

SINTEZA DHE KARAKTERIZIMI KIMIK I DERIVATIVE TË REJA TË 4-TRIAZOLILAMINO- DHE 4-BENZOTIAZOLILAMINO-3-NITRO-2H[1]-BENZOPIRAN-2-ONEVE DHE AKTIVITETI MIKROBIOLOGJIK I TYRE

SYNTHESIS AND CHEMICAL CHARACTERIZATION OF NEW 4-TRIAZOLYLAMINO- AND 4-BENZOTHIAZOLYLAMINO-3-NITRO-2H[1]-BENZOPYRAN-2-ONE DERIVATIVES AND THEIR MICROBIOLOGICAL ACTIVITY

R. HOTI, V. KALAJ, M. BICAJ, I. VEHAJI, M. PLAKOLLI, H. ISMAILI

Fakulteti i Shkencave Matematike Natyrore – Departamenti i Kimisë dhe Departamenti i Biologjisë, Universiteti i Prishtinës
E-mail: ramizhoti@yahoo.com

Përmbledhje

Derivate të reja të 4-(1,2,4-triazolil-3-amino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oneve **4(a-b)**, 4-(4'-metoksi-2-Benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni **4c**, 4-(6'-nitro-2-Benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni **4d** dhe 4-(6'-fluoro-2-Benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni **4e** janë sintetizuar me reaksione të kondensimit të 4-Klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit **2** me amina heterociklike korresponduese **3(a-e)**. Sintezat janë kryer me reaksio-

ne në kushte reflektimi. Me hidrolizën alkaline të produkteve **4(a-e)** është përfituar 2-hidroksi- ω -nitroacetofeni **5**. Aktiviteti antibakterial i produkteve **4(a-e)** është hulumtuar dhe janë paraqitur rezultatet për aktivitetin e tyre ndaj bakterieve *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dhe *Clebsiella*.

Abstract

4-(1,2,4-triazolyl-3-amino)-)-3-nitro-2H-[1]-benzopyran-2-one derivatives **4(a-b)**, 4-(4'-methoxy-2-Benzothiazolylamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopy-

ran-2-one **4c**, 4-(6'-nitro-2-Benzothiazolylamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopyran-2-one **4d** and 4-(6'-fluoro-2-Benzothiazolylamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopyran-2-one **4e** are synthesized by condensation of 4-Chlor-3-nitro-2H-[1]-benzopyran-2-one **2** and corresponding heteroarylamines **3(a-e)** under reflux reaction conditions. Alkali hydrolysis of **4(a-e)** afforded the 2-hydroxy- ω -nitroacetophenone **5**. Microbiological activity of products **4(a-e)** are investigated and results are submitted for their activities against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Clebsiella*.

Fjalët kyçe: Triazolilaminë, benzopiran-2-on, kondensim, aktivitet antibakterial, *Stafilokoke*, *Klebsiella*, *Escherikia koli*.

Key-words: Triazolylamine, benzopyran-2-one, condensation, antibacterial activity, *Staphylococcus*, *Clebsiella*, *Escherichia coli*.

1. Hyrje

Kumarina (2H-[1]-Benzopyran-2-oni) dhe derivatet e saj përbëjnë një grup mjaft të gjerë të komponimeve heterociklike me oksigjen. Ato janë mjaft të përhapura në botën bimore dhe luajnë rol të rëndësishëm në proceset e ndryshme jetësore. Shumë prej këtyre derivateve janë hulumtuar dhe janë raportuar në literaturë^[1]. Një numër mjaft i madh i tyre janë të njohura si agjentë me aktivitete të ndryshme biologjike^[2-6]. Ato kanë aktivitet antimikrobal^[7]

antibakterial^[8, 9], antifungal^[10], antimarial^[11], antihistosomal e antiameobik^[12]. Përkundër shumë të dhënave për aktivitetin antikoagulant, është raportuar që klorkromeni ka mungesë të këtij aktiviteti dhe ulje të madhësisë së infraktit të miokardit. Eksperimentet in vivo të zhvilluara në lepuj kanë dhënë rezultate të vlefshme për kohën aktive të veprimit të klorkromenit^[13].

