

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**

Zrinka Srdović

**SINTEZA I SPEKTROSKOPSKA KARAKTERIZACIJA
NOVIH AMINO I DIAMINO SUPSTITUIRANIH
BENZIMIDAZO[1,2-*a*]KINOLINA KAO POTENCIJALNIH
KEMOSENZORA ZA DETEKCIJU KATIONA U OTOPINAMA**

Zagreb, travanj 2013.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod mentorstvom dr. sc. Marijane Hranjec, izv. prof. FKIT-a i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2012. / 2013.

Popis kratica:

DNK –deoksiribonukleinska kiselina

UV/Vis – ultraljubičasta spektroskopija

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

ctDNK - *calf thymus* DNK, tj. DNK izolirana iz *timusa teleta*

λ_{em} – valna duljina emisije

λ_{exc} – valna duljina ekscitacije

ε - molarni ekstincijski koeficijent

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2. 1. Benzimidazoli i benzimidazo[1,2- <i>a</i>]kinolini	4
2. 2. Sinteza cikličkih derivata benzimidazola	6
2.2.1. Fotokemijska sinteza	6
2.2.2. Termička sinteza	14
2.2.3. Katalitička ciklizacija	17
2.3. Kemosenzori	20
2.3.1. Uvod	20
2.3.2. Detekcijske metode u kemosenzorskom djelovanju	21
2.3.3. Mehanizmi fluorescencijskog djelovanja senzora	24
3. EKSPERIMENTALNI DIO	31
3.1. Opće napomene	32
3.2. Priprava 2-supstituiranih derivata 6-cijano-2-fluoro-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]kinolina 5-6	33
3.3. Priprava 5- <i>N</i> -supstituiranih derivata 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2- <i>a</i>]kinolina 15-16 i 2,5- <i>N,N</i> -disupstituiranih derivata 6-cijano-2-fluoro-5-klorobenzimidazo[1,2- <i>a</i>]kinolina 17	36
4. RASPRAVA I REZULTATI	41
4.1. Cilj rada	42
4.2. Sinteza ciljanih spojeva	43
4.3. Spektroskopska karakterizacija priređenih spojeva UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom.	49
4.3.1. UV/Vis spektroskopija	50
4.3.2. Fluorimetrijska spektroskopija	54
4.4. Ispitivanje interakcije priređenih spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 kao potencijalnih kemosenzora s otopinama metalnih klorida	60
4.4.1. UV/Vis spektroskopske titracije	61
4.4.2. Fluorimetrijske spektroskopske titracije	66
4.4.3. Rezultati spektroskopskih titracija spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 s otopinama metalnih soli	73
5. ZAKLJUČAK	74
6. ZAHVALA	77
7. LITERATURA	79
8. SAŽETAK	83
9. SUMMARY	85
10. ŽIVOTOPIS	87
11. PRILOZI	89

1.UVOD

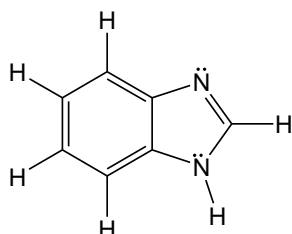
UVOD

Supstituirani derivati benzimidazola i njihovi ciklički derivati privukli su veliku pažnju medicinskih i organskih kemičara u zadnja dva desetljeća posebice zbog svojeg širokog spektra bioloških aktivnosti koje posjeduju ali i drugih mogućih primjena u različitim granama znanosti.^{1,2} Benzimidazoli predstavljaju glavnu strukturnu okosnicu brojnih sintetskih medicinskih i biokemijskih supstancija zbog svojih različitih kemijskih i farmakoloških značajki koje im daju različita biološka svojstva kao što su antitumorska, antiviralna, antibakterijska, antifugalna, antihistaminska, antiepileptička i mnoge druge aktivnosti.³ Njihova potencijalna primjena u drugim različitim područjima uključuju optoelektroniku, lasere, cijaninska bojila, optičke boje ili fluorescentne probe za obilježavanje DNA/RNA u medicinskoj dijagnostici.⁴ Zbog zanimljivih spektroskopskih karakteristika benzanuliranih, cikličkih derivata benzimidazola, koje proizlaze iz činjenice da takve molekule posjeduju planarni i visoko konjugirani kromofor, takvi derivati zainteresirali su znanstvenike u njihovoj mogućoj primjeni kao kemosenzora za određivanje kationa ili aniona u otopinama. U luminescentnoj dijagnostici takve probe se koriste za označavanje molekule koja je od značajnog interesa da bi dobili neku povratnu informaciju o njima (npr. luminescentne signale). U današnje vrijeme nove luminescentne probe uključuju fluorescentne proteine, organska bojila, metalne komplekse, poluvodičke nanokristale i druge nanočestice.

2. OPĆI DIO

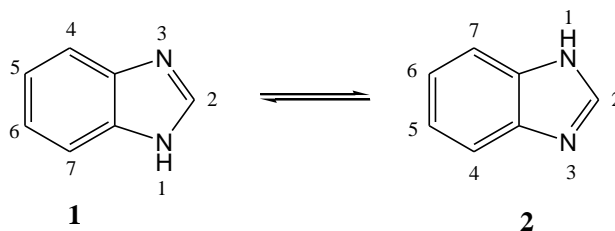
2. 1. Benzimidazoli i benzimidazo[1,2-*a*]kinolini

Benzimidazoli su heterociklički spojevi, aromatskog karaktera, koji u svojoj strukturi imaju imidazolski prsten kondenziran na benzensku jezgru kao što je prikazano na Slici 1:

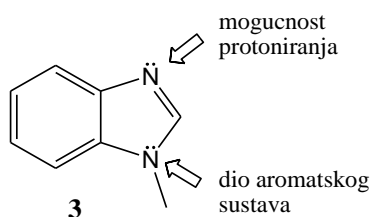


Slika 1. Struktura benzimidazola

Postoje dvije tautomerne strukture **1** i **2** (Shema 1.), a prema nomenklaturi broji se od dušika na koji je vezan vodikov atom. Dušik na koji je vezan vodikov atom je dio aromatskog sustava i može se alkilirati ili acilirati, dok se drugi dušikov atom može samo protonirati (Slika 2.).

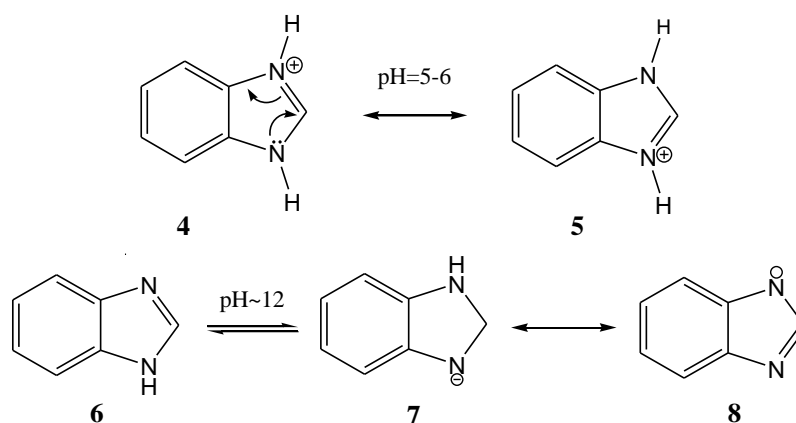


Shema 1. Dvije tautomerne strukture benzimidazolske jezgre



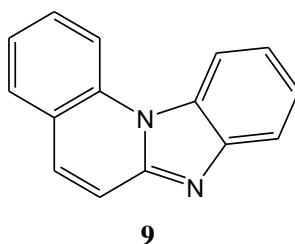
Slika 2. Vrste dušika u benzimidazolnom sustavu

U kiselom mediju kod pH=5-6 dolazi do protoniranja dušikovog atoma dok se u lužnatom pri pH=12 odcjepljuje vodikov atom (Shema 3.).



