

SYNTHESIS OF SOME NEW (PYRIDIN-2-YLIMINO) - AND (BENZOTHAZOL-2-YLIMINO)-ETHYL-BENZOPYRAN-2-ONES AND THEIR MICROBIOLOGICAL ACTIVITY SINTËZA E DISA (PIRIDIN-2-ILIMINO)- DHE (BENZOTIAZOL-2-ILIMINO)-ETIL-BENZOPIRAN-2-ONEVE TË REJA DHE AKTIVITETI MIKROBIOLOGJIK I TYRE

RAMIZ HOTI^{a*}, VUKSAN KALAJ^a, MUHAMET BICAJ^a, GJYLE MULLIQI-OSMANI^c, IDRIZ VEHAJI^b, VEPRIM THAÇI^a, HAMIT ISMAILI^a

Fakultëti i Shkencave Matëmatike-Natyrore, Departamenti i Kimisë^a dhe Departamenti i Biologjisë^b, Universiteti i Prishtinës, Kosovë

Instituti i Shëndetit Publik i Kosovës^c, Prishtinë, Kosovë

AKTET IV, 1: 13 - 18, 2011

PËRMBLEDHJE

Derivatë të reja të imino-etil-benzopiran-2-oneve janë sintetizuar me reaksione të kondensimit të 3-acetil-benzopiran-2-onit me 2-aminopiridine, respektivisht 2-aminobenzotiazole të zëvendësuar. Me kondensim të 3-acetil-benzopiran-2-onit 1 me 2-aminopiridine të kloruara apo të bromuara 2(a-c), janë sintetizuar derivatët përkatëse të 3-[1-(piridin-2-ilimino)-etil]- benzopiran-2-onit 3(a-c). Kondensimi katalitik i 3-acetil-benzopiran-2-onit 1 me 2-aminobenzotiazole 2(d-f) ka rezultuar me sintezën e derivatëve përkatëse të 3-[1-(banzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onit 3(d-f). Karakterizimi strukturor i produktëve të sintetizuara është bërë në bazë të spektrave IK. Aktiviteti mikrobiologjik i komponimeve 3(a-f) kundër *S. aureus*, *E. coli* dhe *Candida albicans* është hulumtuar duke matur zonat e inhibimit përreth disqeve të markuara me tretësitrat e produktëve përkatëse. Aktiviteti antimikrobal është hulumtuar duke testuar tretësitrat e komponimeve në N,N-DMF me përqendrim 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml. Rezultatët kanë treguar për aktivitet të theksuar të këtyre produktëve kundër këtyre mikroorganizmave

Fjalë kyçe: 3-Acetil-benzopiran-2-on, 2-aminopiridinë, 2-aminobenzotiazol, aktivitet antimikrobal.

SUMMARY

Some new derivatës of imino-ethyl-benzopyran-2-ones are synthesized by condensation reactions of 3-acetyl-benzopyran-2-one and substituted 2-aminopyridines, and respective 2-aminobenzothiazoles. By condensation of 3-acetyl-benzopyran-2-one 1 and chlorinated or brominated 2-aminopyridines 2(a-c), corresponding derivatës of 3-[1-(pyridin-2-ylimino)-ethyl]-benzopyran-2-one 3(a-c) were synthesized. Catalytic condensation of 3-acetyl-benzopyran-2-one 1 and 2-aminobenzothiazoles 2(d-f) resulted by synthesis of corresponding derivatës of 3-[1-(banzothiazol-2-ylimino)-ethyl]-benzopyran-2-one 3(d-f). Structural characterization of the synthesized products is carried out on the basis of their spectrometric data. The microbiological activity of compounds 3(a-f) against *S. aureus*, *E. coli* and *Candida albicans* were investigated measuring the inhibition zones around discs marked with corresponding products. Antimicrobial activity was investigated by testing of compound solutions of 3(a-f) in N,N-DMF in concentrations 2mg/ml, 4mg/ml and 6mg/ml. Results indicated for considerable activity of the compounds against these microorganisms.

Key words: 3-Acetyl-benzopyran-2-one, 2-aminopyridine, 2-aminobenzothiazole, antimicrobial activity.

