

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5

ปริญญานิพนธ์
ของ
จินตนา พัฒนะเวช

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
มีนาคม 2552

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5

ปริญญานิพนธ์
ของ
จินตนา พัฒนะเวช

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
มีนาคม 2552
ลิขสิทธิ์เป็นของ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5

บทคัดย่อ
ของ
จินตนา พัฒนะเวช

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
มีนาคม 2552

จินตนา พัฒนะเวช. (2552) การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5. ปรินูญานิพนธ์ วท.ม. (เคมี). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนันท์ ชัยนะกุล, รองศาสตราจารย์ ดร. สุภาลักษณ์ ปรืชชญาสิทธิกุล.

การศึกษานี้ได้สังเคราะห์สารประกอบในกลุ่ม 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) และ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**) สารอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles สังเคราะห์จากปฏิกิริยา oxidative cyclization ของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) โดยใช้ lead tetraacetate โดยอนุพันธ์ **2a-h** มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 เป็นหมู่ aryl และอนุพันธ์ **2i, 2j** เป็นหมู่ indolyl และ pyridyl ตามลำดับ ผลิตภัณฑ์ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 4' จะให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์มากกว่าสารที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2' การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles ได้จากปฏิกิริยา cyclization ของสารอนุพันธ์ hydrazide (**3a-h**) ใน triethyl orthopropanoate โดยอนุพันธ์ **4a-d** มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 เป็นหมู่ aryl อนุพันธ์ **4e, 4f** เป็นหมู่ indolyl และอนุพันธ์ **4g, 4h** เป็นหมู่ pyridyl ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์อยู่ในระดับปานกลาง ผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ ทำให้บริสุทธิ์โดยแยกด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี หรือการตกผลึก และพิสูจน์โครงสร้างโดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี (UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR และ MS)

SYNTHESIS OF 2,5-DISUBSTITUTED-1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES

AN ABSTRACT

BY

JINTANA PHATTHANAWET

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Master of Science Degree in Chemistry
at Srinakharinwirot University
March 2009

Jintana Phatthanawet. (2009). *Synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole derivatives*. Master thesis, M.Sc. (Chemistry). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Asst. Prof. Dr.Sunan Chainakul, Assoc. Prof. Dr.Supaluk Prachayasittikul.

The study reports a series of 2-amino-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) and 2-ethyl-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**) have been synthesized. 2-Amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles were prepared by oxidative cyclization of semicarbazone analogues (**1a-j**) using lead tetraacetate. The substituent at C-5 of compounds **2a-h**, **2i** and **2j** were aryl, indolyl and pyridyl groups, respectively. The 4' substituted products were obtained in better yield than the 2' substituted products. Synthesis of 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles were carried out by cyclization of hydrazide analogues (**3a-h**) in the presence of triethyl orthopropanoate, gave the products in moderate yields. Compounds **4a-d**, **4e-f** and **4g-h** contained the aryl, indolyl and pyridyl groups at C-5 of the molecules, respectively. The final products were purified by column chromatography or recrystallization. Structures of the compounds were elucidated by analysis of spectroscopic data (UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS).

ปริญญานิพนธ์
เรื่อง

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5

ของ
จินตนา พัฒนะเวช

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาการศึกษามหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. สมชาย สันติวัฒนกุล)
วันที่..... เดือน..... พ.ศ.2552

คณะกรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์

คณะกรรมการสอบปากเปล่า

.....ประธาน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล)

.....ประธาน
(รองศาสตราจารย์ ดร. ลัดดาวัลย์ ชุนชาติประเสริฐ)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล)

.....กรรมการ
(อาจารย์ ดร. พนารัตน์ อรุณรัตติยากร)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความอนุเคราะห์อย่างยิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุนันท์ ชัยนะกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร. สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิตย์ สุขสำราญ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จินดา แท้มบรรจง ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ ดร. พนารัตน์ อรุณรัตติยากร และ รองศาสตราจารย์ ดร. ลัดดาวัลย์ ชุนชาติประเสริฐ ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ที่ทำให้ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ทุนสนับสนุนทุนวิจัย ตามโครงการการทำปริญญานิพนธ์สำหรับนิสิตในระดับบัณฑิตศึกษา

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ และคณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการบันทึก mass spectrum

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกท่านที่ได้ให้ความรู้ ความเมตตาแก่ผู้วิจัยในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการภาควิชาเคมี พี่ๆ และน้องๆ นิสิตปริญญาโททุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำช่วยเหลือ อำนวยความสะดวกและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ได้ดูแล ให้ความรักและเป็นกำลังใจที่สำคัญให้ผู้วิจัยตลอดเวลา

ท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่บิดา มารดา ครู อาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

จินตนา พัฒนะเวช

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	5
ความสำคัญของการวิจัย.....	5
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	7
2 เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
อุปกรณ์/เครื่องมือและสารเคมี.....	35
การสังเคราะห์อนุพันธ์ semicarbazones.....	37
การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles.....	43
การสังเคราะห์อนุพันธ์ hydrazides.....	50
การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles.....	54
การศึกษาสมบัติทางกายภาพและสูตรโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก การสังเคราะห์.....	59
4 ผลการทดลอง.....	60
การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole และ ข้อมูลทางสเปกโตรสโกปี.....	61
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	82
บรรณานุกรม.....	100
อภิธานศัพท์.....	104
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	106

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 ฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles.....	27
2 แสดงสมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ semicarbazones (1a-j).....	83
3 แสดงสมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (2a-j).....	84
4 แสดงร้อยละผลิตภัณฑ์และสมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ hydrazides (3b-h).....	87
5 แสดงร้อยละผลิตภัณฑ์และสมบัติทางกายภาพของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h).....	89
6 ¹ H NMR ของอนุพันธ์ semicarbazones บันทึกใน DMSO-d ₆ ...	92
7 ¹³ C NMR ของอนุพันธ์ semicarbazones บันทึกใน DMSO-d ₆ ...	93
8 ¹ H NMR ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles บันทึกใน DMSO-d ₆	94
9 ¹³ C NMR ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles บันทึกใน DMSO-d ₆	95
10 ¹ H NMR ของอนุพันธ์ hydrazides บันทึกใน DMSO-d ₆	96
11 ¹³ C NMR ของอนุพันธ์ hydrazides บันทึกใน DMSO-d ₆	97
12 ¹ H NMR ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles บันทึก ใน DMSO-d ₆	98
13 ¹³ C NMR ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles บันทึกใน DMSO-d ₆	99

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1 สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านเนื้องอกและต้านไวรัสตับ อักเสบบี.....	1
2 อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและจุลชีพ.....	2
3 สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ.....	3
4 อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านการชัก.....	4
5 สูตรโครงสร้างของ 3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propyl-4- (5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl ether.....	4
6 การสังเคราะห์ 5-[1,3,4-oxadiazole-2-yl]- <i>N</i> -aryl-4,6-pyrimidine (16) โดยใช้ tosyl chloride.....	8
7 การสังเคราะห์ 5-halophenyl-2-(1,2- <i>O</i> -isopropylidene- α -D-xylo- tetrafuransyl)-1,3,4-oxadiazoles (19a-t).....	9
8 การสังเคราะห์ 5-substituted-2-arylamino-1,3,4-oxadiazole (22) และ Boc-protected-5-substituted-2-arylamino-1,3,4-oxadiazole (23).....	10
9 การสังเคราะห์ 4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenol (26).....	11
10 การสังเคราะห์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (29a-r) โดยใช้ phosphorus pentaoxide.....	11
11 การสังเคราะห์ 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2- thiol (34).....	12
12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole (39a-h) โดยใช้ carbon disulphide.....	13
13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole (42) โดยใช้ solid support Nafion [®] NR50 ใน microwave.....	13
14 การสังเคราะห์ 2,5-bis-(4-bromophenyl)-[1,3,4] oxadiazole (46) โดยใช้ phosphorus oxychloride.....	14

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (49a-t) โดยใช้ ceric ammonium nitrate.....	14
16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (56a-k) โดยใช้ chloramine-T.....	15
17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole โดยใช้ tosyl chloride.....	16
18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole โดยใช้ cyanogen bromide และ carbon disulfide.....	17
19 ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ aldazines โดยใช้ bis(trifluoroacetoxy)-iodobenzene.....	18
20 การสังเคราะห์อนุพันธ์ในโตร ของ 2-[5-(aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]indoles โดยใช้ phosphorus oxychloride และ ferric chloride.....	18
21 การสังเคราะห์ 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (76a-p) โดยใช้ potassium permanganate.....	19
22 ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ [2-(2,6-dichloroanilino)phenyl] acetic acid hydrazide โดยใช้ phosphorus oxychloride, carbon disulphide และ cyanogen bromide.....	20
23 การสังเคราะห์ 5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-alkyl/arylamino-1,3,4-oxadiazole (83a-g).....	21
24 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1,3,4-oxadiazole (85) โดยใช้ cyanogen bromide.....	22
25 การสังเคราะห์ 2-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (90) โดยใช้ triethyl orthoacetate.....	23
26 การสังเคราะห์ 2[[α -(4-substituted benzoyloxy)- α -phenylacetyl or methylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96a-g).....	24
27 ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของสารอนุพันธ์ indole โดยใช้ carbon disulfide.....	25

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

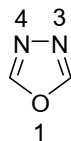
ภาพประกอบ	หน้า
28 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole (106a-l) โดยใช้ potassium permanganate.....	26
29 การสังเคราะห์ 2-amino-1,3,4-oxadiazole (109a-e) โดยใช้ lead dioxide.....	26
30 การสังเคราะห์ 2-(2-furyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazole (113a-g) ด้วย lead tetraacetate.....	27
31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles...	60
32 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted- 1,3,4-oxadiazoles.....	61
33 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles.....	72
34 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted- 1,3,4-oxadiazoles.....	73

บทที่ 1

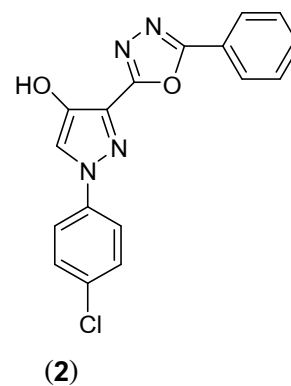
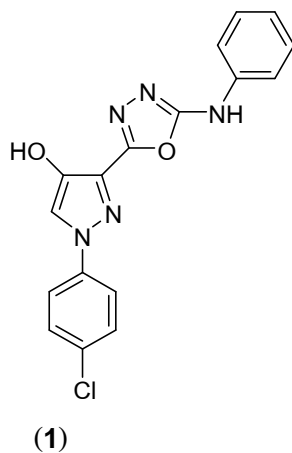
บทนำ

ภูมิหลัง

สารประกอบ 1,3,4-oxadiazole เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกมีโครงสร้างเป็นวงห้าเหลี่ยม โดยตำแหน่งที่ 1 มีอะตอมของออกซิเจนและตำแหน่งที่ 3, 4 มีอะตอมของไนโตรเจน อยู่ในวง ดังโครงสร้าง

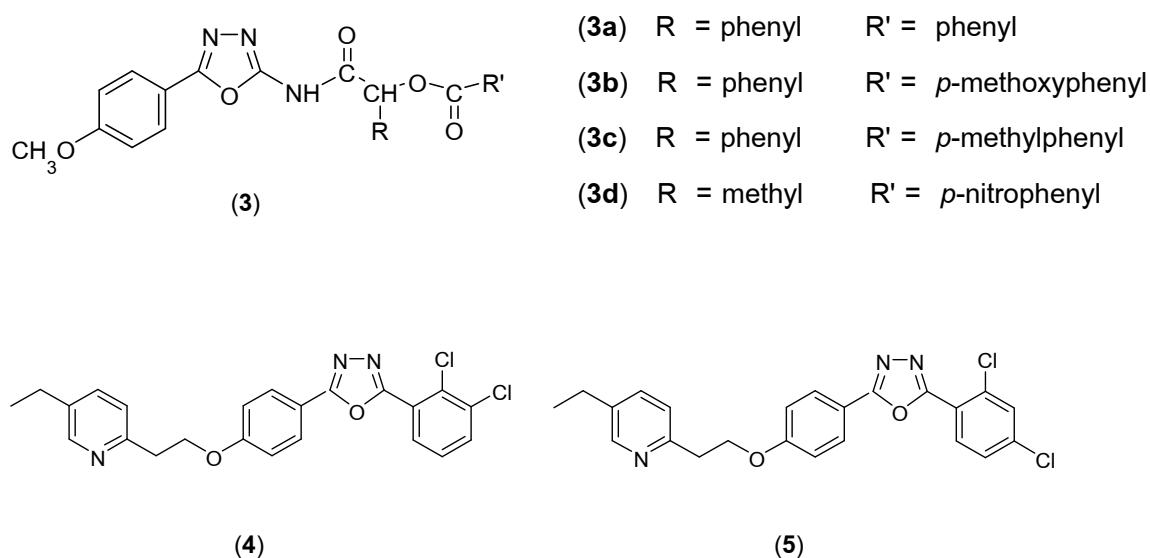


อนุพันธ์ของสารประกอบ 1,3,4-oxadiazole เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย ได้แก่ สารที่มีฤทธิ์ต้านเนื้องอก (antitumor) เช่น 5-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-yl)-2-phenylamino-1,3,4-oxadiazole (1) และ 5-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-yl)-2-phenyl-1,3,4-oxadiazole (2) แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งชนิด leukaemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, pro-state cancer และ breast cancer นอกจากนี้ยังแสดงฤทธิ์ต้านไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis-C virus (HCV)) (Rostom; et al. 2003. 959-974) สูตรโครงสร้าง ดังภาพประกอบ 1

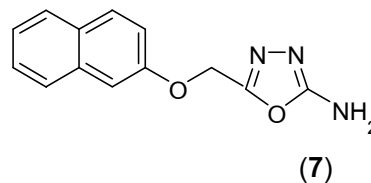
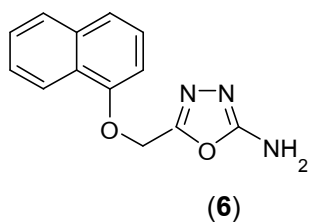


ภาพประกอบ 1 สารอนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านเนื้องอกและต้านไวรัสตับอักเสบซี

สารที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial) เช่น 2-[[α -(benzoyloxy)- α -phenyl acetyl]amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**3a**), 2-[[α -(4-methoxy benzoyl oxy)- α -phenylacetyl]amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**3b**), 2-[[α -(4-methyl benzoyloxy)- α -phenylacetyl]amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**3c**), 2-[[α -(4-nitrobenzoyloxy)- α -methylacetyl]amino]-5-(4-methoxy phenyl)-1,3,4-oxadiazole (**3d**) โดยสารประกอบ **3a** **3b** และ **3d** แสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียสายพันธุ์ *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ส่วนสารประกอบ **3c** แสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียสายพันธุ์ *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (Kocabalkanli; et al. 2001: 975-579) สาร 2-(2-{4-[5-(2,3-dichlorophenyl)[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-phenoxy} ethyl)-5-ethyl pyridine (**4**) และ 2-(2-{4-[5-(2,4-dichlorophenyl) [1,3,4] oxadiazol-2-yl]-phenoxy}ethyl)-5-ethylpyridine (**5**) แสดงฤทธิ์ต้าน *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas oryzae* และแสดงฤทธิ์ต้าน *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *Trichoderma* sp., *Fusarium monaliforme*, *Penicillium* sp. (Gaonkar; et al. 2006 : 841-846) นอกจากนี้ยังพบว่า 2-amino-5-(1-naphthyl oxymethyl)-1,3,4-oxadiazole (**6**) และ 2-amino-5-(2-naphthyl oxymethyl)-1,3,4-oxadiazole (**7**) แสดงฤทธิ์ต้าน *S. aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22018 (Sahin; et al. 2002: 539-542) สูตรโครงสร้าง ดังภาพประกอบ 2

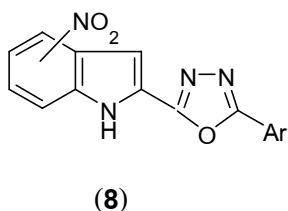


ภาพประกอบ 2 อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ



ภาพประกอบ 2 (ต่อ) อนุปันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ

สารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) ได้แก่ 2-[5-(3-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-4-nitro-1*H*-indole (**8a**), 2-[5-(2-chloropyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-4-nitro-1*H*-indole (**8b**), 2-[5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-nitro-1*H*-indole (**8c**), 2-[5-(4-fluorophenyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-nitro-1*H*-indole (**8d**), 2-[5-(2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5-nitro-1*H*-indole (**8e**), 2-[5-[2-(4-fluorophenyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-7-nitro-1*H*-indole (**8f**) โดยลดอาการบวมเท่าในหนู (Narayana; et al. 2005: 4638-4644) สูตรโครงสร้าง ดังภาพประกอบ 3



(**8a**) 4-nitro Ar = *m*-methoxyphenyl

(**8b**) 4-nitro Ar = 2-chloro-3-pyridyl

(**8c**) 6-nitro Ar = *o*-chlorophenyl

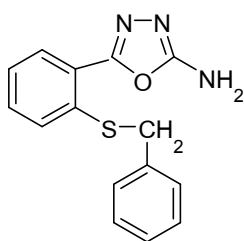
(**8d**) 6-nitro Ar = 2-(*p*-fluorophenyl)vinyl

(**8e**) 5-nitro Ar = *o*-chlorophenyl

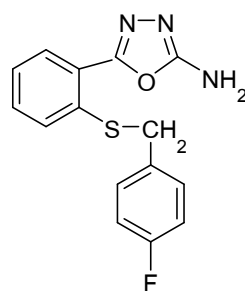
(**8f**) 7-nitro Ar = 2-(*p*-fluorophenyl)vinyl

ภาพประกอบ 3 สารอนุปันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ

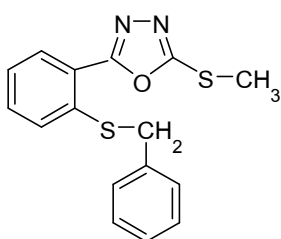
สารที่มีฤทธิ์ต้านการชัก (anticonvulsant) ได้แก่ 2-amino-5-(2-benzyl thiophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**9a**), 2-amino-5-(2-(4-fluorobenzylthio)phenyl)-1,3,4-oxadiazole (**9b**) (Zarghi; et al. 2005: 3126-3129) 2-methylthio-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**10**) และ 2-amino-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazole (**11**) (Almasirad; et al. 2004:6057-6059) สูตรโครงสร้าง ดังภาพประกอบ 4



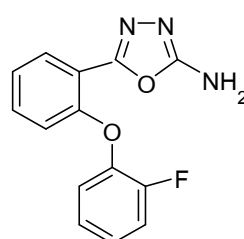
(9a)



(9b)



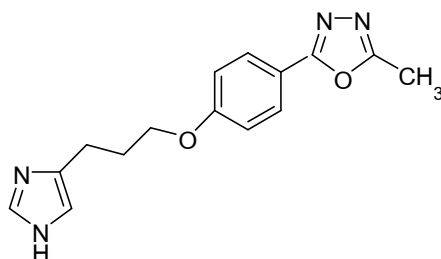
(10)



(11)

ภาพประกอบ 4 อนุปันธ์ 1,3,4-oxadiazole ที่มีฤทธิ์ต้านการชัก

สารที่มีฤทธิ์ต้านการเหนี่ยวนำ histamine H₃-receptor ได้แก่ 3-(1*H*-imidazol-4-yl) propyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl ether (12) (Grabmann; et al. 2002: 367-378) สูตรโครงสร้าง ดังภาพประกอบ 5



(12)

ภาพประกอบ 5 สูตรโครงสร้างของ 3-(1*H*-imidazol-4-yl) propyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) phenyl ether

จากรายงานการวิจัยจะเห็นว่าสารประกอบ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นหมู่ amino มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย ส่วนอนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็น aliphatic hydrocarbon มีผู้ศึกษาค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่เน้นการศึกษาที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ aryl ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจในการสังเคราะห์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นหมู่ amino และ ethyl เพื่อให้ได้โครงสร้างที่หลากหลายที่คาดว่าจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพ

ความมุ่งหมายของการวิจัย

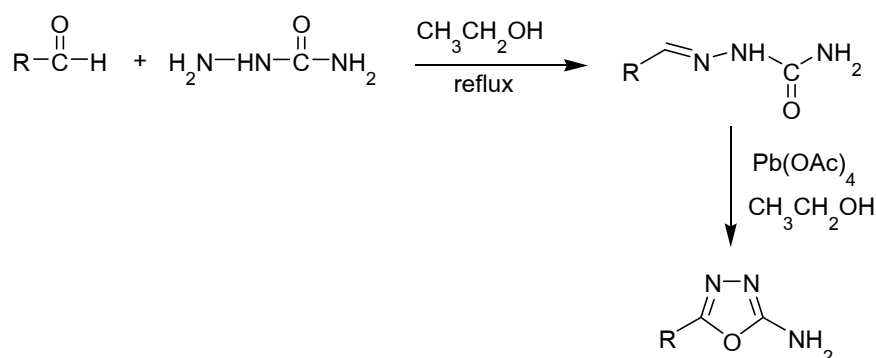
1. เพื่อศึกษาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบชุดใหม่ที่เป็นสารประกอบ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles
2. เพื่อวิเคราะห์โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยใช้เทคนิคทางสเปกโทรสโกปี

ความสำคัญของการวิจัย

1. ได้สารประกอบในกลุ่ม 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ที่คาดว่าจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพ
2. ได้องค์ความรู้เกี่ยวกับเคมีของสารประกอบ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles

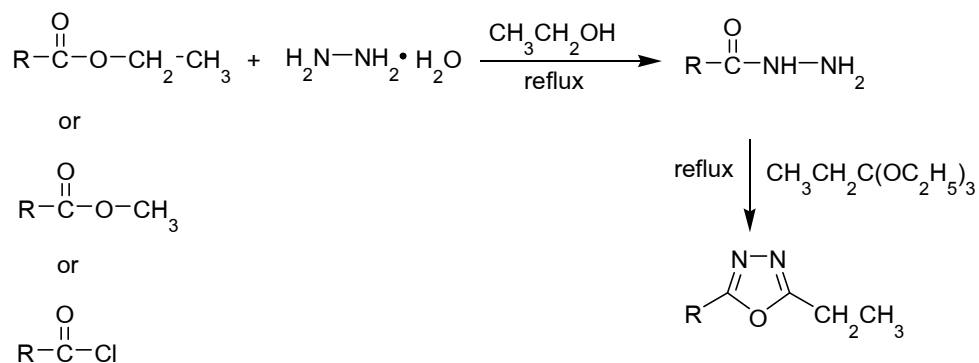
ขอบเขตของการวิจัย

1. การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 2-amino-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ใช้ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของอนุพันธ์ semicarbazone กับ lead tetraacetate ซึ่งดัดแปลงจากวิธีของ โกคาบาลกันไล เอทีส และโอตุก (Kocabalkanli; Ates; & Ötük. 2001: 975-979) ดังสมการ



R= 2'-methoxyphenyl, 4'-methoxyphenyl
 2'-bromophenyl, 4'-bromophenyl
 2'-nitrophenyl, 4'-nitrophenyl
 2'-hydroxyphenyl, 4'-hydroxyphenyl
 indol-3'-yl, 1'-methylpyrrol-2'-yl

2. การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 2-ethyl-5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ใช้ อนุพันธ์ ester หรือ benzoyl chloride ทำปฏิกิริยากับ hydrazine hydrate และทำปฏิกิริยา cyclization ด้วย triethyl orthopropanoate ซึ่งดัดแปลงจาก วิธีของแกรบแมน และคนอื่นๆ (Grabmam; et al. 2002: 367-378) ดังสมการ



R = phenyl, 2'-hydroxyphenyl
 2'-chlorophenyl, 4'-chlorophenyl
 indol-2'-yl, indol-3'-yl methyl
 pyridin-2'-yl, pyridin-3'-yl

นิยามศัพท์เฉพาะ

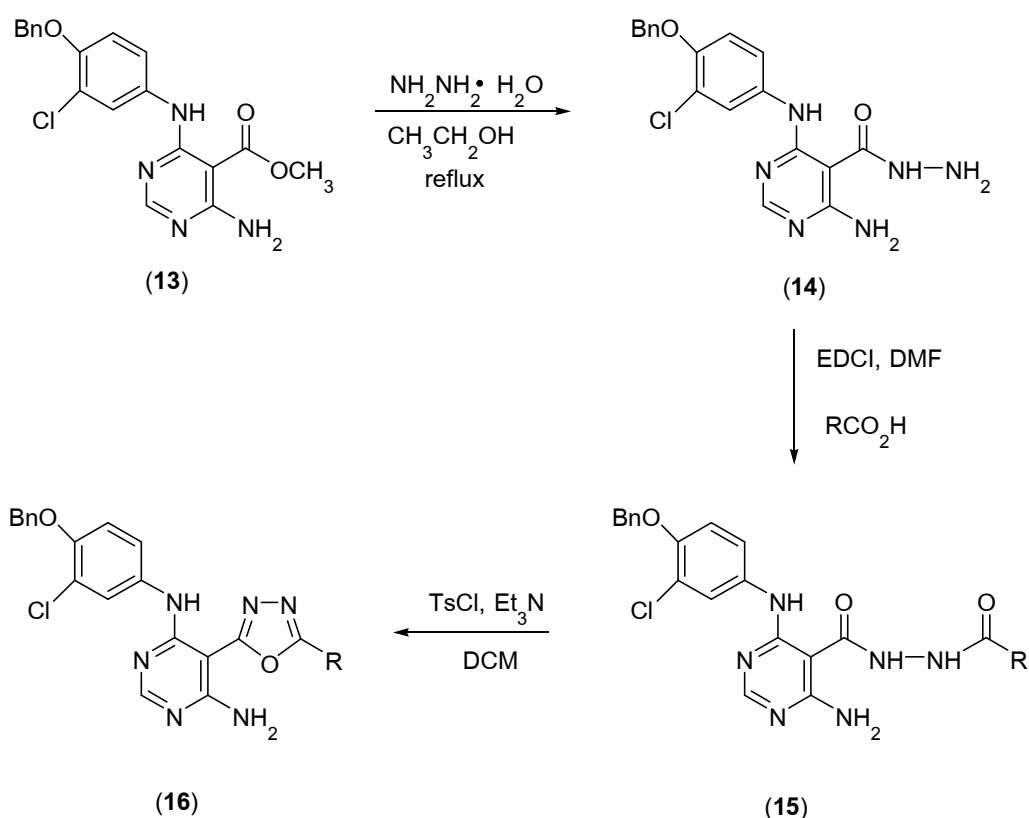
1. ED₅₀ (median effective dose) คือ ค่าความเข้มข้นของสารที่ใช้ในการทดลองที่ทำให้สัตว์ที่เลี้ยงไว้ในกลุ่มทดลองตายเป็นครึ่งหนึ่งของกลุ่มควบคุม มีหน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (mg/kg)
2. GI₅₀ (median growth inhibitory concentration) คือ ค่าความเข้มข้นของสารที่ใช้ในการทดลองแสดงการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่เลี้ยงไว้ในกลุ่มทดลองลดลงเป็นครึ่งหนึ่งของกลุ่มควบคุม มีหน่วยเป็นไมโครโมลลาร์ (μM)
3. LD₅₀ (median lethal dose) คือ ค่าปริมาณสารที่ใช้ในการทดลองที่ทำให้เซลล์ที่เลี้ยงไว้ในกลุ่มทดลองตายเป็นครึ่งหนึ่งของกลุ่มควบคุม มีหน่วยเป็น ไมโครโมลลาร์ (μM)
4. MIC (minimum inhibitory concentration) คือ ค่าความเข้มข้นปริมาณต่ำสุดของสารที่ใช้ในการทดลองที่แสดงการยับยั้งหรือฆ่าเซลล์ที่เลี้ยงไว้ในกลุ่มทดลอง มีหน่วยเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (μg/mL)
5. TGI (total growth inhibitory concentration) คือ ความเข้มข้นของปริมาณสารที่แสดงการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่เลี้ยงไว้ในกลุ่มทดลอง มีหน่วยเป็นไมโครโมลลาร์(μM)
6. MES (maximal electroshock) คือ ปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ทำให้สัตว์ทดลองตายเป็นครึ่งหนึ่งของกลุ่มควบคุม มีหน่วยเป็นเฮิรตซ์ (Hz),มิลลิแอมแปร์ (mA) และวินาที (s)

