

SYNTHESIS OF SOME NEW BENZYLIDENEIMINES, IMINOETHYL-PHENOLS AND IMINOETHYL-BENZOPYRAN-2-ONES AND THEIR MICROBIOLOGICAL AKTIVITY SINTEZA E DISA BENZILIDENIMINAVE, IMINOETIL-FENOLEVE DHE IMINOETIL-BENZOPIRAN-2-ONEVE TË REJA DHE AKTIVITETI MIKROBIOLOGJIK I TYRE

RAMIZ HOTI^{a*}, IDRIZ VEHAPI^b, GJYLE MULLIQI-OSMANI^c, NASER TRONI^a, HAMIT ISMAILI^a, VEPRIM THAÇI^a,
Fakulteti i Shkencave Matematike-Natyrore, Departamenti i Kimisë^a dhe Departamenti i Biologjisë^b,
Universiteti i Prishtinës, rr, “Nëna Terezë”, 10000 Prishtinë, KOSOVË
Institut i Shëndetit Publik i Kosoves^c, rr, “Nëna Terezë”, 10000 Prishtinë, KOSOVË

AKTET V, 1: 97-103, 2012

PËRMBLEDHJE

Derivate të reja të benzilideniminave, iminometil-fenoleve dhe iminoetil-benzopiran-2-oneve janë sintetizuar me reaksione të kondensimit të analogëve të aldehidit benzoik dhe acetyl-benzopiran-2-onit me amina heterociklike. Me kondensim katalitik të aldehidit benzoik dhe të analogëve të tij 1(a-c) me 2-amino-5-bromotiazol, 2-aminobenzotiazole dhe 2-aminopirimidine 2(a-e), janë sintetizuar derivate të reja benzilidenimine 3(a-e). Kondensimi i 3-acetylbenzopiran-2-onit 1d me 2-aminopiridine dhe 2-aminopirimidine 2(f-h) ka rezultuar me sintezën e derivateve të [2-ilimino-etil]-benzopiran-2-onit 3(f-h). Aktiviteti mikrobiologjik i komponimeve 3(a-h) kundër *S. aureus*, *E. coli* dhe *Clebsiella* është hulumtuar. Rezultatet e zonave të inhibimit kanë treguar për aktivitet të theksuar të këtyre produkteve kundër këtyre mikroorganizmave.

Fjalë kyçe: Aldehyd benzoik, aminotiazol, pirimidinë, acetyl-benzopiran-2-on, kondensim, aktivitet antibakterial, Stafilokoke, *E. coli*, *Clebsiella*.

SUMMARY

Novel benzylideneimines, iminomethyl-phenols and iminoethyl-benzopyran-2-ones were synthesized by condensation reactions of benzaldehyde analogues and acetyl-benzopyran-2-one and heterocyclic amines. By catalytic condensation of benzaldehyde and their analogues 1(a-c) and 2-amino-5-bromothiazole, 2-aminobenzothiazoles and 2-aminopyrimidines 2(a-e), novel benzylideneimine derivatives 3(a-e) were synthesized. Condensation of 3-acetylbenzopyran-2-one 1d and 2-aminopyridines and 2-aminopyrimidine 2(f-h) resulted by synthesis of corresponding derivatives of [2-ylimino-ethyl]-benzopyran-2-one 3(f-h). The antibacterial activity of products 3(a-h) against *S. aureus*, *E. coli* and *Clebsiella* were investigated and reported. Results of inhibition zones were indicated for considerable activity of these compounds against these microorganisms.

Key words: Benzaldehyde, aminothiazole, pyrimidine, acetyl-benzopyran-2-on condensation, antibacterial activity, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Clebsiella*.

1. HYRJE

Derivatet heterociklike të benzilideniminave dhe të benzopiranoneve janë komponime të rëndësishme me potencë biologjike. Shumë prej tyre janë hulumtuar dhe janë raportuar në literaturë. Një numër mjaft i madh i tyre janë të

njohura si agjentë me aktivitete të ndryshme biologjike^[1-3]. Ato trogojnë aktivitet antimikrobal^[4-7], antibakterial^[8], antifungal^[9] e antimalarial^[10]. Disa prej tyre kanë shfaqur aktivitet antitumor^[4] dhe antihiv^[11]. Aktiviteti biologjik i tyre varet nga substituentët në uzazën

aromatike dhe benzopiranike. Për më tepër rëndësia biologjike e tyre ka rezultuar në interes të shtuar për sintezën e komponimeve të tilla. Në vazhdimësi të studimeve tona të mëparshme^[12-14], në këtë studim raportojmë për sintezën dhe analizën strukturore të serivateve të reja heterociklike me strukturë benzilidenimine, iminoetil-fenole dhe benzopiran-2-one. Përveç kësaj, është hulumtuar edhe aktiviteti antimikrobiale i komponimeve të sintetizuara.