HYRJE

Rritja e rezistencës baktëriale të patogjeneve ndaj antibiotikëve kohëve të fundit përbën kërcnim serioz për shëndetin publik (1, 3). Nisur

nga ky fakt, në vazhdimsi bëhen përpjekje për hulumtim të antibiotikëve të rinj. Studimet e më hershme (4-7) për aktivitetin biologjik të kumarinave si dhe të komplekseve të tyre

tregojnë për një rritje signifikantë të efektit antibakterial dhe antifungal të këtyre komponimeve. Gjithashtu është raportuar që derivatët e benzopiran-2-onit shfaqin një spektër të gjerë të efektëve biologjike, duke përfshirë këtu aktivitetin kardiovaskular, membranotropik, psikotropik, imunostimulues e antioksidant (8-12). Hulumtimet e mëvonshme kanë treguar që disa komponime të reja me bazë të benzopiran-2-onit, shfaqin aktivitet të shprehur antiviral (13-15). Aktiviteti biologjik i këtyre derivative kushtezohet nga struktura e tyre. Prania e substituentëve të ndryshëm në unazën benzopironike në masë të madhe ndikon në llojin dhe potëncën e aktivitetit biologjik. Studimi i lidhmërisë midis strukturës dhe aktivitetit biologjik është mundësuar duke përdorur metodën QSAR për dizajnimin kompjutorik të barërave (16).

Rëndësia e jashtëzakonshme biologjike e derivative të tilla ka gjeneruar një interesim të madh për sintezën e tyre. Në vazhdimësi të studimeve tona të mëparshme [17-20] dhe në përpjekje për sinteza të deriva të reja në këtë punim ne patëm për qëllim të sintëzojmë disa derivatë të reja përmes reaksioneve të kondensimit të 3-acetilbenzopiran-2-onit me aminopirimidine dhe aminobenzotiazole të substituuara të cilat do të mund të shërbejnë si produktë parafarmaceutike.

MATERIALI DHE METODA

Për sinteza janë shfrytëzuar reagjentët e kompanisë Aldrich. Sintëzat janë realizuar në kushte refluktimi duke e përdorur metanolin si tretës polar. Rrjedhja e reaksionit është monitoruar me kromatografinë në shtresë të hollë duke e përdorur Merck Kieselgel-60 (F-254) si fazë stacionare dhe përzierjen benzen: toluen:acid acetik glacial (v/v/v 80:10:10) si fazë mobile. Pastrimi i produktëve është bërë me rikristalizim nga metanoli dhe me kromatografi preparative.

Pikat e shkrirjes janë përcaktuar në enën e Tileut me vaj parafine me gyp kapilar të hapur dhe janë të pakorrigjuara. Spektrat IK janë rekorduar në disqet KBr në Spektrometrin Shimatzu 8400xFT-IR

me rezolucion 4 cm^{-1} . Aktiviteti antimikrobiale i komponimeve është hulumtuar në bazë të metodës Kirby-Bayer me disqe ($d=5,0\text{ mm}$, kapaciteti maksimal $10\text{ }\mu\text{g}$). Disqet janë impregnuar me tretësirat e komponimeve përkatëse në N,N-DMF me përqendrime 2mg/ml , 4mg/ml dhe 6mg/ml

[[Piridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-onet 3(a-c), procedura gjenerale

Përzierja e reaksionit e cila përmban $0,94\text{g}$ (5mmol) 3-acetilbenzopiran-2-on **1** në 15 cm^3 metanol dhe, sasi ekuimolare të aminopiridinave **2(a-c)** në 25 cm^3 metanol dhe sasi të vogël e ZnCl_2 , është refluktuar në banjo ujore për 6-16 orë. Përzierja është ftohur dhe është filtruar nën vakuum, produkti është tharë dhe rikristalizuar nga metanoli.

[(Benzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-onet 3(d-f), procedura gjenerale:

Përzierja e reaksionit e cila përmban $0,94\text{g}$ (5mmol) 3-acetilbenzopiran-2-on **1** në 15 cm^3 metanol dhe, sasi ekuimolare të aminopiridinave **2(a-c)** në 20 cm^3 metanol dhe sasi të vogël e ZnCl_2 , është refluktuar në banjo ujore për 8-17 orë. Përzierja është ftohur dhe është filtruar nën vakuum, produkti është tharë dhe rikristalizuar nga metanoli.

3-[1-(5-klorpiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni 3a: Refluktimi për 6 orë. Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë. Rendimenti $69,8\%$. P.shkr.= 115°C . IK (disk KBr, cm^{-1}): 3070–3040, 2970, 1740, 1600, 1560, 1200, 775, 640,

3-[1-(3,5-diklorpiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-oni 3b: Refluktimi për 10 orë. Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë. Rendimenti $64,6\%$. P.shkr.= 109°C . IK (disk KBr, cm^{-1}): 3015 2985 1740 1690 1620 1205 770, 638.

