعودان

اصطناع وتوصيف مشتق جديد لأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول

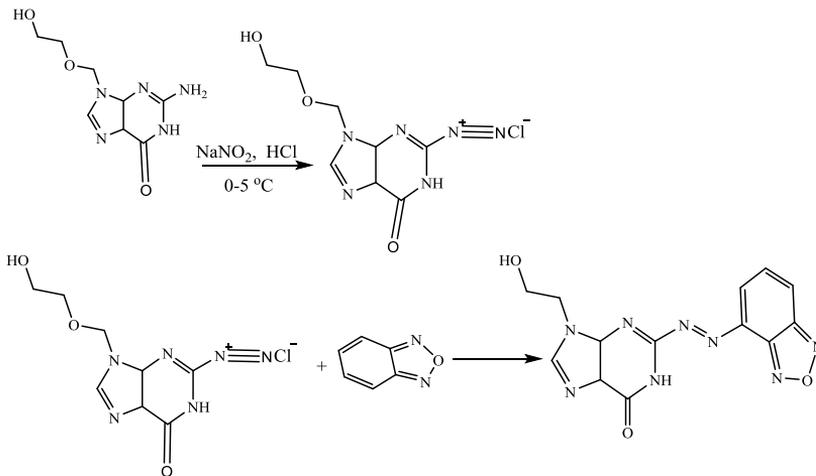
ليروتونات الحلقة العطرية، عند المجال (7.52-7.57ppm, m,2H) تعود لليروتونين المرتبطين بالكربونين (6 و 9) و (7.72-7.74ppm, m,2H) تعود لليروتونين المرتبطين بالكربونين (7 و 8)، بالإضافة لظهور إشارتين للمذيب عند الانزياحين 2.520ppm و 2.16ppm.



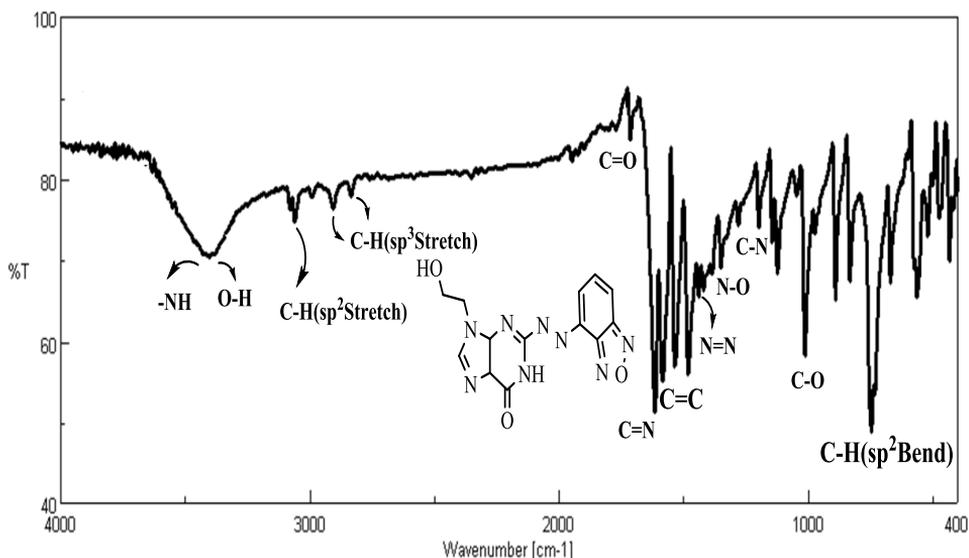
الشكل (2): طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني ¹H-NMR للبنزو أوكساديازول

4-2- دراسة بنية أزو أسيكلوفير البنزو أوكساديازول:

تم اصطناع أزو أسيكلوفير البنزو أوكساديازول ن خلال ديازوة الأسيكلوفير ومن ثم تصالبه مع البنزو أوكساديازول:



وحددت هوية المركب باستخدام الطرائق الطيفية $^1\text{H-NMR}$ و FT-IR ، حيث أظهر طيف الأشعة ما تحت الحمراء الشكل (3) للنتائج وجود عصابات امتصاص رئيسية عند الأعداد الموجية 3423Cm^{-1} عائد إلى تداخل امتطاط المجموعتين (OH) و (NH) وعند 1615Cm^{-1} عائدة إلى امتصاص مجموعة $(\text{C}=\text{N})$ ، وعند 1349Cm^{-1} تعود ل $(\text{N}-\text{O})$ ، بالإضافة إلى امتصاصات أخرى موضحة بالجدول (2).