2. METODAT DHE MATERIALET

Për sinteza janë shfrytëzuar reagjentët komercial të kompanisë Aldrich. Sintezat janë realizuar në kushte refluktimi duke e përdorur klorurin e zinkut si katalizator dhe 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 produkteve është bërë me rikristalizim nga metanoli dhe cikloheksanoli.

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 antimikrobiale i komponimeve është hulumtuar në bazë të metodës Kirby-Bayer me disqe (d=10,0 mm, kapaciteti maksimal 10 µg). Disqet janë markuar me tretësirat e komponimeve përkatëse në N,N-DMF me përqendrime 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml. Inkubimi është bërë në 38 oC për 48 orë.

Benzilideniminat dhe [imino-etil]-fenolet **3(a-c)**, procedura gjenerale

Përzierja e reaksionit e cila përmban 4mmol aldehid benzoik, respektivisht 3-nitro-aldehid benzoik, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **2(a-e)** dhe dy pika acid acetik, të tretura në 4cm³ metanol, është refluktuar në banjo ujore për 12-

16 orë. Pas ftohjes produkti është filtruar nën vakuum, është shpërlarë me 2x1 cm³ metanol dhe është tharë në ajër dhe është rikristalizuar nga metanoli.

(5-bromtiazol-2-il)-3-nitrobenzilidenimina **3a**

Refluktimi për 12h, Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë, R=56% P.shkr.=214-215°C.

IK (disk KBr, cm⁻¹): 3225, 1685, 1670 1619, 1520, 1328, 765.

¹H-RBM; (δ, ppm) δ7,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72-8,43 (m, 3H).

¹³C-RBM; (δ, ppm) 123,8 125,5 129,2 134,7 137,8 147,9 162,7 163,0 179,8.

(4-Metil-benzotiazol-2-il)-benzilidenimina **3b**

Refluktimi për 15h, Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë, R=39% P.shkr.=225-227°C.

IK (disk KBr, cm⁻¹): 3190, 3080, 2990, 1620, 1560, 1050, 760.

(6-Fluor-benzotiazol-2-il)-benzilidenimina **3c**

Refluktimi për 16h, Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme, R=34% P.shkr.=123-126°C.

IK (disk KBr, cm⁻¹): 3195, 1722, 1565, 1055, 760.

2(4-Klor-6-metilpiridinë-2-ilimino0-metil)-fenoli **3d**

Refluktimi për 15h, Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme, R=49% P.shkr.=173 -175 °C.

IK (disk KBr, cm⁻¹): 3420, 3200, 2980, 1660, 1635, 1160, 790, 610.

3-[heheroaril-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onit **3(f-h)**, procedura gjenerale

Përzierja e reaksionit e cila përmban 5mmol 3-acetil-benzopiran-2-on **3d**, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **2(f-h)** dhe dy pika tretësirë ZnCl₂, të tretura në 25cm³ metanol, është refluktuar në banjo ujore për 4-8 orë. Pas ftohjes produkti është filtruar nën vakuum, është shpërlarë me 2x1 cm³ metanol dhe është tharë në ajër dhe është rikristalizuar nga metanoli.

3-[1-(3,5-diklor-piridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni **3f**

Refluktimi për 4h, Produkt kristalor me ngjyrë të verdhë, R=14% P.shkr.=108-109 °C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3015, 2985, 1740, 1690, 1620, 1205, 770, 638.

^1H -RBM; (δ , ppm) 1,1(s, 3H), 7,3-7,8(m, 5H), 8,3-8,6 (m, 2H).

^{13}C -RBM; (δ , ppm) 9,2 116,6 121,1 124,8 125,4 126,1 127,5 128,0 130,4 136,1 145,3 149,0 150,4 161,3 164,2 168,1.

