

SINTEZA E DISA BENZILIDEN-PIRIMIDINILAMINAVE DHE BENZILIDENAMINO-PIRIMIDINOLEVE TË SUBSTITUARA DHE AKTIVITETI MIKROBIOLOGJIK I TYRE SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUED BENZYLIDENE-PYRIMIDINYLAMINES AND BENZYLIDENAMINO-PYRIMIDINOLES AND THEIR MICROBIOLOGICAL ACTIVITY

RAMIZ HOTI^{a*}, GJYLE MULLIQI^c, MUHAMET BICAJ^a, IDRIZ VEHAPI^b, FATBARDH GASHI^a, NASER TRONI^a, FATMIR FAIKU^a, HAMIT ISMAILI^a, PRANVERA BREZNICA^a
Fakulteti i Shkencave Matematike-Natyrore, Departamenti i Kimisë^a dhe Departamenti i Biologjisë^b,
Universiteti i Prishtinës, rr, “Nëna Terezë”, 10000 Prishtinë, KOSOVE
Instituti i Shëndetit Publik i Kosoves^c, rr, “Nëna Terezë”, 10000 Prishtinë, KOSOVE

PERMBLEDHJE

Derivate të reja të substituuara të benziliden-pirimidinilaminave dhe benzilidenamino-pirimidinoleve janë sintetizuar me reaksione të kondensimit të aldehidit benzoik dhe aldehidit salicilik me 2-aminopirimidine në prani të sasisë katalitike të zinkut. Me kondensim të aldehidit benzoik **1a** me 2-amino-4-klor-6-metilpirimidinë **2a** është përftuar benziliden-(4-klor-6-metilpirimidin-2-il)-amina **3a**. Kondensimi i aldehidit benzoik **1a** me 2-amino-6-klorpirimidin-4-ol **2b** rezulton në formimin e 2-(benziliden-amino)-6-klorpiridin-4-olit **3b**. Reaksionet e kondensimit të aldehidit salicilik **1b** me 2-amino-4-klor-6-metilpirimidinë **2a** dhe 2-amino-6-klorpirimidin-4-ol **2b** kanë rezultuar në formimin e 2-[(4-klor-6-metilpirimidin-2-ilimino)-metil]-fenolit **3c**, respektivisht 6-klor-2-[(2-hidroksibenziliden)-amino]-pirimidin-4-olit **3d**. Karakterizimi strukturor i produkteve të sintetizuara është bërë në bazë të spektrave IK. Aktiviteti antibakterial i produkteve **3(a-d)** është hulumtuar dhe janë paraqitur rezultatet për aktivitetin e tyre ndaj bakterieve *S. aureus*, *E. coli* dhe *Clebsiella*. Gjithashtu është hulumtuar edhe aktiviteti i tyre ndaj *Candida albicans*. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimeve, aktiviteti antimikrobal ka shënuar rritje.

ABSTRACT

Some new substituted benzylidene-pyrimidinylamines and benzylideneamino-pyrimidinole derivatives are synthesized by condensation of benzaldehyde and salycaldehyde with corresponding 2-aminopyrimidines in presence of catalytic amount of zinc. Condensation of benzaldehyde **1a** and 2-amino-4-chloro-6-

methylpyrimidine **2a**, benzylidene-(4-chloro-6-methylpyrimidine-2-yl)-amine **3a** is obtained. Condensation of benzaldehyde **1a** and 2-amino-6-chloropyrimidine-4-ol **2b** resulted by formation of 2-(benzylidene-amino)-6-chloropyridine-4-ol **3b**. Condensation reactions of salycaldehyde **1b** and 2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine **2a**, and 2-amino-6-chloropyrimidine-4-ol **2b** respectively, resulted by formation of 2-[(4-chloro-6-methylpyrimidin-2-ylimino)-methyl]-phenole **3c**, and respective 6-chloro-2-[(2-hydroxybenzylidene)-amino]-pyrimidine-4-ole **3d**. The synthesized products were characterized on the basis of IR spectra.

The antibacterial activity of products **3(a-d)** were investigated and results for their activity against *E. coli*, *S. aureus* and *Clebsiella* is reported. Their activity against *Candida Albicans* was also investigated. In general by increasing of concentrations, the antimicrobial activity is increased.

Fjalët çelës: Kondensim, benzilidenaminë, aktivitet antimikrobal, inhibim.

