

## Green Chemical Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-substituted Rhodanine Derivatives as Potential Antifungal Agents

Malihe Akhavan<sup>1</sup>,  
Naser Foroughifar<sup>1</sup>,  
Hoda Pashar<sup>1</sup>,  
Ahmadreza Bekhradnia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 10, 2019 ; Accepted January 5, 2020)

### Abstract

**Background and purpose:** In medicinal chemistry, molecules containing rhodanine (2-thiazolidine-4-one) ring as a magic multifunctional privileged structural and functional scaffold show a broad range of potent pharmacological properties containing anti-microbial, antiviral, anti-diabetic, and anti-convulsant effects. Evidence suggests that the activity of the rhodanine derivative correlates with the size and the nature of the substituents at C-5 and N-3 positions. In this study, we synthesized new N-substituted rhodanine derivatives with arylidene substituent at the C-5 position via solvent-free Knoevenagel condensation reaction. We also investigated the antifungal activity of the compounds.

**Materials and methods:** A mixture of aromatic aldehyde (1 mmol) and rhodanine derivatives (1 mmol) was stirred in choline chloride (ChCl)/urea deep eutectic solvent (1 mL) at 100°C in an oil bath for 1 hour. The progress of the reaction was monitored by TLC (2:1 n-hexane/ethyl acetate). Then, the crude compound was collected by vacuum filtration and washed using ice-cold solvent.

**Results:** Novel products were elucidated on the basis of elemental analyses as well as FTIR, Mass and <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>CNMR spectroscopy.

**Conclusion:** A green, comfortable and rapid procedure has been developed for the synthesis of N-substituted rhodanine derivatives using ChCl/Urea Deep Eutectic Ionic Liquid (DEILs) under solvent-free conditions.

**Keywords:** green, synthesis, rhodanine, anti-microbial, ionic liquid, solvent-free

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29(182): 82-90 (Persian).

\* Corresponding Author: Ahmadreza Bekhradnia - Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: reza\_bnai@yahoo.com)

## سنتز سبز مشتقات جدید رودانین N-استخلاف شده و با پتانسیل اثر ضدقارچ

ملیحه اخوان<sup>1</sup>ناصر فروغی فر<sup>1</sup>هدی پاسدار<sup>1</sup>احمد رضا بخردنیا<sup>2</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** در شیمی دارویی ترکیبات دارای هتروسیکل رودانین به عنوان یک اسکلت ساختاری/عملکردی چندکاره، اثرات فارماکولوژیک گسترده و قابل توجی مانند فعالیت های آنتی میکروبیال، ضد ویروس، ضد تشنج و... نشان داده اند. در مطالعات پیشین مشاهده شد که طبیعت و ساینز استخلاف ها روی محل های اتم نیتروژن ناحیه 3 و کربن ناحیه 5 رودانین در فعالیت بیولوژیک و آنتی میکروبیال این هسته اهمیت بسزایی دارد. در این مطالعه، مشتقات N-استخلاف دار جدیدی از هتروسیکل رودانین با استخلاف aryldene در محل 5 این حلقه تحت واکنش تراکمی ناوناگل در شرایط سبز و بدون استفاده از حلال های آلی سنتز شد و سپس اثرات ضد قارچ آن ها مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** 1 میلی مول آلدهید آروماتیک و 1 میلی مول از رودانین در 1 میلی لیتر مایع یونی کولین کلراید/اوره برای یک ساعت در دمای 100 درجه سانتی گراد حرارت داده و استیر شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با سیستم حلال هگزان - اتیل استات با نسبت 2 به 1 بررسی شد. محصول خام این واکنش ها با صاف کردن و فیلتراسیون از محیط واکنش جدا شد.

**یافته ها:** ساختار ترکیبات نهایی در این مطالعه با روش های <sup>1</sup>HNMR و <sup>13</sup>CNMR، IR و اسپکتروسکوپی جرمی مورد تأیید قرار گرفت.

**استنتاج:** در این مطالعه یک روش سنتز بدون حلال و سبز برای ساخت مشتقات جدیدی از هسته رودانین با پتانسیل اثر ضد قارچ ارائه شده است.