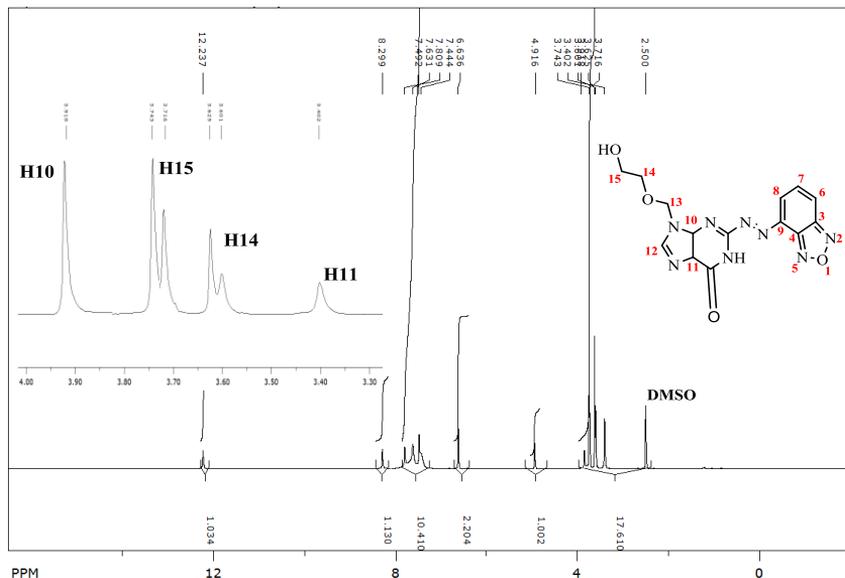
الشكل (3): طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمركب الناتج

الجدول(2): قيم عصابات الامتصاص في طيف (FT-IR) للمركب الناتج

العدد الموجي $\nu(\text{Cm}^{-1})$	الزمرة الوظيفية
3423	-NH, -OH
3080	C-H(Sp^2 Stretch)
2850-2925	C-H(Sp^3 Stretch)
1711	C=O
1615	C=N
1482-1583	C=C
1439	N=N
1349	N-O
1281	C-N
1013	C-O
746	C-H(Sp^2 Bend)

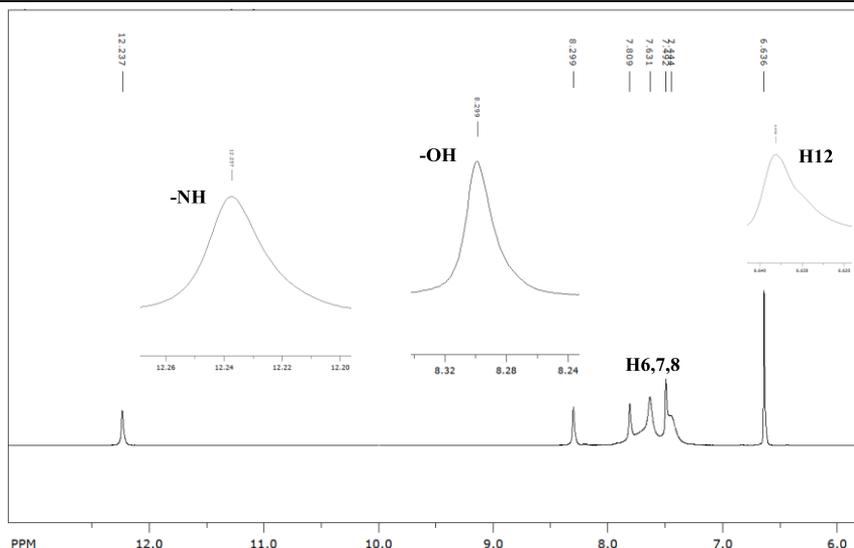
كما سجل طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني الشكل (4) للمركب الناتج في ثنائي ميثيل سيلفوكسيد المديتر (DMSO) ، حيث يبين الطيف ظهور أربع اشارات أحادية:

عند (12.24ppm, S,1H) تعود ل (-NH) ، (8.25ppm,S,1H) ل (OH) المرتبط بالكربون (15) و (3.92ppm,S,1H) للبروتون المرتبط بالكربون (10)، و (3.40ppm,S,1H) للبروتون المرتبط بالكربون (11)، بروتونات المنطقة العطرية ضمن المجال (7.44-7.81ppm)، بالإضافة لإنزياحات أخرى موضحة في الجدول (3).