3-[1-(5-brompiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni 3c: Refluktimi për 16 orë. Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme. Rendimenti $51,2\%$. P.shkr.= 114°C . IK (disk KBr, cm^{-1}): 3030, 2985, 1740, 1610, 1207, 765, 642.

3-[1-(benzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni 3d: Refluktimi për 8 orë. Produkt kristalor me

ngjyrë të verdhë të ndritshme. Rendimenti 49,2%. P.shkr.=109°C . IK (disk KBr, cm^{-1}): 3065, 2990, 1745, 1675, 1640, 787, 610.

3-[1-(4-metilbenzotiazol-2-ilimino)-etil]-

benzopiran-2-oni 3e: Refluktimi për 13 orë. Produkt kristalor me ngjyrë të bardhë. Rendimenti 44,3 %. P.shkr.=123°C . IK (disk KBr, cm^{-1}): 3035, 2985, 1745, 1608, 1204, 765.

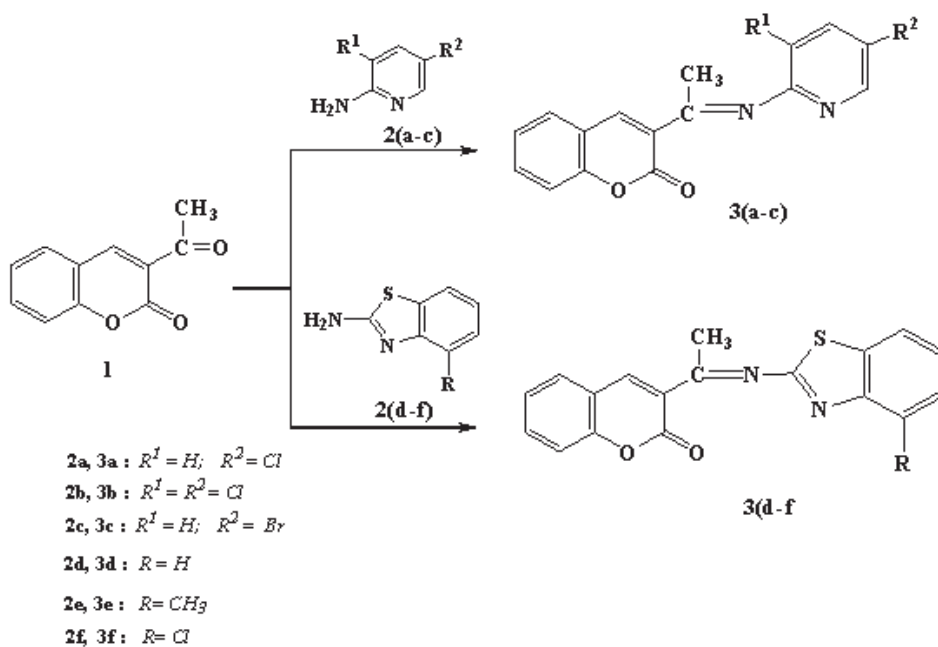
3-[1-(4-klorbenzotiazol-2-ilimino)-etil]- benzopiran-2-onit 3f

Refluktimi për 17 orë. Produkt kristalor me ngjyrë të bardhë. Rendimenti 52,8%. P.shkr. = 127°C . IK

(disk KBr, cm^{-1}): 3035, 2980, 1744, 1673, 1607, 1203, 770, 644.

REZULTATET DHE DISKUTIMI

Me reaksion të kondensimit të 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-aminopirimidina të halogjenuara **2(a-c)** janë sintetizuar derivatët përkatëse të [(piridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onit **3(a-c)**. Gjithashtu kondensimi katalitik i 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-aminobenzotiazole **2(d-f)** ka rezultuar me formimin e [(benzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-oneve përkatëse **3(d-f)**.