Shema 3. Ponašanje benzimidazolske jezgre u kiselom i lužnatom mediju

Supstituirani benzimidazoli i njihovi ciklički derivati, benzimidazo[1,2-*a*]kinolini (Slika 3.) zauzimaju veliku pozornost medicinskih i organskih kemičara zbog njihovog širokog spektra bioloških aktivnosti koje posjeduju te zbog činjenice da je benzimidazolska jezgra sadržana u strukturi brojnih derivata koji imaju važnu ulogu u funkciji različitih biološki važnih makromolekula. Iz literature je poznato da derivati benzimidazola pokazuju antitumorsku, antiviralnu, antibakterijsku, antifungalnu, antimalarijsku te mnoge druge biološke aktivnosti, a također i djeluju na različite specifične enzime ili proteine poput protein kinaza, topozomeraza ili tubulina. Neki od derivata benzimidazola stupaju u interakciju s dvostrukom uzvojnicom molekule DNK u određenom i specifičnom području kao interkalatori ili „groove binders-i“, imaju potencijal inhibicije aktivnosti individualnih gena te stoga mogu biti korisni u liječenju različitih bakterijskih, viralnih, a danas naročito raširenih tumorskih bolesti. Ciklički derivati benzimidazola najčešće u svojoj strukturi imaju 3 ili 4 aromatska kondenzirana prstena a odlikuju se najčešće planarnim kromoforom na koji su vezani različiti supstituenti. U našoj istraživačkoj grupi priređuju se tetraciklički derivati benzimidazola, benzimidazo[1,2-*a*]kinolini, u čijoj je strukturi benzimidazolska jezgra kondenzirana s kinolinskom jezgrom (Slika 3.).



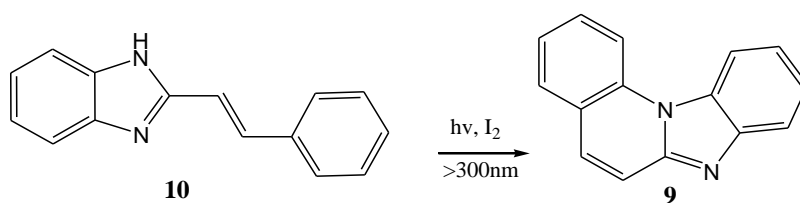
Slika 3. Struktura benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

2. 2. Sinteza cikličkih derivata benzimidazola

2.2.1. Fotokemijska sinteza

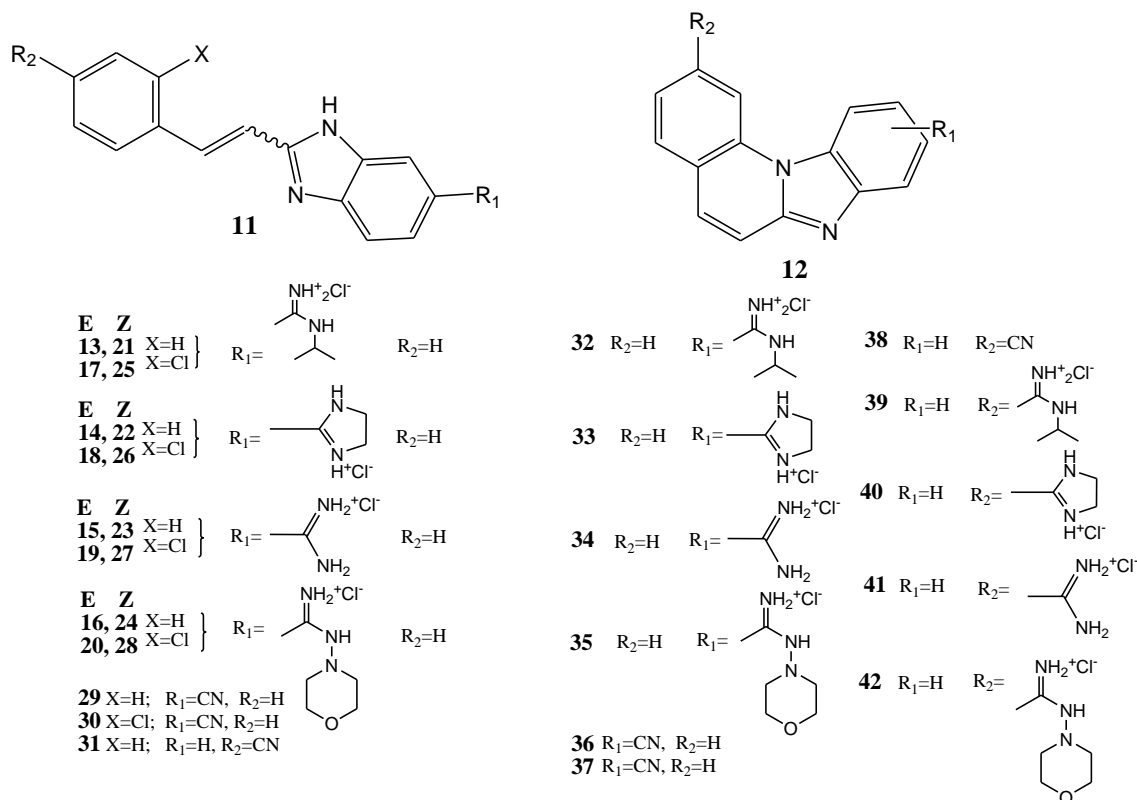
Različiti benzanulirani i azino kondenzirani ciklički derivati benzimidazola, poput benzimidazo[1,2-*a*]kinolina, benzimidazo[1,2-*c*]kinazolina ili benzimidazo[2,1-*a*]izokinolina, posebno su zanimljivi medicinskim i organskim kemičarima u zadnja dva desetljeća. Navedeni ciklički derivati pokazuju širok spektar biološkog djelovanja poput antitumorskog, antibakterijskog, antiviralnog ili antimalarijskog. Zbog njihovog planarnog i visokokonjugiranog kromofora imaju mogućnost interkaliranja između parove baza u dvostrukoj uzvojnici DNK te je to najčešće jedan od glavnih mehanizama njihovog biološkog djelovanja. Razumijevanje temeljnih strukturnih, termodinamičkih, kinetičkih i fizikalno-kemijskih značajki kompleksa koji nastaju interakcijom supstancija s DNK različitim spektroskopskim metodama omogućilo je sintezu selektivnijih derivata. One se određenim mehanizmima vežu na ovu molekulu i na taj način sprječavaju replikaciju DNK i transkripciju gena, posljedica čega je usporenje ili potpuno zaustavljanje rasta tumorskih stanica bez oštećenja zdravih.

Po prvi put su benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **9** priredili G. Cooper i W.J. Irwin⁵ reakcijom fotokemijske dehidrociklizacije *trans*-2-stirilbenzimidazola **10**. To je vrlo jednostavan i efikasan sintetski put za pripravu cikličkih molekula formiranjem C-N veze između *o*-C atoma fenilne i N atoma benzimidazolske jezgre.



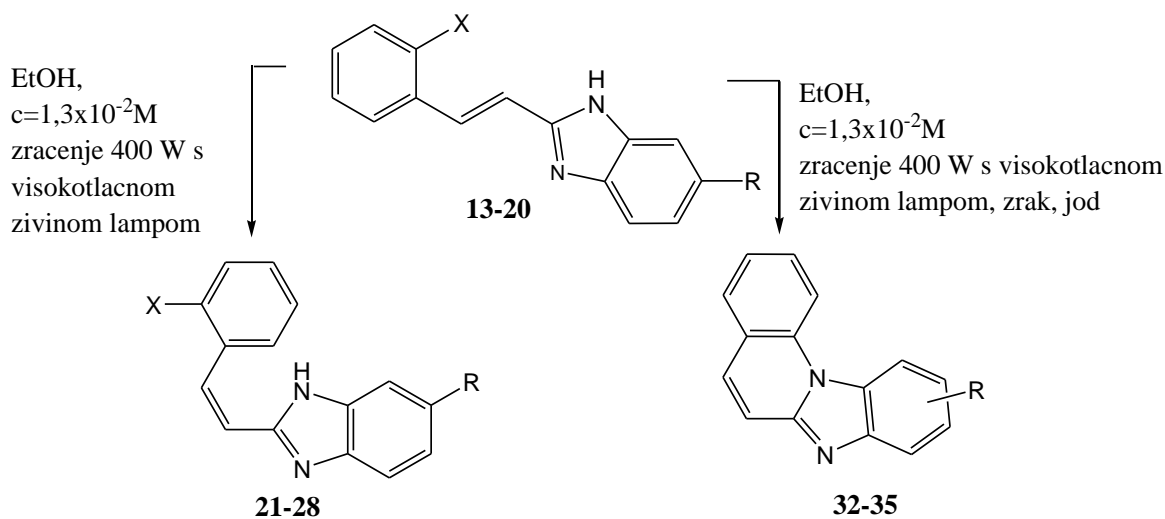
Shema 4. Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolina fotokemijskom dehidrociklizacijom

Isti način sinteze korišten je i u grupi Marijane Hranjec⁶ za sintezu različitih amidino-supstituiranih 2-stiril-benzimidazola i njihovih cikličkih derivata, amidino-supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina (Slika 4.).



