

Yeni 2,5-Disubstitüe 1,3,4-Oksadiazol Bileşiklerinin Sentezi

Synthesis Of Novel 2,5-Disubstitue 1,3,4-Oxadiazol Compounds

Meltem TAN*

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD, 65080, VAN

• Geliş tarihi / Received: 29.08.2019 • Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 01.01.2020 • Kabul tarihi / Accepted: 24.01.2020

Öz

Yapısında 1,3,4- oksadiazol halkası içeren bileşikler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Genel olarak; antibakteriyel, antifungal, analjezik, antiinflamatuvar, antiviral, antikanser, antidiabetik, antihelmintik, antikonvülsan etki gösterdikleri son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu nedenle bu çalışmada öncelikle prokain bileşiğinden yola çıkılarak hidrazin hidrat ile reaksiyonları incelendi ve benzohidrazit türevi moleküllerin sentezi yapıldı. Sonrasında bu bileşiklerin asetik anhidrit ve asetik asit varlığında halka kapanma reaksiyonları ile daha önce literatürde yer almayan ve 2,5 konumlarında farklı gruplar içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özelliklerinin araştırılması *Escherichia coli* ATCC 36218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmaları ile yapıldı. Bileşikler içinde fenil halkasına bağlı lipofilik asetat grubu bulunduranların antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Aromatik, Biyolojik Aktivite, Heterosiklik, Oksadiazol

Abstract

Compounds containing 1,3,4-oxadiazole ring in the structure have a broad spectrum of biological activity. Generally; antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, anticancer, antidiabetic, antihelmintic, anticonvulsant effect has been demonstrated by recent studies. Therefore, in this study, the reaction of hydrazine hydrate and pirocaine have been investigated and synthesis of benzohydrazide derivative molecules has been carried out. Then, by the ring closure of these compounds in the presence of acetic anhydride and acetic acid, the synthesis of 1,3,4-oxadiazole compounds which were not previously mentioned in the literature and containing different groups at 2,5 positions was carried out. Investigation of antibacterial and antifungal properties of synthesized compounds were performed with *Escherichia coli* ATCC 36218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Candida albicans* ATCC 10231 microorganisms. It was observed that those compounds containing lipophilic acetate group bound to phenyl ring had antibacterial and antifungal properties.

Keywords: Aromatic, Biological Activity, Heterocyclic, Oxadiazole

* Meltem TAN; meltemtan@yyu.edu.tr, Tel: (0432) 225 17 01/21189, orcid.org/0000-0003-4190-6047

1. Giriş

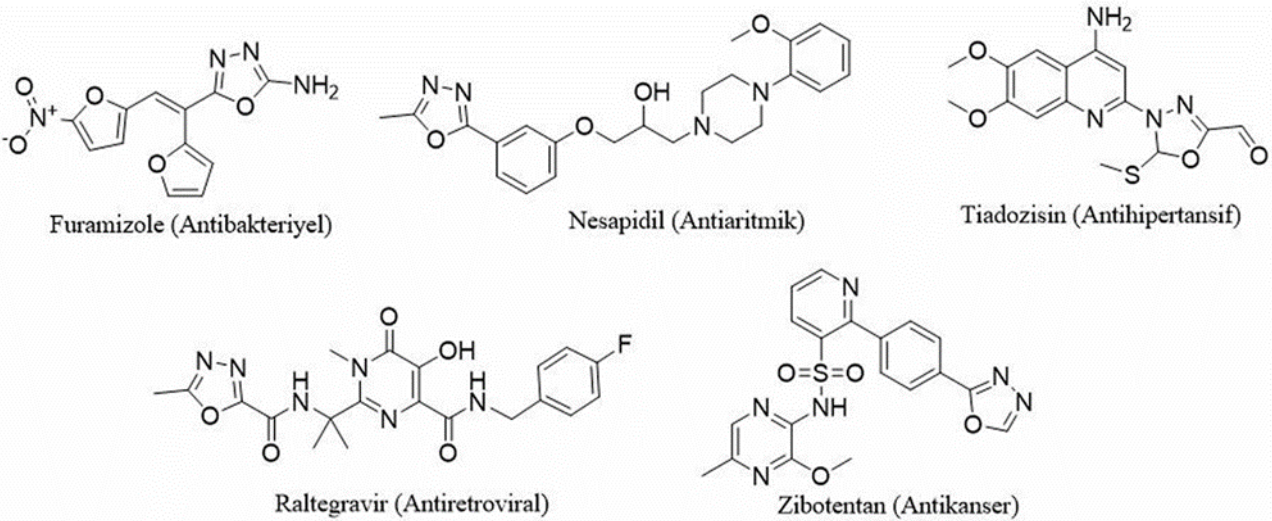
Oksadiazoller, beş üyeli bir halkada bir oksijen ve iki azot atomu içeren, çeşitli biyolojik etkilere sahip, oksijen ve azot atomunun konumuna göre 1,2,4-, 1,2,3-, 1,3,4- ve 1,2,5-oksadiazol yapısında bulunabilen heterosiklik bileşiklerdir (Sengupta vd., 2008).