3-[1-(5-Brom-pirimidin-2-ilimino)-etil]]-benzopiran-2-oni 3h

Refluktimi për 4h, Produkt kristalor me ngjyrë bardhë në të verdhë, R=58% P.shkr.=116-117 °C.

IK (disk KBr, cm^{-1}): 3190-3050, 2980, 1745, 1680, 1660, 1205, 770, 630.

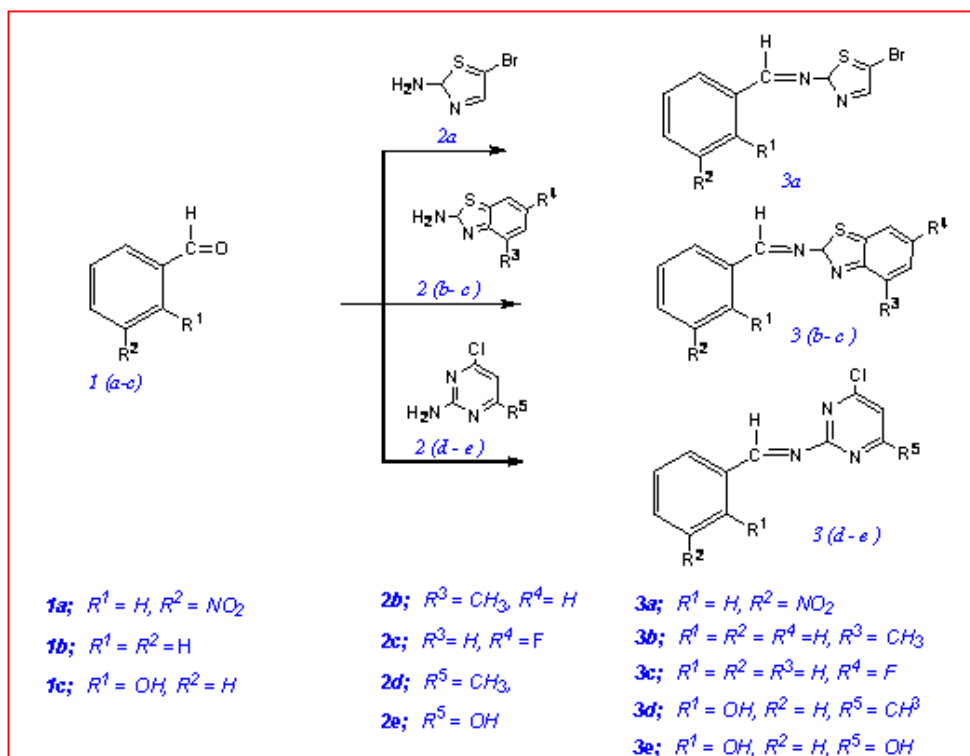
Aktiviteti mikrobiologjik i komponimeve **3(a-h)** kundër *S. aureus*, *E. coli* dhe *Clebsiella* është hulumtuar duke matur zonat e inhibimit përreth disqeve të markuara me

produktet përkatëse. Aktiviteti antimikrobiale është hulumtuar duke testuar tretësitrat e komponimeve **3(a-g)** në N,N-DMF me përqendrim 2mg/ml, 4mg/ml dhe 6mg/ml.

