

UNIVERSITETI I PRISHTINËS “HASAN PRISHTINA”
FAKULTETI I SHKENCAVE MATEMATIKE-NATYRORE
DEPARTAMENTI I KIMISË
PROGRAMI: KIMI ORGANIKE



PUNIM DIPLOME

STUDIMET POSTDIPLOMATIKE-MASTER

**SINTEZA E [PIRIMIDIN-2-ILIMINO-ETIL]-KROMEN-2-
ONEVE TË ZËVENDËSUARA DHE E TIAZOLIDINONEVE
ANALOGJE DHE AKTIVITETI ANTIKOAGULANT I TYRE**

Mentori:

Prof. Dr. Ramiz Hoti

Kandidatja:

Florentinë Krasniqi

Prishtinë, 2023

ABSTRAKT

Bashkimi i një unaze pironi me një unazë benzeni krijon një grup komponimesh heterociklike të njohura si benzopirone. Nga ky grup njihen dy lloje kryesore: benzo- α -pironet të quajtura zakonisht kumarina dhe benzo- γ -pironet të quajtura kromone. Këto në mes vete dallojnë në pozicionin e grupit karbonil në unazën heterociklike. Kumarinat (1,2-benzopirone ose 2H-1-benzopiran-2-one) janë një grup përbërësish fenolik natyral që gjenden në një sërë burimesh bimore, janë të shpërndara në të gjitha pjesët e bimës, pra ndodhen në farën e bimës, lule, gjethe, rrënjë dhe kërcell. Emri kumarinë e ka origjinën nga një term francez "Coumarou" për kokrrën Tonka (*Dipteryx odorata*), nga e cila u izolua në vitin 1820, ku për shkak të thjeshtësisë së saj strukturore u caktua si kreu i benzo- α -pironit.

Këto komponime dhe derivatet e tyre janë natyrale bioaktive të njohura për aktivitetet e tyre anti-inflamatore, antikoagulante, antibakteriale, antifungale, antivirale, antikancerogjene, antihipertensive, antihyperglicemike, anti-HIV si dhe veprimet e tyre antioksiduese dhe neuroprotektive. Rëndësia e madhe biologjike e këtyre komponimeve ka rritur interesimin për sintezën e tyre. Si pasojë një numër i madh i derivateve të kumarinës janë sintetizuar dhe testuar, pra këto përbërje janë objekt studimi nga shumë studiues.

Sinteza e [pirimidin-2-ilimino-etil]-kromen-2-oneve të zëvendësuara dhe e tiazolidinoneve analoge është zhvilluar në dy shkallë. Së pari kemi filluar me reaksionin e 4-hidroksikumarinës me acid acetik dhe POCl_3 në kondita refluktimi për të fituar 3-acetil-4-hidroksikumarinën, e cila do të shërbejë si reaktant kryesor për të vazhduar serinë e sintezave.

Në serinë e parë përmes reaksioneve të kondensimit të 3-acetil-4-hidroksikumarinës me 2-aminopirimidine të zëvendësuar në prani të CuCl_2 si katalizator dhe në kondita refluktimi kemi sintetizuar [pirimidin-2-ilimino-etil]-kromen-2-onet e zëvendësuara të cilat shërbejnë si produkte intermediare për vazhdimin e sintetizimit të tiazolidinoneve, përkatësisht janë sintetizuar: 3-[1-(4-metilpirimidinë-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (**3a**), 3-[1-(4-hidroksi-6-metilpirimidinë-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (**3b**), 3-[1-(4,6-dihidroksipirimidinë-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (**3c**), 3-[1-(4-klor-6-metilpirimidinë-2-ilimino)-etil]-4-hidroksikromen-2-oni (**3d**).