Oksadiazollerin azol kısımlarının, biyokimyasal olarak çeşitli farmasötik ajanlarda görülen önemli bir farmakofor olduğu bilinmektedir. Bu kısım, farmakolojik aktivitelerin süreçlerini ve çeşitliliğini göstermektedir (Mamolo vd., 2005). Son yıllarda fungal ve bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Ciddi sağlık tehlikelerine yol açan mantar ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı antifungal ve antibakteriyel ilaçların yaygın kullanımı mikroorganizmaların bu antibiyotiklere karşı direnç göstermesi ile sonuçlanmıştır. Geniş spektrumlu antifungal ve antibakteriyel maddelere karşı oluşan mikroorganizma direnci, yeni antibiyotiklerin keşfedilme ve var olanların modifiye edilme çalışmalarını başlatmıştır (Ahsan vd., 2011).

Literatürde azot ve oksijen içeren bileşiklerin tıpta mide ülseri, kanser tedavisi ile birlikte farklı mantar ve bakteri enfeksiyonlarının tedavisi için esas olarak kullanıldığı bilinmektedir (Bishayee vd., 1997). Yapısında 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşikler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Genel olarak; antibakteriyel (Kanthiah vd., 2011; Naveena vd., 2010; Sridhara vd., 2010), antifungal (Akhter vd., 2009; Jayashankar vd., 2009), analjezik (Husain vd.,

2008), antiinflamatuvar, antiviral, antikanser (Rostom vd., 2003; Akhtar vd., 2010), antidiyabetik (Shyma vd., 2015) etki gösterdikleri son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Tıbbi kimyada 1,3,4-oksadiazollerin yaygın olarak kullanımı, biyolojik olarak aktif önemli bir heterosiklik sınıfı oluşturur. Bu moleküller, insan vücudundaki metabolik profilleri ve hidrojen bağına katılma yeteneklerinden dolayı farmakoforlar olarak kullanılır (Mamolo vd., 2005). 1,3,4 ve 1,2,4-oksadiazoller biyolojik aktiviteleri ve kimyasal özelliklerinden dolayı daha fazla çalışılmaktadırlar (Oliveira vd., 2012). 1,3,4-oksadiazol heterosiklik çekirdeği biyolojik aktivitede çeşitlilik göstermektedir. Örneğin, furamizol, bir nitrofuran türevidir olup, güçlü bir antibakteriyel aktiviteye sahip iken (Hirao vd., 1971; Ogata vd., 1971), nesapidil, kalsiyum kanal blokördür ve ana etkisini Ca kanallarını yavaşlatarak iyi bir vazodilatör olarak gösterir (Schlecker ve Thieme, 1988). Bunlara ek olarak, tiadozisin, antihipertansif bir ilaç olup portal vendeki alfa-1 adrenerjik reseptörlerde non kompetitif antagonizma üretmektedir (Partyka ve Crenshaw, 1977; Vardan vd., 1983) ve 1,3,4-oksadiazol halkası içeren iki bileşik şu an klinik tıpta ilaç olarak kullanılmaktadır. Bunlardan insan immün yetmezlik virüsüne (HIV-1) karşı etkili bir integras zincir transfer inhibitörü olan raltegravir; antiretroviral ilaç olarak kullanılırken, endotel reseptör antagonisti zibotentan ise anti kanser ilacı olarak kullanılmaktadır (James ve Growcott, 2009; Savarino, 2006) (Şekil 1).



Şekil 1. 1,3,4-oksadiazol halkasına sahip biyolojik aktivite gösteren örnekler

Literatüre kazandırılan ve Şekil 1'de yer alan ilaç molekülleri 2-sübstitüe ya da 2,5-disübstitüe 1,3,4-oksadiazol bileşikleridir. Bu bileşiklerden furamizol ve raltegravir, 2 pozisyonlarında içerdikleri amin ya da amit yapısıyla bu çalışma ile sentezleri gerçekleştirilen moleküllere benzerken, nesapidil ve zibotentan molekülleri 5 pozisyonlarındaki aromatik yapıları ile sentezlenen bileşiklerle benzerlik taşımaktadırlar. Ayrıca tiadozisin bileşiği ise N-sübstitüe özelliği ile benzerlik göstermektedir.

1,3,4-oksadiazollerin bahsedilen aktiviteleri sebebiyle bu çalışmada prokain bileşiğinden yola çıkılarak öncelikle fenil, metil ve tiyenil grupları içeren benzohidrazit türevi moleküllerin sentezi, sonra bu bileşiklerin halka kapanması ile literatürde yer almayan ve 2,5 konumlarında farklı gruplar içeren yeni 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Materyal

Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi, yapılarının aydınlatılmasında NMR ve LCMS spektrometreleri ile bileşiklerin adlandırılmasında bazı kimya programları kullanılmıştır. Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR ve ¹³C-NMR) spektrumları Agilent 400 MHz cihazı ile içerisinde referans miktarda TMS bulunan d₆-DMSO ve CDCl₃ çözücüler kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm (parts per million) birimi ile verilmiştir. Spin yarımları singlet (s), doublet (d), doubletin doubleti (dd), triplet(t), quartet (q), pentet (p), brodsinglet (bs) veya multipler (m) şeklinde ve yarımla sabitleri (J) Hz birimi ile verilmiştir. Bileşiklerin kütle spektrumları Thermo Scientific Q Exactive cihazı ile g/mol birimiyle alınmıştır. İnce tabaka kromatografisi (İTK) için ise yüzeyi Merck marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20x20 cm boyutundaki tabakalar kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çizimi ve adlandırılması Chem Draw Ultra 12.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