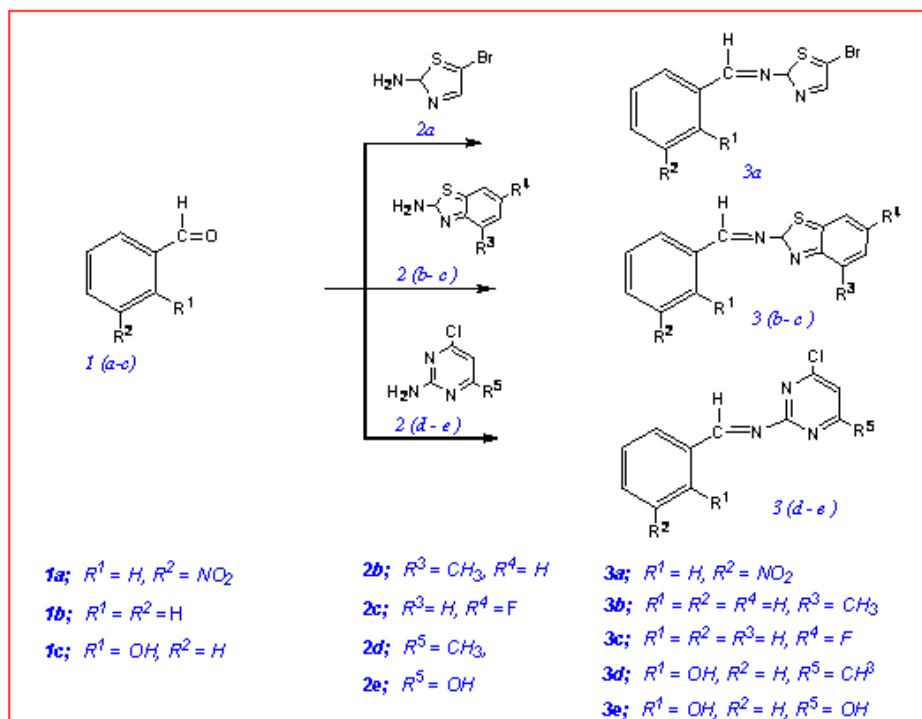
3. REZULTATET DHE DISKUTIMI

Me kondensim të 3-niro-aldehidit benzoik **1a** me 2-amino-5-bromtiazol **2(a)**, është sintetizuar (5-bromtiazol-2-il)-3-nitrobenzilidenimina **3a**. Kondensimi katalitik i aldehidit benzoik **1b** me 2-amino-4-metilbenzotiazolet **2(b,c)** ka rezultuar me sintezën e derivateve përkatëse të (benzotiazol-2-il)-benzilideniminave **3(b,c)**.

Me reaksion katalitik të aldehidit salicilik **1c** me 2-amino-4-klor-6-metilpirimidinë **2d**, është përfutur (4-klor-6-metilpirimidin-2-il)-benzilidenimina **3d**, ndërsa kondensimi katalitik i **2d** me 2-amino-4-klor-6-hidroksipirimidinë **2e** ka rezultuar me formim të (4-klor-6-hidroksipirimidin-2-ilimino)-metil]-fenolin **3e** (skema 1).



Skema 1



Skema 2

Kondensimi i 3-acetilbenzopiran-2-onit **1d** me 2-aminopiridine të zëvendësuar **2(f,g)** ka rezultuar me sintezën e derivateve përkatëse të 3-[(piridin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-onit **3(f,g)**, ndërsa me kondensim të **1d** me 2-amino-5-brompirimidinë **2h** është përfutur 3-[1-(5-brompirimidin-2-ilimino)-etil]-benzopiran-2-oni **3h** (skema 2). Sintezat e tilla janë zhvilluar me reaksione katalitike në prani të klorurit të zinkut dhe sulfatit të zinkut nën kushte refluktimi. Karakterizimi strukturor i produkteve të sintetizuara është bërë në bazë të të dhënave spektrometrike.

Përcaktimi i strukturës së produkteve është bërë në bazë të spektrave IK, 1H -RBM dhe ^{13}C -RBM të tyre. Në spektrin IK të komponimit **3a** vërehet absorbimi në 3225 cm^{-1} i cili u përgjigjet vibracioneve $\nu CH(\text{str})$ të sistemit aromatic. Vibracionet $\nu C=O(\text{str})$ janë paraqitur në 1685 cm^{-1} , kurse ato $\nu C=N$ dhe $\nu C=C(\text{str})$ në 1670 cm^{-1} dhe në 1619 cm^{-1} . Sinjalet në 1520 cm^{-1} dhe 1328 cm^{-1} kanë rezultuar nga vibracionet $\nu(NO_2)_{\text{as}}$ dhe