Në serinë e dytë janë zhvilluar reaksionet e ciklizimit të këtyre derivateve me acid 2-merkaptopropionik në kondita refluktimi janë sintetizuar këto tiazolidinone: 3-(4-metilpirimidinë-2-il)-2-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetiltiazolidin-4-oni (**4a**),

3-(4-hidroksi-6-metilpirimidinë-2-il)-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetiltiazolidin-4-oni (**4b**), 3-(4,6-dihidroksipirimidinë-2-il)-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetiltiazolidin-4-oni (**4c**), 3-(4-klor-6-metilpirimidinë-2-il)-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2,5-dimetil-tiazolidin-4-oni (**4d**).

Pastrimi i produkteve të fituara është bërë me rikristalizim nga tretësit etanol dhe 1,4-dioksan. Përcaktimi i pikave të shkrirjes është bërë me ndihmën e enës së Tile-ut të mbushur me vaj parafine, me gyp kapilar të hapur, si dhe aparat automatik të tipit “melting point meter KRUSS KSP ID”. Incizimi i spektrave është bërë me ndihmën e spektrofotometrit FT-IR Chimadzu 8400s me rezolucion 4 cm^{-1} në laboratorin hulumtues të kimisë organike në Departamentin e Kimisë- FSHMN në Universitetin e Prishtinës. Komponimet e tilla u sintetizuan me qëllim që këto të gjejnë zbatim praktik në shkenca mjeksore e farmaceutike, bujqësore e në lëmi të tjera.

Meqenësë shumica e derivateve të zëvendësuara të kromen-2-oneve dhe tiazolidinonet analoge të tyre tregojnë aktivitete të ndryshme biologjike siç u përmenden më lartë, këto produkte që u sintetizuan testuan për efektin antikoagulant të tyre. Ky aktivitet u studiua në minjë laboratorik të bardhë. Minjtë u ndanë në grupe dy ose tre për secilën mostër (katër mostrat e para u testuan me nga tre minjë secila ndërsa pesë mostrat e tjera me nga dy). Grupi 1 (kontrolli) ishin minjtë e patrajtuar, ndërsa grupet tjera ishin ata që morën substancat e përgatitura. Pas aplikimit të dozes, minjtë janë lënë të qëndrojnë për 24 orë nën monitorim për të përcjellur toksicitetin e mostrave apo ndonjë efekt anësor tek ata. Pas kësaj kohe qëndrimi në kemi matur kohën e gjakderdhjes duke bërë prerjen e bishtit. Diferenca e peshës së miut para dhe pas gjakderdhjes paraqet vëllimin e gjakut të humbur nga kjo analizë. Nga rezultatet e fituara, mund të theksojmë se komponimet **2**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **4a** dhe **4d** kanë shkaktuar tek minjtë rrjedhje më të madhe të gjakut nga bishti dhe rrjedhimisht edhe përqindja e humbjes së peshës trupore është më e madhe përkatësisht më shumë se 1 % (përfundim bënë komponimi 3c). Por efekti i substancave jo gjithmonë është pozitiv, sepse komponimet **4b** dhe **4c** shfaqin efekt toksik letal tek minjtë. Edhe pse sinteza e tiazolidinoneve ishte si qëllim kryesor i këtij hulumtimi, ato nuk treguan rezultate të mira në testin antikoagulues sikurse substancat tranzitore prej nga u përfituan. Nga kjo mund të konstatojmë se ciklizimi i unazës aromatike 5 anëtarëshe e cila përmban si heteroatome sulfurin dhe azotin ka ndikuar në zvogëlimin e aktivitetit antikoagulant. Rezultatet tregojnë se disa nga komponimet e sintetizuara kanë potencial në trajtimin e sëmundjeve të lidhura me koagulimin e gjakut. Kjo punë është një hap i rëndësishëm në përparimin e shkencës kimike dhe në krijimin e produkteve të reja farmaceutike që mund të ndihmojnë në shëndetin e njeriut. Kjo sugjeron që këto substanca

mund të kenë një rol potencial në trajtimin e sëmundjeve të sistemit qarkullues të gjakut dhe të ndihmojnë në parandalimin tromboembolizmit.

Fjalët kyçe: kumarinë, antikoagulant, tiazolidinone, pirimidinë.