Original Article

Paramedical Sciences and Military Health

Volume 14, Number 1, Spring 2019

Synthesis and evaluation of antifungal effects of [5-aryl-[1, 3, 4] oxadiazole-2-yl] phenyl-methanol

Yasin Serve ahrabi[1]*, Parya Hemmati Eslamlou[2]

[1] *Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University of Tehran Branch, Tehran, Iran*

[2] *Department of Chemistry-Physics, Faculty of Basic Sciences, Payam Nour University of Urmia, Urmia, Iran*

Abstract

Introduction: Nowadays the drug resistance outbreak in fungi is considered a serious threat to the health of human societies. Oxadiazole derivatives that are high biologically applicable can be a good alternative to common anti-fungal drugs. The purpose of this study was to evaluate the anti-fungal properties of new derivatives synthesized of oxadiazole and compare them with common anti-fungal drugs on important fungi in medical study.

Materials and Methods: In the present study, from single-step reaction between N-iso-syano-imino-3, phenyl-phosphorene, carboxylic acid derivatives and 2-pyridine-carbaldehid in acetonitrile solvent were obtained new derivatives of oxadiazole in single step form. Anti-fungal activity of new synthesized compounds were investigated on aspergillus flavus PTCC5004 and aspergillus fumigatus PTCC 5009 by well diffusion method, determination of minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration.

Results: All new synthesized compounds had promising antifungal activity against aspergillus flavus and aspergillus fumigatus.

Conclusion: All new synthesized compounds have anti-fungal activity on the two Aspergillus flavus and Aspergillus fumigatus fungi. In addition to the antifungal activity of newly synthesized compounds, single-step synthesis is a fast and easy route for the synthesis of drug compounds with efficacy More and less energy, as well as a clear vision for synthesizing and introducing new drug compounds into the medical community can be presented.

Keywords: Antifungal effect, Oxadiazole, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

*(Corresponding Author) Yasin Serve ahrabi, Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University of Tehran Branch, Tehran, Iran. Email: yasin.ahrabi2016@gmail.com

مقاله تحقیقاتی

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال چهاردهم، شماره یک، بهار ۱۳۹۸

سنتز و بررسی اثرات ضد قارچی ترکیب [۵–آریل– [۴,۳,۱] اکسادیازول – ۲ ایل] فنیل– متانول

یاسین سرواهرابی[۱]*، پریا همتی اسلاملو[۲]

[۱] گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران
[۲] گروه شیمی– فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نوراستان اذربایجان غربی – مرکز ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده

مقدمه: امروزه بروز مقامت دارویی در قارچ‌ها تهدید جدی برای سلامت جوامع بشری محسوب می‌شود. مشتقات اکسادیازول که از لحاظ بیولوژیکی کاربرد فراوانی دارند، می‌توانند جایگزین مناسبی برای داروهای ضد قارچی رایج باشند. هدف از این مطالعه بررسی خاصیت ضد قارچی مشتقات جدید سنتز شده اکسادیازول و مقایسه آن با داروهای ضد قارچی موجود بر روی قارچ‌های مهم در مطالعات پزشکی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر از واکنش تک مرحله‌ای N–ایزو –سیانو–ایمینو ۳، فنیل –فسفران، مشتقات کربوکسیلیک اسید و ۲–پیریدین کربالدهید در حلال استونیتریل مشتقات جدیدی از اکسادیازول‌ها به صورت تک مرحله‌ای بدست آمد. فعالیت ضد قارچی ترکیبات جدید سنتز شده بر روی قارچ‌های *آسپرژیلوس فلاووس* PTCC۵۰۰۴ و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* PTCC۵۰۰۹ به روش انتشار چاهک، تعیین حداقل غلظت بازدارندگی و تعیین حداقل غلظت کشندگی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: همه ترکیبات جدید سنتز شده فعالیت ضد قارچی امیدوارکننده‌ای را در برابر *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* به نمایش گذاشتند.

بحث و نتیجه‌گیری: ترکیبات سنتز شده دارای فعالیت ضد قارچی بر علیه دو قارچ *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* می‌باشند، علاوه بر فعالیت ضد قارچی ترکیبات جدید سنتز شده، سنتز تک مرحله‌ای مسیری سریع و آسان برای سنتز ترکیبات دارویی است که با بازده بیشتر واتلاف انرژی کمتر وهمچنین چشم انداز روشنی برای سنتز ومعرفی ترکیبات دارویی جدید به جامعه‌ی پزشکی میتوان ارائه کرد.

واژه‌های کلیدی: اثر ضد قارچی، اکسادیازول، *آسپرژیلوس فلاووس*، *آسپرژیلوس فومیگاتوس*.

