

**UNIVERSITETI I PRISHTINËS**  
**FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKE-NATYRORE**  
**DEPARTAMENTI I KIMISË**  
**PROGRAMI:KIMI ORGANIKE**



**PUNIM DIPLOME**

**STUDIMET POSTDIPLOMATIKE - MASTER**

**SINTEZA E DERIVATEVE TE REJA TË [(PIRIMIDIN-2-ILIMINO)-  
ETIL]-4-HIDROKSIKROMEN-2-ONIT] DHE E TIAZOLIDINONEVE  
ANALOGJE DHE AKTIVITETI ANTIKOAGULANT I TYRE**

**Mentori:**  
**Prof.Dr.Ramiz Hoti**

**Kandidatja:**  
**Djellza Ademi**

**Prishtinë, 2023**

## ABSTRAKTI

Kumarina dhe derivatet e saj janë në fokus të shumë hulumtimeve falë efekteve medicinale që tregojnë dhe gjithnjë e më shumë po punohet në sintezën e derivateve të reja të tyre. Kumarinat janë një familje benzopironesh (1,2-benzopirone ose 2H-1-benzopiran-2-one) të shpërndara gjerësisht në natyrë. Ato përfaqësojnë një familje të rëndësishme heterociklesh natyrale dhe sintetike që përmbajnë oksigjen.

Efektet biologjike të kësaj klase të heterocikleve përfshijnë vetitë antituberkulare, anti-inflamatore, antikancerogjene, antikonvulsante dhe neuroprotektive, si dhe vetitë antivirale, antifungale, antibakteriale, antihipertensive, antikoagulante, anti-HIV, antibakteriale, antimikrobiale dhe antioksiduese. Aktiviteti antikoagulues i kumarinave është një nga aplikimet më klasike të kësaj familjeje përbërësish. Në veçanti dallohet warfarina, si antikoagulant i gjeneratës së parë.

4-Hidroksikumarina përfaqëson në ditët e sotme një pararendës të rëndësishëm në fushën e sintezës organike. Derivatet e saj kanë treguar një spektër jashtëzakonisht të gjerë të aktiviteteve biologjike.

Tiazolidinoni është një tjetër unazë heterociklike e rëndësishme biologjikisht që ka një atom sulfuri në pozicionin 1, një atom azoti në pozicionin 3 dhe një grup karbonil në pozicionet 2,4 ose 5. Tiazolidine-2,4-dion (TZD) është një agjent i fuqishëm hipoglikemik dhe është pjesë e rosiglitazonit, një ilaç i përdorur klinikisht për trajtimin e diabetit të tipit II.

Në punimin tonë janë sintetizuar 8 derivate të reja të [(pirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-onit dhe tiazolidinonet e tyre analoge nga produkti fillestar 3-acetil-4-hidroksikumarina gjatë një sinteze të zhvilluar në dy seri dhe është përcaktuar aktiviteti biologjik i tyre.

3-acetil-4-hidroksikumarina (2), është komponimi i parë të cilin e kemi përfituar. Në një balonë njëgrykëshe kemi vendosur 4.1g 4-Hidroksikumarinë në 16 mL acid acetik glacial. Duke e përzier në temperaturë dhome përmbajtjes i kemi shtuar në porcione të vogla 5ml  $\text{POCl}_3$ . Pas shtuarjes së tërësishme përmbajtjen e kemi përzier dhe për 15 minuta në temperaturë dhome,

pastaj e kemi refluktuar. Ajo është përdorur si reaktant kryesor për të vazhduar më pas me serinë e sintezave tjera.

Në serinë e parë kemi sintetizuar produktet 3-[1-(4-metilpirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (3a), 3-[1-(4-hidroksi-3-metilpirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (3b), 3-[1-(4,6-dihidroksipirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (3c) dhe 3-[1-(4-klor-6-metilpirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (3d) me anë të reaksioneve të 3-acetil-hidroksikumarinës me 2-aminopirimidine të zëvendësuara ku kemi shtuar edhe disa kristale  $\text{CuCl}_2$  dhe pas përzierjes i kemi vendosur tretësirat në refluktim. Si tretës kemi përdorur etanolin.