$\nu(NO_2)_{\text{sym}}$, ndërsa absorbimet në 765 cm^{-1} rezultojnë nga vibracionet bending $\delta CH(\text{oop})$. Në spektrin 1H -RBM të komponimit **3a** është paraqitur një singlet njëprotonësh në $87,55\text{ ppm}$ i cili është përgjegjës për protonin H4 tiazolik, ndërsa singleti në $88,13\text{ ppm}$ ka rezultuar nga protoni metilenik. Një multiplet në $87,72$ - $8,43\text{ ppm}$ rezulton nga protonet aromatike. Në spektrin ^{13}C -RBM janë shfaqur sinjalet përkatëse për 10 atome të karbonit. Nga spektri IK i komponimit **3b** vërehen sinjalet karakteristike në 3190 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} dhe 2990 cm^{-1} të cilat u përgjigjen vibracioneve $\nu CH(\text{ar})$, $\nu CH(\text{as})$ dhe $\nu CH(\text{sym})$ të grupit metil. Absorbimet karakteristike për vibracionet $\nu C=N$ dhe $\nu C=C$ të unazës aromatike janë shfaqur në 1620 cm^{-1} respektivisht 1560 cm^{-1} . Piku në 1050 cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet e unazës laktonike $\nu C-O-C$. Në 710 cm^{-1} vërehet sinjali karakteristik i cili është përgjegjës për vibracionet bending $\delta CH(\text{ar})$.

Nga spektri IK i komponimit **3c** është shfaqur sinjali karakteristik në 3195cm^{-1} , i cili u përgjigjet vibracioneve $\nu_{\text{CH}}(\text{ar})$, ndërsa absorbimet karakteristike për vibracionet $\nu_{\text{C=N}}$ dhe $\nu_{\text{C=C}}$ të unazës aromatike janë shfaqur në 1722cm^{-1} respektivisht 1565cm^{-1} . Piku në 1055cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet e unazës laktonike $\nu_{\text{C-O-C}}$. Në 760cm^{-1} vërehet sinjali karakteristik i cili është përgjegjës për vibracionet bending $\delta_{\text{CH}}(\text{ar})$.

Nga spektri IK i komponimit **3d** vërehet absorbimi në 3420cm^{-1} i cili u përgjigjet vibracioneve $\nu(\text{OH})\text{str}$. Në 3200cm^{-1} është paraqitur piku i cili i përgjigjet vibracioneve stretçing $\nu(\text{CH})$ të sistemit aromatik, ndërsa sinjali në 2980cm^{-1} rezulton nga vibracionet stretçing ν_{CH} të grupit metil. Sinjalet në 1660cm^{-1} dhe 1635cm^{-1} janë përgjegjëse për absorbimet karakteristike $\nu(\text{C=N})$ (str) dhe $\nu(\text{C=C})$ të sistemeve aromatike pirimidinike dhe benzenike. Vibracionet $\nu(\text{C-O})$ janë shfaqur në 1160cm^{-1} , ndërsa vibracionet bending të sistemit aromatik $\delta(\text{CH})$ (ar) janë paraqitur në 790cm^{-1} . Piku i mprehtë në 610cm^{-1} rezulton nga vibracionet stretçing $\nu(\text{C-Cl})$.

Në spektrin IK të komponimit **3e**, një shirit i mprehtë karakteristik për vibracionet $\nu(\text{OH})$ është shfaqur në 3495cm^{-1} . Sinjali absorbues në 3130cm^{-1} rezulton nga vibracionet $\nu(\text{CH})$ të unazës aromatike. Piket në 1670cm^{-1} dhe 1580cm^{-1} janë përgjegjëse për absorbimet karakteristike $\nu(\text{C=N})$ (str) dhe $\nu(\text{C=C})$ të sistemeve aromatike pirimidinike dhe benzenike, ndërsa vibracionet $\nu(\text{C-O})$ janë paraqitur në 1160cm^{-1} . Vibracionet bending të sistemit aromatik $\delta(\text{CH})$ (ar) janë paraqitur në pikun karakteristik në 795cm^{-1} , ndërsa piku i mprehtë në 597cm^{-1} rezulton nga vibracionet stretçing $\nu(\text{C-Cl})$.

Në spektrin IK të komponimit **3f** është paraqitur piku në 3015cm^{-1} i cili i përgjigjet vibracioneve stretçing $\nu(\text{C-H})$ të sistemit aromatik, kurse në 2985cm^{-1} shfaqen vibracionet $\nu(\text{CH})\text{str}$. të grupit metil. Sinjali në 1740cm^{-1} ka rezultuar nga absorbimet $\nu(\text{C=O})\text{str}$. ndërsa në 1690cm^{-1} vërehet sinjali i cili rezulton nga vibracionet e lidhjes $\nu(\text{C=N})\text{str}$. Piku i paraqitur në gjatësinë 1620cm^{-1} i përgjigjet absorbimit karakteristik të

lidhjes $\nu(\text{C=C})\text{str}$, ndërsa piku tjetër i shfaqur në 1205cm^{-1} është shfaqur nga vibracionet e lidhjes $\nu(\text{C-O-C})\text{str}$. Sinjali në 770cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet bending $\delta(\text{CH})$ (oop).

