

Sinteza, karakterizacija i antifungalna aktivnost novih derivata indola

Ćurić, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:062039>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Paula Čurić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja **Paula Ćurić**

Predala je izrađen završni rad dana: 12. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

doc. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Danijela Ašperger, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Marija Vuković Domanovac, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 17. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Paula Ćurić

**SINTEZA, KARAKTERIZACIJA I ANTIFUNGALNA
AKTIVNOST NOVIH DERIVATA INDOLA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Dragana Vuk, FKIT

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. doc. dr. sc. Dragana Vuk
2. prof. dr. sc. Danijela Ašperger
3. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

Zagreb, rujan 2024.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk na dobivenoj temi, stručnom vodstvu, prenesenom znanju, pomoći i savjetima tijekom izrade ovog rada te rada u laboratoriju.

Zahvaljujem se mag. appl. chem. Vilmi Lovrinčević na velikoj pomoći, stručnom vodstvu, strpljivosti, ljubaznosti i brojnim savjetima tijekom provođenja rada u laboratoriju.

Zahvaljujem i svim članovima obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog puta.

SAŽETAK

Cilj ovog rada je sintetizirati i spektroskopski okarakterizirati nove derivate indola te ispitati njihovu antimikrobnu aktivnost.

Sve reakcije pokazale su se uspješnima, a produkti su formirani reakcijom indola uz odgovarajuće reagense i prisutnost bakrova (II) nitrata kao katalizatora. Biološka aktivnost sintetiziranih spojeva ispitana je na mikrobnim specijama *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* i *Pseudomonas aeruginosa* koristeći metodu difuzije na pločici, pri čemu su svi spojevi pokazali potencijalnu djelotvornost.

Ključne riječi: indol, heterocikli, sinteza, spektroskopska karakterizacija, antimikrobna aktivnost

SUMMARY:

The aim of this work is to synthesize and spectroscopically characterize new indole derivatives to investigate their biological activity..

All reactions proved to be successful, and the products were formed by the reaction of indole with different reagents using copper (II) nitrate as a catalyst. The biological activity of the synthesized compounds was tested on the microbes *Aspergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* using the disk diffusion method, where all compounds showed potential effectiveness.

Key words: indole, heterocycles, synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial activity

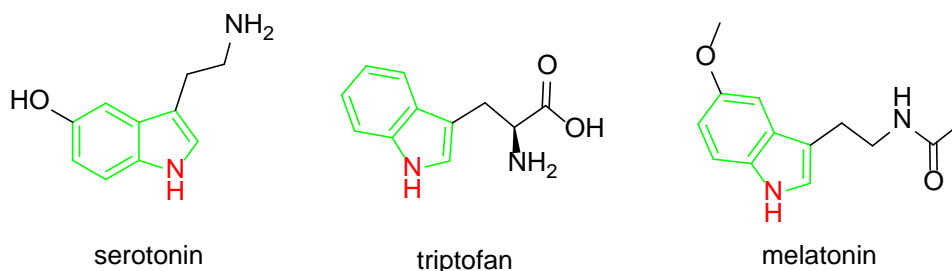
SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. Indol.....	2
2.2. Sinteza indolskog prstena.....	2
2.2.1. Fischerova sinteza.....	3
2.2.2. Bischlerova sinteza.....	4
2.2.3. Nenitzescuova sinteza.....	4
2.2.4. Bartolijeva sinteza.....	5
2.2.5. Hemetsbergerova sinteza.....	6
2.3. Farmakološka aktivnost indolskih spojeva.....	7
2.3.1. Antimikrobna aktivnost.....	7
2.3.2. Antituberkularna aktivnost.....	9
2.3.3. Antimalarično djelovanje.....	11
2.3.4. Antivirusno djelovanje.....	13
2.3.5. Antifungalno djelovanje.....	15
2.3.6. Antikancerogeno djelovanje.....	16
2.3.7. Antidijabetičko djelovanje.....	18
2.3.8. Protuupalno djelovanje.....	19
2.3.9. Antidepresivno djelovanje.....	20
2.3.10. Antioksidativno djelovanje.....	21
3. REZULTATI I RASPRAVA	22
3.1. Uvod.....	22
3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija indolnih derivata 1-4	22
3.3. Antimikrobna aktivnost.....	30
3.3.1. Ispitivanje antimikrobne aktivnosti metodom difuzije na pločici.....	30
4. EKSPERIMENTALNI DIO	33
4.1. Opće napomene.....	33
4.2. Sinteza spojeva 1-4	33
5. ZAKLJUČAK	36
6. LITERATURA	37

1. UVOD

Heterocikli zauzimaju istaknuto mjesto u području organske kemiji zbog svoje primjene u poljima dizajna lijekova, fotokemije te agrokemikalija i boja. Poznato je da heterociklički spojevi koji sadrže dušik imaju vrlo važnu ulogu u polju medicinske kemije. Među njima, indoli čine opsežno istražene sustave sa širokim rasponom primjena u patofiziološkim stanjima kao što su rak, mikrobne i virusne infekcije, upale, depresija, migrena, povraćanje te hipertenzija.^[5]

Indol, kao važna bioaktivna molekula, dio je mnogih prirodnih proizvoda poput biljnih hormona rasta, 5-hidroksitriptamina (serotonin), vinkristina, indol-3-octene kiseline (IAA) i indol-alkaloida poput triptofana (esencijalna aminokiselina), rezerpina, alstonina i ergotamina. Indolnu jezgru sadrži i melatonin koji se općenito koristi kao neurotransmiter, antipsihotik, za migrenu, hipertenziju, kemoterapiju raka i snižavanje krvnog tlaka.^[1]



Slika 1. Indolna jezgra u raznim molekulama

Indol-3-karbinol i 3,3-diindolilmetan podvrgnuti su biomedicinskim istraživanjima zbog njihovih mogućih antioksidativnih i antikancerogenih djelovanja. Osim toga, neki od važnih farmaceutika koji sadrže indol su roksindol (antidepresiv), indalpin i pindolol (antihipertenzivi), vinblastin i mitomicin C (lijekovi za kemoterapiju) te indometacin (protuupalni lijek).^[1]

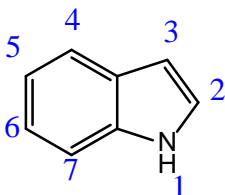
Budući da indoli, prirodni i sintetski, pokazuju različita biološki vitalna svojstva, primjena njihovih derivata kao biološki aktivnih spojeva privlači sve veću pozornost. S obzirom na njihova značajna svojstva, u ovom će se radu provesti sinteza novih derivata indola koji će se spektroskopski okarakterizirati te će se ispitati njihova antimikrobna aktivnost.

2. OPĆI DIO

2.1.Indol

Kemija indola počela se razvijati proučavanjem boje indiga. Indigo se može pretvoriti u izatin, a zatim u oksindol. Adolf von Baeyer je 1866. godine reducirao oksindol u indol pomoću cinkove prašine, a godine 1869. predložio je formulu za indol. Naziv indol kombinacija je riječi *indigo* i *oleum* (grč. ulje), budući da je indol prvi put izoliran obradom indigo boje s oleumom.

Indol je aromatski heterociklički organski spoj. Ima bicikličku strukturu, a sastoji se od benzenskog i pirolnog prstena. Na sobnoj temperaturi indol je bezbojna krutina ugodna mirisa.

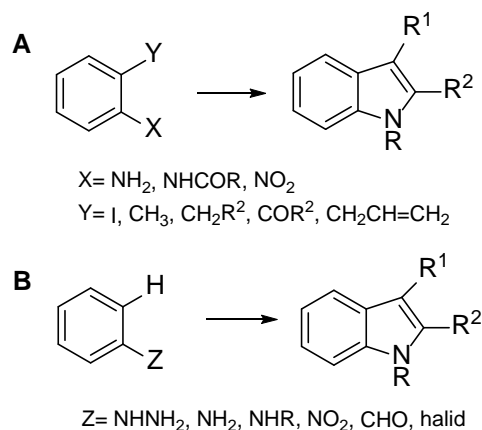


Slika 2. Indol

Elektronski prsten sastoji se od 10 π elektrona raspodijeljenih preko devet atoma, a molekula je planarna. Slobodni par elektrona na atomu dušika rezonira u prstenu što čini indol slabom bazom. Posljedično, dušikov slobodni par se ne protonira, već se favorizira pozicija na C-3 meta ugljiku. Zbog toga indol sudjeluje u brojnim kemijskim sintezama, odnosno cikloadiciji, litiranju ugljika, oksidaciji, elektrofilnoj supstituciji, organometalnim anionskim kompleksima indola itd. ^[2]

2.2.Sinteza indolskog prstena

Uz nekoliko iznimaka, poput funkcionalizacije pirola i metode koje tvore oba prstena istovremeno, sinteze indola gotovo se uvijek odnose na kondenzaciju pirolskog prstena s odgovarajućim benzenskim prstenom. Općenito, metode sinteze indola mogu se podijeliti na metode u kojima su dva supstituenta u *orto*-odnosu međusobno povezani (Shema 1A) i one u kojima je jedan supstituent cikliziran izravno na aromatski prsten (Shema 1B). ^[4]



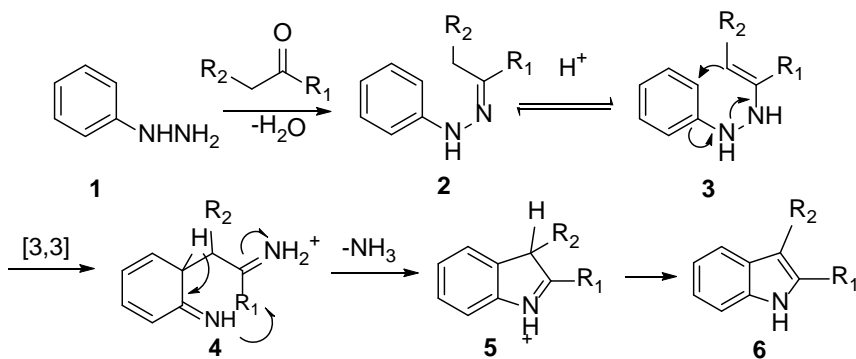
Shema 1. Metode sinteze indolskog prstena

U literaturi su objavljene različite metode sinteze jezgre indola: Fischerova indolna sinteza, Bischlerova indolna sinteza, Morijeva indolna sinteza, Buchwaldova indolna sinteza, Madelungova indolna sinteza, Sundbergova indolna sinteza, Van Leusenova indolna sinteza, Nenitzescuova indolna sinteza i Hemetsbergerova indolna sinteza.

2.2.1. Fischerova sinteza

Prvi put objavljena 1883. godine, Fischerova reakcija ostaje najistaknutija metoda za sintezu indola, u kojoj fenilhidrazin **1** reagira sa ketonom ili aldehidom te nastaje spoj **2**. Zagrijavanjem u kiselim uvjetima, arilhidrazon **2** tautomerizira u enehidrazin **3** i prolazi kroz [3,3]-sigmatropsku pregradnju, koja rezultira funkcionalizacijom neaktiviranog aromatskog C–H položaja. Daljnja tautomerizacija spoja **4** i izmjena imina **5** daju željeni indol **6**, s eliminiranim amonijakom kao nusproduktom.

