

Microwave Assisted Synthesis of 1,3,4- oxadiazole- thiazolidine derivatives

Dr. Nasser Thallaj*

(Received 31 / 1 / 2022. Accepted 22 / 2 / 2022)

□ ABSTRACT □

1,3,4 oxadiazole derivatives forms a group of biologically important compounds with activities such as analgesic, anti-inflammatory, bactericidal, antifungal, antispasmodic, psychotropic drugs, plant growth regulation and monoamine oxidase inhibition. This study focused on the synthesis of oxadiazole derivatives containing thiazolidine under microwave irradiation for the purpose of developing new drugs. For the first time, thiazolidine was synthesized from the reaction of benzaldehyde with cysteine in high yield using microwaves irradiation at 340Watt. Next, measures were taken to prepare thiazolidine hydrazide (L₃), which was reacted with a carboxylic acid or carbon disulfide and a base to obtain an oxadiazole derivative (L₄, L₅, L₆, L₇ and L₈). The synthesized compound was characterized and validated using melting point, Thin Layer Chromatography (TLC), FT-IR, (EI) mass spectroscopy, Elemental Analysis, and nuclear Magnetic Resonance spectroscopy NMR.

Key words: Oxadiazole, Thiazolidine, thiazolidine hydrazide, Microwave Irradiation, cysteine.

*Assistant Professor, Pharmaceutical chemistry and drug quality control Department, Faculty of Pharmacy, Al-Rachid private University, Damascus, Syria. profthallaj@gmail.com

تخليق مشتقات 1،3،4- أوكساديازول، ثيازوليدين بمساعدة المايكرويف

د. ناصر ثلاج*

(تاريخ الإيداع 31 / 1 / 2022. قُبِلَ للنشر في 22 / 2 / 2022)

□ ملخص □

تشكل مشتقات 1،3،4- الأوكساديازول مجموعة من المركبات الهامة بيولوجياً والتي استخدمت كأدوية مسكنة للألم، مضادة للالتهاب، مضادة للجراثيم، مضادة للفطور، مضادة للتشنج، أو ادوية نفسية بالإضافة الى دورها في تنظيم نمو النبات، وتثبيط أحادي أمين الأوكسيداز. ركزت هذه الدراسة على استخدام المايكرويف في تخليق مشتقات أوكساديازول الحاوية على ثيازوليدين الواعدة لاستخدامها كعقاقير جديدة. للمرة الأولى، اصطنع ثيازوليدين من تفاعل البنزالدهيد مع السيستئين بمردود جيد جداً باستخدام اشعاع المايكرويف عند 340 watt. بعد ذلك، اصطنع هيدرازيد ثيازوليدين (L₃)، والذي تم مفاعله مع حمض كربوكسيلي أو ثاني كبريتيد الكربون بوجود اساس للحصول على مشتقات أوكساديازول L₄، L₅، L₆، L₇، L₈. تم التحقق من ذاتية المركبات المصنعه من خلال قياس نقطة الانصهار، والتحليل العنصري، والتحليل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، مطيافية الأشعة تحت الاحمر FT-IR، مطيافية الكتلة (EI-MS)، ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي NMR.

الكلمات المفتاحية: الأوكساديازول، الثيازوليدين، اشعاع المايكرويف، هيدرازيد ثيازوليدين، السيستئين.

* أستاذ مساعد، قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة الرشيد الخاصة، دمشق، سورية. profthallaj@gmail.com

مقدمة

السرطان هو أحد الأمراض الفتاكة التي تتسبب في وفاة ملايين الأشخاص كل عام [1-5]. هناك أنواع مختلفة من السرطان مثل اللوكيميا وسرطان الجلد وسرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكين وسرطان الثدي وسرطان الغدة الدرقية وسرطان الرئة والشعب الهوائية وسرطان الكلى والحوض الكلوي وما إلى ذلك، والتي قد تؤدي جميعها في النهاية إلى الوفاة. العلاجات الكيميائية والإشعاعية المستخدمة على نطاق واسع ليست فعالة في المراحل المتقدمة فحسب، بل تخلق أيضاً آثاراً جانبية إضافية للمرضى قد تصل إلى حد الوفاة. مما يوجب بذل الكثير من الجهود لتطوير استراتيجيات علاجية بديلة يمكن أن تعالج المرض بشكل فعال بدون آثار جانبية أو بحد أدنى من الآثار الجانبية [6-2]. معظم المستحضرات الصيدلانية والمركبات الفعالة بيولوجياً عبارة عن مركبات حلقة غير متجانسة. هنالك ميزات بنيوية على قدر كبير من الأهمية متوفرة في الحلقات غير المتجانسة والتي يستمر توظيفها لتحقيق فائدة كبيرة من قبل الصناعة الدوائية. ما يميز هذه الحلقات في اظهار فعاليات مختلفة من خلال تغيير المستبدلات على هذه الحلقات [9-3].

1،3،4-الأوكساديازول، حلقات غير متجانسة تحمل أكسجين واحد وذرتي نيتروجين في حلقة خماسية. توجد على شكل مماكبات موضعية. يتم الاستفادة من 1،3،4-أوكساديازول في مجال الكيمياء الطبية بسبب انحلاليتها المنخفضة بالدم، ومن المعروف أيضاً أن هذه الحلقة تتصرف كأسس ضعيفة. يؤدي وجود نوعين من ذرات النيتروجين من نوع بيريدين إلى تقليل عطرية الحلقة إلى حد يجعلها تتصرف كديين مترافق [7-4]. بسبب كثافة الإلكترونات المنخفضة نسبياً على ذرة الكربون، فإن تفاعلات الاستبدال الإلكتروني صعبة للغاية في ذرة الكربون. ترجع كثافة الإلكترون المنخفضة هذه على ذرة الكربون إلى طبيعة السحب الإلكتروني المطبق من ذرات النيتروجين من نوع بيريدين [10-8]. نظراً لتطبيقاتها الواسعة، يشارك الباحثون في جميع أنحاء العالم في تصميم وتطوير الأدوية المشتقة من الأوكساديازول [10-2]. تشتمل الطريقة الأكثر شيوعاً في اصطناعها على التفاعل بين هيدرازيدات الحمض وكلوريدات الحمض/الأحماض الكربوكسيلية أو التخليق المباشر للدايسيل هيدرازينات في وجود عوامل حذف ماء مختلفة مثل أوكسي كلوريد الفوسفور وكلوريد الثيونيل وخماسي أكسيد الفوسفور وحمض الفوسفور. لجميع هذه الأسباب تبرز أهمية اصطناع هذا النوع من المركبات وتطويرها في مجال الكيمياء الدوائية [12-8].

يعتبر التخليق العضوي بمساعدة المايكرويف من التقنيات الجديدة الواعدة في التخليق العضوي. توفر هذه التقنية طريقة نظيفة وبسيطة وفعالة وسريعة واقتصادية لتركيب عدد من الجزيئات العضوية الجديدة [5-15]. تم الاصطناع باستخدام اشعة المايكرويف على نطاق واسع للحصول على نواتج تفاعلات نقية. تعتبر هذه التقنية نهجاً مهماً تجاه الكيمياء الخضراء لأن هذه التقنية أكثر ملاءمة للبيئة وتستخدم هذه التقنية في المختبر ولديها القدرة على التأثير بشكل كبير على مجالات الكيمياء التوافقية، الكيمياء الطبية وعمليات تطوير الأدوية [6-18]. عادةً ما تتطلب الطريقة التقليدية للتخليق العضوي وقتاً أطولاً للتسخين، وإعداداً للأجهزة ينتج عنه تكلفة أعلى للاصطناع بالإضافة إلى الاستخدام المفرط للمذيبات أو الكواشف يؤدي إلى تلوث بيئي. يحمل نمو الكيمياء الخضراء إمكانات ضرورية لتقليل المنتج الثانوي، وتقليل إنتاج النفايات وخفض تكاليف الطاقة [13-28].