**واژه های کلیدی:** سنتز، سبز، رودانین، آنتی میکروبیال، مایع یونی، بدون حلال

### مقدمه

عفونت های قارچی ناشی از قارچ های فرصت طلب (به ویژه گونه های کاندیدا مانند *Candida albicans*) از جمله عفونت های میکروبی می باشند که از دیرباز تا کنون گریبانگیر جوامع انسانی بوده و هستند. پاتوژن های قارچی علاوه بر ایجاد انواع آفت، سینوزیت، واژینیت های قارچی و... عامل ایجاد عفونت های بیمارستانی نیز می باشند که تشخیص و درمان آن ها بسیار دشوار است و علی رغم استفاده از عوامل ضد قارچ در

عفونت های قارچی ناشی از قارچ های فرصت طلب (به ویژه گونه های کاندیدا مانند *Candida albicans*) از جمله عفونت های میکروبی می باشند که از دیرباز تا کنون گریبانگیر جوامع انسانی بوده و هستند.

E-mail: reza\_bnai@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** احمد رضا بخردنیا - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

1. گروه شیمی، دانشگاه تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

2. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/5/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/5/20 تاریخ تصویب: 1398/10/15

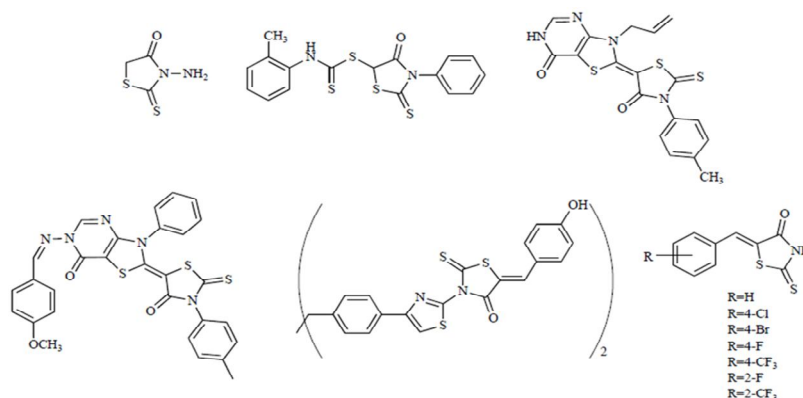
دسترس، هر ساله موجب ابتلا و مرگ و میر افراد زیادی می‌گردد (1).

در این میان مطالعات نشان می‌دهند که افراد دچار ضعف سیستم ایمنی، مانند افراد مبتلا به بیماری نقص اکتسابی سیستم ایمنی (AIDS) که امروزه شیوع روزافزونی نیز دارد، بیش‌تر در معرض ابتلا به عفونت‌های قارچی می‌باشند، به همین سبب در سال‌های اخیر پژوهشگران بیش از پیش به دنبال کشف، طراحی، سنتز و دستیابی به عوامل ضد قارچ نوین هستند. همچنین معضل بروز مقاومت به داروهای ضد قارچ نیز کنترل این دسته از عفونت‌ها را پیچیده‌تر ساخته است، هر چند که مقاومت ایجاد شده در برابر داروهای ضد قارچی از نظر اهمیت هم سطح با مقاومت ایجاد شده در برابر عوامل ضد باکتریایی نیست (2). همواره تجویز داروهای ضد قارچ، به علت دارا بودن عوارض جانبی گسترده به میزان زیادی محدود شده است، به گونه‌ای که تلاش در راستای کاهش این عوارض ناخواسته و سمیت این داروها، علاوه بر معضل مقاومت دارویی، یکی دیگر از مهم‌ترین دلایل اصلی انجام تحقیقات وسیع در راستای کشف ترکیبات ضد قارچی جدید با کارایی درمانی بیش‌تر می‌باشد. با توجه به این که اکثر داروهای ضد قارچ موجود، دارای طیف اثر نسبتاً محدودی نیز هستند و یا به دلیل محدودیت‌های فارماکوکینتیکی قابلیت تجویز سیستمیک را ندارند، این مطالعات از اهمیت بسیار زیادی برخوردار می‌باشند (3).

فارغ از درمان‌های طبیعی عفونت‌های قارچی (مانند اسانس گیاهان ملیسا، اکالیپتوس، دارچین و...) و ترکیباتی بر پایه استرول‌های cinnamodial، کینین‌ها، فورانون‌ها، رزورسینول و... از میان همه داروهای شیمیایی ضد قارچ کنونی که از نظر ساختاری از تنوع زیادی با هسته‌های مختلف بنزایمیدازول، ایمیدازول، کینازولین، کینولین و... برخوردار هستند، آزول‌ها مانند کتوکونازول و فلوکونازول به عنوان مهارکنندگان