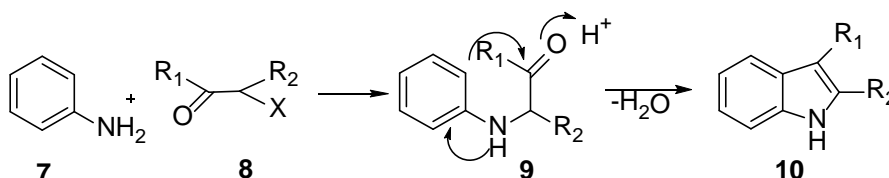
Ova je reakcija vrlo praktična i jednostavna jer uključuje spajanje monofunkcionaliziranog arena s lako dostupnim aldehidom ili ketonom, a jedini nedostatak je relativno mali raspon arilhidrazina koji su komercijalno dostupni. ^[3,4]



Shema 2. Fischerova sinteza indola

2.2.2. Bischlerova sinteza indola

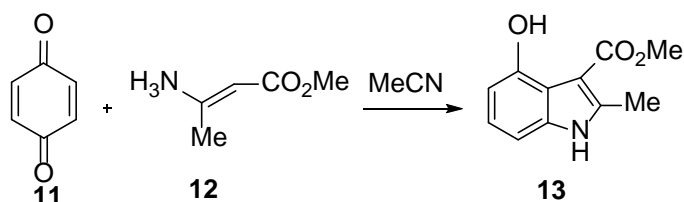
Bischlerova sinteza indola prvi je put objavljena 1892.godine, a uključuje reakciju anilina **7** s α -haloketonom **8**, nakon čega slijedi zatvaranje prstena (spoj **9**) katalizirano kiselinom. Iako je prilično ograničena zbog potrebe teških reakcijskih uvjeta, za razliku od Fischerove sinteze zaobilazi probleme povezane s arilhidrazinima i pronalazi široku primjenu u sintezi relativno jednostavnih derivata indola.^[3]



Shema 3. Bischlerova sinteza indola

2.2.3. Nenitzescuova sinteza indola

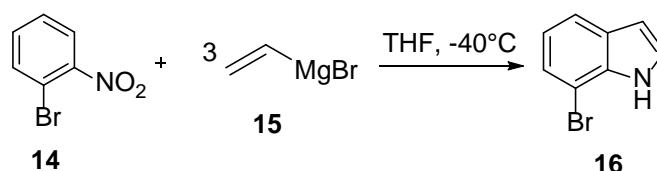
Kao konačni produkt u reakciji Nenitzescuove sinteze nastaje 5-hidroksindol. U reakciji sudjeluju 1,4-benzokinon **11** koji se kondenzira s β -nezasićeni karbonilom **12** te se ciklizira u prsten tvoreći dvije nove veze (spoj **13**). Sam mehanizam sinteze još je dijelom neobjašnjen.^[3,4]



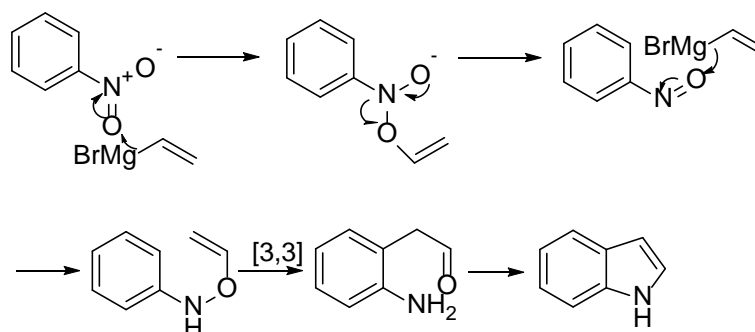
Shema 4. Nenitzescuova sinteza indola

2.2.4. Bartolijeva sinteza indola

Bartolijeva reakcija daje vrlo pogodnu metodu za sintezu indola sa supstitucijom na 2- i 3-poziciji, a ograničenje je nametnuto potrebnim viškom Grignardovog reagensa **15**. Međutim, korisna je u sintezi indola koji nose brojne supstituente na benzenoidnom prstenu. Samo su *ortho*-supstituirani nitroareni **14** pogodni za ovu reakciju, odnosno bez njih se nukleofilni napad događa na atomima dušika, a ne na atomima kisika nitro skupine.^[3,4]



Shema 5. Bartolijeva sinteza indola

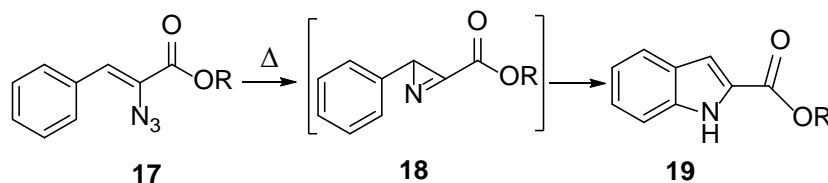


Shema 6. Mehanizam Bartolijeve sinteze indola

2.2.5. Hemetsbergerova sinteza indola

β -Stiril-azidi (**17**) lako se podvrgavaju toplinskoj razgradnji do odgovarajućih 2H-azirina (**18**), u ravnoteži s izomerom vinil-nitrena, nakon čega slijedi elektrociklizacija na aromatski prsten (spoj **19**).

Za razliku od Fischerove ili Bischlerove indolne sinteze, C3-C3a veza je već prisutna u prekursoru za Hemetsbergerovu reakciju, stoga je posebno prikladan za regiospecifičnu sintezu 4- ili 6-supstituiranih indola iz *ortho*- ili *para*-supstituiranih benzaldehida. Budući da se reakcija izvodi jednostavno zagrijavanjem, može se koristiti u kombinaciji s drugim toplinskim procesima poput Claisenova pregrađivanja, a dobiveni proizvodi razgrađuju se u karbazolne alkaloide. Ova reakcija korisna je u sintezi niza prirodnih proizvoda indola poput koenzima PQQ i visoko supstituiranih indola. ^[4]



Shema 7. Hemetsbergerova sinteza indola

2.3. Farmakološka aktivnost indolskih spojeva

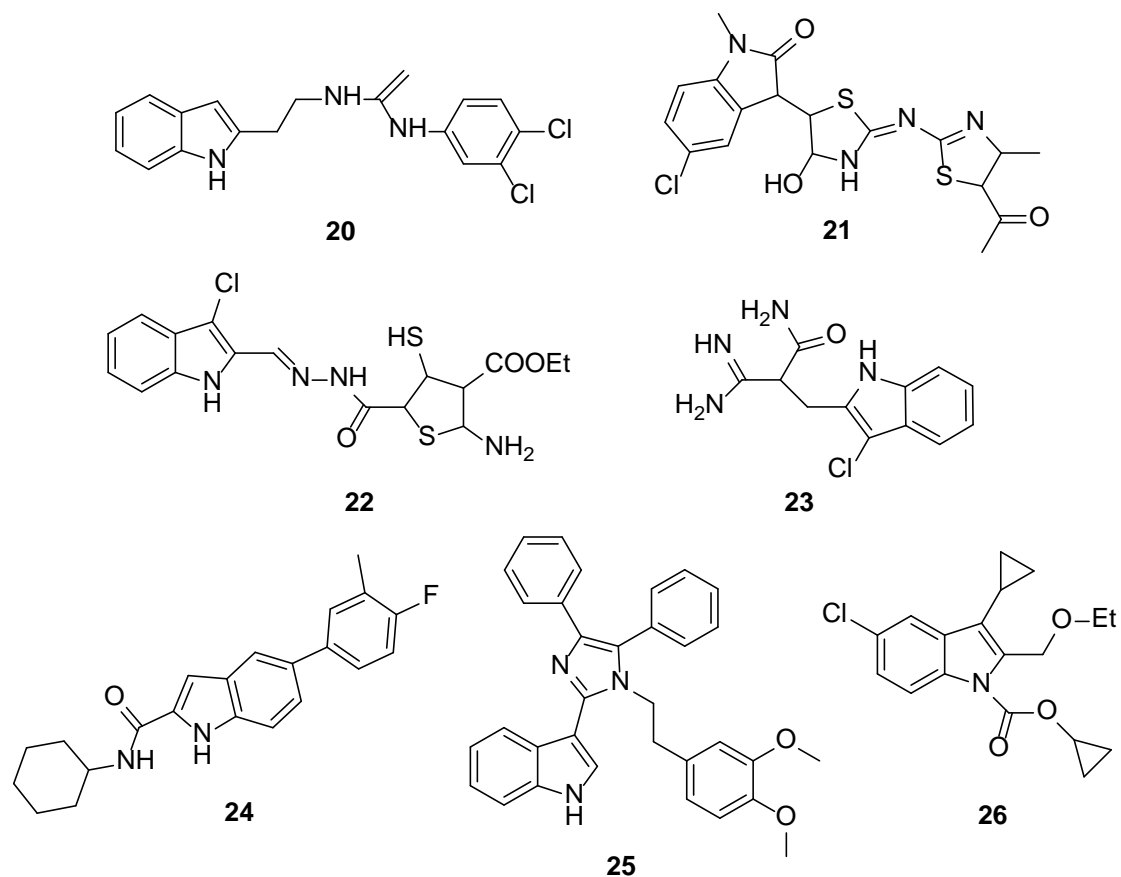
Zbog široke rasprostranjenosti derivata indola u prirodi, često su ispitivani u organskoj i medicinskoj industriji. Brojni lijekovi s indolskom jezgrom u sastavu istražuju se za kontrolu bolesnih stanja kao što su bakterijske, gljivične, virusne, tuberkularne i HIV infekcije te malariju.^[1]

2.3.1. Antimikrobna aktivnost

Brojni derivati indola identificirani su i proučavani kao antimikrobni agensi. Mnogi znanstvenici i njihovi suradnici sintetizirali su nove spojeve s indolnom jezgrom u cilju ispitivanja njihovog antibakterijskog i antifungalnog djelovanja te dobivanja snažnijeg antimikrobnog sredstva (Slika 2.).^[1] Tretirani su na različitim skupinama mikroba poput *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli*, *A. fumigatus*, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *C. parapsilosis*, i *P. aeruginosa*. Mnogi od tih derivata pokazali su veću djelotvornost u odnosu na referentne antibakterijske lijekove ciprofloksacin, gentamicin, meticilin te antifungalni lijek amfotericin B (Tablica 1.).^[1]

Tablica 1. Minimalne inhibicijske koncentracije ($\mu\text{g/mL}$) različitih derivata indola ispitanih na antimikrobno djelovanje u usporedbi s korištenim referentnim lijekovima

Derivati indola	Testiranje	Minimalna inhibicijska koncentracija spoja ($\mu\text{g/mL}$)	Referentni lijek	Minimalna inhibicijska koncentracija lijeka ($\mu\text{g/mL}$)
20	Gram-pozitivni i Gram-negativni mikrobi	<12,5	ciprofloksacin	<1,0
21	<i>C. albicans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	<0,98	ciprofloksacin amfotericin B	<3,90 <1,95
22	antibakterijsko djelovanje	<8,0	/	/
23	antifungalna aktivnost	<6,0	/	/
24	<i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>E. coli</i>	<6,25	gentamicin	<3,0
25	antimikrobno djelovanje	<12,5	meticilin	<6,25
26	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	<37,5	gentamicin	/



Slika 3. Derivati indola (20-26) s antimikrobnom aktivnosti

2.3.2. Antituberkularna aktivnost

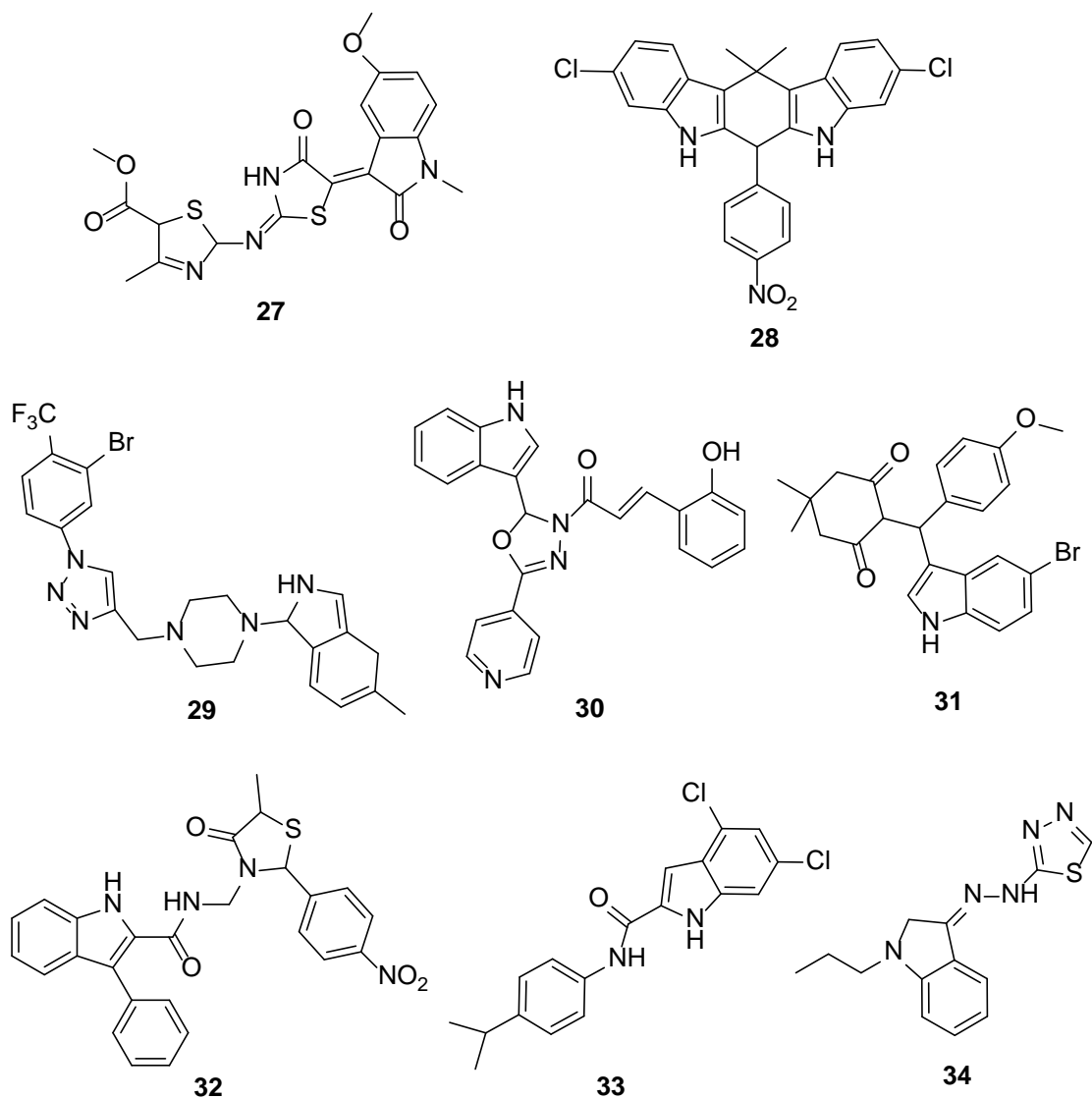
Izoniazid (također poznat kao hidrazid izonikotinske kiseline) je antibiotik za liječenje tuberkuloze, a često se kombinira s drugim antituberkuloticima poput rifampicina, pirazinamida ili etambutola.