2.2. Yöntem

Yeni bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan metotlar literatürde yer almasına rağmen bu metotlar uygulanırken en iyi sonuçları yakalayabilmek için bazılarının konsantrasyon, sıcaklık, çözücü gibi parametreleri üzerinde değişiklikler yapılmış ve ilerleyen bölümlerde bu metotlara yer verilmiştir. Reaksiyonlar bazen buz

banyosunda, bazen oda sıcaklığında bazense kullanılan çözücünün kaynama sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Denenen farklı koşullarda reaksiyonların gerçekleşmesinin ve tamamlanmasının kontrolü İTK ile sağlanmıştır. Saflaştırma için kristallendirme yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında farklı döteryumlu çözücüler kullanılarak NMR spektrumları ile LCMS spektrumları alınmış ve bunların yorumlanması ile yapı analizi gerçekleştirilmiştir.

2.3. Antimikrobiyal Aktivite Analizi İçin Metod

Sentezlenen 1,3,4-oksadiazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Bu sebeple *Escherichia coli* ATCC 36218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmaları kullanıldı. Pozitif kontrol grubu olarak bakterilerde gentamisin (10 µl), maya suşlarında ise fluconazole (FCA-25) standartları kullanılmıştır. Negatif kontrol grubunda dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılarak farklı (5 µl, 10 µl, 15 µl ve 20 µl) dozlar kullanılmıştır. DMSO'nun kullanılan mikroorganizmalar üzerinde herhangi bir aktivitesi bulunmadığı ayrıca tespit edilmiştir. Mikroorganizmaların gelişmesi için, bakteriler için Nutrient Broth sıvı besiyerine aşılansak 37 °C de 24 saat ve maya suşları ise Malt Extract Broth sıvı besiyerine göre aşılansak 27 °C de 48 saat süre ile aktivasyonu sağlanmıştır. Erlanmayer kaplarında sterilize edilen Nutrient Agar ve Malt Eksrakt Agar kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite sırasında mikroorganizmaların üremesi için aşılansak olan mikroorganizmalar 30-35 µl besiyeri üzerine damlatılarak dirigalski ile homojen bir şekilde yayılması sağlanmıştır. Paraben gruplarında sentezlenen maddelerin her biri 0.02 gr tartılıp 200 µl DMSO'da çözülmüştür. Dozlar 4 farklı şekilde seyreltilerek hazırlanmıştır. Daha sonra 6 mm'lik boş steril disklere hazırlanmış olan dozlardan 5 µl emdirilerek besiyerlerine yerleştirilmiştir. Bu şekilde hazırlanan bakteri suşları 37 °C de 24 saat ve maya suşları ise 27 °C de 48 saat boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak cetvelle ölçülerek not edilmiştir.

2.4. Spektral Veriler

2-(Dietilamino)etil 4-benzamidobenzoat (2a)

Beyaz katı. E.N: 76-78 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H, NH), 8.05-8.02 (m, 2H, Ar-

H), 7.89-7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.77-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.46 (m, 2H, Ar-H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 165.9, 142.4, 134.5, 132.1, 130.9, 128.8, 127.2, 125.7, 119.3, 62.4, 50.7, 47.4, 11.3. LC/MS: [M+H] Teorik: 341.1860, Deneysel: 341.1860 (Ibrahim vd., 1979).

2-(Dietilamino)etil 4-asetamidobenzoat (2b)

Sarı viskoz sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H, NH), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 4.35 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, OCH_2), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, NCH_2), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 166.2, 142.7, 130.6, 125.2, 118.9, 62.9, 50.9, 47.6, 24.5, 11.6. LC/MS: [M+H] Teorik: 279.1703, Deneysel: 279.1704 (Seki vd., 1988).

2-(Dietilamino)etil 4-(tiyofen-2-karboksamido)benzoat (2c)

Sarı viskoz sıvı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H, NH), 8.04-8.01 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (dd, $J = 1.1, 3.8$ Hz, 1H, Tiy-H), 7.57 (dd, $J = 1.1, 5.0$ Hz, 1H, Tiy-H), 7.13 (dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz, 1H, Tiy-H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, OCH_2), 2.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.68 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, NCH_2), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 160.1, 142.1, 139.0, 131.6, 131.1, 129.1, 128.1, 126.0, 119.3, 63.1, 51.0, 47.9, 11.9. LC/MS: [M+H] Teorik: 347.1424, Deneysel: 347.1238

N-(4-(Hidrazinekarbonil)fenil)benzamid (3a)

Beyaz kristal. E.N: 225-227 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH), 7.97-7.95 (m, 2H, Ar-H), 7.87-7.82 (m, 4H, Ar-H), 7.63-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.52 (m, 2H, Ar-H), 4.49 (bs, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.3, 166.0, 142.1, 135.1, 132.2, 128.9, 128.6, 128.1, 128.1, 1120.0. LC/MS: [M+H] Teorik: 256.1081, Deneysel: 256.1081 (Kalyoncuoğlu vd., 1992).

N-(4-(Hidrazinkarbonil)fenil)asetamid (3b)

Beyaz katı. E.N: 294-296 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 4.42 (s, 2H, NH_2),

2.06 (s, 3H, COCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.1, 166.0, 142.2, 130.6, 128.2, 118.6, 24.5. LC/MS: [M+H] Teorik: 194.0924, Deneysel: 194.0925 (Thakkar vd., 2017).