مسیر سنتز ارگوسترول از بزرگ‌ترین و کاربردی‌ترین ترکیبات موثر ضد قارچ به شمار می‌روند که از گذشته تا به حال، جایگاه قابل قبول خود را هم در عرصه درمان عفونت‌های قارچی و هم در عرصه تحقیقات حفظ کرده‌اند (4). اما حتی همین داروهای مورد تأیید و پرکاربرد نیز علی‌رغم محل اثر مشخص در مسیر سنتز استرول‌های غشایی قارچ‌ها، اثرات قابل قبول، پروفایل عوارض جانبی معقول و نیز قیمت به نسبت مناسب به عنوان یک دارو، باز هم به علت برخی نارسایی‌های فارماکودینامیکی و کینتیکی مانند بروز آلرژی یا حساسیت، تداخلات دارویی وسیع، عوارض قلبی، عدم قابلیت تجویز در خانم باردار و گاه شکست در درمان، ما را از لزوم مطالعه و تحقیق در دستیابی به ترکیبات نوین ضد قارچ بی‌نیاز نساخته‌اند (5).

در مسیر مطالعه و دستیابی به ترکیبات نوین ضد قارچ، درست همانند دیگر بخش‌ها در عرصه طراحی داروهای جدید، شایسته است که طراحی سنتز را از داربست‌های انتخابی (privileged scaffolds) آغاز کنیم (6) (تصویر شماره 1). از میان همه اسکفولدهایی که تا کنون به عنوان privileged scaffold معرفی شده‌اند، هتروسیکل‌های نیتروژن داری مانند رودانین به سبب طیف وسیع اثر، امنیت، کارایی بالا، سهولت سنتز مشتقات و... از اهمیت خاصی برخوردارند به گونه‌ای که رودانین‌های استخلاف شده در قالب ترکیبات نهایی هتروآروماتیک با حلقه‌های پرالکترون، دارای گستره وسیعی از اثرات بیولوژیکی می‌باشند و در دنیای شیمی دارویی آن‌ها را به عوامل داروی مناسبی با اثرات مختلف ضد میکروبی ضد قارچی، ضد التهاب، ضد سرطان، ضد سل، ضد لیشمانیا، ضد مالاریا و ضد میکروبی و ضد سرطانی می‌شناسند (7). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد ساختارهای مشتق شده از رودانین، تاثیرات مثبتی روی قارچ‌هایی مثل *Cephalosporium saccharii*، *Candida albicans*، *Fusarium oxysporum* و گونه‌های *Penicillium* داشته است (8).



تصویر شماره 1: ترکیبات نوین ضد قارچ

## مواد و روش ها

سنتز مشتقات جدید رودانین با استخلاف آلیفاتیک و آروماتیک روی اتم نیتروژن حلقه

مرحله اول- روش سنتز مایع یونی کولین کلراید /  
اوره به عنوان نسل جدید حلال جهت انجام واکنش مرحله نهایی و سنتز مشتقات نهایی: به منظور تهیه مایع یونی مورد نظر 10 میلی مول (0/6 گرم) اوره و 10 میلی مول (1/04 گرم) کولین کلراید با هم مخلوط شدند. در ادامه محتویات بالن برای مدت 1/5 ساعت در دمای 100 درجه سانتی گراد استیر و وارد واکنش شد. پس از اتمام واکنش، حلال سبز مورد نظر با ظاهری ویسکوز و شفاف آماده شد. شمای کلی واکنش به صورت زیر می باشد (تصویر شماره 2).

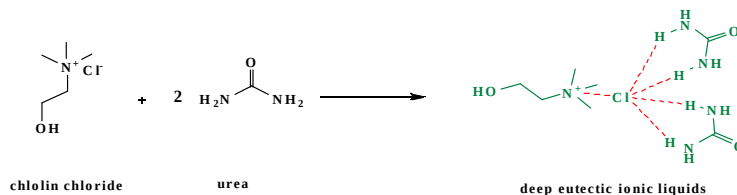
مرحله دوم- روش سنتز هسته رودانین به صورت N-متیل، N-اتیل، N-فیل و N-پارابروموفیل رودانین (1a-1d): به منظور تهیه مشتقات رودانین با استخلاف های آلیفاتیک و آروماتیک در محل اتم نیتروژن شماره 3 حلقه، 10 میلی مول (0/76 گرم) کرین دی سولفید به 10 میلی مول (0/31 گرم) متیل آمین (و یا با همین میلی مول آمین های آلیفاتیک و آروماتیک مربوطه) اضافه و به مدت 24 ساعت در دمای محیط استیر شد. در مرحله بعد آمونیوم دی تیوکریمات حاصل با