Razni derivati indola (Slika 4.) testirani su na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis*, bakterijske sojeve MTCC 300 te tuberkulozne sojeve H₃₇Rv pri čemu su neki od njih pokazali bolju aktivnost u odnosu na spomenute referentne lijekove (Tablica 2.).^[1]

Tablica 2. Minimalne inhibicijske koncentracije (μg/mL) različitih derivata indola ispitanih na antituberkularno djelovanje u usporedbi s korištenim referentnim lijekovima

Derivati indola	Testiranje	Minimalna inhibicijska koncentracija spoja (μg/mL)	Referentni lijek	Minimalna inhibicijska koncentracija lijeka (μg/mL)
27	<i>M. tuberculosis</i>	0,39	izoniazid	0,78
28	<i>M. tuberculosis</i>	40	izoniazid	10

29	<i>M. tuberculosis</i>	6,16	izoniazid	91,14
30	<i>M. tuberculosis</i>	0,094-5,17	izoniazid rifampicin	0,037 0,017
32	bakterijski soj MTCC 300	15	izoniazid	10
33	tuberkulozni soj H ₃₇ Rv	6,25-25	rifampicin	25
34	Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije	3,91	etambutol	0,75



Slika 4. Derivati indola (27-34) s antituberkularnim djelovanjem

2.3.3. Antimalarično djelovanje

Yadav i njegovi suradnici dizajnirali su derivate indola te ispitali antimalarično djelovanje na *P. falciparum*, najčešćem uzročniku malarije kod ljudi. Tijekom istraživanja, spoj **35** (MIK =

0,70 $\mu\text{g/ml}$) pokazao je jako djelovanje u usporedbi s referentnim lijekovima kininom (MIK = 0,270 $\mu\text{g/ml}$) i klorokinom (MIK = od 0,02 $\mu\text{g/ml}$).^[6]

Schuck i suradnici provodili su istraživanja 1H-indola i melatonina protiv *P. falciparum* te je spoj **36** pokazao maksimalno djelovanje ($\text{EC}_{50} \sim 3 \mu\text{M}$) u odnosu na referentne lijekove klorokin, artesunat, atovakon i amodiakin s EC_{50} vrijednostima od 285 μM , 1,97 μM , 0,35 μM i 12,30 μM .^[7] Također, sintetizirali su i objavili novu seriju analoga melatonina koji su tretirani protiv kulture bakterije *P. falciparum* pri čemu je utvrđeno da spoj **41** inhibira razvoj navedene bakterije.^[7]

Derivate indola na bazi melatonina pripremili su Singh i suradnici te ispitali inhibicijski učinak na stanični ciklus *P. falciparum*, pri čemu je spoj **37** pokazao veliku antimalarijsku aktivnost (Tablica 3.).^[8]

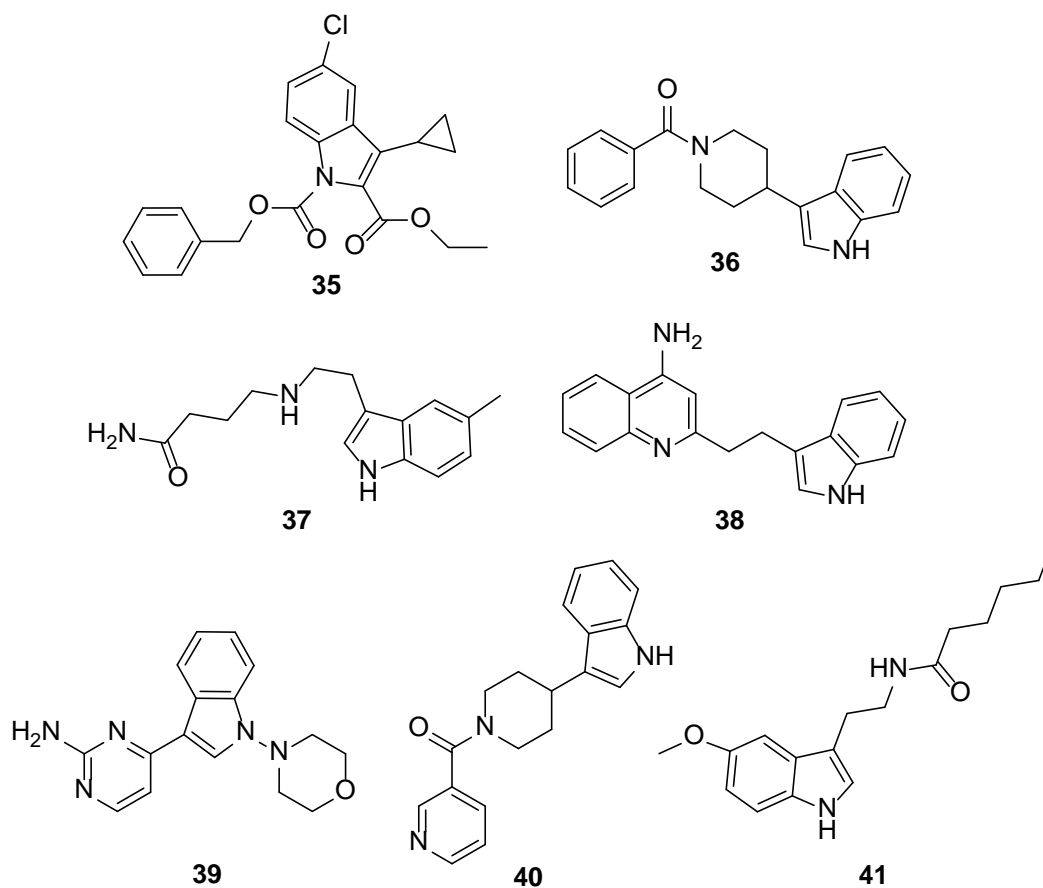
Tablica 3. Vrijednosti IC_{50} (μM) različitih derivata indola ispitanih na antimalarično djelovanje

Derivati indola	Testiranje	IC_{50} vrijednost (μM)
spoj 37	<i>P. falciparum</i>	2,93
spoj 38	<i>P. falciparum</i>	0,4 \pm 0,2
spoj 39	<i>P. falciparum</i>	4,01

Konjugate kinolin-indola pripremili su Teguh i suradnici te ispitali antimalarijsku aktivnost tretiranjem protiv bakterijskog soja K1 *P. falciparum*, a spoj **38** pokazao je rastuću antimalarijsku aktivnost (Tablica 3.).^[9]

Brojne derivate indola na bazi meridijanina G pripremili su Bharate i suradnici, a tretirani su protiv *P. falciparum* osjetljivog na klorokin. Sintetizirani spoj **39** pokazao je veću učinkovitost u usporedbi s referentnim lijekovima klorokinom ($\text{IC}_{50} < 0,72 \mu\text{M}$) i artemisininom ($\text{IC}_{50} < 0,09 \mu\text{M}$).^[10]

Santos i suradnici pripremili su 3-piperidin-4-il-1H-indol tretiran protiv bakterijskog soja *P. falciparum* za antiparazitsko djelovanje, a novi sintetizirani spoj **40** pokazao je potencijalno antiparazitsko djelovanje.^[11]

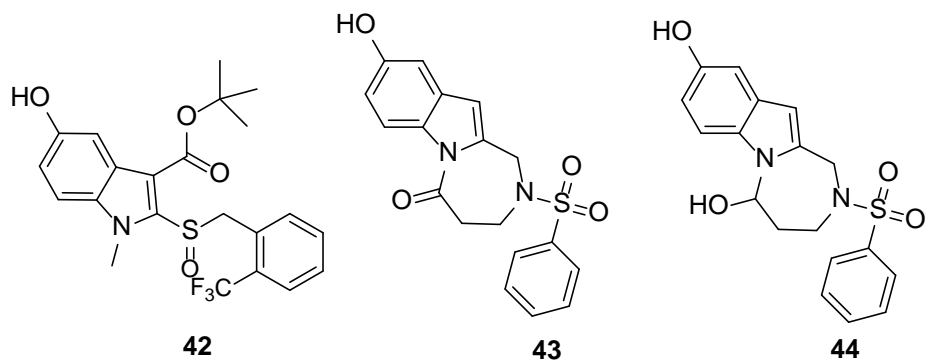


Slika 5. Derivati indola (35-41) s antimalaričnim djelovanjem

2.3.4. Antivirusno djelovanje

Nova klasa novih analoga indol-3-karboksilata sintetizirana je i istražena protiv virusa Chikungunya pri čemu je spoj **42** pokazao jače djelovanje u odnosu na referentni antivirusni lijek arbidol. ^[12]

Chen i suradnici istraživali su integrirane indole i spiroindoline. Pripremljeni spojevi su, nadalje, ispitivani in vitro i in vivo metodom. Spoj **43** (% inhibicije od 56±2%) pokazao je jače djelovanje u odnosu na referentni lijek ribavirin (% inhibicije od 36±1%) i harmin (% inhibicije od 45±1%) pri koncentraciji od 500 µg/ml. ^[13] Spoj **44** sa sličnom strukturom ispitan je na humanom alfaherpesvirusu-3 (HHV-3) i pokazao je veću djelotvornost (CC₅₀=39 µM) u usporedbi s referentnim lijekovima brivudinom (CC₅₀ = 160 µM) i aciklovirom (CC₅₀ = 191 µM). ^[14]



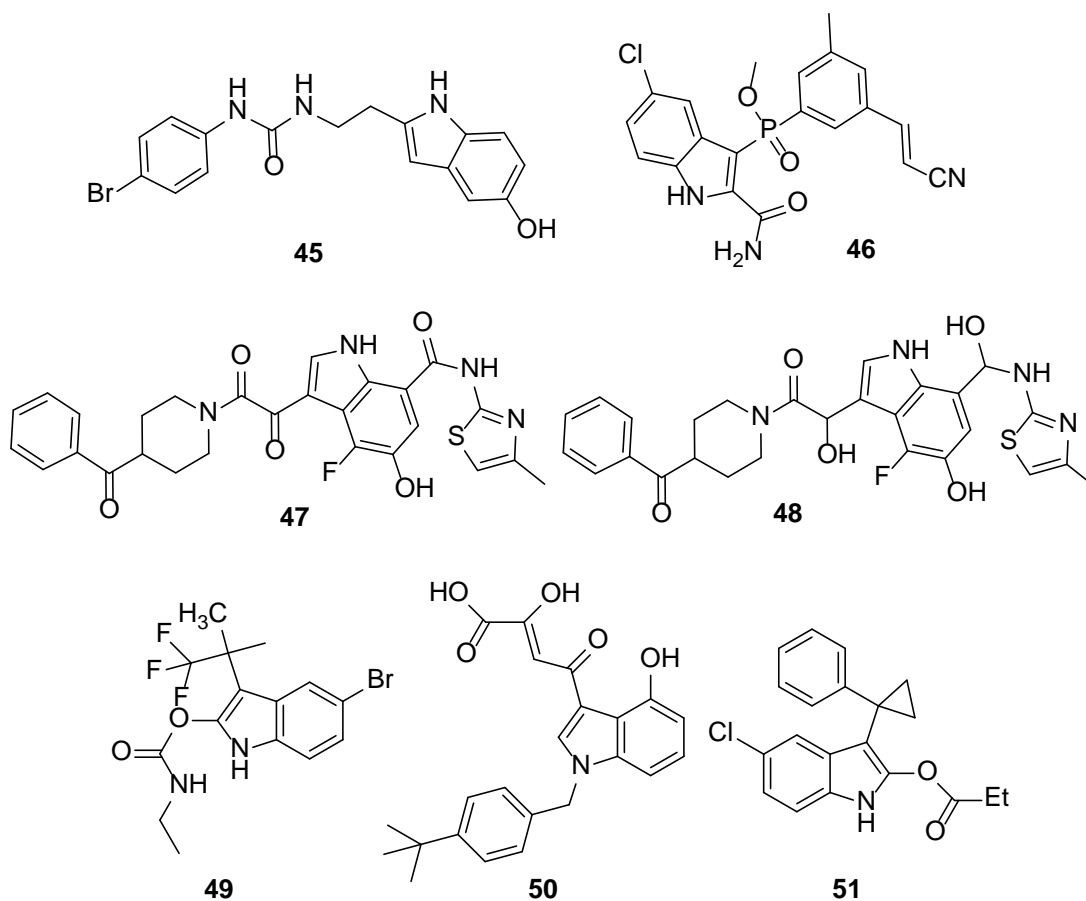
Slika 6. Derivati indola (42-44) s antivirusnim djelovanjem