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1,3,4-oxadiazoles

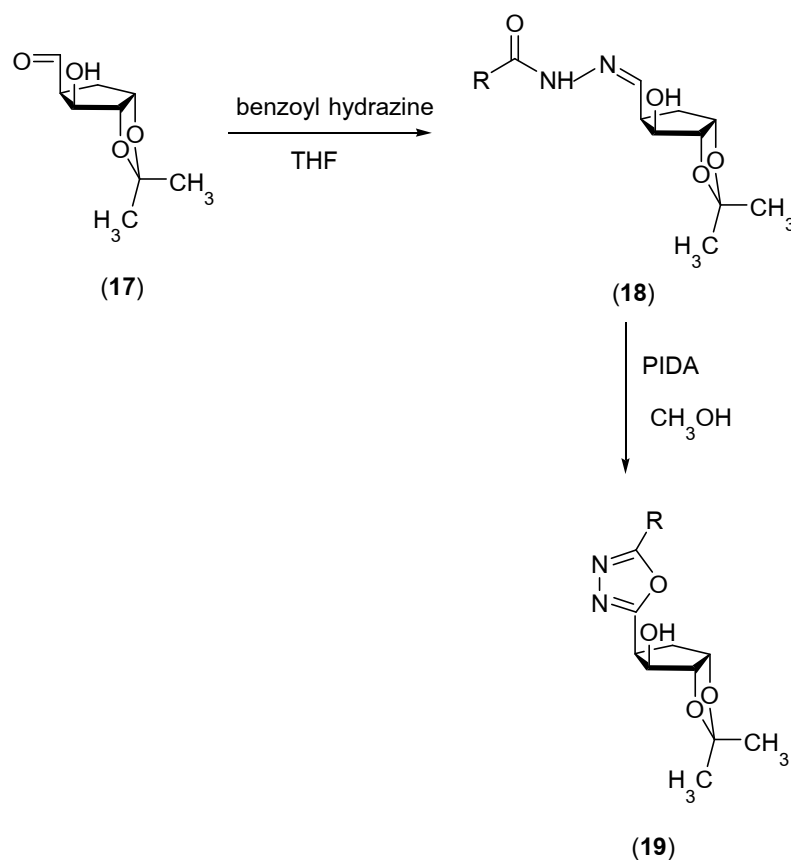
ฮูเกสและคนอื่นๆ (Hughes; et al. 2008. 4896-4899) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-[1,3,4-oxadiazole-2-yl]-*N*-aryl-4,6-pyrimidine (16) โดยนำอนุพันธ์ ester (13) มาทำปฏิกิริยากับ hydrazine และทำปฏิกิริยาต่อกับกรดคาร์บอกซิลิกให้อนุพันธ์ hydrazide (15) เมื่อทำปฏิกิริยา cyclization ด้วย tosyl chloride ให้ผลิตภัณฑ์ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 การสังเคราะห์ 5-[1,3,4-oxadiazole-2-yl]-*N*-aryl-4,6-pyrimidine (16) โดยใช้ tosyl chloride

บารเรเดส และคนอื่นๆ (Barradas; et al. 2008. 2468-2474) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-halophenyl-2-(1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylo-tetrafuransyl)-1,3,4-oxadiazoles (19a-f) โดยนำ

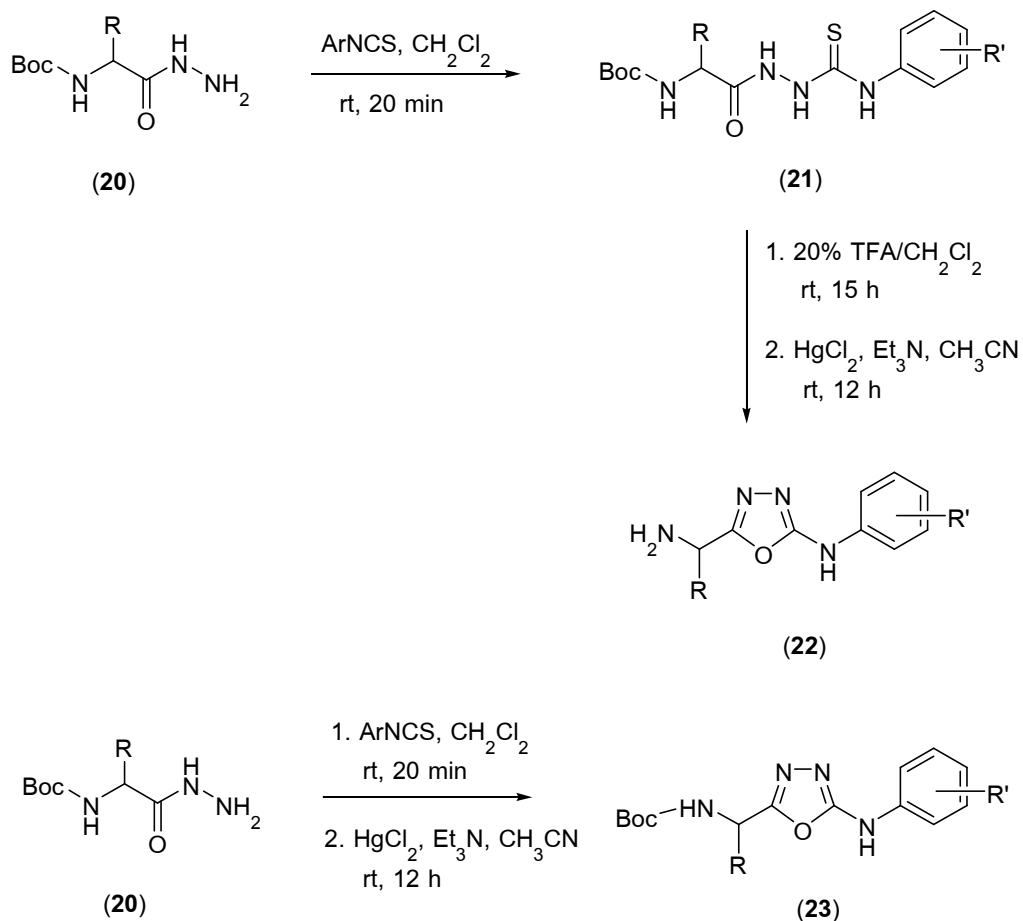
1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylopentadialdo-1,4-furanose (17) มาทำปฏิกิริยากับ benzoyl hydrazines ได้อนุพันธ์ hydrazone (18) นำมาทำปฏิกิริยา cyclization ด้วย PIDA ดังภาพประกอบ 7



- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| (19a) R = <i>o</i> -chlorophenyl | (19b) R = <i>o</i> -bromophenyl |
| (19c) R = <i>m</i> -chlorophenyl | (19d) R = <i>m</i> -bromophenyl |
| (19e) R = <i>p</i> -chlorophenyl | (19f) R = <i>p</i> -bromophenyl |

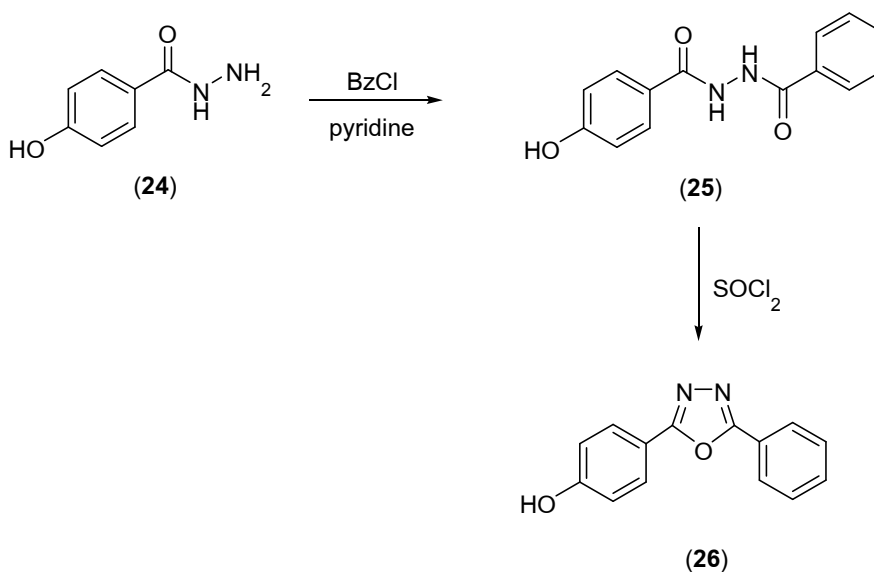
ภาพประกอบ 7 การสังเคราะห์ 5-halophenyl-2-(1,2-*O*-isopropylidene- α -D-xylo-tetrafuransyl)-1,3,4-oxadiazoles (19a-f)

การिलยูก ลาวท และบาเท (Gavrilyuk; Lough; & Batey. 2008: 4746-4749) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-substituted-2-aryl amino 1,3,4-oxadiazole (22) จากการทำปฏิกิริยา cyclization อนุพันธ์ acylthiosemicarbazide (21) ด้วย HgCl₂ และได้ศึกษาปฏิกิริยา one-pot ของ Boc-protected amino acid hydrazines (20) ได้ผลิตภัณฑ์ N-Boc-protected-5-substituted-2-aryl amino-1,3,4-oxadiazole (23) ดังภาพประกอบ 8



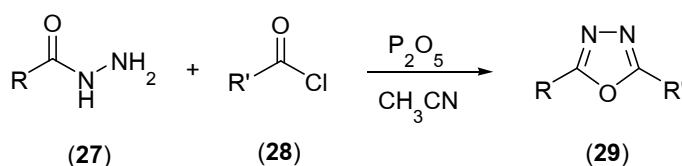
ภาพประกอบ 8 การสังเคราะห์ 5-substituted-2-arylamino-1,3,4-oxadiazole (22) และ Boc-protected-5-substituted-2-arylamino-1,3,4-oxadiazole (23)

จิน และคนอื่นๆ (Jin; et al. 2008: 7373-7380) ได้ศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) phenol (26) โดยทำปฏิกิริยา cyclization *N*'-benzoyl-4-hydroxybenzo hydrazide (25) ด้วย SOCl_2 ดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 การสังเคราะห์ 4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) phenol (26)

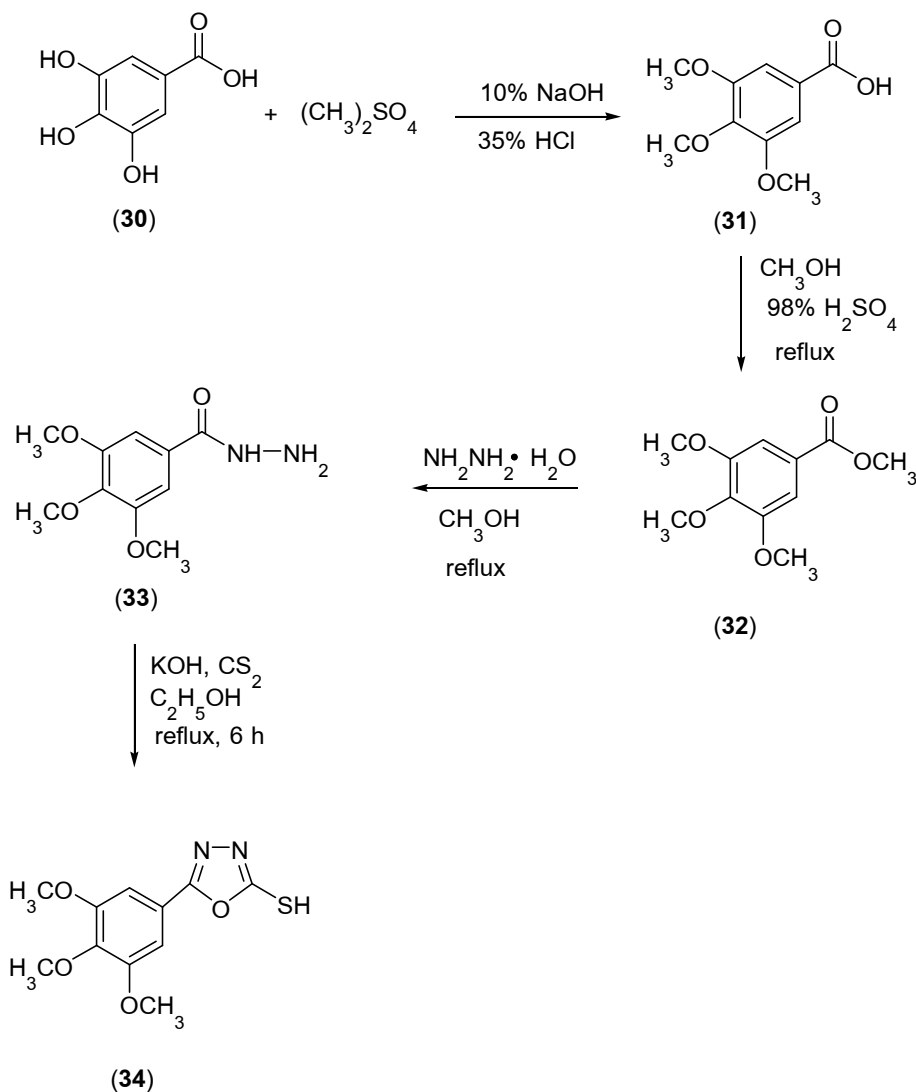
โรตามิซาเตห์และแกมคาร์ (Rostamizadeh, & Ghamkhar. 2008: 639-642) ได้ศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (29a-r) โดยนำ acid hydrazide (27) ทำปฏิกิริยากับ benzoyl chloride (28) และทำปฏิกิริยา cyclization ต่อด้วย phosphorus pentoxide ดังภาพประกอบ 10



(29a) R = phenyl R' = phenyl	(29j) R = phenyl R' = 2,4-dichlorophenyl
(29b) R = phenyl R' = <i>p</i> -nitrophenyl	(29k) R = <i>p</i> -chlorophenyl R' = phenyl
(29c) R = phenyl R' = <i>p</i> -chlorophenyl	(29l) R = <i>p</i> -chlorophenyl R' = <i>p</i> -chlorophenyl
(29d) R = phenyl R' = <i>p</i> -bromophenyl	(29m) R = <i>p</i> -chlorophenyl R' = <i>p</i> -methylphenyl
(29e) R = phenyl R' = <i>p</i> -methylphenyl	(29n) R = <i>p</i> -chlorophenyl R' = <i>p</i> -nitrophenyl
(29f) R = phenyl R' = <i>p</i> -methoxyphenyl	(29o) R = methyl R' = phenyl
(29g) R = phenyl R' = furyl	(29p) R = methyl R' = <i>p</i> -nitrophenyl
(29h) R = phenyl R' = <i>m</i> -nitrophenyl	(29q) R = phenyl R' = methyl
(29i) R = phenyl R' = <i>o</i> -nitrophenyl	(29r) R = phenyl R' = 2,4-dinitrophenyl

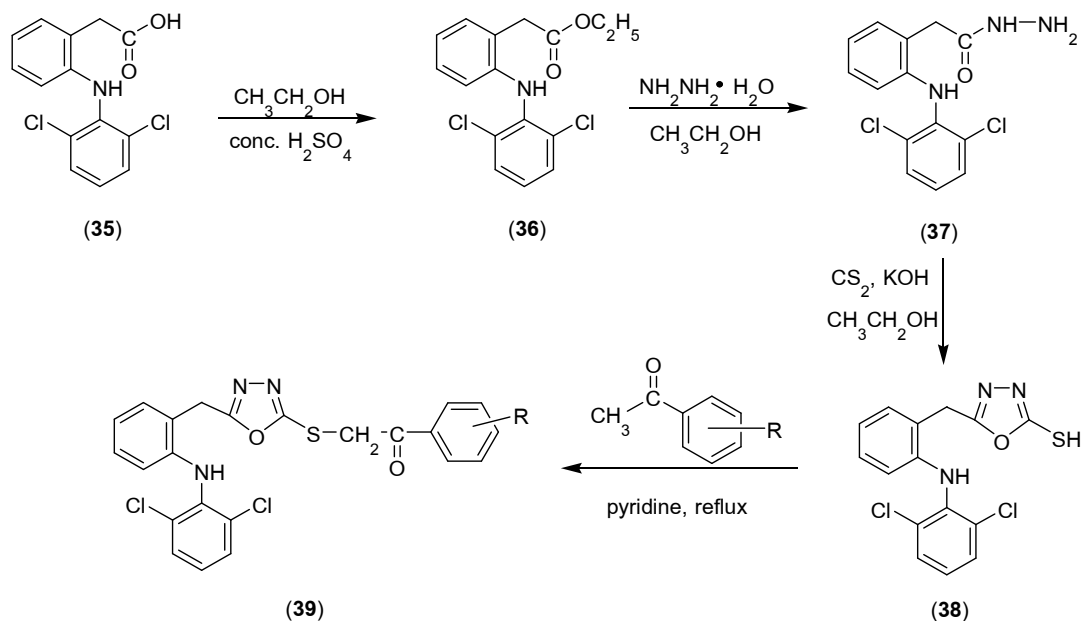
ภาพประกอบ 10 การสังเคราะห์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (29a-r) โดยใช้ phosphorus pentoxide

ลี และคนอื่นๆ (Liu; et al. 2008: 3632-3640) ได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (**34**) โดยทำปฏิกิริยา cyclization สาร 3,4,5-trimethoxy phenyl hydrazide (**33**) ด้วย carbon disulphide ดังภาพประกอบ 11



ภาพประกอบ 11 การสังเคราะห์ 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (**34**)

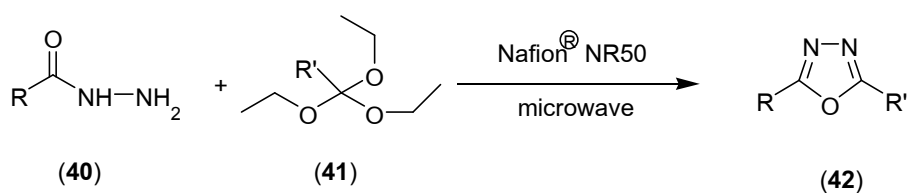
บชานดาไร และคนอื่นๆ (Bhandari; et al. 2008: 1822-1831) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole (**39a-h**) โดยนำอนุพันธ์ hydrazide (**37**) ทำปฏิกิริยา cyclization ด้วย carbon disulphide ให้ผลิตภัณฑ์ 5-[2-(2,6-dichloroanilino)benzyl]2-mercapto-1,3,4-oxadiazole (**38**) แล้วทำปฏิกิริยาต่อกับ substituted acetophenones ดังภาพประกอบ 12



- (39a)** R = 4-nitrophenacyl **(39b)** R = 3-methoxyphenacyl
(39c) R = 3,4-dimethoxyphenacyl **(39d)** R = 3,4-dichlorophenacyl
(39e) R = 4-hydroxyphenacyl **(39f)** R = 3-nitrophenacyl
(39g) R = 4-bromophenacyl **(39h)** R = 3-hydroxyphenacyl

ภาพประกอบ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole (**39a-h**) โดยใช้ carbon disulphide

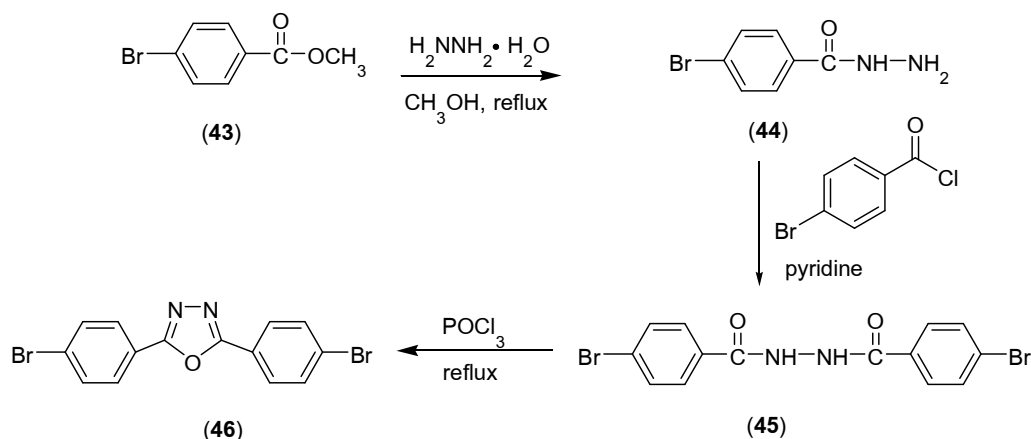
โพลชีททิวาร และวารมา (Polshettiwar; & Varma. 2008: 879-883) ได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole (**42**) ที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ hydrazide (**40**) กับ orthoester (**41**) โดยใช้ solid support Nafion[®] NR50 ใน microwave ดังภาพประกอบ 13



- R = phenyl, *p*-fluorophenyl, *p*-methylphenyl,
 2-furyl, 2-thienyl, 4-pyridyl
 R' = H, ethyl, phenyl

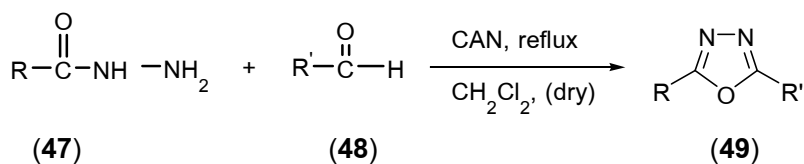
ภาพประกอบ 13 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,3,4-oxadiazole (**42**) โดยใช้ solid support Nafion[®] NR50 ใน microwave

ลี เซา และหวง (Liu; Zhao; & Huang. 2007: 303-315) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2,5-bis-(4-bromophenyl)-[1,3,4] oxadiazole (**46**) โดยใช้ 4-bromobenzohydrazide (**44**) ทำปฏิกิริยากับ 4-bromobenzoyl chloride ได้อนุพันธ์ *N,N'*-bis(4-bromophenyl)-[1,3,4]oxadiazole (**45**) และทำปฏิกิริยา cyclization โดยใช้ phosphorus oxychloride ดังภาพประกอบ 14



ภาพประกอบ 14 การสังเคราะห์ 2,5-bis-(4-bromophenyl)-[1,3,4] oxadiazole (**46**) โดยใช้ phosphorus oxychloride

ดาบีโร และคนอื่นๆ (Dabiri; et al. 2006: 6983-6986) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (**49a-t**) ที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ hydrazide (**47**) กับ aromatic aldehyde (**48**) โดยใช้ ceric ammonium nitrate (CAN) ใน dichloromethane ดังภาพประกอบ 15



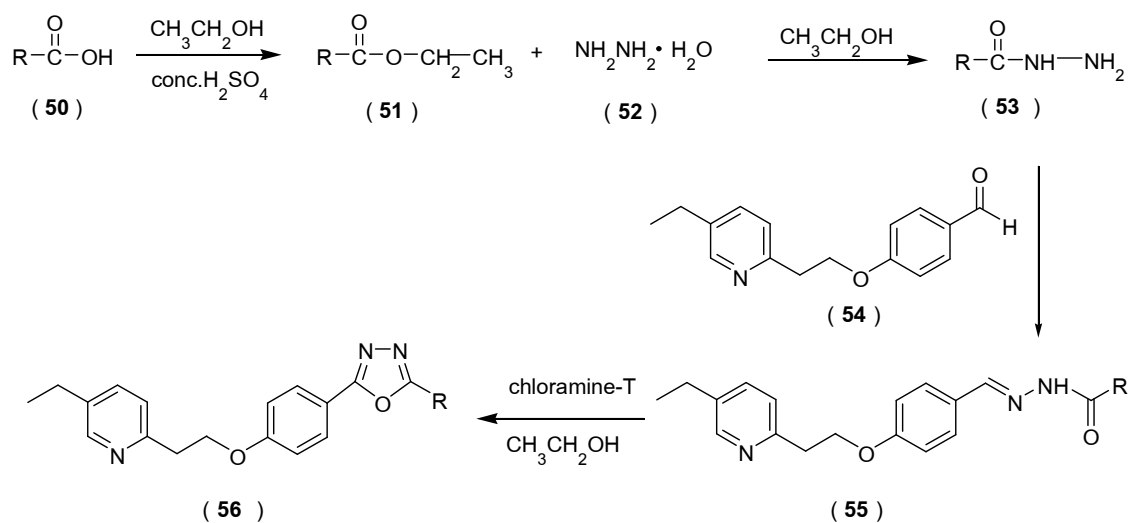
- | | |
|--|---|
| (49a) R = phenyl R' = phenyl | (49k) R = <i>p</i> -chlorophenyl R' = phenyl |
| (49b) R = phenyl R' = <i>p</i> -nitrophenyl | (49l) R = 4-pyridyl R' = phenyl |
| (49c) R = phenyl R' = <i>m</i> -nitrophenyl | (49m) R = 4-pyridyl R' = <i>p</i> -nitrophenyl |
| (49d) R = phenyl R' = <i>p</i> -chlorophenyl | (49n) R = 4-pyridyl R' = <i>m</i> -nitrophenyl |
| (49e) R = phenyl R' = <i>p</i> -methoxyphenyl | (49o) R = 4-pyridyl R' = <i>p</i> -chlorophenyl |
| (49f) R = phenyl R' = <i>p</i> -methoxyphenyl | (49p) R = 4-pyridyl R' = <i>p</i> -methoxyphenyl |