مقدمه

امکان این مسئله که سیستم دفاعی بدن و مانع دفاعی دربرابر تهاجم قارچ‌ها وعوامل بیماری‌زایی از خود مقاومت نشان دهند بسیار بالاست. بااین‌حال ممکن است تعدادی از میکروارگانیسم‌های مهاجم ازموانع دفاعی عبورکنندوبه تعدادی در بدن تکثیرپیداکنندکه منجر به تخریب بافتی شوند،(۱) دراین شرایط است که نیاز به تجویز مجدد داروی ضدقارچی احساس می گردد.(۲) داروهای ضدقارچی که در طیف وسیعی مورد استفاده قرار میگیرند دارای ساختارشیمیایی متنوع هستند. (۳) طبق نتایج آزمایشات بالینی مشخص شده است که آنتی بیوتیک‌های مشتق شده از اکسادیازول‌ها اثرات جانبی کمتر واثرضد قارچی مطلوب‌تر وبهتری را برروی میکروارگانیسم‌های بیماری زا دارند، (۴) همین امر باعث شده محققان درصدد سنتز

* (نویسنده مسئول) یاسین سرواهرابی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران.
آدرس الکترونیکی: yasin.ahrabi2016@gmail.com

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

مشتقات جدیدتر از این ترکیبات باشندتا بتوان پیوندی عمیق‌تر بین علم شیمی با دنیای داروسازی ایجاد کرد. هدف از این مطالعه بررسی خاصیت ضد قارچی مشتقات سنتز شده اکسادیازول و مقایسه آن با داروهای ضد قارچی کلوتریمازول و نیستاتین رایج در پزشکی می‌باشد. (۵) در پژوهش حاضر دو اصل در محوریت کار قرار گرفته است که عبارت اند از:

۱) سنتز تک مرحله‌ای ترکیبات اکسادیازولی با ایزومر ۱، ۳، ۴- اکسادیازول: در داروسازی مدرن تلاش بر این است تا با استفاده از کوتاه‌ترین مسیر از واکنش‌های شیمیایی به ترکیباتی با بیشترین خواص دارویی دست یابند. (۶) فرایند تولیدی مشتقات مورد استفاده در این کار با توجه به این امر طراحی شده است. اکسادیازول‌ها به چهار شکل ایزومری وجود دارند اما در این میان ایزومر ۱، ۳، ۴- اکسادیازول از بیشترین خواص دارویی و بلاخص ضد قارچی برخوردار می‌باشد. (۷و۸) نکته‌ی حائز اهمیت در پژوهش حاضر طراحی ترکیبات اولیه و فرایند سنتزی می‌باشد که به مشتقات جدید اکسادیازولی با ایزومر ۱، ۳، ۴- اکسادیازول منتهی شده است. این ترکیبات به روش طیف سنجی IR,H-NMR,C-NMR مورد بررسی و تایید قرارگرفته‌اند.

۲) بررسی فعالیت ضد قارچی مشتقات اکسادیازولی بر روی قارچ‌های *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس*: در این قسمت بیشتر تلاش شده است قارچ‌هایی مورد بررسی قرار گیرند که اهمیت بیشتری در ایجاد بیماری‌های عفونی دارند و نسبت به آنتی بیوتیک‌های کنونی مقاومت نشان داده‌اند. در پژوهش حاضر ماهیت ضد قارچی این مشتقات جدید بر روی قارچ‌های فوق به روش‌های انتشار از چاهک، تعیین حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) و حداقل غلظت کشندگی (MBC) به روش تعیین رقت لوله‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. (۹و۱۰و۱۱) مقایسه فعالیت ضد قارچی مشتقات سنتز شده با آنتی بیوتیک‌های کلوتریمازول و نیستاتین از دیگر اهداف این تحقیق می‌باشد.

گروپ آداسوامی (Gurupadaswamy) و همکاران در سال ۲۰۱۳ یکسری از ۲ و۵ دی (۴- آریلوئیل آریل اکسی متیل) ۱، ۳، ۴- اکسادیازول‌ها از طریق سنتزهای چند مرحله‌ای از ئیدروکسی بنزوفنل‌ها را به‌دست آوردند. خاصیت سلول کشی این ترکیبات در برابر رده‌های سلول‌های لوسمی انسانی ارزیابی شدند (k۵۶۲,CEM) ترکیبات خاصیت ضد سرطانی متوسط تا خوب با ترکیبات دارای یک گروه کلرو را از خود نشان دادند. (۱۲)

راپلو (Rapolu) و همکاران در سال ۲۰۱۳ یک سری از ۵ (آلکیل (H۱- ایندول -۳- ایل) -۲ (ترکیب جایگزین شده) - ۱،۳،۴اکسادیازول‌ها به طور موثر به‌وسیله حلقوی شدن اکسیداتیو ئیدرازیدهای N- بنزیلیدین - (H۱- ایندول - ۳ - ایل) آلکان با استفاده از دی (استوکسی) یدوبنزن را ساختند. ئیدرازیدهای N-بنزیلیدین -(H۱- ایندول -۳- ایل) آلکان خود از اسیدهای ایندول -۳- کربوکسیلیک ساده مشتق می‌شوند. بر اساس نتایج به‌دست آمده بهترین فعالیت را علیه رده سلول‌های سرطان انسانی و نیز التهاب ورم موش صحرایی را نشان دادند. (۱۳)