HIV (engl. Human Immunodeficiency Virus) pripada porodici humanih retrovirusa i potporodici *Lentivirina*. Otkriven je prošlog stoljeća i brzo se dokazalo da je on uzročnik AIDS-a. Ukoliko se ne liječi, uglavnom nezaustavno napreduje kod svih zaraženih ljudi, od asimptomatske zaraze do stanja potpuno uništena imunološkoga sustava. Identificirana su dva tipa HIV-a. HIV tipa 1 dominirajući je i odgovoran za pandemiju. HIV tipa 2 uglavnom je ograničen na zapadnu i srednju Afriku i nema virulentni potencijal kao HIV tipa 1. ^[15] Već se dugi niz godina pokušava suzbiti njegovo umnožavanje. S ciljem sprječavanja napredovanja bolesti, Sanna suradnici sintetizirali su i istražili nove derivate indol-tioureje na HIV-1. Pripremljeni spoj **45** pokazao je veću snagu u odnosu na standardni lijek efavirenz, a za spoj **46** je prijavljeno da ima vrlo snažno anti-HIV djelovanje. Ispitivanjem raznih indol-7-karboksamida i indol-pirido derivata za anti-HIV aktivnost, spojevi **47** i **48** pokazali su veliko djelovanje. ^[16]

Jiang i kolege sintetizirali su analoge trifluorometil-indola s velikom učinkovitosti protiv HIV-1, među kojima je spoj **49** pokazao jače djelovanje u usporedbi s referentnim lijekovima nevirapinom i efavirenzom. ^[17]

Derivate indola za HIV-1 integrazu kroz studiju spajanja razvili su Ferro i njegovi suradnici, pri čemu je spoj **50** ($IC_{50}= 0,4$ mM) pokazao maksimalno djelovanje. ^[18]

Među novim analogima ciklopropil indola za aktivnost HIV-1, spoj **51** ($IC_{50}=0,065$ μ M) pokazao je veću snagu u usporedbi s referentnim lijekom nevirapinom ($IC_{50}= 0,087$ μ M). ^[19]



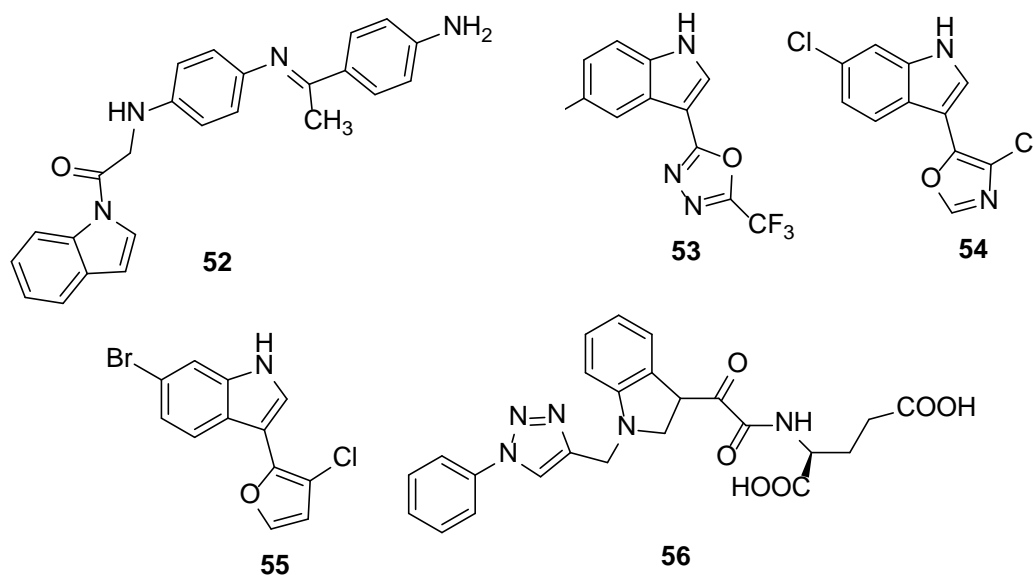
Slika 7. Derivati indola (45-51) s anti-HIV djelovanjem

2.3.5. Antifungalno djelovanje

Gljivice razgrađuju organske tvari, stoga su važne u ekosustavima. Također mogu uzrokovati i bolesti kod biljaka, životinja i ljudi. Antifungalno djelovanje odnosi se na sposobnost tvari ili lijekova da inhibiraju rast ili uništavaju gljivice koje uzrokuju infekcije. Mnogi derivati indola pokazali su se potencijalno učinkoviti u ovome istraživanju.

Spoj **52** pokazao je veću djelotvornost na gljivicama *Aspergillus niger* i *Candida albicans* u usporedbi s referentnim lijekom ampicilinom.^[34] Istraživanja analoga streptoklorina (**53-54**) provedenim na raznim gljivicama poput *Pythium dissimile*, *Alternaria solani*, *Gibberella zeae*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Alternaria blotch* i *Collecteri chumcapsica*, pokazali su snažno djelovanje.^[19,20] Studiju za poboljšanje antifungalne aktivnosti konjugata indol triazol-aminokiselina proveli su Mishra i suradnici pri čemu je spoj **55** pokazao bolju aktivnost u odnosu na referentne lijekove (Slika 7.).^[21]

Sandmeyerova reakcija u prisutnosti *tert*-butil-nitrita korištena je za pripremu nove klase analoga indol-[1,2-c]-1,2,4-benzotriazina. Komercijalni fungicid himeksazol i indol[1,2-c]-1,2,4-benzotriazini u koncentraciji od 50 mg/ml pokazali su obećavajuće i istaknuto antifungalno djelovanje protiv fitopatogenih gljiva. Zaključeno je da bi supstitucija na indolilnom ostatku [1,2-c]-1,2,4-benzotriazina (**56**) stvorila snažno antifungalno sredstvo. ^[22]



Slika 8. Derivati indola (52-56) s antifungalnim djelovanjem

2.3.6. Antikancerogeno djelovanje

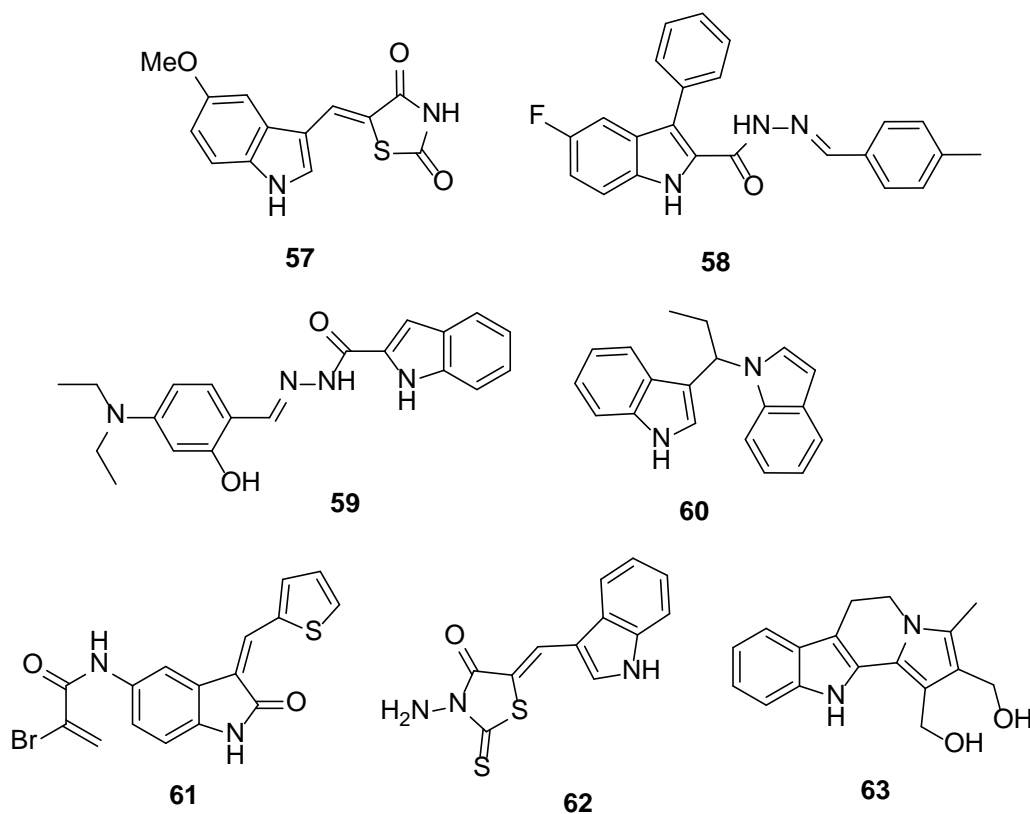
Antikancerogeno djelovanje odnosi se na sposobnost određene tvari da spriječi, usporava ili zaustavi razvoj raka. Mnogi znanstvenici i njihovi suradnici sintetizirali su nove spojeve koji sadrže indolnu jezgru sa svrhom ispitivanja njihovih antikancerogenih svojstava (Slika 2.). ^[1]

Sintetizirani spojevi tretirani su različitim stanicama raka, a u Tablici 4. prikazane su IC₅₀ vrijednosti ispitanih derivata indola. ^[1] IC₅₀ vrijednost (polovična maksimalna inhibicijska koncentracija) je mjera koja pokazuje koliko je određene tvari potrebno da inhibira određeni biološki ili biokemijski proces za 50%. Što je IC₅₀ vrijednost niža, ukazuje na učinkovitiju tvar.

Spoj **63** pokazao je tijekom istraživanja jače djelovanje u odnosu na referentni lijek cisplatin koji se koristi kao kemoterapijski lijek za brojne vrste raka. ^[1]

Tablica 4. Vrijednosti IC₅₀ za različite derivate indola ispitane na antikancerogenu aktivnost

Derivati indola	Testiranje	IC ₅₀ vrijednost (μM)
57	ljudske stanice raka dojke (MCF-7) i PC3 ljudske stanice raka prostate	5
58	biološko testiranje	<0,83±0,09 <0,63±0,05
69	stanične linije eritroleukemije (K562) i melanoma (Colo-38)	<0,63±0,05
60	stanice hepatokarcinoma	20-100
61	stanice ljudske leukemije-60	<5500
62	stanična linija T47D	1,93
63	stanice raka pluća	0,49