Aktiviteti biologjik i këtyre derivateve kushtëzohet nga struktura e tyre. Prania e substitutëve të ndryshëm në unazën benzopironike në masë të madhe ndikon në llojin dhe potencën e aktivitetit biologjik^[14-15]. Shumë studues janë përpjekur që të gjejnë lidhmërinë midis strukturës dhe aktivitetit biologjik të këtyre derivateve. Kohëve të fundit është raportuar për efektin antitumoral të grupit tioeterik të derivateve të piran-2-onit^[16]. Është parë se aktiviteti biologjik i tyre kushtëzohet me involvimin e tyre në proceset enzimike. Përkundër këtyre përpjekjeve, deri më tani nuk është gjetur ndonjë lidhmëri gjenerale midis strukturës dhe aktivitetit biologjik të tyre.

Derivatet e 4-Aril-2H-[1]-Benzopiran-2-oneve janë izoluar nga bimët dhe përbëjnë një tip struktural të gjerë të neoflavoneve^[17-18]. Në mbështetje të kësaj, këto komponime janë bërë objekt studimi nga shumë hulumtues.

3-Nitro-2H[1]-Benzopiranonet e reja

Në vazhdimësi të studimeve tona të mëparshme dhe në përpjekje për

sinteza të deriva të reja^[19-22] në këtë punim ne raportojmë për sintezën e disa derivativeve të reja përmes reaksioneve të kondensimit të 4-Klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit me amina të ndryshme heterociklike. Në vazhdim ky raport përshkruan edhe hidrolizën e këtyre derivativeve, si dhe aktivitetin mikrobiologjik të tyre.

Metodat dhe materialet

Të gjitha sintezat u realizuan në kushte refluktimi duke e përdorur acetoneitrilen si tretës aprotik. Për sinteza janë shfrytëzuar kimikatet përkatëse të kompanisë Aldrich. 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; 80 : 10 : 10) si fazë mobile. Vizualizimi i pllakave u bë në banjo jodi.

Pastrimi i produkteve të sintetizuara u krye me rikristalizim nga tretësit e ndryshëm.

Pikat e shkrirjes u përcaktuan në banjo me vaj parafine me gyp kapilar të hapur dhe janë të pakorrigjuara.

Spektrat IK u inçizuan në disqet KBr në spektrometrin Shimadzu 8400xFT-IR me rezolucion 4cm⁻¹. Spekttrat ¹H-RBM u inçizuan në DMSO në Spektrometrin UNITYplus-500 "NMR 1". Mënjanimet kimike u raportuan në pjesë për milion (ppm) fushës teposhtë nga tetrametilsilani si standard i brendshëm (80,00).

Mikroanalizat elementare u kryen në analizerin Perkin-Elmer 240 B CHN.

Aktiviteti antibakterial i komponimeve u hulumtua duke përdorur metodën Kirby-Bayer me disqe (d=5,5 mm, kapaciteti maksimal 10 µg). Disqet u imprenjuan me tretësirat e komponimeve përkatëse në N, N-DMF me përqendrime 2 mg/ml, 4mg/ml dhe 6 mg/ml.

Procedura e përgjithshme e sintezave

Përzjerja e reaksionit e cila përmban 4-Klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-on **2**, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **3(a-d)** dhe sasi të vogël të trietilaminës, të tretura në acetoneitrilë, refluktohet në banjo ujore për 1-16 orë. Përzjerja ftohet dhe filtrohet nën vakuum dhe produkti i filtruar pastrohet me rikristalizim.

Sinteza e derivativeve të-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit:

a) 4-(5-merkupto-1,2,4-triazolil-3-amino) -3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni, **4a**

Në një balon me vëllim prej 100 cm³ u tretun 0,22g (1 mmol) 4-klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-on **2** në 5 cm³ acetoneitrilë. Kësaj përzierjeje iu shtua pika-pika tretësira e cila përmban 0,115 g (1 mmol) 3-amino-5-merkupto-1,2,4-triazol **3a** të tretur në 5 cm³ acetoneitrilë. Përzjerja u ngroh dhe iu shtua 0,5 cm³ trietilaminë. Pas kësaj, përmbajtja e balonit u refluktua për 6 orë me përzierje të vazhdueshme me përzierse magnetike. Pas ftohjes produkti u fil-

trua nën vakum, u shpëla me 2 porcione nga 0,5 cm³ acetonitril dhe u tha në ajër. Precipitati me ngjyrë të përhirtë të ndritshme u rikristalizua nga etanoli. Janë përfutur 0,20g të produktit **4a** i cili ka P.shkr. >270° C. (R=68%).