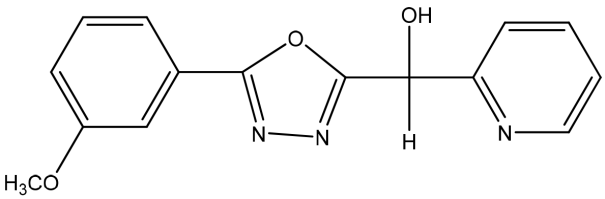
نینگایاه (Ningaiah) و همکاران در سال ۲۰۱۴یک سری جدید از ۲ - (۵ - متیل - ۱ و ۳ دی فنیل - H۱ - پیرازول - ۴ - ایل) ۵ - فنیل - ۱، ۳، ۴ اکسادیازول‌های Va-m به‌وسیله حلقوی شدن N′ - بنزویل - ۵ - متیل - ۱ و ۳ دی فنیل - H۱ پیرازول - ۴ - کربوئیدرازید ۴a با استفاده از POCL۳ در دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد و یا حلقوی شدن اکسیداتیو ئیدرازون‌ها را ساختند که مشتق از آریل آلدئید و (E) - N′- بنزیلیدین - ۵ متیل - ۱ و ۳ - دی فنیل - H۱ - پیرازول - ۴ - کربوئیدرازیدهای a-d ۵ با استفاده از کلرو‌آمین T به‌عنوان اکسیدکننده ساخته شدند. ترکیبات ساخته‌شده از نظر فعالیت ضد میکروبی ارزیابی‌شده و با داروهای استاندارد مقایسه شدند. ترکیبات فعالیت قوی تا ضعیف ضد میکروبی نشان دادند. حداقل غلظت مهاری ترکیبات در دامنه ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر علیه باکتری‌ها و محدوده ۲۵ تا ۵۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر علیه قارچ‌ها بودند. (۱۴)

مواد و روش‌ها

در مرحله اول ترکیبات جدید ۴، ۳، ۱- اکسادیازولی به روش تک مرحله‌ای، سنتز و با بازده بالا استخراج شدند، ساختار شیمیایی تمامی ترکیبات سنتز شده با استفاده از طیف سنجی H-NMR و C-NMR و IR مورد بررسی و تأیید قرار گرفتند.

الف- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی: ترکیب[۵-[۳- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول:

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]



(5- (3-Methoxyphenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) (pyridin-2-yl) methanol

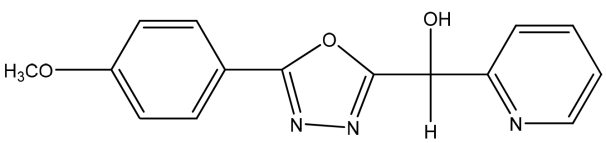
White powder, m.p. 135 °C, yield 79% (0.22g).

IR (KBr) (ν_{max}, cm^{-1}): 3433, 3063, 2923, 2846, 1667, 1582, 1536, 1511, 1492, 1433, 1378, 1289, 1225, 1046, 922.

^{1}HNMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): δ_H= 3.93 (3H, OCH_3, s), 6.14 (s, 1H, CH aliphatic), 6.53 (s, 1H, OH), 7.15-7.19 (m, 1H, CH Arom), 7.48 (t, 1H, $3J_{HH}$= 8.1 Hz, Arom), 7.63-7.66 (m, 1H, CH Arom), 7.73-7.75 (m, 1H, CH Arom), 7.83 (d, 1H, $3J_{HH}$=8.1 Hz, CH Arom), 7.99 (t, 2H, $3J_{HH}$ =7.8 Hz, CH Arom), 8.477 (d, 1H, $3J_{HH}$ = 8.1 Hz, CH Arom), 8.916-8.930 (m, 1H, CH Arom).

^{13}CNMR (75.467 MHz, $CDCl_3$): δ_C= 55.64 (CH_3), 68.40 (CH-OH), 112.20, 119.55, 120.39, 125.76, 128.05, 130.40, 137.20, 150.21 (8CH, Arom), 123.94, 151.59, 160.08, 160.85, 166.02 (5C).

ب- خواص فیزیکی و اطلاعات طیفی ترکیب[۵-[۴- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول:



(5- (4-Methoxyphenyl) -1,3,4-oxadiazol-2-yl) (pyridin-2-yl) methanol

IR (KBr) (ν_{max}, cm^{-1}): 3433, 3063, 2923, 2846, 1667, 1582, 1536, 1511, 1492, 1433, 1378, 1289, 1225, 1046, 922.

^{1}HNMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): δ_H= 3.93 (3H, OCH_3, s), 6.14 (s, 1H, CH aliphatic), 6.53 (s, 1H, OH), 7.15-7.19 (m, 1H, CH Arom), 7.48 (t, 1H, $3J_{HH}$= 8.1 Hz, Arom), 7.63-7.66 (m, 1H, CH Arom), 7.73-7.75 (m, 1H, CH Arom), 7.83 (d, 1H, $3J_{HH}$=8.1 Hz, CH Arom), 7.99 (t, 2H, $3J_{HH}$ =7.8 Hz, CH Arom), 8.477 (d, 1H, $3J_{HH}$ = 8.1 Hz, CH Arom), 8.916-8.930 (m, 1H, CH Arom).