Slika 9. Derivati indola (57-63) s antikancerogenim djelovanjem

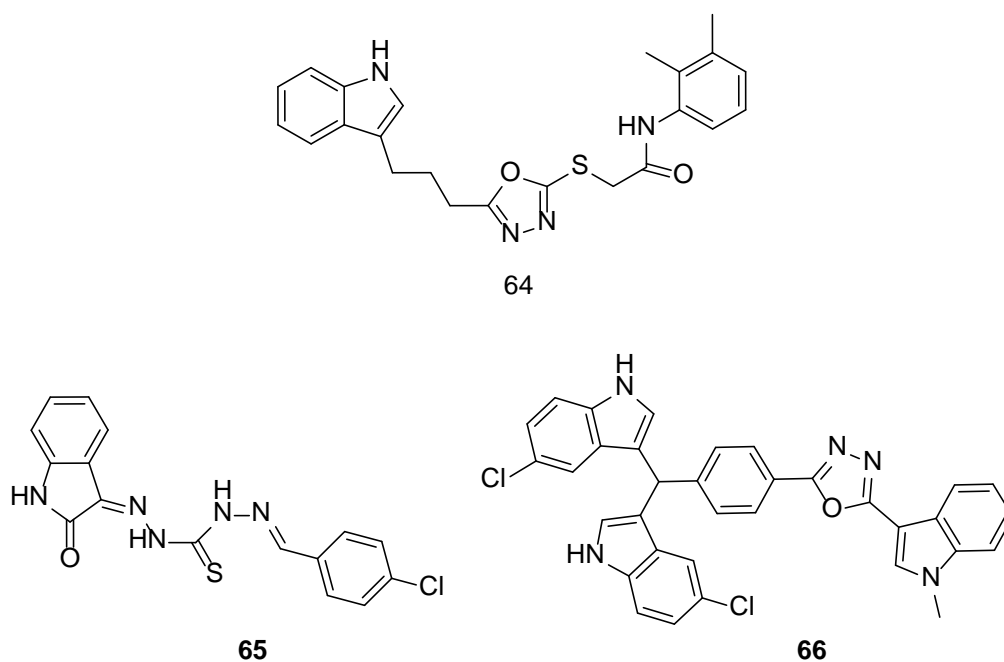
2.3.7. Antidiijabetičko djelovanje

Antidiijabetici su lijekovi koji u kombinaciji s dijetnom prehranom reguliraju šećernu bolest. To je stanje s povišenom razinom šećera (glukoze) u krvi, nastalo zbog smanjenja ili potpunoga prestanka lučenja inzulina, odgovornog za iskorištavanje i reguliranje šećera u

organizmu. Terapija šećerne bolesti lijekovima ovisi o tome je li bolest ovisna o inzulinu (tip 1) ili je neovisna o inzulinu (tip 2). Akarboza je spada među inhibitore alfa-glukozidaze, a navedeni antidijabetik primijenjuje se kod šećerne bolesti tipa 2. ^[30] U Tablici 5. mogu se vidjeti IC₅₀ vrijednosti spojeva (**64-66**) formiranih kombinacijom indola i oksadiazola u usporedbi s IC₅₀ vrijednostima referentnog lijeka akarboze. ^[1]

Tablica 5. IC₅₀ vrijednosti (μM) derivata indola i referentnog lijeka

Derivat indola	IC ₅₀ vrijednost (μM)	Referentni lijek	IC ₅₀ vrijednost referentnog lijeka (μM)
64	9,46	akarboza	37,38
65	9,37	akarboza	37,38
66	2,00*10 ⁻³	akarboza	0,89

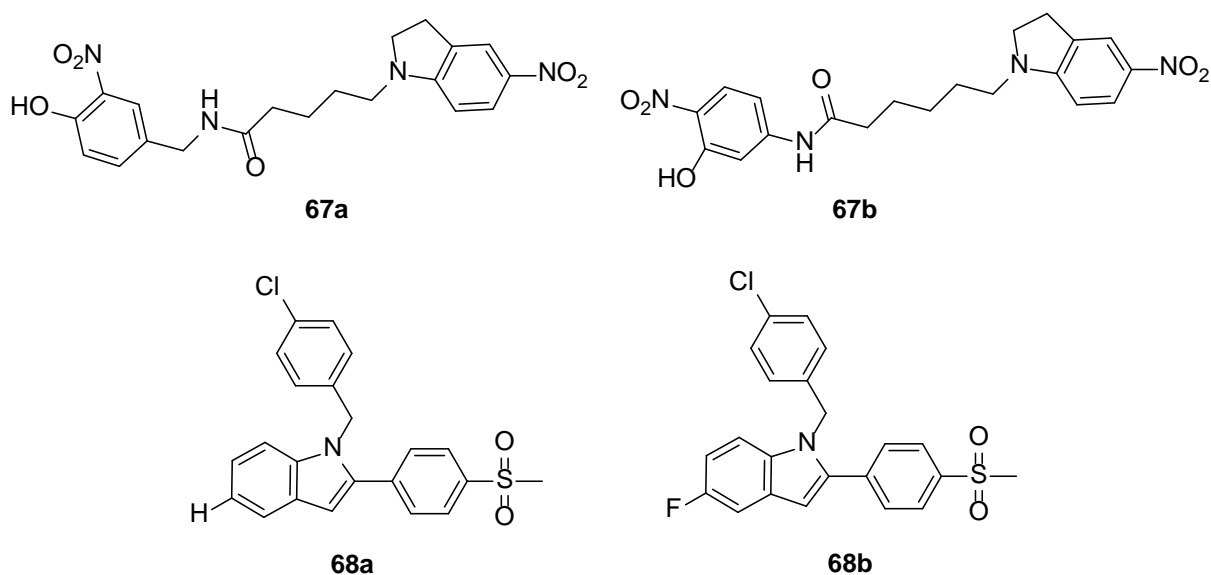


Slika 10. Derivati indola (65-67) s antidijabetičkim djelovanjem

2.3.8. Protuupalno djelovanje

Derivati 1H-indol kapsaicina i derivati nitro-indola sintetizirani su i ispitani na proupalnoj citokinazi TNF-α od strane Mukhtung i njegovih suradnika. Spojevi **67a** i **67b** pokazali su se vrlo djelotvorni u odnosu standardni lijek kapsaicin koji ima analgetska svojstva. ^[23]

Derivate indola koji sadrže metil-sulfonil i aril-supstituirani derivat za aktivnost inhibicije enzima COX-2 istražili su Shaker i suradnici pri čemu su spojevi **68a** ($IC_{50}=0,11 \mu M$) i **68b** ($IC_{50}=0,15 \mu M$) pokazali veću djelotvornost u odnosu na referentni lijek indometacin ($IC_{50}=0.49 \mu M$) koji se koristi za ublažavanje bolova i groznice. ^[24]

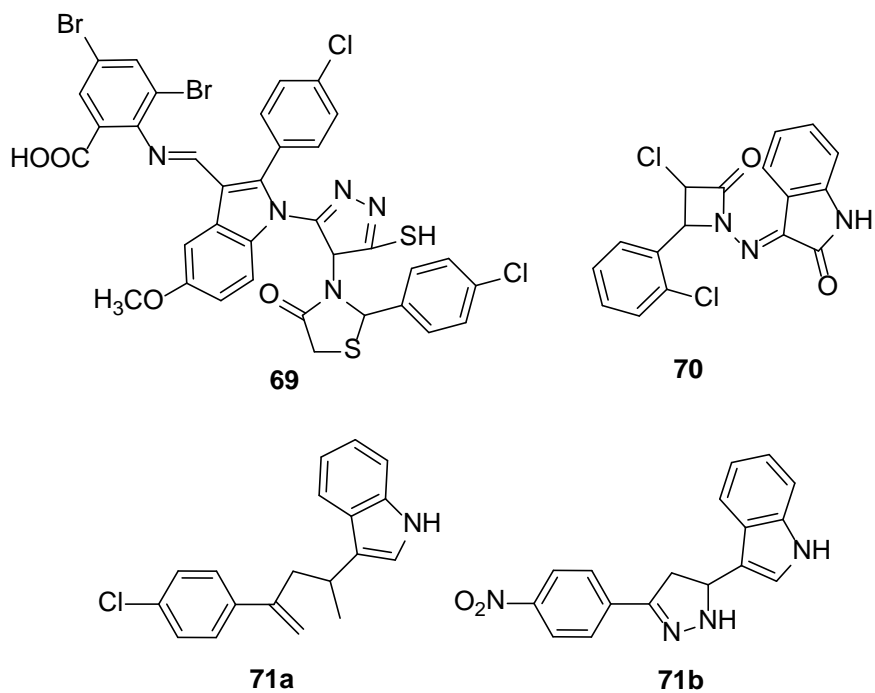


Slika 11. Derivati indola (68-69) s protuupalnim djelovanjem

2.3.9. Antidepresivno djelovanje

Derivate oksindola koji imaju azetidionski dio sintetizirali su i analizirali Kerazare i suradnici. Spojevi **69** i **70** pokazali su relativne postotke inhibicije od 66,82% i 65,61% u usporedbi sa referentnim lijekom fluoksetinom (70,93%) koji se koristi za liječenje depresije. ^[25]

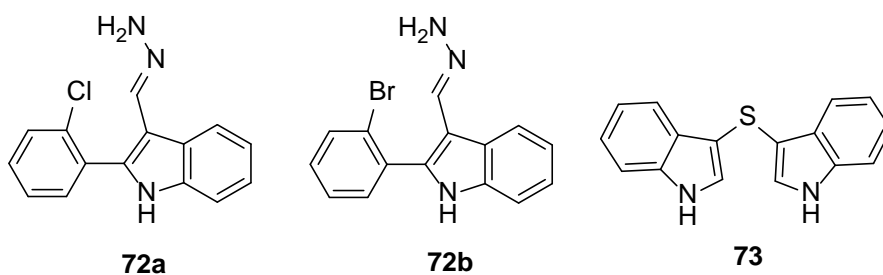
Brojni derivati indola koji imaju dihidropirazolski dio sintetizirani su i ispitani na antidepresivno djelovanje od strane Patil i Bari, a spojevi **71a** (116,3 %) i **71b** (109,8 %) pokazali su veću djelotvornost u odnosu na referentne lijekove fluoksetin (77,4%) i imipramin (75,5%). ^[26]



Slika 12. Derivati indola (69-71) s antidepresivnim djelovanjem

2.3.10. Antioksidativno djelovanje

Orhan i suradnici sintetizirali su analoge melatonina s indolskim ostatkom i istražili antioksidativne i zaštitne učinke protiv oštećenja inducirano β -amiloida. Spojevi **72a** i **72b** ispitani su protiv oksidacije izazvane ROS-om (eng. *Reactive Oxygen Species*) i pokazali se vrlo učinkovitim protiv standardnog lijeka melatonina.^[27] Silveira i suradnici proveli su studiju o C-3 sulfenil indolima za antioksidativno djelovanje, pri čemu je spoj **73** pokazao veliku djelotvornost.^[28]



Slika 13. Derivati indola s antioksidativnim djelovanjem

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Uvod

Jezgra indola važan je element mnogih prirodnih i sintetskih molekula sa značajnom biološkom aktivnošću. Budući da predstavljaju vrlo važnu klasu molekula, u novije vrijeme postoji sve veći interes za korištenje derivata indola kao bioaktivnih molekula protiv mikrobnih specija, stanica raka i raznih vrsta poremećaja u ljudskom tijelu.

S obzirom na prethodna istraživanja i njihova značajna svojstva, u ovom radu provede će se sinteza novih derivata indola kako bi se ispitala njihova biološka učinkovitost na mikrobnim vrstama *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* i *Aspergillus niger*.

3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija indolnih derivata 1-4

Među mnogim metodama, široko je proučavana sinteza indolnih derivata u prisutnosti raznih katalizatora kako bi se potakla reakcija indola s drugim aromatskim ili alifatskim aldehidima i ketonima. Nedavno je otkriveno da bis(indolil)metani nastaju u prisutnosti katalizatora kao što su metalni triflati, I₂, NBS, ZrCl₄, ionske tekućine i drugi.

U radu Adapa i suradnika^[31] proučavani su različiti katalizatori za reakciju indola i benzaldehida u acetonitrilu, koji su miješani na sobnoj temperaturi kako bi se dobio odgovarajući bis(indolil)metan. Usporedba njihovih učinkovitosti prikazana je u Tablici 1.