ما در این مطالعه به طراحی و سنتز مشتقات جدیدی از هسته رودانین N-استخلاف شده با پتانسیل اثرات ضد قارچ پرداخته ایم. اما نکته مهم در این مطالعه پایداری ما به شیمی سبز (Green chemistry) در فرایند سنتز این مشتقات ارزشمند است. امروزه شیمی سبز، تکنیک ها و روش هایی را در سنتزهای آلی شامل می شود که منجر به کاهش و حذف محصولات مضر برای سلامتی انسان ها و محیط زیست می شوند (9) و این در حالی است که امروزه خطرات ناشی از مواد شیمیایی مانند سمی بودن، سرطانزا و یا تراتوژن بودن، انفجارپذیری، قابلیت اشتعال، خورنده بودن و آلودگی محیط زیست بر کسی پوشیده نیست. یکی از راهکارهای شیمی سبز در بهینه سازی فرایندهای سنتز در شیمی آلی کاهش میزان حلال های مورد استفاده، حذف حلال ها از فرایندهای سنتزی و در سال های اخیر استفاده از نسل جدیدی از حلال های ایمن می باشد. حلال هایی مانند حلال های Deep eutectic که از این گروه مایعات یونی (ionic liquid) یا به اختصار IL) بواسطه سهولت ساخت، امنیت، قیمت مناسب و خواص کاتالیزوری در راستای افزایش بازده و کاهش زمان واکنش، تسهیل شرایط انجام واکنش و نیز کاهش تشکیل مواد جانبی ناخواسته از اهمیت بالایی برخوردار هستند (10).

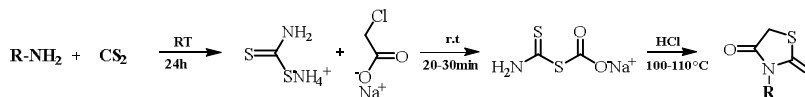
مرحله چهارم - روش سنتز محصولات نهایی (3a-3h):  
به منظور تهیه (E)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-methylthiazolidine-2,4-dione-oxoethylidene) به عنوان یک واکنش مدل در سنتز مشتقات نهایی این مطالعه، مقدار 1 میلی مول (0/168 گرم) (E)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetaldehyde 1 میلی مول متیل رودانین (0/131 گرم) تولید شده در مرحله دوم در حضور 1 میلی لیتر مایع یونی کولین کلراید آورده به مدت یک ساعت در حمام روغن و در دمای 100 درجه سانتی گراد حرارت داده و استیر شد. پیشرفت واکنش با TLC (با سیستم حلال 2 به 1 نرمال هگزان/اتیل استات) بررسی شد و پس از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شده و تبلور مجدد (recrystallization) آن در اتانل، محصول با خلوص بالا را به دست داد (تصویر شماره 5).

محلولی از سدیم کلرواستات در حضور اسید کلریدیک وارد واکنش شد و مشتق رودانین تهیه گردید. سپس کریستال‌های رودانین با آب شست و شو و محصول با خلوص بالا به دست آمد (تصویر شماره 3).

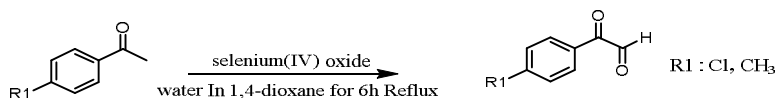
مرحله سوم - روش سنتز مشتقات 2-oxoacetaldehyde (2a,2b): مقدار 8 گرم (72 میلی مول) سلنیوم دیاکساید آب (1 گرم، 55 میلی مول) در یک بالن دو دهانه (100 میلی لیتر) قرار داده شد و در 40 میلی لیتر ۱،۴-دیوکسان رفلاکس شد تا سلنیوم دیاکساید حل شود، سپس مشتقات پاراستوفنون 5 گرم (40 میلی مول) اضافه شد. واکنش 6 ساعت رفلاکس شد. سپس مواد غلیظ شده با آب در اتانول ری کریستال شد تا به میزان 5/88 گرم جامد سفید (با بازده 88 درصد) برسد (تصویر شماره 4).