Slika 4. Novi supstituirani stiril-2-benzimidazoli i benzimidazo[1,2-a]kinolini

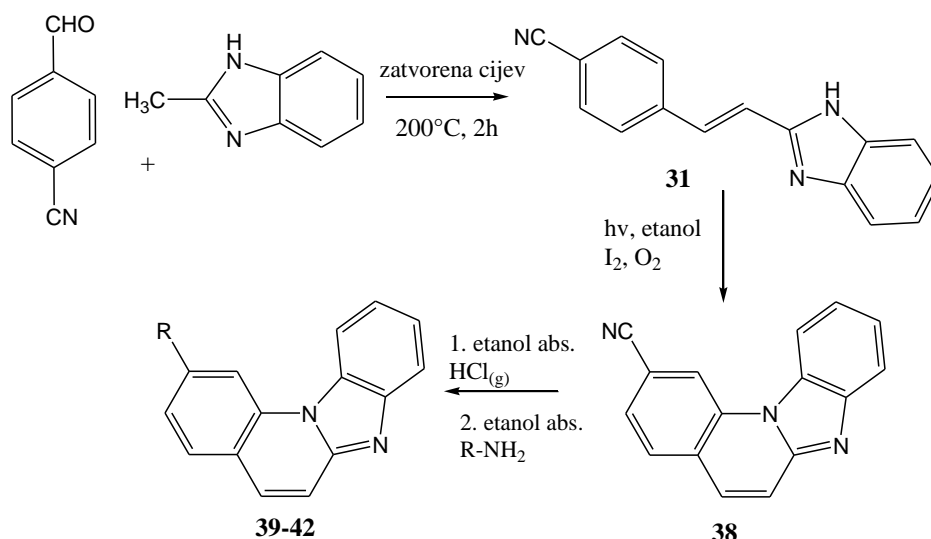
Amidino-supstituirani Z-derivati benzimidazola **21-28** i benzimidazo[1,2-a]kinolini **32-35** priređeni su reakcijama fotokemijske izomerizacije, dehidrociklizacije ili dehidrohalogeniranja iz odgovarajućih stiril-2-benzimidazola prema Shemi 5.



Shema 5. Sinteza amidino supstituiranih derivata E- i Z-stiril-2-benzimidazola **13-28** i benzimidazo[1,2-a]kinolina **32-35**

Nije bilo značajne razlike u vremenu osvijetljavanja kao ni iskorištenju kod korištenja reakcije fotokemijske dehidrociklizacije ili dehidrohalogeniranja u pripravi spojeva **32-35**.

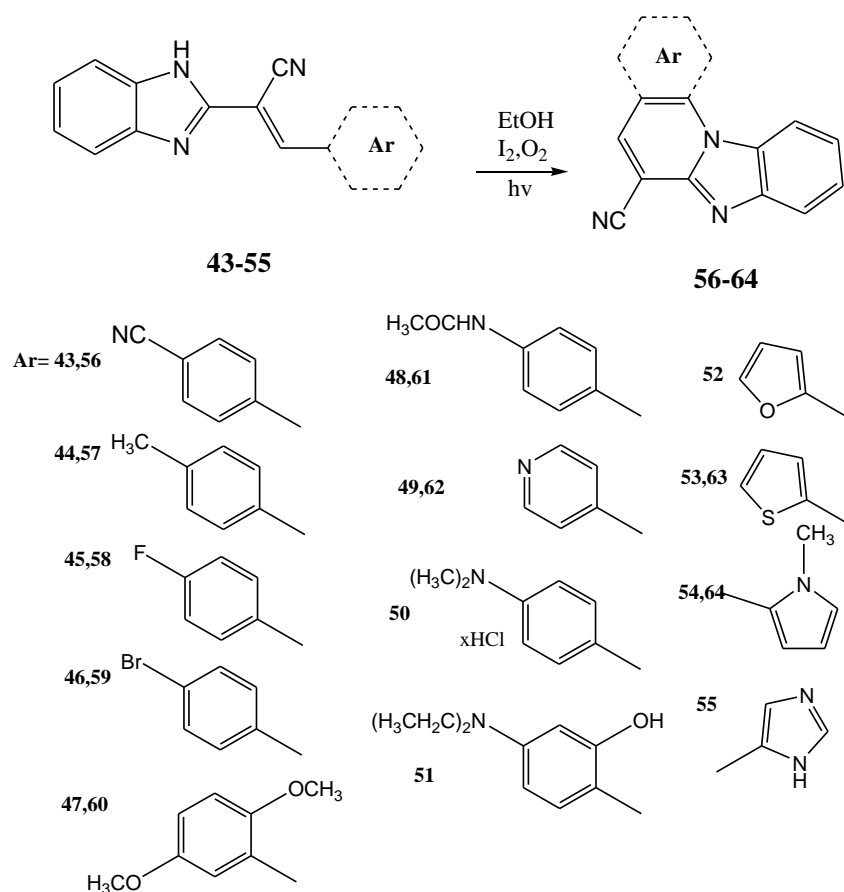
2-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **39-42** s amidinskim supstuentom na kinolinskoj jezgri priređeni su prema eksperimentalnoj proceduri prikazanoj na Shemi 6. Za sintezu ciljanih derivata korištena je Pinnerova reakcija koja je uobičajena metoda za sintezu amidina iz cijano-supstituiranih prekursora.



Shema 6. Cijano i amidino supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini

Svim priređenim spojevima ispitana je antitumorska aktivnost *in vitro* na nekoliko staničnih linija humanih karcinoma te su svi ispitani spojevi pokazali izraženu antitumorsku aktivnost. Svi aciklički derivati pokazali su izraženu aktivnost prema staničnim linijama karcinoma grlića maternice (HeLa) i karcinoma dojke MCF-7 kao i vrlo blago djelovanje na normalne ljudske fibroblaste. Ciklički derivati pokazuju 2 do 10 puta izraženiju antitumorsku aktivnost pri čemu je naročito aktivan 2-imidazolinil supstituirani derivat **33** sa selektivnim djelovanjem prema stanicama karcinoma debelog crijeva (SW620) te inhibicijom topoizomeraze II. Spektroskopskim ispitivanjem njegove interakcije s ct-DNK, dokazano je interkaliranje benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **33** kao dominantne interakcije na kojoj se temelje biološki relevantni efekti ovog spoja, dok je za njegov aciklički prekursor **22** predloženo vezanje u mali utor DNK. Ujedno je i eksperimentima termalnog denaturiranja dokazano da ciklički derivati znatno stabiliziraju dvostruku DNK uzvojnici dok je taj efekt njihovih acikličkih analoga neznatan. Najizraženije antiproliferativno djelovanje pokazuje cijano-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **37** u nanomolarnim koncentracijama prema staničnim linijama karcinoma grlića maternice (HeLa).

