

# Sinteza, karakterizacija i biološka ispitivanja novih indenskih sustava

---

Kordej, Katarina

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:149:399539>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Kordej

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2024.

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

Kandidatkinja **Katarina Kordej** \_\_\_\_\_

Predala je izraden završni rad dana: 13. 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

izv. prof. dr. sc. Jozefina Katić, 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: 18. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Kordej

**SINTEZA, KARAKTERIZACIJA I BIOLOŠKA ISPITIVANJA NOVIH INDENSKIH  
SUSTAVA**

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, mentorstvu, stručnom vodstvu, prenesenom znanju, povjerenju i savjetima tijekom izrade ovog rada. Također, zahvaljujem se mag. appl. chem. Vilmi Lovrinčević na velikoj pomoći, savjetima, strpljivosti i prijateljskom odnosu prilikom provođenja eksperimentalnog dijela u laboratoriju.*

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

## SAŽETAK:

Glavni cilj ovog rada je sintetizirati i okarakterizirati nove derivate indena te ispitati njihovu biološku aktivnost na nekoliko mikrobnih specija. Sintetski put derivata odvijao se u dva koraka. U prvom koraku dobiveni su derivati **1-3** koji reakcijom redukcije daju konačne produkte **4-6**. Produkti su izolirani uz pomoć kolonske kromatografije te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani. Svim sintetiziranim spojevima ispitana je antimikrobna aktivnost na specije *Bacillus subtilis* 3020, *Pseudomonas aeruginosa* 3011, *Candida lipolytica* 59 i *Aspergillus niger* 405.

Ključne riječi: inden, heterocikli, redukcija, antimikrobna aktivnost.

## **ABSTRACT:**

The main objective of this study is to synthesize and characterize new indene derivatives and to test their biological activity on certain microbes. The synthetic pathway of the derivative took place in two steps. In the first step, derivatives **1-3** were obtained, to give the final products **4-6** through the reduction reaction. The products are isolated by column chromatography and spectroscopically characterized. All synthesized compounds were tested for antimicrobial activity against the species *Bacillus subtilis* 3020, *Pseudomonas aeruginosa* 3011, *Candida lipolytica* 59 and *Aspergillus niger* 405.

Keywords: indene, heterocycles, reduction, antimicrobial activity.

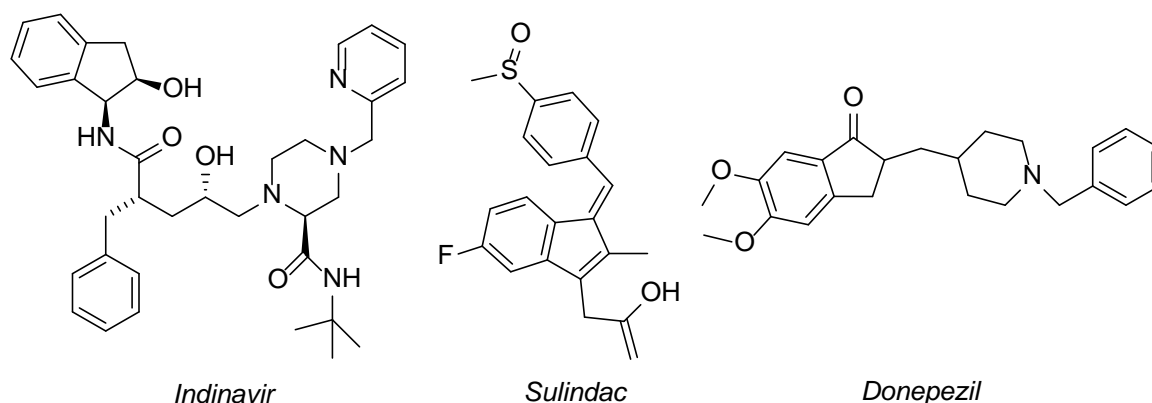
## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1.Struktura indana i indena.....	2
2.2.Sinteza indenskog prstena.....	3
2.2.1. Simetrična sinteza.....	3
2.2.2. Asimetrična sinteza.....	13
2.3.Biološka aktivnost derivata indana i indena.....	18
2.3.1. Antikancerogena aktivnost.....	18
2.3.2. Protuupalna aktivnost.....	19
2.3.3. Neuroprotektivna aktivnost.....	20
3. REZULTATI I RASPRAVA.....	22
3.1. Uvod.....	22
3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija spojeva 1-3.....	22
3.3. Sinteza i spektroskopska karakterizacija spojeva 4-6.....	24
3.4. Antimikrobno djelovanje.....	29
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	32
4.1.Opće napomene.....	32
4.2. Sinteza indenskih derivata 1-3.....	32
4.3. Sinteza indenskih derivata 4-6.....	33
5. ZAKLJUČAK .....	35
6. LITERATURA.....	36



## 1. UVOD

Indeni su organski spojevi koji zauzimaju istaknuto mjesto u organskoj sintezi, a posebno u razvoju farmaceutskih proizvoda i materijala. Njihova svestranost omogućuje kompleksne sinteze, koje dovode do širokog spektra derivata s različitim biološkim aktivnostima. [1] Indanski i indenski derivati predstavljaju atraktivan biološki profil za razvoj novih terapijskih molekula. Istraživanja usmjerena prema kliničkim lijekovima i njihovom razvoju te također i poznavanje ključnih spojeva za terapijski brz razvoj izazvalo je bioaktivni profil derivata. [2] Derivati indana služe kao korisni spojevi za razvoj učinkovitih lijekova, kao što su na primjer *Indinavir*, *Sulindac* i *Donepezil* (Slika 1.), dok farmakofori temeljeni na indanskom ostatku kao što su aminoindani i indandioni doprinose razvoju neuroleptika i neuroprotektivnih molekula. Indan i njegovi derivati imaju značajnu ulogu u različitim biološkim aktivnostima te za razvoj antikancerogenih, protuupalnih, antimikrobnih i neuroprotektivnih sredstva. [3]

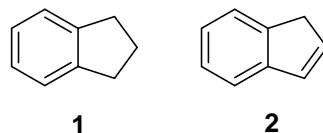


*Slika 1. Neki primjeri farmaceutskih spojeva na bazi indana*

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Struktura indana i indena

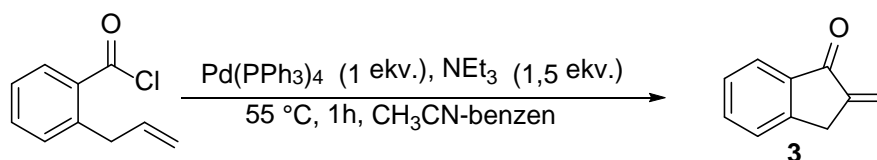
Indani ( $C_9H_{10}$ ) **1** i indeni ( $C_9H_8O$ ) **2** (Slika 2.) su biciklički organski spojevi jedinstvene strukture. Sastoje se od šesteročlanog i peteročlanog prstena. Dok je peteročlani prsten indana zasićen, odnosno svi ugljikovi atomi sadrže maksimalan broj atoma vodika, peteročlani prsten indena sadrži jednu dvostruku vezu, što ga čini nezasićenim i ugljikovi atomi ne sadrže maksimalan broj atoma vodika. [3] Nezasićenost u peteročlanom prstenu indena donosi posebnu reaktivnost i svojstva, dok šesteročlani prsten donosi aromatičnost u oba spoja. [1] Njihove strukture vrlo su stabilne i omogućuju stvaranje raznovrsnih spojeva koji se zbog različitosti u svojstvima protežu kroz razna područja znanosti. Mnogi od sekundarnih metabolita imaju jezgrene strukture indana i njegovih derivata indena, indenola i indanona. Funkcionalne skupine koje uglavnom sadrže keton ili alkohol određuju klasu indana i njihovu biološku aktivnost. Strukturno kruti indanski derivati zamijenjeni fleksibilnim dodatcima poboljšavaju molekularne interakcije s enzimima i peptidima čime se omogućuje uvjerljivo upravljanje enzima za postizanje farmakološkog učinka. [3]



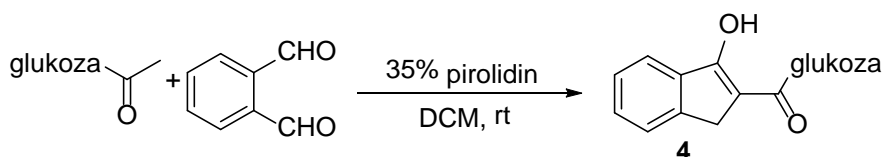
*Slika 2. Strukture indana i indena*

## 2.2. Sinteza indenskog prstena

Pregled reakcija u organskoj sintezi temeljenih na karbonilnom spajanju aromatskih halogenida i srodnih spojeva koji su katalizirani Pd-om **3** (Shema 1.). [4] Mnogi pregledi fokusiraju se na primjenu ninhidrina (2,2-dihidroksi-1,3-indanon) u raznim organskim i heterocikličkim sintezama spojeva. Sinteza derivata C-glikozida **4** (Shema 2.) na bazi indana pokazao je različitu biološku primjenu. [5] Sinteza indana i njegovih derivata uglavnom se odvija putem procesa ciklizacije, uključujući reakcije ciklizacije tipa Friedel-Crafts, Michael i Heck, koje dovode do dobivanja derivata indana u dobrim prinosima. Širenje i stezanje prstena u prisutnosti odgovarajućih reagensa rezultira sintezom derivata indana. [3]



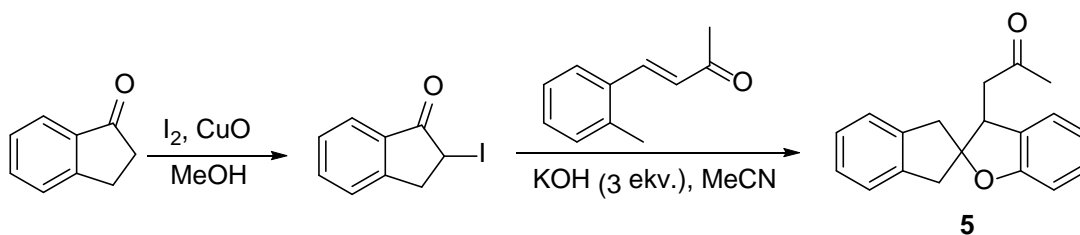
Shema 1. Pd-katalizirana karbonilna sinteza indanona



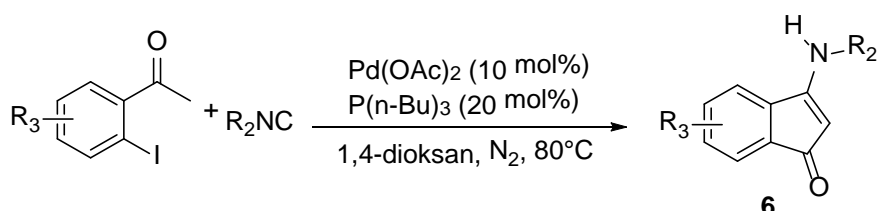
Shema 2. Sinteza derivata C-glikozida na osnovi indanskih jedinica

### 2.2.1. Simetrična sinteza

Stoljećima su derivati indana poznati po svojoj različitoj upotrebi te velik broj spojeva imaju mogućnost supstituiranja. [6] Mnogi suvremeni sintetski reagensi i metalni katalizatori također se koriste za njihove sinteze. [7] Primjerice, spiro[benzofuran-2,2-naftalen]-1-on **5** (Shema 3.), sintetiziran putem trokomponentne reakcije u dva koraka uz korištenje 1-indanona i 2-hidroksifenil, funkcionalizira nezasićene ketone i jod kako bi se dobio proizvod u prinosima do 91% u omjeru 97:3. [8] 3-aminoindenoni **6** (Shema 4.) dobiveni su u prinosu od 29-72% s *o*-jodoacetofenomom i izocijanidom pod uvjetima reakcije katalizirane s Pd. [9]

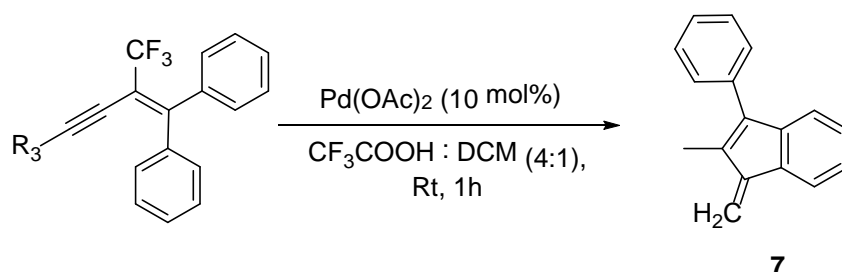


**Shema 3. Sinteza spiro[benzofuran-2,2-naftalen]-1-ona**

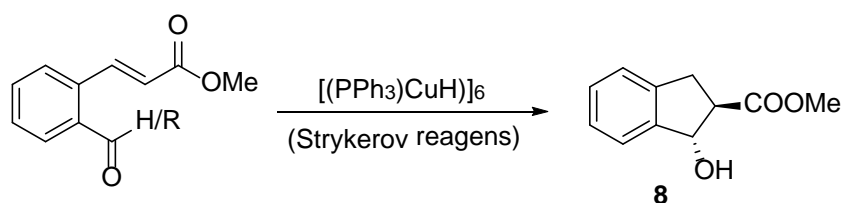


**Shema 4. Sinteza 3-aminoindenona**

Reakcijom karbociklizacije supstituiranog 3-en-1-in-1-il-dibenzena uz prisutnost 10 mol% Pd(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> u CF<sub>3</sub>COOH:DCM (4:1) dobivena je smjesa derivata 2-trifluormetil-1-metilen-3-fenilinden **7** (Shema 5.) u dobrom prinosu na sobnoj temperaturi. [10] Derivat 1-indanona i 1-indanola **8** (Shema 6.) pripravljen je kao glavni diastereomer iz kiselinskih derivata pomoću Strykerovog reagensa. [11]



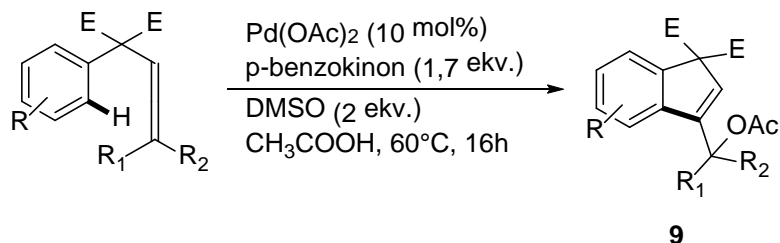
**Shema 5. Sinteza 2-trifluormetil-1-metilen-3-fenilindena**



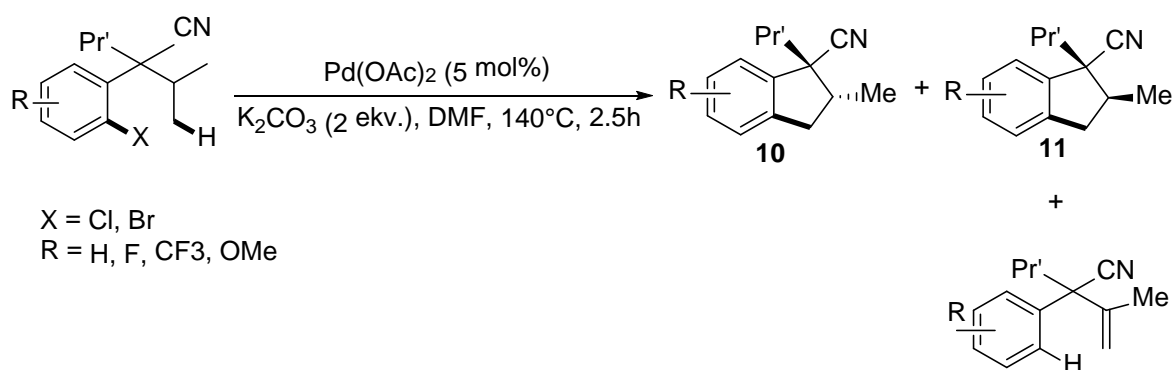
**Shema 6. Sinteza derivata 1-indanona i 1-indanola**