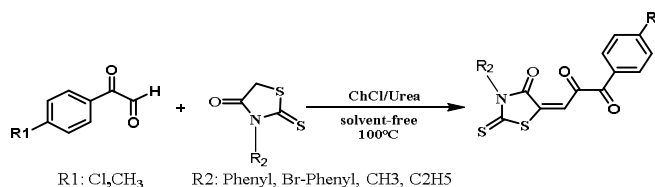
تصویر شماره 2: سنتز مایع یونی کولین کلراید/اوره



تصویر شماره 3: سنتز مشتقات رودانین



تصویر شماره 4: سنتز مشتقات آلدید (b2,a2)



تصویر شماره 5: مسیر سنتز محصولات نهایی (3a-3h)

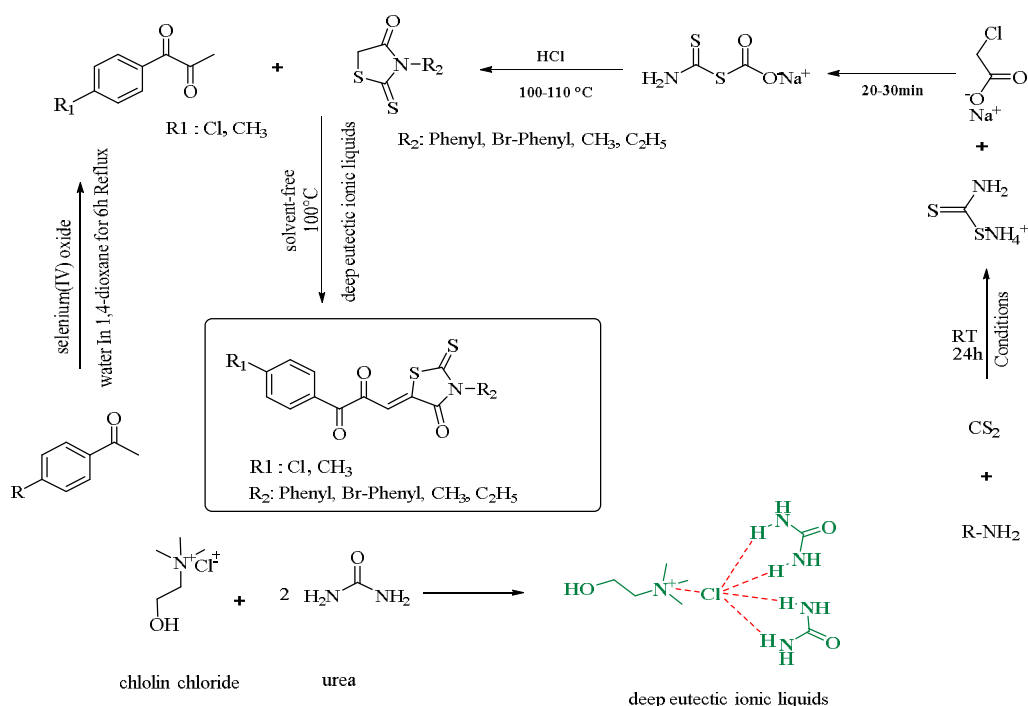
در حلال مناسب و پیشرفت حلال و جدا شدن لکه‌ها روی سیلیکاژل، لکه‌ها به وسیله لامپ ماوراء بنفش UV قابل رؤیت گردید. تغلیظ محلول‌ها پس از انجام واکنش و استخراج، به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ صورت گرفت. نمای کلی سنتز مشتقات جدید در تصویر شماره 6 نشان داده شده است.

این مقاله در دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1398.417 مورد تایید قرار گرفته است.

## یافته‌ها

نتایج بررسی مشتقات جدید سنتز شده رودانین نام شیمیایی ترکیبات حدواسط و نهایی سنتز شده، بازده واکنش، نقطه ذوب و اطلاعات طیفی شامل IR،  $^{13}\text{C-NMR}$ ،  $^1\text{H-NMR}$  و Mass ترکیبات در جدول‌های شماره 1 و 2 آورده شده است.

ساختار شیمیایی ترکیبات نهایی سنتز شده در مرحله چهارم 3a-3h توسط طیف مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن ( $^1\text{H-NMR}$ ) با بهره‌گیری از دستگاه اسپکترومتر Bruker 400 و طیف رزونانس مغناطیسی کربن 13 با استفاده از دستگاه اسپکترومتر BrukerFT-500 مورد بررسی قرار گرفتند و جابه‌جایی شیمیایی ( $\delta$ ) بر حسب ppm و در مقایسه با شاهد داخلی تترا متیل سیلان (TMS) می‌باشد، نقطه ذوب مواد به وسیله دستگاه Stuart (scientific, UK) اندازه‌گیری شد. طیف جرمی (Mass) توسط دستگاه HP (Agilent technologies) Mass Selective Detector بررسی شد. تمامی واکنش‌ها و ترکیبات به‌دست آمده، به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شدند. روش TLC با استفاده از ورقه‌های نازک آلومینیومی دارای لایه نازک سیلیکاژل، صورت پذیرفت و پس از قرار گرفتن