N-(4-(Hidrazinkarbonil)fenil)tiyofen-2-karboksamid (3c)

Beyaz kristal. E.N: 235-237 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH), 8.05 (dd, $J = 1.1, 3.8$ Hz, 1H, Tiy-H), 7.89 (dd, $J = 1.1, 5.0$ Hz, 1H, Tiy-H), 7.84-7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.24 (dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz, 1H, Tiy-H), 4.48 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165.5, 160.1, 141.3, 139.7, 132.3, 129.5, 128.3, 128.2, 127.7, 119.5. LC/MS: [M+H] Teorik: 262.0645, Deneysel: 262.0645

N-(4-(2-Benzilidenhidrazin-1-karbonil)fenil)benzamid (4a)

Beyaz katı. E.N: 257-259 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, CH), 8.00-7.95 (m, 6H, Ar-H), 7.75-7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.65-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.47-7.45 (m, 3H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.3, 163.0, 147.9, 147.8, 142.8, 135.1, 134.9, 132.3, 130.5, 130.4, 129.3, 128.9, 128.2, 127.5, 120.0. LC/MS: [M+H] Teorik: 344.1394, Deneysel: 344.1397

N-(4-(2-Benzilidenhidrazin-1-karbonil)fenil)asetamid (4b)

Beyaz katı. E.N: 252-254 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, CH), 7.89-7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.72-7.69 (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.44 (m, 3H, Ar-H), 2.08 (s, 3H, COCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.2, 162.9, 147.8, 142.8, 134.9, 130.4, 129.3, 129.0, 128.0, 127.4, 118.6, 24.6. LC/MS: [M+H] Teorik: 282.1237, Deneysel: 282.1239 (Offe vd., 1952).

N-(4-(2-Benzilidenhidrazin-1-karbonil)fenil)tiyofen-2-karboksamid (4c)

Beyaz katı. E.N: 245-247 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, CH), 8.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, Tiy-H), 7.96-7.88 (m, 5H, Ar-H ve Tiy-H), 7.74-7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (dd, $J = 3.9, 4.8$ Hz, 1H, Tiy-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 160.6, 147.9, 140.1, 134.9, 132.8, 130.4, 130.0, 129.3, 128.9, 128.6, 127.5, 120.0. LC/MS: [M+H] Teorik: 350.0960 Deneysel: 350.0959

***N*-(4-(2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)fenil)benzamid (4d)**

Beyaz kristal. E.N: 263-265 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.00 (bs, 1H, NH), 11.40 (bs, 1H, OH), 10.52 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, CH), 8.01-7.91 (m, 6H, Ar-H), 7.64-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.58-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.32-7.28 (m, 1H, Ar-H), 6.95-6.91 (m, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.3, 162.7, 157.9, 148.5, 143.0, 135.1, 132.3, 131.7, 130.0, 128.9, 128.2, 128.2, 128.0, 120.0, 119.8, 119.2, 116.9. LC/MS: [M+H] Teorik: 360.1343, Deneysel: 360.1343

***N*-(4-(2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)fenil)asetamid (4e)**

Beyaz katı. E.N: 271-273 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.00 (bs, 1H, NH), 11.36 (bs, 1H, OH), 10.23 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, CH), 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 7.72 (d, *J*=8.6 Hz, AA'BB', 2H, Ar-H), 7.52 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.94-6.90 (m, 2H, Ar-H), 2.09 (s, 3H, COCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.3, 162.7, 157.9, 148.5, 143.0, 131.7, 130.0, 129.0, 127.3, 119.8, 119.1, 118.7, 116.9, 24.6. LC/MS: [M+H] Teorik: 298.1186, Deneysel: 298.1189 (Parmar vd., 1975).

***N*-(4-(2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazin-1-karbonil)fenil)tiyofen-2-karboksamid (4f)**

Açık yeşil kristal. E.N: 255-257 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (bs, 1H, NH), 11.34 (bs, 1H, OH), 10.48 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, CH), 8.07 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H, Tiy-H), 7.97-7.95 (m, 2H, Ar-H), 7.91-7.89 (m, 3H, Ar-H ve Tiy-H), 7.54 (d, *J*=7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (dd, *J*= 3.6, 4.7 Hz, 1H, Tiy-H), 6.93-6.91 (m, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162.7, 160.6, 157.9, 148.5, 142.6, 140.0, 132.9, 131.8, 130.1, 130.0, 129.0, 128.6, 128.0, 120.0, 119.8, 119.1, 116.9. LC/MS: [M+H] Teorik: 366.0907, Deneysel: 366.0907

***N*-(4-(4-Asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)benzamid (5a)**

Beyaz katı. E.N: 143-145 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H, NH), 7.98-7.96 (m, 4H, Ar-H), 7.84-7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, NCOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.1, 166.3, 155.1, 142.9, 137.1, 135.0, 132.3, 130.2, 129.2, 128.9, 128.2, 127.8, 127.0, 120.6, 119.1,

92.1, 21.7. LC/MS: [M+H] Teorik: 386.1499, Deneysel: 386.1503

***N*-(4-(4-Asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)asetamid (5b)**

Beyaz katı. E.N: 203-205 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H, NH), 7.78-7.71 (m, 4H, Ar-H), 7.46-7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, NCOCH₃), 2.07 (s, 3H, COCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.3, 167.0, 155.1, 142.9, 137.1, 130.2, 129.2, 128.0, 126.9, 119.3, 118.4, 92.1, 24.6, 21.6. LC/MS: [M+H] Teorik: 324.1343, Deneysel: 324.1346