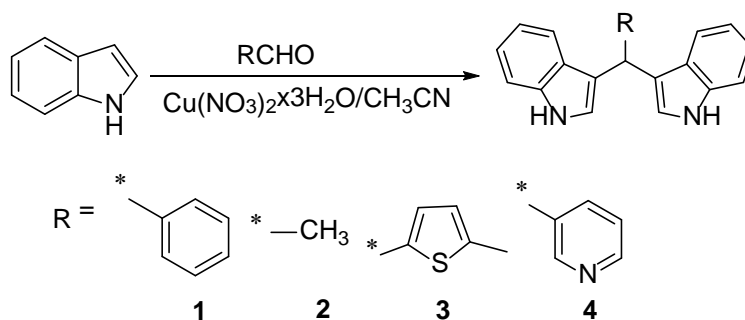
Tablica 1. Usporedba katalitičke učinkovitosti Cu(NO₃)₂·3H₂O s različitim katalizatorima za reakciju benzaldehida s indolom

katalizator	mol (%)	vrijeme (min)	iskorištenje (%)
Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O/CH ₃ CN	10	60	96
LiClO ₄ /CH ₃ CN	10	360	90
I ₂	20	10	72
La(PFO) ₃ /EtOH	5	30	90
Dy(OTf) ₃	2	720	95
NBS	10	30	99
FeCl ₃ ·3H ₂ O/IL	5	90	98
AIPW ₁₂ O ₄₀ /CH ₃ CN	2	15	92
In(OTf) ₃ /IL	5	15	90
Silika sumporna kiselina	13	40	92

ZrCl ₄ /CH ₃ CN	10	30	96
---------------------------------------	----	----	----

Iako su gotovo svi navedeni katalizatori vrlo korisni i učinkoviti, najpogodnijim se pokazao Cu(NO₃)₂·3H₂O radi nekoliko prednosti: lako dostupan i jeftin katalizator, blagi reakcijski uvjeti (sobna temperatura), dobra iskorištenja, veća selektivnost i eksperimentalna jednostavnost.^[31]

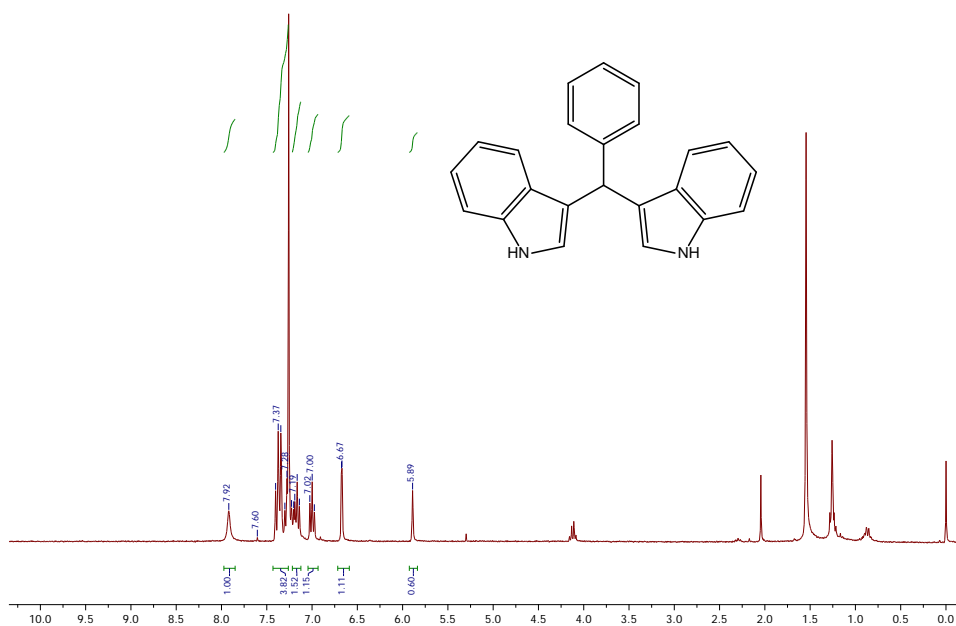
Po uzoru na ova istraživanja provedena je sinteza ciljanih spojeva. Spojevi su sintetizirani uporabom dostupnog i jeftinog katalizatora Cu(NO₃)₂·3H₂O (10% mol) koji omogućuje reakciju elektrofilne supstitucije indola sa strukturno različitim aldehidima u otopini acetonitrila kako bi se dobili odgovarajući bis(indolil)metani na sobnoj temperature (Shema 1.). Ova reakcija je vrlo kemoselektivna i primjenjiva samo na aldehide, ne i na ketone.^[31]



Shema 1. Sinteza indolnih derivata **1-4**

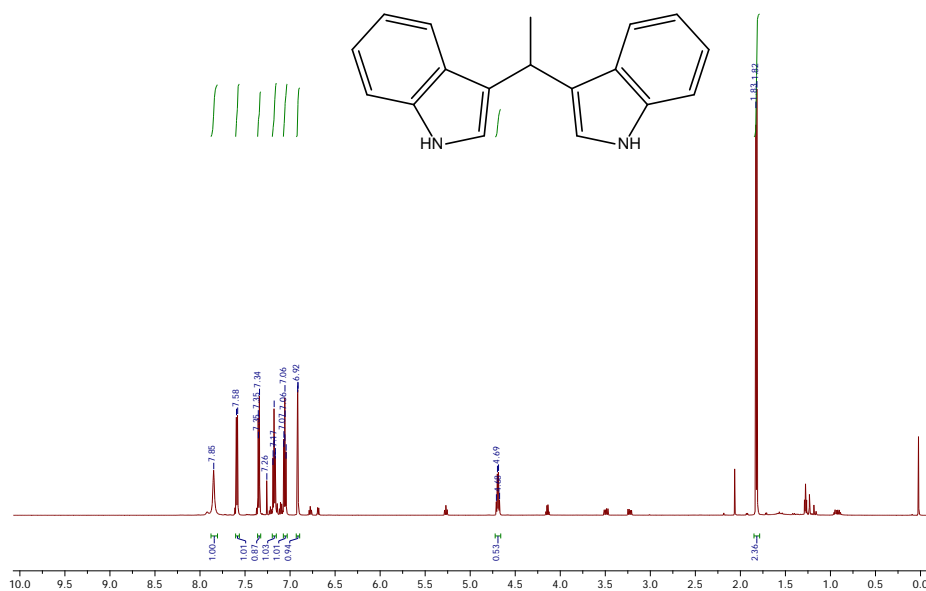
Spojevi su spektroskopski okarakterizirani, a na slikama 1.-4. prikazani su ¹H NMR spektri sintetiziranih spojeva **1-4**.

Na Slici 1. prikazan je ¹H NMR spektar sintetiziranog spoja **1**. Aromatski signali nalaze se u području između 6,67 – 7,92 ppm-a, dok se na 5,89 ppm može se uočiti signal protona vezan na tercijarni ugljikov atom (-CH skupina).



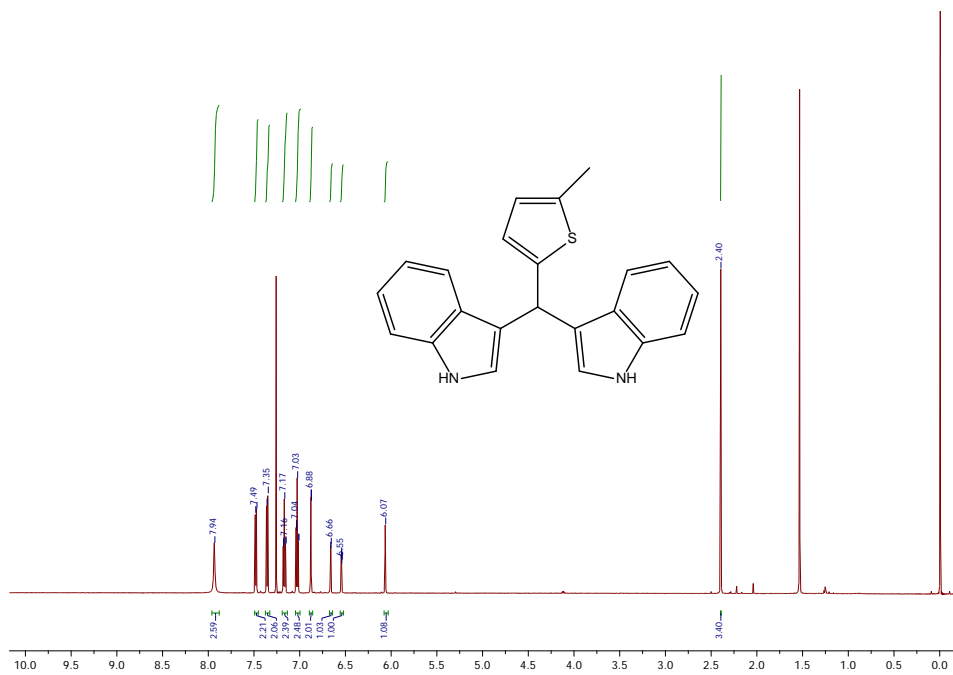
Slika 1. ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) spektar spoja **1**

^1H NMR spektar spoja **2** (Slika 2.) prikazuje protone metilne skupine na 1,8 ppm-a, dok je na 4,69 ppm-a (singlet) vidljiv signal protona vezan na tercijarni ugljik (-CH skupina). Signali aromatskih protona nalaze se u području 6,90 – 7,85 ppm-a.



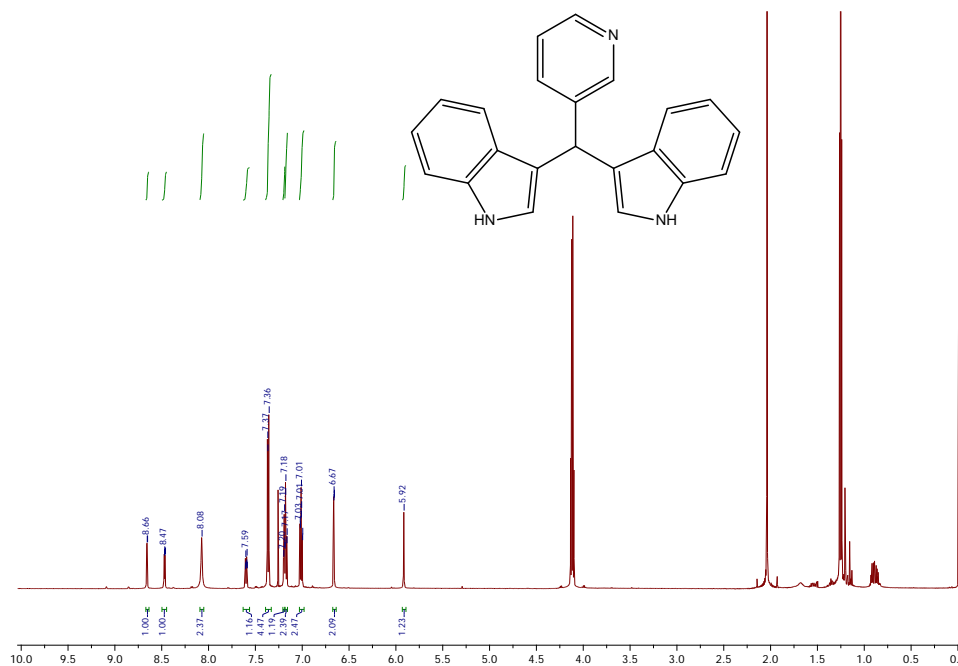
Slika 2. ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) spektar spoja **2**

Slika 3. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **3**. Aromatski protoni nalaze se između 6,86 – 7,94 ppm-a, a proton metilne skupine na 2,40 ppm-a. Na 6,07 ppm-a (singlet) nalazi se signal protona vezan na tercijarni ugljik (-CH skupina).



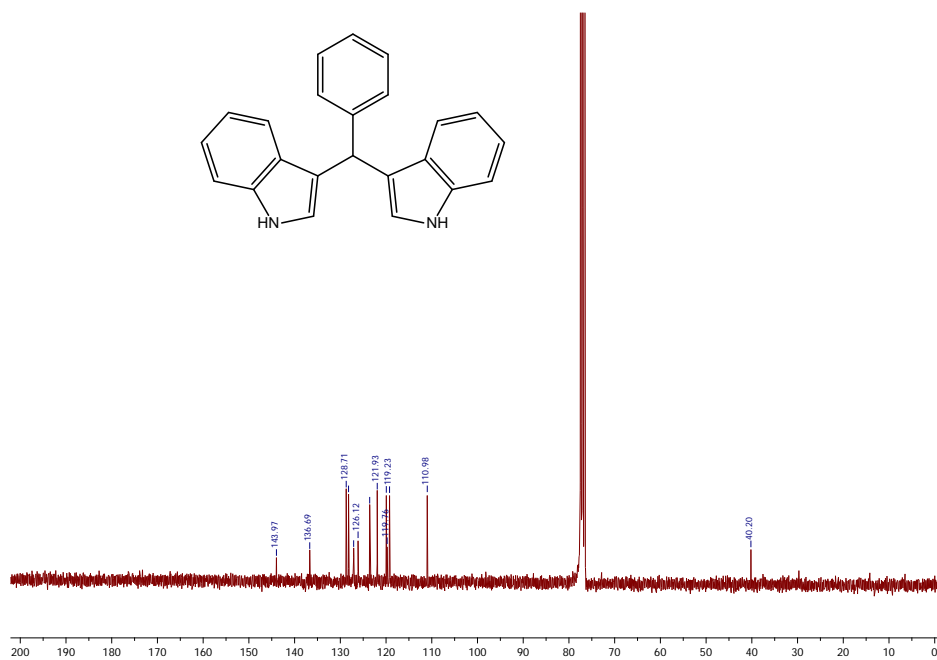
Slika 3. ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) spektar spoja **3**

Na Slici 4. ^1H NMR spektra spoja **4** vidljivi su signali aromatskih protona između ppm-a. Signal na 5,92 ppm-a (singlet) predstavlja proton vezan na tercijski ugljik (-CH skupina).