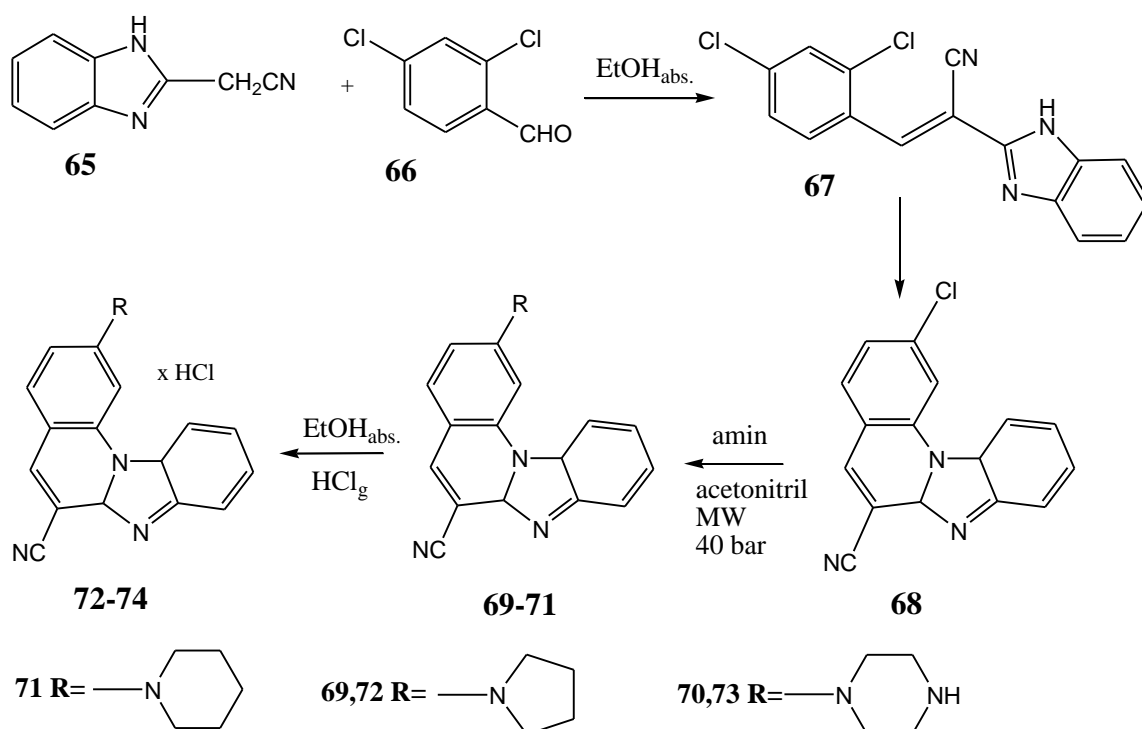
Na isti način⁷, fotokemijskom dehidrociklizacijom iz acikličkih 2-benzimidazolil supstituiranih akrilonitrila **43-55**, priređeni su benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrili **56-64** (Shema 7.). Aciklički 2-benzimidazolil supstituirani akrilonitrili **43-55** priređeni su reakcijom kondenzacije 2-cijanometilbenzimidazola **65** s odgovarajućim heteroatomskim aldehidima.



*Shema 7. Sinteza 2,3-disupstituiranih akrilonitrila **43-55**, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila te heteroatomskih fluorena **56-64***

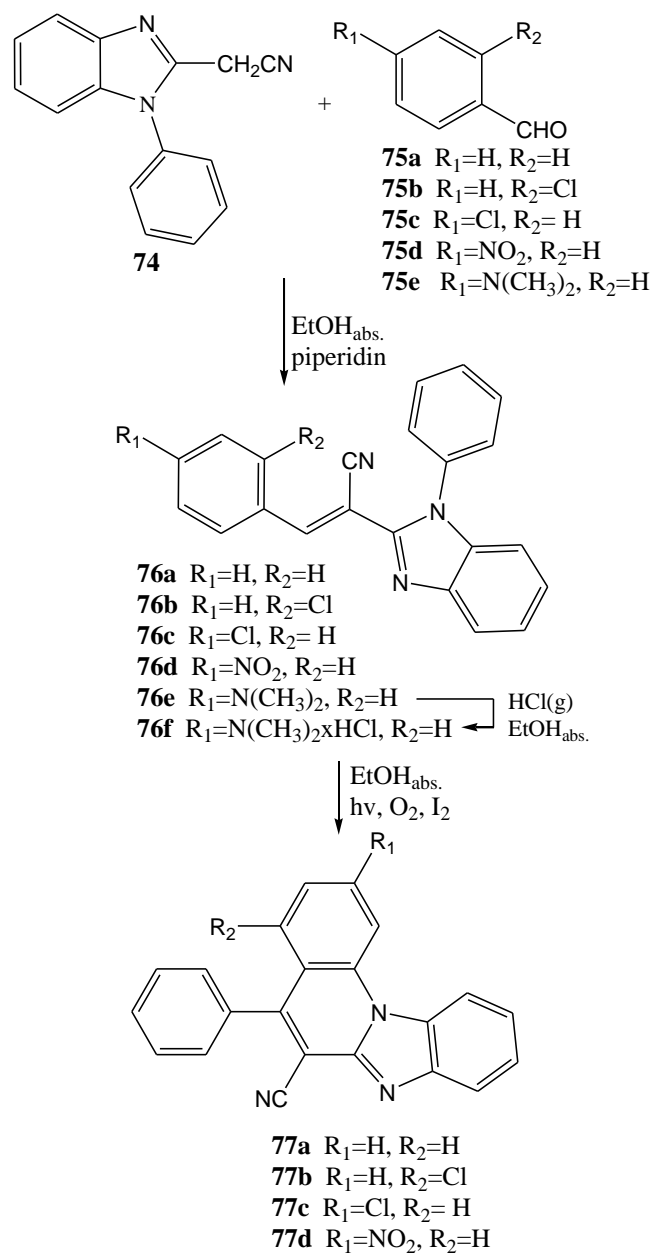
Svi spojevi, osim **57** i **55**, pokazuju izraženu antiproliferativnu aktivnost na pet tumorskih stanica humanih karcinoma, pri čemu su 2-benzimidazolil-3-*N*-metilpirolilakrilonitril **54** i njegov ciklički derivat **64** pokazali najizraženiju aktivnost na sve stanične linije ($IC_{50} = 0.8-30 \mu\text{M}$) te posebnu selektivnost prema stanicama raka grlića maternice (HeLa) stanicama. Nema velike razlike u biološkoj aktivnosti acikličkih i cikličkih analoga. Neki od ispitivanih spojeva pokazali su značajnu interakciju sa ct-DNK, potvrđujući činjenicu da njihova antitumorska aktivnost može djelomično biti posljedica interakcije s DNK. Također je utvrđeno iz odnosa struktura-biološka aktivnost (SAR) da je cijano grupa važna za aktivnost, ali ne i za selektivnost testiranih spojeva.

Ista grupa autora⁸ fotokemijskim je dehidrohalogeniranjem priredila 2-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitril **68** kao glavni prekursor u sintezi 2-amino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]-kinolin-6-karbonitrila **69-71**. Amino-supstituirani ciljani derivati priređeni su reakcijom nekatalizirane aminacije potpomognute mikrovalovima uz dodatak suviška amina. Priređeni spojevi pokazuju interesantne spektroskopske karakteristike dobivene ispitivanjem interakcije s ct-DNK, korištenjem fluorimetrijske spektroskopije; spojevi **71** i **73** pokazuju porast intenziteta fluorescencije u prisutnosti DNK te time i mogućnost njihove primjene kao fluorescentnih proba pri detekciji DNK.

