

SINTEZA E DISA DERIVATEVE TË REJA TË 6-METIL-2H-PIRAN-2-ONIT DHE STUDIMI I AKTIVITETIT ANTIBAKETRIAL TË TYRE (SYNTHESIS OF SOME NEW 6-METHYLPYRAN-2-ONE DERIVATIVES AND THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY)

Ramiz HOTI^{a*}, Idriz VEHAPI^b, Gjyle MULLIQI-OSMANI^c, Hamit ISMAILI^a,
Fatbardh GASHI^a, Naser TRONI^d

^aFakulteti i Shkencave Matematike-Natyrore, Universiteti i Prishtinës, KOSOVË

^bDepartamenti i Kimisë, Universiteti i Prishtinës, KOSOVË

^cDepartamenti i Biologjisë, Universiteti i Prishtinës, KOSOVË

^dInstituti i Shëndetit Publik i Kosoves, KOSOVË

PËRMBLEDHJE

Derivate të reja të piran-2-onit me zëvendësim në pozitën 4 janë sintetizuar me reaksione të kondensimit të 6-metil-2H-piran-2-oneve me aminobenzotiazole përkatëse. Me kondensim të 4-klor-6-metil-2H-piran-2-onit **2** me 2-aminobenzotiazole përkatëse **3(a-c)** janë sintetizuar 4-(2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni **4a**, 4-(4-metil-2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni **4b** dhe 4-(5,6-dimetil-2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni **4c**. Me kondensim të 4-klor-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-onit **5** me 2-aminobenzotiazole përkatëse **3(a, d)** janë sintetizuar 4-(2-benzotiazolilamino)-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-oni **6a** dhe 4-(6-etoksi-2-benzotiazolilamino)-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-oni **6d**. Karakterizimi strukturor i produkteve të sintetizuara është bërë në bazë të spektrave IR, ¹H-RBM dhe ¹³C-RBM. Aktiviteti antibakterial i derivateve të sintetizuara ndaj *S. aureus*, *Klebsiella* dhe *E. coli* është hulumtuar dhe janë raportuar rezultatet e diametrit të zonave të inhibimit.

Fjalët kyçe: Piran-2-on, aminobenzotiazol, kondensim, aktivitet antibakterial, *Stafilokoke*, *E. coli*, *Klebsiella*.

ABSTRACT

Some new 4-substitued pyran-2-one derivatives

are synthesized by condensation of 6-methylpyran-2-ones and corresponding 2-aminobenzothiazoles. Condensation of 4-chlor-6-methyl-2H-pyran-2-one **2** and 2-aminobenzothiazoles **3(a-c)** gave corresponding 4-(2-benzothiazolylamino)-6-methyl-2H-pyran-2-one **4a**, 4-(4-methyl-2-benzothiazolylamino)-6-methyl-2H-pyran-2-one **4b** and 4-(5,6-dimethyl-2-benzothiazolylamino)-6-methyl-2H-pyran-2-one **4c**. By condensation of 4-chloro-3-nitro-6-methyl-2H-pyran-2-one **6a** and 2-aminobenzothiazoles **3(a, d)**, 4-(2-benzothiazolylamino)-3-nitro-6-methyl-2H[1]-pyran-2-one **6a** and 4-(6-ethoxy-2-benzothiazolylamino)-3-nitro-6-methyl-2H[1]-pyran-2-one **6d** were synthesized. The synthesized products were characterized on the basis of IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra. The antibacterial activity of products **4(a-d)** against *E. coli*, *S. aureus* and *Clebsiella* were investigated and results are reported for their inhibition zone diameters.

Key words: Pyran-2-one, aminobenzothiazole, antibacterial activity, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Clebsiella*.