ภาพประกอบ 15 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (**49a-t**) โดยใช้ ceric ammonium nitrate

- (49g) R = phenyl R' = 2-furyl (49q) R = 4-pyridyl R' = *p*-methoxyphenyl
 (49h) R = phenyl R' = 3-pyridyl (49r) R = 4-pyridyl R' = *o*-hydroxyphenyl
 (49i) R = phenyl R' = 2,3-dichlorophenyl (49s) R = *p*-chlorophenyl R' = *p*-nitrophenyl
 (49j) R = phenyl R' = ethyl (49t) R = *p*-chlorophenyl R' = *n*-propyl

ภาพประกอบ 15 (ต่อ) การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (**49a-t**) โดยใช้ ceric ammonium nitrate

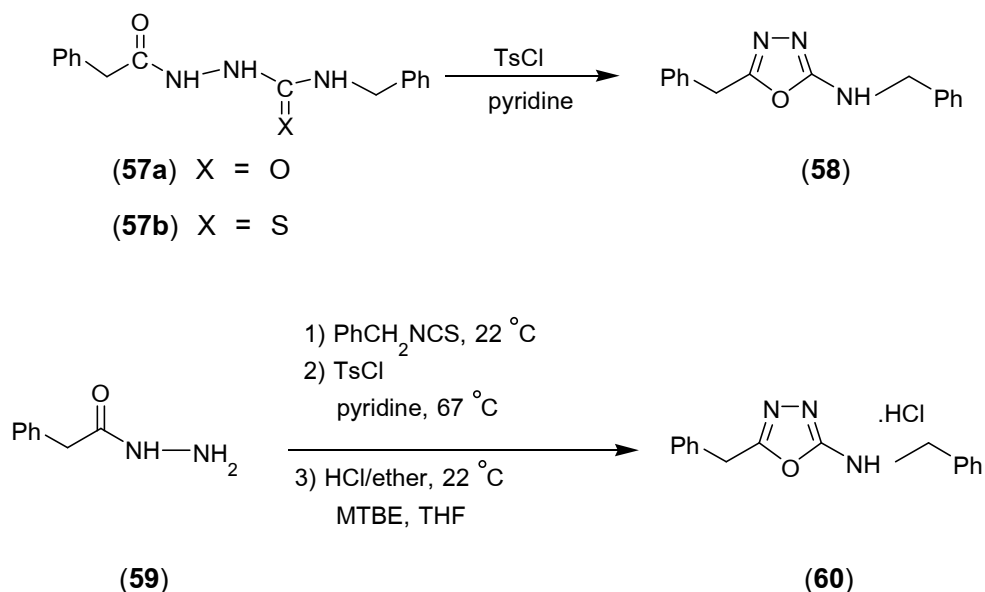
เกนคาร์ ไร และพรานุสวามี (Gaonkar; Rai; & Prabnusrwamy. 2006: 841-846) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles derivatives (**56a-k**) โดยเริ่มจากการเตรียม ester (**51**) จาก aromatic acid (**50**) แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับ hydrazine hydrate (**52**) ได้ผลิตภัณฑ์ aroylhydrazine (**53**) เมื่อนำสาร (**53**) ทำปฏิกิริยากับ 4-[2-(5-ethylpyridyl) ethoxy] benzaldehyde (**54**) ได้ผลิตภัณฑ์ aroyl hydrazone (**55**) และทำปฏิกิริยา oxidative cyclization โดยใช้ chloramine-T ดังภาพประกอบ 16



- (56a) R = 2,3-dichlorophenyl (56f) R = *p*-nitrophenyl
 (56b) R = phenyl (56g) R = *o*-nitrophenyl
 (56c) R = *p*-chlorophenyl (56h) R = 4-tolyl
 (56d) R = 2,4-dichlorophenyl (56i) R = 2-tolyl
 (56e) R = *p*-methoxyphenyl (56j) R = 3-pyridyl
 (56k) R = 4-pyridyl

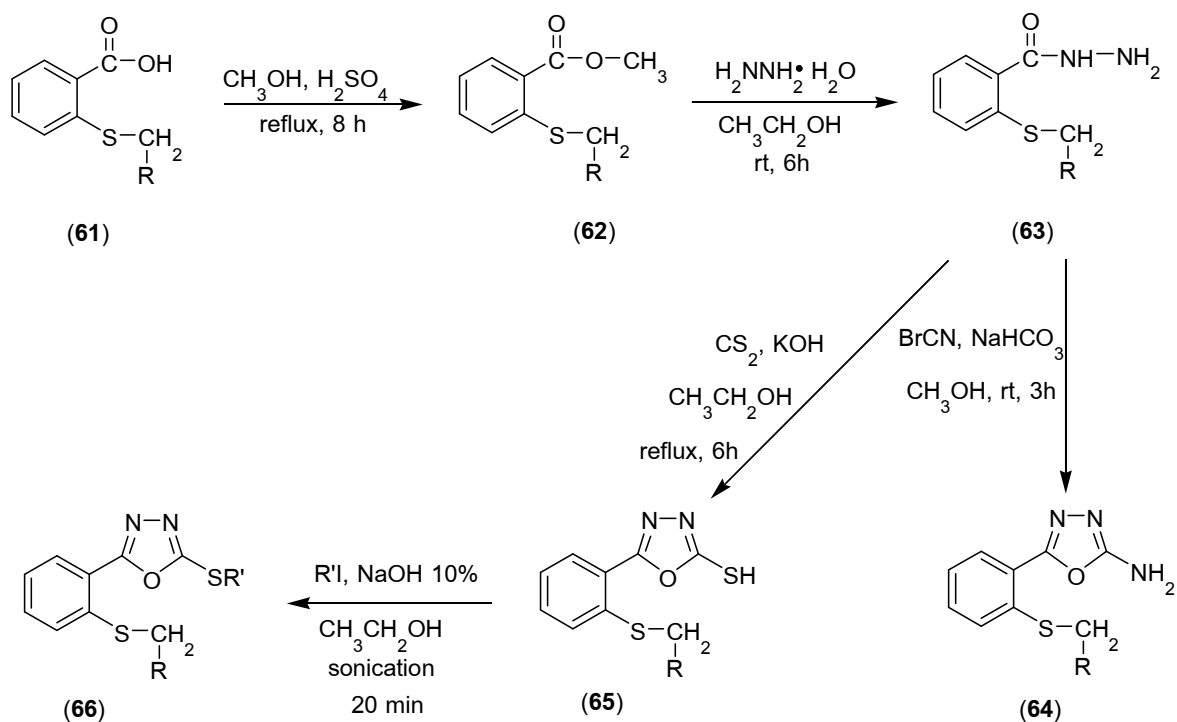
ภาพประกอบ 16 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**56a-k**) โดยใช้ chloramine-T

ดอลแมน และคนอื่นๆ (Dolman; et al. 2006: 9548-9551) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ benzyl(5-benzyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl) amine (**58**) โดยใช้ปฏิกิริยา cyclization ของ semicarbazide (**57a,b**) กับ tosyl chloride และได้ศึกษาปฏิกิริยา one-pot acylation/cyclization โดยทำปฏิกิริยา acylation ของ phenylacetic acid hydrazide (**59**) กับ benzyl isothiocyanate และทำปฏิกิริยา cyclization ต่อกับ tosyl chloride ให้ผลิตภัณฑ์ benzyl(5-benzyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)amine.HCl (**60**) ดังภาพประกอบ 17



ภาพประกอบ 17 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole โดยใช้ tosyl chloride

ซาร์กซิ และคนอื่นๆ (Zarghi; et al. 2005: 3126-3129) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-amino-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**64a-c**) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cyclization ด้วย cyanogen bromide นอกจากนี้ยังทำ oxidative cyclization โดยใช้ carbon disulfide ให้ผลิตภัณฑ์ 5-(2-benzylthiophenyl)-2-mercapto-1,3,4-oxadiazole (**65**) และทำปฏิกิริยา alkylation ต่อให้ผลิตภัณฑ์ (**66a-c**) ดังภาพประกอบ 18



(66a) R = phenyl R' = methyl

(66b) R = *p*-fluorophenyl R' = ethyl

(66c) R = *p*-chlorophenyl R' = benzyl

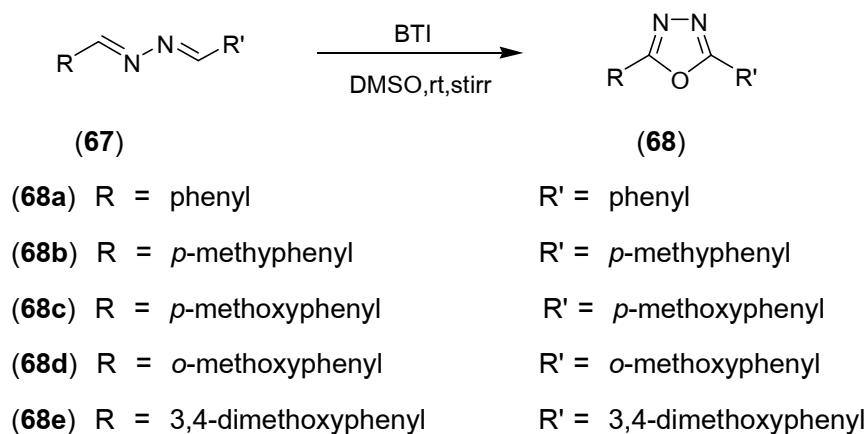
(64a) R = phenyl

(64b) R = *p*-fluorophenyl

(64c) R = *p*-chlorophenyl

ภาพประกอบ 18 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole โดยใช้ cyanogen bromide และ carbon disulfide

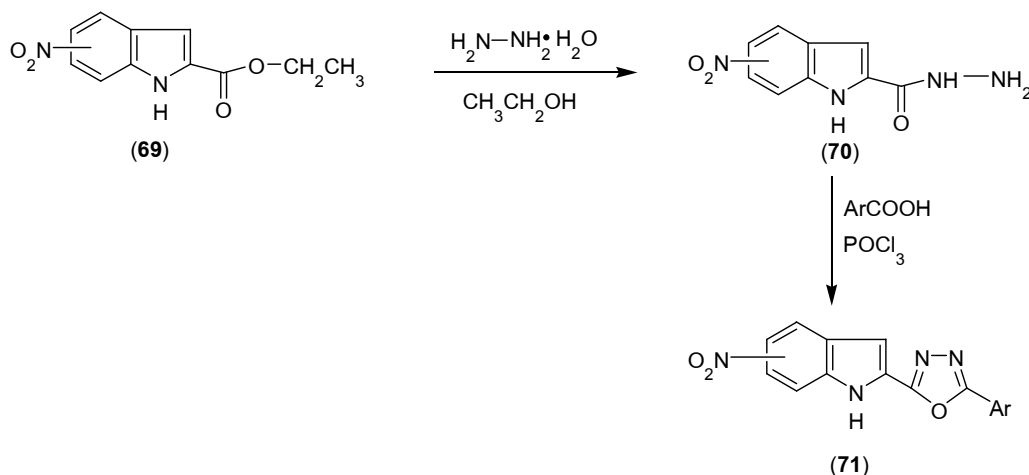
แซนก์ และคนอื่นๆ (Shang; et al. 2005: 2701-2704) ได้ศึกษาปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ aldazines (67) โดยใช้ bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (BTI) ได้ผลิตภัณฑ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (68a-k) ดังภาพประกอบ 20



(68f) R = 2-furyl	R' = 2-furyl
(68g) R = <i>p</i> -hydroxyphenyl	R' = <i>p</i> -hydroxyphenyl
(68h) R = 3,4-dimethoxy-6-nitrophenyl	R' = 3,4-dimethoxy-6-nitrophenyl
(68i) R = phenyl	R' = <i>p</i> -methoxyphenyl
(68j) R = <i>p</i> -methoxyphenyl	R' = <i>p</i> -methoxyphenyl
(68k) R = <i>p</i> -methyphenyl	R' = 2-furyl

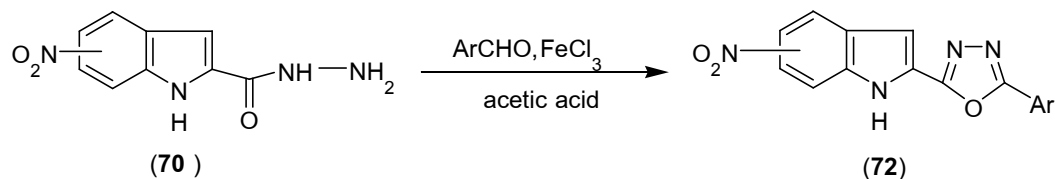
ภาพประกอบ 19 ปฏิกริยา oxidative cyclization ของ aldazines โดยใช้ bis(trifluoroacetoxy)-iodobenzene

นารายานา และคนอื่นๆ (Narayana; et al. 2005: 4638-4644) ได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์อินโดล ของ 2-(5-aryl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl indole (**71a-l**) โดยเริ่มจาก ethyl-nitroindole-2-carboxylates (**69**) ทำปฏิกริยากับ hydrazine hydrate และนำสาร (**70**) มาทำปฏิกริยากับอนุพันธ์ของ aromatic acid และ cyclization ด้วย phosphorus oxychloride นอกจากนี้ยังนำสาร (**70**) มาทำปฏิกริยากับ aromatic aldehyde และ cyclization ด้วย ferric chloride ดังภาพประกอบ 20



(71a) = 4-nitro Ar = <i>m</i> -methoxyphenyl	(71g) = 5-nitro Ar = 4-pyridyl
(71b) = 4-nitro Ar = 7-nitro-1 <i>H</i> -indol-2-yl	(71h) = 5-nitro Ar = 2-chloro-3-pyridyl
(71c) = 4-nitro Ar = 2-chloro-3-pyridyl	(71i) = 7-nitro Ar = <i>m</i> -methyphenyl
(71d) = 6-nitro Ar = <i>o</i> -chlorophenyl	(71j) = 7-nitro Ar = <i>o</i> -chlorophenyl
(71e) = 6-nitro Ar = 2-(<i>p</i> -fluorophenyl)vinyl	(71k) = 7-nitro Ar = 2-(<i>p</i> -fluorophenyl)vinyl
(71f) = 5-nitro Ar = <i>o</i> -chlorophenyl	(71l) = 7-nitro Ar = quinolin-8-yl

ภาพประกอบ 20 การสังเคราะห์อนุพันธ์อินโดล ของ 2-[5-(aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl] indoles โดยใช้ phosphorus oxychloride และ ferric chloride

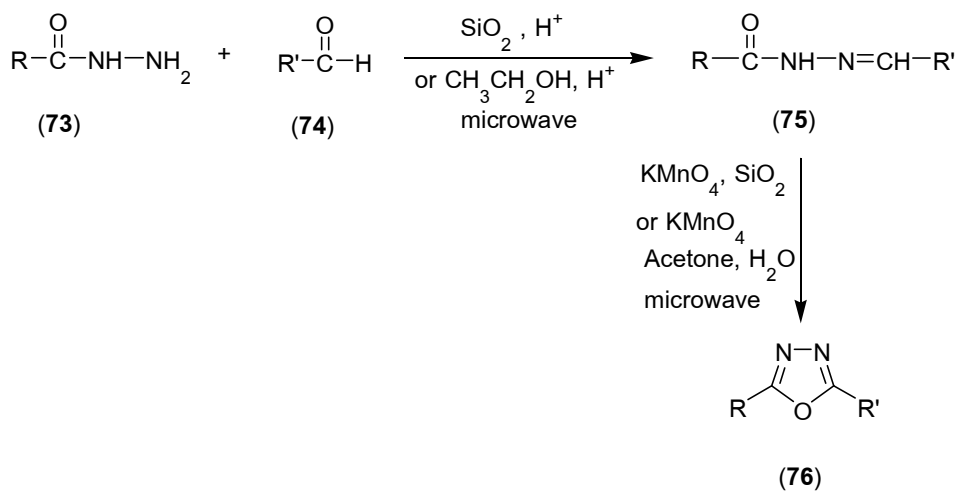


(72a) = 4-nitro Ar = *m*-methoxyphenyl (72c) = 5-nitro Ar = *o*-chlorophenyl

(72b) = 6-nitro Ar = *o*-chlorophenyl (72d) = 7-nitro Ar = quinolin-8-yl

ภาพประกอบ 20 (ต่อ) การสังเคราะห์อนุพันธ์ไนโตร ของ 2-[5-(aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl] indoles โดยใช้ phosphorus oxychloride และ ferric chloride

โรสตามิซาเดท และเฮาไซนิ (Rostamizadeh; & Housaini. 2004: 8753-8756) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (76a-p) โดยใช้อนุพันธ์ hydrazide (73) กับ aldehydes (74) ได้ผลิตภัณฑ์ 1-aryl-2-arylidene hydrazides (75) และทำปฏิกิริยา oxidative cyclization โดยใช้ potassium permanganate, silicon dioxide ในไมโครเวฟ ดังภาพประกอบ 21



(76a) R = phenyl R' = phenyl (76i) R = phenyl R' = *p*-methoxyphenyl

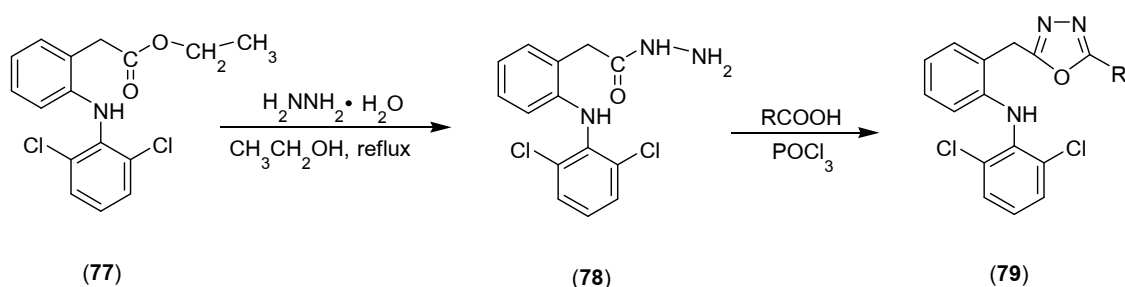
(76b) R = phenyl R' = *p*-nitrophenyl (76j) R = phenyl R' = *p*-cyanophenyl

ภาพประกอบ 21 การสังเคราะห์ 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (76a-p) โดยใช้ potassium permanganate

- (76c) R = phenyl R' = *m*-nitrophenyl (76k) R = phenyl R' = *p*-acetatephenyl
 (76d) R = phenyl R' = *p*-chlorophenyl (76l) R = phenyl R' = *N,N'*-dimethylphenyl
 (76e) R = phenyl R' = *m*-chlorophenyl (76m) R = phenyl R' = methyl
 (76f) R = phenyl R' = *p*-bromophenyl (76n) R = phenyl R' = allyl
 (76g) R = phenyl R' = *p*-iodophenyl (76o) R = methyl R' = phenyl
 (76h) R = phenyl R' = *p*-methylphenyl (76p) R = *p*-chlorophenyl R' = phenyl

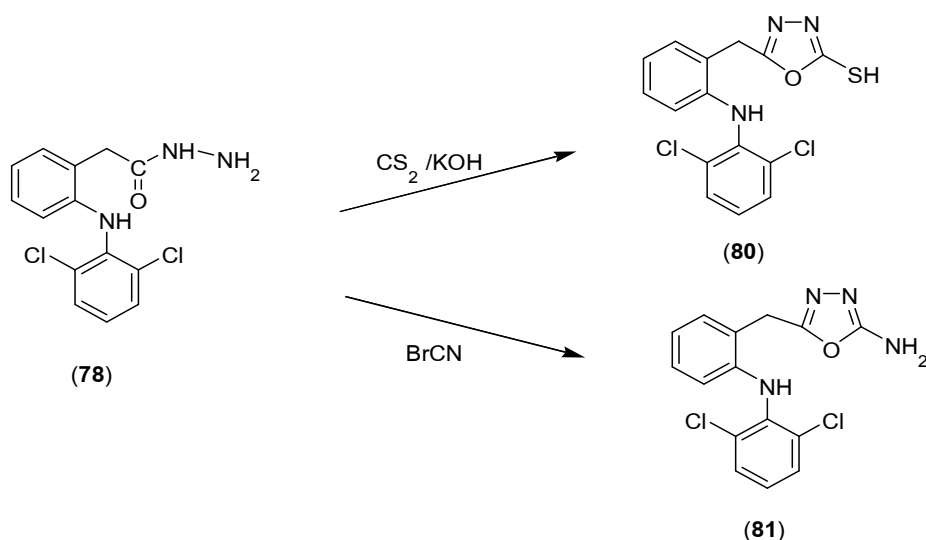
ภาพประกอบ 21 (ต่อ) การสังเคราะห์ 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole (76a-p) โดยใช้ potassium permanganate

เอเมอร์ และซึกา (Amir; & Shikha. 2004: 535-545) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-aryl-1,3,4-oxadiazole (79a-d) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cyclization สารอนุพันธ์ [2-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid hydrazide (78) ด้วย phosphorus oxychloride และได้ศึกษาปฏิกิริยา cyclization โดยใช้ carbon disulphide และ cyanogen bromide ดังภาพประกอบ 22



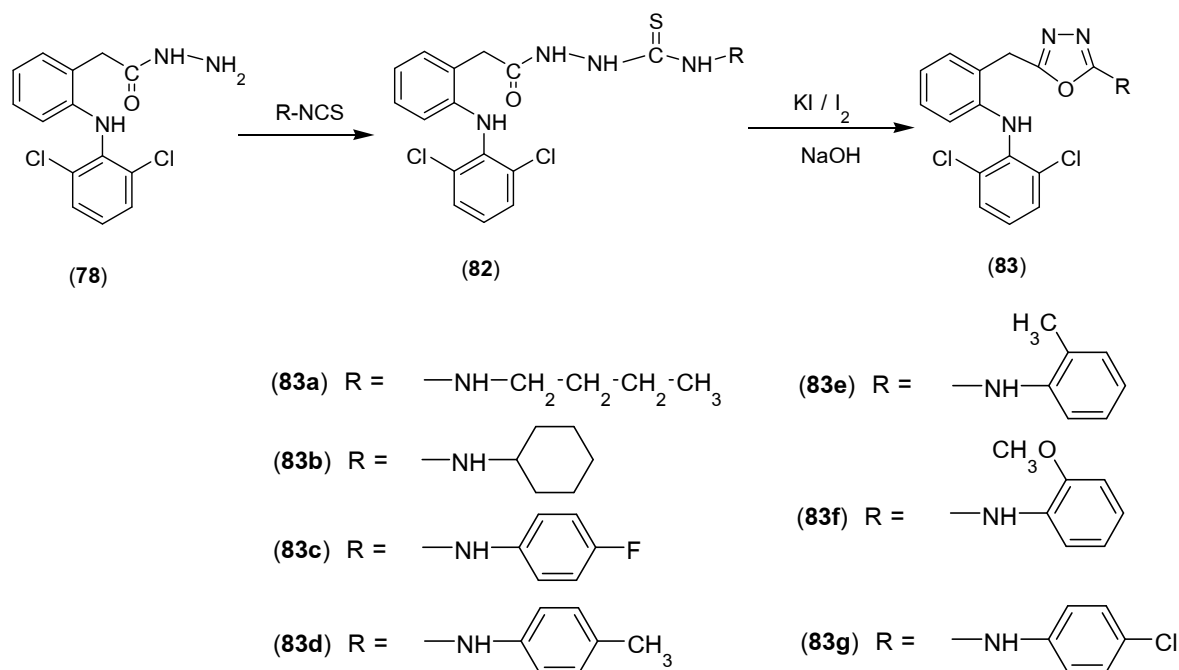
- (79a) R = 2,4-dichlorophenyl (79c) R = 2,4-dichloro-1-methylbenzoyl
 (79b) R = *p*-aminophenyl (79d) R = *p*-chlorophenyl

ภาพประกอบ 22 ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ [2-(2,6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid hydrazide โดยใช้ phosphorus oxychloride, carbon disulphide และ cyanogen bromide



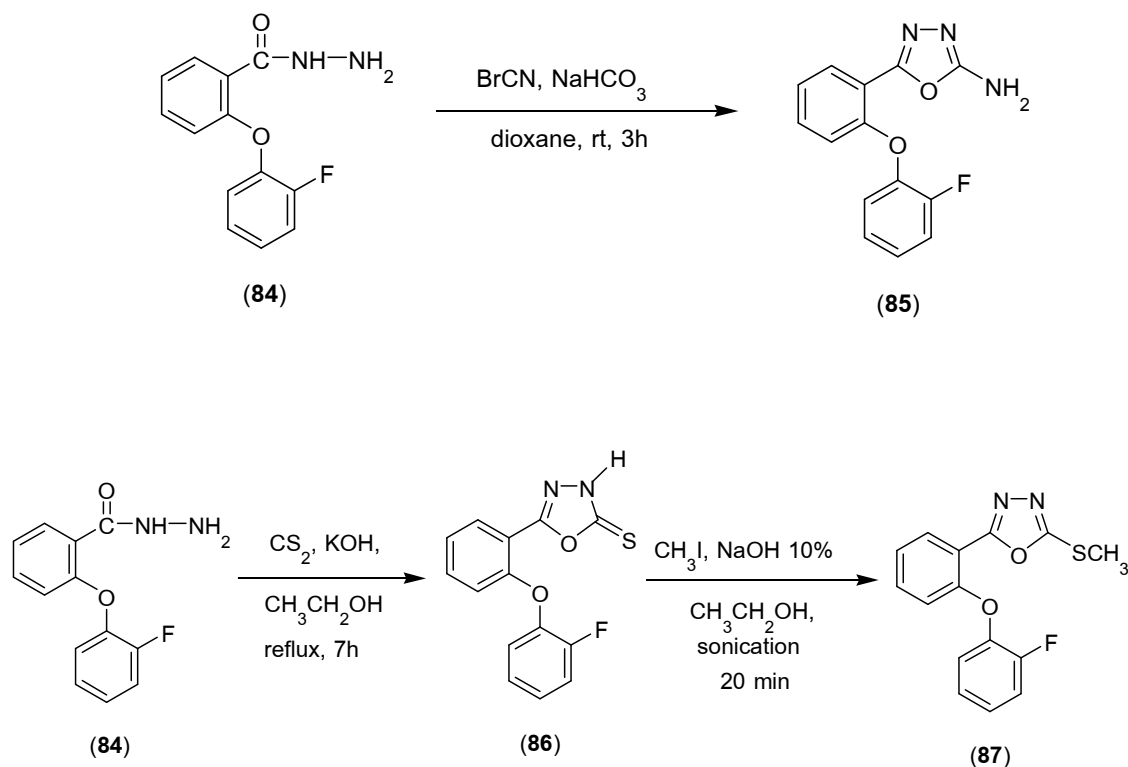
ภาพประกอบ 22 (ต่อ) ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ [2-(2,6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid hydrazide โดยใช้ phosphorus oxychloride, carbon disulphide และ cyanogen bromide