أهمية البحث وأهدافه

من مشكلات الاصطناع العضوي هو المردود والنقاوة واستخدام المحلات بالإضافة للتجهيزات الخاصة بكل تفاعل. يعتبر توظيف تقنية المايكرويف (Microwave) فتحاً مهماً في الاصطناع العضوي، حيث يبدد استخدام المايكرويف أغلب المشكلات السابقة او قلل منها الى حد مدهش، فساعد في زيادة المردود في التفاعلات التي استخدم فيها، وعزز الانتقائية للنواتج كما قلل الى حد كبير النواتج الثانوية، بالإضافة الى الحد من الاستخدام المفرط للمحلات العضوية. ما هو مهم او يعتبر ثورياً هو تقليص مدة التفاعل الكيميائي من ساعات الى دقائق معدودة، وتقليل تكلفة الطاقة، وتكلفة الأجهزة الزجاجية الخاصة بكل تفاعل.

يهدف البحث الى الاصطناع العضوي لمركبات الأوكساديازول ومشتقات ثيازوليدين من تفاعل البنزالدهيد مع السيستئين بالطريقة التقليدية ومقارنتها مع الاصطناع باستخدام اشعاع المايكرويف من حيث الزمن اللازم للتفاعل والمردود الناتج والنقاوة والانتقائية.

طرائق البحث ومواده

استخدمت في هذه الدراسة تقنيات مختلفة: إعادة البلورة، مقياس درجة الانصهار، كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR، ومطيافية الطنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ ، مطيافية الكتلة (EI-MS)، المايكرويف عند 340watt. تم اجراء البحث في الفترة الممتدة من 2018 الى 2021 في كلية الصيدلة في جامعة الرشيد وتم اجراء بعض الدراسات في مختبر الدكتور ماتيو كوف في مدينة جرنوبل في فرنسا.

• تخليق 2-فينيل ثيازوليدين-4- الحمض الكربوكسيلي 2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid

مزيغ من البنزالدهيد 0.01mM مع 0.01mM من السيستئين بمزيغ من الماء 10 مل والايثانول 50مل. يحرك جيداً ثم يوضع بالتقطير المرتد عند درجة حرارة 95°م لمدة 19 ساعة، الناتج هو راسب أبيض يرشح ويغسل جيداً بثنائي ايثيل الايثر ثم يعاد بلورته من الماء والايثانول بنسبة حجم ماء الى ثلاثة حجوم غول ايثيلي.

• تخليق 3-أسيتيل، 2- فينيل ثيازوليدين-4- الحمض الكربوكسيلي 3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid (L₁)

يتم إذابة 0.01 مول (2.09 غ) من (الناتج السابق) في (40 مل) من (6%) Na_2CO_3 بارد في حمام جليدي، متبوعاً بإضافة 0.04 مول (3.77 مل) من أنهيدريد الخل على شكل قطرات. تم تقليص الخليط لمدة ساعة واحدة وتحمضه بواسطة حمض الهيدروكلوريك، واستخلاص الخليط باستخدام أسيتات الإيثيل والتبخير وترك المادة البيضاء الصلبة، ثم غسلها بالماء، وتجفيفها وإعادة بلورتها باستخدام كحول إيثيل [29] لإعطاء المادة الأساسية لاصطناع (L₂).

• تخليق إيثيل 3-أسيتيل، 2- فينيل ثيازوليدين-4- الحمض الكربوكسيلي Ethyl 3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylate (L₂)

مزيغ من 0.01 مول (L₁) والايثانول 30 مل وقطرات من H_2SO_4 المركزة يوضع تحت التقطير المرتد لمدة 6 ساعات. تمت ترشيح الناتج وتبخيرها للحصول على زيت أصفر [16]. باستخدام المايكرويف يتم تحت اشعاع 340 watt لمدة زمنية 4 دقائق فقط.

• تخليق 3-أسيتيل، 2-فينيل ثيازوليدين-4-كربوهيدرازيد 3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carbohydrazide (L₃)

تمت إضافة L₂ محلول في (30 مل) من الإيثانول الى (5 مل) من (80%) هيدرات الهيدرازين. يوضع المزيج تحت التقطير المرتد لمدة 26 ساعة ، ويبخر المحل ليعطي رساباً أبيض يتم إعادة بلورته مزيج بالماء: الإيثانول (2: 8) [31] ، لإعطاء (L₃). في حين انه باستخدام المايكرويف يتم تحت اشعاع 340watt لمدة زمنية 15 دقيقة فقط.

• الطريقة العامة لتحضير 2-(2-فينيل ثيازوليدين-4-ايل)-5-ايل-4,3,1-اوكساديازول

2-(2-Phenyl thiazolidine-4-yl)-5-(aryl)-1,3,4-Oxadiazole (L₄₋₇)
يتم تصنيع المركبات بالكامل بنفس الإجراء [32]. محلول 0.01 مول من المركب (L₃) و 0.01 مول من حمض الكربوكسيلي العطري في (5مل POCl₃) يوضع بالتقطير المرتد (90°م) لمدة 10 ساعات في حمام مائي. يستمر التفاعل ويراقب باستخدام TLC (إيثانول إيثيل: أسيتات 2: 8)، عند انتهاء التفاعل يتم تكثيف المزيج وصبه في تلاج مجروش ومعالجتها باستخدام (10% NaHCO₃) وتركها لتشكل راسب، ومن ثم يتم ترشيح الناتج، وغسله عدة مرات باستخدام الماء. عد الغسل يجفف المادة الصلبة جيداً ويعاد بلورته باستخدام خليط من الكلوروفورم: الهكسان أو الإيثانول: ماء [33]. اما التفاعل باستخدام المايكرويف فهو يحتاج 9 دقائق فقط باستخدام شدة اشعاع 340 watt.

• تحضير 2-(3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين)-5-ميركابتو-1,3,4-اوكساديازول

2-(3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole (L₈)
مزيج من 0.01 مول من (L₃) في إيثانول، 0.015 مول من KOH ويضاف (5 مل) CS₂ في 0 °م، تمت إعادة تدفق الخليط لمدة 8 ساعات مع استمرار مراقبة التفاعل باستخدام TLC (إيثانول: إيثيل أسيتات 2: 8). تم تركيز المزيج وصبه في (100 مل) تلاج ماء، وتم تحميض الخليط بواسطة حمض الهيدروكلوريك المخفف بنسبة 10%. تم ترشيح المنتج وغسله وتجفيفه [34]، وإعادة بلورته من الكحول الإيثيلي ليعطي (L₈).

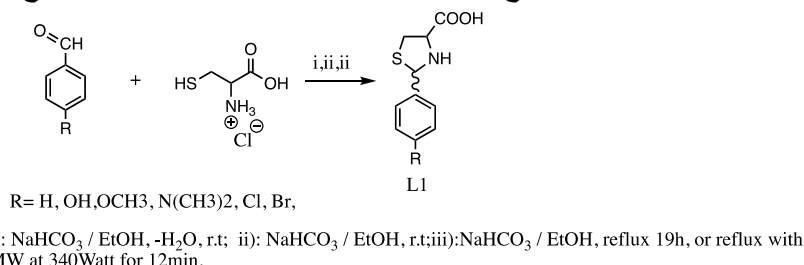
النتائج والمناقشة

في هذه الدراسة تم تصنيع مجموعة من مشتقات الثيازوليدينات. صنفت هذه المركبات ضمن مجموعات (L₁-L₈) حيث يشير L الى Ligand كونها تشكل ربيطة محتملة لبروتين معين. تشير L الى مجموعة من المركبات تم اصطناعها بنفس الطريقة العامة ويكون الاختلاف فقط بنوع المستبدل على الحلقة العطرية. حددت الثوابت الفيزيائية (نقطة الانصهار، المردود، الصيغة الجزيئية، الوزن الجزيئي، التحليل العنصري) للمركبات المحضرة. درست نواتج التفاعل بواسطة الطرائق المستخدمة في الاصطناع العضوي وهي مطيافية الرنين النووي المغناطيس للبروتون ¹H-NMR والكربون ¹³C-NMR بالإضافة لمطيافية الأشعة تحت الحمراء، FT-IR ومطيافية الكتلة (MS).