b) 4-(5-karboksi-1,2,4-triazolil-3-amino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni, 4b

0,62g (4,62mmol) 3-amino-5-karboksi-1, 2, 4-triazol hemihidrat **3b** u tret me ngrohje në 40 cm³ acetonitril dhe u shtuan 1cm³ trietilaminë. Tretësira u vendos në një balon njëgrykësh (V=100cm³) dhe u shtuan 1g (4,6mmol) 4-klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-on **2**. Përmbajtja u refluktua për 3 orë me përzierje të vazhdueshme. Pas ftohjes, produkti u filtrua nën vakum, u shpëla me 3x0,5 cm³ acetonitril dhe u tha në ajër. Me rikristalizim nga metanoli u përfutur 0,68g të produktit **4b** me ngjyrë të gjelbër të ndritëshme i cili ka P.shkr.> 270°C. R = 47% .

c) 4-(4-metoksi-2-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni, 4c

Përzierjes së 4-klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit **2** (0,22g, 1mmol) dhe 4-metoksi-2-aminobenzotiazolit **3c** (0,180g, 1mmol) në 5cm³ acetonitril u shtuan tri pika trietilaminë dhe përmbajtja u refluktua në banjo ujore. Pas 15 minutave u formua produkti kristalor me ngjyrë të verdhë. Refluktimi vazhdoi për 2 orë e mandej u ftoh në temperaturë mjedisi dhe u filtrua

nën vakum përmes hinkës së Kirch-it. Kristalet u shpëlanë me 2x1cm³ acetonitril. Rikristalizimi nga metanoli dha 0,32g të produktit kristalor me ngjyrë të verdhë. R=87%, P.shkr.=219°C.

d) 4-(6-nitro-2-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni, 4d

0,7g (3,55mmol) 2-amino-6-nitrobenzotiazol **3d** dhe 0,8g (3,55 mmol) 4-Klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-on **2** u shtuan në 12 cm³ acetonitril, pastaj u shtuan tri pika trietilaminë. Përzierja u ngroh ngadalë, pastaj u refluktua për 16 h. Pas ftohjes, produkti i ngurtë u filtrua nën vakum dhe u shpëla me 2cm³ acetonitril. Rikristalizimi nga etanoli dha 0,78g (57,2%) 4-(6-nitro-2-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onin **4d**, produkt kristalor me ngjyrë portokalli. P. shkr. = 205–207 °C.

e) 4-(6-fluoro-2-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni, 4e

Në tretësirën e 4-Klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit **2** (0,6g, 2,66 mmol) në 5 cm³ acetonitril, me përzierje të vazhdueshme u shtuan 0,45g (2,66 mmol) 2-amino-6-fluorobenzotiazol **3d** në 6 cm³ acetonitril dhe tri pika trietilaminë. Reakcioni vazhdoi me refluktim për 1h. Produkti u filtrua nën vakum dhe u shpëla me 2cm³ acetonitril dhe pastaj me 1cm³ etanol. Rikristalizimi nga etanoli absolut dha 0,9g 4-(6-fluoro-2-benzotiazolamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onin **4e** (R = 95%). P. shkr.=211-213 °C.

f) 2-hidroksi- ω -nitroacetofeni 5

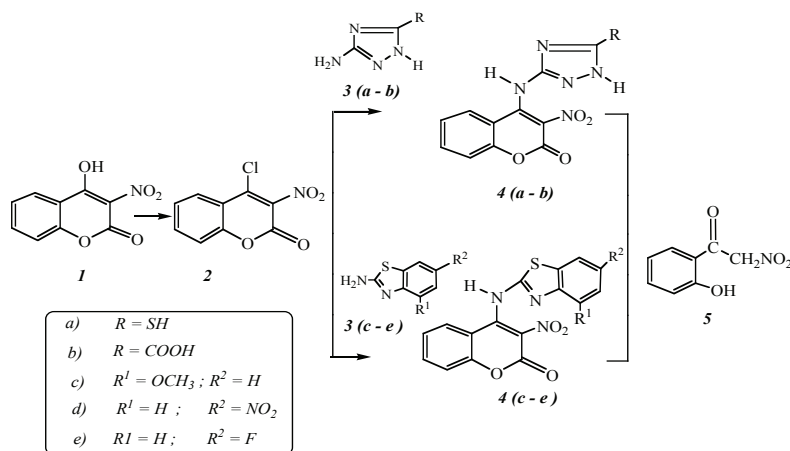
Heteroarilamino-2H-1-benzopiran-2-oi **4(a-e)** (2 mmol) u tret në 10 cm³ tretësirë ujore të hidroksidit të natriumit 5% dhe u ngroh në 95°C për 1h. Përmbajtja e reaksionit më pas u ftoh dhe u acidifikua me acid klorhidrik të holluar dhe akull deri në pH=1. Produkti i ngurtë u filtrua dhe u shpëla me 3x2 cm³ ujë. Rikristalizimi nga etanoli jep rreth 0,3g (84%) të produktit **5**. P.shkr. =96°C.