cm^{-1} e sinjali i shfaqur në gjatësinë valore 638cm^{-1} i takon absorbimit të energjisë nga lidhja $\nu(\text{C-Cl})\text{str}$

Në spektrin $^1\text{H-RBM}$ të komponimit **3f** është paraqitur një singlet treprotonësh në $\delta 1,1\text{ppm}$ i cili është përgjegjës për protonet metile. Multipleti në $7,3-7,8\text{ppm}$ dhe ai në $8,3-8,6\text{ppm}$ kanë rezultuar nga protonet aromatike të unazës benzopironike, respektivisht asaj piridinike..

Në spektrin $^{13}\text{C-RBM}$ janë shfaqur sinjalet përkatëse për 16 atome të karbonit.

Në spektrin IK të komponimit **3g** është shfaqur sinjali i absorbimit në 3030cm^{-1} për vibracionet $\nu(\text{CH})\text{str}$. të unazës aromatike kurse në 2985cm^{-1} vërehet sinjali që rezulton nga vibracionet $\nu(\text{CH})\text{str}$. të grupit metil. Sinjali në 1740cm^{-1} është përgjegjës për vibracionet $\nu(\text{C=O})\text{str}$ kurse në 1695cm^{-1} është shfaqur piku nga absorbimet $\nu(\text{C=N})\text{str}$. Një pik i mprehtë intensiv në 1610cm^{-1} ka rezultuar nga vibracionet $\nu(\text{C=C})\text{str}$. Piku përgjegjës për vibracionet C-O-C të unazës laktonike është paraqitur në 1207cm^{-1} . Vibracionet bending $\delta(\text{CH})\text{ar}$ (oop) kanë rezultuar me absorbim në 765cm^{-1} , ndërsa vibracionet $\nu(\text{C-Br})$ kanë rezultuar me sinjalin e paraqitur në 642cm^{-1} .

Në spektrin IK të produktit **3h** vërehen sinjalet në $3190-3050\text{cm}^{-1}$ që janë karakteristike për vibracionet $\nu(\text{CH})\text{str}$ të unazës aromatike, kurse në 2980cm^{-1} shfaqet sinjali vibracionet $\nu(\text{CH})\text{str}$. të grupit metil. Piku karakteristik për absorbimet $\nu(\text{C=O})\text{str}$. shfaqen në 1745cm^{-1} , kurse për vibracionet $\nu(\text{C=N})$ shfaqet piku në 1680cm^{-1} , në 1660cm^{-1} paraqitet piku si rezultat i vibracioneve $\nu(\text{C=N})\text{str}$. Vibracionet $\nu(\text{C-O-C})\text{str}$. Të unazës laktonike kanë dhënë sinjalin në 1205cm^{-1} , sinjali në 770cm^{-1} rezulton nga vibracionet bending $\delta(\text{CH})\text{ar}$, kurse absorbimet $\nu(\text{C-Br})\text{str}$ janë shfaqur në 630cm^{-1} .

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 *S. aureus*, *E. coli* dhe *Klebsiella*, duke u bazuar në metodën e Kirby-Bayerit^[15]. 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 e zonave të inhibimit kanë treguar për aktivitet të theksuar të këtyre produkteve kundër këtyre mikroorganizmave. Rezultatet janë paraqitur në figurat me poshte.