นอกจากนี้เอเมอร์ และชีกา (Amir; & Shikha. 2004: 535-545) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-alkyl/arylamino 1,3,4-oxadiazole (83a-g) โดยใช้อนุพันธ์ hydrazide (78) ทำปฏิกิริยากับ alkyl/aryl isothiocyanate ดังภาพประกอบ 23



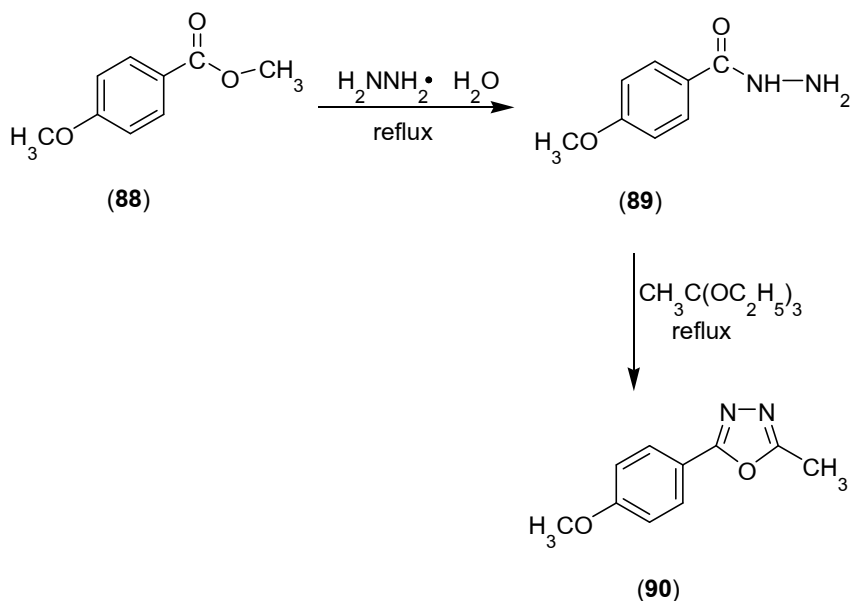
ภาพประกอบ 23 การสังเคราะห์ 5-[2-(2,6-dichloroanilino) benzyl] 2-alkyl/arylamino 1,3,4-oxadiazole (83a-g)

อัลมาสิราต และคนอื่นๆ (Almasirad; et al. 2004:6045-6059) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-amino-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1,3,4-oxadiazole (**85**) โดยปฏิกิริยา cyclization ของอนุพันธ์ hydrazide (**84**) ด้วย cyanogen bromide นอกจากนี้ยังได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-methylthio-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1,3,4-oxadiazole (**87**) โดยปฏิกิริยา cyclization ของอนุพันธ์ hydrazide (**84**) กับ carbon disulphide ดังภาพประกอบ 24



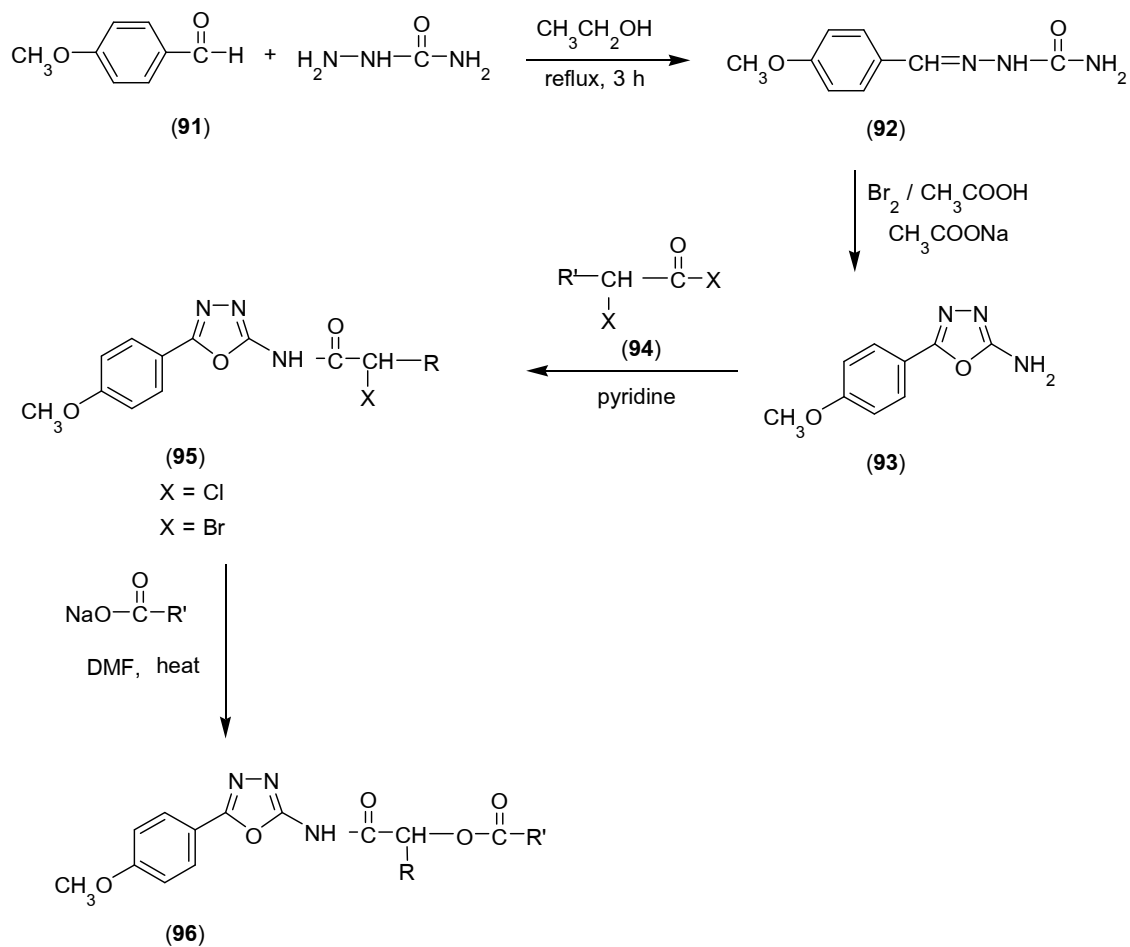
ภาพประกอบ 24 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-methylthio-5-[2-(2-fluorophenoxy) phenyl]-1,3,4-oxadiazole (**87**) โดยใช้ carbon disulphide

แกรบแมน และคนอื่นๆ (Grabmann; et al. 2002: 367-378) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**90**) โดยใช้ triethyl orthoacetate ดังภาพประกอบ 25



ภาพประกอบ 25 การสังเคราะห์ 2-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (90) โดยใช้ triethyl orthoacetate

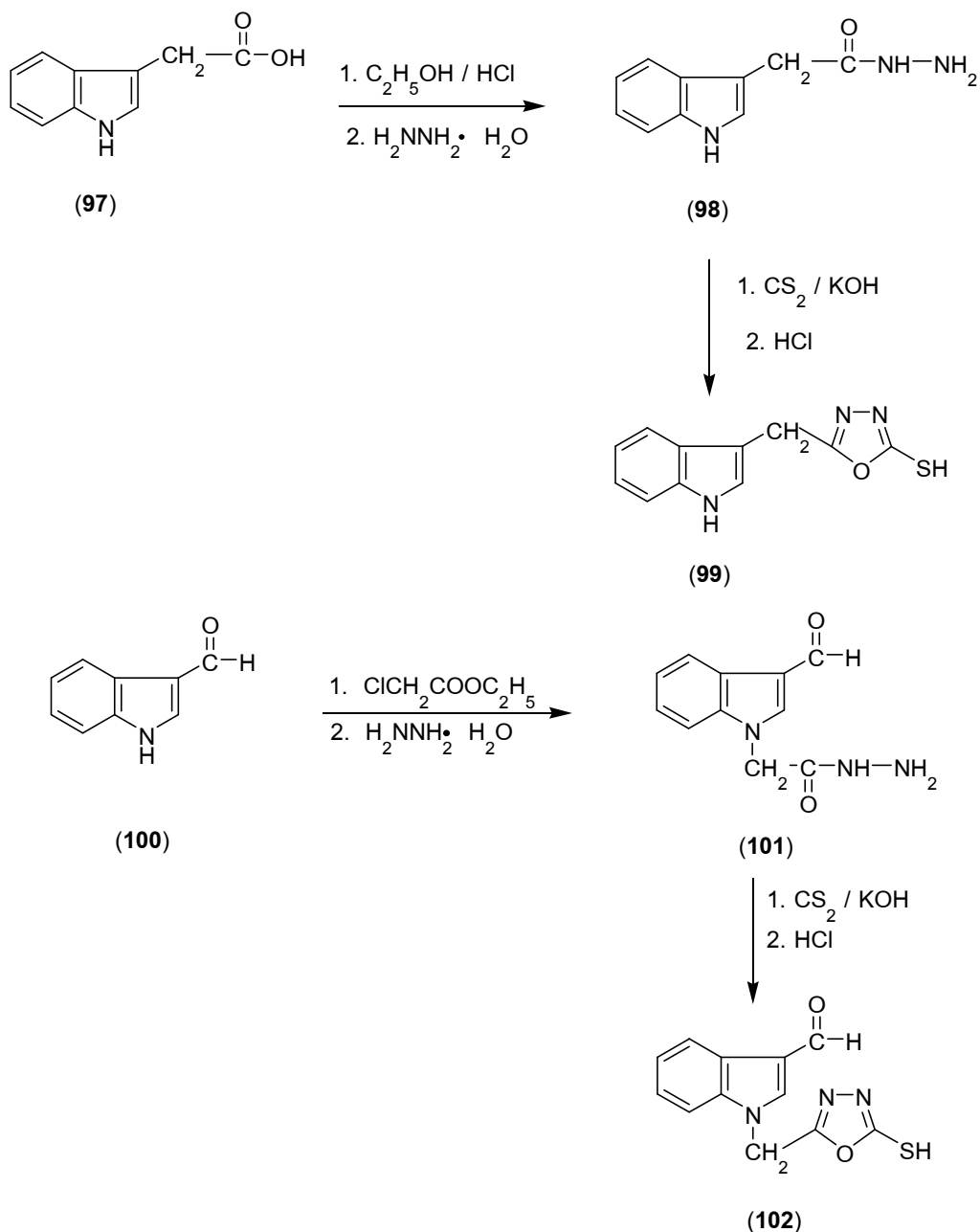
โกคาบาลกันไล เอทีส และโอตุก (Kocabalkanli; Ates; & Ötük. 2001: 975-979) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2[[α -(benzoyloxy)- α -phenylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96a), 2[[α -(4-methoxybenzoyloxy)- α -phenylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96b), 2[[α -(4-methoxybenzoyloxy)- α -phenylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96c), 2[[α -(4-nitrobenzoyloxy)- α -methylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96d), 2[[α -(4-methoxybenzoyloxy)- α -methylacetyl] amino]-5-(4-methoxy phenyl)-1,3,4-oxadiazole (96e), 2[[α -(4-chlorobenzoyloxy)- α -methylacetyl] amino]-5-(4-methoxy phenyl)- 1,3,4-oxadiazole (96f), 2[[α -(4-nitrobenzoyloxy)- α -phenylacetyl] amino]-5-(4-methoxy phenyl)-1,3,4-oxadiazole (96g) โดยเริ่มจาก 4-methoxybenzaldehyde(91) กับ semicarbazide ดังภาพประกอบ 26



- (96a) R = phenyl R' = phenyl (96e) R = methyl R' = *p*-methoxyphenyl
 (96b) R = phenyl R' = *p*-methoxyphenyl (96f) R = methyl R' = *p*-chlorophenyl
 (96c) R = phenyl R' = *p*-methylphenyl (96g) R = phenyl R' = *p*-nitrophenyl
 (96d) R = methyl R' = *p*-nitrophenyl

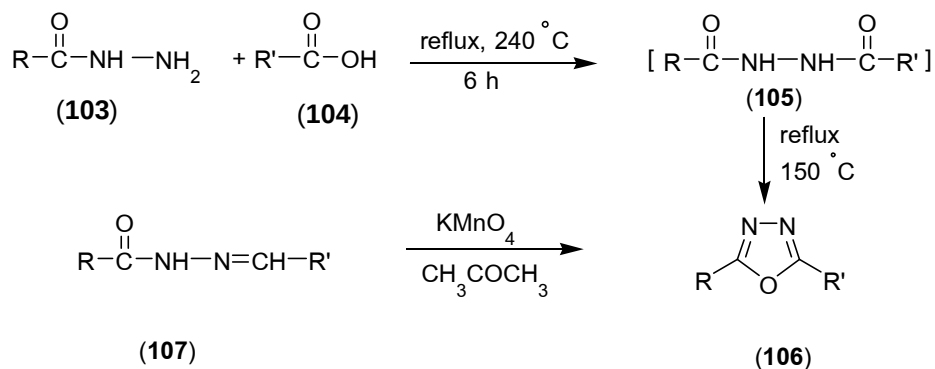
ภาพประกอบ 26 การสังเคราะห์ 2[[α -(4-substituted benzoyloxy)- α -phenylacetyl or methylacetyl]amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (96a-g)

มิสรา และคนอื่นๆ (Misra; et al. 1996: 629-634) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 5-(indol-3-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (99) และ 1-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl methyl) indole-3-carboxaldehyde (102) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cyclization ด้วย carbon disulfide ดังภาพประกอบ 27



ภาพประกอบ 27 ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของสารอนุพันธ์ indole โดยใช้ carbon disulfide

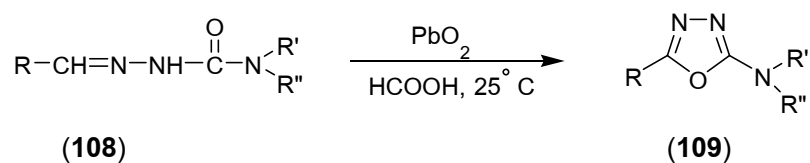
เรดดี และเรดดี (Reddy; & Reddy. 1987: 890-891) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole (**106a-l**) โดยผ่าน aroylhydrazines (**105**) และ 1-aroyle-2-arylidene hydrazine (**107**) ดังภาพประกอบ 28



- (106a) R = phenyl R' = phenyl (106g) R = *p*-chlorophenyl R' = *p*-chlorophenyl
 (106b) R = phenyl R' = *p*-chlorophenyl (106h) R = *p*-nitrophenyl R' = *p*-chlorophenyl
 (106c) R = phenyl R' = *p*-nitrophenyl (106i) R = *p*-methylphenyl R' = *p*-methylphenyl
 (106d) R = phenyl R' = *p*-methylphenyl (106j) R = *p*-methoxyphenyl R' = *p*-methoxyphenyl
 (106e) R = phenyl R' = 3-pyridyl (106k) R = *p*-methylphenyl R' = *p*-chlorophenyl
 (106f) R = phenyl R' = 2-furyl (106l) R = *p*-methoxyphenyl R' = *p*-methylphenyl

ภาพประกอบ 28 ปฏิกริยาการสังเคราะห์ 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole (106a-l) โดยใช้ potassium permanganate

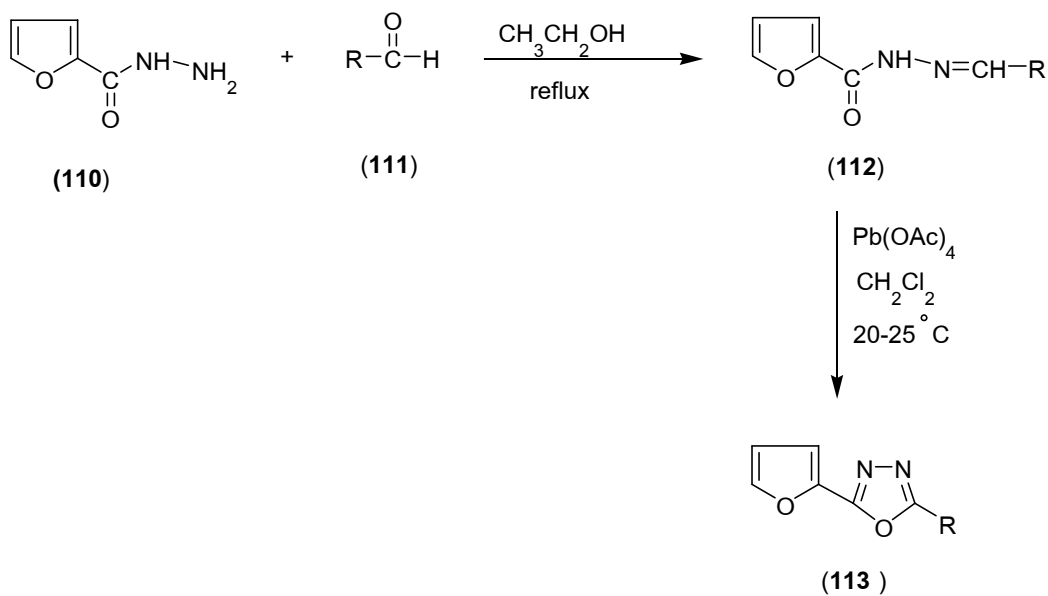
นุกเยน ไมลเซนท และบาร์เบียร์ (Nguyen; Milcent; & Barbier. 1985: 1383-1388) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-amino-1,3,4-oxadiazole (109a-e) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cyclization ของอนุพันธ์ aldehyde semicarbazone (108) ด้วย lead dioxide ดังภาพประกอบ 29



- (109a) R = phenyl R' = hydrogen R'' = methyl
 (109b) R = phenyl R' = methyl R'' = methyl
 (109c) R = phenyl R' = phenyl R'' = phenyl
 (109d) R = *p*-methoxyphenyl R' = methyl R'' = methyl
 (109e) R = *p*-nitrophenyl R' = methyl R'' = methyl

ภาพประกอบ 29 การสังเคราะห์ 2-amino-1,3,4-oxadiazole (114a-e) โดยใช้ lead dioxide

ไซกาชิ และคนอื่นๆ (Saikachi; et al. 1971: 1663-1668) ได้ศึกษาการสังเคราะห์ 2-(2-furyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazole (**113a-g**) โดยทำปฏิกิริยา oxidative cyclization อนุพันธ์ 1-(2-furoyl)-2-arylidene hydrazine (**112**) ด้วย lead tetraacetate ดังภาพประกอบ 30



(**113a**) R = 2-furyl

(**113b**) R = 2-thienyl

(**113c**) R = phenyl

(**113d**) R = 5-methyl-2-furyl

(**113e**) R = 5-bromo-2-furyl

(**113f**) R = *p*-methylphenyl

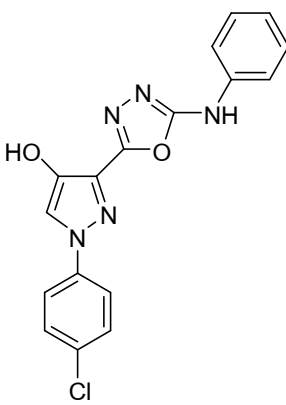
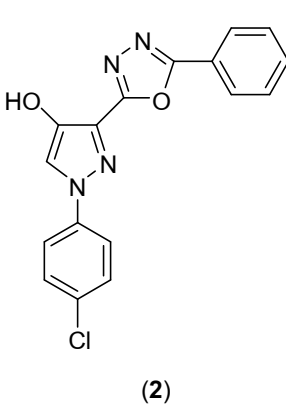
(**113g**) R = *p*-methoxyphenyl

ภาพประกอบ 30 การสังเคราะห์ 2-(2-furyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazole (**113a-g**) ด้วย lead tetraacetate

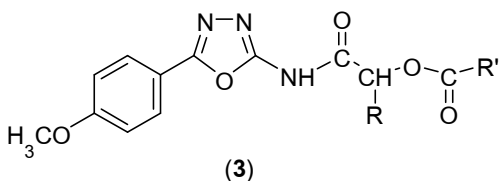
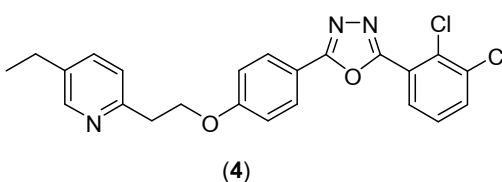
การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole

จากที่ได้กล่าวข้างต้นว่าอนุพันธ์ 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazole มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายและอาจสรุปได้ดังตาราง 1

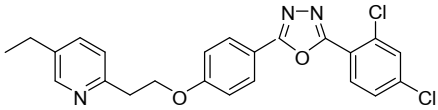
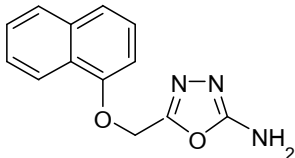
ตาราง 1 ฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (1)	- มีฤทธิ์ต้านเนื้องอก ได้แก่ leukaemia, non-small cell lung cancer,colon cancer, CNS cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer, breast cancer GI_{50} = 18.6 μM - TGI = 40.7 μM LD_{50} = 79.4 μM - มีฤทธิ์ต้านไวรัสตับอักเสบบี	- โรสตอม และคนอื่นๆ (Rostom; et al. 2003: 959-974)
 (2)	- มีฤทธิ์ต้านเนื้องอก ได้แก่ leukaemia, non-small cell lungcancer,colon cancer, CNS cancer,melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer, breast cancer GI_{50} = 0.08 μM - TGI = 15.8 μM LD_{50} = 64.6 μM - มีฤทธิ์ต้านไวรัสตับอักเสบบี	- โรสตอม และคนอื่นๆ (Rostom; et al. 2003: 959-974)

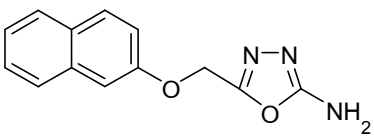
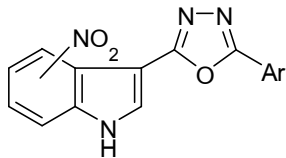
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (3) (3a) R = phenyl R' = phenyl (3b) R = phenyl R' = <i>p</i>-methoxyphenyl (3c) R = phenyl R' = <i>p</i>-methoxyphenyl (3d) R = methyl R' = <i>p</i>-nitrophenyl	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>S. aureus</i> ATCC 6538 (3a) MIC = 78 µg/ml (3b) MIC = 39 µg/ml (3d) MIC = 78 µg/ml <i>S. epidermidis</i> ATCC12228 (3c) MIC = 156 µg/ml	- โกลดามานานไล และคนอื่นๆ (Kocabalkanli; et al. 2001: 975-979)
 (4)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>B. subtilis</i>; MIC = 14 µg/ml <i>E. coli</i>; MIC = 11 µg/ml <i>P. fluorescens</i>; MIC = 10 µg/ml <i>X. campestris</i>; MIC = 8 µg/ml <i>X. oxyzae</i>; MIC = 11 µg/ml - มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>A. niger</i>; MIC = 12 µg/ml <i>A. flavus</i>; MIC = 12 µg/ml <i>F. oxysporum</i>; MIC = 8 µg/ml <i>Trichoderma sp.</i>; MIC = 11 µg/ml <i>F. monaliforme</i>; MIC = 8 µg/ml <i>Penicillium sp.</i>; MIC = 8 µg/ml	- เกานการ์ และคนอื่นๆ (Gaonkar; et al. 2006: 841-846)

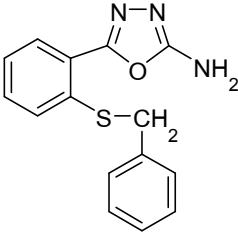
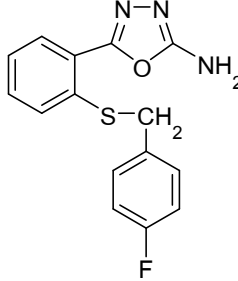
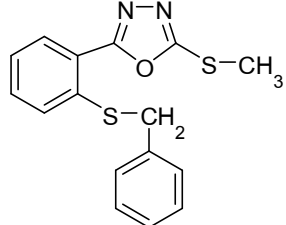
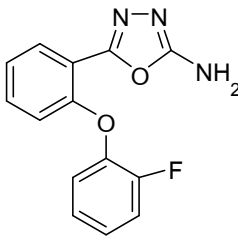
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (5)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>B. subtilis</i>; MIC = 15 µg/ml <i>E. coli</i>; MIC = 12 µg/ml <i>P. fluorescens</i>; MIC = 11 µg/ml <i>X. campestris</i>; MIC = 9 µg/ml <i>X. oryzae</i>; MIC = 11 µg/ml - มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>A. niger</i>; MIC = 13 µg/ml <i>A. flavus</i>; MIC = 12 µg/ml <i>F. oxysporum</i>; MIC = 10 µg/ml <i>Trichoderma sp.</i>; MIC = 11 µg/ml <i>F. moniloforme</i>; MIC = 8 µg/ml <i>Penicillium sp.</i>; MIC = 9 µg/ml	- เกานการ์ และคนอื่นๆ (Gaonkar; et al. 2006: 841-846)
 (6)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและเชื้อรา ชนิด <i>S. aureus</i> ATCC 25922 MIC = 256 µg/ml <i>E. coli</i> ATCC 25922 MIC = 128 µg/ml <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC = 128 µg/ml - มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>C. albicans</i> ATCC 90028 MIC = 64 µg/ml <i>C. krusei</i> ATCC 6258 MIC = 64 µg/ml <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22018 MIC = 64 µg/ml	- สาฮิน และคนอื่นๆ (Sahin; et al. 2002: 539-542)