***N*-(4-(4-Asetil-5-fenil-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)tiyofen-2-karboksamid (5c)**

Beyaz katı. E.N: 179-181 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H, NH), 8.07 (dt, *J* = 1.1, 3.8 Hz, 1H, Tiy-H), 7.93-7.91 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (dd, *J*=1.1, 5.0 Hz, 1H, Tiy-H), 7.85-7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.43 (m, 5H, Ar-H), 7.24 (dd, *J* = 3.8, 5.0 Hz, 1H, Tiy-H), 7.24 (s, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, NCOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.1, 160.6, 155.0, 142.5, 140.0, 137.1, 132.9, 130.2, 130.1, 129.2, 128.6, 127.9, 127.0, 120.5, 119.1, 92.2, 21.7. LC/MS: [M+H] Teorik: 392.1063, Deneysel: 392.1066

***2*-(3-Asetil-5-(4-benzamidofenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil asetat (5d)**

Beyaz katı. E.N: 87-89 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H, NH), 7.97-7.95 (m, 4H, Ar-H), 7.81-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (td, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (dd, *J*= 1.0, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, CH), 2.20 (s, 3H, OCOCH₃), 2.14 (s, 3H, NCOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.1, 166.7, 166.4, 155.1, 149.4, 142.8, 135.0, 132.3, 131.5, 130.2, 128.9, 128.5, 128.2, 127.7, 126.4, 124.4, 120.7, 119.1, 90.5, 21.5, 21.1. LC/MS: [M+H] Teorik: 444.1554, Deneysel: 444.1574

***2*-(5-(4-Asetamidofenil)-3-asetil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil asetat (5e)**

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H, NH), 7.74 (s, 4H, Ar-H), 7.53 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (td, *J*=1.6, 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (td, *J*=1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (dd, *J*=1.0, 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, CH), 2.19 (s, 3H, OCOCH₃), 2.13 (s, 3H, NCOCH₃), 2.08 (s, 3H, NHCOCCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.3, 169.0, 166.6, 155.1, 149.3, 142.9, 131.4,

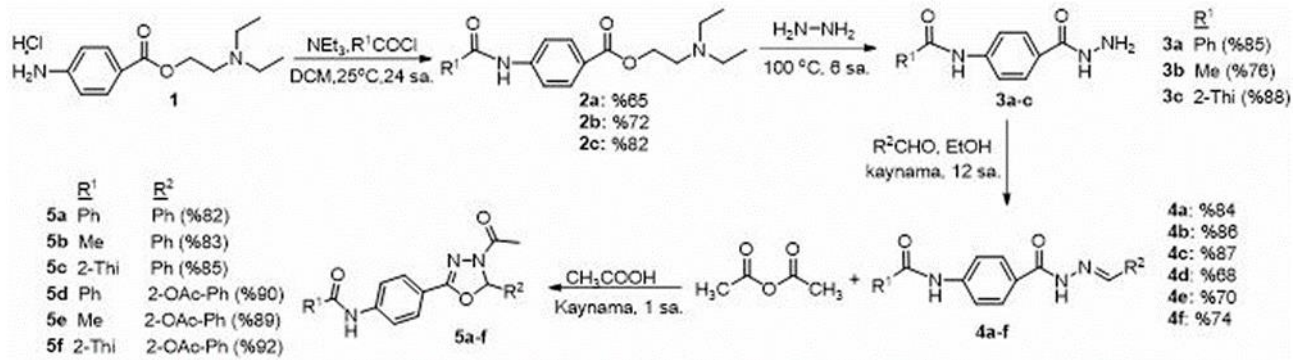
130.1, 128.6, 127.9, 126.4, 124.4, 119.3, 118.4, 90.4, 24.6, 21.5, 21.1. LC/MS: [M+H] Teorik: 382.1398, Deneysel: 382.1414

2-(3-Asetil-5-(4-(tiyofen-2-karboksamido)fenil)-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil asetat (5f)

Beyaz katı. E.N: 114-116 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H, NH), 8.06 (dd, *J*= 1.1, 3.8 Hz, 1H, Tiy-H), 7.93-7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (dd, *J*= 1.1, 5.0 Hz, 1H, Tiy-H), 7.82-7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (dd, *J*= 1.6, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (td, *J*=1.6, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (td, *J*= 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (dd, *J*= 3.8, 5.0 Hz, 1H, Tiy-H), 7.21 (dd, *J*=1.0, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 1H, CH), 2.20 (s, 3H, OCOCH₃), 2.13 (s, 3H, NCOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.0, 166.7, 160.6, 155.0, 149.4, 142.5, 140.0, 132.9, 131.5, 130.2, 130.1, 128.6, 127.8, 126.4, 124.4, 120.6, 119.1, 90.4, 21.5, 21.1. LC/MS: [M+H] Teorik: 450.1118, Deneysel: 450.1138