Skema 1

Me kondensim të 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-5-klorpirimidinë **2a** është përfituar 3-[1-(5-klorpiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni **3a**. Në spektrin IK të produktit **3a**, absorbimet e shfaqura në 3070–3040 cm^{-1} rezultojnë nga vibracionet $\nu(\text{C-H})$ str. të unazës aromatike, kurse sinjali në 2970 cm^{-1} pasqyron vibracionet $\nu(\text{C-H})$ str. të grupit metil. Absorbimet në 1740 cm^{-1} rezultojnë nga vibracionet stretëing të grupit C=O, ndërsa në 1600 cm^{-1} është shfaqur sinjali për vibracionet $\nu(\text{C=N})$ str. Piku në 1560 cm^{-1} i

përgjigjet absorbimeve nga vibracionet stretçing të lidhjes dyfishe C=C. Në 1200 cm^{-1} vërehet piku përgjegjës për vibracionet C-O-C str. të unazës laktonike. Sinjali në 775 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet $\delta(\text{C-H})$ aromatike, kurse piku në 640 cm^{-1} është përgjegjës për vibracionet $\nu(\text{C-Cl})$ str. Gjatë bashkëveprimit të 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-3,5-diklorpirimidinë **2b** është përfituar 3-[1-(3,5-diklorpiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-oni **3b**. Në spektrin IK të komponimit **3b** është paraqitur piku në 3015 cm^{-1} i

cili i përgjigjet vibracioneve streçing $\nu(\text{C-H})$ të sistemit aromatik, kurse në 2985 cm^{-1} shfaqen vibracionet $\nu(\text{CH})$ str. të grupit metil. Sinjali në 1740 cm^{-1} ka rezultuar nga absorbimet $\nu(\text{C=O})$ str. ndërsa në 1690 cm^{-1} vërehet sinjali i cili rezulton nga vibracionet e lidhjes $\nu(\text{C=N})$ str. Piku i paraqitur në gjatësinë 1620 cm^{-1} i përgjigjet absorbimit karakteristik të lidhjes $\nu(\text{C=C})$ str e piku tjetër i shfaqur në 1205 cm^{-1} është shfaqur nga vibracionet e lidhjes $\nu(\text{C-O-C})$ të tipit stretçing. Sinjali bending i lidhjes $\delta(\text{CH})$ të unazës aromatike është rezultat i absorbimeve të energjisë në gjatësinë valore 770 cm^{-1} e sinjali i shfaqur në gjatësinë valore 638 cm^{-1} i takon absorbimit të energjisë nga lidhja $\nu(\text{C-Cl})$ str.

Kondensimi i 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-5-brompirimidinë **2c** ka rezultuar me formimin e 3-[1-(5-brompiridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onin **3c**. Në spektrin IK të këtij komponimi është shfaqur piku i absorbimit në 3030 cm^{-1} për vibracionet $\nu(\text{CH})$ str. të unazës aromatike kurse në 2985 cm^{-1} vërehet sinjali që rezulton nga vibracionet $\nu(\text{CH})$ str. të grupit metil. Sinjali në 1740 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet $\nu(\text{C=O})$ str. kurse në 1695 cm^{-1} është shfaqur piku për absorbimet $\nu(\text{C=N})$ str. Piku i mprehtë intensiv në 1610 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet $\nu(\text{C=C})$ str. ndërsa piku përgjegjës për vibracionet C-O-C të unazës laktonike është paraqitur në 1207 cm^{-1} . Vibracionet bending të sistemit aromatik $\delta(\text{CH})$ kanë rezultuar me absorbim si pik i mprehtë në 765 cm^{-1} , ndërsa piku për vibracionet $\nu(\text{C-Br})$ është shfaqur në 642 cm^{-1} .

Reaksioni midis 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-benzotiazol **2d** ka dhënë 3-[1-(benzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onin **3d**. Në spektrin IK të këtij komponimi është paraqitur piku në 3065 cm^{-1} i cili i përgjigjet vibracioneve stretçing $\nu(\text{CH})$ të sistemit aromatik, ndërsa sinjali në 2990 cm^{-1} rezulton nga vibracionet stretçing $\nu(\text{CH})$ str. të grupit metil. Sinjali në 1745 cm^{-1} ka rezultuar nga absorbimet $\nu(\text{C=O})$ str., ndërsa vibracionet $\nu(\text{C=N})$ str. dhe ato $\nu(\text{C=C})$ str. të unazave aromatike kanë treguar absorbim në 1675 cm^{-1} dhe 1640 cm^{-1} . Në 787 cm^{-1} vërehet piku karakteristik për vibracionet

bending $\delta(\text{CH})$ (ar), ndërsa sinjali karakteristik në 610 cm^{-1} u përgjigjet vibracioneve $\nu(\text{C-Cl})$ str.