HYRJE

Piran-2-onet dhe derivatet e tyre janë komponime heterociklike mjaftë të përhapura në botën bimore dhe luajnë rol të rëndësishëm në proceset e ndryshme jetësore. Shumë prej tyre janë hulumtu-

ar dhe janë raportuar në literaturë [1]. Një numër mjaft i madh i tyre janë të njohura si agjentë me aktivitete të ndryshme biologjike [2-3]. Ato tregojnë aktivitete antimikrobial [4], antibakterial [5], antifungal [6], antimalarial [7], antihistosomal e antiameobik [8]. 3-Hidroksipiran-2-oni i cili është i pranishëm në derivate të acidit kojik është raportuar të shfaqë aktivitete të theksuar antimikrobal. Derivatet e 4-hidroksipiran-2-onit kanë treguar veprim në procesin enzimatik si onhibitorë të HIV proteazës [9]. Antibiotikët natyral me strukturë pironike që përbajnë grupe hidroksamate ose katehole janë përdorur për kompleksimin e plumbit në raste të helmimit. [10].

Disa komponime policiklike aromatike kanë treguar veprim antitumoral meqë kanë mundësi të futen në mes të bazave të ADN-së. Aktivimi selektiv i tyre në tumor mund të aplikohet për kemo-terapi antikancer me efekte anësore të reduktuara [11]. Është raportuar që 3-brom-6-(4-klorfenil)-4-metiltio-2H-piran-2-oni ka treguar veprim mbrojtës ndaj hepatitit [12].

Aktiviteti biologjik i këtyre derivateve kushtëzohet nga struktura e tyre. Prania e substituentëve të ndryshëm në unazën benzopironike në masë të madhe ndikon në llojin dhe fuqinë e aktivitetit biologjik [13]. Përkundër përpjekjeve për të gjetur lidhjen midis strukturës dhe aktivitetit biologjik të këtyre derivateve, deri tani nuk është gjetur asnjë lidhje e përgjithshme e tillë.

Rëndësia e jashtëzakonshme biologjike e derivateve të tilla ka ngjallur një interesim të madh për sintezën e tyre. Në mbështetje të kësaj, këto komponime janë bërë objekt studimi nga shumë hulumtues [14].

Në vazhdimësi të studimeve tona të mëparshme [15] në këtë punim kemi si qëllim të flasim për sintetizimin e disa derivate të reja përmes reaksioneve të kondensimit të 4-Klor-6-metil-2H-piran-2 onit dhe analogut të tij të nitruar me amina të ndryshme heterociklike të cilat do të mund të shërbejnë si produkte parafarmaceutike.

Materiale dhe metoda

Për sinteza janë përdorur reagentët e kompanisë Aldrich. Sintezat janë realizuar në kushte refluktimi duke përdorur acetonitrilen si tretës

aprotik. 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 produkteve është bërë me rikristalizim nga etanoli.

Pikat e shkrirjes janë përcaktuar në banjo me vaj parafine me gyp kapilar të hapur dhe janë të pakorrigjuara. Spektrat IK janë rekorduar në disqet KBr në Spektrometrin Shimadzu 8400xFT-IR me rezolucion 4 cm⁻¹. Spektrat ¹H-RBM janë rekorduar në DMSO në Spektrometrin UNITYplus-500" NMR 1". Mënjanimet kimike janë raportuar në ppm fushës teposhtë nga TMS si standard i brendshëm (δ,00).

Aktiviteti antibakterial i komponimeve është hulumtuar në bazë të metodës Kirby-Bayer me disqe (d=10,0 mm, kapaciteti maksimal 10 µg). Disqet janë impregnuar me tretësirat e komponimeve përkatëse në N,N-DMF me përqendrime 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml.

4-Heteroarilamino-6-metil-2H-piran-2-onet 4(a-c), procedura e përgjithshme:

Përzierja e reaksionit e cila përmbanë 0,72g (5mmol) 4-Klor-6-metil-2H-piran-2-on 2, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **3(a-d)** dhe sasi të vogël të trietilaminës, të tretur në 12cm³ acetonitrilë, është refluktuar në banjo ujore për 8-12 orë. Përzierja është ftohur dhe është filtruar nën vakuum, produkti është tharë dhe rikristalizuar nga etanoli.