3. Bulgular ve Tartışma

Bu çalışmada bahsedilen antimitotik, antimikobakteriyel, antiviral, hipoglisemik, antihelmintik, antioksidan, analjezik, antimikrobiyal, antikonvülsan ve antiinflamatuvar aktiviteleri sebebiyle oksadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu sebeple prokain bileşiğinin (**1**) öncelikle benzoil, asetil ve tiyofen-2-karbonil klorür bileşikleriyle reaksiyonları incelenmiş ve amit türevi bileşiklerin (**2a-c**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Reaksiyona, öncelikle kullanılan bazın prokain bileşiğini tuz yapısından kurtarması ve açığa çıkacak hidrokloik asidi tuz olarak çöktürecek trietilamin ile muameleyle başlanmıştır. Sonrasında ortama ilgili açıl ya da aril klorür bileşikleri ilave edilmiştir (Buslov ve Hu, 2014). Böylece sentezi amaçlanan oksadiazol türevi bileşiklerin yapısında farklı fonksiyonel gruplarla beraber amit yapısının varlığı mümkün olmuştur.



Şekil 2. 1,3,4-oksadiazol halkasına bileşiklerin sentez şeması

Bu bileşiklere ait ¹H-NMR spektrumlarında NH protonlarının sırasıyla 8.18, 8.76 ve 8.05 ppm'de rezonans olmaları reaksiyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Prokain amid bileşiklerinin sentezinden sonra hidrazin hidrat ile reaksiyonlar incelenmiş ve bir sonraki basamakta hidrazon oluşturmak üzere benzohidrazit türevi bileşikler (**3a-c**) sentezlenmiştir (Şekil 2) (Dilmaghani vd., 2012). Başlangıç bileşiklerinin yapısında yer alan ester grubunun kaybolduğu ve yapıya NH-NH₂ grubunun kazandırıldığı ¹H-NMR spektrumlarında yer alan yeni sinyaller ile anlaşılmıştır. Özellikle, NH₂ protonlarına ait sinyaller sırasıyla 4.49, 4.42 ve 4.48 ppm'de gözlenmiştir.

Hidrazin hidrat ile reaksiyonlar sonrası elde edilen **3a-c** nolu benzohidrazit türevlerinin benzaldehit ile reaksiyonu sonucu oluşan hidrazon türevleri incelenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda **4a-c**

bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2) (Gao ve Wei, 2013). Spektrumlarda NH₂ gruplarının kaybolduğu gözlenmiştir. Bunun dışında, yapıya kazandırılan fenil halkasından kaynaklı artan aromatik protonlarla beraber, sırasıyla 8.48, 8.45 ve 8.46 ppm'de gözlenen sinyaller hidrazon yapısındaki CH protonuna aittir. Yine **3a-c** bileşiklerinin salisilaldehit ile reaksiyonları neticesinde ise **4d-f** nolu hidrazon bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2). Bu bileşiklerin spektrumlarında ise yapıdaki salisilaldehitten kaynaklı OH sinyallerinin sırasıyla 11.40, 11.36 ve 11.34 ppm'de rezonans oldukları gözlenmiştir. Ayrıca yine hidrazon yapısındaki CH protonları sırasıyla 8.64, 8.62 ve 8.64 ppm'de sinyal vermiştir.

Son basamakta ise çalışmanın hedefi olan 1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi

gerçekleştirilmiştir. Substitüe benzohidrazit moleküllerinin uygun şartlarda halkalanma reaksiyonu ile 1,3,4-oksadiazol bileşiklerini meydana getireceği literatürde bilinmektedir. Bu sebeple en uygun metot olan asetik asit ve asetik anhidrit bileşiklerinin varlığında halkalanma reaksiyonları denenmiş ve **5a-f** bileşiklerinin oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 2) (Yan vd., 2012). Bu bileşiklerden 5 konumda fenil halkası içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin (**5a-c**) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, NH protonuna ait sinyallerin kaybolduğu ve bunun yerine oksadiazol halkasında azota bağlı COCH₃ grubuna ait protonların sırasıyla 2.27, 2.25 ve 2.27 ppm'de sinyal verdiği gözlenmiştir. Bileşiklerin 5 konumundaki CH sinyalleri ise yine sırasıyla 7.17, 7.15 ve 7.24 ppm'de tespit edilmiştir. 5 konumda 2-fenilasetat içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin (**5d-f**) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde ise oksadiazol halkasında yer alan COCH₃ grubuna ait protonlar sırasıyla 2.14, 2.13 ve 2.13 ppm'de gözlenirken, halkanın yine 5 konumundaki CH sinyalleri 7.17, 7.15 ve 7.18 ppm'de tespit edilmiştir. Bu bileşiklerde ayrıca hidroksil grubunun da asetillendiği 2.20, 2.19 ve 2.20 ppm'de gözlenen sinyaller ile anlaşılmıştır.

Antimikrobiyal Aktivitelerini Belirlenmesi

1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel (Kanthiah vd., 2011; Naveena vd., 2010; Sridhara vd., 2010) ve antifungal (Akhter vd., 2009; Jayashankar vd., 2009) özelliklerinin bilinmesi sebebiyle yeni türevlerin sentezi ardından biyolojik aktivite çalışmalarına başlanmıştır. Bu nedenle, sentezlenen bileşiklerin *Escherichia coli* ATCC 36218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmalarına karşı davranışları araştırılmıştır. Bu bileşiklerin en etkili dozunun besi yerinde meydana getirdiği minimum inhibisyon çap genişliğine dayalı veriler tabloda toplanmıştır (Tablo 1).