Tandem oksidativne acetoksilacije i karbociklizacije arilalena (R=H, 2-Me, fenantren-9-il, itd.; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me; R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=Et; R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>=cikloheksil) za dobivanje indena **9** upotrebom

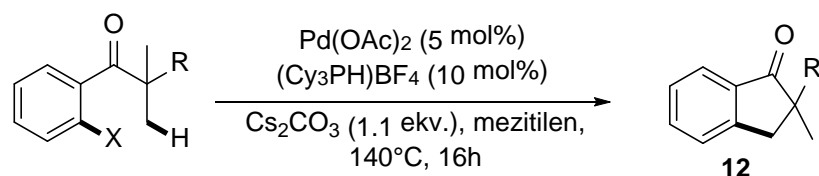
$\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2$  i p-benzokinona (Shema 7.). [12] Intramolekularna  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  arilacija hetero/aril klorida katalizirana Pd-om daje diastereoselektivne indane **10** i **11** i 1-indanone **12** (Shema 8.). Ukoliko je nekoliko  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  veza prisutno u supstratu, arilacija se odvija regioselektivno na primarnoj C-H vezi u usporedbi sa sekundarnim ili tercijarnim pozicijama. [13]



Shema 7. Sinteza indena katalizirana Pd-om



X = Cl, Br  
R = H, F, CF<sub>3</sub>, OMe

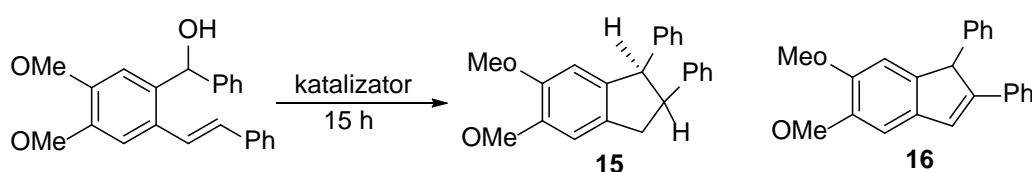
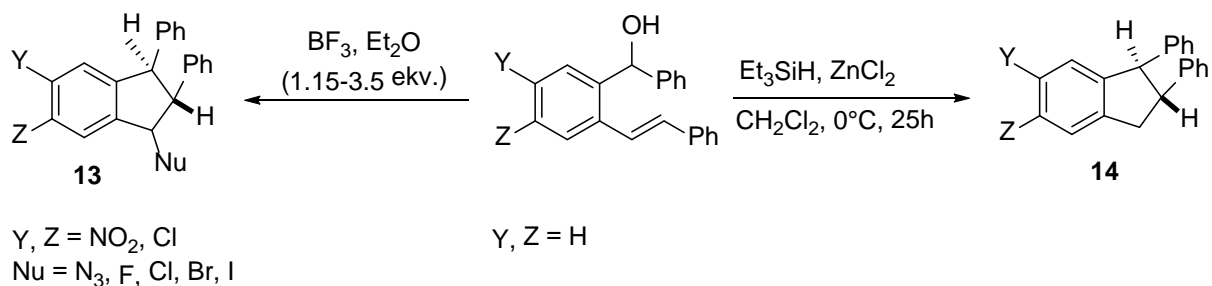


X = Cl, Br  
R = Me, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, F, CH<sub>2</sub>Ph

Shema 8. Intramolekulske sinteze indana i indanona katalizirane Pd-om

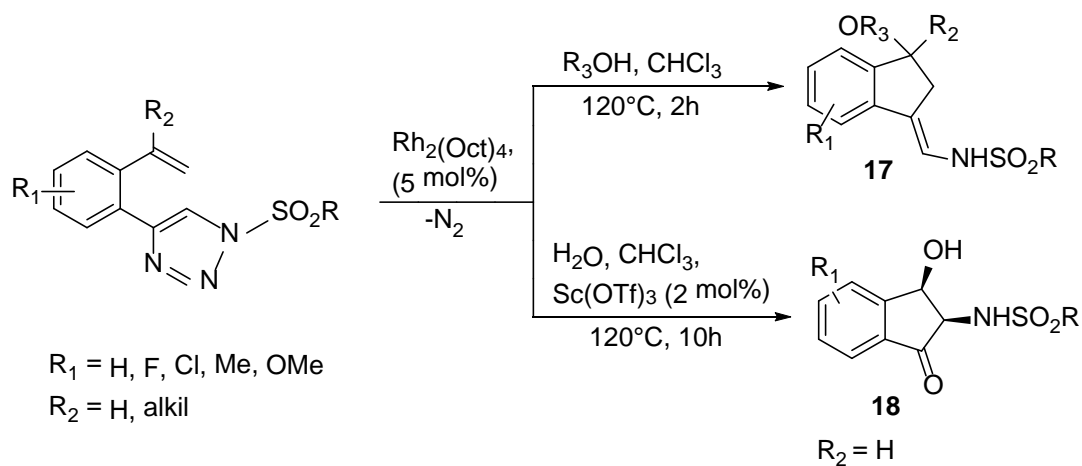
Preparativna sinteza funkcionaliziranih 2-arilindana **13-16** (Shema 9.) razvijena je zatvaranjem prstena stilbenil-metanola uz prisutnost Lewisove kiseline nakon čega slijedi nukleofilni prijenos s trialkilsililnih reagensa. Otapalo i nukleofil igraju važnu ulogu u određivanju vrsta proizvoda koji proizlaze ili iz nukleofilne adicije (indani) ili gubitka beta protona na karbokatione indanilnog tipa (indeni **16**). Skupine koje doniraju elektron na kondenziranom aromatskom prstenu (npr. Y i Z = OCH<sub>3</sub>) ili prisutnost skupine koja privlači

elektron (npr. skupina NO<sub>2</sub>) na aromatskom prstenu olakšava ciklizaciju. Nasuprot tome, prisutnost skupina koje doniraju elektron, (npr. skupina OCH<sub>3</sub>) na aromatski prsten, ometa reakciju. [14]



*Shema 9. Sinteza supstituiranih 2-arilindana i 2-arilindena*

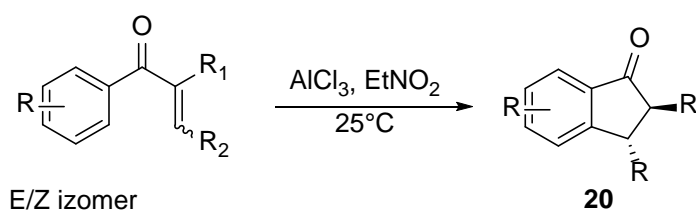
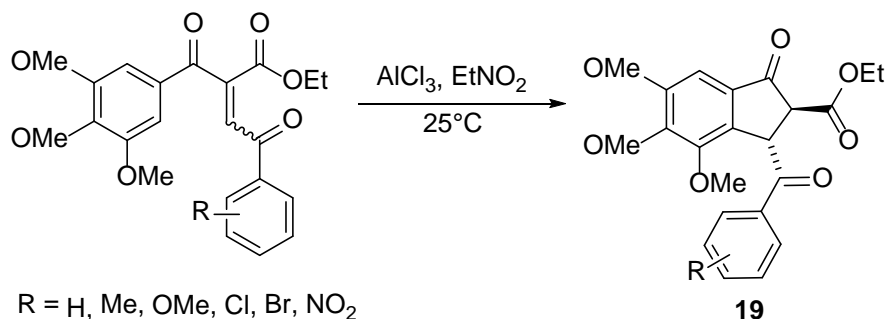
Tandemske reakcije katalizirane Rh (II) također su razvijene za sintezu indanona **17** i **18** (Shema 10.) u visoko dijastereoselektivnim i regioselektivnim 2-triazol-benzaldehidima i 2-triazol-alkilaril ketonima u otapalima vodi ili metanolu. [15]



*Shema 10. Sinteza derivata indanona*

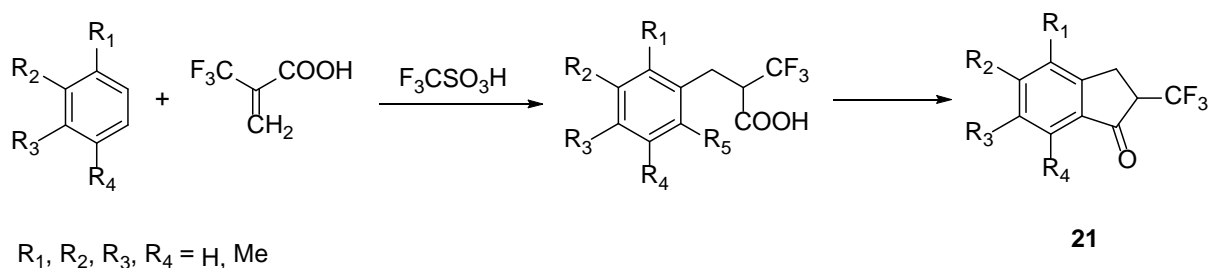
Ciklizacija Nazarovog tipa korištena je za sintezu polisupstituiranih 1-indanona **19** i **20** (Shema 11.) iz 1,4-endiona gdje je najviše učinkovit promotor AlCl<sub>3</sub> za reakciju u otapalu EtNO<sub>2</sub> pri uvjetima od 25 °C kako bi se dobio produkt u 96%-tnom prinosu. [16] Slično tome, 2-trifluormetilirani indanoni **21** (Shema 12.) sintetizirani su putem Friedel-Craftsovih

alkilacija ili Friedel-Craftsovih alkilacija i cikloacilacija arena i fenola s 2-(trifluormetil)akrilnom kiselinom u prisutnosti tri-fluormetan sulfonske kiseline (superkiseline) u dobrom iskorištenju. [17]



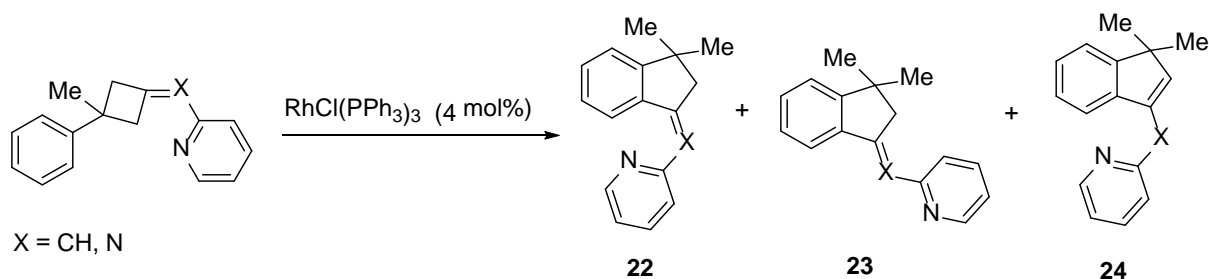
R = H, OMe  
R<sub>1</sub> = COOEt, SMe, SOMe, SO<sub>2</sub>Me, COCF<sub>3</sub>  
R<sub>3</sub> = Ph, COPh, COOEt

### Shema 11. Sinteza polisupstituiranih 1-indanona



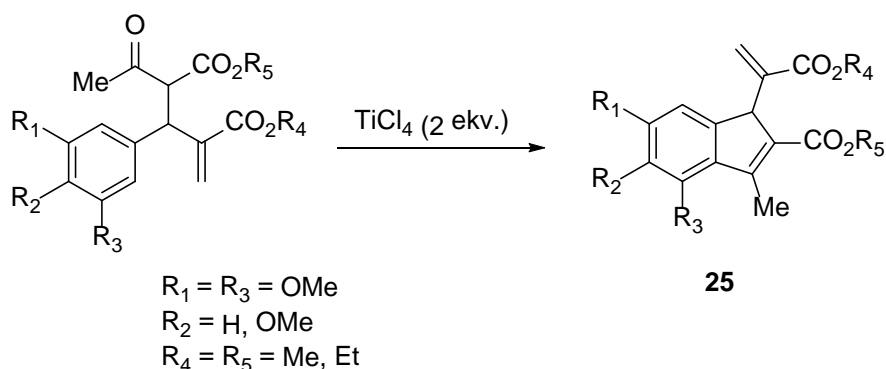
### Shema 12. Sinteza trifluorometiliranih indanona

Fenilciklobutan (X=2-piridinil metilen) na 150°C prolazi kroz širenje prstena u prisutnosti Wilkinsonovog katalizatora RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> s ciljem nastanka derivata indana. **22**. Uz to, kada se reakcija izvodi u mezitilenu na 170 °C tijekom 4 sata, dobivaju se drugačiji rezultati. Dobiva se indan s *E* stereokemijom **23** i inden **24** (Shema 13.) koji nastaje u prinosu od 96%. Međutim, arilciklobutanoni (X = N) podvrgnuti su stvaranju imina **23** i **24** s 2-aminopiridinima. Dolazi do širenja prstena i preraspodjele intermedijarnih imina, nakon čega slijedi hidroliza kako bi se dobili derivati indanona u prinosu 52-79% u *p*-ksilenu na 150 °C tijekom 23 sata. [18]



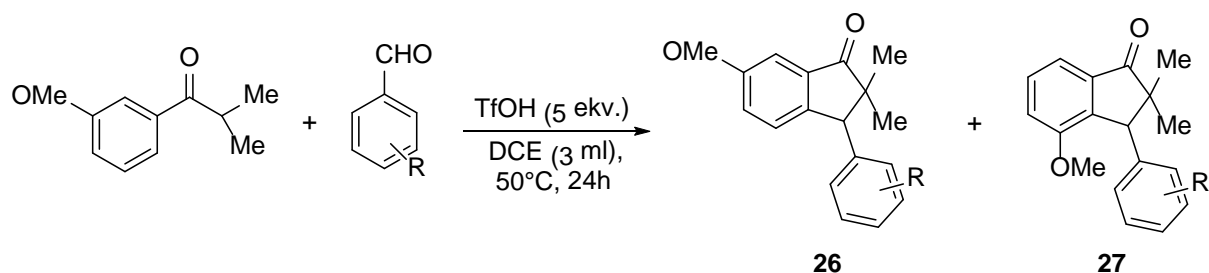
*Shema 13. RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> katalizator u sintezi indana*

Supstituirani indeni **25** (Shema 14.) dobiveni su u dva koraka s DABCO, praćenim reakcijom s alkil-3-oksobutanoatima u prisutnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i intramolekulskom Friedel-Craftsovom ciklizacijom nastalih keto-diestera s TiCl<sub>4</sub>. [19]



*Shema 14. Sinteza gusto supstituiranih indana*

Reakcijom koja je potaknuta superkiselinom, indanoni **26** i **27** (Shema 15.) omogućeni su stvaranjem dvostruke C-C veze između arilizopropil-ketona i benzaldehida na 50 °C. Pod istim uvjetima, acetofenoni i benzaldehidi daju proizvod kondenzacije aldola, kalkone. [20]