4-Heteroarilamino-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-onet 4(a-c), procedura e përgjithshme:

Përzierja e reaksionit e cila përmban 0,85g (5mmol) 4-klor-6-metil-3-nitro-2H-piran-2-on **5**, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **3(a,d)** dhe sasi të vogël të trietilaminës, të tretura në 20cm³ acetonitrilë, është refluktuar në banjo ujore për 6-10 orë. Përzierja është ftohur dhe filtruar nën vakuum dhe produkti është pastruar me rikristalizim nga etanoli.

4-(2-Benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni, 4a

Produkt kristalor me ngjyrë të bardhë, R=88%, P.shkr.=220°C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3420, 3250, 2978, 2923, 1705, 1685, 1680, 1618, 1160, 1130, 760.

$^1\text{H-RBM}$; (δ , ppm) 1,90 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,60-8,20 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RBM}$; (δ , ppm) 23,1, 93,8, 103,2, 123,0, 124,0, 125,4, 126,2, 127,3, 127,9, 145,6, 162,4, 167,8, 175,3.

4-(4-Metil-2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni, 4b

Produkt kristalor me ngjyrë të bardhë, R=82%, P.shkr.=228-230°C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3440, 3040, 2925, 1695, 1670, 1640, 1080, 770.

$^1\text{H-RBM}$; (δ , ppm); 2,05(s, 3H), 2,40(s, 3H), 4,35(s, 1H), 5,95(s, 1H), 6,30(s, 1H), 7,40-7,90(m, 3H).

4-(5,6-dimetil-2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni, 4c

Produkt kristalor me ngjyrë kafeje, R=79% P.shkr.=175-176°C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3446, 2975-2925, 1685, 1670, 1140, 1100, 765.

4-(2-benzotiazolilamino)-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-oni, 6a

Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë, R=67,5%, P.shkr.=124-126°C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3400, 3050, 2940, 1690, 1630, 1585, 1515, 1340, 1300, 750, 720.

4-(2-benzotiazolilamino)-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-oni, 6d

Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë, R=72,5%, P.shkr.=152-154°C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3450, 3170, 2930, 1695, 1605 cm^{-1} , 1540, 1480, 1290, 1070, 790.

$^1\text{H-RBM}$; (δ , ppm) 1,33 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 4,40(s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,61-7,92 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RBM}$; (δ , ppm) 14,8, 22,9, 66,2, 103,2, 108,8, 111,0, 113,3, 123,0, 124,1, 140,2, 144,6, 156,5, 161,9, 167,2, 174,8.

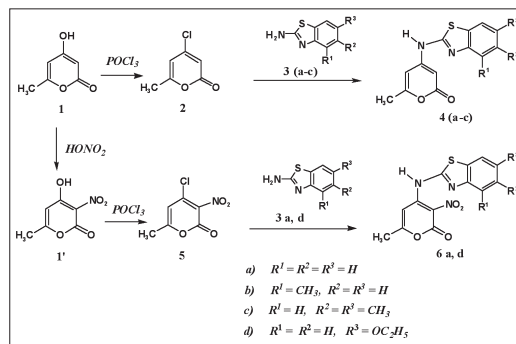
REZULTATET DHE DISKUTIMI

Në përputhje me hulumtimet e mëparshme është vërtetuar që 4-klor-6-metil-2H-piran-2-oni **2** në reaksion me 2-aminobenzotiazole **3(a-c)**, formon 4-benzotiazolilamino-6-metil-2H-piran-2-onet përkatëse **4(a-c)**. Gjithashtu edhe 4-klor-

3-nitro-6-metil-2H-piran-2-oni **5** në reaksion me 2-aminobenzotiazole **3(a, d)**, formon nitroderivatet përkatëse **6(a, d)**.