Tabloya göre, 5 konumda fenil halkası içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin (**5a-c**) gram pozitif ve gram negatif bakteriler ile ökaryotik mayaya karşı aktiviteye sahip olmadığı gözlenirken, 5 konumda 2-fenilasetat içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin (**5d-f**) biyolojik aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir.

Bu bileşiklerden benzoil grubu içeren **5d** nolu ve tiyofen grubu içeren **5f** nolu oksadiazol bileşikleri, ökaryotik maya olan *Candida albicans* mikroorganizmasına karşı sırasıyla 12 mm ve 13

mm minimum inhibisyon çapı oluşturmuştur. Fakat aynı bileşiklerin gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı aktiviteye sahip olmadıkları gözlenmiştir. Bunun yanı sıra 5 konumda 2-fenilasetat içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin asetil türevi olan **5e** nolu bileşik, gram negatif bakteri olan *Escherichia coli* mikroorganizmasına karşı 12 mm minimum inhibisyon çapı oluştururken, gram pozitif bakteriye karşı aktivite göstermemiştir. Aynı bileşiğin ökaryotik mayaya karşı minimum inhibisyon çapı ise 18 mm'dir.

Tablo 1. En yüksek aktivite gösteren 1,3,4-oksadiazol bileşiklerin mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon çapları

Minimum İnhibisyon Zon (mm)			
Maddeler	Gram negatif bakteri	Gram pozitif bakteri	Mantar türü
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
5a	-	-	-
5b	-	-	-
5c	-	-	-
5d	-	-	12mm
5e	12mm	-	18mm
5f	-	-	13mm
Gentamisin	17mm	19mm	-
Fluconazole	-	-	33mm

4. Sonuç

Önemli biyolojik aktiveleri sebebiyle araştırmacılar tarafından ilgiyle türevlerinin yapılmasına devam edilen 1,3,4-oksadiazol bileşiklerinden bu çalışmayla literatürde daha önce yer almayan altı farklı türevin sentez ve karakterizasyon çalışması yapılmıştır. Prokain bileşiğinde yola çıkılarak elde edilen **4a-c** bileşiklerinin halka kapanması reaksiyonu ile 5 konumunda fenil halkası içeren 2,5-disubstitüe 1,3,4-oksadiazol türevleri (**5a-c**) ve yine salisilaldehit ile sentezlenen **4d-f** bileşiklerinden, 5 konumunda 2-fenilasetat içeren türevler (**5d-f**) elde edilmiştir. Yapıların karakterizasyonu ¹H, ¹³C-NMR ve LC/MS spektral verileriyle aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin araştırılması neticesinde ise **5a-c** bileşiklerinin *Escherichia coli* ATCC 36218, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve ökaryotik maya olan *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmalarına karşı herhangi bir aktivite göstermediği, **5d-f** bileşiklerinin ise biyolojik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde; salisilaldehitten yola çıkılarak elde edilen

oksadiazollerin biyolojik aktivitesinden, bileşiklerin 5 konumunda bulunan fenil halkasına bağlı olan ve moleküle lipofilitite kazandıran asetat grubunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Ahsan, M.J., Samy, J.G., Khalilullah, H., Nomani, M.S., Saraswat, P., Gaur, R. ve Singh, A., 2011. Molecular Properties Prediction and Synthesis of Novel 1, 3, 4-oxadiazole Analogues as Potent Antimicrobial and Antitubercular Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(24), 7246-7250.
- Akhtar, T., Hameed, S., Al-Masoudi, N.A., Loddo, R. ve Colla, P.L., 2010. In Vitro Antitumor and Antiviral Activities of New Benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2- thione Derivatives. *Acta Pharmazie*, 58, 135-149.
- Akhter, M., Husain, A., Azad, B. ve Ajmal, M., 2009. Aroylpropionic Acid Based 2,5- disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and Their Anti-Inflammatory and Analgesic Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2372–2378.
- Bishayee, A., Karmakar, R., Mandal, A., Kundu, S.N. ve Chatterjee, M., 1997. Vanadium-mediated Chemoprotection Against Chemical Hepatocarcinogenesis in Rats: Haematological and Histological Characteristics. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(1), 58-70.
- Buslov, I. ve Hu, X., 2014. Transition Metal-Free Intermolecular α -C-H Amination of Ethers at Room Temperature. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 356, 3325-3330.
- De Oliveira, C.S., Lira, B.F., Barbosa-Filho, J.M., Lorenzo, J.G.F. ve De Athayde-Filho, P.F., 2012. Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. *Molecules*, 17, 10192-10231.
- Dilmaghani, K.A., Jazani, N.H., Pur, F.N., Shokoufeh, N., Ghadiri, F. ve Fakhræe, F.M., 2012. Synthesis of 5-(4-aminophenyl)-2-(arylamino)-1,3,4-thiadiazoles and Their Schiff Base Derivatives as Antimycobacterial Agents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48, 362-367.
- Gao, P. ve Wei, Y., 2013. Efficient oxidative cyclization of N-acylhydrazones for the Synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles Using t-BuOI Under Neutral Conditions. *Heterocyclic Communications*, 19(2), 113-119.
- Hirao, I., Yashuhiko, K. ve Toshiyuki, H., 1971. Studies of the Synthesis of Furan Compound XXIV. The Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)-vinyl] 1,3,4-oxadiazole and Its Related Compounds. *Bulletin of Chemical Society of Japan*, 44, 1923-1927.
- Husain, A., Ahmad, F.J., Ajmal, M. ve Ahuja, P., 2008. Synthesis of 1-(4-phenoxyphenyl)-3-[5-(substituted aryl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl] propan-1-ones as Safer Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 73(8-9), 781-791.
- Ibrahim, E.S.A., Soliman, R. ve Gabr, M., 1979. Synthesis of 4-Substituted Aminobenzoate Quaternary Salts as Potent Antispasmodic Agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(3), 332-335.
- James, N.D. ve Growcott J.W., 2009. Zibotentan Endothelin ETA Receptor Antagonist Oncolytic. *Drugs of the Future*, 34, 624-633.
- Jayashankar, B., Rai, K.M.L., Baskaran, N. ve Sathish, H.S., 2009. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1,3,4- oxadiazole Bearing Bis(Heterocycle) Derivatives as anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3898-3902.
- Kalyoncuoğlu, N., Rollas, S., Sür-Altiner, D., Yeğenoğlu, Y. ve Anđ, O., 1992. 1-[p-(Benzoylamino) benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and Antibacterial and Antifungal Activities. *Die Pharmazie*, 47(10), 796-797.
- Kanthiah, S., Kalusalingam, A., Velayutham, R., Vimala, A.T. ve Beyatricks, J., 2011. 5-(2-aminophenyl)-1, 3, 4-oxadiazole-2 (3H)-thione derivatives: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 6(1), 64-67.
- Mamolo, M.G., Zampieri, D., Vio, L., Fermeglia, M., Ferrone, M., Pricl, S., Scialino, G. ve Banfi, E., 2005. Antimycobacterial Activity of New 3-Substituted 5-(pyridin-4-yl)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-one and 2-thione derivatives. Preliminary Molecular Modeling Investigations. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13(11), 3797-3809.
- Naveena, C.S., Boja, P. ve Kumari, N.S., 2010. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some Disubstituted 1,3,4-Oxadiazoles Carrying 2-(aryloxymethyl)phenyl Moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4708-4719.
- Offe, H.A., Siefken, W. ve Domagk, G., 1952. Hydrazinderivate und ihre Wirksamkeit Gegenüber Mycobacterium Tuberculosis. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 7(8), 446-462.