Në serinë e dytë kemi sintetizuar tiazolidinonet përkatëse 3-(4-metilpirimidin-2-il)-2-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2.5-dimetiltiazolidin-4-oni (4a), 3-(4-hidroksi-6-metilpirimidin-2-il)-2-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2.5-dimetiltiazolidin-4-oni (4b), 3-(4,6-dihidroksipirimidin-2-il)-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetiltiazolidin-4-oni (4c) dhe 3-(4-klor-6-metilpirimidin-2-il)-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetiltiazolidin-4-oni (4d) si produkte përfundimtare gjatë reaksioneve të ciklizimit të produkteve mesatare të mësipërme me acid 2-merkaptopropionik duke përdorur  $\text{ZnCl}_2$  si katalizator dhe duke e neutralizuar tretësirën pas refluktimit me  $\text{NaHCO}_3$  (10%). Si tretës kemi përdorur 1.4 dioksanin.

Është i njohur aktiviteti antikoagulant i derivateve të [(pirimidin-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-onit] dhe tiazolidinoneve analoge, të cilat në organizëm shfaqin rol antagonist ndaj vitaminës K.

Mostrat tona u testuan në minjë laboratorik për aktivitet antikoagulant në departamentin e Biologjisë. Për studimin e aktivitetit antikoagulant u morrën minjët laboratorikë të bardhë me peshë trupore nga 22-37 g. Minjët i kemi ndarë në dy grupe. Grupi parë ishin minjtë tek të cilët nuk ishte bërë injektimi i substancave (minjtë kontrollë), ndërsa grupi dytë ishin minjtë tek të cilët do të bëhej injektimi i substancave. Dozat e komponimeve u llogaritën në raport me dozën ekuivalente molare të kumarinave, që të mos tregohen toksike për minjtë (e llogaritur si dozë për kilogram të peshës trupore të kafshës). Më pas kemi injektuar 0.5 ml tretësirë (mostër e tretur në vaj misri) direkt në lukth të minjëve të grupit dytë. Pas injektimit të tretësirave minjtë i kemi lënë të qëndrojnë për 24 orë nën monitorim për të përcjellur efektet që do të tregonin tretësirat

tek ata dhe pastaj kemi filluar procedurat për matjen e kohës së gjakderdhjes. Kohën e gjakderdhjes e kemi matur duke bërë prerjen e bishtit të minjëve.

Pikat e shkrirjes u përcaktuan me enën e Tileut dhe aparatën automatik “melting point meter KRUSS KSP ID”, ndërsa spektrat IK me aparatën FT-IR Chimadzu 8400s.

Sinteza e derivateve të reja të [pirimidin-2-ilimino-etil]-kromen-2-oneve dhe tiazolidinoneve analoge të tyre paraqet një arritje dhe kontribut shumë të rëndësishëm në fushën e kimisë dhe mjekësisë.

Komponimet 4a,4c dhe 4d u karbonizuan gjatë përcaktimit të pastërtisë së derivateve të reja me anë të mates së pikave të shkrirjes. Grupet funksionale dhe karakterizimi strukturor u përcaktuan me anë të spektroskopisë infra-kuqe (IK).

Gjatë përcaktimit të aktivitetit antikoagulant u morrën rezultate të mira, premtuese dhe krijuan mundësi për të vazhduar kërkimet edhe më tutje në këtë drejtim, me qëllim që të parandalohen sëmundjet e ndryshme që vijnë si rezultat i çrregullimeve trombike.

Nga rezultatet e fituara mund të themi se komponimet 2, 3a, 3b, 3c, 3d, 4a dhe 4d duke bërë hollimin e gjakut tek miu kanë shkaktuar rrjedhje më të madhe të tij nga bishti dhe rrjedhimisht edhe përqindja e humbjes së peshës trupore është më e madhe përkatësisht më shumë se 1% (përjashtim bënë komponimi 3c).

Rezultatet më të mira për aktivitetin antikoagulant janë marrë nga komponimet 3a dhe 4d, kurse dy nga komponimet e sintetizuara 4b dhe 4c treguan efekte toksike letale.

**Fjalët kyqe:** kumarina, derivate të reja, 4-hidroksikumarinë, aktivitet antikoagulant tiazolidinone