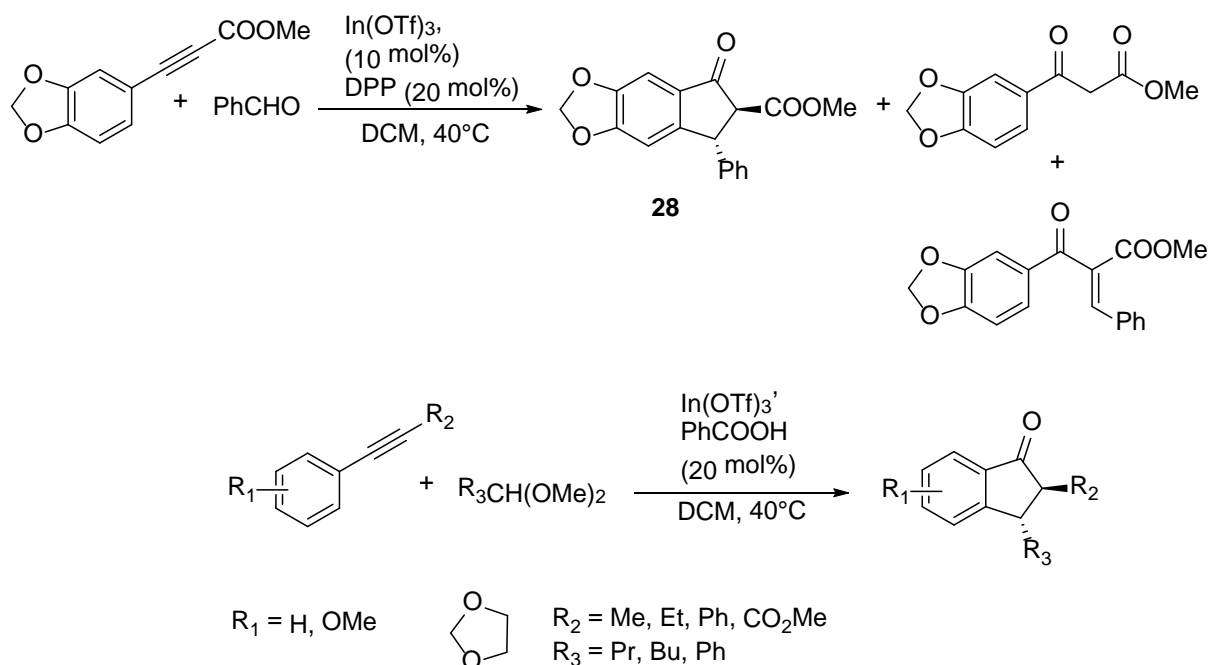
*Shema 15. Sinteza 1-indanona potaknuta superkiselinom*

Reakcija spajanja alkina i benzaldehida u prisutnosti In(OTf)<sub>3</sub> i DPP liganda daju 2,3-disupstituirane indanone **28** (Shema 16.) u slabom prinosu i dijastereoselektivnosti putem tandemske [2+2] cikloadicije i Nazarovih reakcija. Međutim, otkriveno je da kombinacija

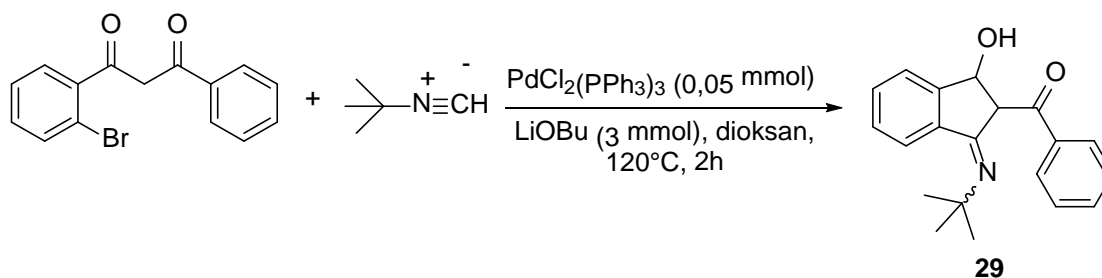


In(OTf)<sub>3</sub> i benzojeve kiseline potiče spajanje alkina i acetala stvarajući 2,3-disupstituirane indanone u dobrom prinosu i dijastereoselektivnosti pod istim uvjetima. [21]

Derivati indan-1,3-diona **29** (Shema 17.) sintetizirani su Pd(0)-kataliziranom reakcijom koja uključuje butilizocijanid. [22]

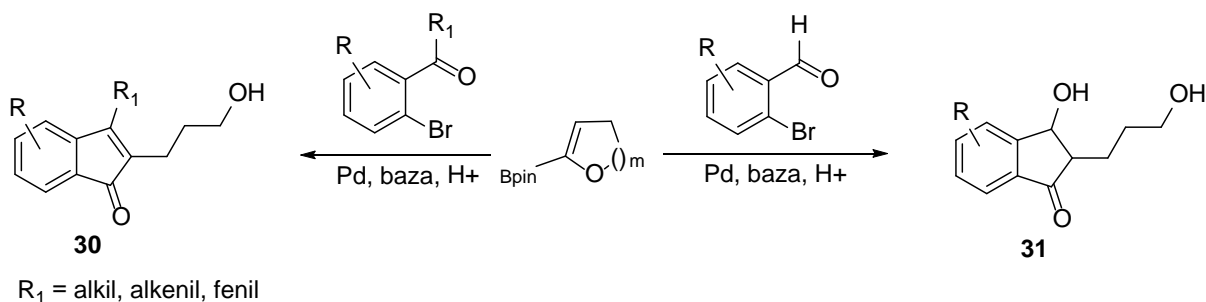


*Shema 16. [2+2] cikloadicija i Nazarova reakcija 1-indanona*



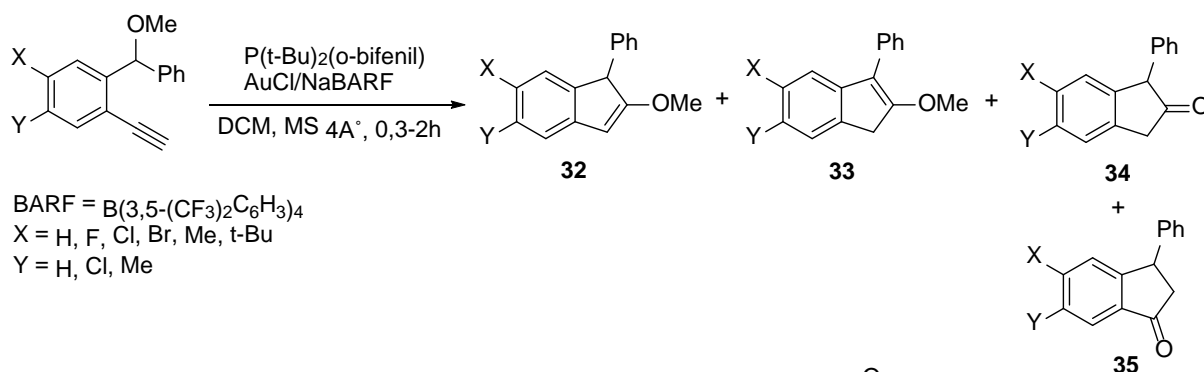
*Shema 17. Sinteza derivata indan-1,3-diona*

Indenoni **30** i indanoni **31** (Shema 18.) sintetizirani su unakrsnim spajanjem Suzuki-Miyauraovom reakcijom nakon čega slijedi kiselinsko katalizirana ciklizacija. [23]

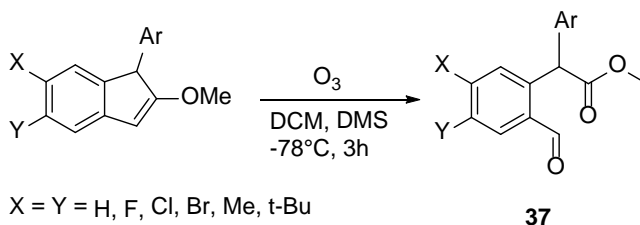
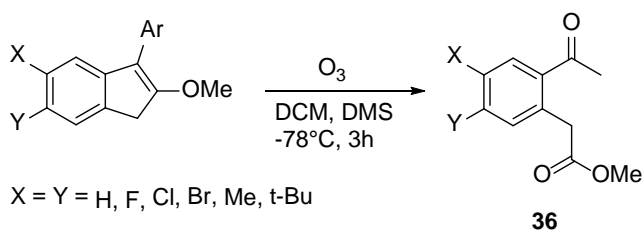


**Shema 18. Sinteza indenona i 3-hidroksiindenona**

U sintezi 1- i 3-supstituiranih 2-metoksiindenona karboalkoksilacijama 2-etinilbenzil etera, učinkovito se dobiva spoj **32** s  $P(t\text{-Bu})_2(o\text{-bifenil})\text{AuCl}/\text{NaBARF}$  u  $\text{DCM}/\text{MS4A}^\circ$ . Nakon toga nastaje spoj **33**, koji se proizvodi s  $P(t\text{-Bu})_2(o\text{-bifenil})\text{AuCl}/\text{AgNTf}_2$  u prethodno osušenom  $\text{DCM}$ . U manjoj količini dobiveni produkti **34** i **35** podvrgnuti su ozonolizi kako bi se dobila dva različita produkta **36** i **37** (Shema 19.). [24]



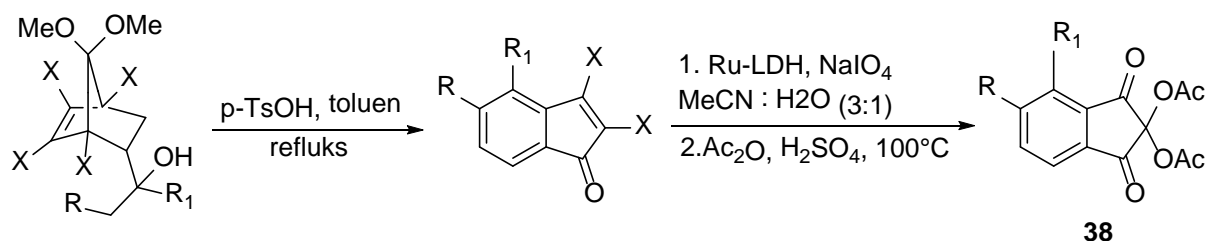
BARF =  $\text{B}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)_4$   
 $X = \text{H, F, Cl, Br, Me, t-Bu}$   
 $Y = \text{H, Cl, Me}$



**Shema 19. Sinteza 1-i 3-supstituiranih 2-indenil etera i njihova ozonoliza**

Kiselinom katalizirano pregrađivanje tetrahalo-7,7-dimetoksibiciklo[2.2.1] heptena je reakcija koja dovodi do formiranja supstituiranih indenona. Ova domino reakcija uključuje

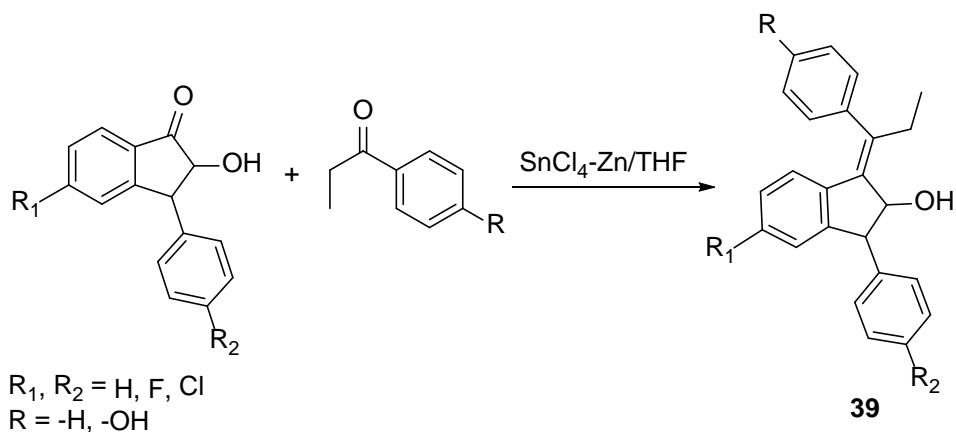
dehidrataciju, izomerizaciju olefina, hidrolizu ketalata i reakcije dehidrohalogenacije. Dobiveni susjedni dihaloolefinski dio indenona iskorišten je za transformaciju u ninhidrin **38** (Shema 20.) korištenjem Ru(III)-katalizirane oksidacije. [25]



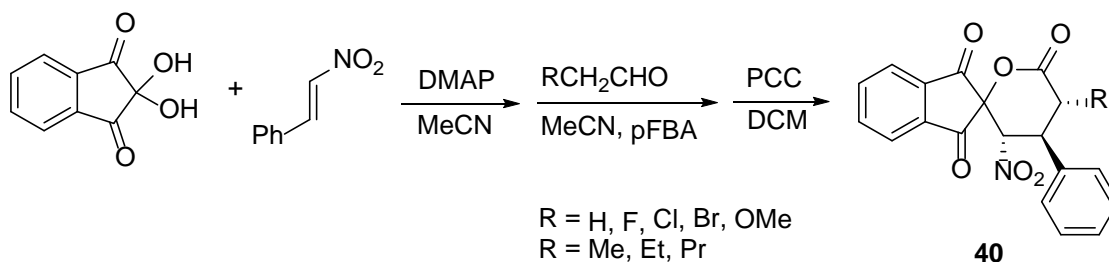
R = H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CH<sub>3</sub>  
 R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>  
 R, R<sub>1</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n=3  
 X = Br, Cl

*Shema 20. Sinteza indenona i derivata ninhidrina*

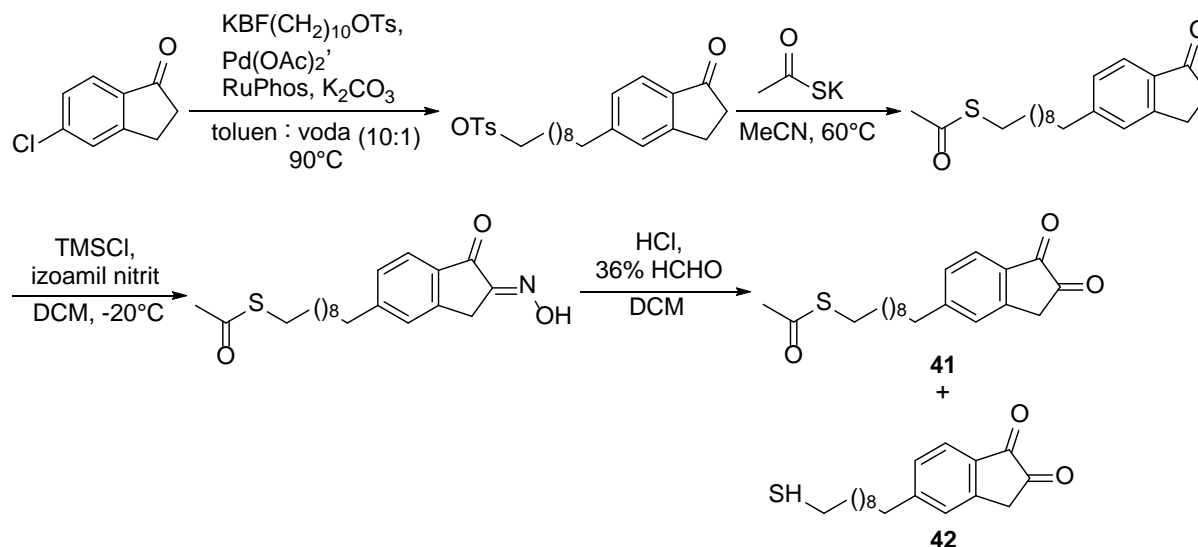
Učinkovitim reduktivnim unakrsnim spajanjem indanona **39** (Shema 21.) s SnCl<sub>4</sub>-Zn kompleksom u THF-u dobivaju se, indan-olefini u prinosu 55-86% na temperaturi refluksa. [26] Pod multikatalitičkom MBHeMichael asimetrični oksaspirociklički indanoni **40** (Shema 22.) dobivaju se iz ninhidrina, nitroolefina i aldehida, praćeni uzastopnom jodociklizacijom. [27] Derivati 1,2-indandiona **41** i **42** (Shema 23.) sintetizirani su od supstituiranih 1-indanona u nizu od četiri koraka za detekciju latentnih otisaka prstiju na papirnatim podlogama. [28]