• تخليق مركب 2-فينيل ثيازوليدين-4-الحمض الكربوكسيلي 2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid (L₁)

يتم التفاعل بين الحمض الأميني السيستئين (L-cysteine) والذي يوجد تجارياً على شكل سيستئين هيدروكلوريد (L-Cysteine hydrochloride). يقوم الحمض الأميني بمهاجمة زمرة الكربونيل في البنز ألدهيد من خلال مجموعتي الأمين NH₂ (ذلك بعد نزع جزيئة حمض كلور الماء من الحمض الأميني) وSH لينتج لدينا ثيازوليدين-4-الحمض الكربوكسيلي (thiazolidine-4-carboxylic acid) (L₁). نحصل على الناتج من

الثيازوليدين بالتقطير المرند لمدة تجاوزت 18 ساعة بمرودود 75-80% ولكن الناتج مؤلف من مزيج من المماكبات الديستروميرية Diastereomers Cis-(2R- 4R) و Trans-(2S-4R)، والتي لا يمكن فصلها. عند استخدام المايكروويف يتحسن المرودود الى 90-95% مع زمن تفاعل لا يتجاوز 15 دقيقة، كما هو موضح في الشكل رقم 1.



الشكل رقم 1: مخطط عام يوضح اصطناع الثيازوليدين (thiazolidine-4-carboxylic acid) ومشتقاته.

نلاحظ وجود توازن بين المماكبين مفروق/مقرون ناتج عن نزع الانتقائية عن ذرة الكربون C(2). يعتمد هذا التوازن بقوة على نوع وطبيعة المحل المستخدم. ففي الكلوروفورم ينزاح التوازن ليعطي المماكب مقرون. في حين ينزاح التوازن نحو تشكيل المماكب مفروق عند استخدام دي ميثيل سلفوكسيد المديتر D₆.

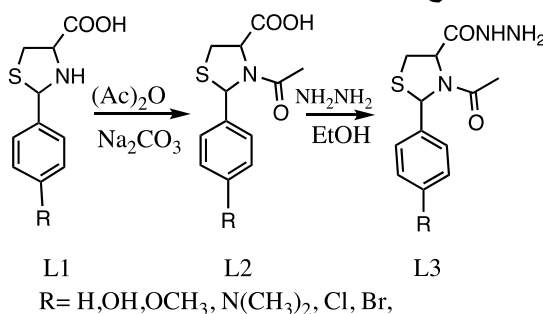
• تخليق المركب 3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين-4-حمض الكربوكسيل 3-Acetyl-2-Phenyl

المركب 3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين-4-حمض الكربوكسيل (L₂)

Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carbohydrazide (L₃)

يتم حماية مجموعة الأمين بتفاعل الناتج L₁ مع بلا ماء حمض الخل لتشكيل 3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين-4-حمض الكربوكسيل (L₂). يتم تكثيف الناتج مع الهيدرازين (80%) باستخدام محل هو الايثانول. يعامل المزيج الناتج بحمض الكبريت H₂SO₄ ليعطي 3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين-4-كربوهيدرازيد (L₃) كما هو موضح في الشكل 2.

بالطريقة التقليدية للاصطناع، تتم المرحلة الأولى بدرجة حرارة الغرفة، ومن ثم يوضع التفاعل بالتقطير المرند لمدة تتراوح من 7-8 ساعات. عند استخدام المايكروويف فيحتاج التفاعل الى 6 دقائق فقط. في المرحلة الثانية يتم التفاعل مع الهيدرازين وهذا يتطلب وضع المزيج بالتقطير المرند لمدة 26 ساعة بمرودود 73% في حين هذه المرحلة تحتاج الى 15 دقيقة فقط باستخدام المايكروويف ويرتفع المرودود الى 95%.

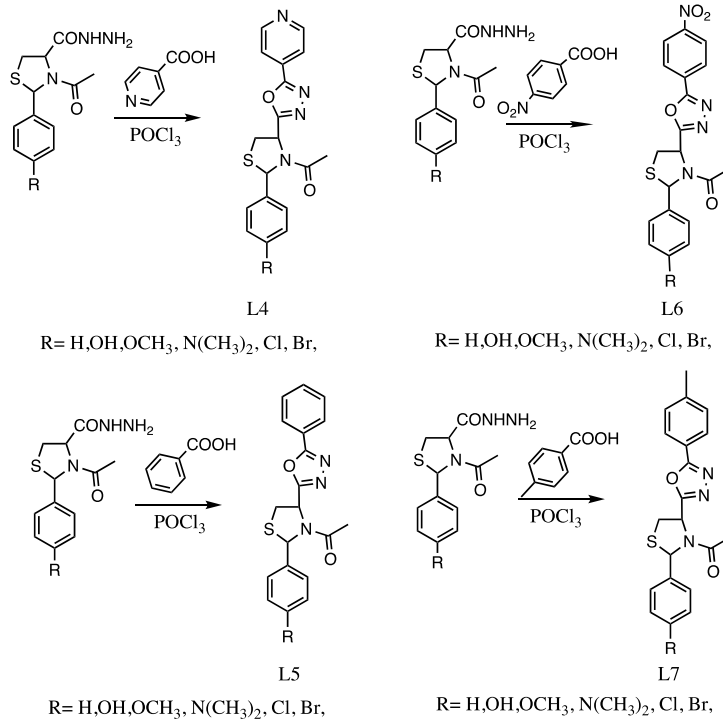


الشكل 2: مخطط اصطناع L₂, L₃.

• تخليق المركبات L₄-L₇

يتم مفاعلة L₃ مع مشتقات حمض كربوكسيل عطري او لحقة غير متجانسة بوجود كلوريد الفوسفوريل (POCl₃) للحصول على مشتقات 1,3,4-أوكساديازول (L₄-L₇) كما هو موضح في الشكل 3.

يتم تحضير هذه المركبات التفاعلات بالطريقة التقليدية بالتقطير المرند لمدة زمنية تتراوح بين 8-9 ساعات في حين ان التفاعل يتم باستخدام المايكرويف بمدة زمنية لا تتعدى 9 دقائق فقط. لم يتجاوز المردود بالطريقة التقليدية 25% بينما ارتفع الى أكثر من 50% عند استخدام المايكرويف وقد تم الإشارة الى المردود كل اصطناع عند ذكر تحديد الهوية لكل مركب.



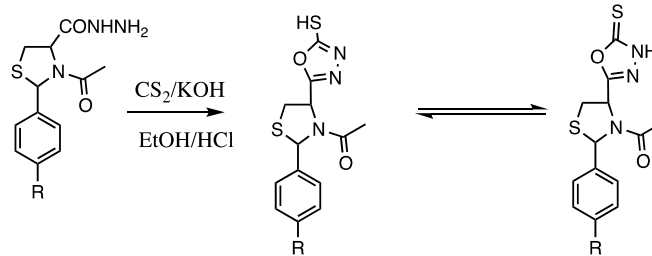
الشكل 3: مخطط اصطناع المركبات L₄-L₇

• تخليق 2- (3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين) -5-مركابتو-1,3,4-أوكساديازول

2-(3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole (L₈)

يمكن تكثيف L₃ مع ثاني كبريتيد الكربون وهيدروكسيد البوتاسيوم KOH لتحضير 2- (3-أسيتيل-2-فينيل ثيازوليدين) -5-مركابتو-1,3,4-أوكساديازول كما هو موضح في الشكل 4.

يبدأ التفاعل بالطريقة التقليدية عند درجة حرارة 90°م ثم ننتقل الى درجة 90°م بالتقطير المرند لمدة زمنية تصل الى 10 ساعات بينما يتم التفاعل باستخدام المايكرويف عند نفس درجات الحرارة لمدة لا تتجاوز 12 دقيقة.



R = H, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, Cl, Br,

الشكل 4: مخطط اصطناع L₈

نتائج اختبارات تحديد هوية المركبات المصطنعة:

(2R, 4R) 2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid 73% Cis Isomer (Trans27%)

$C_{10}H_{11}NO_2S$, M.W= 209.26, Elemental analysis: Calculated C, 57.40; H, 5.30; N, 6.69. Elemental analysis: founded: C, 57.42; H, 5.33; N, 6.71. R= H, mp:159-161°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H5a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (**H2**), 7.00-7.27(5H) (**Har**).