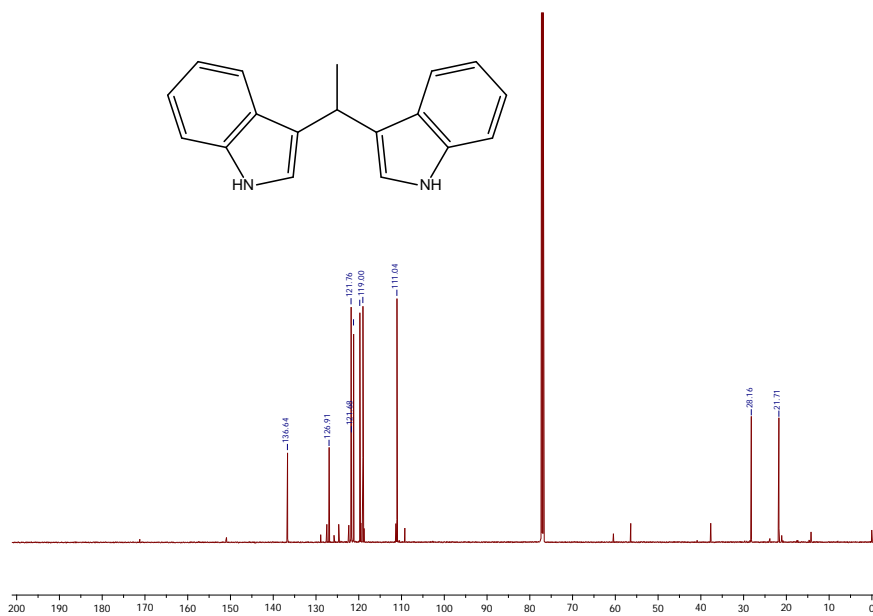


Slika 4. ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) spektar spoja **4**

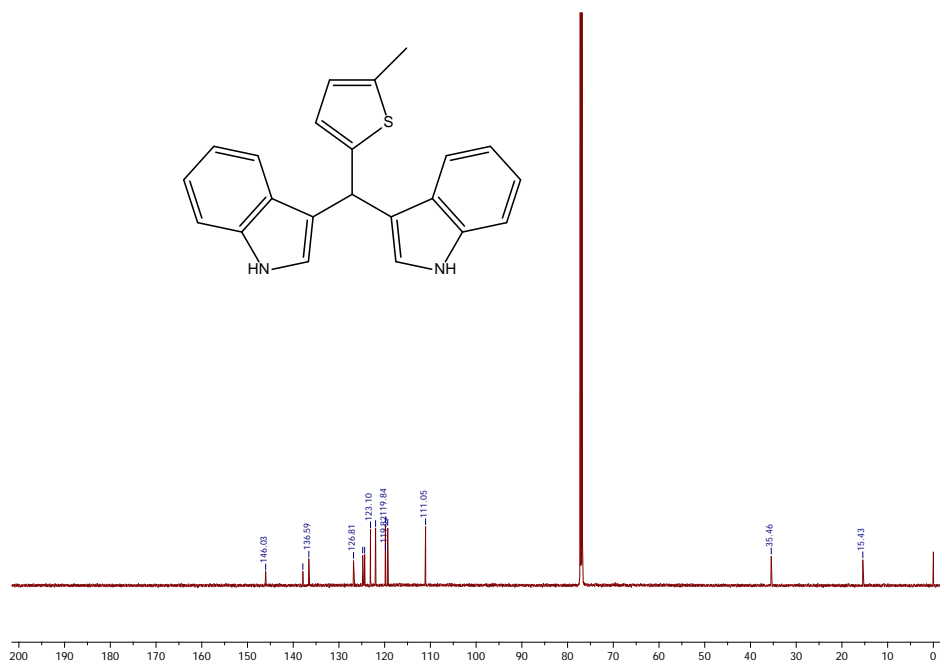
Na slikama 4.-8. prikazani su ^{13}C NMR spektri spojeva **1-4**, koji odgovaraju broju prisutnih ugljikovih atoma.



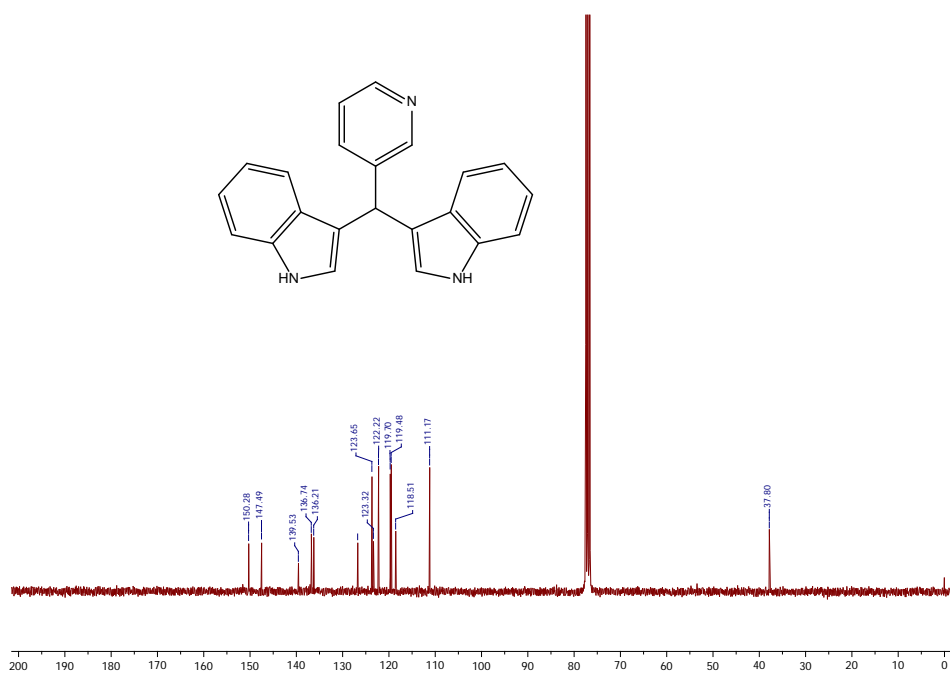
Slika 5. ^{13}C NMR (CD₃OD, 150 MHz) spektar spoja 1



Slika 6. ^{13}C NMR (CD₃OD, 150 MHz) spektar spoja 2

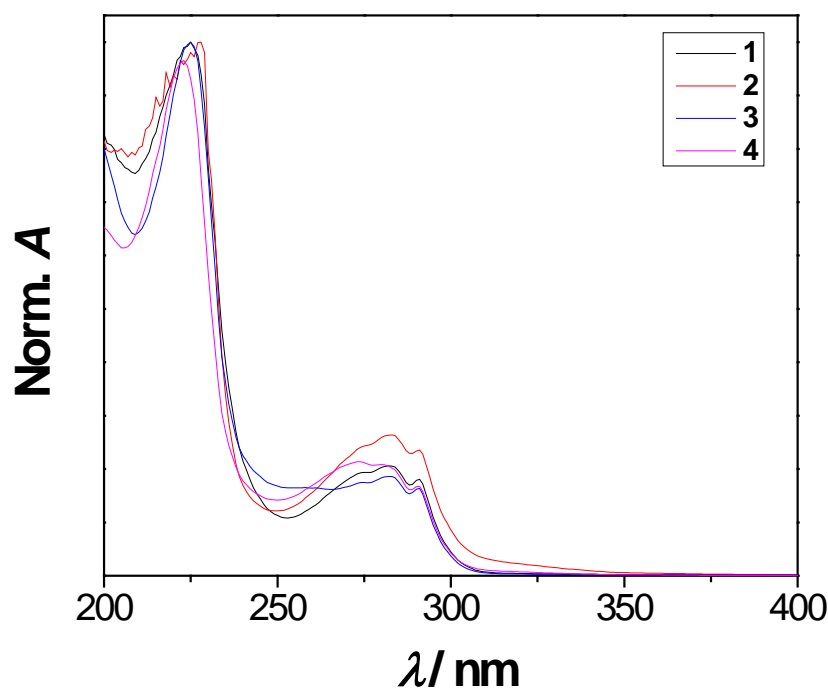


Slika 7. ^{13}C NMR (CD_3OD , 150 MHz) spektar spoja 3



Slika 8. ^{13}C NMR (CD_3OD , 150 MHz) spektar spoja 4

Na Slici 9. prikazani su normalizirani kvalitativni UV/VIS spektri sintetiziranih spojeva 1-4, pri čemu nije primijećen značajan utjecaj supstituenata na pomake maksimuma apsorbancije.



Slika 9. UV/VIS spektar sintetiziranih spojeva 1-4

3.3. Antimikrobna aktivnost

Antimikrobna aktivnost odnosi se na sposobnost tvari da inhibira rast ili uništi mikroorganizme poput bakterija, virusa, gljivica i parazita. Ova aktivnost je ključna u medicini, prehrambenoj industriji i mnogim drugim područjima.

Indol i njegovi derivati pokazali su širok raspon bioloških svojstava između kojih je i antimikrobna aktivnost, što je dalo poticaj za daljnje istraživanje.

3.3.1. Ispitivanje antimikrobne aktivnosti metodom difuzije na pločici

Sintetizirani indolni derivati **1**, **2**, **3** i **4** testirani su *in vitro* na antimikrobnu aktivnost protiv mikrobnih vrsta *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* i *Aspergillus niger*, koristeći metodu difuzije na pločici.

Disk difuzija je konvencionalna fenotipska metoda za testiranje antimikrobne osjetljivosti, jednostavna i ekonomična. Daje pouzdane kvalitativne rezultate za usmjeravanje antimikrobne terapije kod brojnih vrsta infekcija što je čini vrlo korištenom metodom.

Metoda se temelji na difuziji unaprijed definirane količine određenog antimikrobnog sredstva sadržanog u papirnatom disku ili tableti, koja se nanosi na površinu agara ploče prethodno

inokulirane mikroorganizmom. Kako antibiotik difundira, stvara gradijent koncentracije, što dovodi do stvaranja zona inhibicije, odnosno ako antibiotik zaustavi rast bakterija, postojat će područje oko diska gdje bakterije nisu dovoljno narasle da bi bile vidljive (zona inhibicije). Što je promjer zone inhibicije veći, to je mikroorganizam osjetljiviji na antibiotik i obrnuto.^[29]

Rezultati aktivnosti izraženi su kao promjer (mm) zona inhibicije, kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Rezultati antimikrobne aktivnosti sintetiziranih spojeva **1-4** na pojedinim mikroorganizmima

MIKROORGANIZAM	spoj 1 (7)	spoj 2 (5)	spoj 3 (6)	spoj 4 (4)
<i>Aspergillus niger</i>	14±0,6	14±0,9	-	-
<i>Bacillus subtilis</i>	15±0,6	17±0,6	14±0,3	18±0,1
<i>Candida albicans</i>	15±0,5	21±0,5	16±0,6	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-

Rezultati u Tablici 2. prikazuju koliko su određeni mikroorganizmi osjetljivi na sintetizirane spojeve. Svi su spojevi pokazali potencijalnu antimikrobnu učinkovitost. Međutim, niti jedan od sintetiziranih spojeva nije pokazao značajno antimikrobno djelovanje protiv Gram-negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa*.

Sintetizirani spoj **1** pokazuje učinkovitost protiv mikrobnih specija *Aspergillus niger* i *Candida albicans* sa zonama inhibicije promjera 14±06 i 15±05 mm te protiv Gram-pozitivne bakterije *Bacillus subtilis* sa zonom inhibicije promjera 15±06 mm.

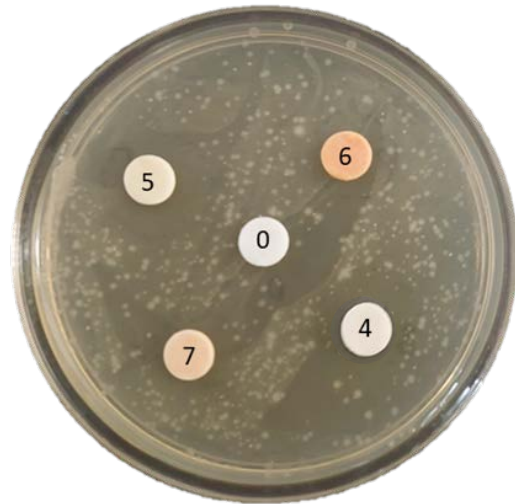
Spoj **2** također pokazuje potencijalnu učinkovitost protiv mikrobnih specija *Aspergillus niger* i *Candida albicans*. Protiv Gram-pozitivne bakterije *Bacillus subtilis* pokazuje najveću učinkovitost u odnosu na ostale spojeve (zona inhibicije promjera 21±06 mm).