^{13}CNMR (75.467 MHz, $CDCl_3$): δ_C= 55.64 (CH_3), 68.40 (CH-OH), 112.20, 119.55, 120.39, 125.76, 128.05, 130.40, 137.20, 150.21 (8CH, Arom), 123.94, 151.59, 160.08, 160.85, 166.02 (5C).

در مرحله‌ی دوم تعیین فعالیت ضد قارچی مشتقات سنتز شده به روش انتشار از چاهک انجام شد، برای تهیه‌ی محیط کشت سابرودکستروز آگار به مقداری که نیاز است از پودر آماده‌ی محیط کشت برداشتیم، وزن کرده و دریک ارلن ریختیم وبه آن آب مقطر اضافه کردیم تاحجم آن به اندازه لازم برسد سپس پودر را کاملا درون آن حل کرده و سپس درب ارلن را به وسیله‌ی پنبه وفویل بسته و به مدت ۱ ساعت در انکوباتور قرار دادیم که با فشار ۱۵ اتمسفر و دمای ۱۲۱ درجه‌ی سانتی گراد استریل شود، پس از خارج کردن محیط کشت از اتوکلاو و سرد کردن آن درب پلیت‌ها تک تک کنار شعله باز کرده و پس از اضافه کردن محیط کشت به آن‌ها سریعا درب پلیت‌ها را برای جلوگیری از آلودگی بستیم باید توجه داشت که محیط کشت به صورت یکنواخت در کف پلیت پخش شود.پس از سفت شدن محیط‌های کشت تا زمان استفاده از آن‌ها در یخچال نگه داری شدند.یک محیط کشت برداشتیم واز هریک از پلیت‌های حاوی کلنی قارچ‌ها که همان کشت ذخیره بود با سواب استریل مقداری کلنی برداشته و به صورت چمنی و یکنواخت بر روی هر پلیت کشت دادیم سپس توسط پیپت پاستور استریل شده ۴ چاهک در محیط کشت مورد نظر ایجاد کردیم و درون چاهک هارا با محلول‌های تهیه شده از مشتقات اکسادیازول، داروهای رفرنس که به عنوان کنترل مثبت از آن‌ها استفاده شد پر کردیم ودر انتها درب پلیت‌ها رابسته و به مدت ۲۴ ساعت ان هارا در دمای آزمایشگاه و در تاریکی قرار دادیم.بعداز گذشت ۲۴ ساعت پلیت هارا از نظر تعیین حضور عدم هاله و اندازه‌گیری قطر هاله‌ی عدم رشد مورد بررسی قرار دادیم.

سپس تعیین حداقل غلظت بازدارندگی و حداقل غلظت کشندگی با استفاده از تعیین رقت لوله‌ای انجام شد، برای بررسی اثر ضد قارچی مشتقات اکسادیازولی ابتدا محلولی از هریک از آنها و آنتی بیوتیک‌های موردنظر در حلال (DMSO: Dimethyl sulfoxide) تهیه شد.سپس سویه‌های قارچی تحت آزمایش در محیط کشت نوترینت براث درلوله‌های آزمایش استریل شده کشت داده شدند. سپس از این لوله‌های کشت داده شده اقدام به تهیه غلظت مناسب به روش کدورت نیم مک فارلند نمودیم سپس رقت‌های متوالی از هریک از مشتقات در محیط کشت نوترینت براث تهیه شد و لوله‌ها در دمای آزمایشگاه نگهداری شدند.روز بعد لوله‌ها به طور چشمی

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

از نظر کدورت مورد بررسی قرار گرفتند وبالاترین رقتی که باعث مهار رشد قارچ‌ها (عدم ایجاد کدورت) شده بود به عنوان حداقل غلظت مهار کننده رشد در نظر گرفته شد. همچنین ۵ میکرولیتر از هریک از لوله‌های فاقد کدورت بری محیط کشت جامد کشت داده شد و بالاترین رقتی که از تشکیل کلنی برروی محیط کشت جامد جلوگیری نمود به عنوان حداقل غلظت کشنده درنظر گرفته شد.

نتایج

درتحقیق حاضر تقریبا تمامی ترکیبات سنتز شده‌ی جدید نسبت به دو قارچ *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* از فعالیت ضد قارچی برخوردار می‌باشند. نتایج به دست آمده ازتعیین فعالیت ضدقارچی مشتقات سنتز شده‌ی جدید در جداول زیر نشان داده شده‌اند. میانگین قطرهاله عدم رشد (برحسب میلی متر) ترکیبات مورد آزمایش بر روی هر یک از قارچ‌های تحت آزمایش از روش انتشار ماده ضد قارچی از چاهک درغلظتهای ۱mg/ml، ۳mg/ml و ۵mg/ml به ترتیب در جدول‌های ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده‌اند.

آزمایش انتشار از چاهک ترکیبات مورد آزمایش برروی قارچ‌های *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در غلظت‌های مختلف (۵mg/ml)، (۳mg/ml) و (۱mg/ml) در زمانهای ۲۴ و ۴۸ ساعت در تصاویر ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند.