Rezultate dhe diskutimi

Në përputhje me hulumtimet e mëparshme dihet se 4-klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2 oni **2** në reaksion me amina të ndryshme heterociklike **3(a-e)**, formon 4-heteroarilamino-2H-[1]-benzopiran-2-onet përkatëse **4(a-e)**. 4-hidroksi-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni **1** në reaksion me sasi ekuimo-

lare me oksiklorurin e fosforit^[23] në praninë e N.N-dimetilformamidës si tretës, u përfitua 4-klor-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2 oni **2** në rendiment prej 92%. Produkti i fituar u kondensua me aminat heterociklike **3(a-e)** në acetonitril, duke dhënë 4-heteroarilamino-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onet përkatëse **4(a-e)** (skema 1). Reaksionet e tilla u zhvilluan nën refluktim me ngrohje përmes banjos ujore.

Me kondensim të komponimit **2** me 3-amino-5-merkpto-1, 2, 4-triazol **3a** u përfitua 4-(5-merkpto-1, 2, 4-triazolil-3-amino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oni **4a**. Në mënyrë të ngjashme, komponimi **2** me 3-amino-5-karboksi-1, 2, 4-triazol **3b** rezulton në formimin e 4-(5-karboksi-1, 2, 4-triazolil-3-amino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onit **4b**. Në anën tjetër, komponimi **2** reagon me 2-amino-4-metoksibenzotia-



Skema 1

zol **3c**, 2-amino-6-nitrobenzotiazol **3d** dhe 2-amino-6-fluorobenzotiazol **3e**, në prani të trietilaminës, duke dhënë produktet përkatëse 4-(4'-metoksi-2'-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onin **4c**, 4-(4'-karboksi-2'-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onin **4d** dhe 4-(4'-fluoro-2'-benzotiazolilamino)-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-onin **4e**.

Me hidrolizë alkaline të produkteve **4a**, **4b**, **4c**, **4d** dhe **4e** përcillet me hapjen e unazës pironike, me ç'rast përftohet 2-hidroksi-*o*-nitroacetofenoni **5**. Ky produkt supozohet të jetë formuar me tautomerizim të 4-heteroarilamino-3-nitro-2H-[1]-benzopiran-2-oneve, me ç'rast formohen iminat përkatëse. Reaksioni përcillet me hidrolizë të këtyre iminave dhe përfundimisht me dekarboksilim të tyre.

Përcaktimi i strukturës së produkteve u bë në bazë të spektrave IK, ¹H-RBM dhe ¹³C-RBM, si dhe me analizën elementare të tyre.

Nga spektri IK i komponimit **4a** u vunë re një seri absorbimesh në regjionin 2700–3350 cm⁻¹. Përkundër faktit që identifikimi i pikëve karakteristike në këtë regjion është i vështirësuar për shkak të kopulimit të tyre mes veti, megjithatë dallohen pikët karakteristike për vibracionet νNH (str) në 3345 cm⁻¹. Absorbimet νCH (str) të unazës aromatike janë paraqitur në regjionin 3116–3077cm⁻¹, kurse lidhja S-H ka treguar absorbim në gjatësi valore 2721 cm⁻¹. Vibracionet νC=O (str)

janë paraqitur në 1622 cm⁻¹, kurse ato νC=N dhe νC=C (str) në 1677 cm⁻¹ dhe në 1613 cm⁻¹. Absorbimet karakteristike të grupit nitro u shfaqën në 1420 cm⁻¹ për vibracionet νNO₂ asimetrike, kurse ato νNO₂ simetrike në 1305 cm⁻¹. Në regjionin nën 1000 cm⁻¹, karakteristike janë absorbimet në 750 cm⁻¹ që rezultojnë nga vibracionet CH aromatike dhe në 705 cm⁻¹ nga vibracionet stretching të lidhjes CN.