*Shema 21. Redukcijsko unakrsno spajanje indanona*

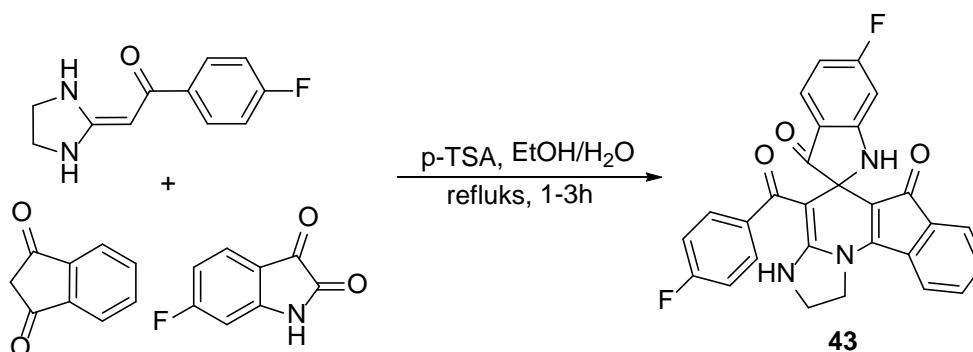


*Shema 22. Sinteza oksa-spirocikličkih indanona*



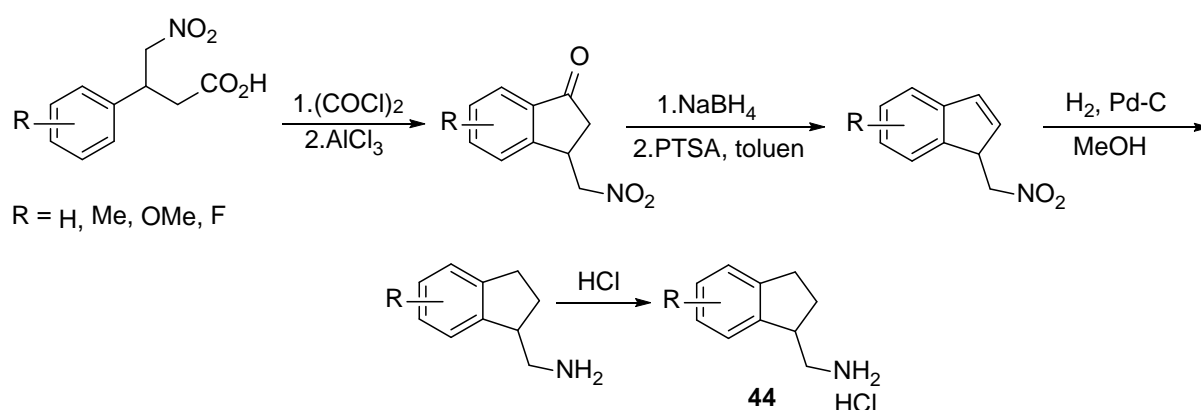
*Shema 23. Sinteza 1,2-indandiona*

Kondenzirani heterocikli inden-indol **43** (Shema 24.) dobivaju se trokomponentnom reakcijom heterocikličkih keten-aminala, 1H-inden-1,3(2H)-diona i dikarbonilnih spojeva u mediju etanol/voda katalizirani s p-TSA na refluku kako bi se dobio proizvod. [29]



*Shema 24. Sinteza spiro-indenona*

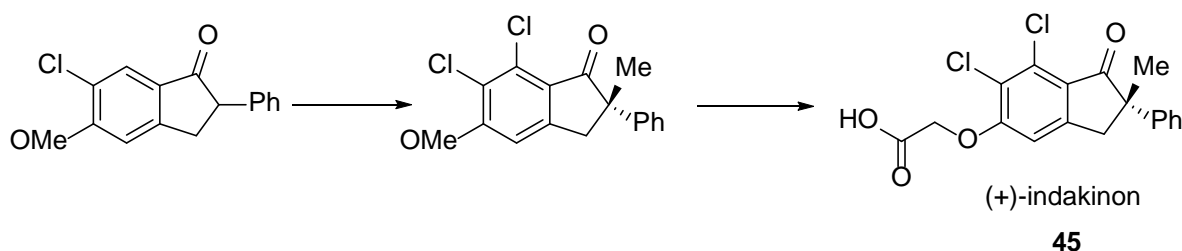
2,3-dihidro-1H-inden-1-metanamini **44** (Shema 25.) dobivaju se u prinosu 50,9-57,9% iz 4-nitro-3-fenilbutanske kiseline u četiri koraka pod blagim uvjetima. [30]



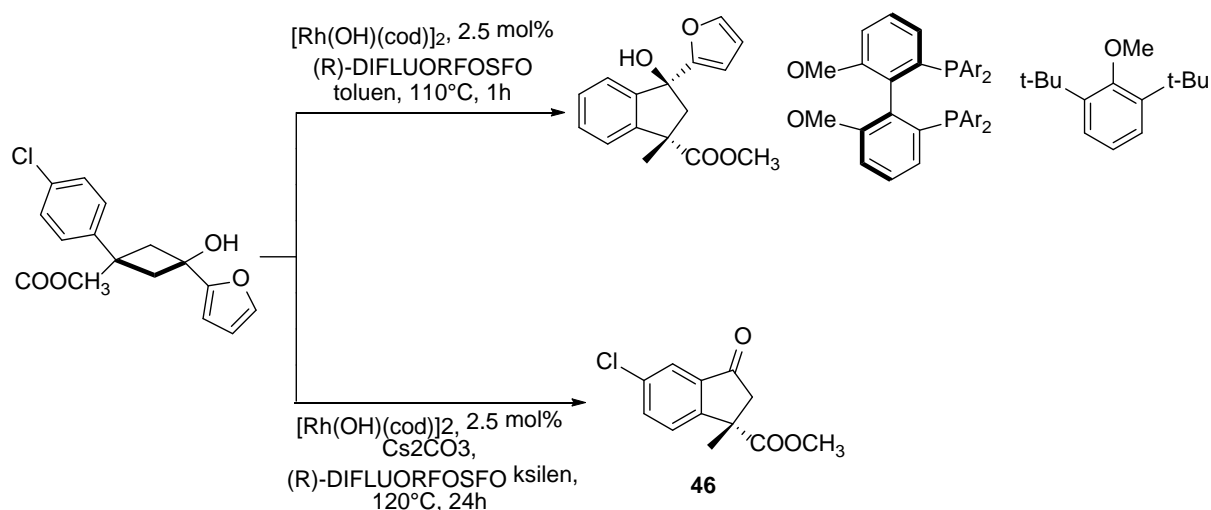
*Shema 25. Sinteza 2,3-dihidro-1H-inden-1-metanamina*

### 2.2.2. Asimetrična sinteza

Prirodni proizvodi općenito postoje kao jedan enantiomer zbog inherentne kiralnosti enzima koji ih proizvode. Enzimi, receptori i druga vezna mjesta u biološkim sustavima prepoznaju spojeve sa specifičnom kiralnosti. Enantiomeri akiralne molekule mogu pokazivati različite biološke aktivnosti te u ekstremnim slučajevima, jedan enantiomer je aktivni lijek, dok drugi pokazuje smrtonosnu toksičnost. Cilj asimetrične sinteze je stvaranje kiralnih spojeva koji imaju visoku enantiomernu čistoću. Prvi značajan primjer u domeni organokatalize, razvio je Merck još 1984. godine za sintezu urikozuričnog lijeka (+)-indakrinona. Od tada se traži ekonomski učinkovit proizvod za enantiomernu lijekove koristeći različite organokatalizatore prijenosa kiralne faze. [31] Pregled za homogene katalizatore naglašava važnost liganada u asimetričnoj sintezi za enantiomerno obogaćene proizvode u farmaceutskoj, agrokemijskoj industriji, industriji mirisa i okusa s nekim primjerima derivata indana **45** i **46** (Shema 26. i 27.). [32]

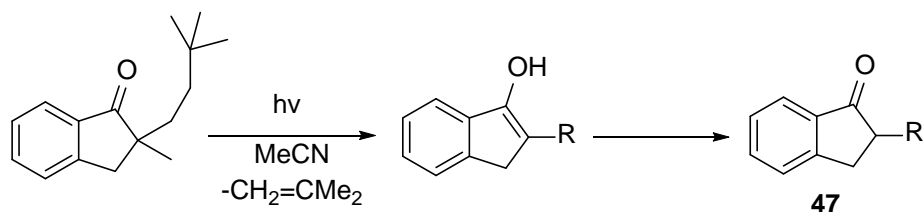


*Shema 26. Sinteza urikozurika (+)-indakrinona*



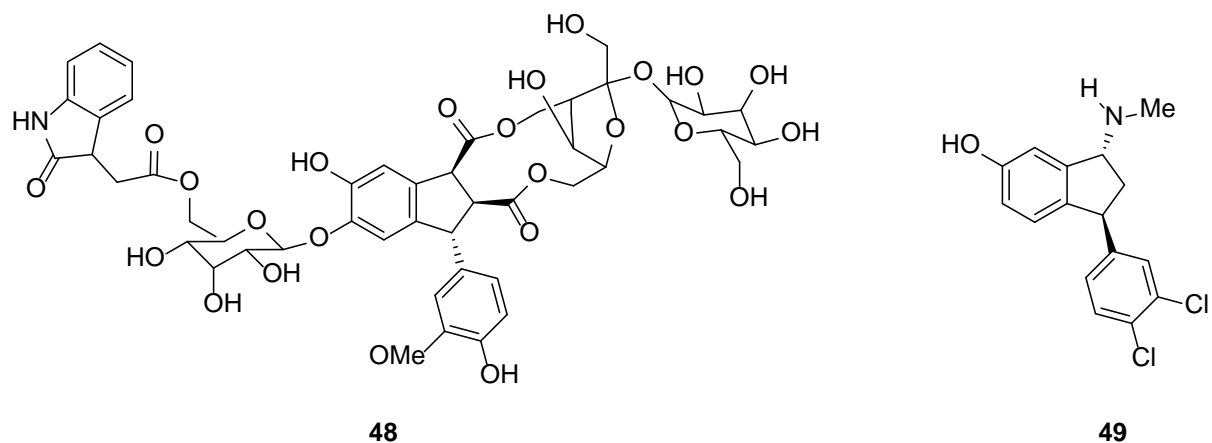
**Shema 27. Homogeni katalizatori i ligandi u asimetričnoj sintezi**

Optički aktivni 2-supstituirani 1-indanoni **47** (Shema 28.) nastaju korištenjem asimetričnih domino reakcija posredovanih amino-alkoholom  $\alpha$ -disupstituiranih ketona,  $\beta$ -ketoestera, enolnog karbonata,  $\alpha,\beta$ -nezasićenih ketona, sililenol-etera ili  $\beta$ -keto kiselina pod UV-zračenjem ili Pd katalizom. [33]

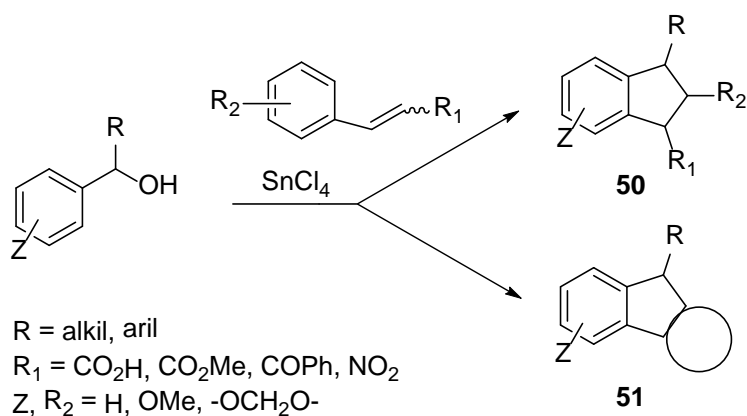


**Shema 28. Sinteza optički aktivnih 2-supstituiranih 1-indanona**

Dihidroindenski prsten je strukturna podjedinica koja se nalazi u velikom broju prirodnih spojeva s antitumorskim djelovanjem poput „sekalozida A“ **48**. Osim toga, nekoliko sintetičkih spojeva koje imaju sličnu strukturu pokazale su širok raspon bioloških aktivnosti. Hidroksilirani spoj SB-217242 **49** (Slika 3.) snažan je antagonist endotelinskih receptora. Strukture dihidroindena **50** i **51** (Shema 29.) sintetizirane su pomoću [3+2] reakcija cikloadicije uz prisutnost katalizatora  $\text{SnCl}_4$ . [34]

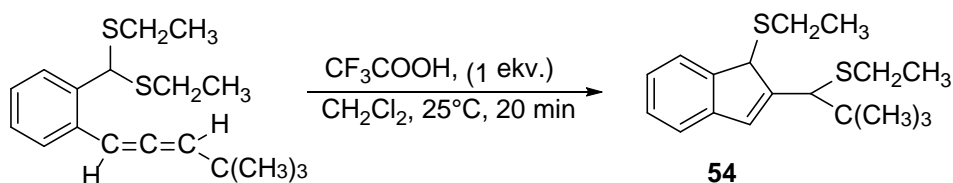
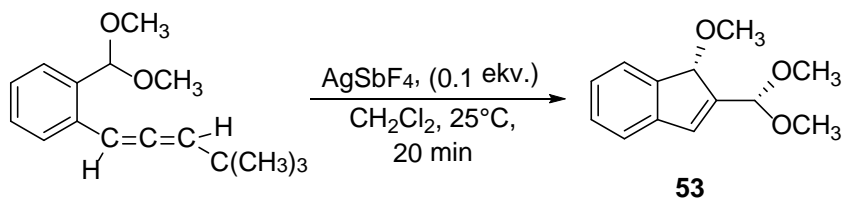
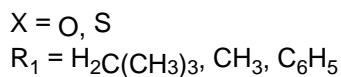
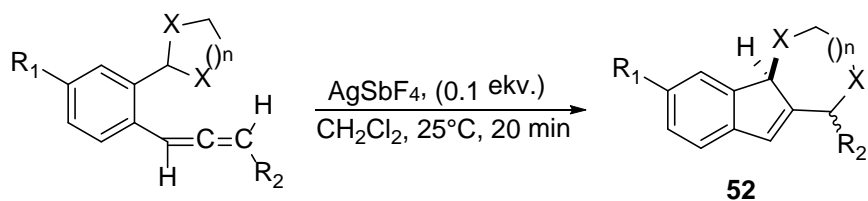


*Slika 3. Prirodni proizvodi s dihidroindenima*



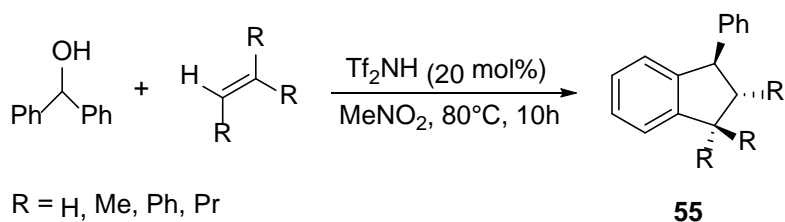
*Shema 29. [3+2] reakcije cikloadicije*

Reakcije cikloizomerizacije alena koji nose cikličke acetalne, tioacetalne i ditioacetalne podjedinice potaknute katalitičkim djelovanjem AgSbF<sub>6</sub> ili CF<sub>3</sub>COOH daju četiri različite klase indeno-fuzioniranih 1,4-dioksa-, oksatia- i ditia-heterocikla **52** u većini slučajeva kao jedan diastereomer. Također, aciklički acetali i ditioacetali prikladni su početni materijali u ovim transformacijama dajući 1,2-disupstituirane indene **53** i **54** (Shema 30.). [35]