HYRJE

Rritja e rezistencës bakteriale të patogjeneve ndaj antibiotikëve kohëve të fundit përbën kërcnim serioz për shëndetin publik^(1,2). Nisur nga ky fakt, në vazhdimësi bëhen përpjekje për hulumtim të antibiotikëve të rinj. 2-Heteroarilimino-5-benziliden-4-tiazolidinonet e sintetizuara dhe derivatet e tyre të cilat në unazën banzenike përmbajnë grupe hidroksi, metoksi, nitro apo klor, kanë treguar aktivitet të theksuar antimikrobal ndaj bakterieve, tharreve dhe

myshqeve⁽³⁾. Në mbështetje të kësaj, këto komponime janë bërë objekt studimi nga shumë hulumtues⁽⁴⁾.

Gjithashtu edhe analogët sintetikë të benziliden-furan-2-il-metilen hidrazideve të acidit benzoik kanë treguar aktivitete biologjike, si antimikrobiale⁽⁵⁻⁸⁾, antimykobakteriale⁽⁹⁾, antikolvasant⁽¹⁰⁾, antidepresant⁽¹¹⁾, antiinflamator⁽¹²⁾, antimalarial⁽¹³⁾, e antikancer⁽¹⁴⁾. 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 potencën e aktivitetit biologjik. Studimi i lidhmërisë midis strukturës dhe aktivitetit biologjik ishte mundësuar duke përdorur metodën QSAR për dizajnimin kompjutorik të barërave⁽¹⁵⁾.

Rëndësia e jashtëzakonshme biologjike e derivateve të tilla ka gjeneruar një interesim të madh për sintezën e tyre. Në vazhdimësi të studimeve tona të mëparshme dhe në përpjekje për sinteza të deriva të reja^[16-17] në këtë punim ne patëm për qëllim të sintetizojmë disa derivate të reja përmes reaksioneve të kondensimit të aldehidit benzoik dhe analogut të tij aldehidit salicilik me aminopirimidine të substituara, të cilat do të mund të shërbenin si produkte parafarmaceutike.

MATERIALET DHE METODAT

Për sinteza janë shfrytëzuar reagentët komercial të kompanisë Aldrich. Sintezat janë realizuar në kushte refluktimi duke e përdorur acetoneitrilen 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 75:15:10) si fazë mobile. Pastrimi i produkteve është bërë me rikristalizim nga metanoli.

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

Benziliden-pirimidin-2-il-aminat, procedura gjenerale

Përzierja e reaksionit e cila përmbanë $0,43\text{ g}$ (4 mmol) aldehid benzoik **1a**, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **2(a-b)** dhe sasi të vogël e zinkut pluhur, të tretura në 20 cm^3 metanol, është refluktuar në banjo ujore për $12-16$ orë. Përzierja është ftohur dhe është filtruar nën vakuum, produkti është tharë dhe rikristalizuar nga metanoli.

[[Pirimidin-2-ilimino)-metil]-fenolet, procedura gjenerale

Përzierja e reaksionit e cila përmbanë $0,43\text{ g}$ (4 mmol) aldehid salicilik **1b**, sasi ekuimolare të aminave heterociklike **2(a-b)** dhe sasi të vogël të zinkut pluhur, të tretura në 25 cm^3 metanol, është refluktuar në banjo ujore për $15-16$ orë. Përmbajtja është përqendruar në avullues rotativ, është ftohur dhe është filtruar nën vakuum, produkti është tharë dhe rikristalizuar nga metanoli.

Benziliden-(4-klor-6-metilpirimidin-2-il)-amina, 3a

Refluktimi për 16 orë, produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme. Rendimenti $36,44\%$, P.shkr. = $173-175\text{ }^\circ\text{C}$.

IK (disk KBr, cm^{-1}): $3190, 2995, 1670, 1650, 790, 610$.

2-(Benziliden-amino)-6-klorpiridin-4-oli, 3b

Refluktimi për 12 orë, produkt kristalor me ngjyrë të verdhë. Rendimenti $28,33\%$, P.shkr. $>235\text{ }^\circ\text{C}$.

IK (disk KBr, cm^{-1}): $3480, 3160, 1690, 1680, 1650, 1180, 798, 595$.

2-[[4-Klor-6-metilpirimidin-2-ilimino)-metil]-fenoli, 3c

Refluktimi për 15 orë, produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme. Rendimenti $28,33\%$, P.shkr. $>235\text{ }^\circ\text{C}$.

IK (disk KBr, cm^{-1}): $3480, 3160, 1690, 1680, 1650, 1180, 798, 595$.