Në spektrin ¹H-RBM të komponimit **4a** është paraqitur një singlet në 82,10 ppm për grupin SH dhe një dublet në 87,60–7,70 ppm nga H-5 dhe H-8 të unazës benzenike. Një triplet në 87,30–7,45 ppm ka rezultuar nga H-6 dhe H-7, ndërsa piku në 89,80 ppm është karakteristik për grupin NH të këtij komponimi.

Gjithashtu edhe të dhënat nga analiza elementare për këtë komponim refletojnë në favor të strukturës së këtij komponimi.

IK: 3345 cm⁻¹, 3116 cm⁻¹, 3077 cm⁻¹, 2913 cm⁻¹, 2721 cm⁻¹, 1688 cm⁻¹, 1672 cm⁻¹, 1613 cm⁻¹, 1524 cm⁻¹, 1420 cm⁻¹, 1305 cm⁻¹, 1204 cm⁻¹, 750 cm⁻¹, 705 cm⁻¹.

¹H-RBM: 89,80 (s, 1H), 87,30–7,45 (t, 2H), 87,60–7,70 (d, 2H), 82,10 (s, 1H),

Anal: *e llogaritur për* C₁₁H₇N₅O₆: (C, 43,28%), (H, 2,31%), (N, 22,95%), (O, 20,97%), (S, 10,49%); *eksperimentale:*(C, 43,35%), (H, 2,39%), (N, 22,84%), (S, 10,37%).

Në spektrin IK të komponimit **4b** u shfaq një absorbim i gjerë në 3250–3600cm⁻¹ ku vibracionet stretching të

grupit karbonil dhe të atij amin janë të dekopuluara mes veti kurse në 3160cm^{-1} dhe 2980cm^{-1} u shfaqën absorbimet për νCH (as) dhe νCH (sym) të unazës aromatike. Frekuencat stretching νCO të unazës laktonike absorbuan në 1735cm^{-1} , kurse ato $\nu\text{C}=\text{N}$ dhe $\nu\text{C}=\text{C}$ të sistemit aromatik në 1611cm^{-1} dhe 1560cm^{-1} . Dy absorbime në 1545cm^{-1} dhe 1335cm^{-1} pasqyrojnë vibracionet νNO_2 (as) dhe νNO_2 (sym), kurse piku i shfaqur në 1375cm^{-1} mund të ketë rezultuar nga vibracionet $\nu\text{C}-\text{N}$ (str). Shiriti i mprehtë në 1238cm^{-1} u përgjigjet vibrimeve $\nu\text{C}-\text{O}$ të unazës laktonike gjashtënëtarëshe, kurse në 1200cm^{-1} dhe 766cm^{-1} vërehen absorbimet për vibracionet bending δCH (ip) dhe δCH (oop) të unazës aromatike.

Nga spektri $^1\text{H}-\text{RBM}$ i komponimit **4b** u vu re piku karakteristik për H-6 dhe H-7 si dublet në $87,45\text{--}7,55\text{ ppm}$ dhe një triplet në $87,65\text{--}7,70\text{ ppm}$ i cili rezulton nga H-5 dhe H-8. Dy singlete në $89,60\text{ ppm}$ dhe në $811,20\text{ ppm}$ u përgjigjen protoneve NH dhe OH.

IK: 3345cm^{-1} , 3283cm^{-1} , 3160cm^{-1} , 2910cm^{-1} , 1735cm^{-1} , 1611cm^{-1} , 1560cm^{-1} , 1545cm^{-1} , 1499cm^{-1} , 1375cm^{-1} , 1335cm^{-1} , 1238cm^{-1} , 1200cm^{-1} , 766cm^{-1} .

$^1\text{H}-\text{RBM}$: $811,2$ (s, 1H), $89,60$ (s, 1H), $87,65\text{--}7,70$ (d, 2H), $87,45\text{--}7,55$ (t, 2H).

Anal: *e llogaritur për* $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_6$: (C, 45,42%), (H, 2,23%), (N, 22,08%), (O, 30,27%). *eksperimentale:* (C, 45,33%), (H, 2,12%), (N, 21,99%).