**Shema 30. Sinteza indeno-fuzioniranih heterocikla 52-54**

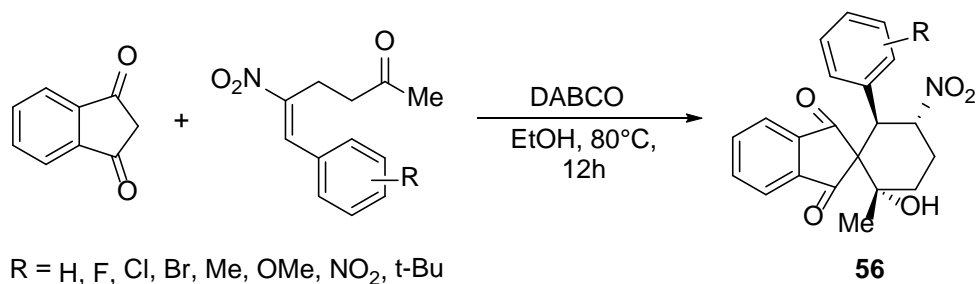
U prisutnosti bis(trifluorometan)sulfonamida, reakcijom benzilnog alkohola i alkena nastaju derivati indana **55** (Shema 31.) visoke stereoselektivnosti. Općenito, reakcije s 1,2-disupstituiranim i trisupstituiranim alkenima daju derivate indana reakcijom [3+2] anulacije. [36]



**Shema 31. Sinteza derivata indana visoke stereoselektivnosti**

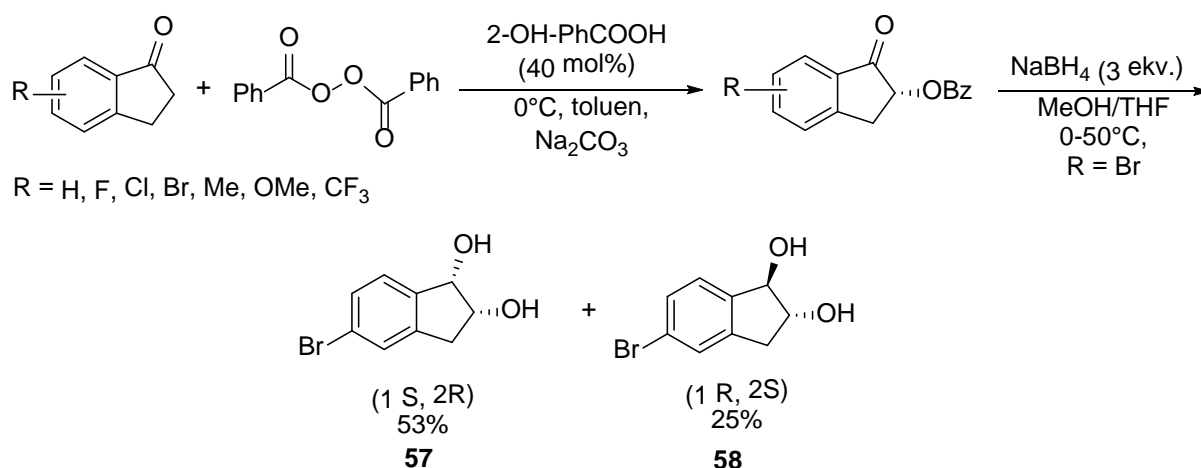
Spirociklički strukturni derivat **56** (Shema 32.) koristi se kao prikladan prethodnik spojeva fenestrana. Ovi spojevi dobivaju se upotrebom 1,3-indanona, nezasićenih nitroso spojeva i DABCO (1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan) u etanolu pri 80 °C u prinosu od 30-80%. [37]





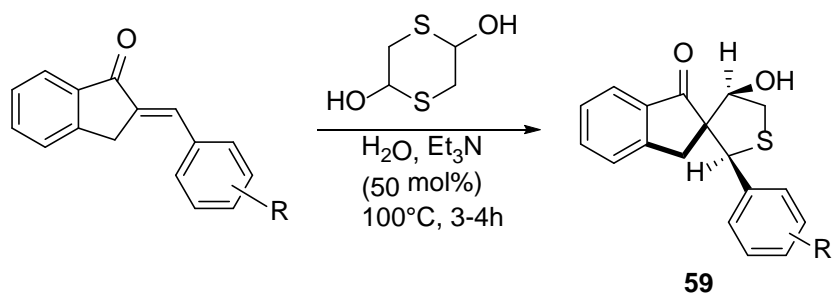
*Shema 32. Sinteza spirocikličkih 1,3-indanona*

Kombinacija 9-amino-(9-deoksi)epidihidrokinidina i salicilne kiseline pospješuje reakciju 1-indanona s dibenzoil peroksidom da bi se dobili kiralni 1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilbenzoati u visokom prinosu i enantioselektivnosti. Nadalje, reakcija s NaBH<sub>4</sub> daje jednostavan pristup enantio-obogaćenim 1,2-diolima **57** i **58** (Shema 33.) u visokom prinosu bez gubitka stereoselektivnosti. [38]



*Shema 33. Sinteza kiralnih 1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilbenzoata*

Dominom reakcijom (E)-2-(aril)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona i 1,4-ditian-2,5-diol u prisutnosti trietilamina u vodi nastaju stereoselektivni 2-(aril)-4-hidroksi-4,5-dihidro-2H-spiro[inden-2,3-tiofen]-1(3H)-oni **59** (Shema 34.). Reakcija se odvija formiranjem 2-merkptoacetaldehida iz 1,4-ditian-2,5-diola, nakon čega slijedi Michaelova adicija intramolekularne aldolne sekvence s formiranjem C-C i C-S veze i stvaranjem tri susjedna stereocentra u reakciji. [39]



Shema 34. Sinteza 4',5-dihidro-2'H-spiro[inden-2,3'-tiofen]-1(3H)-ona

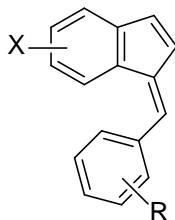
## 2.3. Biološka aktivnost derivata indana i indena

Derivati indana i indena koriste se kao prekursori u sintezi bioloških važnih spojeva u farmaceutskoj industriji i drugim područjima. Širok spektar njihovih bioloških aktivnosti odnosi se na antikancerogenu aktivnost, protuupalnu, neuroprotektivnu aktivnost, antimikrobnu aktivnost, anti-HIV te kardiovaskularnu aktivnost. U nastavku su navedene neke biološke primjene spojeva na bazi indana. [42]

### 2.3.1. Antikancerogena aktivnost

Derivati indana i indena pokazuju značajnu antikancerogenu aktivnost. Oni mogu usporiti rast tumorskih ćelija u raznim tipovima raka. Identifikacija antikancerogene djelotvornosti derivata indana u ranim 1960-im dovela je do postupnih napora za procjenu derivata na bazi indana u dizajniranju lijekova. Bahner i suradnici proveli su opsežnu sintezu i SAR analizu analoga 1-(4-dimetilaminobenziliden)indena za procjenu njihovih istraživanja protiv raka, odnosno protiv intramuskularnog Walker 256 tumora i stanice limfoma 8. [43] Glavna otkrića koja su pridonijela realizaciji farmakofora protiv raka uključivala su prisutnost NO<sub>2</sub> supstituenta na položaju 5 ili 6 indenske jezgre i vezivanje 4-aminobenzilidenskog supstituenta na položaju 1 indenskog prstenastog sustava. Primjetno je da je prisutnost halogeniranog *orto*-supstituenta na aminobenzilidenskom prstenu smanjila antikancerogeno djelovanje ispitivanih spojeva. Slično tome, zamjena 4-NH<sub>2</sub> benzilidenskog prstenastog sustava s cikloheksanom ili stvaranje Schiffove baze s 4-NH<sub>2</sub> supstituentom na benzilidenskom prstenu smanjila je antikancerogeno djelovanje (Slika 4.). [44] Ovi rezultati ukazuju na važnost supstituirane 4-NH<sub>2</sub> skupine na benzilidenskom supstituentu za optimalnu aktivnost. In vivo istraživanja na životinjskim modelima zaraženim tumorom s ispitivanim spojevima u dozi od 50-400 mg/kg pokazao je stopu preživljavanja > 98 % u prvom tjednu. Međutim, stopa preživljavanja znatno je pala na

kraju šestog tjedna. Značajno, veće doze spoja od 250-1500 mg/kg pokazale su gotovo 100% stopu preživljavanja testa zaraženog tumorom životinja u prvom tjednu, sa značajnim smanjenjem težine tumora. Ovi nalazi su pokazali da je djelotvornost najbolja za 7 dana, a opada u narednim tjednima. [45]



X = 5-NO<sub>2</sub>, 6-NO<sub>2</sub>

R = a) 4-NH<sub>2</sub>, b) 4-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, c) 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, d) 3-F, 4-NH(CH<sub>3</sub>),

e) 3-Br, 4-NH(CH<sub>3</sub>), f) 3-I, 4-NH(CH<sub>3</sub>), g) 3,5-Cl, 4-NH(CH<sub>3</sub>),

h) 4-N(CH<sub>3</sub>)C=NHNH<sub>2</sub>, i) 4-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub> j) 4-N=(CH(4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

*Slika 4. Vežanje supstituenta na položaju 1, 5 ili 6 indenskog prstenastog sustava*

### 2.3.2. Protuupalna aktivnost

Protuupalna svojstva u većini slučajeva pokazuju indenoni i derivati indenona. Navedeni spojevi usporavaju enzime koji su povezani s određenim upalnim procesom te ih to čini potencijalnim za liječenje upalne bolesti. Suvremeni protuupalni lijekovi uglavnom su usmjereni na slabljenje metabolita leukotriena i prostaglandina i na enzime ciklooksigenaze, lipoksigenaze i fosfolipaze povezane s arahidonskom kiselinom. [46] Nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova koji se koriste za ciljanje kronične upale, izloženi su značajnim nuspojavama poput gastrointestinalne ulcerogeneze, srčane disfunkcije i arterioskleroze. Istraživanja se usmjeravaju na strukturalne i kemijske modifikacije već postojećih protuupalnih lijekova kako bi se prevladale navedene zamršenosti i smanjile nuspojave te poboljšala učinkovitost. [47] Također, važno je spomenuti protuupalne derivate indena s profilom inhibicije fosfolipazom. Enzim fosfolipaza posreduje u hidrolizi staničnih fosfolipida na sn-2 položaju oslobađajući tako arahidonsku kiselinu i lizofosfolipide. [48] Oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida pomoću fosfolipaza služi kao prekursor za biosintezu prouupalnih metabolita. [49] Uloga fosfolipaza u poticanju upala čini ga privlačnom metom za protuupalne kemoterapeutike. Stoga postoje i protuupalni analozi indena s pojačanom gastrointestinalnom tolerancijom. Reprezentativni protuupalni lijekovi uključujući NSAID i COXIB pokazuju gastrointestinalnu toksičnost, koja ograničava njihove kliničke primjene. Sharma i

suradnici razvili su protuupalne amidne derivate indan-3-octene kiseline smanjene GI ulcerogenosti. Slobodna skupina COOH u većini NSAID-a dovodi do želučane iritacije te njegova derivatizacija često ublažava GI ulceraciju. [50] Uglavnom, ispitivani derivati koji sadrže veće, razgranate alifatske supstituente pokazali su snažan bioaktivni profil, što dodatno poboljšava prisutnost cikličkih supstituenata. GI tolerancija ispitivanog spoja ostala je na 100 mg/kg za 2 tjedna nakon čega se počinju pojavljivati sekundarne lezije u tkivima. SAR analiza pokazala je ovisnost bioaktivnosti o prirodi i položaju supstituenta na fenilnom prstenu. Testirani derivati pokazali su značajan antipiretik profil i izrazito protuupalni profil u odnosu na lijek indometacin. Također, testni derivati pokazali su se neučinkovitima u snižavanju faktora nekroze tumora TNF- $\alpha$  s izraženim antipiretskim profilom u pirezi izazvanoj lipopolisaharidima. [51]

### 2.3.3. Neuroprotektivna aktivnost

Pojedini indenoni, uslijed svojih neuroprotektivnih svojstava korisni su za liječenje neurodegenerativnih bolesti, poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Acetilkinesteraza (AChE) hidrolizira neurotransmiter acetilkolin (ACh), koji se obilno nalazi u crvenim krvnim stanicama (eritrocitima) i neuromuskularne spojeve mozga uz kolinergičke moždane sinapse. [52] Butirilkolinesteraza (BuChE) hidrolizira različite vrste estera kolina i postoji uglavnom u ljudskoj jetri, gušterači i središnjem živčanom sustavu. U mozgu, BuChE se povezuje s endotelnim stanicama i glija ćelijama. [53] Inhibicija acetilkolinesteraze služi kao granični cilj za liječenje Alzheimerove bolesti. AChE-pozitivni neuroni koji se difuzno projiciraju u korteks moduliraju kortikalnu obradu neurona mijenjajući tako reakcije na podražaje. [54] Slično tome, BuChE-pozitivni neuroni se specifično projiciraju prema frontalnom korteksu i igraju ključnu ulogu u emocionalnom pamćenju i ponašanju. [55] Primarno, aktivnost AChE opada s ozbiljnosti demencije, dok se aktivnost BuChE pojačava pod istim uvjetima. I AChE i BuChE razlikuju se u specifičnosti supstrata, kinetici enzima i ekspresiji u raznim regijama mozga te igraju ključnu ulogu u regulaciji neurotransmisija posredovanih acetilkolinom (ACh). [56] Enzimi igraju ulogu u modulaciji regionalnog moždanog krvotoka, fosforilaciji  $\tau$  proteina te reguliraju amiloid kaskadu koja značajno utječe na brzinu progresije Alzheimerove bolesti. [57] Osim toga, enzimi ubrzavaju sastavljanje  $\alpha, \beta$  peptida u agregate Alzheimerovog tipa, što pojačava neurotoksičnost. Nadalje, neurodegenerativna Alzheimerova bolest odnosi se na progresivno pogoršanje kognitivne sposobnosti, nakupljanja amiloida- $\beta$  ( $\alpha\beta$ ) peptida i teških sinaptičkih promjena. [58]  $\alpha\beta$  peptidi nastaju iz proteinskog prekursora amiloida

(APP) proteolitičkim putem cijepanjem u prisutnosti enzima 1 za cijepanje APP  $\beta$ -mjestu (BACE1). Racionalno dizajnirane molekule koje inhibiraju enzime BACE1 ublažavaju proizvodnju  $\alpha\beta$  peptida in vivo u testnim životinjskim modelima. [59] Neuroprotektivni učinak koji pokazuju derivati indana uključuje inhibiciju parakvata-apoptoze u ljudskim neuronskim stanicama SH-SY5Y potiskivanjem proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) koji uzrokuju oštećenje neurona povećanjem ekspresije superoksida dismutaze (SOD) i glutation peroksidaze (GPx). Ispitivani spojevi u koncentraciji 0,1–10  $\mu\text{M}$  snižavaju razine Bax proteina i podižu ekspresiju Bcl-2 proteina, koji poboljšava preživljavanje neuronskih stanica. Ovi učinci potvrđuju da su ispitivani spojevi namijenjeni za anti-Parkinsonovu i anti-Alzheimerovu bolest. [60]

### 3. REZULTATI I RASPRAVA

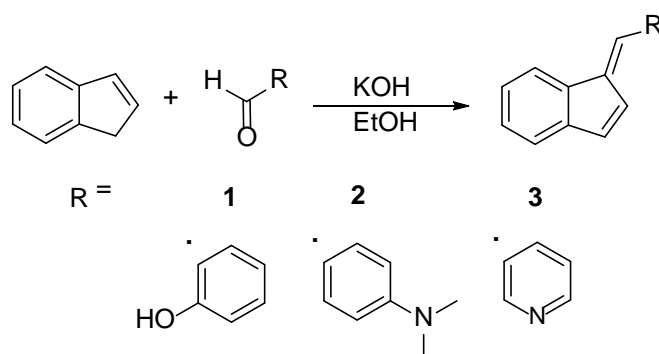
#### 3.1. Uvod

Inden je prikladna struktura među biološki aktivnim spojevima zbog aromatskih i alifatskih svojstava stopljenih zajedno u jedan sustav. Pruža širok raspon mogućnosti za ugradnju specifičnih supstituenata, čime je koristan za medicinske kemičare. Značajno je da se mnogi spojevi na bazi indena koriste u klinici za liječenje raznih bolesti, kao što su: indinavir, inhibitor HIV-1 proteaze, indantadol i drugi. [67] Također se pronalaze i u industriji. Glavna industrijska upotreba indena je u proizvodnji termoplastičnih smola inden/kumaron. Supstituirani indeni i njihovi blisko povezani derivati indana važni su strukturni motivi koji se nalaze u mnogim prirodnim proizvodima i biološki aktivnim molekulama, kao što je *Sulindac*, (nestereoidni protuupalni lijek). [68]

U ovom radu će se provesti sinteza nekoliko derivata indena u dva koraka, u cilju ispitivanja antimikrobne aktivnosti.