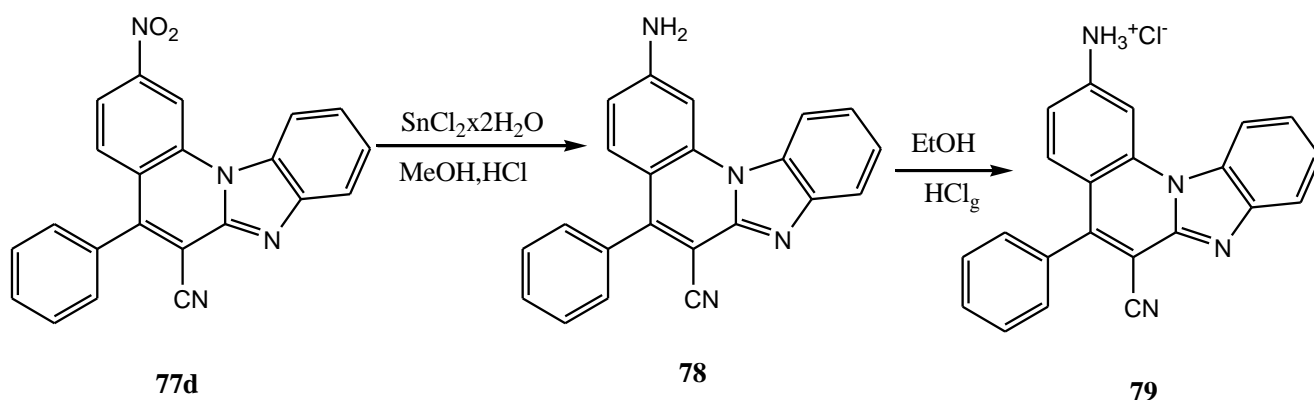


Shema 8. Sinteza amino-supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **69-74**

U radu M. Hranjec i suradnika⁹, opisana je sinteza novih *E*-3-fenil-2-(1-fenilbenzimidazol-2-il)akrilonitrila **76a-76f** i 5-fenilbenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **77a-77d**, **78** i **79** priređenih reakcijom fotokemijske dehidrociklizacije ili dehidrohalogeniranja. Aciklički derivati priređeni su reakcijom kondenzacije 2-cijanometil-*N*-fenilbenzimidazola **74** i različitih aromatskih aldehida **75a-75e**. Amino-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **78** priređen je redukcijom sa $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ iz nitro-supstituiranog prekursora **77d** dok je njegova hidrokloridna sol **79** priređena uvođenjem plinovitog HCl u etanolnu otopinu spoja **78**.

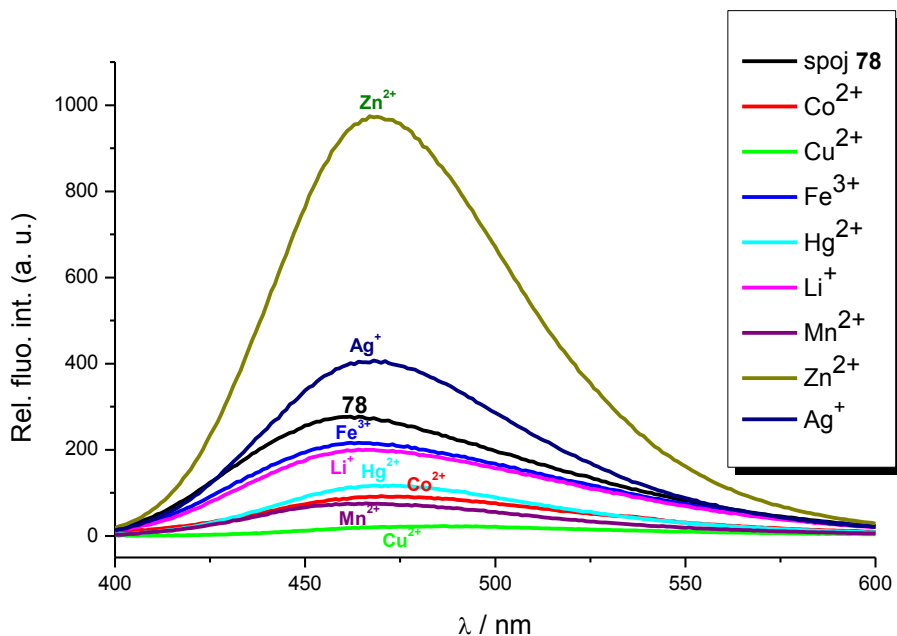


Shema 9. Sinteza spojeva **76a-76f** i **77a-77d**



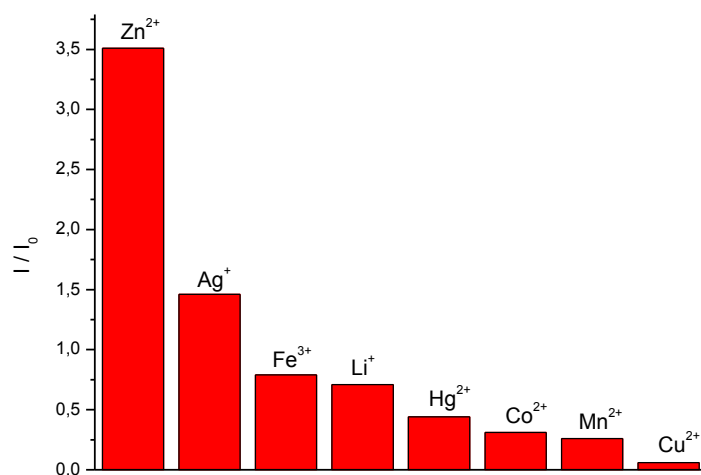
Shema 10. Sinteza spojeva 78 i 79

Svi sintetizirani derivati, osobito ciklički derivati, pokazali su zanimljive spektroskopske karakteristike koje su proučavane korištenjem UV/Vis i fluorescencijske spektroskopije u etanolu. Svi aciklički derivati pokazuju jednu glavnu apsorpcijsku vrpcu u području od 332 nm do 339 nm, nitro-supstituirani derivat **76d** na 361 nm dok *N,N*-dimetilamino-supstituirani derivati **76e** i **76f** pokazuju najizraženiji batokromni pomak od 90 nm sa apsorpcijskim maksimumima na 422 nm i 425 nm. Svi ispitani spojevi također pokazuju karakterističnu emisiju fluorescencije s jednom emisijskom vrpcom a ispitani su pri istoj koncentraciji u etanolu. Najizraženiju fluorescenciju pri danim uvjetima pokazao je nesupstituirani ciklički derivat **77a**, dok najveće kvantno iskorištenje pokazuje kloro-supstituirani spoj **77c**. Kinolini i njihovi derivati, usprkos nedostatku slabe fluorescencije i topljivosti, jako su poznati kao fluorogeni kelatori za prijelazne metalne ione, osobito za Zn^{2+} kation. Spajanje benzimidazolne jezgre sa kinolinskom jedinicom vodi do poboljšanih njihovih fotofizikalnih karakteristika. Tako je spoj **78** pokazao posebnu osjetljivost prema Zn^{2+} kationu te bi mogao imati mogućnost primjene za dijagnostičko detektiranje i kvantifikaciju Zn^{2+} kationa u biološkim uzorcima. Iz literaturnih podataka je poznato da je cink jedan od najvažniji iona prijelaznih metala u ljudskome tijelu, esencijalan za mnoge biološke procese kao što je rad mozga, transkripcija gena, imunološka funkcija te razmnožavanje. Interakcija spoja **78** sa različitim kationima provedena je korištenjem fluorimetrijske spektroskopije a dobiveni rezultati prikazani su na Slici 5.



Slika 5. Promjena intenziteta fluorescencije spoja **78** u prisutnosti različitih kationa