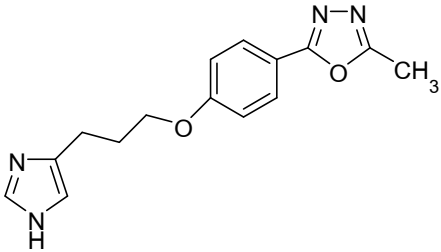
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (7)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>S. aureus</i> ATCC 25922 MIC = 256 µg/ml <i>E. coli</i> ATCC 25922 MIC = 256 µg/ml <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC = 128 µg/ml	- สาฮิน และคนอื่นๆ (Sahin; et al. 2002: 539-542)
	- มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>C. albicans</i> ATCC 90028 MIC = 64 µg/ml <i>C. krusei</i> ATCC 6258 MIC = 32 µg/ml <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22018 MIC = 64 µg/ml	
 (8)	- มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (% inhibition) (8a) = 35 % (8b) = 46.07 % (8c) = 52.5 % (8d) = 46.07 % (8e) = 48.5 % (8f) = 48.5 %	- นารายานา และคนอื่นๆ (Narayana; et al. 2005: 4638-4644)
(8a) 4-nitro Ar = <i>m</i> -methoxyphenyl		
(8b) 4-nitro Ar = 2-chloro-3-pyridyl		
(8c) 6-nitro Ar = <i>o</i> -chlorophenyl		
(8d) 6-nitro Ar = 2-(<i>p</i> -fluorophenyl)vinyl		
(8e) 5-nitro Ar = <i>o</i> -chlorophenyl		
(8f) 7-nitro Ar = 2-(<i>p</i> -fluorophenyl)vinyl		

ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (9a)	- มีฤทธิ์ต้านการชัก ED₅₀ (mg/kg) (9a) PTZ = 89.2 MES = 78.9 (9b) PTZ = 29.1 MES = 43.3	- ซาร์กซิ และคนอื่นๆ (Zarghi; et al. 2005: 3126-3129)
 (9b)		
 (10)	- มีฤทธิ์ต้านการชัก ED₅₀ (mg/kg) PTZ = 93.2 MES = 43.3	- อัลมาสิราด และคนอื่นๆ (Almasirad; et al. 2004: 6057-6059)
 (11)	- มีฤทธิ์ต้านการชัก ED₅₀ (mg/kg) PTZ = 39.21 MES = 9.57	- อัลมาสิราด และคนอื่นๆ (Almasirad; et al. 2004: 6057-6059)

ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (12)	- มีฤทธิ์ต้านการเหนียวน้ำ - histamine H₃-receptor - ED₅₀ (mg/kg) = 0.57	- แกรบแมน และคนอื่นๆ (Grabmann; et al. 2002: 367-378)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์/เครื่องมือและสารเคมี

วัสดุและสารเคมี

1. o-Anisaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
2. 4-Methoxybenzaldehyde (Analytical grade; PS panreacisintesis)
3. Salicylaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
4. 4-Hydroxybenzaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
5. 4-Nitrobenzaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
6. 2-Nitrobenzaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
7. 4-Bromobenzaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
8. 2-Bromobenzaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
9. 1-Methylpyrrole-2-carboxaldehyde (Analytical grade; Fluka)
10. Indole-3-carboxaldehyde (Analytical grade; Acros organic)
11. Ethyl 3-indoleacetate (Analytical grade; Acros organic)
12. Ethyl indole-2-carboxylate (Analytical grade; Acros organic)
13. Methyl salicylate (Analytical grade; Merck)
14. Ethyl picotinate (Analytical grade; Acros organic)
15. Ethyl nicotinate (Analytical grade; Acros organic)
16. 2-Chlorobenzoyl chloride (Analytical grade; Fluka)
17. 4-Chlorobenzoyl chloride (Analytical grade; Fluka)
18. Benzoyl hydrazine (Analytical grade; Acros organic)
19. Anhydrous sodium sulphate (Analytical grade; Univar)
20. Semicarbazide hydrochloride (Analytical grade; Acros organic)
21. Lead tetraacetate (Analytical grade; Acros organic)
22. Sodium acetate (Analytical grade; Carlo erba)
23. Gacial acetic acid (Analytical grade; J.T.baker)
24. Dichloromethane (Analytical grade; BDH)
25. Ethyl acetate (Analytical grade; Carlo erba)
26. Absolute ethanol (Analytical grade; Merck)
27. Diethyl ether (Analytical grade; Carlo Erba)
28. Anhydrous calcium chloride (Analytical grade; Ajax chemical)

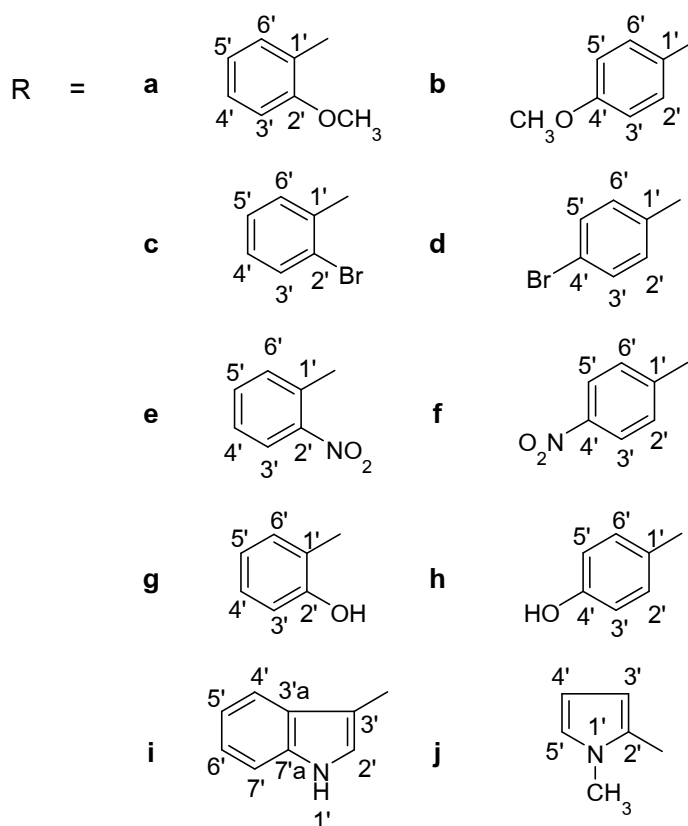
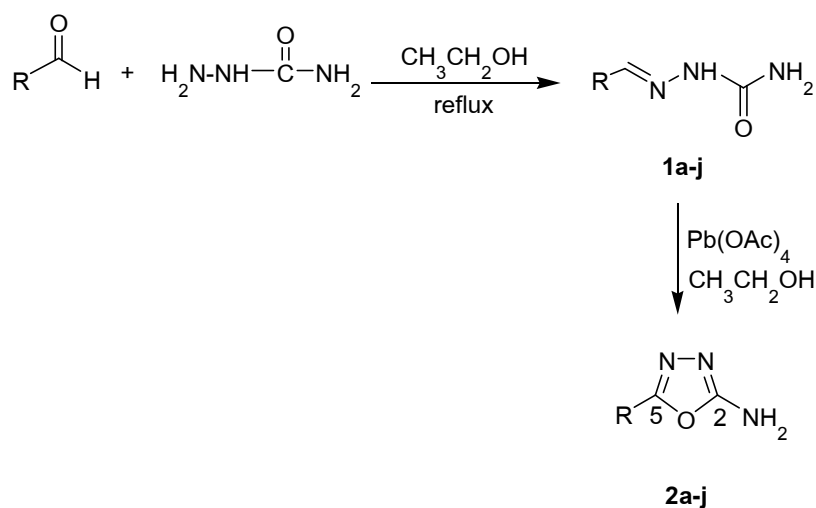
29. Hydrazine hydrate (Analytical grade; Acros organic)
30. Hexane (Analytical grade; J.T.baker)
31. Triethyl orthopropanoate (Analytical grade; Acros organic)
32. Pre-coated TLC aluminium sheets of silica gel 60 GF 254 (Merck)
33. Silica gel สำหรับ column chromatography,
Silica gel (< 0.063 mm, Merck)

อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. หลอดกำเนิดแสงอัลตราไวโอเล็ตที่มีความยาวคลื่น 254 และ 356 nm (spectroline model CM-10)
2. เครื่องหาจุดหลอมเหลว (Griffin)
3. Fourier transform infrared spectrophotometer (Perkin Elmer FT-IR spectrum Bx)
4. Mass spectrometers (Finnigan MAT 90 & Thermofinnigan LCQ Advantage)
5. Nuclear magnetic resonance spectrometer (Bruker Avance 300)
6. Rotary evaporator (Buchi Rotavapor R-114)
7. Ultraviolet visible spectrophotometer (Shimadzu UV-2401)

การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles

1. การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles โดยใช้ปฏิกิริยา oxidative cyclization ของอนุพันธ์ semicarbazones กับ lead tetraacetate ดังสมการ



1.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**)

นำอนุพันธ์ aldehyde 2 mmol ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลมขนาด 50 mL ที่ต่อกับ drying tube ที่บรรจุ anh. CaCl_2 เติม semicarbazide hydrochloride 2 mmol และ sodium acetate 2 mmol คนจนสารละลายหมด และค่อยๆ เติมน้ำจนสารละลายขุ่น เติม ethanol อีก 1 mL นำสารผสมไป reflux และติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ ปล่อยให้เย็นและนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เมื่อเกิดตะกอนกรองตะกอนออก และนำไปตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ตรวจสอบสูตรโครงสร้างด้วย NMR

1.1.1 2'-Methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1a**)

ใช้ *o*-anisaldehyde (272.2 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 2 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีน้ำตาลกรองตะกอนออกและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1a**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (236.8 mg, 68.28 %)

m.p. : 199-200 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

10.26 (s, 1H, NH)

8.17 (s, 1H, H-5)

7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6')

7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5')

7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-3')

6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4')

6.47 (br s, 2H, NH_2)

3.81 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm)

157.51 (C=O), 157.21 (C-2'), 135.17 (C-5), 130.82 (C-4'), 125.98 (C-6'), 123.24 (C-1'), 120.98 (C-5'), 112.00 (C-3'), 56.03 (OCH_3)

1.1.2 4'-Methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1b**)

ใช้ 4-methoxybenzaldehyde (272.2 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีเหลืองอ่อน

กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 4'-methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1b**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (290.7 mg, 75.24 %)

m.p. : 198-199 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.09 (s, 1H, NH)

7.78 (s, 1H, H-5)

7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-2',H-6')

6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-3',H-5')

6.41 (br s, 2H, NH₂)

4.02 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

160.51 (C=O), 157.28 (C-4'), 139.69 (C-5), 128.48 (C-2',C-6'), 127.90 (C-1'), 114.54 (C-3',C-5'), 55.69 (OCH₃)

1.1.3 2'-Bromobenzaldehyde semicarbazone (**1c**)

ใช้ 2-bromobenzaldehyde (277.5 mg, 1.5 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลมขนาด เติม semicarbazide hydrochloride (166.6 mg, 1.5 mmol) และเติม sodium acetate (246.1 mg, 3 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีน้ำตาลกรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-bromobenzaldehyde semicarbazone (**1c**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (295.3 mg, 81.33 %)

m.p. : 224-225 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.53 (s, 1H, NH)

8.19 (br s, 1H, H-5, H-3')

7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6')

7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-5')

7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-4')

6.60 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

156.97 (C=O), 137.92 (C-5), 133.87 (C-1'), 133.34 (C-4'), 131.12 (C-3'), 128.24 (C-6'), 127.82 (C-5'), 123.09 (C-2')

1.1.4 4'-Bromobenzaldehyde semicarbazone (**1d**)

ใช้ 4-bromobenzaldehyde (277.5 mg, 1.5 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลมขนาด เติม semicarbazide hydrochloride (166.6 mg, 1.5 mmol) และเติม sodium acetate (246.1 mg, 3 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองตะกอน และตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 4'-bromobenzaldehyde semicarbazone (**1d**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (329.3 mg, 90.70 %)

m.p. : 224-225 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.30 (s, 1H, NH)

7.79 (s, 1H, H-5)

7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2',H-6')

7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3',H-5')

6.52 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

157.12 (C=O), 138.46 (C-5), 134.59 (C-1'), 131.97 (C-2',C-6'),

128.93 (C-3', C-5'), 122.50 (C-4')

1.1.5 2'-Nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1e**)

ใช้ 2-nitrobenzaldehyde (302.2 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลมขนาด เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีน้ำตาลกรองตะกอน และตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1e**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (277.1 mg, 66.55 %)

m.p. : 222-223 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.64 (s, 1H, NH)

8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6')

8.23 (s, 1H, H-5)

7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3')

7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-5')

7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4')

6.64 (br s, 2H, NH₂)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

156.83 (C=O), 148.23 (C-2'), 134.42 (C-5), 133.64 (C-5'), 130.03 (C-4'), 129.24 (C-1'), 128.37 (C-6'), 124.81 (C-3')

1.1.6 4'-Nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1f**)

ใช้ 4-nitrobenzaldehyde (302.2 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) เติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีน้ำตาลกรองตะกอน และตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 4'-nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1f**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (379.6 mg, 91.18 %)

m.p. : 192-193 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.64 (s, 1H, NH)

8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2',H-6')

8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3',H-5')

7.92 (s, 1H, H-5)

6.71 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

156.91 (C=O), 147.55 (C-4'), 141.84 (C-1'), 137.17 (C-5), 127.84 (C-2',C-6'), 124.25 (C-3',C-5')

1.1.7 2'-Hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1g**)

ใช้ 2-hydroxybenzaldehyde (244.3 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาวกรองตะกอน และตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1g**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (247.5 mg, 68.51%)

m.p. : 219-220 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.17 (s, 1H, NH)

9.97 (br s, 1H, OH)

8.14 (s, 1H, H-5)

7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6')

7.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4')

6.82 (m, 2H, H-3', H-5')

6.39 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

157.03 (C=O), 156.26 (C-2'), 137.97 (C-5), 130.63 (C-4'), 127.14 (C-6'), 121.05 (C-1'), 119.68 (C-5'), 116.40 (C-3')

1.1.8 4'-Hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1h**)

ใช้ 4-hydroxybenzaldehyde (244.3 mg, 2 mmol)) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้องเติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาวกรอง ตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้งได้ผลิตภัณฑ์ 4'-hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1h**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (287.2 mg, 80.15 %)

m.p. : 209-210 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.00 (s, 1H, NH)

9.76 (br s, 1H, OH)

7.72 (s, 1H, H-5)

7.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2',H-6')

6.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-3',H-5')

6.36 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

158.93 (C=O), 157.33 (C-4'), 140.15 (C-5), 128.59 (C-2',C-6'), 126.30 (C-1'), 115.89 (C-3', C-5')

1.1.9 Indol-3'-yl carboxaldehyde semicarbazone (**1i**)

ใช้ indole-3-carboxaldehyde (217.6 mg, 1.5 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (166.6 mg, 1.5 mmol) และเติม sodium acetate (246.1 mg, 3 mmol) คนที่อุณหภูมิห้องเติมน้ำ 2 mL และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีน้ำตาลกรอง

ตะกอน และตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้งได้ผลิตภัณฑ์ indol-3'-yl carboxaldehyde semicarbazone (**1i**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (195.9 mg, 64.58 %)

m.p. : 263-265 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

11.45 (s, 1H, H-1')

9.91 (s, 1H, NH)

8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4')

8.06 (s, 1H, H-5)

7.69 (s, 1H, H-2')

7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7')

7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6')

7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-5')

6.24 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

157.36 (C=O), 137.94 (C-5), 137.43 (C-7'a), 130.25 (C-3'), 129.45 (C-2'), 124.51 (C-3'a), 122.82 (C-6'), 122.25 (C-4'), 120.69 (C-5'), 112.11 (C-7')

1.1.10 1'-Methylpyrrol-2'-carboxaldehyde semicarbazone (**1j**)

ใช้ 1-methylpyrrole-2-carboxaldehyde (218.2 mg, 2 mmol) ละลายด้วย ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม เติม semicarbazide hydrochloride (222.2 mg, 2 mmol) และเติม sodium acetate (328.1 mg, 4 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 ml และเติม ethanol 2 mL นำสารผสมไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีดำ กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 1'-methylpyrrol-2'-carboxaldehyde semicarbazone (**1j**) มีลักษณะเป็นผลึกสีน้ำตาล (236.6 mg, 71.71 %)

m.p. : 191-192 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.89 (s, 1H, NH)

7.79 (s, 1H, H-5)

6.86 (s, 1H, H-5')

6.36 (br s, 1H, H-3')

6.21 (br s, 2H, NH₂)

6.02 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4')

3.77 (s, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

157.23 (C=O), 133.97 (C-5), 127.82 (C-2'), 127.34 (C-5'), 113.45 (C-3'), 108.23 (C-4'), 36.52 (CH_3)

1.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-h**)

นำอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) จำนวน 1 mmol ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม ที่ต่อกับ drying tube ที่บรรจุ anh. CaCl_2 เติม lead tetraacetate 1 mmol ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง และติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ เติมน้ำเย็น 3 mL สังเกตผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ถ้าเกิดตะกอน กรองและตกผลึกด้วย ethanol ถ้าไม่เกิดตะกอนนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้นของ dichloromethane เติม anh. Na_2SO_4 กรอง ระเหยตัวทำละลายออกและทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกหรือเทคนิคโครมาโทกราฟี

1.2.1 2-Amino-5-(2'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2a**)

นำ 2'-methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1a**) (193.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na_2SO_4 กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 60 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(2'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2a**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (91.3 mg, 47.81 %)

m.p. : 163-164 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-6')

7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-5')

7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3')

7.11 (br s, 2H, NH_2)

7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-4')

3.83 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

164.36 (C-5), 157.27 (C-2), 156.42 (C-2'), 132.51 (C-4'), 129.86 (C-6'), 121.07 (C-5'), 114.09 (C-1'), 112.88 (C-3'), 56.27 (OCH_3)

1.2.2 2-Amino-5-(4'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2b**)

นำ 4'-methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1b**) (193.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 ml เกิดตะกอนสีน้ำตาล กรอง และตกผลึกด้วย ethanol กรองผลึกและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(4'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2b**) มีลักษณะเป็นผลึกสีชมพู (134.3 mg, 70.31 %)

m.p. : 140-141 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

12.60 (br s, 2H, NH₂)

7.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-2',H-6')

6.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-3',H-5')

3.84 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

167.68 (C-5), 163.25 (C-2), 145.22 (C-4'), 131.76 (C-2',C-6'), 123.75 (C-1'), 114.24 (C-3',C-5'), 55.89 (OCH₃)

1.2.3 2-Amino-5-(2'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2c**)

นำ 2'-bromobenzaldehyde semicarbazone (**1c**) (241.9 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 5 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 ml นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 30 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(2'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2c**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (50.6 mg, 25.25 %)

m.p. : 78-79 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

12.78 (br s, 2H, NH₂)

7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-3')

7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6')

7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5')

7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-4')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

156.70 (C-5), 154.50 (C-2), 134.76 (C-3'), 133.45 (C-6'), 131.44 (C-4'), 128.69 (C-5'), 125.24 (C-1'), 120.55 (C-2')

1.2.4 2-Amino-5-(4'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2d**)

นำ 4'-bromobenzaldehyde semicarbazone (**1d**) (241.9 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na_2SO_4 กรอง ระเหย ตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 30 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(4'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2d**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (70.6 mg, 29.40 %)

m.p. : 139-140 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3', H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

167.61 (C-5), 154.42 (C-2), 131.70 (C-2', C-6'), 130.06 (C-3', C-5'), 125.47 (C-1'), 117.50 (C-4')

1.2.5 2-Amino-5-(2'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2e**)

นำ 2'-nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1e**) (208.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 5 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na_2SO_4 กรอง ระเหย ตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(2'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2e**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาล (47.6 mg, 23.13 %)

m.p. : 42-43 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6')

7.80 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7.38 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

164.96 (C-5), 154.80 (C-2), 150.20 (C-2'), 135.85 (C-1'), 133.71 (C-5'), 132.42 (C-4'), 130.36 (C-6'), 124.82 (C-3')

1.2.6 2-Amino-5-(4'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2f**)

นำ 4'-nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1f**) (208.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้านกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 3 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL เกิดตะกอนสีน้ำตาล กรองและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำผลึกให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(4'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2f**) มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลืองอ่อน (117.2 mg, 56.89 %)

m.p. : 60-61 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-2',H-6')

7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3',H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

170.50 (C-5), 160.70 (C-2), 147.52 (C-4'), 144.50 (C-1'), 128.98 (C-2',C-6'), 124.02 (C-3',C-5')

1.2.7 2-Amino-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2g**)

นำ 2'-hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1g**) (179.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้านกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 5 ชั่วโมง ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na_2SO_4 กรองระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2g**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (27.3 mg, 15.42 %)

m.p. : 110-111 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-4')

6.91 (m, 2H, H-3',H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

161.70 (C-5), 157.50 (C-2), 147.39 (C-2'), 135.99 (C-4'), 130.72 (C-5'), 124.50 (C-1'), 119.53 (C-6'), 117.51 (C-3')

1.2.8 2-Amino-5-(4'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2h**)

นำ 4'-nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1h**) (179.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) คนที่อุณหภูมิห้อง 4 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 30 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(4'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2h**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (41.5 mg, 23.43 %)

m.p. : 69-70 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

11.60 (br s, 2H, NH₂)

9.91 (s, 1H, OH)

8.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3', H-5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

162.25 (C-5), 161.10 (C-2), 136.63 (C-4'), 132.41 (C-2',C-6'), 119.80 (C-1'), 115.94 (C-3', C-5')

1.2.9 2-Amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2i**)

นำ indol-3'-yl carboxaldehyde semicarbazone (**1i**) (202.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 8 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 6 g) ชะคอลัมน์ด้วย 20 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2i**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (33.0 mg, 16.5 %)

m.p. : 183-184 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.93 (s, 1H, H-1')

8.28 (s, 1H, H-2')

8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4')

7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-7')

7.24 (m, 2H, H-5',H-6')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

162.20 (C-5), 155.10 (C-2), 145.20 (C-7'a), 138.91 (C-2'), 136.80 (C-3'a), 123.94 (C-5'), 122.59 (C-6'), 121.68 (C-4'), 116.64 (C-3'), 112.88 (C-7')

1.2.10 2-Amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2j**)

นำ 1'-methylpyrrol-2'-yl carboxaldehyde semicarbazone (**1j**) (166.1 mg, 1 mmol) ละลายด้วย ethanol 5 mL ในขวดก้นกลม เติม lead tetraacetate (443.3 mg, 1 mmol) ที่ละลายใน glacial acetic acid 1 mL คนที่อุณหภูมิห้อง 9 ชั่วโมง เติมน้ำเย็น 3 mL นำผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาสกัดด้วย dichloromethane (3x20 mL) รวมชั้น dichloromethane เติม anhyd. Na_2SO_4 กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ซะคอลัมน์ด้วย ethyl acetate ได้ผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2j**) ลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลเข้ม (30.4 mg, 18.15 %)

m.p. : 81-82 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-5')

7.24 (br s, 1H, H-3')

6.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4')

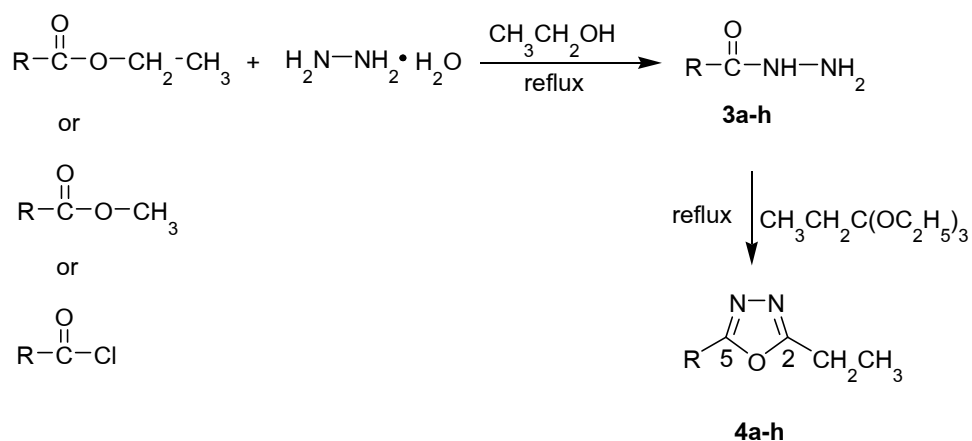
6.22 (br s, 2H, NH_2)

2.71 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

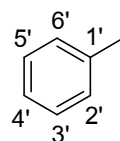
169.23 (C-5), 156.65 (C-2), 147.45 (C-5'), 143.30 (C-2'), 137.29 (C-3'), 128.36 (C-4'), 24.44 (CH_3)

2. การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles โดยใช้ปฏิกิริยา cyclization ของอนุพันธ์ hydrazides ด้วย triethyl orthopropanoate ดังสมการ

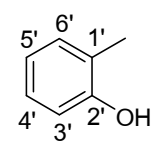


R =

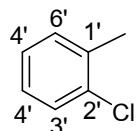
a



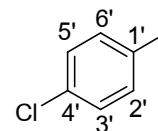
b



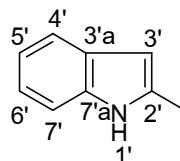
c



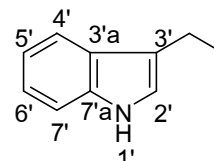
d



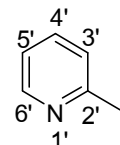
e



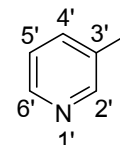
f



g



h



2.1 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**)

นำอนุพันธ์ ester หรืออนุพันธ์ benzoyl chloride 1 mmol ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate 4 mmol นำไป reflux ติดตามปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอน กรองตะกอนออก แล้วนำไปตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ตรวจสอบสูตรโครงสร้างด้วย NMR

2.1.1 2'-Hydroxyphenyl hydrazide (**3b**)

นำ methyl salicylate (308.1 mg, 2 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol ทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-hydroxybenzoyl hydrazide (**3b**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (229.5 mg, 75.42 %)

m.p. : 120-121 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

12.45 (br s, 1H, OH)

10.05 (s, 1H, NH)

7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6')

7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5')

6.87 (m, 2H, H-3', H-4')