الشكل(4): طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب الناتج

اصطناع وتوصيف مشتق جديد لآزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول



الشكل (5): طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب بشكل موسع

الجدول (3): قيم الانزياحات لطيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب الناتج

رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي (δ ,ppm)
6,7,8	7.44-7.81(m,3H)
10	3.92 (s,1H)
11	3.40 (s,1H)
12	4.92 (s,1H)

6.64 (s,2H)	13
3.63 (d,2H,J=9.6Hz)	14
3.74 (d,2H,J=10.8Hz)	15
12.24(S,1H)	NH
8.25 (S,1H)	OH

4-3- دراسة الفعالية البيولوجية للبنزوأوكساديازول والأزو أسيكلوفير بنزو اوكساديازول:
تمت دراسة النشاط البيولوجي للمركبين على نوعين من البكتريا، و الأزو أسيكلوفير بنزو اوكساديازول على فطر الكانديدا.

4-3-1- دراسة الفعالية البيولوجية للمركبين تجاه البكتريا:

حُضِر عينتان من كلا المركبين بتركيزين (100µg/ml) و (50µg/ml) وعينة من المادة المرجعية (جنتاميسين) (GE) بالتركيز (100µg/ml) باستخدام مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، وضعت العينات داخل الأطباق بواسطة أسطوانات من الستانلس ستيل قطرها حوالي (8mm)، تحوي جرثومة إيجابية الغرام (Staphylococcus Aureus) و جرثومة سلبية الغرام (Pseudomonas aeruginosa) وتم الحضان لمدة 36 ساعة عند درجة حرارة الوسط الخلوي 36.5-37°C.

الجدول (4): أقطار مناطق التنشيط للمركبين اتجاه الجرثومتين

نوع الجرثومة	العينة	تركيز العينة	قطر منطقة الشيط (mm)
Staphylococcus Aureus (S.T) إيجابية الغرام	البنزوأوكساديازول	100 µgr/ml	40
		50 µgr/ml	38

اصطناع وتوصيف مشتق جديد لأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول

38	100 µgr/ml	الأزو أسيكلوفير	
22	50 µgr/ml	بنزو أوكساديازول	
20	100 µgr/ml	جنتاميسين	
38	100 µgr/ml	البنزو أوكساديازول	E.Col سلبية الغرام
22	50 µgr/ml		
18	100 µgr/ml	الأزو أسيكلوفير	
11	50 µgr/ml	بنزو أوكساديازول	
30	100 µgr/ml	جنتاميسين	



E.Col



Staphylococcus Aureus

الشكل (6): مناطق التثبيط لبنزو أوكساديازول تجاه الجرثومتين

نلاحظ من الشكل (6): من أجل الجرثومتين إيجابية الغرام (Staphylococcus Aureus) و سلبية الغرام (E.Col) و وجود مناطق تثبيط (هالة عدم نمو) للبنزو أوكساديازول كما هو موضح بالجدول (4)، أي أن للمركب قدرة تثبيطية كبيرة اتجاه نمو كلا الجرثومتين أكثر مما هو في حالة المادة المرجعية الجنتاميسين، بينما لمركب الأزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول فعالية لآبأس فيها.

4-3-2- دراسة الفعالية البيولوجية للأزو أسكيلوفير بنزوأوكساديازول تجاه الكانديدا:

تمت دراسة النشاط البيولوجي للمركب على فطر الكانديدا بتركيز (100µg/ml) باستخدام مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، وضعت العينة داخل الأطباق بواسطة أسطوانات من الستانلس ستيل قطرها حوالي (8mm)، تحوي فطر الكانديدا وتم الحضان عند درجة الحرارة (30°C) لمدة 5 أيام.



الشكل (7): مناطق التنشيط للأزو أسكيلوفير بنزوأوكساديازول تجاه فطر الكانديدا

نلاحظ من الشكل السابق أن للأزو أسكيلوفير بنزوأوكساديازول قدرة على تنشيط نمو فطر الكانديدا بشكل كبير، حيث بلغ قطر هالة منع النمو 30mm.

5- الاستنتاجات والمقترحات:

1. تم اصطناع البنزو أوكساديازول من خلال أكسدة 2- نثرو الأنيلين بوسط كلوي.