(2R,4R)-2-(4-chlorophenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

$C_{10}H_{10}ClNO_2S$, MW=243.71, Elemental analysis: Calculated C, 49.28; H, 4.14; N, 5.75. Elemental analysis: founded: C, 49.24; H, 4.10; N, 5.71. R= Cl, mp:164°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H4a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (**H2**), 7.27(2H),7.38-7.38 (2H) .

(2R,4R)-2-(4-bromophenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

$C_{10}H_{10}BrNO_2S$ M.W=288.16, Elemental analysis: Calculated C, 41.68; H, 3.50; N, 4.84. Elemental analysis: founded: C, 41.64; H, 3.46; N, 4.82, R= Br, mp:169°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H4a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (**H2**), 7.27(2H), 7.34-7.34 (**2H**).

(2R,4R)-2-(4-hydroxyphenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

$C_{10}H_{11}NO_3S$, M.W= 225.26, Elemental analysis: Calculated: C, 53.32; H, 4.92; N, 6.22; Elemental analysis: founded: C, 53.30; H, 4.91; N, 6.20, R=OH, mp:166°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H4a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (**H2**), 7.25(2H)7.28(2H) .

(2R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

$C_{11}H_{13}NO_3S$, M.W= 239.29, Elemental analysis: Calculated: C, 55.21; H, 5.48; N, 5.85 Elemental analysis: founded: C, 55.19; H, 5.46; N, 5.82, R= OCH₃, mp:162°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H4a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, δ 3.3s(3H), 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (**H2**), 7.00-7.27(4H) (**Har**).

(2R,4R)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

$C_{12}H_{16}N_2O_2S$, M.W= 252.33, Elemental analysis: Calculated: C, 57.12; H, 6.39; N, 11.10. Elemental analysis: founded: C, 57.15; H, 6.41; N, 11.13., R=N(CH₃)₂, mp:163°C. FT-IR(KBr): 3100- 2700(ZwitterionNH₂⁺), 1573s (COO⁻). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ2.9 dd, 1H, J=10.28, 8.7 Hz (2.99dd, J=10.51, 5.58Hz) (**H5a**), δ3.24dd, 1H, J=10.33, δ 3.2 (6H) 7.25Hz (3.14 dd, J=10.51, 7.51Hz) (**H5b**), δ3.77 dd, 1H, J=8.36,7.32Hz (3.96t, J=5.91) (**H4**), δ5.29 s, 1H (5.56s) (H2), 7.00-7.27(4H) (Har).

(2R, 4R)-N-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carboxylic acid 93% Cis Isomer (Trans7%)

C₁₂H₁₃NO₃S, M.W= 251.30, Elemental analysis: Calculated: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57; Elemental analysis: founded: C, 57.37; H, 5.23; N, 5.58 mp:147-149 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (**H7**), 3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (**H5a**), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (**H5b**), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (**H4**), δ6.05s, 1H (6.39s) (**H2**), 7.27-7.35(5H) (**Har**), δ11.13s, 1H (11.13s) (**H6**)(OH).

(2R,4R)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

C₁₂H₁₂ClNO₃S, M.W= 285.74, Elemental analysis: Calculated: C, 50.44; H, 4.23; N, 4.90; Elemental analysis: founded: C, 50.40; H, 4.18; N, 4.86; mp:143-145 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (H7), 3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (H5a), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (H5b), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (H4), δ6.05s, 1H (6.39s) (H2), 7.26-7.38(4H) (Har), δ11.13s, 1H (11.13s) (H6)(OH).

(2R,4R)-3-acetyl-2-(4-bromophenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

C₁₂H₁₂BrNO₃S, M.W=330.20 Elemental analysis: Calculated: C, 43.65; H, 3.66; N, 4.24; Elemental analysis: founded: C, 43.60; H, 3.61; N, 4.18, mp:148-150 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (H7), 3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (H5a), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (H5b), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (H4), δ6.05s, 1H (6.39s) (H2), 7.27-7.37(4H) (Har), δ11.13s, 1H (11.13s) (H6)(OH).

(2R,4R)-3-acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

C₁₂H₁₃NO₄S, M.W= 267.30, Elemental analysis: Calculated: C, 53.92; H, 4.90; N, 5.24; Elemental analysis: founded: C, 53.90; H, 4.87; N, 5.20 mp:140-142 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (H7), 3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (H5a), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (H5b), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (H4), δ6.05s, 1H (6.39s) (H2), 7.23-7.32(4H) (Har), δ11.13s, 1H (11.13s) (H6)(OH).

(2R,4R)-3-acetyl-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

C₁₃H₁₅NO₄S, M.W=281.33, Elemental analysis: Calculated: C, 55.50; H, 5.37; N, 4.98, Elemental analysis: founded: C, 55.49; H, 5.35; N, 4.97. mp:138-140 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (H7), 3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (H5a), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (H5b), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (H4), δ6.05s, 1H (6.39s) (H2), 7.23-7.32(4H) (Har), δ11.13s, 1H (11.13s) (H6)(OH).

(2R,4R)-3-acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidine-4-carboxylic acid

C₁₄H₁₈N₂O₃S, M.W= 294.37, Elemental analysis: Calculated: C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52; Elemental analysis: founded: C, 57.09; H, 6.13; N, 9.49, mp:134-136 °C. FT-IR(KBr): 3327s (OH), 1743s (C=O amide) 1650s (C=O acid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.98s, 3H (2.19s) (**H7**), 3.09 s (6H)3.32dd, 1H, J=12.12, 6.66Hz (3.42d, J=6.4Hz) (**H5a**), δ3.36dd, 1H, J=12.07, 6.98Hz (3.42, d, J=6.4Hz) (**H5b**), δ5.06t, 1H, J=6.8Hz (4.8s) (**H4**), δ6.05s, 1H (6.39s) (**H2**), 7.27-7.35(4H) (**Har**), δ11.13s, 1H (11.13s) (**H6**)(OH).

3-Acetyl-2-Phenyl thiazolidine-4-carbohydrazide (L₃) 75%Trans Isomer (Cis25%)

(2R,4S)-3-acetyl-2-phenylthiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₂H₁₅N₃O₂S, M.W=265.33, Elemental analysis: Calculated: C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84, Elemental analysis: founded: C, 54.34; H, 5.71; N, 15.86, mp:122-125 °C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆):

δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.22-7.71(5H) (**Har**). Mass(EI):265.1 M.Wt, 185.1 peas beak.

(2R,4S)-3-acetyl-2-(4-chlorophenyl)thiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₂H₁₄ClN₃O₂S, M.W=299.77, Elemental analysis: Calculated: C, 48.08; H, 4.71;N, 14.02; Elemental analysis: founded: C, 48.04; H, 4.68;N, 13.99 mp:124-127°C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.28-7.75(4H) (**Har**). Mass(EI):299.5 M.Wt, 185.1 peas beak.

(2R,4S)-3-acetyl-2-(4-bromophenyl)thiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₂H₁₄BrN₃O₂S, M.W=344.23, Elemental analysis: Calculated: C, 41.87; H, 4.10;N, 12.21; Elemental analysis: founded: C, 41.82; H, 4.05;N, 12.16; mp:130-134°C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.27-7.74(4H) (**Har**). Mass(EI):344.2 M.Wt, 185.1 peas beak.

(2R,4S)-3-acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)thiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₂H₁₅N₃O₃S, M.W=281.33, Elemental analysis: Calculated: C, 51.23; H, 5.37; N, 14.94; Elemental analysis: founded: C, 51.21; H, 5.35; N, 14.91; mp:136-138°C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.26-7.78(4H) (**Har**). Mass(EI):281.2 M.Wt, 185.1 peas beak.

(2R,4S)-3-acetyl-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₃H₁₇N₃O₃S, M.W=295.36, Elemental analysis: Calculated: C, 52.87; H, 5.80; N, 14.23; Elemental analysis: founded: C, 52.88; H, 5.82; N, 14.25, mp:125-127°C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.22-7.71(4H) (**Har**). Mass(EI):295.2 M.Wt, 185.1 peas beak.