جدول۱- میانگین قطرهاله عدم رشد (برحسب میلی متر) ترکیبات مورد آزمایش بر روی هر یک از قارچ‌های تحت آزمایش از روش انتشار ماده ضد قارچی از چاهک (در غلظت ۱mg/ml)

ترکیبات	قارچ‌ها			
	آسپرژیلوس فلاووس		*آسپرژیلوس فومیگاتوس*	
	زمان			
	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
کلوتریمازول	۲۲	۳۸	۳۸	۳۹
نیستاتین	۳۱	۲۶	۲۴	۲۵
الف	۰	۶	۱۳	۱۸
ب	۰	۵	۱۰	۱۱

الف: [۵-[۳- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

ب: [۵-[۴- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

جدول۲- میانگین قطرهاله عدم رشد (برحسب میلی متر) ترکیبات مورد آزمایش بر روی هر یک از قارچ‌های تحت آزمایش از روش انتشار ماده ضد قارچی از چاهک (در غلظت ۳mg/m)

ترکیبات	قارچ‌ها			
	آسپرژیلوس فلاووس		*آسپرژیلوس فومیگاتوس*	
	زمان			
	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
کلوتریمازول	۳۸	۴۰	۳۶	۳۹
نیستاتین	۲۵	۲۸	۲۶	۲۹
الف	۹	۱۱	۹	۱۲
ب	۱۰	۱۴	۵	۱۵

الف: [۵-[۳- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

ب: [۵-[۴- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

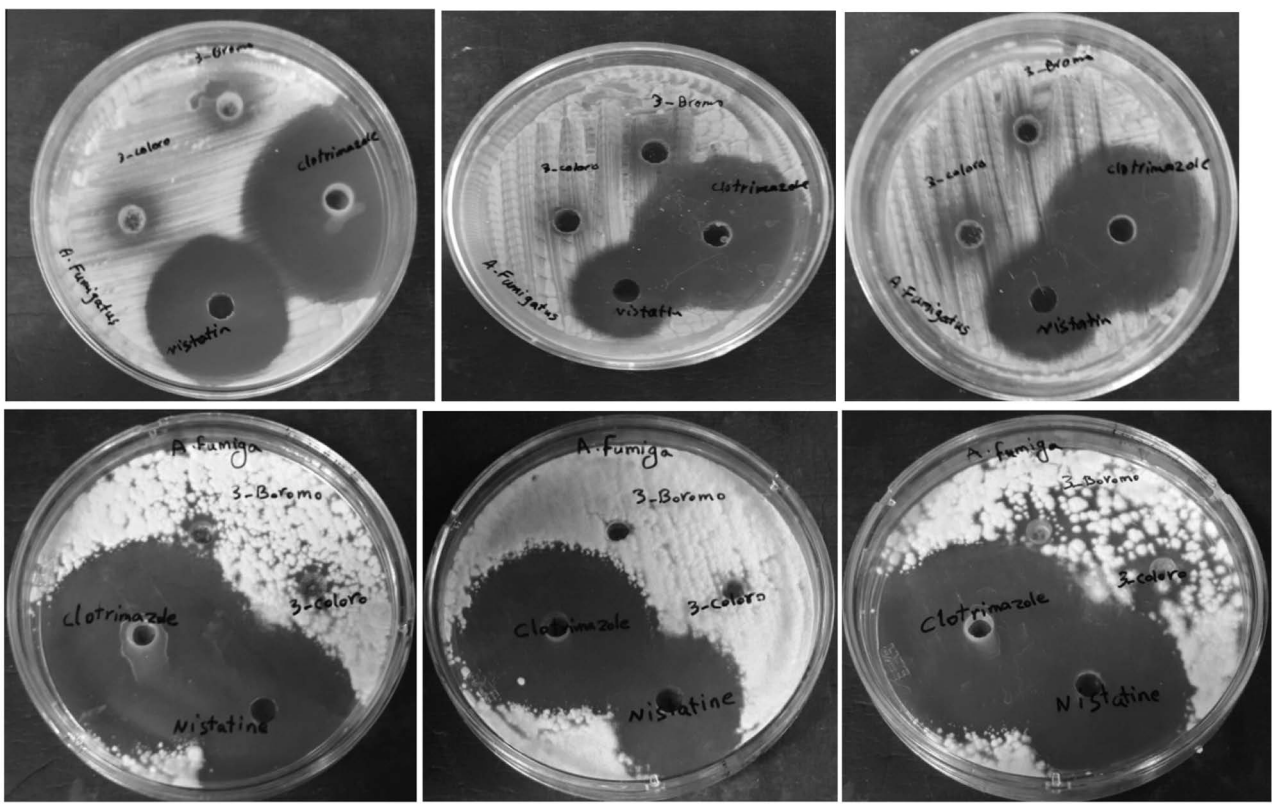
[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول۳- میانگین قطرهاله عدم رشد (برحسب میلی متر) ترکیبات مورد آزمایش بر روی هر یک از قارچ‌های تحت آزمایش از روش انتشار ماده ضد قارچی از چاهک (در غلظت ۵mg/m)