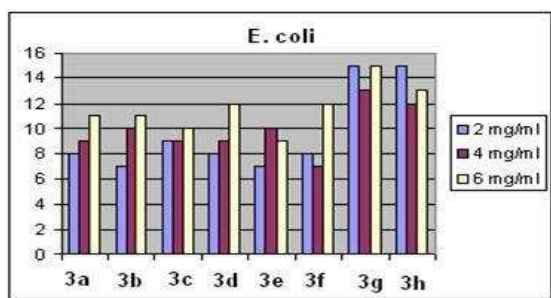


Fig.1. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj E. Coli

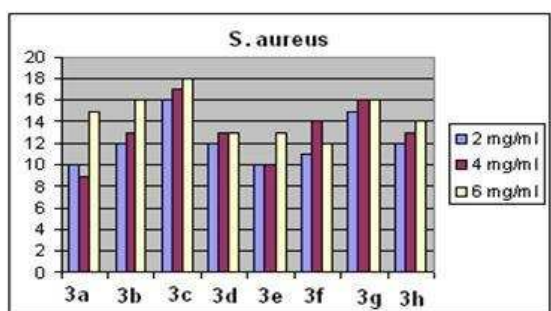


Fig.2. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) nda S. Aureus

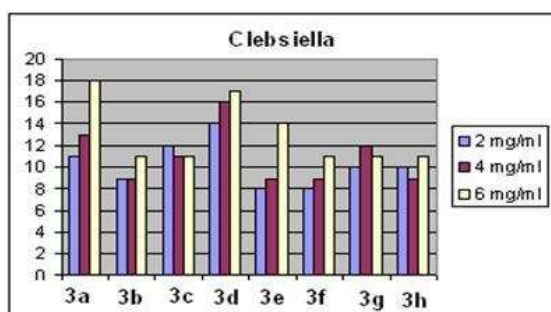


Fig. 3. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj; Klebsiella

5. PËRFUNDIM

Derivate të reja të benzilideniminave, iminometil-fenoleve dhe iminoetil-benzopiran-2-oneve janë sintetizuar në rendiment mesatar dhe të lartë. Komponimet **3g** dhe **3h** kanë treguar aktivitet antibakterial ndaj *E. Coli*. Komponimet **3c** dhe **3g** ishin më aktive kundër *S. Aureus.*, ndërsa komponimet **3a** dhe **3d** kanë shfaqur aktivitet më të dhëksuar kundër *Klebsiellës*. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimit të tretësirave, aktiviteti antibakterial i tyre ka shënuar rritje.

6. BIBLIOGRAFIA

1. A. Gursoy, N. Karali, urk J. Chem., 27, 2003, 545-551. M. Shibasaki, M. Kanai, Chem. Rev, 108, 2008, 2853-2873.
2. R.D.H. Murray, J.Hendez, S.A.Brown, The Natural Coumarins, John Willey and Sons Ltd., New York, 1982
3. M. Nagesan, M. S. Raju, K. M. Raju, J. Ind. Chem. Soc. **69** (9), 1992, 592.
4. N. O. Shaker, F. H. El-Salam, B. M. El-Sadek, E. M. Kandeel, A. Baker, Journal of American Science, 2(5), 2011.
5. V. Collota, L. Cecehi, F. Melani, G. Filacchiani, G. Martini, S. Gelli, A. Lucacchi, Farmaco, **46**, 1991, 1139.
6. J. F. Rigola, J. Peres, J. Gorbera, D. Vano, R. Merce, A. Torrens, J. Mas, E. Valenti, J. Med. Chem., **36**, 1993, 801.
7. P. Rao, S. Ammanni, S. Kalidasu, E. Journal of Chemistry, 8(1), 2011, 470-478.
8. V. S. Kumari, P. N. Sundha, A. Vinayagam, The Ecoscan, 3 (3&4), 2009, 285-288.
9. P. Sah, P. Bidowat, M. Sath, Ch. P. Gham, Arabian Journal of Chemistry, 2010 (in press).
10. G. B. Barlin, M. T. T. Nguyen, B. Kotecks, K. H. Rieckman, Aust. J. Chem., **45**, 1992, 1651.
11. M. Shibasaki, M. Kanai, Chem. Rev, 108, 2008, 2853-2873
12. R. Hoti, V. Kalaj, M. Bicaj, I. Vehapi, D. Le Nouen, R. Vataj, The Faseb Journal (EB-2006, San Francisco), Vol. **20**, No. 5, (A1129) 2006, 49.
13. R. Hoti, V. Kalaj, M. Bicaj, I. Vehapi, M. Plakolli, Experimental Biology / IUPS 2005, LB. Abstr. 363, Apr. 2-6, San Diego Ca

14. R. Hoti, I. Vehapi, Gj. Mulliqi-Osmani, H. Ismaili, F. Gashi, N. Troni, Aktet, Journal of Institute Alb-Shkenca, Vol. II, Nr. 2, 2008.
15. Bauer, A. W. et al. , Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method, American journal of clinical pathology, **44**, 1966, 493: 496.