(2R,4S)-3-acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidine-4-carbohydrazide

C₁₄H₂₀N₄O₂S, M.W= 308.40, Elemental analysis: Calculated: C, 54.52; H, 6.54; N, 18.17; Elemental analysis: founded: C, 54.54; H, 6.55; N, 18.19; mp:127-129°C FT-IR(KBr): 3317, 3182s (NH₂), 3226w(NH), 1700, 1662 (C=O). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.86s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.1 dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m,) (**H5a**), δ 3.46 m, 1H, J=4 Hz (3.37m) (**H5b**), δ 4.21 m, 1H, J=8, 4Hz (4.21s) (**H4**), δ 4.78 d, 2H, J=4 (4.79s) (**H5**), δ 5.3 d, 1H, J=4 (5.3) (**H6**) δ 6.43 s,1H (6.22s) (**H2**) 7.22-7.71(5H) (**Har**). Mass(EI):308.4 M.Wt, 185.1 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-phenyl 1,3,thiazolidine-4-yl)-5-(6thiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (L₄) 90%Trans Isomer (Cis10%)

$C_{18}H_{16}N_4O_2S$, M.W= 352.41 Elemental analysis: Calculated: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90; Elemental analysis: founded: C, 61.36; H, 4.60; N, 15.93; Yield:20%, in classical way, Yield:55% by Microwave way, mp:187-189°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (**H5a**), δ 3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (**H5b**), δ 4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (**H4**), δ 6.36 s, 1H (6.16s) (**H2**), 7.30-8.24(9H) (**Har**). ^{13}C NMR: δ 22.42(**CH₃**), 30.44(**CH₂**)**C₅**, 64.9(**CH**)**C₄**, 73.3(**CH**) **C₂**, 121-150 (**CAr**), 159, 163 (**2C=N**), 170.55 (**C=O**) Mass(EI): 352.2 M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-chlorophenyl) 1,3,hiazolidine-4-yl)-5-(69hiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{18}H_{15}ClN_4O_2S$, M.W= 386.85, Elemental analysis: Calculated: C, 55.89; H, 3.91; N, 14.48; Elemental analysis: founded: C, 55.85; H, 3.87; N, 14.45; Yield:19%, in classical way, Yield:52% by Microwave way, mp:195-197°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (**H5a**), δ 3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (**H5b**), δ 4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (**H4**), δ 6.36 s, 1H (6.16s) (**H2**), 7.30-8.24(8H) (**Har**). ^{13}C NMR: δ 22.42(**CH₃**), 30.44(**CH₂**)**C₅**, 64.9(**CH**)**C₄**, 73.3(**CH**) **C₂**, 121-150 (**CAr**), 133 (C-Cl) 159, 163 (**2C=N**), 170.55 (**C=O**) Mass(EI): 386.5 M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-bromophenyl) 1,3,hiazolidine-4-yl)-5-(69hiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{18}H_{15}BrN_4O_2S$, M.W=431.31 Elemental analysis: Calculated: C, 50.13; H, 3.51; N, 12.99; Elemental analysis: founded: C, 50.09; H, 3.48; N, 12.96; Yield:21%, in classical way, Yield:49% by Microwave way, mp:mp:198-201°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (**H5a**), δ 3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (**H5b**), δ 4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (**H4**), δ 6.36 s, 1H (6.16s) (**H2**), 7.30-8.24(8H) (**Har**). ^{13}C NMR: δ 22.42(**CH₃**), 30.44(**CH₂**)**C₅**, 64.9(**CH**)**C₄**, 73.3(**CH**) **C₂**, 121-150 (**CAr**), 134 (C-Br) 159, 163 (**2C=N**), 170.55 (**C=O**) Mass(EI): 431.1 M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-hydroxyphenyl) 1,3,hiazolidine-4-yl)-5-(69hiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole.

$C_{18}H_{16}N_4O_3S$, M.W= 368.41, Elemental analysis: Calculated: C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21; Elemental analysis: founded: C, 58.70; H, 4.41; N, 15.22, Yield:22%, in classical way, Yield:51% by Microwave way, mp:203-205°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (**H5a**), δ 3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (**H5b**), δ 4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (**H4**), δ 6.36 s, 1H (6.16s) (**H2**), 7.30-8.24(8H) (**Har**). ^{13}C NMR: δ 22.42(**CH₃**), 30.44(**CH₂**)**C₅**, 64.9(**CH**)**C₄**, 73.3(**CH**) **C₂**, 121-150 (**CAr**), 156 (C-OH), 159, 163 (**2C=N**), 170.55 (**C=O**) Mass(EI): 368.1M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)1,3,hiazolidine-4-yl)-5-(69hiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole.

$C_{19}H_{18}N_4O_3S$, M.W=382.44, Elemental analysis: Calculated: C, 59.67; H, 4.74; N, 14.65; Elemental analysis: founded: C, 59.69; H, 4.76; N, 14.66; Yield:22%, in classical way, Yield:51% by Microwave way, mp:191-193°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (2.08s) (**H7**), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (**H5a**), δ 3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (**H5b**), 3,8s (3H), δ 4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (**H4**), δ 6.36 s, 1H (6.16s) (**H2**), 7.30-8.24(8H) (**Har**). ^{13}C NMR: δ

22.42(CH₃), 30.44(CH₂)C₅,55,2 (CH₃-O), 64.9(CH)C₄, 73.3(CH) C₂, 121-150 (CAr), 158 (C-O-C), 159, 163 (2C=N), 170.55 (C=O) Mass(EI): 382.1M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)1,3,thiazolidine-4-yl)-5-(70thiazoli-4-yl)-1,3,4-oxadiazole.

C₂₀H₂₁N₅O₂S, M.W= 395.48, Elemental analysis: Calculated: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.71; Elemental analysis: founded: C, 60.72; H, 5.33; N, 17.69, Yield:23%, in classical way, Yield:56% by Microwave way, mp:185-187°C, FT-IR(KBr disk): 1701s (C=O), 1627m (C=N). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.81s, 3H (2.08s) (H7), 2.80s (6H), 3.13t, 1H, J=8Hz (3.32m, J=4Hz) (H5a), δ3.46m, 1H, J=8 Hz (3.40m, J=4Hz) (H5b), δ4.46t, 1H, J=8Hz (4.45s) (H4), δ6.36 s, 1H (6.16s) (H2), 7.30-8.24(8H) (Har). ¹³C NMR: δ 22.42(CH₃), 30.44(CH₂)C₅, 42.3, (N-(CH₃)₂), 64.9(CH)C₄, 73.3(CH) C₂, 121-150 (CAr), 148.1 (C-N), 159, 163 (2C=N), 170.55 (C=O) Mass(EI): 395.1M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)N-Acetyl-2-phenylthiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole (L5) 73%Trans Isomer (Cis27%)

C₁₉H₁₇N₃O₂S, M.W= 351.42, Elemental analysis: Calculated: C, 64.94; H, 4.88; N, 11.96; Elemental analysis: founded: C, 64.95; H, 4.90; N, 11.97; Yield:24%, in classical way, Yield:60% by Microwave way, mp:164-167°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.83s, 3H (2.06s) (H6), δ3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), δ4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(10H) (Har). ¹³C NMR: δ 23.37(CH₃), 34.13(CH₂)C₅, 67.7(CH)C₄, 74.15(CH)C₂, 120-140 (CAr), 159, 162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 351.2 M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)N-Acetyl-2-(4-chlorophenyl)thiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole

C₁₉H₁₆ClN₃O₂S, M.W= 385.87, Elemental analysis: Calculated: C, 59.14; H, 4.18; N, 10.89; Elemental analysis: founded: C, 59.10; H, 4.14; N, 10.84; Yield:23%, in classical way, Yield:58% by Microwave way mp:170-172°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.83s, 3H (2.06s) (H6), δ3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), δ4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(9H) (Har). ¹³C NMR: δ 23.37(CH₃), 34.13(CH₂)C₅, 67.7(CH)C₄, 74.15(CH)C₂, 120-140 (CAr), 133(C-Cl), 159-162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 385.07M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)N-Acetyl-2-(4-Bromophenyl)thiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole