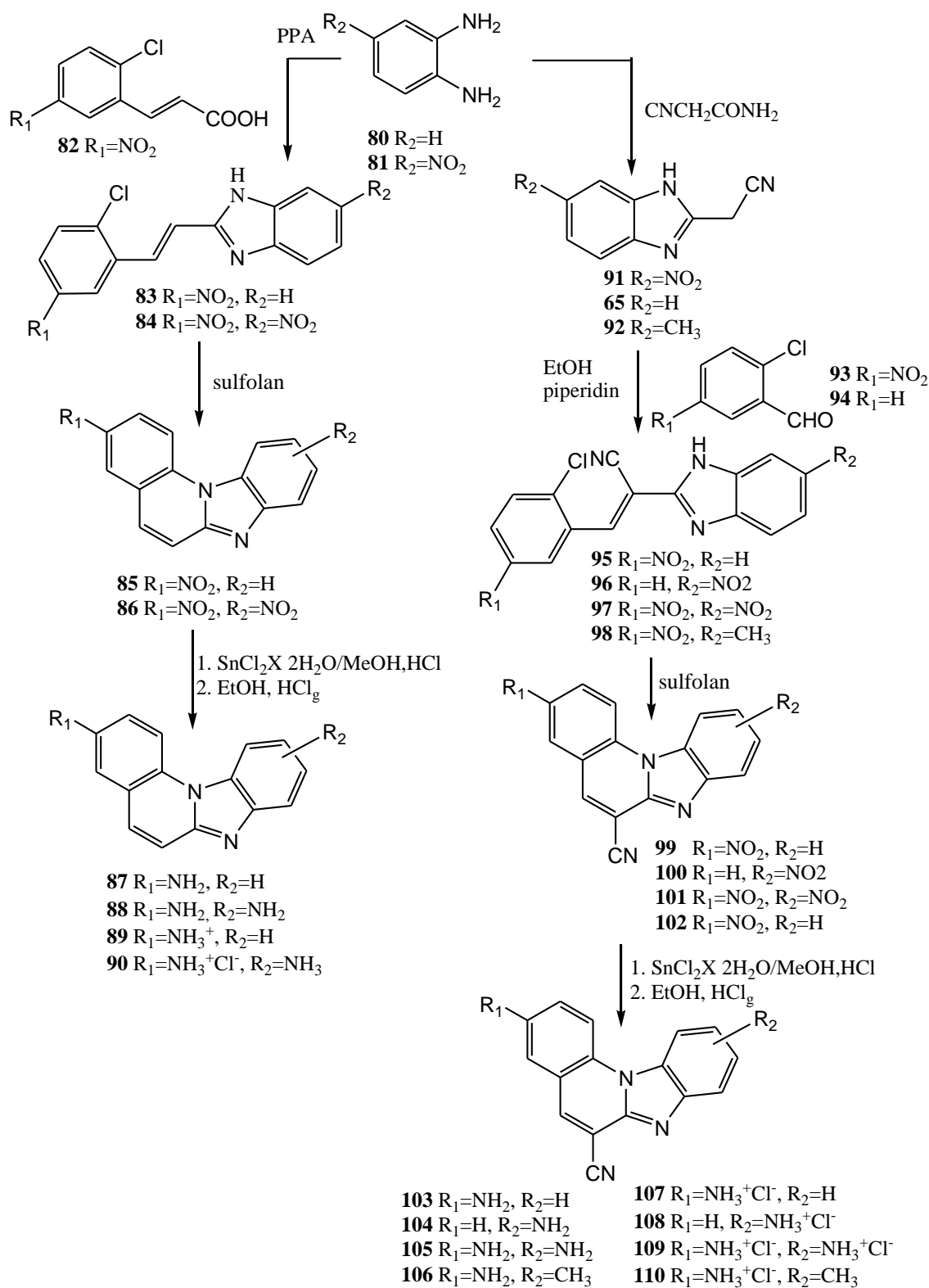
Za ispitivanja su korištene različite kloridne soli a fluorimetrijske titracije su provedene u etanolu. Kao što se može vidjeti iz prikazanih rezultata, intenzitet fluorescencije spoja **78** opada u prisutnosti Mn²⁺, Co²⁺, Li⁺ i Fe³⁺ kationa dok u prisutnosti Ag⁺ i Zn²⁺ intenzitet fluorescencije raste. Na Slici 6. prikazana je selektivnost spoja **78** prema ispitivanim kationima. U prisutnosti Zn²⁺ kationa intenzitet fluorescencije spoja **78** porastao je 3,51 puta pri dodatku otopine kationa koncentracije 1×10^{-6} mol dm⁻³.



Slika 6. Selektivnost spoja **78** prema različitim kationima

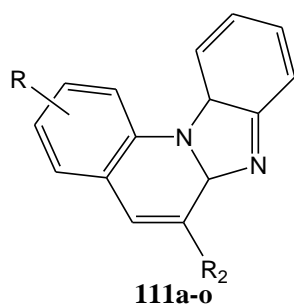
2.2.2. Termička sinteza

Istu klasu spojeva ova je grupa autora¹⁰ priredila termičkom ciklizacijom u sulfolanu na 280 °C. Ciklički nitro-supstituirani derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina-6-karbonitrila **95-98** pripremljeni su iz acikličkih prekursora termičkom ciklizacijom koristeći sulfolan za dehidrohalogeniranje na 280°C. Za praćenje reakcije korištena je UV/Vis spektroskopija. Amino supstituirani ciklički derivati **87-88** i **103-105** su pripremljeni iz nitro supstituiranih prekursora redukcijom sa SnCl₂x2H₂O u metanolu i koncentriranoj klorovodičnoj kiselini. Hidrokloridne soli amino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **89-90** i **107-110** pripremljene su s plinovitim HCl-om da bi se omogućila bolja topljivost. Svim spojevima ispitana je antitumorska aktivnost na pet staničnih linija humanih karcinoma. Većina ispitivanih spojeva pokazuje izraženo antitumorsko djelovanje u mikromolarnih koncentracijama bez izražene selektivnosti prema odgovarajućim staničnim linijama. Ispitivanjem interakcije s ct-DNK, dva derivata nisu pokazala izraženi afinitet prema dvostrukoj uzvojnici DNK, **90** i **103**. Iz tih se eksperimenata može zaključiti da stanična DNK nije glavna meta biološkog djelovanja ispitivanih spojeva.



Shema 10. Sinteza nitro i amino supstituiranih E-2-stirilbenzimidazola i benzimidazo[1,2-a]kinolina

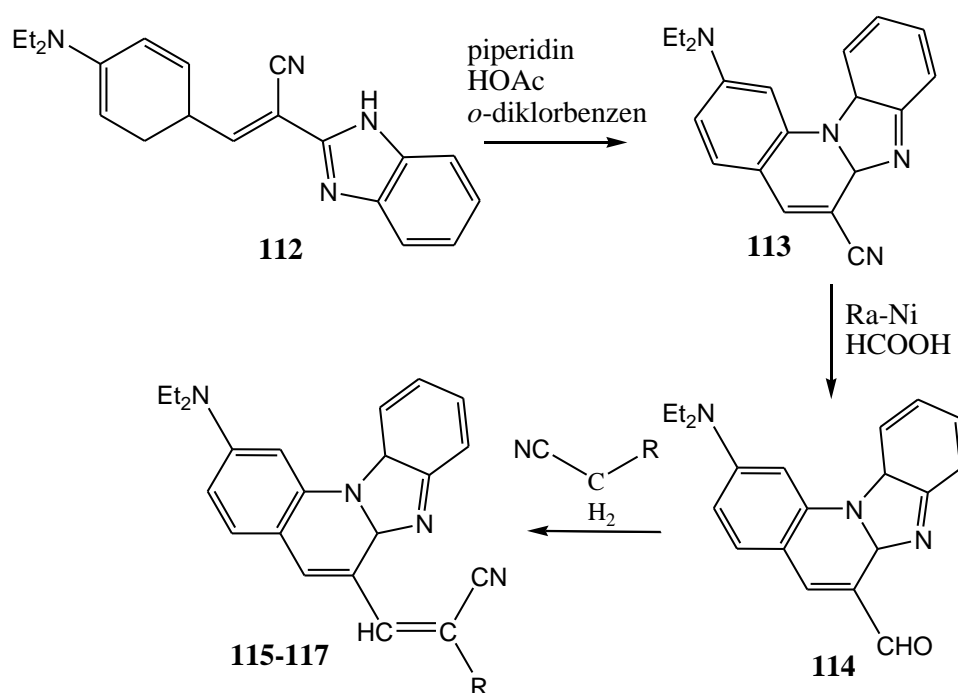
Njemački sintetičar D. Guenther¹¹ je 1978. godine razvio i patentno zaštitio sintetsku metodu za direktno dobivanje različitih supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina. Tako je derivate benzimidazo[1,2-*a*]kinolina priredio termičkom ciklizacijom 2-alkoksibenzaldehida i 2-fenilsulfonilmetilbenzimidazola uz piperidin-acetat kao bazu. U prvoj fazi reakcije, aldolnom kondenzacijom nastaje odgovarajući derivat 2-stirilbenzimidazola, koji se ne izolira već ciklizacijom u drugoj fazi reakcije, u *o*-diklorbenzenu, daje željeni benzimidazo[1,2-*a*]kinolin.