6-Klor-2-[[2-hidroksibenziliden)-amino]-pirimidin-4-oli, 3d

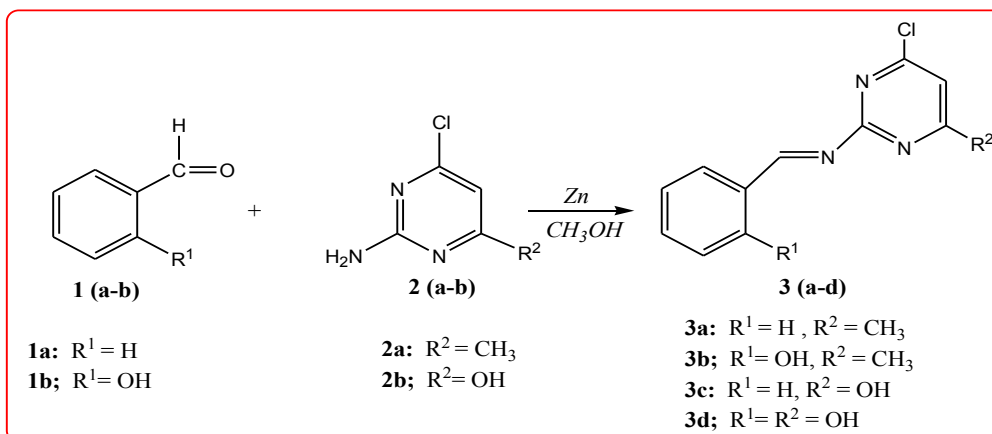
Refluktimi për 16 orë, produkt kristalor me ngjyrë të verdhë të ndritshme. Rendimenti 25% , P.shkr. $>240\text{ }^\circ\text{C}$.

IK (disk KBr, cm^{-1}): $3495, 3130, 1670, 1580, 1160, 795, 597$.

REZULTATET DHE DISKUTIMI

Me reaksion të kondensimit të aldehidit benzoik **1a** ose të aldehidit salicilik **1b**, me 2-aminopirimidine përkatëse **2(a-b)** janë sintetizuar derivatet përkatëse të benziliden-iminave heterociklike **3(a-d)**

Me reaksion të aldehidit benzoik **1a** me 2-amino-4-klor-6-metilpirimidinë **2a** është përfutur benziliden-(4-klor-6-metilpirimidin-2-il)-amina **3a**. Në spektrin IK të këtij komponimi është paraqitur piku në 3190 cm^{-1} i cili i përgjigjet vibracioneve stretçing u(CH) të sistemit aromatik, ndërsa sinjali në 2995 cm^{-1} rezulton nga vibracionet stretçing uCH të grupit metil. Vibracionet u(C=N) str. dhe ato u(C=C) str. të unazave aromatike kanë treguar absorbim në 1670 cm^{-1} dhe 1650 cm^{-1} .



Skema 1

Në 790 cm⁻¹ vërehet piku karakteristik për vibracionet bending δCH (ar), ndërsa sinjali karakteristik në regjionin 610 cm⁻¹ u përgjigjet vibracioneve u(C-Cl) str. Gjatë bashkëveprimit të aldehydit salicilik 1b me 2-amino-4-klor-6-metilpirimidinë 2a në mjedis acidik është përfutur 2-[(4-klor-6-metilpirimidin-2-ilimino)-metil]-fenoli 3b. Në spektrin IK të këtij komponimi është shfaqur shirit karakteristik për vibracionet u(OH) në 3420 cm⁻¹. Sinjali absorbues në 3200 cm⁻¹ rezulton nga vibracionet u(CH) të unazës aromatike, ndërsa vibracionet stretçing u(CH) të grupit metil janë shfaqur në 2980 cm⁻¹. Absorbimet në 1660 cm⁻¹ dhe 1635 cm⁻¹ janë përgjegjëse për vibracionet karakteristike u(C=N) (str) dhe u(C=C) të sistemeve aromatike pirimidinike dhe benzenike. Vibracionet u(C-O) janë shfaqur në 1160 cm⁻¹, ndërsa vibracionet bending të sistemit aromatik δ(CH) (ar) janë paraqitur në 790 cm⁻¹. Piku i mprehtë në 610 cm⁻¹ rezulton nga vibracionet stretçing u(C-Cl).