ترکیبات	قارچ‌ها			
	آسپرژیلوس فلاووس		*آسپرژیلوس فومیگاتوس*	
	زمان			
	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
کلوتریمازول	۲۹	۴۱	۴۱	۴۴
نیستاتین	۳۱	۴۰	۳۱	۳۳
الف	۱۲	۱۷	۱۰	۱۷
ب	۱۴	۱۶	۸	۱۸

الف: [۵-[۳- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

ب: [۵-[۴- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

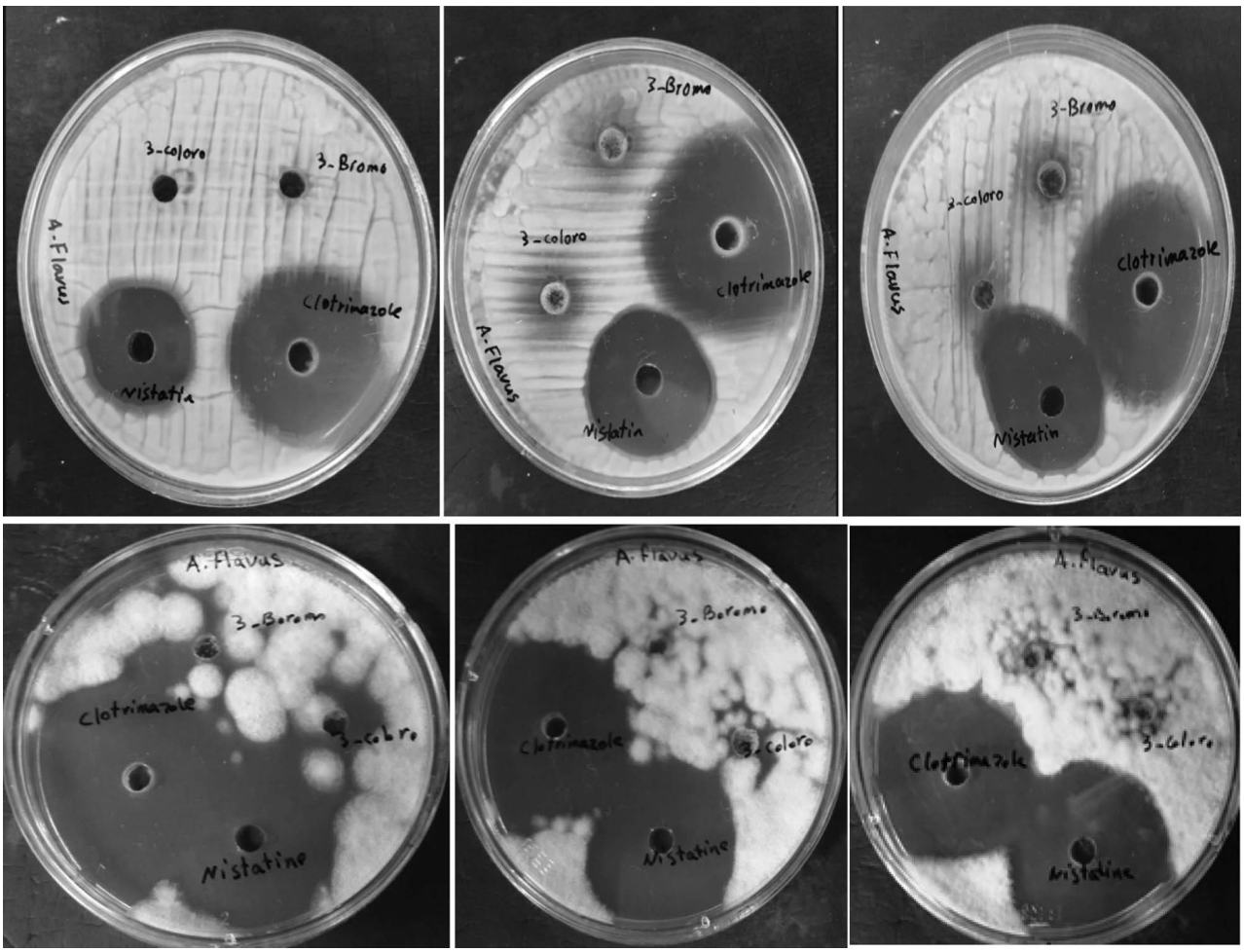


تصویر۱- آزمایش انتشار از چاهک ترکیبات مورد آزمایش برروی قارچ آسپرژیلوس فومیگاتوس در غلظت‌های مختلف (۱mg/ml)، (۳mg/ml)، (۵mg/ml) (سه تصویر بالا در ۲۴ساعت و سه تصویر پایین در ۴۸ساعت)

بحث و نتیجه‌گیری

آسپرژیلوس قارچی است که برخی گونه‌های آن بیماری‌زا بوده و برخی استفاده صنعتی و غذایی دارند. *آسپرژیلوس فلاووس*، *آسپرژیلوس پارازیتیکوس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* گونه‌های بیماری‌زا بوده و *آسپرژیلوس نایجر* و *آسپرژیلوس اورایزا* گونه‌های مفید آن هستند. اکثر سویه‌های قارچ *آسپرژیلوس* بی‌ضرر هستند، اما برخی می‌توانند بیماری‌های جدی ایجاد کنند به ویژه زمانی که افراد با سیستم ایمنی ضعیف، بیماری‌های ریوی اساسی و آسم بطور اتفاقی هاگ‌ها را استنشاق می‌کنند. در برخی افراد، هاگها باعث واکنشهای آلرژیک و یا عفونتهای خفیف تا جدی