Në reaksion të 4-Hidroksi-6-metil-2H-piran-2-onit **1** me sasi ekuimolare të oksiklorurit të fosforit është përfitur 4-Klor-6-metil-2H-piran-2-oni **2** në rendiment prej 85%

Produkti i fituar është kondensuar me 2-aminobenzotiazole **3(a-c)** në acetonitrilë, duke dhënë 4-benzotiazolilamino-6-metil-2H-piran-2-onet përkatëse **4(a-c)** (Skema 1). Me kondensim të komponimit **2** me 2-aminobenzotiazol **3a** është përfitur 4-(2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-oni **4a**. Në mënyrë të ngjajshme, komponimi **2** me 2-amino-4-metilbenzotiazol **3b** rezulton në formimin e 4-(4-metil-2-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-onit **4b**. Në anën tjetër, komponimi **2** reagon me 2-amino-5,6-dimetilbenzotiazol **3c** në prani të trietilaminës, duke dhënë produktin përkatës 4-(5,6-dimetil-2'-benzotiazolilamino)-6-metil-2H-piran-2-onin **4c**.



Në mënyrë të ngjajshme me kondensim të 4-klor-3-nitro-6-metil-2H-piran-2-onit **5** me aminat **3a** dhe **3d** janë sintetizuar nitroderivatet përkatëse **6a** dhe **6d**.

Përcaktimi i strukturës së produkteve është bërë në bazë të spektrave IK, $^1\text{H-RBM}$ dhe $^{13}\text{C-RBM}$ të tyre.

Nga spektri IK i komponimit **4a** vërehet absorbimi në 3420 cm^{-1} , i cili u përgjigjet vibracioneve të grupit amin. Piku në 3250 cm^{-1} u përgjigjet vibracioneve $\nu\text{CH}(\text{str})$ të sistemit aromatik, ndërsa piku në 2978 cm^{-1} rezulton nga vibracionet $\nu\text{CH}(\text{str})$ të grupit metil. Vibracionet $\nu\text{C}=\text{O}(\text{str})$ janë paraqitur në 1695 cm^{-1} , kurse ato $\nu\text{C}=\text{N}$ dhe $\nu\text{C}=\text{C}(\text{str})$ në 1680 cm^{-1} dhe në 1618 cm^{-1} . Piku në

regjionin në 1130 cm^{-1} është shfaqur si pasojë e absorbimeve të sistemit laktonik, ndërsa absorbimet në 750 cm^{-1} rezultojnë nga vibracionet δCH aromatike dhe në 705 cm^{-1} nga vibracionet stretching të lidhjes CN.

Në spektrin $^1\text{H-RBM}$ të komponimit **4a** është paraqitur një singlet treprotonësh në $\delta 1,90\text{ppm}$ i cili u përgjigjet protoneve të grupit metil, ndërsa singletet në $\delta 5,80\text{ppm}$ dhe $6,20\text{ppm}$ u përgjigjen protoneve të unazës pironike. Singleti i shfaqur në $\delta 4,10\text{ppm}$ rezulton nga protoni i grupit amin, ndërsa protonet e unazës benzotiazole janë shfaqur si multiplët në $\delta 7,60-8,20\text{ppm}$.

Në spektrin $^{13}\text{C-RBM}$ janë shfaqur sinjalet përkatëse për 13 atome të karbonit.

Në spektrin IK të komponimit **4b** janë shfaqur absorbimet në 3422 cm^{-1} , i cili rezulton nga vibracionet $\nu\text{NH}(\text{str})$. Piket në 3040 cm^{-1} dhe 2925 cm^{-1} të cilat u përgjigjen vibracioneve νCH (aromatike) dhe νCH të grupeve metile. Frekuencat stretching νCO të grupit karbonil të unazës laktonike kanë absorbuar në 1696 cm^{-1} , kurse ato $\nu\text{C}=\text{N}$ dhe $\nu\text{C}=\text{C}$ të sistemit aromatik në 1670 cm^{-1} dhe 1640 cm^{-1} . Në 770 cm^{-1} vërehen absorbimet për vibracionet bending δCH të unazës aromatike.