Istraživanja na spoju **3** nisu pokazala značajnu aktivnost protiv *Aspergillus niger*, ali je zato pokazao učinkovito djelovanje protiv Gram-pozitivne bakterije *Bacillus subtilis* te mikrobnu speciju *Candida albicans*. Za razliku od ostalih spojeva, spoj **4** pokazao je aktivnost protiv samo jednog mikroorganizma – *Bacillus subtilis*, te je protiv njega pokazao najveću učinkovitost (zona inhibicije 18±01 mm).

Bacillus subtilis



Candida albicans



Aspergillus niger



Pseudomonas aeruginosa



Slika 10. Izgled diska po završetku antimikrobnog ispitivanja spojeva 1-4 za pojedine mikrobne specije

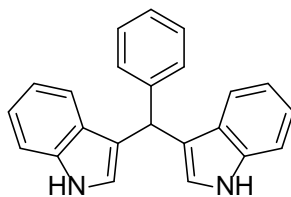
4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom i na pločama presvučenim tankim slojem silika-gela. Za identifikaciju sintetiziranih spojeva koristila se nuklearna magnetska rezonancija (^1H NMR i ^{13}C NMR). ^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za ^1H jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za ^{13}C jezgre. Svi NMR spektri snimani su u CDCl_3 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu.

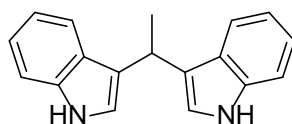
4.2. Sinteza spojeva 1-4

Sinteza je provedena reakcijom indola (469 mg; 4 mmol) i odgovarajućeg aldehida (benzaldehyd, acetaldehyd, 3-piridinkarbaldehyd, 5-metiltiofen-2-karbaldehyd) (2 mmol) u acetonitrilu (6 mL) uz dodatak bakrova (II) nitrata $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (48 mg; 0,02 mmol) kao katalizatora, uz miješanje na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi 1,5 sat (**1** i **2**) ili 16 sati (**3** i **4**). Reakcijska smjesa ekstrahirana je s dietil-eterom tri puta, a zatim se organski dio prenese u Erlenmeyerovu tikvicu i suši iznad bezvodnog magnezijevog sulfatu MgSO_4 . Nakon sušenja, smjesa se filtrira kroz filter papir u okruglu tikvicu te se zatim uparava pomoću rotacionog isparivača. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela uz petroleter i diklorometan (9:1) kao eluens, kako bi se dobili čisti spojevi **1-4** kao crvene krutine.



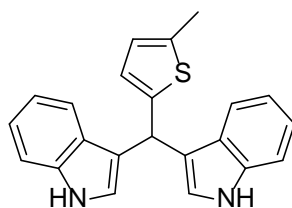
1

3,3'-(fenilmetilen)bis(1H-indol) (1): 268 mg (42%); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 7.92 (s, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 8H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.67 (m, 2H), 5.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 144.0, 136.7 (2C), 128.7(2C), 128.2(2C), 127.1(2C), 126.1, 123.6 (2C), 121.9(2C), 119.9 (2C), 119.8 (2C), 119.2 (2C), 111.0 (2C), 40.2.



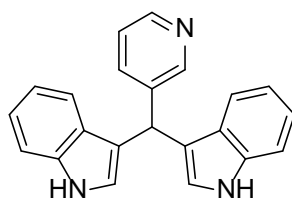
2

3,3'-(etan-1,1-diil)bis(1H-indol) (2): 294 mg (57%); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7.85 (s, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.06 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 6.93 – 6.90 (m, 2H), 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm: 136.6 (2C), 126.9 (2C), 121.8 (2C), 121.7 (2C), 121.2 (2C), 119.7 (2C), 119.0 (2C), 111.0 (2C), 28.2, 21.7.



3

3,3'-((5-metiltiofen-2-il)metilen)bis(1H-indol) (3): 377 mg (55%); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7.94 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.03 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56 – 6.52 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm: 146.0, 137.9, 136.6, 126.8, 124.8, 124.4, 123.1 (2C), 122.0 (2C), 119.8 (2C), 119.8, 119.3 (2C), 111.1 (2C), 35.5, 15.4.



4

3,3'-(piridin-3-ilmetilen)bis(1H-indol) (4): 76 mg (12%); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 8.67 – 8.66 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.60 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 6.67 – 6.66 (m, 2H), 5.92 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm: 150.3, 147.45, 139.5, 136.7, 136.2, 126.7, 123.7 (2C), 123.3, 122.2 (2C), 119.7 (2C), 119.5 (2C), 118.5, 111.2 (2C), 37.8.

5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog rada sintetizirani su i spektroskopski okarakterizirani novi derivati indola te je ispitana njihova biološka aktivnost na sljedećim mikrobnim specijama: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* i *Aspergillus niger*; koristeći metodu difuzije na pločici.

Sintetizirani spojevi pripremljeni su reakcijom indola s različitim reagensima uz uporabu bakrova (II) nitrata kao katalizatora, a produkti su izolirani uz pomoć kolonske kromatografije. Svi spojevi pokazali su potencijalnu antimikrobnu aktivnost.

6. LITERATURA

- [1] Kumar, P., Ahmad, I., Singh, S., Pratama, M. R. F., Mishra, A. K., Recent advancements on biological activity of indole and their derivatives: A review (2022), TJPS 46 (3) 233-250
- [2] R.J.Sundberg, The Chemistry of Indoles, Academic Press, New York, 1970.
- [3] Synthesis and Chemistry of Indole, dr.Divya Kushwaha
- [4] <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2013/sc/c2sc21185h> (pristup 20.8.2024.)
- [5] <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2021/ra/d1ra05972f> (pristup 25.8.2024.)
- [6] Yadav, BP., Ahmad, I., Thakur, M., Synthesis of some novel indole derivatives as potential antibacterial, antifungal and antimalarial agents. IOSR J-PHR 6 (2016) 27-33
- [7] Schuck, D.C., Jordao, A.K., Nakabashi, M., Cunha, A.C., Ferreira, V.F., Garcia, C.R., Synthetic indole and melatonin derivatives exhibit antimalarial activity on the cell cycle of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Eur. J. Med. Chem., 78 (2014) 375-382.
- [8] Singh, S.K., Singh, S., A brief history of quinoline as antimalarial agents. Int. J. Pharm. Sci. Rev.. Res., 25 (2014) 295-302.
- [9] Teguh, S.C., Klonis, N., Duffy, S., Lucantoni, L., Avery, V.M., Hutton, C.A., et al. Novel conjugated quinoline-indoles compromise plasmodium falciparum mitochondrial function and show promising antimalarial activity. J. Med. Chem., 56 (2013) 6200-6215.
- [10] Bharate, S.B., Yadav, R.R., Khan, S.I., Tekwani, B.L., Jacob, M.R., Khan, I.A., et al. Meridianin and its analogs as antimalarial agents. Med. Chem. Commun., 4 (2013) 1042-1048.
- [11] Santos, S.A., Lukens, A.K., Coelho, L., Nogueira, F., Dyann, F., Wirth, Mazitschek, R., et al. Exploring the 3-piperidin-4-yl-1H-indole scaffold as a novel antimalarial chemotype, Eur. J. Med. Chem. 102 (2015) 320-333
- [12] Scuotto, M., Abdelnabi, R., Collarile, S., Schiraldi, C., Delang, L., Massa, A., et al. Discovery of novel multi-target indole-based derivatives as potent and selective inhibitors of chikungunya virus replication, Bioorg. Med. Chem., 25 (2016) 327-337.
- [13] Chen, L., Liu, Y., Song, H., Liu, Y., Wang, L., Wang, Q., Expanding indole diversity: Direct 1-step synthesis of 1,2-fused indoles and spiroindolines from 2-halo anilines for fast

SAR antiviral elucidation against tobacco mosaic virus (TMV), *Mol. Divers.*, 21 (2017) 61-68.

[14] Musella, S., di Sarno, V., Ciaglia, T., Sala, M., Spensiero, A., Scala, M.C., et al. Identification of an indole-based derivative as potent and selective Varicella-zostervirus (VZV) inhibitor, *Eur. J. Med. Chem.*, 124 (2016) 773-781.

[15] <https://www.enciklopedija.hr/clanak/hiv-bolest> (pristup 25.7.2024.)

[16] Ashok, C.L., Chander, S., Zheng, Y.T., Murugesan, S., Design, synthesis, and biological evaluation of 1-(thiophen-2-yl)-9H-pyrido [3,4-b] indole derivatives as anti-HIV agents, *Chem. Biol. Drug. Des.*, 85 (2015) 722-728.

[17] Jiang, H.X., Zhuang, D.M., Huang, X.X., Cao, J.Y., Zhang, C.B., Jiang, B., Design, synthesis, and biological evaluation of novel trifluoromethyl indoles as potent HIV-1 NNRTIs with an improved drug resistance profile, *Org. Biomol. Chem.*, 12 (2014) 3446-3458.

[18] Ferro, S., Morreale, L.S., Christ, F., Debyser, Z., Gitto, R., Chimirri, A., Synthesis and biological evaluation of novel antiviral agents as protein-protein interaction inhibitors, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 29 (2014) 237-242.

[19] Zhang, M.Z., Chen, Q., Xie, C.H., Mulholland, N., Turner, S., Irwin, D., et al., Synthesis and antifungal activity of novel streptochlorin analogues, *Eur. J. Med. Chem.*, 92 (2015) 776-783.

[20] Jia, C.Y., Xu, L.Y., Yu, X., Ding, Y.B., Jin, B., Zhang, M.Z., et al., An efficient synthesis and antifungal evaluation of natural product streptochlorin and its analogues, *Fitoterapia*, 125 (2018) 106-110.

[21] Mishra, S., Kaur, M., Singh, P., Rational modification of a lead molecule: Improving the antifungal activity of indole triazoleamino acid conjugates, *Eur. J. Med. Chem.*, 155 (2018) 658-669.

[22] Xu, H., Fan, L., Synthesis and antifungal activities of novel indole [1,2-c]-1,2,4-benzotriazine derivatives against phytopathogenic fungi in vitro, *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (2011) 364-369.

[23] Mukthung, C., Chancharunee, S., Kielar, F., Pongcharoen, S., Wichai, U., Capsaicin derivatives containing indole and nitroindole for improved anti-inflammatory activity, *Naresuan Univ. J. Sci. Technol.*, 26 (2018) 157-169.

- [24] Shaker, A.M., Abdelall, E.K., Abdellatif, K.R., AbdelRahman, H.M., Design, synthesis, and biological evaluation of 2-(4-(methylsulfonyl) phenyl) indole derivatives with promising COX-2 inhibitory activity, *J. Appl. Pharma. Sci.*, 8 (2018) 1-8.
- [25] Kerzare, D.R., Menghani, S.S., Khedekar, P.B., Synthesis, characterization, antidepressant activity and docking studies of some novel indole bearing azetidinone derivatives, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, 52 (2018) 110-120.
- [26] Patil, P.O., Bari, S.B., Synthesis, characterization and screening for antidepressant and anticonvulsant activity of 4, 5-dihydropyrazole bearing indole derivatives, *Arab. J. Chem.*, 59 (2013) 588-595.
- [27] Gurer-Orhan, H., Karaaslan, C., Ozcan, S., Firuzi, O., Tavakkoli, M., Saso, L., et al., Novel indole-based melatonin analogues: Evaluation of antioxidant activity and protective effect against amyloid β -induced damage, *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (2016) 1658-64.
- [28] Silveira, C.C., Mendes, S.R., Soares, J.R., Victoria, F.N., Martinez, D.M., Savegnago, L., Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles, *Tetrahedron Lett*, 54 (2013) 4926-4929.
- [29] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2529993X22003008> (pristup 25.8.2024.)
- [30] <https://www.enciklopedija.hr/clanak/antidijabetici#:~:text=antidijabetici%20%28anti-%20%2B%20dijabetes%29%20%28hipoglikemici%29%2C%20lijekovi%20koji%20u,odgovoran%20za%20iskori%C5%A1tavanje%20i%20reguliranje%20%C5%A1e%C4%87era%20u%20organizmu> (pristup 25.8.2024.)
- [31] Nasreen, A., Varala, R., Adapa, S., R., Copper nitrate trihydrate catalyzed efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in Acetonitrile at Room Temperature, *J. Heterocyclic Chem.*, 983 (2007) 983-987