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]



تصویر۲- آزمایش انتشار از چاهک ترکیبات مورد آزمایش برروی قارچ آسپرژیلوس فلاووسدر غلظت‌های مختلف (۱mg/ml)، (۳mg/ml)، (۵mg/ml) **(سه تصویر بالا در ۲۴ساعت و سه تصویر پایین در ۴۸ساعت)**

قارچ	*آسپرژیلوس فلاووس*						*آسپرژیلوس فومیگاتوس*					
ترکیب	MBC			MIC			MBC			MIC		
	۱mg/ml	۳mg/ml	۵mg/ml	۱mg/ml	۳mg/ml	۵mg/ml	۱mg/ml	۳mg/ml	۵mg/ml	۱mg/ml	۳mg/ml	۵mg/ml
الف	۵۰۰	۵۰۰	۲۵۰	۱۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰	۵۰۰	۵۰۰	۲۵۰	۱۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰
ب	۵۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۱۰۰۰	۵۰۰	۵۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۱۲۵	۵۰۰	۵۰۰	۲۵۰

الف: [۵-[۳- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

ب: [۵-[۴- متوکسی فنیل]-۴، ۳، ۱- اکسادیازول-۲-ایل][پریدین-۲-ایل]متانول

ریه می‌شوند. جدی‌ترین شکل آسپرژیلوزیس نوع مهاجم است و هنگامی رخ می‌دهد که عفونت به رگهای خونی و فراتر از آن پخش می‌شود. بسته به نوع آسپرژیلوزیس، شیوه درمان استفاده از داروهای ضدقارچ و یا در موارد نادر، جراحی باشد. با بکارگیری روشهای جدید درمانی، گروهی که بعنوان افراد پرمخاطره و مستعد بیماریهای تهاجمی آسپرژیلوزیس محسوب می‌شدند درحال تغییر است و به اقدامات تازه‌ای جهت ارزیابی مجدد فاکتورهای مستعد کننده گروههای حساس نیاز است. (۱۵) کارتیکیان و همکاران در سال ۲۰۰۸، ترکیب ۲، ۴-دی کلرو- ۵-فلوروفنیل که شامل اکسادیازول‌ها بودند را سنتز کردند و سپس ترکیبات نهایی آنها را از نظر فعالیت ضد باکتریایی آزمایش کردند که اثر مهاری خوبی را علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* و *سودوموناس آئروژینوزا* و *کلبسیلا*

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

پنومونیه را نشان دادند. همچنین این ترکیبات اثر مهاری خوبی را بر علیه گونه‌های قارچی و نیز علیه گونه‌های *کاندیدا آلبیکنس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* و *پنی سیلیوم مارنفئی* را نشان داد. (۱۶) همچنین سانگ شتی و همکاران در سال ۲۰۱۱ برای نخستین بار استفاده از بی سولفیت سدیم برای ساخت جایگزین‌های ۲ و ۵ –۱، ۳، ۴– اکسادیازولها با استفاده از امواج کوتاه و روش‌های مرسوم در آب – اتانول را گزارش کردند و محصولات در دامنه ۹۰ تا ۹۵٪ با استفاده از امواج کوتاه و ۸۷ تا ۹۱٪ با استفاده از روش معمول را به‌دست آوردند. کلیه ترکیبات ساخته‌شده جدید بوده و از نظر فعالیت ضد قارچی در محیط آزمایشگاهی ارزیابی شدند. به‌وسیله مقایسه مقادیر MIC با مایکونازول و فلوکونازول به ارزیابی پرداختند. تعدادی از ترکیبات دارای فعالیت ضد قارچی برابر با مایکونازول علیه *کاندیدا آلبیکنس* و *فوزاریوم اکسی اسپوروم* بودند. (۱۷) همچنین شریدهر و همکارانش در سال ۲۰۱۱، یک سری از ۲، ۵ – دو استخلافی ۱، ۳، ۴– اکسادیازولین‌ها را به‌وسیله واکنش ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید با اسیدهای حلقوی جایگزین شده متفاوت در حضور $POCl_3$ را سنتز کردند. ۱۰ ترکیب از ترکیبات فوق جهت فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی را جداسازی کردند. ترکیبات سنتز شده فعالیت خوب ضد قارچی و متوسط ضد باکتریایی نشان دادند. (۱۸) نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر نیز نشان میدهد که تقریبا تمامی ترکیبات سنتز شده نسبت به دوقارچ *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* از فعالیت ضد قارچی خوبی برخوردار می‌باشند، در غلظت‌های بالاتر اثرات بهتر و بیشتری قابل مشاهده می‌باشد. به دلیل اینکه از جمله‌ی اهداف تاثیر گذاری در غلظت‌های بسیار پایین بود به همین دلیل غلظت‌های پایین‌تر مورد استفاده قرار گرفت که نتایج قابل تامل و خوبی ارائه گردید.علاوه بر فعالیت ضد قارچی ترکیبات سنتز شده نکته‌ی حائز اهمیت دراین تحقیق روشی است که برای سنتز مشتقات پیشنهاد شده است.سنتز تک مرحله‌ای مسیری سریع و آسان برای سنتز ترکیبات دارویی است که نتیجه‌ی آن ذخیره‌ی قابل توجهی از زمان و انرژی است که میتواند به عنوان یک متد جدید راهگشایی برای سنتز ترکیبات دارویی با بازده بیشتر واتلاف انرژی کمتر وهمچنین چشم انداز روشنی برای سنتز ومعرفی ترکیبات دارویی جدید به جامعه‌ی پزشکی ارائه نمود.