Reaksioni midis aldehydit benzoik 1a me 2-amino-4-klor-6-hidroksipirimidinë hidrat 2b ka dhënë produktin (4-klor-6-hidroksipirimidin-2-il)-benziliden iminën 3c. Në spektrin IK të këtij komponimi vërehet një shirit i mprehtë karakteristik për vibracionet u(OH) është shfaqur në 3480 cm⁻¹, ndërsa në 3160 cm⁻¹ vërehet sinjali absorbues i cili rezulton nga vibracionet u(CH) të unazës aromatike. Në 1690 cm⁻¹ dhe 1680 cm⁻¹ janë shfaqur absorbimet karakteristike stretçing u(C=N), ndërsa vibracionet u(C=C) janë paraqitur në 1650 cm⁻¹. Në 1180 cm⁻¹ vërehet një pik i mprehtë intensiv, i

cili rezulton nga absorbimet stretçing u(C-O) të grupit OH të unazës pirimidine. Vibracionet bending të sistemit aromatik δCH (ar) janë paraqitur në pikun karakteristik në 798 cm⁻¹, ndërsa piku i mprehtë në 595 cm⁻¹ rezulton nga vibracionet stretçing u(C-Cl).

Me kondensim të aldehydit salicilik 1b me 2-amino-4-klor-6-hidroksipirimidinë 2b në mjedis acidik është përfutur 2-[(4-klor-6-hidroksipirimidin-2-ilimino)-metil]-fenoli 3d. Në spektrin IK të këtij komponimi është shfaqur një shirit i mprehtë karakteristik për vibracionet u(OH) është shfaqur në 3495 cm⁻¹. Sinjali absorbues në 3130 cm⁻¹ rezulton nga vibracionet u(CH) të unazës aromatike. Piket në 1670 cm⁻¹ dhe 1580 cm⁻¹ janë përgjegjëse për absorbimet karakteristike u(C=N) (str) dhe u(C=C) të unazave aromatike pirimidinike dhe benzenike, ndërsa vibracionet u(C-O) janë paraqitur në 1160 cm⁻¹. Vibracionet bending të sistemit aromatik δ(CH) (ar) janë paraqitur në pikun karakteristik në 795 cm⁻¹, ndërsa piku i mprehtë në 597 cm⁻¹ rezulton nga vibracionet stretçing u(C-Cl).

Në vijim të këtij studimi është hulumtuar aktiviteti antibakterial i komponimeve të sintetizuara. Hulumtimet tona janë fokusuar në testimin e aktivitetit të tyre kundër bakterieve *S. aureus*, *E. coli* dhe *Clebsiella*, duke u bazuar në metodën e Kirby-Bayerit[18]. 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.