تصویر شماره 6: نمای کلی سنتز محصولات نهایی

## جدول شماره 1: نتایج حاصل از این طیف سنجی ترکیبات حدواسط 1a-2b، به همراه نقطه ذوب

| نام و اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ساختار شیمیایی |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>3-Methyl-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one</b> Pale yellow solid (69% yield). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 3.37 (s, 3H), 3.99 (s, 2H) ppm; <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 31.3, 35.6, 173.7, 201.3 ppm; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 147.0 (100) [M <sup>+</sup> ]; Anal. Calcd for C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> : C, 32.63; H, 3.42; N, 9.51. Found: C, 32.63; H, 3.57; N, 9.40                                                                                                                                                                                                                                        |                |
| <b>3-Ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one</b> Yield; 84 %; mp 111–113 °C; UV kmax 265, 211 nm; IR (KBr) mmax 3407, 1687, 1500, 1400, 1149, 827 cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ = 4.06 (2H, m, H-5), 3.95 (2H, s, H-20), 1.21 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH <sub>3</sub> , H-10); <sup>13</sup> C NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 100 MHz): δ = 200.9 (C = S, C-2), 173.6 (C = O, C-4), 39.9 (CH <sub>2</sub> , C-5), 35.4(CH <sub>2</sub> , N-CH <sub>2</sub> ), 12.04 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); Anal.calcd. for C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> : C, 37.24; H, 4.38; N, 8.69. Found: C, 37.32; H, 4.51; N, 8.69. |                |
| <b>3-Phenyl-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one</b> Pale-yellow solid (32% yield). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 4.18 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.52 (m, 3H) ppm. <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 36.3, 128.3, 129.6, 129.8, 134.9, 173.4, 201.1 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%), 208.9 (100) [M <sup>+</sup> ]. Anal. Calcd for C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> : C, 51.65; H, 3.37; N, 6.69. Found: C, 50.51; H, 3.42; N, 6.33.                                                                                                                                                                                                   |                |
| <b>3-(3-Bromophenyl)-2-thioxothiazolidin-4-one</b> pale-yellow solid, 71% yield; Mp 176–180 °C; <sup>1</sup> H NMR d ppm 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH-6), 7.41 (1H, t, J = 8.0 Hz, ArH-5), 7.38 (1H, s, ArH-2), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH-4), 4.20 (2H, s, SCH <sub>2</sub> ); MS m/z 285.6 (M <sup>+</sup> , 100).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |
| <b>2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetaldehyde</b> Yield 88%;IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1692, 1725; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.51 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 191.0, 188.8, 138.2, 134.9, 132.0, 130.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
| <b>2-(4-methylphenyl)-2-oxoacetaldehyde</b> Yield 91%; IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 1692, 1726; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.78 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 190.2, 187.0, 143.6, 133.5, 129.6, 129.5, 20.8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |

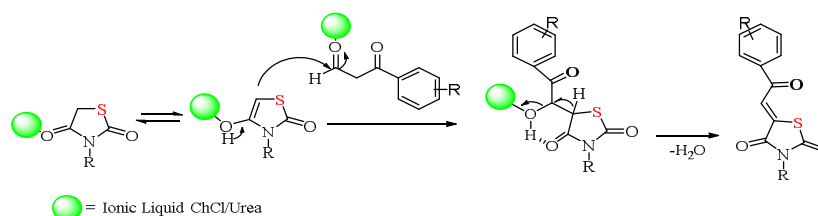
## جدول شماره 2: نتایج حاصل از این طیف سنجی ترکیبات نهایی 3a-3h، به همراه نقطه ذوب