Në spektrin IK të produktit **4c** është paraqitur absorbimi në 3325cm^{-1} i cili

është tipik për vibracionet νNH (str) të aminave sekondare. Gjithashtu absorbimi i cili i atribuohet vibracioneve νCO të laktoneve të pangopura gjashtënëtarëshe është shfaqur në 1709cm^{-1} . Në regjionin $3000\text{--}3190\text{cm}^{-1}$ janë paraqitur absorbimet νCH (str) të unazave aromatike dhe ato në 2940cm^{-1} , karakteristike për νCH (str) të grupit metoksi, si dhe në 1646cm^{-1} dhe 1596cm^{-1} të cilat ju përgjigjen absorbimeve aromatike $\nu\text{C}=\text{N}$ dhe $\nu\text{C}=\text{C}$. Absorbimet në 1481cm^{-1} dhe 1367cm^{-1} karakteristike për νNO_2 (as) dhe νNO_2 (sym) dhe në 764cm^{-1} , përgjegjëse për absorbimet νCH (ar) gjithashtu janë sinjifikante.

Në spektrin $^1\text{H}-\text{RBM}$ të komponimit **4c** janë shfaqur absorbimet në formë singleti treprotonësh në $81,90\text{ ppm}$, i cili rrjedh nga protonet e grupit metoksi, pastaj sinjali në $88,65\text{ ppm}$ (s, 1H) karakteristik për grupin NH. Sinjalet që shënojnë protonet aromatike janë paraqitur në regjionin $87,92\text{ ppm}$ (d, 1H, H-5'), $87,84\text{ ppm}$ (d, 1H, H-7'), $87,74\text{ ppm}$ (t, 1H, H-6'), $87,28\text{ ppm}$ (m, 2H, H-6 dhe H-7), $87,16\text{ ppm}$ (d, 1H, H-5), dhe $87,03\text{ ppm}$ (d, 1H, H-8). Në spektrin $^{13}\text{C}-\text{RBM}$ të këtij komponimi janë shfaqur absorbimet karakteristike për 17 atome të karbonit. Analiza elementare e këtij komponimi ka treguar vlera afërsisht të njëjta me ato të llogaritura për këtë strukturë.

IK: 3325cm^{-1} , 3177cm^{-1} , 2940cm^{-1} , 1709cm^{-1} , 1646cm^{-1} , 1596cm^{-1} , 1481cm^{-1} , 1367cm^{-1} , 1281cm^{-1} , 1041cm^{-1} , 764cm^{-1} .

¹H-RBM : δ 8,65 (s, 1H), δ 7,92 (d, 1H) δ 7,84 (d, 1H), δ 7,74 (t, 1H), δ 7,28 (m, 2H), δ 7,16 (d, 1H), δ 7,03 ppm (d, 1H), δ 1,90 ppm (s, 3H)

¹³C-RBM: δ 152,366; δ 146,503;
 δ 134,591; δ 132,110; δ 126,638;
 δ 125,678; δ 125,075; δ 124,497;
 δ 124,259; δ 122,951; δ 117,156;
 δ 116,103; δ 114,607; δ 114,471;
 δ 109,425; δ 109,289; δ 56,185;
 δ 39,602;

Anal: *llogaritur për* C₁₇H₁₁N₃O₅S: (C, 55,27%), (H, 3,00%), (N, 11,37%), (O, 21,67%), (S, 8,67%); *eksperimentale*: (C, 55,47%), (H, 3,02%), (N, 11,26%), (S, 8,72%).

Në spektrin IK të produktit **4d** u shfaq një absorbim 3280 cm⁻¹ i cili rezulton nga absorbimi i vibracioneve ν NH stretching. Piku në 3107 cm⁻¹ është përgjegjës për absorbimet ν CH (str.) të unazës aromatike. Shiriti intensiv në 1695 cm⁻¹ ka rezultuar nga vibracionet stretching të grupit karbonil, ndërsa vibracionet ν C=N and ν C=C (ar) janë shfaqur në 1632 cm⁻¹ dhe në 1580 cm⁻¹. Piket në 1521 cm⁻¹ dhe 1355 cm⁻¹ mund të kenë rezultuar nga vibracionet ν NO₂ (as) dhe ν NO₂ (sym), ndërsa lidhja C–O–C e sistemit laktonik ka absorbuar në 1210 cm⁻¹. Piku i mprehtë në 775 cm⁻¹ rezulton nga absorbimet δ CH aromatike.

IK: 3280 cm⁻¹, 3107 cm⁻¹, 2740 cm⁻¹, 1695 cm⁻¹, 1632 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1521 cm⁻¹, 1460 cm⁻¹, 1355 cm⁻¹, 1210 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹, 900 cm⁻¹, 775 cm⁻¹.