4.65 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.33 (C=O), 160.00 (C-2'), 133.85 (C-4'), 127.56 (C-6'), 119.10 (C-5'), 117.74 (C-3'), 114.86 (C-1')

2.1.2 2'-Chlorophenyl hydrazide (**3c**)

นำ 2-chlorobenzoyl chloride (0.3 mL, 2 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป reflux 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol ทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 2'-chlorophenyl hydrazide (**3c**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (290.4 mg, 85.12 %)

m.p. : 275-276 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.56 (s, 1H, NH)

7.45 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

165.84 (C=O), 147.56 (C-6'), 131.99 (C-4'), 130.36 (C-2'), 129.88 (C-3'), 127.61 (C-5'), 123.20 (C-1')

2.1.3 4'-Chlorophenyl hydrazide (**3d**)

นำ 4-chlorobenzoyl chloride (0.3 mL, 2 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป 3 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองผลึกและตกผลึกด้วย ethanol ทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ 4'-chlorophenyl hydrazide (**3d**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (314.9 mg, 92.32 %)

m.p. : 257-258 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.67 (s, 1H, NH)

7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2',H-6')

7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3',H-5')

4.65 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

165.35 (C=O), 137.25 (C-4'), 131.64 (C-1'), 129.85 (C-2',C-6'), 129.16 (C-3',C-5')

2.1.4 Indol-2'-yl hydrazide (**3e**)

นำ ethyl indole-2-carboxylate (378.4 mg, 2 mmol)) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดก้นกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำผลึกให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ indol-2'-yl hydrazide (**3e**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (230.2 mg, 65.70 %)

m.p. : 125-126 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

11.56 (s, 1H, H-1')

9.79 (s, 1H, NH)

7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4')

7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7')

7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

7.05 (s, 1H, H-3')

7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

4.49 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

161.69 (C=O), 136.74 (C-2'), 130.78 (C-7'a), 127.52 (C-3'a), 123.70 (C-6'), 121.87 (C-4'), 120.26 (C-5'), 112.71 (C-7'), 102.47 (C-3')

2.1.5 Indol-3'-yl methyl hydrazide (**3f**)

นำ ethyl 3-indoleacetate (304.6 mg, 1.5 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดกันกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.2 mL, 6 mmol) นำไป 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีเหลือง กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ indol-3'-yl methyl hydrazide (**3f**) มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลือง (197.1 mg, 69.45 %)

m.p. : 129-130 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.86 (s, 1H, H-1')

9.17 (s, 1H, NH)

7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-4')

7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7')

7.17 (s, 1H, H-2')

7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-6')

6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5')

4.19 (br s, 2H, NH₂)

3.44 (s, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

170.77 (C=O), 136.48 (C-7'a), 127.59 (C-3'a), 124.17 (C-2'), 121.56 (C-6'), 119.17 (C-4'), 118.75 (C-5'), 111.73 (C-7'), 109.09 (C-3'), 31.13 (CH₂)

2.1.6 Pyridin-2'-yl hydrazide (**3g**)

นำ ethyl-2-picotinate (302.3 mg, 2 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ในขวดกันกลม ค่อยๆ เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาว กรองตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรองและทำให้แห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ pyridin-2'-yl hydrazide (**3g**) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (246.1 mg, 89.71 %)

m.p. : 83-84 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.87 (bs, 1H, NH)

8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3')

7.96 (m, 2H, H-4', H-6')

7.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-5')

4.56 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

164.71 (C=O), 148.99 (C-2'), 148.38 (C-6'), 137.35 (C-4'), 126.49 (C-3'), 122.22 (C-5')

2.1.7 Pyridin-3'-yl hydrazide (**3h**)

นำ ethyl nicotinate (302.3 mg, 2 mmol) ละลายใน ethanol 10 mL ค่อยๆ ในขวดก้นกลม เติม hydrazine hydrate (0.3 mL, 8 mmol) นำไป reflux 3 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่ อุณหภูมิห้อง นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง เกิดตะกอนสีขาวกรอง ตะกอนและตกผลึกด้วย ethanol กรอง และทำให้แห้งได้ผลิตภัณฑ์ pyridin-3'-yl hydrazide (**3h**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (259.3 mg, 94.52 %)

m.p.: 139-141 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.96 (s, 1H, NH)

8.96 (s, 1H, H-2')

8.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-6')

8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4')

7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5')

4.58 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

164.81 (C=O), 152.22 (C-2'), 148.51 (C-6'), 135.15 (C-4'), 129.34 (C-3'), 123.97 (C-5')

2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**)

นำอนุพันธ์ hydrazides จำนวน 1 mmol ในขวดก้นกลม เติม triethyl orthopropanoate 5.5 mmol และนำไป reflux ติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC เมื่อปฏิกิริยาเกิดขึ้นสมบูรณ์ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL สังเกตผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ถ้าเกิดตะกอน กรองและตกผลึกด้วย ethanol ถ้าไม่เกิดตะกอน นำมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้น diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออกและทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยการตกผลึกหรือเทคนิคโครมาโทกราฟี

2.2.1 2-Ethyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (**4a**)

นำ benzoyl hydrazine (**3a**) (136.2 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 6 g) ะคอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (**4a**) มีลักษณะเป็นของเหลวใส (60.5 mg, 54.76 %)

b.p. : 265-267 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-2',H-6')

7.58 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂)

1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.23 (C-5), 164.31 (C-2), 132.23 (C-4'), 129.86 (C-2',C-6'), 126.83 (C-3',C-5'), 124.05 (C-1'), 18.87 (CH₂), 10.90 (CH₃)

2.2.2 2-Ethyl-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4b**)

นำ 2'-hydroxyphenyl hydrazide (**3b**) (152.1 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ะ

คอลัมน์ด้วย 50 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4b**) มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาล (55.8 mg, 29.36 %)

b.p. : 259-260 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

10.06 (br, 1H, OH)

7.66 (dd, J = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6')

7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3')

6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-4')

2.92 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

166.50 (C-5), 164.33 (C-2), 157.41 (C-2'), 132.97 (C-3'), 126.40 (C-6'), 120.09 (C-4'), 117.37 (C-5'), 108.18 (C-1'), 18.98 (CH₂), 10.67 (CH₃)

2.2.3 2-Ethyl-5-(2'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4c**)

นำ 2'-chlorophenyl hydrazide (**3c**) (170.5 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 6 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลาย ออก ทำผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ะคอลัมน์ด้วย 50 % ethyl acetate : hexane ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(2'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4c**) มีลักษณะเป็นของเหลวใส (136.0 mg, 65.22 %)

b.p. : 271-273 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6')

7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3')

7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5')

7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-4')

2.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂)

1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.72 (C-5), 162.49 (C-2), 133.56 (C-5'), 132.17 (C-2'), 131.67 (C-4'), 131.49 (C-3'), 128.32 (C-6'), 123.22 (C-1'), 18.81 (CH₂), 10.86 (CH₃)

2.2.4 2-Ethyl-5-(4'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4d**)

นำ 4'-chlorophenyl hydrazide (**3d**) (170.5 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิมตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 40% ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(4'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4d**) มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (140.3 mg, 67.32 %)

b.p. : 284-286 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3', H-5')

4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂)

1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

164.67 (C-5), 163.67 (C-2), 136.60 (C-4'), 130.07 (C-2', C-6'), 128.61 (C-3', C-5'), 122.80 (C-1'), 15.99 (CH₂), 10.15 (CH₃)

2.2.5 2-Ethyl-5-(indol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4e**)

นำ indol-2'-yl hydrazide (**3e**) (175.1 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 5 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิมตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(indol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4e**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีส้ม (108.2 mg, 47.65 %)

m.p. : 265-266 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

12.19 (s, 1H, H-1')

7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4')

7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7')

7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6')

7.14 (s, 1H, H-3')

7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5')

2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂)

1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

167.59 (C-5), 159.69 (C-2), 138.11 (C-7'a), 127.72 (C-3'a), 124.51 (C-6'), 121.85 (C-4'), 121.75 (C-2'), 120.73 (C-5'), 112.68 (C-7'), 104.88 (C-3'), 18.90 (CH₂), 10.80 (CH₃)

2.2.6 2-Ethyl-5-(indol-3'-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole (**4f**)

นำ indol-3'-yl methyl hydrazide hydrazide (**3f**) (189.1 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 6 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลายออก ทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะคอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(indol-3'-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole (**4f**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีส้ม (123.2 mg, 54.23 %)

m.p. : 75-76 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

11.05 (s, 1H, H-1')

7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4')

7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7')

7.32 (s, 1H, H-2')

7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

4.29 (s, 2H, CH₂)

2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

167.98 (C-2) 166.09 (C-5), 136.65 (C-7'a), 127.11 (C-3'a), 124.50 (C-2'), 121.75 (C-6'), 119.17 (C-4'), 118.67 (C-5'), 112.02 (C-7'), 107.49 (C-3'), 21.83 (CH₂), 18.68 (CH₂) 10.86 (CH₃)

2.2.7 2-Ethyl-5-(pyridin-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4g**)

นำ pyridin-2'-yl hydrazide (**3g**) (137.1 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.1 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 6 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลาย ออก ทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 8 g) ชะ คอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(pyridin-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4g**) มีลักษณะเป็นของเหลวใส (60.3 mg, 34.45 %)

b.p. : 257-259 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

8.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-6')

8.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-3')

8.05 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-5')

7.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-4')

2.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

169.07 (C-5), 163.94 (C-2), 150.66 (C-6'), 143.37 (C-2'), 138.33 (C-4'), 126.70 (C-3'), 123.20 (C-5'), 18.91 (CH₂), 10.86 (CH₃)

2.2.8 2-Ethyl-5-(pyridin-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4h**)

นำ pyridin-3'-yl hydrazide (**3h**) (137.1 mg, 1 mmol) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate (1.2 mL, 5.5 mmol) โดยนำไป reflux 6 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 mL และเติมสารละลายอิ่มตัวของ potassium carbonate จำนวน 2 mL นำสารผสมมาสกัดด้วย diethyl ether (3x20 mL) รวมชั้นของ diethyl ether เติม anh. Na₂SO₄ กรอง ระเหยตัวทำละลาย ออก ทำสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel < 0.063 mm, 6 g) ชะ คอลัมน์ด้วย 40 % ethyl acetate : hexane ได้ผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-(pyridin-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4h**) มีลักษณะเป็นของเหลวใส (72.1 mg, 41.22 %)

b.p. : 262-264 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.13 (s, 1H, H-2'),

8.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-6')

8.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-4')

7.62 (dd, *J* = 6.4 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5')

2.96 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂)

1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.74 (C-5), 162.53 (C-2), 152.73 (C-6'), 147.46 (C-2'), 134.47 (C-4'), 124.81 (C-5'), 120.53 (C-3'), 18.87 (CH₂), 10.81 (CH₃)

การศึกษาสมบัติทางกายภาพและสูตรโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์

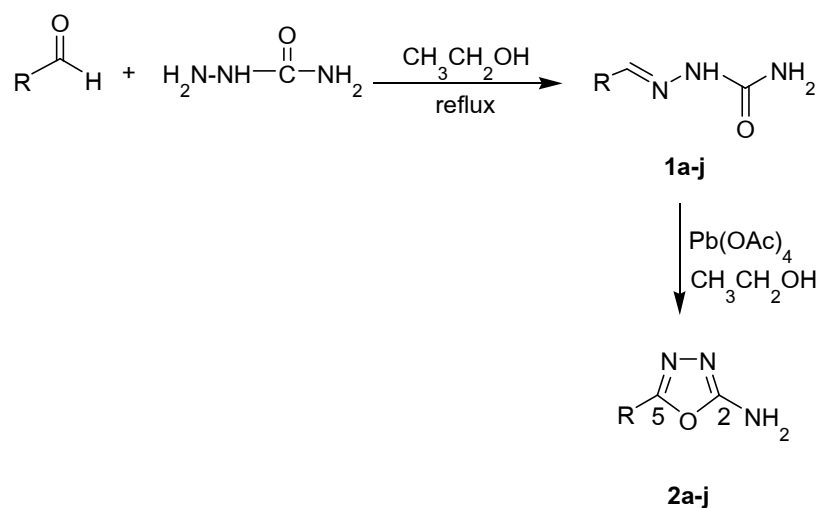
นำสารที่สังเคราะห์ได้ มาหาจุดเดือดหรือจุดหลอมเหลว และศึกษาสูตรโครงสร้างโดยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีได้แก่ ultraviolet visible spectroscopy(UV), infrared spectroscopy(IR), nuclear magnetic resonance spectroscopy(NMR) และ mass spectrometry(MS)

บทที่ 4

ผลการทดลอง

การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles

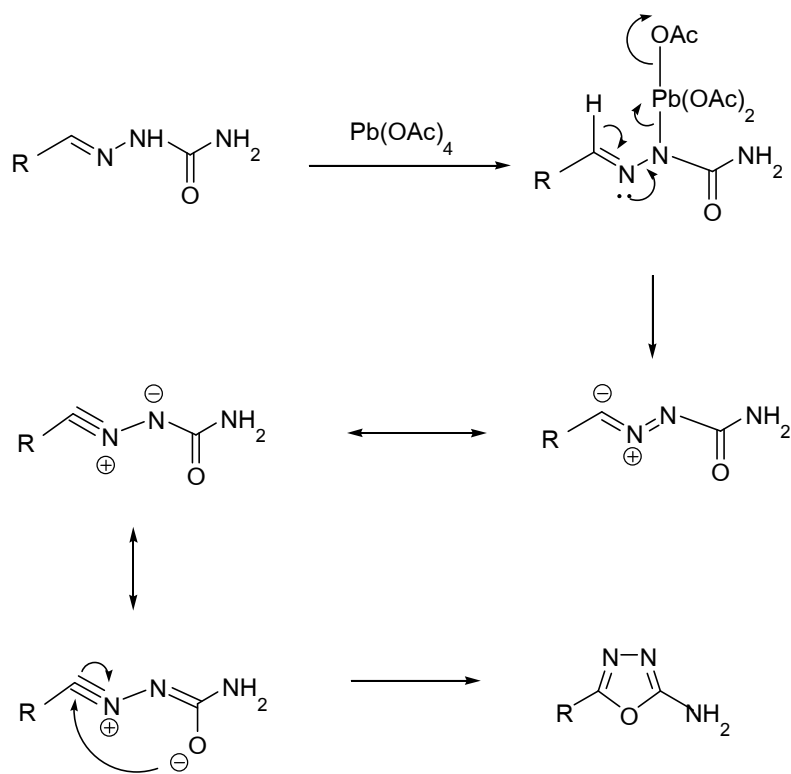
1. การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) เริ่มจากการเตรียมอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) จากปฏิกิริยาระหว่าง aldehyde ที่มีหมู่แทนที่ต่างๆ กับ semicarbazide และตามด้วยปฏิกิริยา oxidative cyclization โดยใช้ lead tetraacetate ดังภาพประกอบ 32



R =	a 2'-methoxyphenyl	b 4'-methoxyphenyl
	c 2'-bromophenyl	d 4'-bromophenyl
	e 2'-nitrophenyl	f 4'-nitrophenyl
	g 2'-hydroxyphenyl	h 4'-hydroxyphenyl
	i indol-3'-yl	j 1'-methylpyrrol-2'-yl

ภาพประกอบ 31 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles

กลไกการเกิดปฏิกิริยา oxidative cyclization ของ semicarbazones โดยใช้ lead tetraacetate ดังภาพประกอบ 32



ภาพประกอบ 32 กลไกปฏิกิริยา oxidative cyclization ของอนุพันธ์ semicarbazones

ข้อมูลทางสเปกโทรสโคปีของสารที่สังเคราะห์ได้

1. อนุพันธ์ semicarbazones (1a-j)

1.1 2'-Methoxybenzaldehyde semicarbazone (1a)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (236.8 mg, 68.28 %)

m.p. 199-200 °C

R_f 0.30 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 211 (3.95), 277 (3.95), 314 (3.90)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3463, 3181, 1690, 1610, 1580, 1507, 735

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.26 (s, 1H, NH)

8.17 (s, 1H, H-5)

7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6')

7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5')

7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-3')

6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4')

6.47 (br s, 2H, NH_2)

3.81 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

157.51 (C=O), 157.21 (C-2'), 135.17 (C-5), 130.82 (C-4'), 125.98 (C-6'), 123.24 (C-1'), 120.98 (C-5'), 112.00 (C-3'), 56.03 (OCH_3)

1.2 4'-Methoxybenzaldehyde semicarbazone (**1b**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (290.7 mg, 75.24 %)

m.p. 198-199 °C

R_f 0.25 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 218 (3.85), 286 (4.07), 310 (3.85)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3444, 3123, 1690, 1642, 1590, 1438, 765

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.09 (s, 1H, NH)

7.78 (s, 1H, H-5)

7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2',H-6')

6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3',H-5')

6.41 (br s, 2H, NH_2)

4.02 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

160.51 (C=O), 157.28 (C-4'), 139.69 (C-5), 128.48 (C-2',C-6'), 127.90 (C-1'), 114.54 (C-3',C-5'), 55.69 (OCH_3)

1.3 2'-Bromobenzaldehyde semicarbazone (**1c**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (295.3 mg, 81.33 %)

m.p. 224-225 °C

R_f 0.27 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 210 (4.20), 220 (4.24), 280 (4.39)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3458, 3250, 1729, 1649, 1590, 1036, 755

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.53 (s, 1H, NH)

8.19 (br s, 1H, H-5, H-3')

7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6')

7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-5')

7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-4')

6.60 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

156.97 (C=O), 137.92 (C-5), 133.87 (C-1'), 133.34 (C-4'), 131.12 (C-3'), 128.24 (C-6'), 127.82 (C-5'), 123.09 (C-2')

1.4 4'-Bromobenzaldehyde semicarbazone (**1d**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (329.3 mg, 90.70 %)

m.p. 224-225 °C

R_f 0.30 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 220 (4.47), 280 (4.60)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3416, 3210, 1710, 1651, 1593, 1099, 755

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.30 (s, 1H, NH)

7.79 (s, 1H, H-5)

7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2',H-6')

7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3',H-5')

6.52 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

157.12 (C=O), 138.46 (C-5), 134.59 (C-1'), 131.97 (C-2',C-6'), 128.93 (C-3', C-5'), 122.50 (C-4')

1.5 2'-Nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1e**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (277.1 mg, 66.55 %)

m.p. 222-223 °C

R_f 0.33 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 210 (4.20), 220 (4.24), 280 (4.39)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3465, 3190, 1726, 1670, 1597, 1521, 1469, 740

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.64 (s, 1H, NH)

8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6')

8.23 (s, 1H, H-5)

7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3')

7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-5')

7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-4')

6.64 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

156.83 (C=O), 148.23 (C-2'), 134.42 (C-5), 133.64 (C-5'), 130.03 (C-4'), 129.24 (C-1'), 128.37 (C-6'), 124.81 (C-3')

1.6 4'-Nitrobenzaldehyde semicarbazone (**1f**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (379.6 mg, 91.18 %)

m.p. 192-193 °C

R_f 0.30 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 209 (3.86), 229 (2.79), 326 (4.01)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3444, 3102, 1710, 1635, 1524, 1091, 928

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.64 (s, 1H, NH)

8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2',H-6')

8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3',H-5')

7.92 (s, 1H, H-5)

6.71 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

156.91 (C=O), 147.55 (C-4'), 141.84 (C-1'), 137.17 (C-5), 127.84 (C-2',C-6'), 124.25 (C-3',C-5')

1.7 2'-Hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1g**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (245.5 mg, 68.51 %)

m.p. 219-220 °C

 R_f 0.20 (87 % EtOAc : hexane)UV $\lambda_{\max}^{MeOH}$ nm (log ϵ) : 210 (4.34), 270 (4.34), 280 (4.38), 320 (4.14)IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3490, 3250, 3154, 1697, 1620, 1590, 1445, 1266, 760 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.17 (s, 1H, NH)

9.97 (br s, 1H, OH)

8.14 (s, 1H, H-5)

7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6')7.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-4')

6.82 (m, 2H, H-3', H-5')

6.39 (br s, 2H, NH₂) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

157.03 (C=O), 156.26 (C-2'), 137.97 (C-5), 130.63 (C-4'), 127.14

(C-6'), 121.05 (C-1'), 119.68 (C-5'), 116.40 (C-3')

1.8 4'-Hydroxybenzaldehyde semicarbazone (**1h**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (287.2 mg, 80.15 %)

m.p. 209-210 °C

 R_f 0.20 (87 % EtOAc : hexane)UV $\lambda_{\max}^{MeOH}$ nm (log ϵ) : 220 (4.30), 280 (4.47), 300 (4.38)IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3460, 3340, 3172, 1720, 1653, 1590, 1245, 764 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

10.00 (s, 1H, NH)

9.76 (br s, 1H, OH)

7.72 (s, 1H, H-5)

7.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H-2', H-6')6.75 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H-3', H-5')6.36 (br s, 2H, NH₂) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

158.93 (C=O), 157.33 (C-4'), 140.15 (C-5), 128.59 (C-2', C-6'),

126.30 (C-1'), 115.89 (C-3', C-5')

1.9 Indol-3'-yl carboxaldehyde semicarbazone (**1i**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (195.9 mg, 64.58 %)

m.p. 263-265 °C

R_f 0.27 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 222 (4.15), 270 (4.04), 302 (4.18)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3497, 3368, 1690, 1651, 1585, 1416, 750

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

11.45 (s, 1H, H-1')

9.91 (s, 1H, NH)

8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4')

8.06 (s, 1H, H-5)

7.69 (s, 1H, H-2')

7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-7')

7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-6')

7.09 (t, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-5')

6.24 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

157.36 (C=O), 137.94 (C-5), 137.43 (C-7'a), 129.45 (C-2'), 124.51 (C-3'a), 122.82 (C-6'), 122.25 (C-4'), 120.69 (C-5'), 112.11 (C-7')

1.10 1'-Methylpyrrol-2'-carboxaldehyde semicarbazone (**1j**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีน้ำตาล (236.5 mg, 71.71 %)

m.p. 191-192 °C

R_f 0.27 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 210 (4.24), 300 (4.65)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3458, 3290, 1705, 1630, 1590, 1320, 935

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.89 (s, 1H, NH)

7.79 (s, 1H, H-5)

6.86 (s, 1H, H-5')

6.36 (br s, 1H, H-3')

6.21 (br s, 2H, NH₂)

6.02 (t, J = 3.0 Hz, 1H, H-4')

3.77 (s, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

157.23 (C=O), 133.97 (C-5), 127.82 (C-2'), 127.34 (C-5'), 113.45 (C-3'), 108.23 (C-4'), 36.52 (CH_3)

2. อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (2a-h)

2.1 2-Amino-5-(2'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (2a)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (91.3 mg, 47.81 %)

m.p. 163-164 °C

R_f 0.13 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 220 (4.04) , 260 (4.00), 300 (3.54)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 3097, 2835, 1666, 1564, 1257, 752

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-6')

7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-5')

7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3')

7.11 (br s, 2H, NH_2)

7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-4')

3.83 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

164.36 (C-5), 157.27 (C-2), 156.42 (C-2'), 132.51 (C-4'), 129.86 (C-6'), 121.07 (C-5'), 114.09 (C-1'), 112.88 (C-3'), 56.27 (OCH_3)

ESIMS m/z (%) : 192 ($\text{M}^+ + 1$, 100)

2.2 2-Amino-5-(4'-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (2b)

มีลักษณะเป็นผลึกสีชมพู (134.3 mg, 70.31 %)

m.p. 140-141 °C

R_f 0.63 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 240 (4.07), 260 (4.00)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 3180, 2810, 1680, 1605, 1252, 772

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

12.60 (br s, 2H, NH_2)

7.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-2',H-6')

6.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-3',H-5')

3.84 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

167.68 (C-5), 163.25 (C-2), 145.22 (C-4'), 131.76 (C-2',C-6'), 123.75 (C-1'), 114.24 (C-3',C-5'), 55.89 (OCH_3)

ESIMS m/z (%) : 192 ($\text{M}^+ + 1$, 100)

2.3 2-Amino-5-(2'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2c**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (50.6 mg, 25.25 %)

m.p. 78-79 °C

R_f 0.75 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 208 (4.04), 260 (3.13)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3465, 3102, 1769, 1253, 1029, 742

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

12.78 (br s, 2H, NH_2)

7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3')

7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6')

7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5')

7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

156.70 (C-5), 154.50 (C-2), 134.76 (C-3'), 133.45 (C-6'), 131.44 (C-4'), 128.69 (C-5'), 125.24 (C-1'), 120.55 (C-2')

ESIMS m/z (%) : 240 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 242 ($\text{M}^+ + 3$, 98)

2.4 2-Amino-5-(4'-bromophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2d**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (71.2 mg, 29.67 %)

m.p. 139-140 °C

R_f 0.70 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 213 (3.98), 220 (3.95), 235 (4.01)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3468, 3261, 1739, 1586, 1252, 734

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2', H-6')

7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3', H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

167.61 (C-5), 154.42 (C-2), 131.70 (C-2',C-6'), 130.06 (C-3',C-5'), 125.47 (C-1'), 117.50 (C-4')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 241.0737 $[M+1]^+$,
243.2463 $[M+3]^+$ (คำนวณสำหรับ $C_8H_6N_3OBr + H$ 241.0735)

2.5 2-Amino-5-(2'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2e**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาล (47.6 mg, 23.13 %)

m.p. 42-43 °C

R_f 0.65 (87 % EtOAc : hexane)

UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ϵ) : 220 (4.07), 260 (4.04)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3316, 3080, 1785, 1612, 1519, 1447, 1249, 724

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6')

7.80 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

7.38 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

164.96 (C-5), 154.80 (C-2), 150.20 (C-2'), 135.85 (C-1'), 133.71 (C-5'), 132.42 (C-4'), 130.36 (C-6'), 124.82 (C-3')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 207.0856 $[M+1]^+$

(คำนวณสำหรับ $C_8H_6N_4O_3 + H$ 207.1700)

2.6 2-Amino-5-(4'-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2f**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลือง (117.2 mg, 56.89 %)

m.p. 60-61 °C

R_f 0.73 (87 % EtOAc : hexane)

UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ϵ) : 206 (3.64), 266 (3.81)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 3113, 1732, 1602, 1519, 1449, 1236, 740

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3', H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

170.50 (C-5), 160.70 (C-2), 147.52 (C-4'), 144.50 (C-1'), 128.98 (C-2', C-6'), 124.02 (C-3', C-5')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 207.1813 $[M+1]^+$