| نام و اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ساختار شیمیایی |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>(E)-3-(4-bromophenyl)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one(3a):</b> Yield 85%, m.p. 227-228, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1306 (N-C=S), 1506(C=O), 1697 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2401 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.56-7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, = CHAr), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 1116.41, 116.92, 119.45, 119.90, 123.12, 132.66, 132.99, 139.66, 139.90, 157.45, 160.60, 160.99, 179.66 Elemental anal. (%), calcd for C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> BrClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 46.54; H, 2.07; N, 3.19; found: C, 47.32; H, 3.16; N, 4.22                                              |                |
| <b>(E)-3-(4-bromophenyl)-5-(2-oxo-2-(p-tolyl) ethylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one(3b):</b> Yield 86%, m.p. 206-208, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1305 (N-C=S), 1505 (C=O), 1682 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2404 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 2.89 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.37 (s, 1H, = CHAr), 7.45-7.48 (m, J = 8.8 Hz, 4H, ArH), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 21.32, 121.24, 121.47, 122.50, 123.182, 124.64, 127.88, 137.70, 139.12, 142.33, 143.21, 167.07, 176.43, 185.35, Elemental anal. (%), calcd for C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 51.68; H, 2.89; N, 3.35; found: C, 52.32; H, 3.06; N, 4.02                                           |                |
| <b>(E)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethylidene)-3-phenyl-2-thioxothiazolidin-4-one(3c):</b> Yield 88%, m.p. 199-202, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1227 (N-C=S), 1722(C=O), 1636 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2424 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 7.98 (s, 1H, = CHAr), 8.07 (m, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.13 (m, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 8.27 (m, 2H, = CHAr), 8.32 (d, 2H, = CHAr), 8.38 (m, 1H, = CHAr), 8.43(m, 1H, = CHAr); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 112.89, 113.92, 118.61, 121.28, 122.59, 123.93, 124.57, 127.89, 129.14, 130.16, 137.51, 138.99, 142.22, 175.52, 185.44 Elemental anal. (%), calcd for C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 56.74; H, 2.80; N, 3.89; found: C, 55.82; H, 3.06; N, 4.01                     |                |
| <b>(E)-5-(2-oxo-2-(p-tolyl) ethylidene)-3-phenyl-2-thioxothiazolidin-4-one(3d):</b> Yield 86%, m.p. 228-230, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1255 (N-C=S), 1507(C=O), 1683 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2444 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 2.52 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.01 (s, 1H, = CHAr), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.20-8.28 (m, 3H, = CHAr), 8.32-8.34 (m, 2H, = CHAr) <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 22.32, 112.89, 118.30, 118.62, 118.82, 121.28, 121.53, 122.60, 123.94, 124.56, 125.16, 137.50, 138.83, 138.99, 175.07, 175.59, 185.45 Elemental anal. (%), calcd for C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 63.69; H, 3.86; N, 4.13; found: C, 62.85; H, 3.46; N, 4.03                |                |
| <b>(E)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethylidene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one (3e):</b> Yield 89%, m.p. 187-188, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1251 (N-C=S), 1632(C=O), 1722 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2454 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 1.22-1.27 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.09-4.17(q, 3H, CH <sub>2</sub> ) 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, = CHAr), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 22.91, 36.99, 116.13, 128.41, 128.91, 129.96, 135.76, 141.57, 174.83, 174.91, 182.99 Elemental anal. (%), calcd for C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 50.08; H, 3.23; N, 4.49; found: C, 50.85; H, 3.45; N, 4.33                                                                      |                |
| <b>(E)-3-ethyl-5-(2-oxo-2-(p-tolyl) ethylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one(3f):</b> Yield 84%, m.p. 201-204, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1373 (N-C=S), 1676 (C=O), 1749 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2514 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 2.19 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.22-1.27 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.19 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.09-4.17(q, 3H, CH <sub>2</sub> ) 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, = CHAr), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 20.86, 27.35, 38.85, 128.68 129.56, 136.06, 137.37, 137.37, 148.51, 152.43, 168.85, 179.85, Elemental anal. (%), calcd for C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 57.71; H, 4.50; N, 4.81; found: C, 56.17; H, 3.55; N, 4.32       |                |
| <b>(E)-5-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione (3g):</b> Yield 87%, m.p. 214-216, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 3064(N-H), 1237 (N-C=S), 1754 (N-C=O), 600-800 (C-S), 2526 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 2.79 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.20 (s, 1H, = CHAr); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 23.26, 129.99, 130.44, 138.57, 145.45, 144.22, 1489.20, 186.44, 189.59, MS: (m/z, %) 297.00 (M <sup>+</sup> , 17), 222 (25), 167.0 (37), 143 (77), 132(100), 102.0 (35), 91.0 (14), 67.0 (29), Elemental anal. (%), calcd for C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 48.40; H, 2.71; N, 7.70; found: C, 48.73; H, 3.15; N, 6.32        |                |
| <b>(E)-3-methyl-5-(2-oxo-2-(p-tolyl) ethylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (3h):</b> Yield 89%, m.p. 192-194, IR (KBr, vmax, cm <sup>-1</sup> ): 1237 (N-C=S), 1738, 1697 (N-C=O), 600-800 (C-S), 3136 (Ar-CH) cm <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 2.49, 2.89 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 5.08 (s, 1H, =CHAr); <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm 22.36, 30.20, 124.72, 127.20, 134.41, 142.01, 144.44, 148.88, 167.00, 187.98, 195.12. MS:( m/z, %) 248 (M <sup>+</sup> , 17), 277(17), 206(12), 190(43), 135(21), 118(100), 91.0(63), 77.0(15), 65.0(35); Elemental anal. (%), calcd for C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : C, 56.30; H, 4.01; N, 5.05; found: C, 57.03; H, 4.67; N, 5.66. |                |