Në spektrin IK të komponimit **4e**

vërehet absorbimi në 3430 cm⁻¹ i cili i përgjigjet vibracioneve ν NH stretching. Vibracionet CH stretching të unazës aromatike janë shfaqur në 3082 cm⁻¹. Një pik i mprehtë në 1719 cm⁻¹ dhe piket në 1625 cm⁻¹ dhe 1497 cm⁻¹ janë përgjegjëse për ν CO str., ν C=N dhe ν C=C (ar). Dy shiritat absorbues në 1476 cm⁻¹ dhe në 1360 cm⁻¹ u përshkruhen frekuencave ν NO₂ (as) dhe ν NO₂ (sym). Gjithashtu në spektër është shfaqur edhe absorbimi δ CH (jashtë planit) në 754 cm⁻¹. Piku i shfaqur në 1275 cm⁻¹ ka mundur të rezultojë nga absorbimet ν C-F të sistemit benzotiazolik. Frekuencat ν C-O të sistemit laktonik gjashtëanëtarësh vërehen në 1350 cm⁻¹, 3270 cm⁻¹, 3082 cm⁻¹, 1719 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1497 cm⁻¹, 1475 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1290 cm⁻¹, 922 cm⁻¹, 750 cm⁻¹.

Sinjalet karakteristike të absorbimit në spektrin IK për produktin **5** janë shfaqur në 3080–3400cm⁻¹ (shirit i gjerë) dhe 2950 cm⁻¹, të cilat u përgjigjen frekuencave absorbuese ν OH stretching, ν OH (helat), ν CH aromatike dhe ν CH metilenike. Piku karakteristik i derivuar nga grupi karbonil laktonik është i zhvendosur në frekuencë më të ulët në 1637 cm⁻¹ si rezultat i formimit të lidhjes hidrogjenore intramolekulare. Në spektër gjithashtu janë shfaqur absorbimet në 1560 cm⁻¹ nga ν C=C (ar), 1449 cm⁻¹ për ν NO₂ (as), 1369 cm⁻¹ për ν NO₂ (sym) dhe 754 cm⁻¹ për δ CH (jashtë planit) të unazës aromatike. Këto vlera janë të kraha-

Sinteza dhe karakterizimi kimik i derivate të reja

	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Escherichia coli</i>			<i>Clebsiella</i>		
	2mg/ml	4mg/ml	6mg/ml	2mg/ml	4mg/ml	6mg/ml	2mg/ml	4mg/ml	6mg/ml
4a	7,1	7,4	7,9	8,4	8,4	9,0	8,5	8,6	8,9
4b	7,1	7,7	8,2	11,4	11,4	11,6	7,9	8,0	8,5
4c	10,1	10,3	20,6	9,1	9,1	9,3	9,8	10,2	10,2
4d	9,1	9,3	10,2	8,9	9,5	9,9	8,5	9,6	9,9
4e	9,3	9,4	10,3	9,7	10,2	10,9	8,1	8,0	8,9

Tabela 1. Diametri i zonave inhibuese (mm) të disqeve të impregnuara me tretësirat e komponimeve 4 (a-e) me përqendrime përkatëse.

sueshme me ato nga literatura [24].

IK: 3400 cm⁻¹, 3085 cm⁻¹, 2950 cm⁻¹, 1637 cm⁻¹, 1613 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹, 1449 cm⁻¹, 1369 cm⁻¹, 754 cm⁻¹.

¹H-RBM: δ12,92 (s, 1H), δ11,41 (s, 1H), δ7,87 (d, 1H), δ7,64 (d, 1H), δ7,18 (q, 2H), δ6,28 (s, 2H).

Anal: e llogaritur për C₈H₇NO₄: (C, 53,04%), (H, 3,89%), (N, 7,74%), (O, 35,32%), *eksperimentale:* (C, 52,94%), (H, 4,18%), (N, 7,72%).

Në vijim të këtij studimi ne kemi hulumtuar aktivitetin antibakterial të komponimeve të sintetizuara. Hulumtimet tona janë bërë në drejtim të testimit të aktivitetit të tyre kundër bakterieve *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dhe *Clebsiella*, duke u bazuar në metodën e Kirby-Bayerit [25]. 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. Rezultatet janë paraqitur në tabelën 1.