Me kondensim të 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-4-metilbenzotiazol **2e** është përfutur 3-[1-(4-metilbenzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni **3e**.

Në spektrin IK të këtij komponimi është shfaqur piku në 3035 cm^{-1} i cili i përgjigjet vibracioneve $\nu(\text{C-H})$ str. të sistemit aromatik, kurse piku në 2985 cm^{-1} u përgjigjet vibracioneve $\nu(\text{CH})$ str. të grupit metil. Sinjali në 1745 cm^{-1} ka rezultuar nga absorbimet $\nu(\text{C=O})$ str., ndërsa në 1683 cm^{-1} dhe 1608 cm^{-1} janë shfaqur absorbimet karakteristike $\nu(\text{C=N})$ str. Dhe $\nu(\text{C=C})$ str. Piku i shfaqur në 1204 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet $\nu(\text{C-O-C})$ laktonike, ndërsa vibracionet $\delta(\text{CH})$ oop të unazës aromatike kanë treguar absorbim në 765 cm^{-1} .

Kondensimi i 3-acetilbenzopiran-2-onit **1** me 2-amino-4-klorbenzotiazol **2f** ka rezultuar me sintezën e 3-[1-(4-klorbenzotiazol-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onit **3f**. Në spektrin IK të këtij komponimi është shfaqur sinjali i absorbimit në 3035 cm^{-1} përgjegjës për vibracionet $\nu(\text{CH})$ str. të unazës aromatike kurse në 2980 cm^{-1} vërehet sinjali që rezulton nga vibracionet $\nu(\text{CH})$ str. të grupit metil. Piku në 1744 cm^{-1} i takon vibracioneve $\nu(\text{C=O})$ str. kurse në 1673 cm^{-1} dhe 1607 cm^{-1} janë shfaqur piket karakteristike për vibracionet $\nu(\text{C=N})$ str. dhe $\nu(\text{C=C})$ str. Piku përgjegjës për vibracionet (C-O-C) është paraqitur në 1203 cm^{-1} . Vibracionet $\delta(\text{CH})$ oop kanë rezultuar me absorbim si pik i mprehtë në 770 cm^{-1} , ndërsa piku për vibracionet $\nu(\text{C-Cl})$ str. janë paraqitur në 644 cm^{-1} .

Në vijim të këtij studimi është hulumtuar aktiviteti antimikrobial i komponimeve të sintëtuara. Hulumtimet tona janë fokusuar në tëstimin e aktivitetit të tyre kundër baktëriëve *S. aureus*, *E. coli* dhe kundër myqeve *Candida albicans*, duke u bazuar në metodën e Kirby-Bayerit^[21]. Është matur diametri i zonave inhibuese përreth disqeve të impregnuara me tretësirat e komponimeve përkatëse në N,N-DMF, me përqendrime 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml.