## بحث

این مسیر سنتز در زیر دیده می‌شود (تصویر شماره 7). پتانسیل احتمالی اثرات ضدقارچی ترکیبات سنتز شده، به صورت محدود مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت که در جدول شماره 3 گزارش شده است. مطالعات *in vitro*: بررسی اثرات ضدقارچی ترکیبات نهایی (3a-3h)

در این مطالعه گروه جدیدی از مشتقات تراکمی از هسته ساختاری ارزشمند رودانین N-استخلاف شده در شرایطی سبز و بدون حلال، با حداقل ناخالصی‌های جانبی، شرایط واکنش و workup ساده‌تر در زمانی کم‌تر و بازده بالاتر سنتز شد که مکانیسم پیشنهادی برای



تصویر شماره 7: مکانیسم تشکیل محصول نهایی در حضور مایع یونی کولین کلراید-اوره

جدول شماره 3: مقادیر MIC و MFC (μg/mL)

| Fluconazole | h3          |             | g3          |             | f3          |             | e3          |             | d3          |             | c3          |             | b3          |             | a3          |             |                               |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|
| MIC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) | MIC (μg/mL) | MFC (μg/mL) |                               |
| 125         | 1000        | 500         | 500         | 250         | 1000        | 500         | 500         | 250         | 500<        | 250         | 250         | 125         | 500<        | 250         | 125         | 625         | Candida albicans<br>MTCC 227  |
| 125         | 1000<       | 500<        | 500<        | 250         | 1000<       | 500<        | 500<        | 250         | 1000<       | 500         | 500         | 250         | 1000<       | 500         | 250         | 125         | Aspergillus niger<br>MTCC 282 |
| 125         | 1000<       | 500<        | 500<        | 250         | 1000<       | 500<        | 500<        | 250         | 1000<       | 500         | 500         | 250         | 500<        | 250         | 250         | 125         | Candida glabrata<br>MTCC 3019 |

## References

- Pfaffer MA, Messer SA, Coffmann S. Coparison of visual and spectrophotometris methods of MIC endpoint determinations by using broth microdilution methods to test five antifungal agents including the new triazol D0870. J Clin Microbiol 1995; 33(5): 1094-1097.
- Galgiani NJ, Rinaldi MG, Polak AM, Pfaffer MA. Standardization of antifungal susceptibility testing. J Med & Vet Mycol 1992; 30(SUP1): 213-224.
- Orchard MG, Neuss JC, Galley CM, Carr A, Porter DW, Smith P, et al. Rhodanine-3-acetic acid derivatives as inhibitors of fungal protein mannosyl transferase 1 (PMT1). Bioorg Med Chem Lett 2004; 14(15): 3975-3978.
- Ghorab MM, Abdel-Gawad SM, El-Gaby MS. Synthesis and evaluation of some new fluorinated hydroquinazoline derivatives as antifungal agents. Farmaco 2000; 55(4): 249-255.
- Insuasty B, Insuasty A, Tigreros A, Quiroga J, Abonia R, Nogueras M, et al. Synthesis and antifungal evaluation of novel dicyanoderivatives of rhodanine. Journal of Heterocyclic Chemistry 2011; 48(2): 347-350.
- Mendgen T, Steuer C, Klein CD. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry. Journal of medicinal chemistry 2012;55(2):743-753.



7. Kaminsky D, Kryshchyshyn A, Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2017; 12(12): 1233-1252.
8. Vessally E, Soleimani-Amiri S, Hosseinian A, Edjlali L, Bekhradnia A. New protocols to access imidazoles and their ring fused analogues: Synthesis from N-propargylamines. *Rsc Advances* 2017; 7 (12): 7079-7091.
9. Ranu BC, Jana R, Dey SS. An efficient and Green synthesis of 2-Arylbenzothiazoles in an ionic Liquid,[pmlm] Br under Microwave irradiation. *Chemistry Letters* 2004; 33(3): 274-275.
10. Gong K, He ZW, Xu Y, Fang D, Liu ZL. Green synthesis of 5-benzylidene rhodanine derivatives catalyzed by 1-butyl-3-methyl imidazolium hydroxide in water. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 2008; 139(8): 913-915.