C₁₉H₁₆BrN₃O₂S, M.W= 430.32, Elemental analysis: Calculated: C, 53.03; H, 3.75; N, 9.77; Elemental analysis: founded: C, 53.00; H, 3.72; N, 9.74; Yield:24%, in classical way, Yield:59% by Microwave way, mp:167-170°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.83s, 3H (2.06s) (H6), δ3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), δ4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(9H) (Har). ¹³C NMR: δ 23.37(CH₃), 34.13(CH₂)C₅, 67.7(CH)C₄, 74.15(CH)C₂, 120-140 (CAr), 132(C-Br), 159-162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 430.01M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)N-Acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)thiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole

C₁₉H₁₇N₃O₃S, M.W=367.42, Elemental analysis: Calculated: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44; Elemental analysis: founded: C, 62.14; H, 4.68; N, 11.46; Yield:28%, in classical way, Yield:66% by Microwave way, mp:160-162°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.83s, 3H (2.06s) (H6), δ3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), δ4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(9H) (Har). ¹³C NMR: δ 23.37(CH₃), 34.13(CH₂)C₅, 67.7(CH)C₄,

74.15(CH) C_2 , 120-140 (CAr), 156 (C-OH), 159, 162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 367.10M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole

$C_{20}H_{19}N_3O_3S$, M.W= 381.45, Elemental analysis: Calculated: C, 62.98; H, 5.02; N, 11.02; Elemental analysis: founded: C, 62.97; H, 5.05; N, 11.04; Yield:28%, in classical way, Yield:65% by Microwave way, mp:164-167°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.83s, 3H (2.06s) (H6), δ 3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ 3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), 3.8s (3H), δ 4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ 6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(10H) (Har). ^{13}C NMR: δ 23.37(CH $_3$), 34.13(CH $_2$) C_5 , 55.2 (CH $_3$ -O), 67.7(CH) C_4 , 74.15(CH) C_2 , 120-140 (CAr), 158 (C-O-C), 159, 162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 381.11,M.Wt, 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidin-4-yl)-5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole

$C_{21}H_{22}N_4O_2S$, M.W=394.49 Elemental analysis: Calculated: C, 63.94; H, 5.62; N, 14.20; Elemental analysis: founded: C, 63.95; H, 5.63; N, 14.22; Yield:28%, in classical way, Yield:65% by Microwave way, mp:160-162°C. FT-IR(KBr): 3390s (OH), 3300w (NH). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.83s, 3H (2.06s) (H6), 2.80s (6H), δ 3.1dd, 1H, J=10,4Hz (3.3m) (H5a), δ 3.47 m, 1H, J=4Hz (3.41d) (H5b), δ 4.21 m, 1H, J=4Hz (4.21m) (H4), δ 6.42 s, 1H (6.2s) (H2), 7.23-7.81(10H) (Har). ^{13}C NMR: δ 23.37(CH $_3$), 34.13(CH $_2$) C_5 , 42.3, (N-(CH $_3$) $_2$), 67.7(CH) C_4 , 74.15(CH) C_2 , 120-140 (CAr), 148.1 (C-N), 159, 162(2C=N), 170 (C=O). Mass(EI): 394.15M.Wt 180.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-phenylthiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (L $_6$) 92% Trans Isomer (Cis 8%)

$C_{19}H_{16}N_4O_4S$, M.W=396.42, Elemental analysis: Calculated: C, 57.57; H, 4.07; N, 14.13; Elemental analysis: founded: C, 57.58; H, 4.09; N, 14.12; Yield:25%, in classical way, Yield:66% by Microwave way, mp:191-194°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO $_2$). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (1.78s) (H7), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (H5a), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (H5b), δ 4.27m, 1H, J=8Hz (4.27m) (H4), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (H2), 7.2-8.1(9H) (Har). Mass(EI): 396 M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-chlorophenyl)thiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{19}H_{15}ClN_4O_4S$, M.W=430.86, Elemental analysis: Calculated: C, 52.97; H, 3.51; N, 13.00; Elemental analysis: founded: C, 52.93; H, 3.46; N, 12.93; Yield:22%, in classical way, Yield:60% by Microwave way mp:193-195°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO $_2$). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (1.78s) (H7), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (H5a), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (H5b), δ 4.27m, 1H, J=8Hz (4.27m) (H4), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (H2), 7.2-8.1(8H) (Har). Mass(EI): 430 M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-Bromophenyl)thiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{19}H_{15}BrN_4O_4S$, M.W=475.32, Elemental analysis: Calculated: C, 48.01; H, 3.18; N, 11.79; Elemental analysis: founded: C, 47.96; H, 3.14; N, 11.74; Yield:24%, in classical way, Yield:59% by Microwave way, mp:195-198°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO $_2$). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.81s, 3H (1.78s) (H7), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (H5a), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (H5b), δ 4.27m, 1H, J=8Hz

(4.27m) (**H4**), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 475 M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)thiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole

C₁₉H₁₆N₄O₅S, M.W= 412.42, Elemental analysis: Calculated: C, 55.33; H, 3.91; N, 13.59; O, 19.40; S, 7.77 Elemental analysis: founded: C, 55.35; H, 3.93; N, 13.60; Yield:20%, in classical way, Yield:57% by Microwave way ,mp:180-183°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO₂). ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81s, 3H (1.78s) (**H7**), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (**H5b**), δ 4.27m, 1H, J=8Hz (4.27m) (**H4**), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 412 M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole

C₂₀H₁₈N₄O₅S, M.W=426.45, Elemental analysis: Calculated: C, 56.33; H, 4.25; N, 13.14; Elemental analysis: founded: C, 56.35; H, 4.27; N, 13.16; Yield:22%, in classical way, Yield:63% by Microwave way ,mp:174-176°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO₂). ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81s, 3H (1.78s) (**H7**), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (**H5b**), 3.81s (3H), δ 4.27m, 1H, J=8Hz (4.27m) (**H4**), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 426 M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidin-4-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole

C₂₁H₂₁N₅O₄S, M.W=439.49, Elemental analysis: Calculated: C, 57.39; H, 4.82; N, 15.94; Elemental analysis: founded: C, 57.40; H, 4.83; N, 15.93; Yield:20%, in classical way, Yield:60% by Microwave way ,mp:167-169°C, FT-IR(KBr disk): 1689s (C=O), 1635m (C=N), 1346, 1540 (NO₂). ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81s, 3H (1.78s) (**H7**), 3s (6H), 3.1m, 1H, J=4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.37m, 1H, J=8 Hz (3.7m) (**H5b**), δ 4.27m, 1H, J=8Hz (4.27m) (**H4**), δ 6.38 s, 1H (6.34s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 439, M.Wt, 43.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-phenylthiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (L7) 78%Trans Isomer (Cis22%)

C₂₀H₁₉N₃O₂S, M.W=365.45, Elemental analysis: Calculated: C, 65.73; H, 5.24; N, 11.50; Elemental analysis: founded: C, 65.75; H, 5.26; N, 11.53; Yield:16% in classical way, Yield:45% by Microwave way, mp:177-179°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.13dd, 1H, J=8,4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(9H) (**Har**). Mass(EI): 362.2 M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-chloro phenyl)thiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole

C₂₀H₁₈ClN₃O₂S, M.W= 399.89, Elemental analysis: Calculated: C, 60.07; H, 4.54; N, 10.51; Elemental analysis: founded: C, 60.00; H, 4.47; N, 10.47; Yield:18% in classical way, Yield:43% by Microwave way, mp:181-183°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.13dd, 1H, J=8,4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 399M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-bromo phenyl)thiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole
 $C_{20}H_{18}BrN_3O_2S$, M.W= 444.35, Elemental analysis: Calculated: C, 54.06; H, 4.08; N, 9.46; Elemental analysis: founded: C, 54.00; H, 4.02; N, 9.43; Yield:18% in classical way, Yield:44% by Microwave way mp:186-188°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.13dd, 1H, J=8.4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 444, M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-hydroxy phenyl)thiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{20}H_{19}N_3O_3S$, M.W=381.45, Elemental analysis: Calculated: C, 62.98; H, 5.02; N, 11.02; Elemental analysis: founded: C, 62.97; H, 5.05; N, 11.03; Yield:16% in classical way, Yield:41% by Microwave way mp:169-171°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.13dd, 1H, J=8.4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 381, M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-methoxy phenyl)thiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{21}H_{21}N_3O_3S$, M.W= 395.48, Elemental analysis: Calculated: C, 63.78; H, 5.35; N, 10.63; Elemental analysis: founded: C, 63.76; H, 5.33; N, 10.61; Yield:16% in classical way, Yield:41% by Microwave way, mp:171-172°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.13dd, 1H, J=8.4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), 3.8s (3H), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 395, M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl)thiazolidine-4-yl)-5-(4-tolyl)-1,3,4-oxadiazole

$C_{22}H_{24}N_4O_2S$, M.W= 408.52, Elemental analysis: Calculated: C, 64.68; H, 5.92; N, 13.71; Elemental analysis: founded: C, 64.70; H, 5.93; N, 13.74; Yield:17% in classical way, Yield:43% by Microwave way, mp:174-176°C, FT-IR(KBr disk): 1741s (C=O), 1627m (C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.85s, 3H (2.05s) (**H7**), 3.04s (6H), 3.13dd, 1H, J=8.4Hz (3.3m) (**H5a**), δ 3.45m, 1H, J=8 Hz (3.38m) (**H5b**), δ 4.28m, 1H, J=8Hz (4.4m) (**H4**), δ 6.34 s, 1H (6.14s) (**H2**), 7.2-8.1(8H) (**Har**). Mass(EI): 408, M.Wt, 65.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-phenyl,73hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole (L₈) 55% Trans Isomer (Trans45%)

$C_{13}H_{13}N_3O_2S_2$, M.W= 307.39, Elemental analysis: Calculated: C, 50.80; H, 4.26; N, 13.67; Elemental analysis: founded: C, 50.81; H, 4.26; N, 13.65; Yield:37%, mp:200-202°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ 2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), δ 3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), δ 4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ 6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ 6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(5H) (**Har**). Mass(EI):307.1M.Wt, 237.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-chlorophenyl),73hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole

$C_{13}H_{12}ClN_3O_2S_2$, M. W= 341.83, Elemental analysis: Calculated: C, 45.68; H, 3.54; N, 12.29; Elemental analysis: founded: C, 45.68; H, 3.54; N, 12.29; Yield:33%, mp:203-205°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). 1H NMR(400

MHz, DMSO-d₆): δ1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), δ3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), δ4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(4H) (**Har**). Mass(EI): 341M.Wt, 237.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-Bromophenyl)74hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole

C₁₃H₁₂BrN₃O₂S₂, M.W= 386.28, Elemental analysis: Calculated: C, 40.42; H, 3.13; N, 10.88; Elemental analysis: founded: C, 40.36; H, 3.09; N, 10.84; Yield:35%, mp:206-208°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), δ3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), δ4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(4H) (**Har**). Mass(EI): 386.28M.Wt, 237.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)74hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole

C₁₃H₁₃N₃O₃S₂, M.W=323.39, Elemental analysis: Calculated: C, 48.28; H, 4.05; N, 12.99; Elemental analysis: founded: C, 48.30; H, 4.07; N, 13.01; Yield:31%, mp:201-203°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), δ3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), δ4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(4H) (**Har**). Mass(EI): 323M.Wt, 237.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)74hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole

C₁₄H₁₅N₃O₃S₂, M.W=337.41, Elemental analysis: Calculated: C, 49.84; H, 4.48; N, 12.45; Elemental analysis: founded: C, 49.85; H, 4.50; N, 12.47; Yield:33%, mp:191-193°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), δ3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), 3.81s (3H), δ4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(4H) (**Har**). Mass(EI): 337M.Wt, 237.2 peas beak.

2-((2R,4S)-N-Acetyl-2-(4-(dimethylamino)phenyl) 74hiazolidine-4-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole

C₁₅H₁₈N₄O₂S₂, M.W=350.46, Elemental analysis: Calculated: C, 51.41; H, 5.18; N, 15.99; Elemental analysis: founded: C, 51.38; H, 5.16; N, 15.97; Yield:29%, mp:200-202°C. FT-IR(KBr): 3122 w(NH), 2626w(SH), 1720 (C=O), 1612s(C=N). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ1.78s, 3H (1.96s) (**H7**), δ2.89t, 1H, J=12Hz (3.1m, J=4) (**H5a**), 3.2s (6H), δ3.4m, 1H, J=4 Hz (3.34) (**H5b**), δ4.24t, 1H, J=4Hz (4.55t) (**H4**), δ6.42s, 1H (6.54s) (**H2**), δ6.2s, 1H (**SH**) 7.34-7.84(4H) (**Har**). Mass(EI): 350 M.Wt, 237.2 peas beak.

الاستنتاجات والتوصيات

وجدت الأوكساديازولات مكان مهم في مجال اكتشاف وتطوير الأدوية مما دفع الباحثين لتطوير طرائق جديدة لتخليق هذه المركبات. ومنها التحلق (Cyclization) بوجود POCl₃ هي الطريقة الأكثر تقليدية التي يتبناها الباحثون. في هذا البحث تم استخدام المايكرويف لاصطناع هذه المركبات. منذ المنشورات الأولى حول استخدام المايكرويف في التخليق العضوي، كان من الواضح أن هذه المنهجية سيكون لها تأثير ملحوظ في جميع مجالات هذا التخصص. يتميز استخدام المايكرويف بالعديد من المزايا مقارنة بالتسخين الحراري التقليدي للمواد المتفاعلة. عادةً ما ينطوي التسخين الحراري التقليدي على استخدام فرن أو حمام زيت يسخن جدران المفاعل بالحمل الحراري أو التوصيل. يستغرق وقتاً

أطول لتحقيق درجة الحرارة المطلوبة ونتيجة لذلك لا يتم تسخين العينة بشكل متجانس كما هو الحال مع تسخين المايكرويف. تُهدر الطاقة أيضًا في تسخين الفرن أو حمام الزيت. يمكن أن يؤدي إدخال طاقة المايكرويف في تفاعل كيميائي إلى معدلات تسخين أعلى بكثير مقارنة بالتسخين التقليدي. تم وصف تقليل أوقات التفاعل، وتحسين المردود، وتعديل الانتقائية، وزيادة نقاوة المنتج وتبسيط إجراءات متابعة العمل، وفي معظم الحالات، لا يمكن تحقيق هذه الشروط والنتائج عن طريق التسخين الكلاسيكي. يمكن تضمين هذه المنهجية في مفهوم الكيمياء الخضراء لأن الامتصاص القوي لإشعاع المايكرويف بواسطة أحد مكونات التفاعل سيؤدي إلى زمن رد فعل أقصر وتحسين كفاءة الطاقة.

قمنا بتصنيع سلسلة مشتقات الثيازوليدينات مع مشتقات 1,3,4-أوكساديازول. تم إجراء تفاعلات التكثيف الحلقي لمشتقات مختلفة من الثيازوليدينات العطرية والعطرية المغايرة بالطريق الكلاسيكي وباستخدام المايكرويف. حدثت الثوابت الفيزيائية (نقطة الانصهار، المردود، الصيغة الجزيئية، الوزن الجزيئي، التحليل العنصري) للمركبات المحضرة. درست نواتج التفاعل بواسطة الطرائق المستخدمة في الاصطناع العضوي وهي مطيافية الرنين النووي المغناطيس للبروتون والكربون بالإضافة لمطيافية الأشعة تحت الحمراء ومطيافية الكتلة. تم تحسين مردود النواتج بشكل ملموس جداً وخاصة عند تدني المردود في التفاعل بالطرائق الكلاسيكية ولكن يبقى العامل الملفت للنظر والذي يجب التوقف عنده هو تقليص زمن التفاعل بشكل مذهل وهو ما يعد باستخدام المايكرويف بشكل أوسع في اصطناع الادوية، يمكن تصنيف هذا الاصطناع أيضاً من نهج الكيمياء الخضراء للتخليق العضوي، والذي يتضمن تعريض المواد المتفاعلة للمايكرويف مع وجود كمية قليلة جداً من المذيبات وأحياناً عدم وجود مذيبات. في المرحلة اللاحقة سيتم متابعة دراسة هذه المركبات باستخدام الحاسوب ومن ثم اختبار فعالية هذه المركبات على الخلايا الحية في الزجاج أو يمكن التعمق في الدراسة مستقبلاً بإضافة دراسة لفعالية هذه المركبات على نماذج حيوانية مطفرة .