Nga spektri $^1\text{H-RBM}$ i komponimit **4b** vërehen piket singlete, karakteristike për protonet metile në $\delta 2,05\text{ppm}$ dhe $\delta 2,40\text{ppm}$. Dy singlete në $\delta 5,95\text{ppm}$ dhe $\delta 6,30\text{ppm}$ u përgjigjen protoneve të unazës pironike, ndërsa singleti në $\delta 4,35\text{ppm}$ rezulton nga protoni aminik. Protonet e sistemit benzotiazolik janë shfaqur në formë multiplëti në $\delta 7,40-7,90\text{ppm}$.

Në spektrin IK të produktit **4c** është paraqitur absorbimi në 3446 cm^{-1} i cili është tipik për vibracionet $\nu\text{NH}(\text{str})$ të aminave sekondare. Gjithashtu shiriti absorbues në $2975-2925\text{ cm}^{-1}$ i atribuohet vibracioneve νCH aromatike dhe të grupit metil. Piku karakteristik për laktone të pangopura gjashtëanëtarëshe është shfaqur në 1705 cm^{-1} . Në zonën 1685 cm^{-1} dhe 1670 cm^{-1} u përgjigjen vibracioneve $\nu\text{C}=\text{N}$ dhe $\nu\text{C}=\text{C}$. Absorbimet në 765 cm^{-1} , përgjegjëse për absorbimet δCH (ar) gjithashtu janë domethënëse.

Në spektrin IK të produktit **6a** është shfaqur një absorbim 3400 cm^{-1} i cili rezulton nga absorbimi i vibracioneve νNH stretching. Piket në 3050 cm^{-1} dhe 2940 cm^{-1} janë përgjegjës për absorbimet

νCH (str) të unazës aromatike dhe të grupit metil. Shiriti intensiv në 1690 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet stretching të grupit karbonil, ndërsa vibracionet $\nu\text{C}=\text{N}$ and $\nu\text{C}=\text{C}$ (ar) janë shfaqur në 1630 cm^{-1} dhe në 1585 cm^{-1} . Dy shiriti absorbues në 1515 cm^{-1} dhe në 1340 cm^{-1} u përshkruhen frekuencave νNO_2 (as) dhe νNO_2 (sym), ndërsa