(คำนวณสำหรับ $C_8H_6N_4O_3 + H$ 207.1700)

2.7 2-Amino-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2g**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (27.3 mg, 15.42 %)

m.p. 110-111 °C

R_f 0.55 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 301 (3.64), 232 (3.78)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3447, 3237, 3130, 1654, 1249, 759

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-4')

6.91 (m, 2H, H-3', H-5')

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

161.70 (C-5), 157.50 (C-2), 147.39 (C-2'), 135.99 (C-4'), 130.72 (C-5'), 124.50 (C-1'), 119.53 (C-6'), 117.51 (C-3')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 178.0337 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₈H₇N₃O₂ + H 178.1719)

2.8 2-Amino-5-(4'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**2h**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน (41.5 mg, 23.43 %)

m.p. 69-70 °C

R_f 0.65 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 224 (3.83), 273 (4.04)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3447, 3216, 3120, 1671, 1242, 759

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

11.60 (br s, 2H, NH₂)

9.91 (s, 1H, OH)

8.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-3', H-5')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

162.25 (C-5), 161.10 (C-2), 136.63 (C-4'), 132.41 (C-2', C-6'), 119.80 (C-1'), 115.94 (C-3', C-5')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 178.1811 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₈H₇N₃O₂ + H 178.1719)

2.9 2-Amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2i**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีส้ม (33.0 mg, 16.50 %)

m.p. 183-184 °C

R_f 0.80 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 210 (3.69), 220 (3.44), 260 (3.39), 300 (3.38)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3447, 3169, 1635, 1243, 1127, 760

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.93 (s, 1H, H-1')

8.28 (s, 1H, H-2')

8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4')

7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-7')

7.24 (m, 2H, H-5', H-6')

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

162.20 (C-5), 155.10 (C-2), 145.20 (C-7'a), 138.91 (C-2'), 136.80

(C-3'a), 123.94 (C-5'), 122.59 (C-6'), 121.68 (C-4'), 116.64 (C-3'), 112.88 (C-7')

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 201.1920 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₁₀H₈N₄O + H 201.2094)

2.10 2-Amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2j**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาล (30.4 mg, 18.15 %)

m.p. 81-82 °C

R_f 0.50 (90 % EtOAc : EtOH)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 216 (3.71), 223 (3.26), 258 (3.33), 270 (3.31)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3407, 2927, 1694, 1230, 1100, 823

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-5')

7.24 (br s, 1H, H-3')

6.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4')

6.22 (br s, 2H, NH₂)

2.71 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

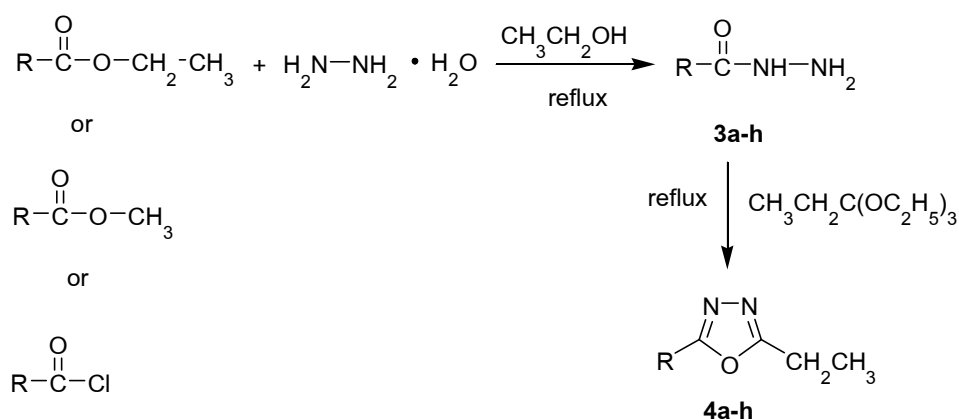
169.23 (C-5), 156.65 (C-2), 147.45 (C-5'), 143.30 (C-2'), 137.29

(C-3'), 128.36 (C-4'), 24.44 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 165.0338 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₇H₈N₄O + H 165.1760)

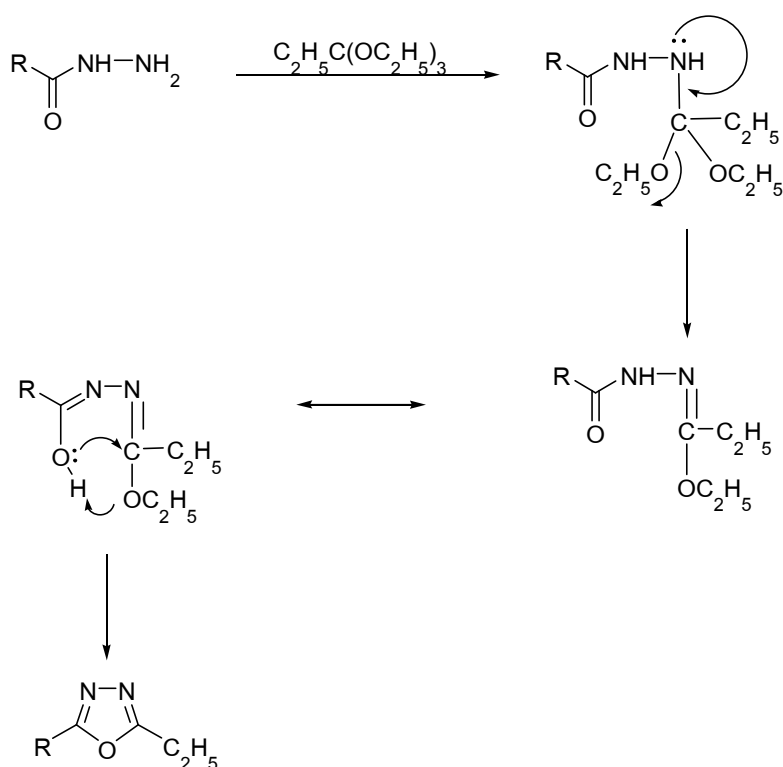
2. การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**) ทำโดยผ่านปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน เริ่มจากการเตรียมอนุพันธ์ hydrazide (**3b-h**) โดยใช้อนุพันธ์ ester หรืออนุพันธ์ benzoyl chloride ทำปฏิกิริยากับ hydrazine hydrate จากนั้นนำอนุพันธ์ hydrazide (**3b-h**) ที่สังเคราะห์ได้มาทำปฏิกิริยา cyclization กับ triethyl orthopropanoate ดังภาพประกอบ 33



R =	a	phenyl	b	2'-hydroxyphenyl
	c	2'-chlorophenyl	d	4'-chlorophenyl
	e	indol-2'-yl	f	indol-3'-yl methyl
	g	pyridin-2'-yl	h	pyridin-3'-yl

ภาพประกอบ 33 การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles

กลไกการเกิดปฏิกิริยา cyclization ของ hydrazides กับ triethyl orthopropanoate



ภาพประกอบ 34 กลไกปฏิกิริยา cyclization ของ hydrazides กับ triethylorthopropanoate

ข้อมูลทางสเปกโทรสโคปีของสารที่สังเคราะห์ได้

1. อนุพันธ์ hydrazides (3b-h)

1.1 2'-Hydroxyphenyl hydrazide (3b)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (229.5 mg, 75.42 %)

m.p. 120-121 °C

R_f 0.52 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 212 (4.17), 240 (4.14), 301 (3.93)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3260, 3150, 1617, 1540, 1354, 758

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

12.45 (br s, 1H, OH)

10.05 (s, 1H, NH)

7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-6')

7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5')

6.87 (m, 2H, H-3', H-4')

4.65 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.33 (C=O), 160.00 (C-2'), 133.85 (C-4'), 127.56 (C-6'), 119.10 (C-5'), 117.74 (C-3'), 114.86 (C-1')

1.2 2'-Chlorophenyl hydrazide (**3c**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (290.4 mg, 85.12 %)

m.p. 275-276 °C

R_f 0.25 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 211 (4.11), 270 (4.11)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3284, 3186, 1645, 1593, 1520, 1054, 754

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.56 (s, 1H, NH)

7.45 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6')

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

165.84 (C=O), 147.56 (C-6'), 131.99 (C-4'), 130.36 (C-2'), 129.88 (C-3'), 127.61 (C-5'), 123.20 (C-1')

1.3 4'-Chlorophenyl hydrazide (**3d**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (314.9 mg, 92.32 %)

m.p. 257-258 °C

R_f 0.20 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 206 (3.91), 241 (4.11), 220 (4.20)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3350, 2900, 1635, 1557, 1494, 1090, 744

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.67 (s, 1H, NH)

7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2', H-6')

7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3', H-5')

4.65 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

165.35 (C=O), 137.25 (C-4'), 131.64 (C-1'), 129.85 (C-2', C-6'), 129.16 (C-3', C-5')

1.4 Indol-2'-yl hydrazide (**3e**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (230.2 mg, 65.70 %)

m.p. 125-126 °C

R_f 0.67 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 217 (4.24), 293 (4.14)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3304, 3120, 1635, 1579, 1539, 1376, 747

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

11.56 (s, 1H, H-1')

9.79 (s, 1H, NH)

7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4')

7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7')

7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

7.05 (s, 1H, H-3')

7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

4.49 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

161.69 (C=O), 136.74 (C-2'), 130.78 (C-7'a), 127.52 (C-3'a), 123.70 (C-6'), 121.87 (C-4'), 120.26 (C-5'), 112.71 (C-7'), 102.47 (C-3')

1.5 Indol-3'-yl methyl hydrazide (**3f**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลืองอ่อน (197.1 mg, 69.45 %)

m.p. 128-130 °C

R_f 0.15 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 218 (4.25), 281 (3.65), 290 (3.57)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3325, 3140, 1670, 1521, 1486, 1420, 1355, 734

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

10.86 (s, 1H, H-1')

9.17 (s, 1H, NH)

7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-4')

7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7')

7.17 (s, 1H, H-2')

7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-6')

6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5')

4.19 (br s, 2H, NH₂)

3.44 (s, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

170.77 (C=O), 136.48 (C-7'a), 127.59 (C-3'a), 124.17 (C-2'), 121.56 (C-6'), 119.17 (C-4'), 118.75 (C-5'), 111.73 (C-7'), 109.09 (C-3'), 31.13 (CH₂)

1.6 Pyridin-2'-yl hydrazide (**3g**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (246.06 mg, 89.71 %)

m.p. 83-84 °C

R_f 0.17 (87 % EtOAc : hexane)

UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ε) : 212 (3.89), 260 (3.69)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3242, 3130, 1690, 1610, 1537, 1317

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.87 (bs, 1H, NH)

8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3')

7.96 (m, 2H, H-4', H-6')

7.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-5')

4.56 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

164.71 (C=O), 148.99 (C-2'), 148.38 (C-6'), 137.35 (C-4'), 126.49 (C-3'), 122.22 (C-5')

1.7 Pyridin-3'-yl hydrazide (**3h**)

มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว (259.2 mg, 94.52 %)

m.p. 139-141 °C

R_f 0.12 (87 % EtOAc : hexane)

UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ε) : 212 (3.89), 260 (3.69), 290 (3.57)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3323, 3008, 1651, 1559, 1510, 1337

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.96 (s, 1H, NH)

8.96 (s, 1H, H-2')

8.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-6')

8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4')

7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5')

4.58 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

164.81 (C=O), 152.22 (C-2'), 148.51 (C-6'), 135.15 (C-4'), 129.34 (C-3'), 123.97 (C-5')

2. ออนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h)

2.1 2-Ethyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (4a)

มีลักษณะเป็นของเหลวใส (120.5 mg, 69.23 %)

b.p. 265-267 °C

R_f 0.65 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 206 (3.95), 248 (4.25)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹ : 2974, 1741, 1575, 1550, 1465, 1430, 1228, 746

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.58 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂)

1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.23 (C-5), 164.31 (C-2), 132.23 (C-4'), 129.86 (C-2',C-6'), 126.83 (C-3',C-5'), 124.05 (C-1'), 18.87 (CH₂), 10.90 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 175.0857 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₁₀H₁₀N₂O + H 175.2120)

2.2 2-Ethyl-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (4b)

มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาล (58.8 mg, 29.36 %)

b.p. 259-260 °C

R_f 0.25 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 215 (3.86), 251 (3.89), 262 (3.74), 304 (3.53)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹ : 3465, 3202, 2988, 1628, 1592, 1543, 1486, 1253, 750

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

10.06 (br, 1H, OH)

7.66 (dd, J = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6')

7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3')

6.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4')

2.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂)

1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

166.50 (C-5), 164.33 (C-2), 157.41 (C-2'), 132.97 (C-3'), 126.40 (C-6'), 120.09 (C-4'), 117.37 (C-5'), 108.18 (C-1'), 18.98 (CH₂), 10.67 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 191.0813 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₁₀H₁₀N₂O₂ + H 191.2114)

2.3 2-Ethyl-5-(2'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4c**)

มีลักษณะเป็นของเหลวใส (136.0 mg, 65.22 %)

b.p. 271-273 °C

R_f 0.25 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 214 (3.90), 245 (3.90)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹ : 2988, 1732, 1575, 1472, 1437, 1267, 1015, 764

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6')

7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3')

7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5')

7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4')

2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂)

1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.72 (C-5), 162.49 (C-2), 133.56 (C-5'), 132.17 (C-2'), 131.67 (C-4'), 131.49 (C-3'), 128.32 (C-6'), 123.22 (C-1'), 18.81 (CH₂), 10.86 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 209.0463 [M+1]⁺,

211.0437 [M+3]⁺ (คำนวณสำหรับ C₁₀H₉N₂OCl + H 209.6570)

2.4 2-Ethyl-5-(4'-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**4d**)

มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน (140.3 mg, 67.23 %)

b.p. 284-286 °C

R_f 0.57 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 215 (3.45), 235 (3.34), 263 (3.61)

IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2950, 1716, 1620, 1538, 1464, 1322, 1086, 860

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2', H-6')

7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-3', H-5')

4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2)

1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

164.67 (C-5), 163.67 (C-2), 136.60 (C-4'), 130.07 (C-2', C-6'),

128.61 (C-3', C-5'), 122.80 (C-1'), 15.99 (CH_2), 10.15 (CH_3)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 209.1239 $[\text{M}+1]^+$,

211.0543 $[\text{M}+3]^+$ (คำนวณสำหรับ $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{OCl} + \text{H}$ 209.6570)

2.5 2-Ethyl-5-(indol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4e**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีส้ม (108.2 mg, 47.65 %)

m.p. 265-266 °C

R_f 0.43 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 210 (4.00), 238 (4.04), 259 (3.38)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3481, 3181, 2976, 1656, 1630, 1575, 1486, 1440,

1270, 738

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

12.19 (s, 1H, H-1')

7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-4')

7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7')

7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-6')

7.14 (s, 1H, H-3')

7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5')

2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2)

1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm)

167.59 (C-5), 159.69 (C-2), 138.11 (C-7'a), 127.72 (C-3'a), 124.51

(C-6'), 121.85 (C-4'), 121.75 (C-2'), 120.73 (C-5'), 112.68 (C-7'), 104.88 (C-3'), 18.90

(CH_2), 10.80 (CH_3)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 214.0975 $[\text{M}+1]^+$

(คำนวณสำหรับ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} + \text{H}$ 214.2489)

2.6 2-Ethyl-5-(indol-3'-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole (**4f**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (123.2 mg, 54.23 %)

m.p. 75-76 °C

R_f 0.45 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 219 (4.37), 272 (3.94), 279 (3.94), 289 (3.87)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3320, 3190, 2988, 1707, 1621, 1586, 1451, 1416,

1230, 753

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

11.05 (s, 1H, H-1'),

7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4')

7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7')

7.32 (s, 1H, H-2')

7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6')

6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5')

4.29 (s, 2H, CH₂)

2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

167.98 (C-2) 166.09 (C-5), 136.65 (C-7'a), 127.11 (C-3'a), 124.50 (C-2'), 121.75 (C-6'), 119.17 (C-4'), 118.67 (C-5'), 112.02 (C-7'), 107.49 (C-3'), 21.83 (CH₂), 18.68 (CH₂) 10.86 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 228.1121 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₁₃H₁₃N₃O + H 228.2760)

2.7 2-Ethyl-5-(pyridin-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4g**)

มีลักษณะเป็นของเหลวสีน้ำตาล (60.3 mg, 34.45 %)

b.p. 257-259 °C

R_f 0.40 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 205 (3.76), 239 (4.20), 274 (4.07)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹ : 2981, 1649, 1564, 1461, 1430, 1274, 793

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-6')

8.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-3')

8.05 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5')

7.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-4')

2.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂)

1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

169.07 (C-5), 163.94 (C-2), 150.66 (C-6'), 143.37 (C-2'), 138.33 (C-4'), 126.70 (C-3'), 123.20 (C-5'), 18.91 (CH₂), 10.86 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 176.0814 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₉H₉N₃O + H 176.1966)

2.8 2-Ethyl-5-(pyridin-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**4h**)

มีลักษณะเป็นของเหลวใส (72.2 mg, 41.22 %)

b.p. 262-263 °C

R_f 0.40 (87 % EtOAc : hexane)

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) : 206 (4.12), 245 (4.34), 276 (3.98)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹ : 2988, 1716, 1649, 1461, 1433, 1263, 814

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

9.13 (s, 1H, H-2'),

8.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-6')

8.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-4')

7.62 (dd, $J = 6.4$ Hz, 4.5 Hz, 1H, H-5')

2.96 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂)

1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm)

168.74 (C-5), 162.53 (C-2), 152.73 (C-6'), 147.46 (C-2'), 134.47 (C-4'), 124.81(C-5'), 120.53 (C-3'), 18.87 (CH₂), 10.81 (CH₃)

HR-TOF-MS (ESI positive) m/z : พบ 176.0812 [M+1]⁺

(คำนวณสำหรับ C₉H₉N₃O + H 176.1966)

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles จำนวน 2 กลุ่ม คือ อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles และอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles

1. การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (2a-j)

เริ่มจากการเตรียมอนุพันธ์ semicarbazones จากปฏิกิริยาระหว่าง aldehyde กับ semicarbazide หลังจากนั้นนำอนุพันธ์ semicarbazones (1a-j) มาทำปฏิกิริยากับ lead tetraacetate เกิดปฏิกิริยา cyclization ให้ผลิตภัณฑ์ 2a-j สมบัติทางกายภาพและร้อยละของผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ semicarbazones (1a-j) และผลิตภัณฑ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (2a-j) แสดงในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

ตาราง 2 แสดงสมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ semicarbazones (1a-j)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะ สาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์
1a		ผลึกสีขาว	199-200	68.28
1b		ผลึกสีขาว	198-199	75.24
1c		ผลึกสีขาว	224-225	81.33
1d		ผลึกสีขาว	224-225	90.70
1e		ของแข็งสี เหลือง	222-223	66.55
1f		ของแข็งสี เหลืองอ่อน	192-193	91.18

ตาราง 2 (ต่อ)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์
1g		ของแข็งสีขาว	219-220	68.51
1h		ของแข็งสีขาว	209-210	80.15
1i		ผลึกสีเหลือง	263-265	64.58
1j		ผลึกสีน้ำตาล	191-192	71.17

อนุพันธ์ semicarbazones (**1a-h**) มีหมู่ aryl เป็นหมู่แทนที่ซึ่ง เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง aromatic aldehyde ที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่ง 2 และ 4 กับ semicarbazide โดยมีเอทานอลเป็นตัวทำละลาย ใช้เวลาในการ reflux 4-5 ชั่วโมง สำหรับหมู่ aryl ที่มีหมู่แทนที่ โดยที่ตำแหน่ง 4' ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูงกว่าที่ตำแหน่ง 2' ส่วนอนุพันธ์ **1i** และ **1j** ที่มีหมู่แทนที่เป็น indolyl และ pyridyl ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 64.58 และ 71.17 ตามลำดับ

การวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**)

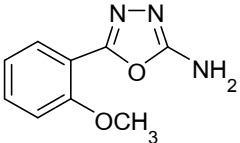
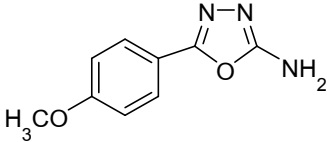
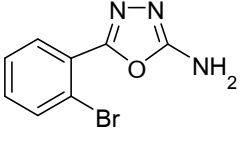
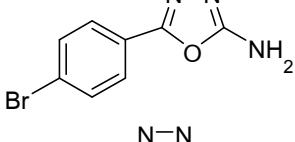
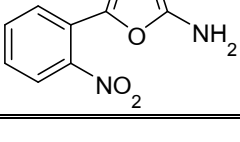
ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ ช่วงตำแหน่ง $3410\text{-}3490\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ N-H แบบยืด ช่วงตำแหน่ง $1690\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=O แบบยืด ช่วงตำแหน่ง $1610\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=N แบบยืด และช่วงตำแหน่ง $1540\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=C แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR spectra ใน DMSO- d_6 ของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-h**) ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 10.00-10.70 ppm เป็นโปรตอนของ N-H สัญญาณ singlet ที่ช่วง δ 7.70-8.30 ppm เป็นโปรตอนของ N=CH สัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 6.70-8.40 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet ที่ช่วง δ 6.30-6.80 ppm เป็นโปรตอนของ NH_2 สำหรับอนุพันธ์ semicarbazone (**1i**) มีหมู่ indolyl เป็นหมู่แทนที่ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 11.45 ppm เป็นโปรตอนของ N-H ของวง indole สัญญาณ singlet ที่ δ 9.91 ppm เป็นโปรตอนของ N-H สัญญาณ singlet ที่ δ 8.06 ppm เป็นโปรตอนของ N=CH สัญญาณโปรตอนของวง indole ปรากฏที่ช่วง δ 7.09-8.16 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet เป็นโปรตอนของ NH_2 ที่ δ 6.24 ppm ส่วนอนุพันธ์ semicarbazone (**1j**) มีหมู่ pyridyl เป็นหมู่แทนที่ ^1H NMR spectra ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 9.89 ppm เป็นโปรตอนของ N-H สัญญาณ singlet ที่ δ 7.79 ppm เป็นโปรตอนของ N=CH สัญญาณ

โปรตอนของวง pyrrole ที่ช่วง δ 6.02-6.86 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet ที่ δ 6.21 ppm เป็นโปรตอนของ NH_2 (ดังตาราง 6)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra ใน DMSO-d_6 ของอนุพันธ์ semicarbazone **1a-h** ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ช่วง δ 156.80-160.60 ppm สัญญาณคาร์บอนของ N=CH ที่ช่วง δ 134.40-140.20 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวงอะโรมาติกที่ช่วง δ 112.00-133.60 ppm อนุพันธ์ semicarbazone (**1i**) ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ δ 157.36 ppm สัญญาณคาร์บอนของ N=CH ที่ δ 137.94 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง indole ที่ช่วง δ 112.11-129.45 ppm สำหรับอนุพันธ์ semicarbazone (**1j**) ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ δ 157.23 ppm สัญญาณคาร์บอนของ N=CH ที่ δ 133.57 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง pyrrole ที่ช่วง δ 108.23-127.34 ppm (ดังตาราง 7)

ตาราง 3 แสดงสมบัติทางกายภาพและร้อยละผลึกภัณฑ์ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละผลึกภัณฑ์
2a		ผลึกสีขาว	163-164	47.81
2b		ผลึกสีชมพู	140-141	70.31
2c		ของแข็งสีเหลือง	78-79	25.25
2d		ของแข็งสีขาว	139-140	29.40
2e		ของแข็งสีน้ำตาล	42-43	23.13

ตาราง 3 (ต่อ)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว (°C)	ร้อยละ ผลิตภัณฑ์
2f		ผลึกสีเหลืองอ่อน	60-61	56.89
2g		ของแข็งสีเหลือง อ่อน	110-111	15.42
2h		ของแข็งสีเหลือง อ่อน	69-70	23.43
2i		ของแข็งสีเหลือง อ่อน	183-184	16.50
2j		ของแข็งสีดำ	81-82	18.51

อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-h**) มีหมู่ aryl เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 ร้อยละของผลิตภัณฑ์มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 4' จะให้ผลิตภัณฑ์สูงกว่าที่ตำแหน่ง 2' ส่วนอนุพันธ์ 2-amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2i**) และ 2-amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (**2j**) มีร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 16.50 และ 18.51 ตามลำดับ ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเกิดปฏิกิริยาการปิดวงให้อนุพันธ์ **2a-j** จะเห็นได้ว่าให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับอนุพันธ์ **1a-j** ที่เป็นสารตั้งต้น

การวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**)

ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ ช่วงตำแหน่ง $3310-3460\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ N-H แบบยืด ช่วงตำแหน่ง $1630-1730\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=N แบบยืด และช่วงตำแหน่ง $1560-1610\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=C แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR spectra ใน DMSO-d_6 ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) ไม่พบสัญญาณโปรตอนของ N-H และ N=CH (olefinic proton) เกิดจากการปิดวงให้อนุพันธ์ของ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles โดยอนุพันธ์ **2a-h** ให้สัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 6.90-8.90 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet เป็นโปรตอนของ NH_2 ที่ช่วง δ 7.10-12.80 ppm อนุพันธ์ 2-amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazoles (**2i**) ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 9.93 ppm เป็นโปรตอน N-H ของวง indole และปรากฏสัญญาณโปรตอนของวง indole ที่ δ 7.24-8.28 ppm ส่วนอนุพันธ์ 2-amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazoles (**2j**) ให้สัญญาณโปรตอนของวง pyrrole ที่ช่วง δ 6.29-7.34 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet เป็นโปรตอนของ NH_2 ที่ δ 6.22 ppm (ดังตาราง 8)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra ใน DMSO-d_6 ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) ไม่พบสัญญาณคาร์บอนของ C=O และสัญญาณคาร์บอนของ N=CH เกิดจากการปิดวงให้อนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles โดยอนุพันธ์ **2a-h** ให้สัญญาณคาร์บอนที่ตำแหน่ง 5 ที่ช่วง δ 156.70-167.70 ppm สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ช่วง δ 154.40-163.30 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 112.90-135.90 ppm อนุพันธ์ 2-amino-5-(indol-3'-yl)-1,3,4-oxadiazoles (**2i**) มีหมู่ indolyl เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 ให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 5 ที่ δ 162.20 ppm สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ δ 155.10 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง indole ที่ ช่วง δ 112.88-138.91 ppm สำหรับอนุพันธ์ 2-amino-5-(1'-methylpyrrol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazoles (**2j**) ซึ่งมีหมู่ pyridyl เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 ให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 5 ที่ δ 169.23 ppm สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ δ 156.65 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง pyrrole ที่ช่วง δ 128.36-147.45 ppm (ดังตาราง 9)

2. การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**)

เริ่มจากการเตรียมอนุพันธ์ hydrazide จากปฏิกิริยาระหว่างอนุพันธ์ ester หรือ อนุพันธ์ benzoyl chloride กับสารประกอบ hydrazine หลังจากนั้นนำอนุพันธ์ hydrazides (**3a-h**) มาทำปฏิกิริยากับ triethyl orthopropanoate เกิดปฏิกิริยา cyclization ให้ผลิตภัณฑ์ **4a-h** สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ ของอนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**) และผลิตภัณฑ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**) แสดงในตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ

ตาราง 4 แสดงสมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะ สาร	จุดหลอมเหลว (° C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์
3b		ของแข็ง สีขาว	120-121	75.42
3c		ของแข็ง สีขาว	275-276	85.12
3d		ของแข็ง สีขาว	257-258	92.32
3e		ผลึกสีขาว	125-126	65.70
3f		ผลึกสี เหลือง	129-130	69.45
3g		ผลึกสีขาว	83-84	89.71
3h		ผลึกสีขาว	139-141	94.52

อนุพันธ์ hydrazides (**3b-d**) มีหมู่ aryl เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 5 ร้อยละของผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วง 75.42-92.32 อนุพันธ์ **3e** และ **3f** มี indol-2'-yl และ indol-3'-yl methyl เป็นหมู่แทนที่ ให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 65.70 และ 69.45 ตามลำดับ สำหรับอนุพันธ์ **3g** และ **3h** มีหมู่แทนที่เป็น pyridin-2'-yl และ pyridin-3'-yl เป็นหมู่แทนที่ จะให้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 89.71 และ 94.52 ตามลำดับ จะเห็นว่า อนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**) ที่เตรียมได้ มีร้อยละของผลิตภัณฑ์ค่อนข้างสูง

การวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของอนุพันธ์ hydrazides (3b-h)

ข้อมูล IR spectra ของอนุพันธ์ hydrazides (3b-h) พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ ช่วงตำแหน่ง $3260-3350\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ N-H แบบยืด ช่วงตำแหน่ง $1610-1670\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=O แบบยืด และช่วงตำแหน่ง $1520-1590\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=C แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR spectra ใน DMSO- d_6 ของอนุพันธ์ hydrazides (3b-d) ให้สัญญาณ singlet ที่ช่วง δ 10.00-10.70 ppm เป็นโปรตอนของ N-H สัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 6.80-7.90 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet ที่ช่วง δ 4.60-4.70 ppm เป็นโปรตอนของ NH_2 อนุพันธ์ indol-2'-yl hydrazide (3e) และ indol-3'-yl methyl hydrazide (3f) ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 11.56 และ 10.86 ppm เป็นโปรตอนของ N-H ของวง indole สัญญาณ singlet ที่ δ 9.79 และ 9.17 ppm เป็นโปรตอนของ N-H ของหมู่ hydrazide สัญญาณโปรตอนของวง indole ที่ช่วง δ 6.97-7.58 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet ที่ δ 4.49 และ 4.19 ppm เป็นโปรตอนของ NH_2 ตามลำดับ สำหรับข้อมูล ^1H NMR spectra ของอนุพันธ์ pyridin-2'-yl hydrazide (3g) และ pyridin-3'-yl hydrazide (3h) ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 9.87 และ 9.96 ppm เป็นโปรตอนของ N-H ตามลำดับ สัญญาณโปรตอนของวง pyridine ที่ช่วง δ 7.49-8.96 ppm และปรากฏสัญญาณ broad singlet เป็นโปรตอนของ NH_2 ที่ δ 4.56 และ 4.58 ppm ตามลำดับ (ดังตาราง 10)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra ใน DMSO- d_6 ของอนุพันธ์ hydrazides (3b-d) ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ช่วง δ 165.30-168.30 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 117.70-133.90 ppm สำหรับข้อมูล ^{13}C NMR spectra ของอนุพันธ์ indol-2'-yl hydrazide (3e) และ indol-3'-yl methyl hydrazide (3f) ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ δ 161.69 และ 170.78 ppm ตามลำดับ และปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง indole ที่ช่วง δ 102.47-124.17 ppm ส่วนอนุพันธ์ pyridin-2'-yl hydrazide (3g) และ pyridin-3'-yl hydrazide (3h) ให้สัญญาณคาร์บอนของ C=O ที่ δ 164.71 และ 164.81 ppm ตามลำดับและปรากฏสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง pyridine ที่ช่วง δ 122.22-152.22 ppm (ดังตาราง 11)

ตาราง 5 แสดง สมบัติทางกายภาพและร้อยละผลิตภัณฑ์ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**)

สาร	โครงสร้าง	ลักษณะสาร	จุดหลอมเหลว/ จุดเดือด (°C)	ร้อยละผลิตภัณฑ์
4a		ของเหลวใส	b.p. 265-267	34.76
4b		ของเหลวสีน้ำตาล	b.p. 259-260	29.36
4c		ของเหลวใส	b.p. 271-273	65.22
4d		ของเหลวสีเหลือง อ่อน	b.p. 284-286	67.23
4e		ผลึกสีส้ม	m.p. 256-266	47.65
4f		ผลึกสีส้ม	m.p. 75-76	54.23
4g		ของเหลวใส	b.p. 257-259	34.45
4h		ของเหลวใส	b.p. 262-264	41.22

อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-h**) เตรียมได้จากปฏิกิริยา cyclization อนุพันธ์ hydrazide (**3a-h**) ด้วย triethyl orthopropanoate ร้อยละของผลิตภัณฑ์จะอยู่ในช่วง 34.76-67.23 ซึ่งมีค่าปานกลาง จะเห็นได้ว่าเมื่อเกิดการปัดวงให้อนุพันธ์ **4a-h** ทำให้อัตราของสารผลิตภัณฑ์มีค่าลดลง

การวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h)

ข้อมูล IR spectra (cm^{-1}) ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h) พบค่าการดูดกลืนแสงของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ ช่วงตำแหน่ง $2970\text{-}3280\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C-H แบบยืด ช่วงตำแหน่ง $1600\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=N แบบยืด และช่วงตำแหน่ง $1570\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ เป็นของ C=C แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR spectra ใน DMSO- d_6 ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h) ไม่พบสัญญาณโปรตอนของ N-H และ NH_2 ของหมู่ hydrazide ซึ่งเกิดจากการปัดวงจรให้อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles และปรากฏสัญญาณ quartet และ triplet ขึ้นซึ่งเป็นของหมู่ ethyl ที่ตำแหน่ง 2 อนุพันธ์ 4a-d พบสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 6.90-8.00 ppm ให้สัญญาณ quartet ที่ช่วง δ 2.90-4.20 ppm เป็นโปรตอนของ CH_2 และปรากฏสัญญาณ triplet ที่ช่วง δ 1.30-1.40 ppm เป็นโปรตอนของ CH_3 ส่วนอนุพันธ์ 2-ethyl-5-(indol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4e) และ 2-ethyl-5-(indol-3'-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole (4f) ให้สัญญาณ singlet ที่ δ 12.19 และ 11.05 ppm เป็นโปรตอนของ N-H ของวง indole ให้สัญญาณโปรตอนของวง indole ที่ช่วง 6.99-7.65 ppm พบสัญญาณ quartet ที่ δ 2.95 และ 2.78 ppm เป็นโปรตอนของ CH_2 และปรากฏสัญญาณ triplet ที่ δ 1.34 และ 1.19 ppm เป็นโปรตอนของ CH_3 ของอนุพันธ์ 4e และ 4f ตามลำดับ สำหรับอนุพันธ์ 2-ethyl-5-(pyridin-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4g) และ 2-ethyl-5-(pyridin-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4h) ให้สัญญาณโปรตอนของวง pyridine ที่ช่วง δ 7.62- 9.13 ppm ให้สัญญาณ quartet ที่ δ 2.97 และ 2.96 ppm เป็นโปรตอนของ CH_2 และปรากฏสัญญาณ triplet ที่ δ 1.32 และ 1.33 ppm เป็นโปรตอนของ CH_3 ตามลำดับ (ดังตาราง 12)

ข้อมูล ^{13}C NMR spectra ใน DMSO- d_6 ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h) ไม่พบสัญญาณคาร์บอนของ C=O ซึ่งเกิดจากการปัดวงจรให้อนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (4a-h) โดยอนุพันธ์ 4a-d มีหมู่ aryl เป็นหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 5 ให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 5 ที่ช่วง δ 164.60-168.70 ppm สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ช่วง δ 162.40-164.30 ppm และให้สัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวงอะโรมาติก ที่ช่วง δ 117.40-133.60 ppm สัญญาณคาร์บอนของ CH_2 ที่ช่วง δ 15.90-19.00 ppm และปรากฏสัญญาณคาร์บอนของ CH_3 ที่ช่วง δ 10.10-10.90 ppm ส่วนอนุพันธ์ 2-ethyl-5-(indol-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4e) และ 2-ethyl-5-(indol-3'-yl methyl)-1,3,4-oxadiazole (4f) ให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 5 ที่ δ 167.59 และ 167.98 ppm และให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ δ 159.69 และ 166.09 ppm พบสัญญาณคาร์บอน (C-H) ของวง indole ที่ช่วง δ 104.88-124.51 ppm ส่วนสัญญาณคาร์บอนของ CH_2 ปรากฏที่ δ 18.90 และ 18.69 ppm และสัญญาณคาร์บอนของ CH_3 ที่ δ 10.80 และ 10.87 ppm ตามลำดับ สำหรับอนุพันธ์ 2-ethyl-5-(pyridin-2'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4g) และ 2-ethyl-5-(pyridin-3'-yl)-1,3,4-oxadiazole (4h) ให้สัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 5 ที่ δ 169.07 และ 168.74 ppm และสัญญาณคาร์บอนของตำแหน่ง 2 ที่ δ 163.94 และ 162.53 ppm สัญญาณคาร์บอน (C-H) ของ

วง pyridine ที่ช่วง δ 120.57-152.73 ppm สัญญาณคาร์บอนของ CH_2 ที่ δ 18.91 และ 18.87 ppm และพบสัญญาณคาร์บอนของ CH_3 ที่ δ 10.86 และ 10.81 ppm ตามลำดับ (ดังตาราง 13)

ข้อเสนอแนะ

1. ควรนำสารอนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles ทั้งสองกลุ่มที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไป
2. การสังเคราะห์อนุพันธ์ 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles พบว่าค่าร้อยละของสารผลิตภัณฑ์มีค่าค่อนข้างต่ำ อาจเป็นผลมาจากสภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์ของสารแต่ละชนิด ยังไม่เหมาะสม จึงควรมีการปรับปรุงหาสภาวะที่เหมาะสมต่อไป

ตาราง 6 ^1H NMR ของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j
1	6.47(br s, 2H)	6.41(br s, 2H)	6.60(br s, 2H)	6.25(br s, 2H)	6.64(br s, 2H)	6.71(br s, 2H)	6.39(br s, 2H)	6.36(br s, 2H)	6.25(br s, 2H)	6.21(br s, 2H)
3	10.26(s, 1H)	10.09(s, 1H)	10.53(s, 1H)	10.30(s, 1H)	10.64(s, 1H)	10.64(s, 1H)	10.17(s, 1H)	10.00(s, 1H)	9.91(s, 1H)	9.89(s, 1H)
5	8.17(s, 1H)	7.78(s, 1H)	8.19(br s, 1H)	7.79(s, 1H)	8.23(s, 1H)	7.92(s, 1H)	8.14(s, 1H)	7.72(s, 1H)	8.06(s, 1H)	7.79(s, 1H)
1'	-	-	-	-	-	-	-	-	11.45(s, 1H)	3.77(s, 3H)
2'	-	7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	-	7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	-	8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	-	7.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	7.69(s, 1H)	-
3'	7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)	6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	8.19(br s, 1H)	7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)	8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	6.82(m, 1H)	6.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	-	6.36(s, 1H)
4'	6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)	-	7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)	-	7.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H)	-	7.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)	-	8.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)	6.02 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H)
5'	7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)	6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)	7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)	8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	6.82(m, 1H)	6.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	6.86(br s, 1H)
6'	7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)	7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)	7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)	7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	8.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)	7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)	7.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)	-
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	-
OCH_3	3.81(s, 3H)	4.02(s, 3H)	-	-	-	-	-	-	-	-
OH	-	-	-	-	-	-	9.97(br s, 1H)	9.76(s, 1H)	-	-

ตาราง 7 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ semicarbazones (**1a-j**) บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j
2	157.51	160.51	156.97	157.12	156.83	156.91	157.03	158.93	157.36	157.23
5	135.17	139.69	137.92	138.46	134.42	137.17	137.97	140.15	137.94	133.97
1'	123.24	127.90	133.84	134.59	129.24	141.84	121.05	126.30	-	36.52
2'	157.21	128.48	123.09	131.97	148.23	127.84	156.26	128.59	129.45	127.82
3'	112.00	114.54	131.12	128.93	124.81	124.25	116.40	115.89	130.25	113.45
3'a	-	-	-	-	-	-	-	-	124.52	-
4'	130.82	157.28	133.34	122.50	130.03	147.55	130.63	157.33	122.25	108.23
5'	120.98	114.54	127.82	128.93	133.64	124.25	119.68	115.89	120.69	127.34
6'	125.98	128.48	128.24	131.97	128.37	127.84	127.14	128.59	122.82	-
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	112.11	-
7'a	-	-	-	-	-	-	-	-	137.43	-
OCH_3	56.03	55.69	-	-	-	-	-	-	-	-

ตาราง 8 ^1H NMR ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h*	2i	2j
1'	-	-	-	-	-	-	-	-	9.93(s,1H)	2.71(s,3H)
2'	-	7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H)	-	7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H)	-	8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H)	-	8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H)	8.28(s,1H)	-
3'	7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H)	6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H)	7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H)	7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H)	7.80(m,1H)	7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H)	6.91(m,1H)	7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H)	-	7.24 (br s, 1H)
4'	7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H)	-	7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H)	-	7.80(m,1H)	-	7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H)	-	8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H)	6.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H)
5'	7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H)	6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H)	7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H)	7.65 (t, J = 8.6 Hz, 1H)	7.80(m,1H)	7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H)	6.91(m,1H)	7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H)	7.24(m, 1H)	7.34 (d, J = 2.7 Hz,1H)
6'	7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H)	7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H)	7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H)	8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H)	8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H)	7.78 (d, J = 7.8 Hz,1H)	8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H)	7.24(m, 1H)	-
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	7.51 (d, J = 7.4 Hz,1H)	-
NH ₂	7.11(br s, 2H)	12.60 (br s, 2H)	12.78 (br s, 2H)	-	7.38(br s, 2H)	-	-	11.60 (br s, 2H)	-	6.22(br s, 2H)
OCH ₃	3.83(s, 3H)	3.84(s, 3H)	-	-	-	-	-	-	-	-
OH	-	-	-	-	-	-	-	9.91(s, 1H)	-	-

* บันทึกใน CDCl_3

ตาราง 9 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**2a-j**) บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h*	2i	2j
2	157.27	163.25	154.50	154.42	154.80	160.70	157.50	161.10	155.10	156.65
5	164.36	163.25	156.70	167.61	164.96	170.50	161.70	162.25	162.20	169.23
1'	114.09	123.75	125.24	125.47	135.85	144.50	124.50	119.80	-	24.44
2'	156.42	131.76	120.55	131.70	150.80	128.98	147.39	132.41	138.91	143.30
3'	112.88	114.24	134.76	130.06	124.82	124.02	117.51	115.54	116.64	137.29
3'a	-	-	-	-	-	-	-	-	136.80	-
4'	132.51	145.22	131.44	117.50	132.42	147.52	135.99	136.63	121.68	128.36
5'	121.07	114.24	128.69	130.06	133.71	124.02	130.72	115.94	123.94	147.45
6'	129.86	131.76	133.45	131.70	130.36	128.98	119.53	132.41	122.59	-
7'	-	-	-	-	-	-	-	-	112.88	-
7'a	-	-	-	-	-	-	-	-	145.20	-
OCH ₃	56.27	55.89	-	-	-	-	-	-	-	-

* บันทึกใน CDCl₃

ตาราง 10 ^1H NMR ของอนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**) บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
1	4.65(br s, 2H)		4.65(br s, 2H)	4.49(br s, 2H)	4.19(br s, 2H)	4.56(br s, 2H)	4.58(br s, 2H)
2	10.05(s, 1H)	10.56(s, 1H)	10.67(s, 1H)	9.79(s, 1H)	9.17(s, 1H)	9.87(s, 1H)	9.96(s, 1H)
1'	-	-	-	11.56(s, 1H)	10.86(s, 1H)	-	-
2'	-	-	7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)		7.17(s, 1H)	-	8.96(s, 1H)
3'	6.87(m, 1H)	7.45(m, 1H)	7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	7.05(s, 1H)	-	8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H)	-
4'	6.87(m, 1H)	7.45(m, 1H)	-	7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.96(m, 1H)	8.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
5'	7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.45(m, 1H)	7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	6.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.57 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H)	7.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)
6'	7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)	7.45(m, 1H)	7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.96(m, 1H)	8.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)
7'	-	-	-	7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	-	-
CH ₂ -indole	-	-	-	-	3.44(s, 2H)	-	-
OH	12.45(br s, 1H)	-	-	-	-	-	-

ตาราง 11 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ hydrazides (**3b-h**) บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
3	168.33	165.84	165.35	161.69	170.78	164.71	164.81
1'	114.86	123.20	131.64	-	-	-	-
2'	160.00	147.57	129.85	136.74	124.17	148.99	152.22
3'	117.74	127.61	129.16	102.47	109.09	126.49	129.34
3'a	-	-	-	127.52	127.59	-	-
4'	133.85	131.99	137.25	121.87	119.17	137.35	135.15
5'	119.10	129.88	129.16	120.26	118.75	122.22	123.97
6'	127.56	130.36	129.85	123.70	121.56	148.38	148.51
7'	-	-	-	112.71	111.73	-	-
7'a	-	-	-	130.78	136.48	-	-
CH ₂ -indole	-	-	-	-	31.13	-	-

ตาราง 12 ^1H NMR ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-j**) บันทึกใน DMSO-d_6

ตำแหน่ง	4a	4b*	4c	4d	4e	4f	4g	4h
1'	-	-	-	-	12.19(s, 1H)	11.05(s, 1H)	-	-
2'	7.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	-	-	7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	-	7.32(s, 1H)	-	9.13(s, 1H)
3'	7.58(m, 1H)	7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.14(s, 1H)	-	8.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	-
4'	7.58(m, 1H)	6.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)	7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)	-	7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H)	8.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)
5'	7.58(m, 1H)	7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	6.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	8.05 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H)	7.62 (dd, $J = 6.4$ Hz, 4.5 Hz, 1H)
6'	7.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	7.66 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.3 Hz, 1H)	7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)	7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	8.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H)	8.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H)
7'	-	-	-	-	7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	-	-
CH_2 -indole	-	-	-	-	-	4.29(s, 2H)	-	-
OH	-	10.06(br s, 1H)	-	-	-	-	-	-
CH_2	2.93 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H)	2.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H)	2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)	4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)	2.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)	2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H)	2.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H)	2.96 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H)
CH_3	1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)	1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

* บันทึกใน CDCl_3

ตาราง 13 ^{13}C NMR ของอนุพันธ์ 2-ethyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles (**4a-j**) บันทึกใน DMSO- d_6

ตำแหน่ง	4a	4b*	4c	4d	4e	4f	4g	4h
2	164.31	164.33	162.49	163.67	159.69	166.09	163.94	162.53
5	168.32	166.50	168.72	164.67	167.59	167.98	169.07	168.74
1'	124.05	108.68	123.23	122.80	-	-	-	-
2'	129.86	157.41	132.17	130.07	121.75	124.50	143.37	147.46
3'	126.83	132.97	131.49	128.61	104.88	107.49	126.70	120.57
3'a	-	-	-	-	127.72	127.11	-	-
4'	132.23	120.09	131.67	136.60	121.85	119.17	138.33	134.47
5'	126.83	117.37	133.56	128.61	120.73	118.67	123.20	124.81
6'	129.56	126.40	128.32	130.07	124.51	121.75	150.66	152.73
7'	-	-	-	-	112.68	112.02	-	-
7'a	-	-	-	-	138.11	136.65	-	-
CH ₂ -indole	-	-	-	-	-	21.83	-	-
CH ₂	18.87	18.98	18.81	15.99	18.90	18.69	18.91	18.87
CH ₃	10.90	10.67	10.86	10.15	10.80	10.87	10.86	10.87

*บันทึกใน CDCl_3

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

- Almasirad, A.; et al. (2004). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 6057-6059.
- Amir, M.; & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesis, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroamilino) phenyl] acetic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 39: 535-545.
- Barradas, J. S.; et al. (2008). Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. *Carbohydrate Res.* 343: 2468-2474.
- Bhandari, S. V.; et al. (2008). Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, Analgesis and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenace acid as nonulcerogenic derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 16: 1822-1831.
- Dabiri, M.; et al. (2006). A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole. *Tetrahedron Lett.* 47: 6983-6986.
- Dolman, S. J.; et al. (2006). Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *J. Org. Chem.* 71: 9548-9551.
- Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L.; & Prabhuswamy, B. (2006). Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl) ethoxy] phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 41: 841-846.
- Gavrilyuk, J. I.; Lough, A. J.; & Batey, R. A. (2008). Parallel solution phase synthesis of a library of amino acid derived 2-arylamino-[1,3,4]-oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* 49: 5746-4749.
- Grabmann, S.; et al. (2002). Progress in the proxifan class: heterocyclic congeners as novel potent and selective histamine H₃-receptor antagonists. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15: 367-378.
- Hughes, T. V.; et al. (2008). A novel 5-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-aryl-4,6-pyrimidine diamine having dual EGFR/HER2 kinase activity: Design, synthesis, and biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 4896-4899.
- Jin, Y.; et al. (2008). Synthesis and properties of polyfluorene, containing oxadiazole and carbazole units as pendants for white light-emitting diodes. *Thin Solid Films.* 516: 7373-7380.

- Kocabalkanli, A.; Ates, Ö.; & Ötük G. (2001). Synthesis and evaluation of antibacterial activity of some 2-[[α -(4-substituted benzoyloxy)- α -phenylacetyl or methylacetyl] amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. *II Farmaco*. 56: 975-979.
- Liu, C.; Zhao, P.; & Huang W. (2007). New oxadiazole derivatives as promising electron transport materials: synthesis and characterization of thermal, optical and electrochemical properties. *Central. Eur. J. Chem.* 5(1): 303-315.
- Liu, F.; et al. (2008). Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety. *Bio. Med. Chem.* 13: 3632-3640.
- Misra, U.; et al. (1996). Biologically active indolymethyl-1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 4H-1,3,4-triazoles and 1,2,4-triazines. *Eur. J. Med. Chem.* 31: 626-634.
- Narayana, B.; et al. (2005). Synthesis of some new biologically active 1,3,4-oxadiazolyl nitroindoles and a modified Fischer indole synthesis of ethyl nitro indole-2-carboxylates. *Bio. Med. Chem.* 13: 4638-4644.
- Nguyen, T.; Milcent, R.; & Barbier. G. (1985). Oxidation of aldehyde semicarbazones with lead dioxide: application to the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-ones. *J. Heterocyclic. Chem.* 22: 1383-1388.
- Polshettowar, V.; & Varma, R. S. (2008). Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron Lett.* 49: 879-883.
- Reddy, P.; & Reddy, P. P. (1987). Fusion of aroylhydrazine with acid a new synthesis of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole. *Indian. J. Chem.* 26B: 890-891.
- Rostamizadeh, S.; & Ghamkhar, S. (2008). A mild and facile method for one pot synthesis of 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazole at room temperature. *Chinese. Chem. Lett.* 19: 639-642.
- Rostamizadeh, S.; & Housaini, S. A. G. (2004). Microwave assisted synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* 45: 8753-8756.
- Rostom, S. A. F.; Shalaby, M. A.; & El-Demellawy, M. A. (2003). Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential anti-tumor and anti-HCV agents. *Eur. J. Med. Chem.* 38: 959-974.

- Sahin, G.; et al. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Il Farmaco*. 57: 539-542.
- Saikachi, H.; Shimojo, N.; & Uehara, Y. (1972). Synthesis of furan derivatives. LIX. synthesis of 5-substituted-2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazole from 1-furoyl-2-arylidene hydrazine with lead tetraacetate. *Chem. Pharm. Bull.* 20(8): 1663-1668.
- Shang, Z.; et al. (2005). Oxidative cyclization of aldazines with bis(trifluoroacetoxy) iodobenzene. *Tetrahedron Lett.* 46: 2701-2704.
- Zarghi, A.; et al. (2005). Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists. *Bio. Med. Chem. Lett.* 15: 3126-3129.

ภาคผนวก

อภิธานศัพท์

อภิธานศัพท์

BTI

bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene

DCM

dichloromethane

DMF

N,N'-dimethylformamide

DMSO

dimethyl sulfoxide

EDCI

1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

MTBE

methyl tert-butyl ether

PIDA

phenyliodo(III)diacetate

PTZ

pentylenetetrazole

TFA

trifluoroacetic acid

THF

tetrahydrofuran

TsCl

tosyl chloride

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	นางสาวจินตนา พัฒนะเวช
วันเดือนปีเกิด	19 กรกฎาคม 2519
สถานที่เกิด	อ. พรหมพิราม จ. พิษณุโลก
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	241 หมู่ 4 ต.ทับยายเชียง อ.พรหมพิราม จ.พิษณุโลก 65150
ตำแหน่งหน้าที่การงานในปัจจุบัน	ครู อันดับ คศ.1
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	โรงเรียนบ่อแก้ววิทยา ต.พานทอง อ.ไทรงาม จ.กำแพงเพชร 62150 / สำนักงานเขตพื้นที่การศึกษา กำแพงเพชรเขต1 กระทรวงศึกษาธิการ
ประวัติการศึกษา	มัธยมศึกษาตอนปลาย
พ.ศ. 2537	จากโรงเรียนพรหมพิรามวิทยา จ.พิษณุโลก
พ.ศ. 2541	กศ.บ. (เคมี)
	จากมหาวิทยาลัยนเรศวร
พ.ศ. 2552	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เคมี)
	จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