Përfundim

Derivatet e reja të 3-nitro-2H[1]-

Benzopiran-2-oneve janë sintetizuar në rendiment të lartë. Këto derivate tregojnë aktivitet mesatar deri të lartë kundër bakterieve *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dhe *Clebsiella*. Komponimi **4c**, si dhe komponimet **4e** dhe **4d** tregojnë aktivitet më të theksuar kundër *Staphylococcus aureus*. Aktivitet më të shprehur kundër *Escherichia coli* kanë treguar derivatet **4b** dhe **4e**, ndërsa produkti **4c** ka qenë më aktiv kundër *Clebsiella*. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimit të tretësirave, aktiviteti antibakterial i tyre ka shënuar rritje.

Bibliografia

1. Murray R.D.H., Hendez J., Brown S.A., *The Natural Coumarins*, John Willey and Sons Ltd., New York, 1982
2. Nagesan M., Raju M. S., Raju K. M., *J. Ind. Chem. Soc.*, **64**, 1987, 418.
3. Feuer G., *Prog. Med. Chem.*, **10**, 1974, 85.
4. Nagesan M., Raju M. S., Raju K. M., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 1988, 49.
5. Nagesan M., Raju M. S., Raju K. M., *J. Ind.Chem. Soc.* **69** (9), 1992, 592.
6. Collota V., Cecehi L., Melani F., Filacchiani G., Martini G., Gelli S., Lucacchi A.,

- Farmaco*, **46**, 1991, 1139.
7. Hafez A. A. A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **55**, 1993, 95.
 8. T. W. Chu, Daniel E., Clailorne K. A., Clement J. J., Plattner J. J., *Can. J. Chem.*, **70**, 1992, 1328.
 9. Rigola J. F., Peres J., Gorbera J., Vano D., Merce R., Torrens A., Mas J., Valenti E., *J. Med. Chem.*, **36**, 1993, 801.
 10. Singh R., Gupta B. B., Malik O. P., Kataria H. R., *Pestic. Sci.*, **20**, 1987, 25.
 11. Barlin G. B., Nguyen M. T. T., Kottecks B., Rieckman K. H., *Aust. J. Chem.*, **45**, 1992, 1651.
 12. El-Taweel F. M. A., Sofan M. A., Mas-haly M. M., Hanna M. A., Elagamey A. A., *Pharmazie*, **45**, 1990, 671 (*dhe referencat e shënuara në këtë punim*).
 13. Zvara D. A., Galaska H. J., Castellano V. P. 3rd, Vinten-Johansen J., Royster R. L., Williams M. W., Murphy B. A. and Kim E. J., *Anesthesia & Analgesia*, **84**, 1997, 266-270.
 14. Singh V., Strivastava V. K., Palit G., Shanker K., *Arzneim-Forsch*, **42**, 1992, 993.
 15. Huang L., Kashiwada Y., Cosentino L. M., Fan S., Chen C., McPhail A. T, Fuioka T., Mihashi K., Lee K. H., *J. Med. Chem.*, **37**, 1994, 3947.
 16. Jaracz S., Chen JKuznetsova., L. V., Ojima L., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2005, 5043.
 17. Donnelly D.M.X., Boland G., *The Flavonoids*, ed. Harborne J. B., Chapman and Hall, London, 1994, pp. 239-258.
 18. Bolland G.M., Donnelly D.M.X., Finet J.P., Rea M.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 1996, 2591.
 19. Tabakovic K., Tabakovic I., Ajdini N., Leci O., *Synthesis*, 1987, 308.
 20. Hoti R., Leci O., Kalaj V., Bicaj M., Govori S., Kolshi V., *Acta Chimica Kosovica*, **12 (1)**, 91-98, 2003.
 21. Hoti R., Vancik H., Mikalic Z., *Croatica Chimica Acta*, **68 (2)**, 1995, 359.
 22. Hoti R., Vancik H., Bicaj M., Gabelica V., *Kërkime* **9**, 2001, 49.
 23. Savaljev V.L., Artamanova O.S., Trockaja V.S., Vinoknrov V.G., Zagorevski V.A., *Khim. Geterocikl. Soedien*, **7**, 1973, 885.
 24. Suba Rao N.V., *Khim. Geterocikl. Soedien*, **3**, 1977, 291.
 25. Bauer, A.W. et al., *American Journal of Clinical Pathology*, **44**, 1966, 493: 496.