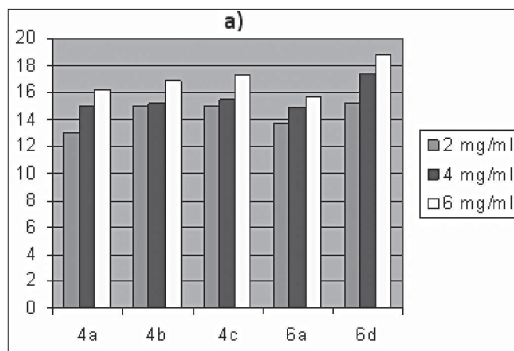


Fig. 1. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) nda *S. aureus*

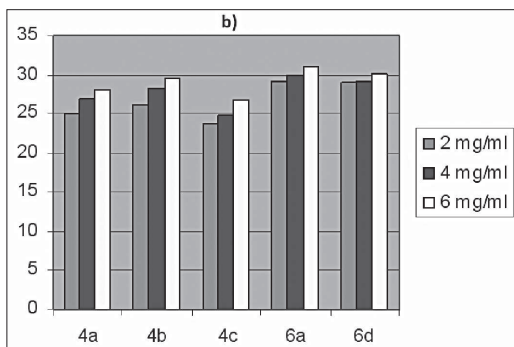


Fig. 2. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj *E. coli*

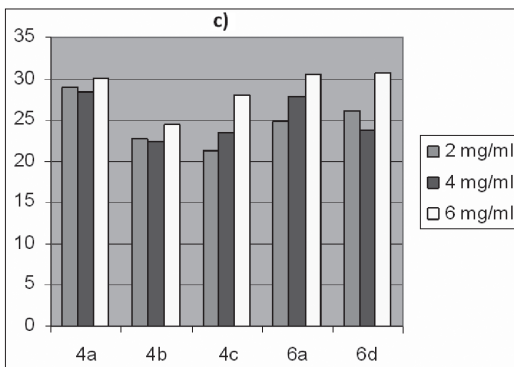


Fig. 3. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj *Klebsiella*

Komponimi	Formula molekulare	P. shkr. (°C)	Rendimenti (%)	Absorbimet në spektrat IK (cm ⁻¹)								
				ν(NH)	ν(CH)ar	ν(CH)CH ₃	ν(C=O)	ν(C=N)	ν(C=C)	ν(NO ₂)as	ν(NO ₂)sym	ν(CH)ar
4a	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	219-220	88	3420	3250	2978	1695	1680	1618	-	-	705
4b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	228-230	82	3422	3040	2925	1696	1670	1640	-	-	770
4c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	175-176	79	3446	2975	2930	1705	1685	1670	-	-	765
6a	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄ S	124-126	67,5	3400	3050	2940	1690	1630	1585	1515	1340	750
6d	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	152-154	72,5	3450	3170	2930	1695	1605	1540	1480	1290	790

Tabela 1. Të dhënat për vetitë fizike dhe vlerat e absorbimeve IK të komponimeve 4(a-c), 6a dhe 6d

lidhja C–O–C e sistemit laktonik ka absorbuar në 1300cm⁻¹. Piket në 750 cm⁻¹ dhe 720cm⁻¹ rezultojnë nga absorbimet δCH aromatike.

Në spektrin IK të komponimit **6d** vërehet absorbimi në 3450 cm⁻¹ i cili i përgjigjet vibracioneve νNH stretçing. Vibracionet CH stretching të unazës aromatike janë shfaqur në 3170 cm⁻¹ ndërsa ato të grupit metil në 2930 cm⁻¹. Një pik i mprehtë në 1695 cm⁻¹ dhe piket në 1605 cm⁻¹ dhe 1540 cm⁻¹ janë përgjegjëse për νCO str., νC=N dhe νC=C(ar). Shiritat absorbues në 1480cm⁻¹ dhe në 1290 cm⁻¹ u përgjigjen vibracioneve νNO₂(as) dhe νNO₂(sym). Gjithashtu në spektër është shfaqur edhe absorbimi δCH(jashtë planit) në 790 cm⁻¹.

Në spektrin ¹H-RBM të komponimit **6d** është paraqitur një triplet treprotonësh në δ1,40 ppm i cili u përgjigjet protoneve të grupit metil, ndërsa singleti në δ1,95 ka rezultuar nga grupi metil në unazën pironike. Piku në δ4,05ppm (q, 2H) rezulton nga protonet etilenike, ndërsa sinjali në δ4,40ppm është shfaqur nga protoni aminik. Singleti në δ1,95 ppm i përgjigjet protonit të unazës pironike, ndërsa protonet e unazës benzotiazole janë shfaqur si multiplet në δ7,61-7,92ppm.

Në spektrin ¹³C-RBM janë shfaqur sinjalet përkatëse për 15 atome të karbonit.