References

1. Noolvi MN, Patel HM, Bhardwaj V, Chauhan A. Synthesis and in vitro antitumor activity of substituted quinazoline and quinoxaline derivatives: search for anticancer agent. *Eur J Med Chem.* 2011; 46: 2327-2346.
2. Yadav A, Mohite S, Magdum C. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Int. j. sci. res. sci. technol.* 2020; 7(2): 275-282.
3. Yadav A, Mohite S. Anticancer Activity and In-Silico ADMET Analysis of Malvastrum Coromandelianum. *International Journal of Pharma Sciences and Research.* 2020; 11(5): 71-73.
4. Yadav A, Mohite S. Cancer- A Silent Killer: An Overview. *Asian J. Pharm. Res.* 2020; 10(3): 213-216.
5. Chitruk A, Yadav A, Rode P, Mohite S, Magdum C. Synthesis and toxicological evaluation using brine shrimp lethality assay of Novel 1,2,4-triazole derivatives with anticancer activity. *Int. J. Curr. Adv. Res.* 2020; 09(08)(A): 22877-22881.
6. Yadav A, Mohite S. Design, Synthesis and Characterization of Some Novel benzamide derivatives and it's Pharmacological Screening. *Int. j. sci. res. sci. technol.* 2020; 7(2): 68-74.
7. Hamad M M, Said S A & El-Ekyabi Y M, Monatsh. Synthesis and reactions of 2-mercaptomethyl-1,3,4-oxadiazolin-5-one *Chem.* 1996; 127: 549.

8. Roffey J, Bioisostere in Medicinal Chemistry. Technical Notes for the Medicinal Chemist. Maybridge Med Chem. 1997; 1: 6.
9. Holla B S, Poojary K N, Kalluraya B & Gowda P V. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. Indian J Heterocycl Chem. 1996; 5: 273.
10. Nicoladies D N, Fylaktakidou K C & Litinas K E. Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives. Indian J Heterocycl Chem. 1996; 33: 67.
11. Omar M T. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. Arch Pharm Res (Seoul). 1997; 20: 602.
12. G. Charitos, D.T. Trafalis, P. Dalezis, C. Potamitis, V. Sarli, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazines. Arab J chem. 2016; 12: 1-30.
13. Zoulikha, K., Adil A. O., & Bettache, G., S. Afr. J. Chem/ Synthesis and Antibacterial Activity of 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives of Salicylic Acid and its Synthetic Intermediates, (2007). 60, 20-24.
14. Glesni, M.L., & Jennifer, M.A., J. of Food Sci./effect of water on the production of cooked beef aroma compounds, (1987). 52(1), 42-45.
15. Carl, A.B., Yong, D., & Earl, M.S., Tetrahedron lett./A one step synthesis of thiazolidines from esters. (1996). 37(17), 2935-2938.
16. Tawfiq, M.T., Diyala J. For pure sci./ Synthesis and Characterization of Some New 4-Oxothiazolidine-2-Carboxylic Acid Derivatives With the Evaluation of Their Biological Activity. (2016). 12(1), 43-46.
17. Balsamo, A., Domiano, P., Macchia, B., Macchia, F., & Nordelli M.,(1980). Eur.J.Med.Chem./ The conformation of the thiazolidine ring of penicillin of any importance for their antibacterial activity,15, 559-562.
18. Subr, V., & Ulbrich, K., (2006). Reactive and Functional Polymers / Synthesis and properties of new N-(2-hydroxypropyl)- methacrylamide copolymers containing thiazolidine-2-thione reactive groups, 66, 1525-1538.
19. El-Sharkawy, K. A.,(2011). J. Pharm. Sci. and Res./ Synthesis and antimicrobial activity of 2-substituted-3-acetylthiazolidine-4-carbonyl-amino acid derivatives., 3, 1005-1014 .
20. Natasha, F. P., Franciele, D., Francielli, W. C., Cristiano, R. J., Paulo, H. S., Helena, D. D. S., Liliana, A. S., Diego, A., & Lucielli, S.,(2011). Eur. J. of Pharm./ Antinociceptive and anti-hypernociceptive effects of Se-phenyl thiazolidine-4-carboselenoate in mice. 668, 169-176 .
21. Tiago, L., da S., Laura, M., F., M., Fernanda, S. S. S., Lucimar, M. P., Lucielli, S., & Paulo, H. S.,(2015). Tetrahedron Lett./New thioureas based on thiazolidines with antioxidant potential. xxx,1-7.
22. Gulay, S., Erhan, P., Melike, E., & Meral, O., (2002). Farmaco/ Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. 57, 539-542 .
23. Ziwen, W., Mingxiao, W., Xue, Y., Yue, L., Wentao, Q., Yunqi, G., Yuxiu, L., & Qingmin, W., (2012). Eur. J. of Med. Chem./ Hydroxyl may not be indispensable for raltegravir: Design, synthesis and SAR Studies of raltegravir derivatives as HIV-1 inhibitors., 50, 361-369.

24. Samir, B., Shyma, A., Hassan, A., E., & Farid, A. B., (2012). *Eur. J. of Med. Chem./ Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles.* 48, 192-199.
25. Carmellina, D. A., Diana, C., N., Alexandru, V. M., Madalina, H., & Carmen L., (2018). *Farmacia/ Synthesis and Characterization of new 2-(2-Thienyl)-5-aryl-1,3,4-Oxadiazoles.* 66, 3,553-557.
26. Sadaf, J. G., Suroor, A. K., & Nadeem, S.,(2010). *Bioorganic & Med. Chem. Lett./ Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic-6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid.* 20, 4762-4765.
27. Ming, Z. Z., Nick, M., David, B., Dianne, I., Yu-Cheng, G., Qiong, C., Guang, F. Y., & John, C., (2013). *Eur. J. of Med. Chem./ Synthesis and antifungal activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)-indoles and 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl) methyl-indoles.,* 63, 22-32.
28. Firas, A. N., Rafid, H. A., & Dawood, S. A., (2020). *Egypt. J. Chem / Synthesis, Antibacterial Activity and DFT Calculations of Some Thiazolidine-4-Carboxylic acid Derivatives and Their Complexes with Cu(II), Fe(II) and VO(II).* 63, 349-362 .
29. Ahmed, A. M., Dawood, S. A.,(2015). *Basrah J. of Sci./ Synthesis, Characterization and Biological Activity Study of some New Thiazolidine Derivatives.* 33, 101-117.
30. Tawfiq, M. T.,(2016). *Diyala J. For Pure Sci./ Synthesis and Characterization of Some New 4-Oxothiazolidine-2-Carboxylic Acid Derivatives With the Evaluation of Their Biological Activity.* 12, 43-64.
31. Khalid, A. A., Amar, S. M., & Yuosra, K. A.,(2019). *Eurasia J. Biosci./ Synthesis of some new 1,3,4-oxadiazole compounds derived from 1H-imidazole and study their biological activity.* 13, 501-507.
32. Asif, H., Mohd, R., Ravinesh, M., Shama, P., Dong-Soo, S., & Deepak, K., (2012). *Bioorganic & Med. Chem. Lett./ Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents.* 22, 5438–5444.
33. Elham, J., Tahereh, M., Ali, J. N., & Farshid, H., (2017). *Res. in Pharm. Sci./ Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives.* 12, 330-336.
34. Paulo, P. S., Vitor, S. S., & Marco, E. F. L.,(2018). *J. Braz. Chem. Soc./ Review 1,2,4-and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents.* 29, 435-456.