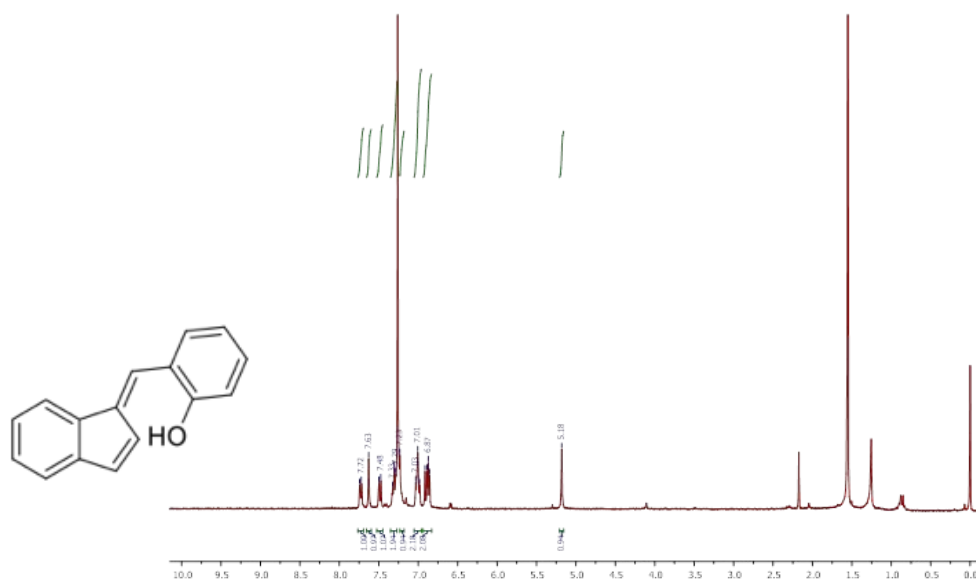
#### 3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija spojeva 1-3

Prvi korak sinteze odnosi se na reakciju indena s različitim aldehydima (salicilaldehid, para-dimetilaminobenzaldehid, 3-piridinkarboksaldehid) u etanolnoj otopini kalijeva hidroksida (Shema 1.). Produkti **1-3** uspješno su sintetizirani i pročišćeni kolonskom kromatografijom te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.



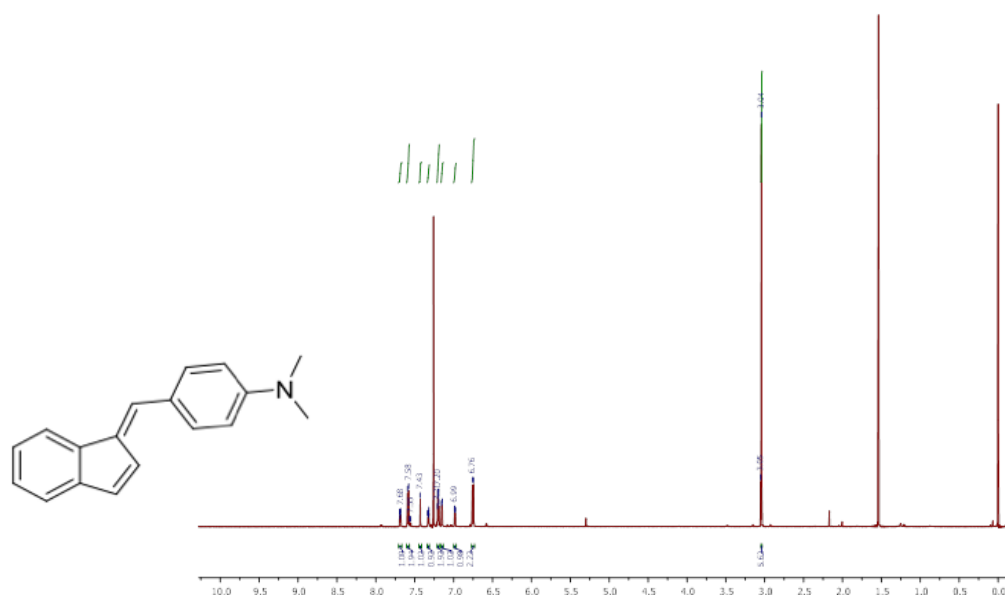
*Shema 1. Sinteza produkata 1-3*

Na Slici 1. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar sintetiziranog spoja **1**. Signal na 5,18 ppm-a odnosi se na signal protona hidroksilne skupine, dok se u području 6,85-7,75 ppm-a nalaze se signali aromatskih protona.



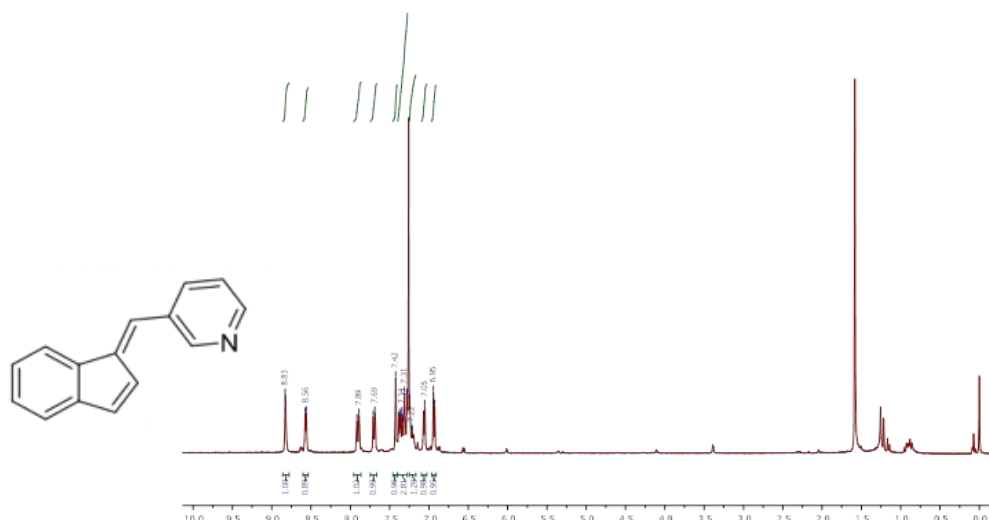
*Slika 1. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 1*

Na Slici 2. prikazan je <sup>1</sup>H NMR spektar sintetiziranog spoja **2**. Signali na 3,04 i 3,05 ppm-a odnose se na signale protona metilnih. U području 6,75-7,70 ppm-a nalaze se signali aromatskih protona.



*Slika 2. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 2*

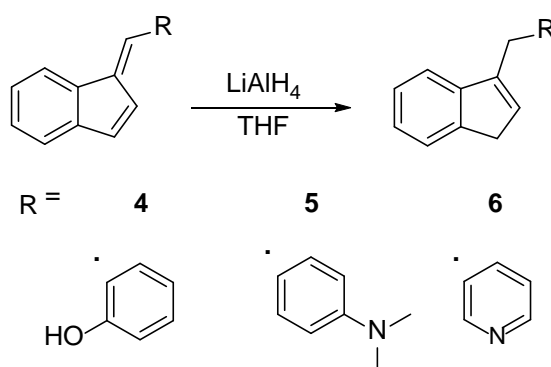
Slika 3. prikazuje <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **3**. Signali protona piridinske jezgre nalaze se na 8,56 i 8,83 ppm-a. U području 6,95-7,90 ppm-a nalaze se ostali aromatski protoni.



Slika 3.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 3

### 3.3. Sinteza i spektroskopska karakterizacija spojeva 4 i 5

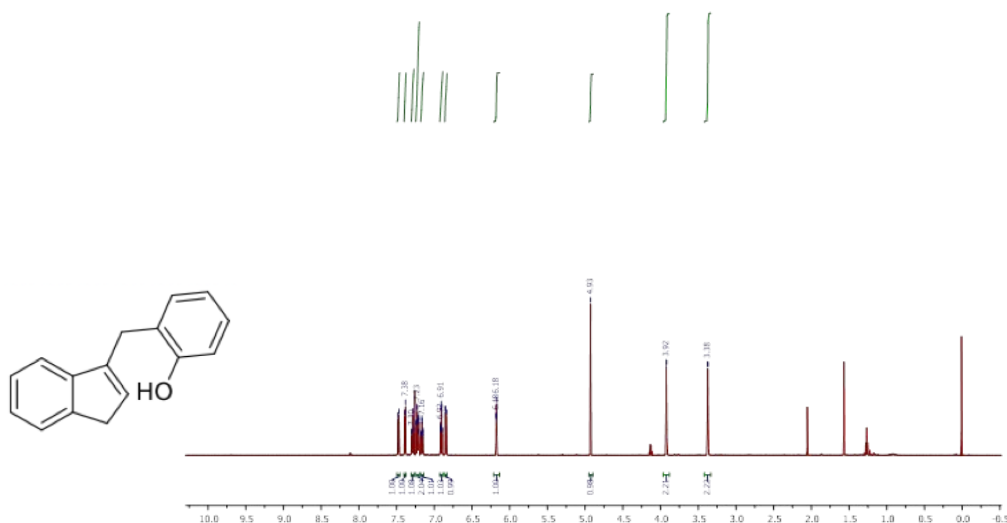
U sljedećem koraku provodi se reakcija redukcije prethodno pripremljenih spojeva **1-3** uz prisutnost  $\text{LiAlH}_4$  u tetrahidrofuranu (THF) (Shema 2.). Spojevi **1** i **2** pokazali su se reaktivnima te su naslali produkti redukcije **4** i **5** u dobrom iskorištenju. Spoj **3** radi svoje nestabilnosti nije dao produkt redukcije. Dobiveni spojevi **4** i **5** (Shema 2.) pročišćeni su kolonskom kromatografijom te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.



Shema 2. Sinteza produkata 4 i 5

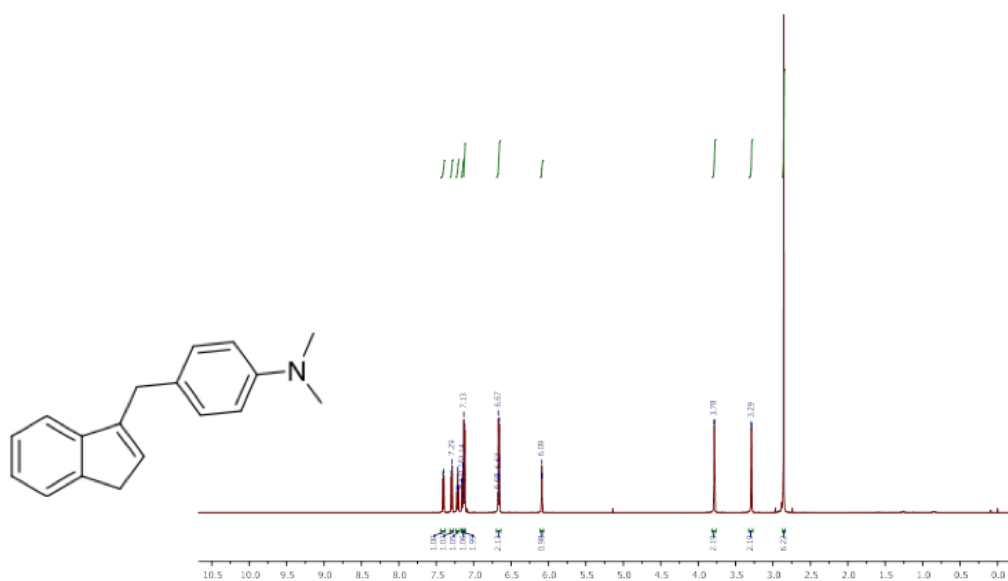
Na Slici 4. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar sintetiziranog spoja **4**. Signal na 4,93 ppm-a odnosi se na proton hidroksilne skupine. U području 6,90-7,40 ppm-a nalaze se signali aromatskih protona.





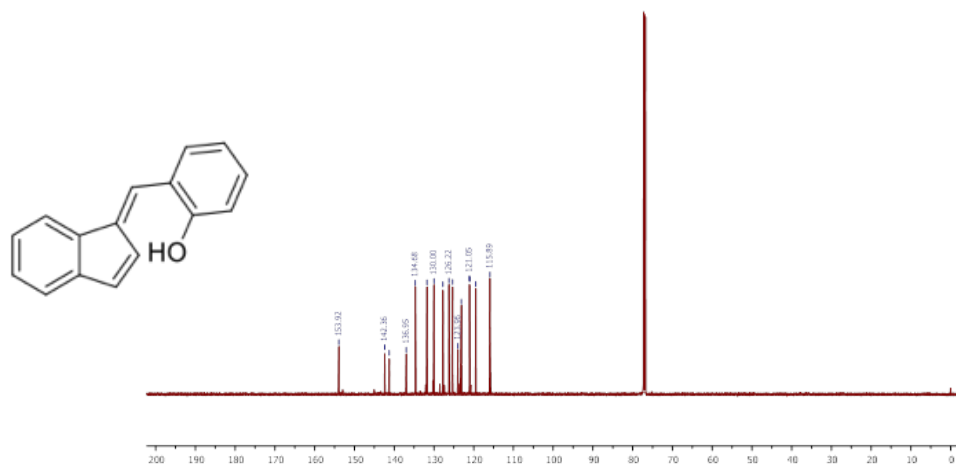
*Slika 4.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 4*

Na Slici 5. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar sintetiziranog spoja 5. Signali na 3,29 i 3,78 ppm-a predstavljaju protone metilnih skupina U području 6,65-7,30 ppm-a nalaze se signali aromatskih protona.