پیشنهاد میشود از واکنش‌های سه جزئی بین کربوکسیلسک اسیدهای آروماتیک، N– ایزوسیانو ایمینو تری تری فنیل فسفران وآلدئیدهای آروماتیک برای تهیه اکسادیازول‌ها استفاده شود.دراین حالت هیدروژن اکسادیازول با گروه‌های آروماتیک جایگزین شده واین امر باعث ایجادخواص ضد قارچی جدید این ترکیبات می‌شود.

References

1- Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL, Gurr SJ. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. Nature. 2012; 484(7393):186-94.

2- Dutcher JD. The discovery and development of amphotericin B. Dis Chest. 1968; 54(suppl 1):296-298.

3- Anaissie E J, Bodey G P. Nosocomial fungal infections—old problems and new challenges. Infect Dis Clin North Am. 1989; 3:867–882.

4- Li Y, Liu J, Zhang H, Yang X and Liu Z. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (E)-a-(methoxyimino)-benzene acetate derivatives containing 1, 3, 4-oxadiazole ring: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006; 16:2278-2282.

5- Shams Ghahfarrokhi M, Razzaghparast A, Yadegari M, Razzaghi Abyaneh M. Antifungal effects of Fluconazole, Itraconazole and Ketoconazole in intact forms and also combinations to each other against some pathogenic yeast. Horizon Med Sci. 2008; 13 (4):29-38.

6- Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. Journal of medicinal chemistry. 2014; 57:10257-10263.

7- Zhang ZY, Hui XP, Zhang LM. Synthesis and anti-fungal activities of 1, 3, 4-thiadiazoles, 1, 3, 4-oxadiazoles and 1, 2, 4-triazole derivatives of 5-methyloxazole. Indian J. Heterocyc. Chemist. 1999; 38:1066-1070.

8- Mogilaiah K, Prashanthi A. Convenient synthesis of 5-aryl-2-[p-(1, 8-naphthyridin-2yl) phenoxymethyl]-1, 3, 4-oxadiazoles under microwave irradiation. Indian J. Heterocyc. Chemist. 2000; 14:185-188.

9- Androw JM. BSAC Standardized disc susceptibility testing method. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 3:48-57.

10- Rodriquez J. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations (MIC) of Antimicrobial, Eucast. E. DFE. 2008; 9: 1-13.

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]

11- Salmon SA, Watts JL. Minimum inhibitory concentrations for selected antimicrobial agent's organisms isolated from the mammary glands of dairy heifers in New-Zealand and Denmark, J. Dairy Sci. 1998; 81: 570-578.
12- Gurupadasway H, Girish V, Kavitha C. Synthesis and evaluation of 2, 5-di (4-aryloylaryloxymethyl)-1, 3, 4-oxadiazoles as anti-cancer agents, Bioorg. & Medi. Chemist. Letters.Rep. 2013; 536-543.
13- Rapolu S, Alla M, Bommena V, Jain N. Synthesis and biological screening of 5-(alkyl (1H-indol-3-yl))-2-(substituted)-1, 3, 4-oxadiazoles as anti-proliferative and anti-inflammatory agents, Bioorg. & Medi. Chemist. Letters. Rep. 2013; 25:91-100.
14- Ningaiah S, Bhadraiah U, Doddaramappa S, Javarasetty C. Novel pyrazole integrated 1, 3, 4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation, Bioorg. & Medi. Chemist. Letters.Rep. 2014; 12:245-248.
15- Albelda S M, Talbot G H, Gerson S L, Miller W T, Cassileth P A. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Is J Med. 1984; 76:1027–1034.
16- Karthikeyan MS, Prasad DJ, Mahalinga M, Holla BS, and Kumari NS. Synthesis, characterization and evaluation of anti-microbial activity of some novel oxadiazole derivatives. European J. Medic.Chemist. 2008; 16:3632-3640.
17- Jaiprakash N.SangshettiDevanand B.Shinde. Synthesis of some novel 3-(1-(1-substitutedpiperidin-4-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-5-substituted phenyl-1, 2, 4-oxadiazoles as antifungal agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011; 18:1040-1044.
18- Shridhar AH, Keshavayya M, Joy HH. Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis-1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives. Der. Chemica. Sinica. 2011; 2:106-114.

[Downloaded from jps.ajaums.ac.ir on 2026-11-18]