- Ogata, M., Atobe, H., Kushida, H. ve Yamamoto, K., 1971. In Vitro Sensitivity of Mycoplasma Isolated from Various Animals and Sewage to Antibiotics and Nitrofurans. *The Journal of Antibiotics*, 24, 443-451.
- Parmar, S.S., Gupta, A.K., Gupta, T.K. ve Stenberg, V.I., 1975. Synthesis of Substituted Benzylidinohydrazines and Their Monoamine Oxidase Inhibitory and Anticonvulsant Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(1), 154-157.
- Partyka, R.A. ve Crenshaw, R.R., 1977. 1, 3, 4-Oxadiazole Amides. U.S. Patent 4001-238.
- Rostom, S.A.F., Shalaby, M.A. ve El-Demellawy, M.A., 2003. Synthesis of New 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-Carboxylic Acid Hydrazone Analogs and Some Derived Ring Systems. A Novel Class of Potential Antitumor and Anti-HCV Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 959-974.
- Savarino, A., 2006. A Historical Sketch of the Discovery and Development of HIV-1 Integrase Inhibitors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 15, 1507-1522.
- Schlecker, R. ve Thieme, P.C., 1988. The Synthesis of Antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl) Phenoxypropanolamines. *Tetrahedron*, 44, 3289-3294.
- Seki, H., Kawaguchi, T. ve Higuchi, T., 1988. Specificity of Esterases and Structure of Prodrug Esters: Reactivity of Various Acylated Acetaminophen Compounds and Acetylamino benzoated Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(10), 855-860.
- Sengupta, P., Mal, M., Mandal, S., Singh, J. ve Maity, T. K., 2008. Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activity of Some 1,3,4-oxadiazoles. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 7(2), 165-167.
- Shyma, P.C., Balakrishna, K., Peethambar, S.K. ve Vijesh, A.M., 2015. Synthesis, Characterization, Antidiabetic and Antioxidant Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Bearing 6-methyl Pyridine Moiety. *Der Pharma Chemica*, 7(12), 137-145.
- Sridhara, A.M., Reddy, K.R.V., Keshavayya, J., Goud, P.S.K., Somashekar, B.C., Bose, P., Peethambar, S.K. ve Gaddam, S.K., 2010. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Substituted [4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl methyl)] phthalazin-1(2H)-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4983-4989.
- Thakkar, S.S., Thakor, P., Doshi, H. ve Ray, A., 2017. 1, 2, 4-Triazole and 1, 3, 4-oxadiazole Analogues: Synthesis, MO Studies, in Silico Molecular Docking Studies, Antimalarial as DHFR Inhibitor and Antimicrobial Activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(15), 4064-4075.
- Vardan, S., Smulyan, H., Mookherjee, S. ve Eich, R., 1983. Effects of Tiodazosin, a New Antihypertensive, Hemodynamics and Clinical Variables. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34(3), 290-296.
- Yan, R., Zhang, Z.M., Fang, X.Y., Hu, Y. ve Zhu, H.L., 2012. Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of 1,3,4-oxadiazole Derivatives as Potential Immunosuppressive Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(4), 1373-1379.