- 111a** R=SO₂C₆H₅, R₁=H, R₂=H
- 111b** R=CN, R₁=H, R₂=H
- 111c** R=COOH, R₁=H, R₂=H
- 111d** R=SO₂C₆H₅, R₁=4-CH₃O, R₂=H
- 111e** R=CN, R₁=4-CH₃O, R₂=H
- 111f** R=CH₃O, R₁=H, R₂=H
- 111g** R=5,6-fenil, R₁=H, R₂=5,6-fenil
- 111h** R=SO₂C₆H₅, R₁=H, R₂=NHCOCH₃
- 111i** R=SO₂C₆H₅, R₁=H, R₂=CH₃
- 111j** R=CN, R₁=4,5-diOCH₃, R₂=H
- 111k** R=SO₂C₆H₅, R₁=4,5-diOCH₃, R₂=H
- 111l** R=SO₂C₆H₅, R₁=H, R₂=NO₂
- 111m** R=SO₂C₆H₅, R₁=H, R₂=NH₂
- 111n** R=CN, R₁=H, R₂=NO₂
- 111o** R=CN, R₁=H, R₂=NH₂

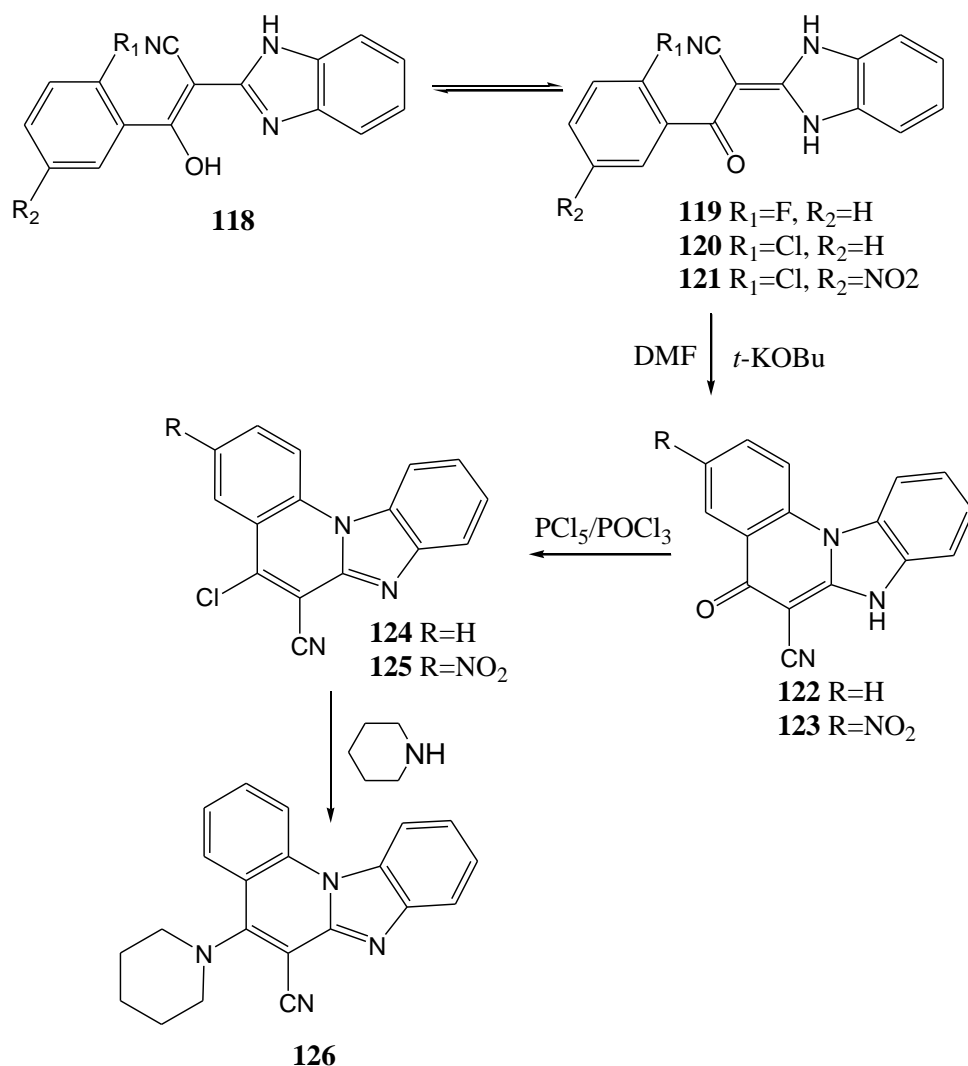
Slika 7. Različito supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini

V.U.Shenoy i S.Sesardi¹² sintetizirali su prema Shemi 11. i prema ranije patentiranoj metodi derivate 7-dietilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **115-117**.



Shema 11. Sinteza derivata 7-dietilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **115-117**

Y.M. Volovenko i suradnici¹³ priredili su aciliranjem 2-cijanometilbenzimidazola s derivatima benzoil-klorida u piperidinu, acikličke derivate benzimidazola, čijom ciklizacijom u DMF-u nastaju derivati 6-cijano-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **122** i **123**. Kloriranjem spojeva **122** i **123** sa $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ dobiveni su spojevi **124** i **125**. Spoj **124** refluksiranjem u dioksanu sa piperidinom daje spoj **126**.

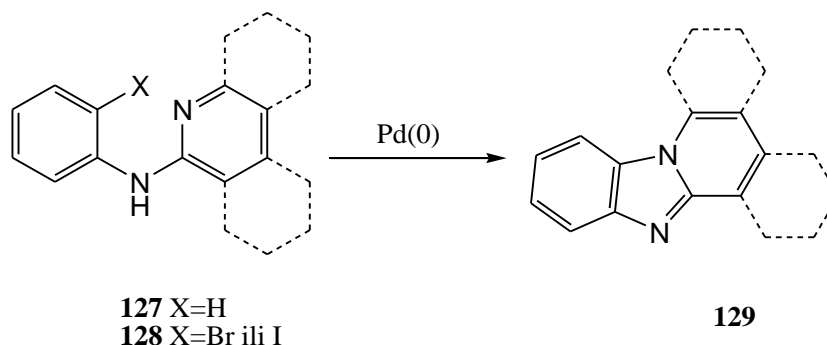


Shema 12. Sinteza spoja **126**

2.2.3. Katalitička ciklizacija

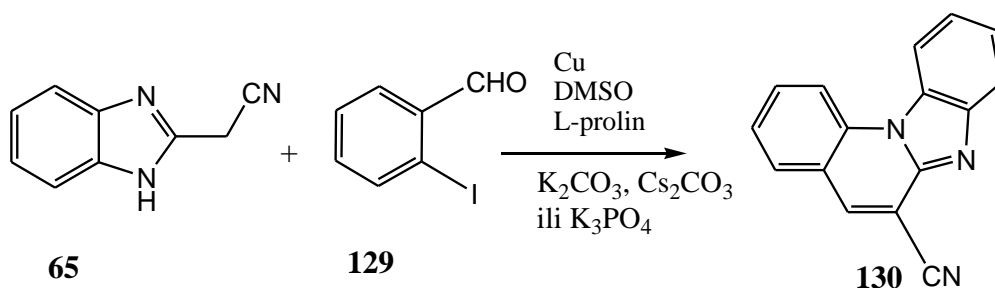
C. Venkatesh i suradnici¹⁴ 2005. godine razvili su novi pristup sintezi benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **129**; Buchwald-Hartwigovo intramolekularno aminiranje 2-(2'-bromoanilino)kinolina uz paladij kao katalizator. Jedan od pristupa sintezi pirido[1,2-*a*]benzimidazola i njegovih analoga je formiranje peteročlanog heterocikličkog prstena

intramolekulskim zatvaranjem prstena tipa **127** koji sadrži arilnu skupinu na šesteročlanom heteroatomskom prstenu (Shema 13.) Ovaj pristup uključuje termalnu ili fotokemijsku ciklizaciju. U slučaju intermedijera tipa **128** zatvaranje prstena se provodi intramolekularnim *N*-ariliranjem heteroarena uz paladij kao katalizator što je analogna metoda Buchwal-Harwtigovom arilnom aminiranju.



