

Synthesis, Antimycobacterial Screening and Molecular Docking Studies of 2-(Furan-3-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole Derivatives

Mustafa HALAWI¹, Mazen M. ALMEHMADI², Osama ABDULAZIZ²,
Mohammad ASIF^{3*}, Mehnaz KAMAL⁴, & Mohd. Zaheen HASSAN⁵

¹ Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences,
Taif University, P.O. Box 11099, Taif 21944, Saudi Arabia

² Department of Medical Laboratory Technology, College of Applied Medical Sciences,
Jazan University, Jazan, Saudi Arabia

³ Glocal School of Pharmacy, Glocal University, Mirzapur Pole, 247,121,
Saharanpur, Uttar Pradesh, India

⁴ Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy,
Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al Kharj 11942, Saudi Arabia

⁵ Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy,
King Khalid University, Abha 61441, Saudi Arabia

SUMMARY. Microwave irradiation was used to efficiently synthesize certain 2-(furan-3-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives (**3a-g**), which were then tested against *Mycobacterium tuberculosis* using the Microplate Alamar Blue Assay (MABA) technique. Compounds **3a-g** were synthesized by reacting furan-3-carboxylic acid (3-furoic acid) with ethanol to create furan-3-ethyl carboxylate (**1**), then hydrazinolysis was done with hydrazine hydrate to form furan-3-carbohydrazide (**2**). Finally, title compounds (**3a-g**) were produced by reacting compound **2** with a suitable aromatic acid in the presence of phosphorous oxychloride. Spectral data such as infrared (IR), proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR), and mass spectrometry were used to determine the structure of the final compounds. All compounds except **3b** were identified as antitubercular leads having a MIC of 50 µg/mL against *M. tuberculosis* H37Rv, according to the results. The MIC value of compound **3b** was determined to be 100 µg/mL. This can be improved further to find new antimycobacterial drugs. The results of docking studies clearly showed that all compounds fit nicely into the active site and formed hydrogen bonds, van der Waals, π-σ and π-alkyl interactions with the active site residues. The binding free energy of compounds **3a-g** was found to be in the range of -7.0 to -9.2 kcal/mol, indicating sufficient affinity between the oxadiazole analogue and the enzyme dihydrofolate reductase (DHFR).

RESUMEN. La irradiación de microondas se usó para sintetizar de manera eficiente ciertos derivados de 2-(furan-3-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**3a-g**), que luego se probaron contra *Mycobacterium tuberculosis* usando la técnica del Microplate Alamar Blue Assay (MABA). Los compuestos **3a-g** se sintetizaron haciendo reaccionar ácido furan-3-carboxílico (ácido 3-furoico) con etanol para crear furan-3-etil carboxilato (**1**), luego se realizó hidrazinólisis con hidrato de hidrazina para formar furan-3-carbohidrazida (**2**). Finalmente, los compuestos del título (**3a-g**) se produjeron haciendo reaccionar el compuesto **2** con un ácido aromático adecuado en presencia de oxocloruro de fósforo. Se utilizaron datos espectrales como el infrarrojo (IR), la resonancia magnética nuclear de protones (¹H-NMR) y la espectrometría de masas para determinar la estructura de los compuestos finales. Todos los compuestos, excepto el **3b**, se identificaron como conductores antituberculosos con una CIM de 50 µg/mL contra *M. tuberculosis* H37Rv, según los resultados. Se determinó que el valor de MIC del compuesto **3b** era de 100 µg/mL. Esto se puede mejorar aún más para encontrar nuevos fármacos antimicobacterianos. Los resultados de los estudios de acoplamiento mostraron claramente que todos los compuestos encajan muy bien en el sitio activo y forman enlaces de hidrógeno, van der Waals, interacciones π-σ y π-alkilo con los residuos del sitio activo. Se encontró que la energía libre de unión de los compuestos **3a-g** estaba en el rango de -7,0 a -9,2 kcal/mol, lo que indica una afinidad suficiente entre el análogo de oxadiazol y la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

KEY WORDS: Microwave-assisted synthesis, Spectral characterization, 1,3,4-Oxadiazole derivatives, Antimycobacterial, Molecular docking.

* Author to whom correspondence should be addressed. Email: mailtomehnaz@gmail.com