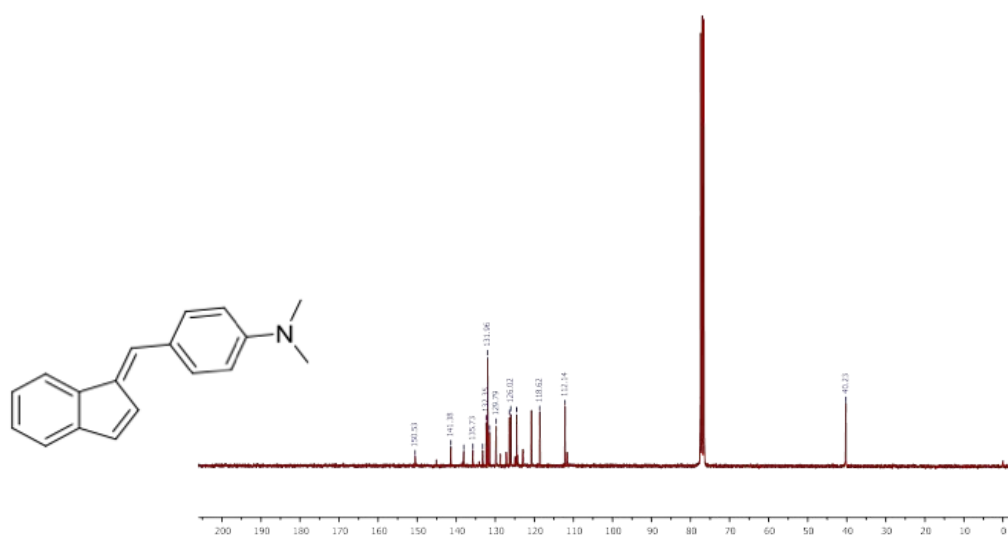


*Slika 5.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 5*

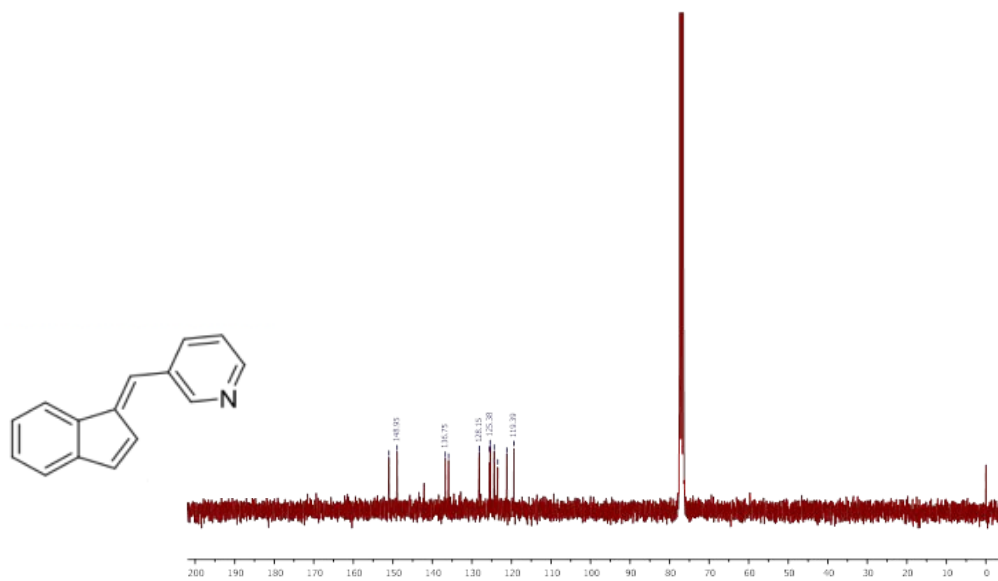
$^{13}\text{C}$  NMR spektri prikazuju signale aromatskih ugljika koji se nalaze u području između 112,0-155,0 ppm-a. Signal ugljika metilne skupine spoja 2 uočljiv je na 40,23 ppm-a, dok se signali metilnih ugljika spojeva 4 i 5 nalaze u području između 29,0-41,10 ppm-a.



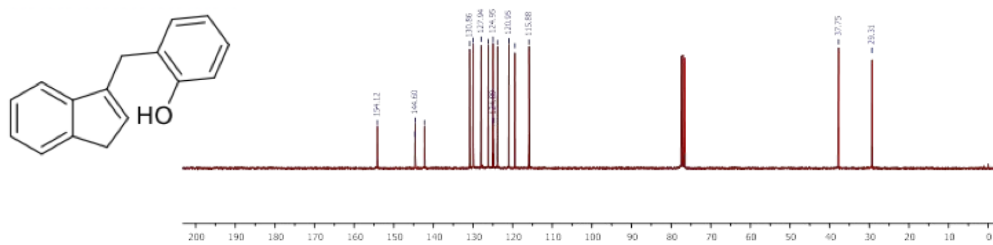
*Slika 6. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 1*



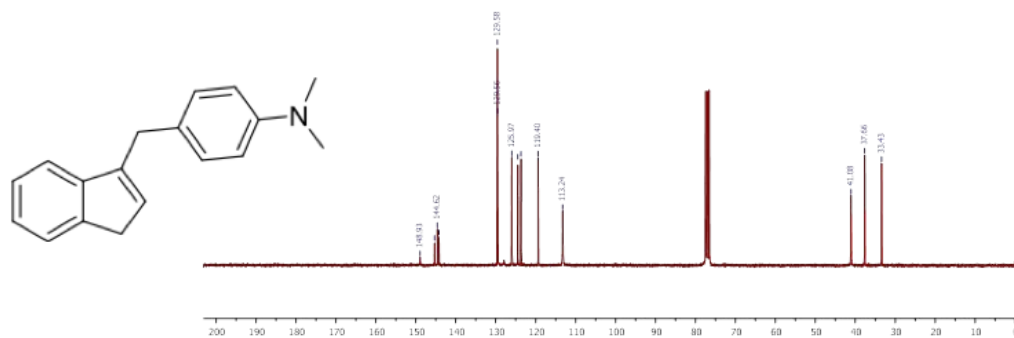
*Slika 7. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 2*



*Slika 8.*  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 3

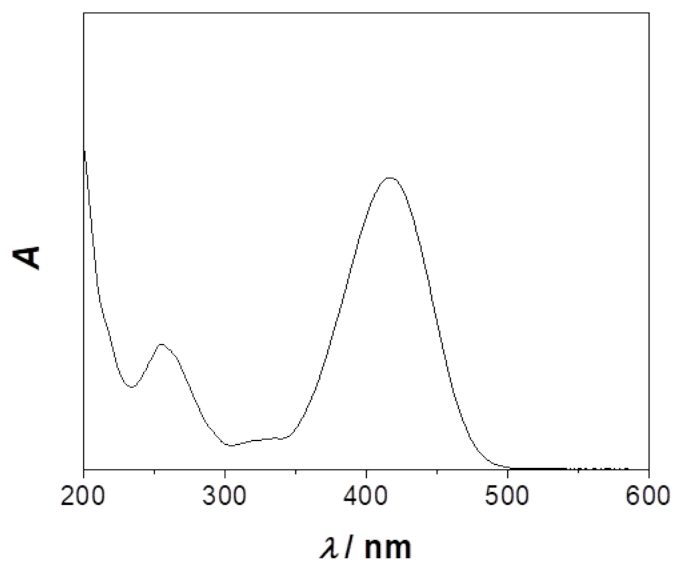


*Slika 9.*  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4

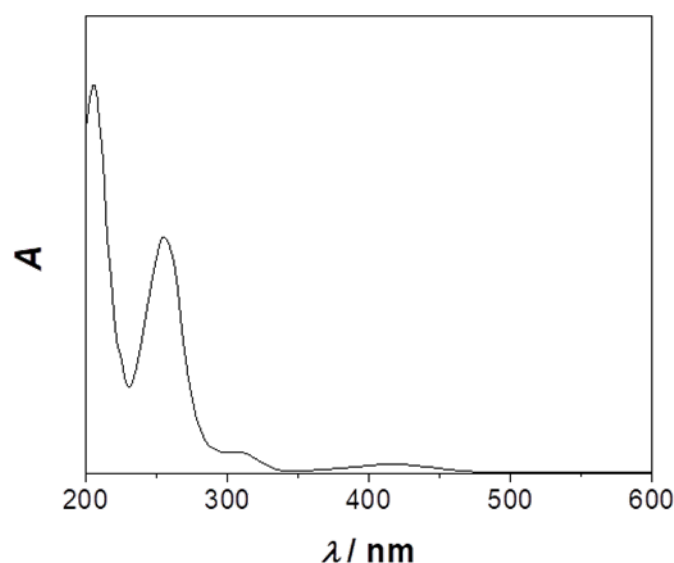


*Slika 10.*  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 5

Na Slikama 11. i 12. prikazani su normalizirani kvalitativni UV/Vis spektri sintetiziranih spojeva 2 i 5.



*Slika 11.* UV/Vis spektar sintetiziranog spoja 2



*Slika 12. UV/Vis spektar sintetiziranog spoja 5*

### **3.4. Antimikrobno djelovanje**

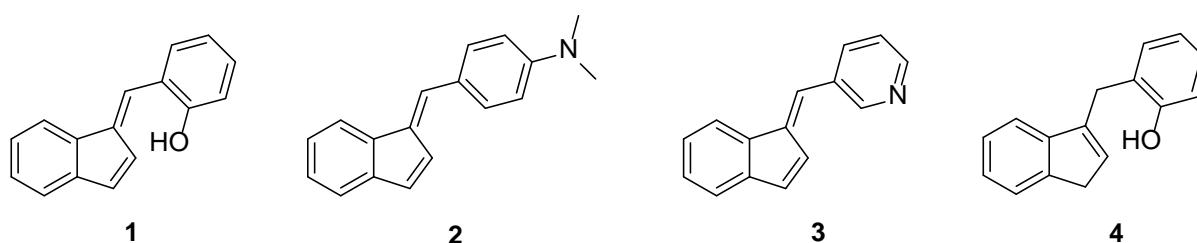
Posljednjih godina raste interes za istraživanje i razvoj novih antimikrobnih sredstva. Antimikrobna aktivnost procijenjena je pomoću zone inhibicije prema ispitivanom organizmu. Jedan od dobro poznatih i često korištenih bioloških testova je disk-difuzija. [61] Službena metoda koja se koristi u mnogim kliničkim mikrobiološkim laboratorijima za rutinsko testiranje osjetljivosti na antimikrobne tvari upravo je disk-difuzija u agaru. Danas je proširena i mnogi su je prihvatili, a odobrene standarde objavljuje Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) za ispitivanje bakterija i kvasaca. [62] Iako se ne mogu sve bakterije točno testirati ovom metodom, napravljena je standardizacija za testiranje određenih patogenih bakterija korištenjem specifičnih medija, različitih uvjeta inkubacije i kriterija tumačenja za zone inhibicije. [63] Agar ploče se inokuliraju s standardiziranim inokulumom ispitivanog mikroorganizma. Zatim se papirnati diskovi (promjera oko 6 mm), koji sadrže ispitivani spoj u željenoj koncentraciji, stavljaju na površinu agara. Pod odgovarajućim uvjetima petrijeve zdjelice se inkubiraju. Općenito, antimikrobno sredstvo difundira u agar i inhibira klijanje i rast ispitivanog mikroorganizma. Zatim se mjere promjeri zona inhibicije rasta. Antibiogram daje kvalitativne rezultate kategorizirajući bakterije kao osjetljive, srednje ili rezistentne. [64] Njegovi rezultati vode kliničare u odabir početnih empirijskih tretmana i antibiotika koji se koriste za pojedinačne pacijente u određenim situacijama. No, budući da inhibicija rasta bakterije ne znači nužno i njihovu smrt, ova metoda ne može razlikovati

baktericidne i bakteriostatske učinke. [65] Važno naglasiti kako disk-difuzijski test nudi mnoge prednosti u odnosu na ostale metode. Neke od njih su: niska cijena, jednostavnost, lakoća očitavanja dobivenih rezultata te mogućnost testiranja velikog broja mikroorganizama i antimikrobnih sredstava. [66]

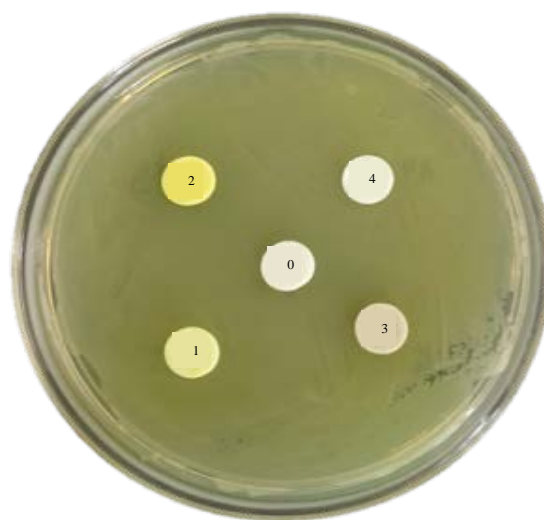
Koristeći metodu disk-difuzije sintetizirani spojevi **1- 4** testirani su *in vitro* na antimikrobnu aktivnost protiv mikrobnih vrsta *Bacillus subtilis* 3020, *Pseudomonas aeruginosa* 3011, *Candida lipolytica* 59 i *Aspergillus niger* 405. Antimikrobna aktivnost procijenjena je pomoću promjera zone inhibicije prema ispitivanim organizmima. Rezultati aktivnosti prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Rezultati aktivnosti sintetiziranih spojeva na antibakterijsku aktivnost na pojedinim Mikroorganizmima

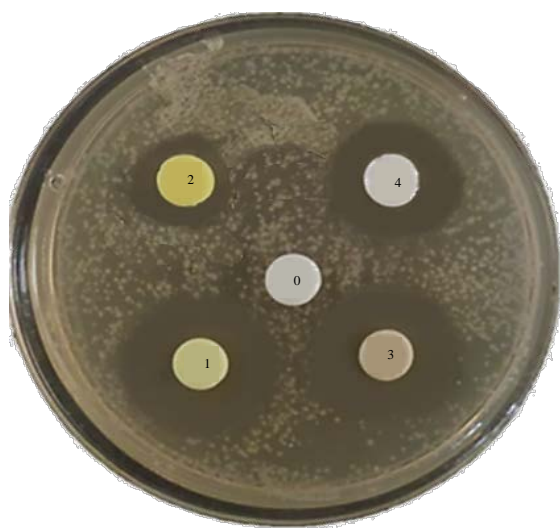
Mikroorganizam	Spoj 1	Spoj 2	Spoj 3	Spoj 4
<i>Bacillus subtilis</i> 3020	19 ± 1.0	-	19 ± 0.6	19 ± 0.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3011	-	-	-	-
<i>Candida lipolytica</i> 59	29 ± 0.6	17 ± 1.0	29 ± 1.2	25 ± 1.2
<i>Aspergillus niger</i> 405	34 ± 1.5	13 ± 1.0	24 ± 0.6	24 ± 0.6



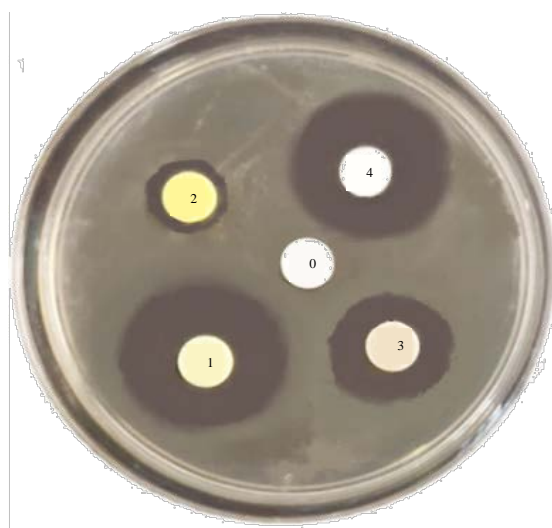
*Bacillus subtilis* 3020



*Pseudomonas aeruginosa* 3011



*Candida lipolytica* 59



*Aspergillus niger* 405

**Slika 11. Prikaz izgleda diska nakon antimikrobnog ispitivanja spojeva 1,2,3, 4 za pojedine mikrobnе vrste**

Spojevi 1, 3 i 4 pokazali su djelovanje protiv mikrobnih specija *Bacillus subtilis* 3020, *Candida lipolytica* 59 i *Aspergillus niger* 405, dok antimikrobna aktivnost u slučaju *Pseudomonas aeruginosa* 3011 nije uočena.

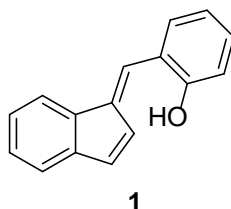
## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

### 4.1. Opće napomene

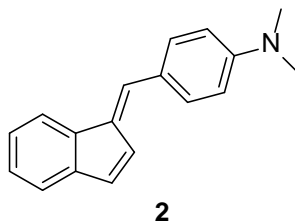
Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom i na pločama presvučenim tankim slojem silika-gela. Kao eluensi, u različitim omjerima, koristili su se petroleter i diklormetan.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre. Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu. Općenito, asignacije signala rađene su na osnovu 2D- $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY eksperimenata.