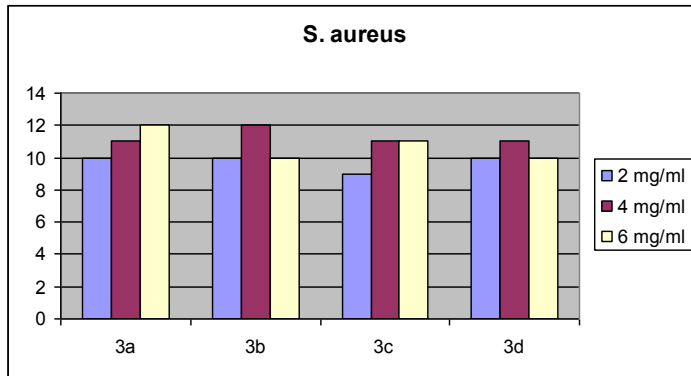


Fig. 1. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj S. Aureus

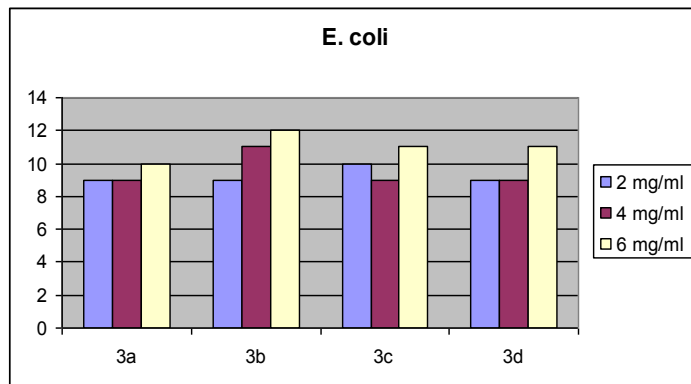


Fig. 2. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj E. Coli

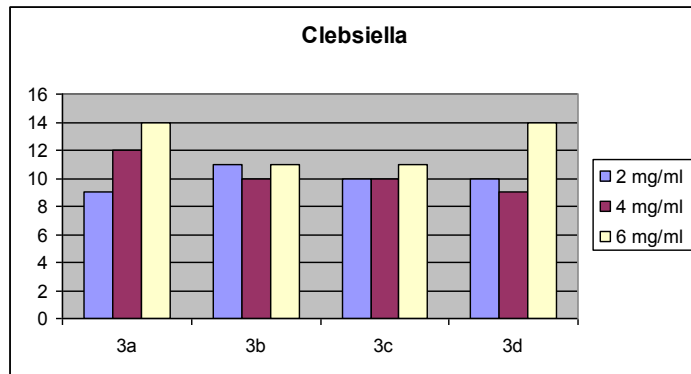


Fig. 3. Paraqitja grafike e diametrit të zonave inhibuese (mm) ndaj Klebsiella

PËRFUNDIM

Derivate të reja të substituara të benziliden-pirimidinilaminave dhe benzilidenamino-pirimidinoleve janë sintetizuar në rendiment të lartë. Karakterizimi strukturor i produkteve të sintetizuara është bërë në bazë të spektrave IK. Aktiviteti antibakterial i produkteve 3(a-d) është hulumtuar ndaj bakterieve S.

aureus, E. coli dhe Klebsiella. Komponimi 3a ka treguar aktivitet të shprehur kundër Klebsiella. komponimet 3c dhe 3b janë treguar më aktive kundër E. Coli, ndërsa komponimet 3b dhe 3a ishin më aktive ndaj S.aureus. Aktivitet më të lartë kundër Candida albicans ka treguar komponimi 3b. Siç vërehet nga rezultatet e fituara, derivatet e kloruara kanë treguar aktivitet më

të theksuar ndaj këtyre mikroorganizmave. Në përgjithësi, me rritjen e përqendrimeve të komponimeve të sintetizuara, aktiviteti antimikrobal ka shënuar rritje.

BIBLIOGRAFIA:

1. Foroumadi, A.; Shahla, M.; Kiani, Z.; Rahmani, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38, 851.
2. Khalafi-Nezhad, A.; Rad, M. N. S.; Mohabatkar, H.; Asari, Z.; Hemmateenejad, B. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 1931.
3. Paola Vicini, Athina Geronikaki, Matteo Incerti, Franca Zani, John Dearden, Mark Hewitt, *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 16, 7. 2008, pp. 3714-3724.
4. Doytchinova, I. *Eur. J. Med. Chem.* 2002, 37, 553.
5. Masunari, A.; Tavaris, L. C. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 4229.
6. Loncle, C.; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 1067.
7. Kucukguzel, S. G.; Mazi, A.; Sahin, F.; Ozturk, S.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* 2003, 38, 1005.
8. Vicini, P.; Zani, F.; Cozzini, P.; Doytchinova, I. *Eur. J. Med. Chem.* 2002, 37, 553.
9. Bijev, A. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2006, 3, 506.
10. Ragavendran, J.; Sriram, D.; Patel, S.; Reddy, I.; Bharathwajan, N.; Stables, J.; Yogeewari, P. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 146.
11. Ergenc, N.; Gunay, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* 1998, 33, 143.
12. Todeschini, A. R.; Miranda, A. L.; Silva, C. M.; Parrini, S. C.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* 1998, 33, 189.
13. Gemma, S.; Kukreja, G.; Fattorusso, C.; Persico, M.; Romano, M.; Altarelli, M.; Savini, L.; Campiani, G.; Fattorusso, E.; Basilico, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5384.
14. GURSOY, E.; Güzeldemirci-Ulusoy, N. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 320.
15. Agrafiotis, D. K.; Bandyopadhyay, D.; Wegner, J. K.; Vilijmen, H. V. *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47, 1279.
16. Hoti R., Kalaj V, Bicaç M., Vehapi I., Le Nouen D., Vataj R, *The Faseb Journal (EB-2006, San Francisco)* , 20, 5, (A1129) 2006, 49.
17. R. Hoti, I. Vehapi, M. Bicaç, V. Kalaj, Gj. Mulliqi-Osmani, *The FASEB Journal*, Vol. 23, 760, 9, New Orleans, 2009,
18. Bauer, A. W. et al. , *Amer. J. Clin. Pathol*, 44, 1966, 493: 496