2. أدى تفاعل البنزو أوكساديازول مع ملح الديازونيوم آزو أسيكلوفير إلى تشكل آزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول.
3. حددت هوية المركبين بالاعتماد على الطرائق المطيافية كطيف أشعة تحت الحمراء وطيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني .
4. كما درست الفعالية البيولوجية للمركبين على نوعين من الجراثيم الشائعة والممرضة سريرياً E.Col و Steaphylococcus ؛ فتبين أن للبنزو أوكساديازول قدرة تثبيطية كبيرة تجاه نمو كلا الجرثومتين أكثر مما هو في حالة المادة المرجعية الجنتاميسين، بينما للآزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول فعالية لا بأس فيها.
5. تمت دراسة النشاط البيولوجي للآزو أسيكلوفير بنزو أوكساديازول على فطر الكانديدا بتركيز (100µg/ml)، فكان للمركب قدرة على تثبيط نمو فطر الكانديدا بشكل كبير حيث بلغ قطر هالة التثبيط 30mm.
6. نقترح اصطناع المزيد من مشتقات الآزو بنزو أوكساديازول الدوائية نظراً لفعاليتها البيولوجية العالية تجاه البكتريا الممرضة سريراً والفطور .

6-المراجع:

- [1]. Kavitha S, Kannan K, Gnanavel S. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel 2, 5 substituted-1, 3, 4 oxadiazole derivatives. Saudi Pharmaceutical Journal. 2017 Mar 1;25(3):337-45.
- [2]. Shaalan N, Hassan SS, Al-Hamdani AA. Synthesis, Spectroscopic and Thermodynamic Studies of Metal Complexes with Schiff Bases Derived from 2-[5-(Pyridin-2-Ylmethylene)-amino] 1, 3, 4-Oxadiazol-2-yl-Phenol. Al-Nahrain Journal of Science. 2015;18(4):13-21.
- [3]. Kadhim SH. Synthesis and Chracterization of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives with some new transition metal complexes. journal of kerbala university. 2012;10(3):197-209.
- [4]. Hetzheim A, Möckel K. Recent advances in 1, 3, 4-oxadiazole chemistry. In Advances in heterocyclic chemistry 1967 Jan 1 (Vol. 7, pp. 183-224). Academic Press.
- [5]. A. Hetzheim, K. Moö ckel, in: A.R. Katritzky, A.J. Boulten (Eds.), Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 7, Academic Press, New York, 1966, p. 185.
- [6]. Gopalrao Rajurkar V, M Shirsath S. Green synthesis and evaluation of 5-(4-aminophenyl)-4-aryl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017 Apr 1;13(2):37-50.
- [7]. Abbiati G, Arcadi A, Attanasi O A, De Crescentini L and Rossi E, "Synthesis of functionalised pyrazolones and imidazolines /imidazoles through divergent cyclisation reactions" Tetrahedron, 57: 2031-2038, 2001.
- [8]. K. Hemming, 2008, 1,2,4-Oxadiazoles, Elsevier Ltd. All rights reserved, V. 5, N.04,P.244-314.
- [9]. .Zhi,M.Z.; Xue,W.Z.; Zong,Z.Z.; Ru,Y.; Rui,X.;Hai,B.G.;Hai,L.Z., 2012, Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4- oxadiazole derivatives as

- potential immunosuppressive, agents, *J. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, V. 20 ,P. 3359–3367.
- [10]. Sumathia T, Srilakshmia A, Kotakadib VS, Saigopala DV. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.
- [11]. Ph.D. Thesis: Synthesis, Characterization and Biological Studies of Five Membered Nitrogen Heterocycles.
- [12]. El-Emam AA, Al-Deeb OA, Al-Omar M, Lehmann J. Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1, 3, 4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1, 3, 4-oxadiazoline-2-thiones. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2004 Oct 1;12(19):5107-13.
- [13]. Kaneko, D., Ninomiya, M., Yoshikawa, R., Ono, Y., Sonawane, A. D., Tanaka, K., ... & Koketsu, M. (2020). Synthesis of [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoxaline-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as potent antiproliferative agents via a hybrid pharmacophore approach. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104293.
- [14]. Behalo, M. S., & El Said, E. S. (2021). Green synthesis of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives based on N-arylidene-2-(1-oxo-4-(4-phenoxyphenyl) phthalazin-2 (1 H) -yl) acetohydrazide as potential antitumor agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(2), 459-465.