Në vijim të këtij studimi kemi hulumtuar efektin antibakterial të komponimeve të sintetizuara duke testuar aktivitetin e tyre kundër bakterieve *S. aureus*, *E. coli* dhe *Clebsiella*, sipas metodës Kirby-Bayerit [16]. U mat diametri i zonave inhibuese përreth disqeve të ngopura me tretësirat e komponimeve përkatëse në N,N-DMF, me përqen-

drime 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml. Rezultatet janë paraqitur në tabelën 1. Aktiviteti antibakterial i komponimeve të sintetizuara është përafërsisht i krahasueshëm me vlerat përkatëse të derivateve të 4-heteroaril-2H-benzopiran-2-oneve [15]. Derivatet e nitruara 6a dhe 6c kanë treguar veprim antibakterial më të lartë në krahasim me komponimet e tjera të studiuara.

PËRFUNDIM

Derivatet e reja të 6-metil-2H-piran-2-onit janë sintetizuar në rendiment të lartë. Komponimet **6d** dhe **4c** kanë treguar aktivitet më të theksuar kundër *S. aureus*. Komponimet **4b** dhe **6d** kanë treguar aktivitet antibakterial ndaj *E. coli*, ndërsa komponimet **4a** dhe **6d** kanë qenë më aktive kundër *Klebsiellës*. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimit të tretësirave, aktiviteti antibakterial i tyre ka shënuar rritje.

BIBLIOGRAFIA

- MURRAY R.D.H., HENDEZ J., BROWN S.A. *The Natural Coumarins*, John Willey and Sons Ltd., New York, 1982
- NAGESAN M., RAJU M.S., RAJU K.M., *J. Ind. Chem. Soc.* **69** (9), 1992, 592.
- COLLOTA V., CECEHI L., MELANI F., FILACCHIANI G., MARTINI G., GELLI S., LUCACCHI A. *Farmaco*, **46**, 1991, 1139.
- HAFEZ A.A.A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **55**, 1993, 95.
- RIGOLA J.F., PERES J., GORBERA J., VANO D., MERCE R., TORRENS A., MAS J., VALENTI E., *J. Med. Chem.*, **36**, 1993, 801.
- SINGH R., GUPTA B.B., MALIK O.P., KATARIA

H.R., *Pestic. Sci.*, **20**, 1987, 25.

BARLIN G.B., NGUYEN M.T.T., KOTECKS B., RIECKMAN K.H., *Aust. J. Chem.*, **45**, 1992, 1651.

EL-TAWEEL F.M.A., SOFAN M.A., MASHALY M.M., HANNA M.A., ELAGAMEY A.A. *Pharmazie*, **45**, 1990, 671 (dhe referencat e shënuara në këtë publikim).

VARA PRASAD J., TUMINO P.J., FERGUSON D., SAUNDERS J., VANDER ROEST S., MCQUADE T.J., HELDSINGER A., REYNER E.L., STEWART B.H., GUTENDORF R.J., PARA K.S., LUNNEY E.A., GRACHECK S.J., DOMAGALA J.M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **221**(3), (1996), 815-20.

AYTEMIR M.D., HIDER R.C., EROL D.D., OZALP M., EKIZOGLU M. *Turk J. Chem.*, **27**, (2003), 445-452.

BAILEY J.H., COUTLER C.V., PRATT A.J., ROBIN-

SON W.T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 1995, 589.

TRIPATHI B.K., SRIVASTAVA S., RASTOGI R., RAJNA D., RAMP V., SRIVASTAVA A.K., *Acta Pharm.*, **53**, (2003), 91-100.

HUANG L., KASHIWADA Y., COSENTINO L.M., FANS., CHEN C., MCPHAILA.T., FUIOKA T., MIHASHI K., LEE K.H., *J. Med. Chem.*, **37**, (1994), 3947.

JARACZ S., CHEN J., KUZNETSOVA L.V., OJIMA L., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2005, 5043.

HOTI R., KALAJ V., BICAJ M., VEHAJI I., LE NOUEN D., VATAJ R., *The Faseb Journal* (EB-2006, San Francisco), Vol. **20**, No. 5, (A1129) 2006, 49.

BAUER A.W. et al., Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, *American Journal of Clinical Pathology*, **44**, 1966, 493: 496.