### 4.2. Sinteza indenskih derivata 1-3

Inden (2,0 g; 17,2 mmol; 2006  $\mu\text{L}$ ) i odgovarajuća količina aldehida (1 eq): dodani su prethodno pripremljenoj 1%-tna otopini KOH-etanol (72 mL) te zagrijavano na temperaturi refluksa tijekom 48 sati. Nakon uparavanja na rotacionom uparivaču ostatak je ekstrahiran vodom i diklormetanom te je nakon sušenja magnezijevim sulfatom otapalo upareno. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz smjesu petroleter/diklormetan (3:1) kao eluens, pri čemu su izolirani produkti **1-3**.

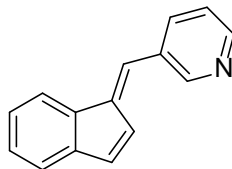


**(E)-2-((1H-inden-1-iliden)metil)fenol 1:** 707 mg (19%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.73 (dd,  $J = 6.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.03 – 7.68 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 5.18 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 153.9, 142.4, 141.3, 137.0, 134.7, 131.7, 130.0, 127.6, 126.2, 125.3, 124.0, 123.1, 121.1, 121.0, 119.5, 116.0.





**(E)-4-((1H-inden-1-iliden)metil)-N,N-dimetilanilin 2:** 1.9 g (45%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 5.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.04 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 150.5, 141.4, 138.1, 135.7, 133.2, 132.4, 132.0 (2C), 131.5, 129.8, 126.4, 126.0, 124.6, 120.8, 118.6, 112.1, 40.2 (2C).

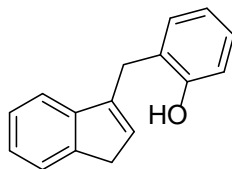


**3**

**(E)-3-((1H-inden-1-iliden)metil)piridin 3:** 41 mg (5%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8.83 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.90 (dt,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 5.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 151.0, 149.0, 142.1, 136.8, 135.9, 128.2, 125.6, 125.4, 124.4, 123.5, 121.2, 121.0, 119.

### 4.3.Sinteza indenskih derivata 4 i 5

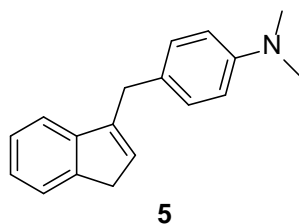
Suspenzija litijeva aluminij-hidrida (2 ekv.) u suhom THF-u (3,5 mL) ohlađena je na 0 °C, nakon čega je kap po kap dodana otopina prethodno sintetiziranih indena **1-3** u suhom THF-u (10 mL). Reakcijska smjesa je miješana u atmosferi dušika na sobnoj temperaturi 2 h. Zatim je u reakcijsku smjesu dodana odgovarajuća količina dietil-etera (10 mL), destilirane vode (120  $\mu\text{L}$ ), 4 M vodene otopine NaOH (120  $\mu\text{L}$ ) te ponovno destilirane vode (360  $\mu\text{L}$ ) na 0 °C. Otopina je nakon toga filtrirana, ekstrahirana dietil eterom (3 x 10 mL), osušena iznad bezvodnog  $\text{MgSO}_4$  te uparena. Produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz smjesu petroleter/diklormetan (4:1) kao eluens, pri čemu su izolirani produkti **4** i **5**, dok spoj **3**, uslijed nestabilnosti, nije dao produkte.



**4**

**2-((1H-inden-3-il)metil)fenol 4:** 131 mg (35%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.91 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.23 –

6.12 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.92 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 3.37 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 154.12, 144.66, 144.60, 142.22, 130.86, 129.97, 127.94, 126.15, 124.95, 124.89, 123.81, 120.95, 119.43, 37.75, 29.31.



**4-((1H-inden-3-yl)methyl)-N,N-dimethylanilin 5:** 219 mg (44%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.11 – 6.07 (m, 1H), 3.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 3.29 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 2.86 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 148.9, 145.3, 144.6, 144.2, 129.6 (2C), 129.6 (2C), 127.9, 126.0, 124.5, 123.7, 119.4, 113.2, 41.1, 37.7, 33.4.

## 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada sintetizirani su i okarakterizirani novi derivati indena i ispitani na antimikrobnu aktivnost na nekoliko mikrobnih specija: *Bacillus subtilis* 3020, *Pseudomonas aeruginosa* 3011, *Candida lipolytica* 59 i *Aspergillus niger* 405, koristeći metodu disk-difuzije.

U prvom koraku dobiveni su derivati **1-3** koji reakcijom redukcije daju konačne produkte **4-6**. Produkti su izolirani uz pomoć kolonske kromatografije te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.

Spojevi **1**, **3** i **4** pokazali su se učinkovitim protiv specija *Bacillus subtilis* 3020, *Candida lipolytica* 59 i *Aspergillus niger* 405, dok nisu pokazali aktivnost protiv gram-negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa* 3011.

## 6. LITERATURA

- [1] Ito, S., Matsuya, T., Omura, S., Otani, M., Nakagawa, A, *Antibiot, J.*, 23 (1970) 61-65., 315-317.
- [2] Silva Jr., L.F., Craveiro, M.V., Tebeka, I.R.M., *Tetrahedron*, 66 (2010) 3875-3895.
- [3] Prasher, P., Sharma, M., *Medicinal Chemistry of Indane and Its Analogues, ChemistrySelect*, (2021) 2658-2677.
- [4] Wu, X.-F., Neumann, H., Beller, M., *Chem. Soc. Rev.*, 40 (2011) 4986-5009.
- [5] Lalitha, K., Muthusamy, K., Prasad, Y.S., Vemula, P.K., Nagarajan, S., *Carbohydr. Res.*, 402 (2015) 158-171.
- [6] Porter, H.D., Sute, C.M., *Am. J., Chem. Soc.*, 57 (1935) 2022-2026.
- [7] Hu, J., Liu, D., Xu, W., Zhang, F., Zheng, H., *Tetrahedron*, 70 (2014) 7511-7517.
- [8] Nelson, H.M., Patel, J.S., Shunatona, H.P., Toste, F.D., *Chem. Sci.*, 6 (2015) 170-173.
- [9] Pan, Y.-Y., Wu, Y.-N., Chen, Z.-Z., Hao, W.-J., Li, G., Tu, S.-J., Jiang, V., *Org. Chem.*, 80 (2015) 5764-5770.
- [10] Hwang, J.H., Jung, Y.H., Hong, Y.Y., Jeon, S.L., Jeong, I.H., *Fluor Chem.*, 132 (2011) 1227-1231.
- [11] Sass, D.C., Lucca Jr., E.C., Barbosa, J.S., de Oliveira, K.T., Constantino, M.G., *Tetrahedron Lett.*, 52 (2011) 5371-5374.
- [12] Mazuela, J., Banerjee, D., Baeckvall, J.-E., *Am. Chem. Soc.*, 137 (2015) 9559-9562.
- [13] Rousseaux, S., Davi, M., Sofack-Kreutzer, J., Pierre, C., Kefalidis, C.E., Clot, E., Fagnou, K., Baudoin, O., *Am. Chem. Soc.*, 132 (2010) 10706-10716.
- [14] Sarnpitak, P., Trongchit, K., Kostenko, Y., Sathalalai, S., Gleeson, M.P., Ruchirawat, S., Ploypradith, P., *Org. Chem.*, 78 (2013) 8281-8296.
- [15] Shen, H., Fu, J., Gong, J., Yang, Z., *Org. Lett.*, 16 (2014) 5588-5591.
- [16] Zhu, Y.-P., Cai, Q., Jia, F.-C., Liu, M.-C., Gao, Q.-H., Meng, X.-G., Wu, A.-X., *Tetrahedron*, 70 (2014) 9536-9544
- [17] Prakash, G.K.S., Paknia, F., Vaghoo, H., Rasul, G., Mathew, T., Olah, G.A., *Org. Chem.*, 75 (2010) 2219-2226.
- [18] Matsuda, T., Yuihara, I., *Chem. Commun.*, 51 (2015) 7393-7396.
- [19] Basavaiah, D., Reddy, B.S., Lingam, H., *Tetrahedron.*, 69 (2013) 1994-2003.
- [20] Das, A., Reddy, A.G.K., Krishna, J., Satyanarayana, G., *RSC Adv.*, 4 (2014) 26662-26666.
- [21] Zhu, L., Xi, Z.-G., Lv, J., Luo, S., *Org. Lett.*, 15 (2013) 4496-4499.

- [22] Duan, H., Chen, Z., Han, L., Feng, Y., Zhu, Y., Yang, S., *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 6782-6788.
- [23] Butkevich, A.N., Ranieri, B., Meerpoel, L., Stansfield, I., Angibaud, P., Corbu, A., Cossy, J., *Org. Biomol. Chem.*, 12 (2014) 728-731.
- [24] Chen, C.-H., Wang, C.-D., Hsieh, Y.-F., Liu, R.-S., *Org. Biomol. Chem.*, 12 (2014) 9831-9836.
- [25] Babu, K.R., Khan, F.A., *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 299-308.
- [26] [a] Pathe, G.K., Ahmed, N., *Tetrahedron Lett.*, 56 (2015) 1555-1561.  
[b] Ahmed, N., Pathe, G.R., Jeeta, S., *RSC Adv.*, 5 (2015) 63095-63103.  
[c] Kumar, S., Konduru, N., Verma, N., Ahmed, N., *Synth. Commun.*, 45 (2015) 2555-2566.  
[d] Kumar, S., Ahmed, N., *Green Chem.*, 18 (2016) 648-656.
- [27] Li, X., Yang, L., Peng, C., Xie, X., Leng, H.-J., Wang, B., Tang, Z.-W., He, G., Ouyang, L., Huang, W., Han, B., *Chem. Commun.*, 49 (2013) 8692-8694.
- [28] Lee, J., Joullie, M.M., *Tetrahedron Lett.*, 71 (2015) 7620-7629.
- [29] Chen, X.-B., Liu, X.-M., Huang, R., Yan, S.-J., Lin, J., *Eur. J. Org. Chem.*, (2013) 4607-4613.
- [30] Zhou, H., Su, H., Gan, Z., Wang, D., Xu, Y., *Res. Chem. Intermed.*, 39 (2013) 4091-4098.
- [31] Ricci, A., *Asymmetric organocatalysis at the service of medicinal chemistry*, *ISRN Org. Chem.*, (2014) 531-695.
- [32] Genet, J.-P., Ayad, T., Ratovelomanana-Vidal, V., *Chem. Rev.*, 114 (2014) 2824-2880.
- [33] Muzart, J., *Tetrahedron Asymmetry*, 25 (2014) 697-704.
- [34] Lantano, B., Aguirre, J.M., Ugliarolo, E.A., Torviso, R., Pomilio, N., Moltrasio, G.Y., *Tetrahedron*, 68 (2012) 913-921.
- [35] Marin-Luna, M., Vidal, A., Bautista, D., Orenes, R.-A., Alajarin, M., *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 8420-8424.
- [36] Li, H.-H., *Chin. Chem. Lett.*, 26 (2015) 320-322.
- [37] Roy, S., Amireddy, M., Chen, K., *Tetrahedron*, 69 (2013) 8751-8757.
- [38] Jadhav, M.S., Righi, P., Marcantoni, E., Bencivenni, G., *Org. Chem.*, 77 (2012) 2667-2674.
- [39] Kumar, S.V., Prasanna, P., Perumal, S., *Tetrahedron Lett.*, 54 (2013) 6651-6655.
- [40] Nagarapu, L., Vulupala, H.R., Bantu, R., Sajja, Y., Nanubolu, J.B., *Tetrahedron Asymmetry*, 25 (2014) 578-582.

- [41] Barry, R.D., *Chem. Rev.*, 64 (1964) 229-260.
- [42] Dumas, A., Fillion, E., *Acc. Chem. Res.*, 43 (2010) 440-454.
- [43] Bahner, C. T., Brotherton, D. H., Brotherton, M. K., Harmon, H., Bingham, N. H., Rives, L. M., Watson, S. L., *J. Med. Chem.*, 16 (1970) 1240–1242.
- [44] Bahner, C. T., Brotherton, D., Cline, J., Kinder, H., Rives, L. M., *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 771–773.
- [45] Bahner, C. T., Bingham, N. H., Brotherton, D. H., Cline, J., Darby, D., Harmon, H. D., Rives, L. M., Stump, B. L., Watson, S. L., *J. Med. Chem.*, 16 (1973) 421–425.
- [46] Hanna, V. S., Hafez, E. A. Z., *J. Adv. Res.*, 11 (2018) 23–32.
- [47] Prasher, P., Mudila, H., Sharma, M., Khati, B., *Med. Chem. Res.*, 28 (2019) 417–449.
- [48] Lehr, M., *Expert Opin. Ther. Pat.*, 11 (2001) 1123–1136.
- [49] Samuelsson, B., *Rheumatol., Z.*, 50 (1991) 3-6.
- [50] Bindu, S., Mazumder, S., Bandyopadhyay, U., *Biochem. Pharmacol.*, 180 (2020) 114147.
- [51] Sharma, M., Ray, S. M., *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 2092–2102.
- [52] Cavalcante, S. F. A., Simas, A. B. C., Barcellos, M. C., Oliveira, V. G. M., Sousa, R. B., Cabral, P. A. M., Kuca, K., Franca, T. C. C., *Biomolecules (MDPI)* (2020) 414.
- [53] Ha, Z. Y., Mathew, S., Yeong, K. Y., *Curr. Protein Pept. Sci.*, 21 (2020) 99–109.
- [54] Cacabelos, R., *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 16 (2020) 673–701.
- [55] Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., Amenta, F., *Neuropharmacology* (2020)
- [56] Caton, M., Ochoa, E. L. M., Barrantes, F. J., *NPJ Schizophrenia.*, 6 (2020) 16.
- [57] Haake, A., Nguyen, K., Friedman, L., Chakkampambil, B., Grossberg, G. T., *Expert Opin. Drug Saf.*, 19 (2020) 147–157.
- [58] Matsuzaki, S., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1862 (2020) 183233.
- [59] Hampel, H., Vassar, R., Strooper, B. D., Hardy, J., Willem, M., Singh, N., Zhou, J., Yan, R., Vanmechelen, E., Vos, A. D., Nistico, R., Corbo, M., Imbimbo, B. P., Streffer, J., Voytyuk, I., Timmers, M., Monfared, A. A. T., Irizarry, M., Albala, B., Koyama, A., N. Watanabe, T. Kimura, L. Yarenis, S. Lista, L. Kramer, A. Vergallo, *Biol. Psychiatry.*, (2020)
- [60] Zhong, C., Liu, X.-H., Hao, X.-D., Chang, J., Sun, X., *Eur. J. Med. Chem.* 62 (2013) 187- 198.
- [61] Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S.K., *Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity*, (2015) 71-79
- [62] CLSI, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard, 7th ed.*, CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory

Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012

[63] CLSI, Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Guideline. CLSI document M44-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004.

[64] Jorgensen, J.H., Ferraro, M.J., Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices, *Clin. Infect. Dis.* 49 (2009) 1749–1755.

[65] Caron, F., Antimicrobial susceptibility testing: a four facets tool for the clinician, *J. Des. Anti-Infect.*, 14 (2012) 186-174.

[66] Kreger, B.E., Craven, D.E., McCabe, W.R., Gram-negative bacteremia. IV. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients, *Am. J. Med.*, 68 (1980) 344–355.

[67] Robinson F.A., Suthers A.J., Walker TK. Some new antiseptics related to indan-1:3-dione. *Biochem J*, 26 (1932) 1890–1901.

[68] Wu, Jie; Qiu, Guanyinsheng "*Generation of Indene Derivatives by Tandem Reactions*". *Synlett*. 25 (2014)