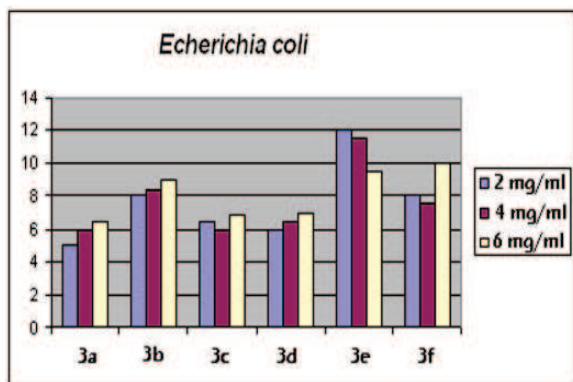


Figura 1. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj *E. Coli*

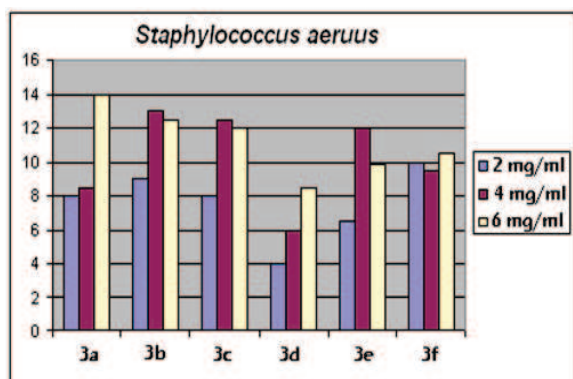


Figura 2. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj *S. aureus*

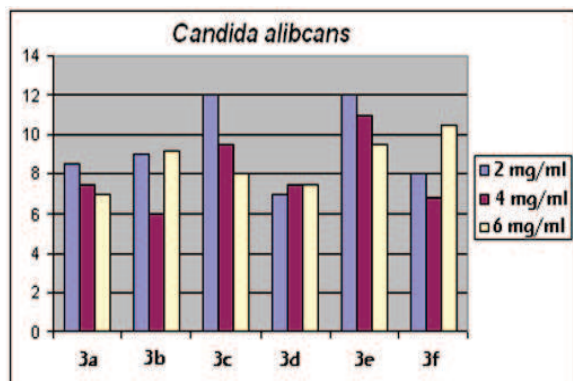


Figura 3. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj *Candida albicans*

PËRFUNDIM

Derivatë të reja të zëvendësuara të [(Piridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran 2-oneve dhe

[(Benzotiazol – 2 - ilimino) -etil]-benzopiran 2-oneve, janë sintetizuar në rendiment mesatar dhe të lartë. Karakterizimi strukturor i produktëve të sintetizuara është bërë në bazë të spektrave IK. Aktiviteti antibakterial i produktëve **3(a-f)** është hulumtuar ndaj baktëriëve *E. coli*, *S. aureus* dhe *Candida albicans*. Produktët e sintetizuara kanë treguar aktivitet më të shprehur në krahasim me substancat fillestare. Komponentet 3e, 3b dhe 3f kanë shfaqur aktivitet të shprehur kundër *E. coli*. Komponentet 3b dhe 3c janë treguar më aktive kundër *S. aureus*, ndërsa komponentet 3c dhe 3e ishin më aktive ndaj *Candida albicans*. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimeve të komponimeve të sintetizuara, aktiviteti antimikrobial ka shënuar rritje. Aktiviteti antimikrobial është i varur nga substituentët dhe strukt

BIBLIOGRAFIA

- Khalafi-Nezhad, A.; Rad, M. N. S.; Mohabatkar, H.; Asari, Z.; Hemmatëenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 1931.
- Foroumadi, A.; Shahla, M.; Kiani, Z.; Rahmani, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38, 851.
- Masunari, A.; Tavaris, L. C. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 4229.
- Southgatë, R. *Org. Synth.*, 1994, 1, 417-431.
- Morina, R. B.; Gorman, M., *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics*; Academic Press: New York, 1982.
- Mata, E. G.; Fraga, M. A.; Delpiccolo, C. M. L. *An Efficient, J. Comb. Chem.* 2003, 5, 208-210.
- Bijev, A. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2006, 3, 506.
- Gursoy, A.; Karali N., *Turk. J. Chem.* 27, 545-551 2003.
- Hoult, J.R.S., Paya, M., *General Pharmacology, The Vascular System* 27, 713-722, 1996.
- Gudasi, K.B., Goudar T.R, *Indian J. Chem.*, 33A, 346-349, 1994.
- Gudasi K.B., Dumwad S.D., Goudar T.R, *Indian J. Chem.*, 33A, 782-784, 1994.
- Ragavendran, J.; Sriram, D.; Patël, S.; Reddy, I.; Bharathwajan, N.; Stables, J.; Yogeewari, P. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 146.
- Van der Stëen, F.H.; Van Kotën, G., *Tëtrahedron* 1991, 47, 7503-7524.

14. Durckheimer, W.; Blumbach, J.; Lettrell. R.; Scheunemann, K.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 180-202.
15. Gursoy, E.; Guzeldemirci-Ulusoy, N. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 320.
16. Vicini P., Geronikaki A., Incerti M., Zani F., Dearden J., Hewitt M., *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 16, 7. 2008, pp. 3714-3724.
17. Hoti R., Kalaj V., Bicaj M., Vehapi I., Le Nouen D., Vataj R., *The FASEB Journal, Experimental Biology*, Vol. 20, No.5, 704, 14, 2006,
18. Hoti R., Bicaj M., Kalaj V., Vehapi I., Nura-Lama A., Vataj R., *The FASEB Journal, Experimental Biology*, Vol. 21, No.5, 574, 2, 2007,
19. Hoti R., Vehapi I., Mulliqi-Osmani Gj., Ismaili H., Gashi F., Troni N., *AKTET, Journal of Institute Alb-Shkenca*, Vol. II, Nr. 2, 2008.
20. Bauer, A. W. et al., *Amer. J. Clin. Pathol*, 44, 1966, 493: 496.