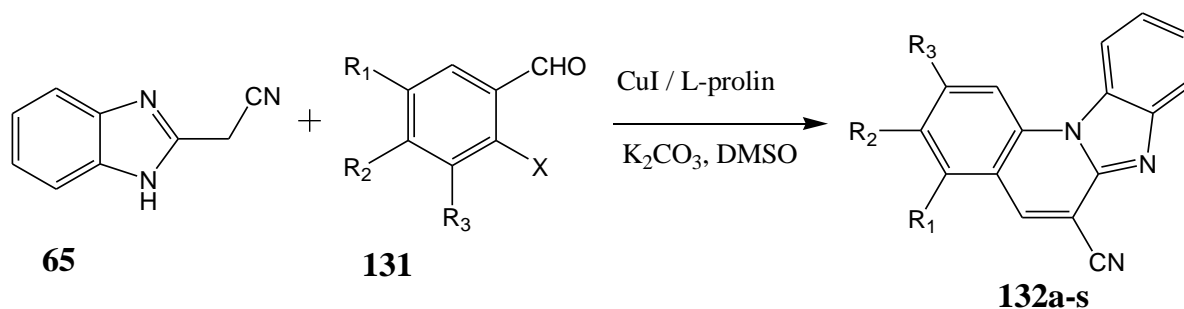
Shema 13. Dobivanje spoja **129** iz spojeva **127** i **128**

Qian Cai i suradnici¹⁵ 2010. godine su objavili jednostavan i učinkovit način sinteze benzimidazo[1,2-*a*]kinolina i drugih policikličkih kinolina nizom reakcija i korištenjem bakra kao katalizatora u blagim uvjetima. Istraživali su reakcijske uvjete, različite baze, otapala i ligande, kao i supstrate pri kojim se dobije maksimalno iskorištenje reakcije. Reakcijom između 2-jodobenzaldehida **129** i 2-cijanometilbenzimidazola **65** u optimiranim uvjetima, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **130** je dobiven s visokim iskorištenjem (Shema 14.).



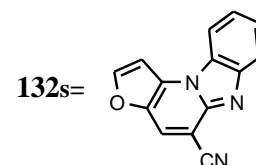
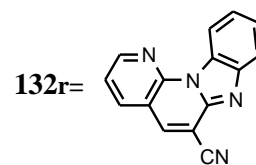
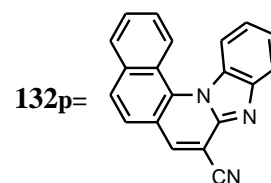
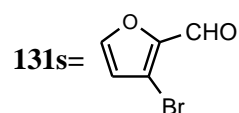
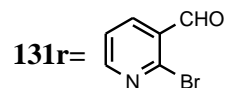
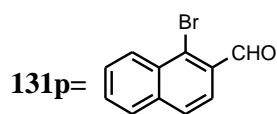
Shema 14. Sintaza spoja **130**

Također su provedene kondenzacije između *o*-halogeniranih aril aldehida **131** i 2-cijanometilbenzimidazola **65** gdje su skoro sve kombinacije dale željeni produkt **132** uz dobro ili izvrsno iskorištenje prema Shemi 15.



- 131a** $R_1=R_2=R_3=H, X=I$
131b $R_1=MeO, R_2=R_3=H, X=I$
131c $R_1=OH, R_2=R_3=H, X=I$
131d $R_1=Br, R_2=R_3=H, X=I$
131e $R_1=R_3=H, R_2=CO_2Me, X=I$
131f $R_1=N_2O, R_2=R_3=H, X=I$
131g $R_1=CN, R_2=R_3=H, X=I$
131h $R_1=R_2=R_3=H, X=Br$
131i $R_1=CF_3, R_2=R_3=H, X=Br$
131j $R_1=Cl, R_2=R_3=H, X=Br$
131k $R_1=Me, R_2=R_3=H, X=Br$
131l $R_1=R_2=MeO, R_3=H, X=Br$
131m $R_1=R_2=R_3=H, X=Cl$
131n $R_1=H, R_2=R_3=OCH_3, X=Cl$
131o $R_1=R_3=H, R_2=Cl, X=Cl$

- 132a** $R_1=R_2=R_3=H$
132b $R_1=OMe, R_2=R_3=H$
132c $R_1=OH, R_2=R_3=H$
132d $R_1=Br, R_2=R_3=H$
132e $R_1=R_3=H, R_2=CO_2Me$
132f $R_1=NO_2, R_2=R_3=H$
132g $R_1=CN, R_2=R_3=H$
132h $R_1=R_2=R_3=H$
132i $R_1=CF_3, R_2=R_3=H$
132j $R_1=Cl, R_2=R_3=H$
132k $R_1=Me, R_2=R_3=H$
132l $R_1=R_2=OMe, R_3=H$
132m $R_1=R_2=R_3=H$
132n $R_1=H, R_2=R_3=OMe$
132o $R_1=R_3=H, R_2=Cl$



Shema 15. Sinteza spojeva 132a-132s

2.3. Kemosenzori

2.3.1. Uvod

Senzori se koriste u svakodnevnom životu i upotrebljavaju se u različitim područjima znanstvenih istraživanja kao što su medicina (kontrola krvi, lijekova) i industrija (automobili, elektronika, zbrinjavanje otpada) što čini razvoj senzora od velike važnosti te je stoga u zadnjih nekoliko godina uloženo puno truda u daljnja istraživanja toga područja. U supramolekularnoj kemiji, osjećanje/očitavanje (*sensing*) je postignuto dizajniranjem sintetskog molekularnog uređaja (tj. senzora) koji ima mogućnost detektirati odgovarajuću tvar ili energiju dajući nam neki mjerljivi signal u odzivu.^{16,17,18}

Dizajn liganada za selektivno kompleksiranje i detekciju odgovarajućih tvari (analita) kao što su npr. metalni kationi i anioni, važan je cilj supramolekularne kemije.¹⁹ To nije tako iznenađujuće, pošto su u oba sustava (kemijska i biološka), ioni i organske molekule jako zastupljeni te je praćenje njihove koncentracije *in vitro* ili *in vivo* presudno jer su kao takvi uključeni u važne biološke i kemijske procese u živim organizmima. Primjerice, kationi kao što su Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Zn^{2+} te anioni kao što su karboksilati, halidi, te fosfati uključeni su u različite biološke procese kao što su živčani impulsi, mišićna kontrakcija, regulacija stanične aktivnosti uključujući apoptozu i mnoge druge. Također su važni za analize njihovih koncentracija te kao markeri za različite bolesti. Međutim, takva analiza nije ograničena samo na male ione, nego i na praćenje malih ili srednjih organskih molekula ili čak većih biomolekula što je postalo od životne važnosti osobitno u medicinskoj dijagnostici kao i praćenje razine lijekova (*monitoring drug levels*).^{20,21} Razvijanje preciznih metoda za praćenje uzoraka iz okoliša također je postalo važno područje istraživanja zbog povećanog zagađenja okoliša otpuštanjem takvih iona i drugih zagađivača iz industrije. Dakle, potreba za razvojem fluorescentnih senzora ili kemosenzora za jedno mjerenje ili kontinuirano praćenje od velikog je trenutnog interesa unutar širokog raspona različitih grana industrije.^{22,23}

Praćenje koncentracijskih razina takvih iona ili molekula iz složenih medija kao što su krv, biološko tkivo, ili okolišni uzorci postignuto je korištenjem šaržnih procesa koji uključuju skupljanje uzoraka i retrospektivne analize u laboratorijima korištenjem uobičajenih analitičkih tehnika. Upotreba diskretnih i ciljanih senzora, a osobito kemosenzora, koji mogu selektivno ciljati različite analize u takvim uzorcima, mogu prevladati nedostatke kao što je nepreciznost mjerenja. Primjerice, optičke signalizacijske metode daju osjetljivost,

selektivnost, odziv u stvarnom vremenu te lokalno promatranje. Sintetski senzori koji koriste abiotičke ili sintetske receptore za prepoznavanje analita izazvali su veliko zanimanje kao bolja alternativa za biosenzore, jer objedinjuju biološke receptore kao antitijela, aptamere ili velike biopolimere. U suprotnom, takvi biosenzori često imaju ograničenu stabilnost koja ograničava njihovu praktičnost. Sinteza organskih molekula koje zadovoljavaju osnovne uvjete kao što su stabilnost, osjetljivost i selektivnost dugotrajan je i zahtjevan proces. Ako je specifična interakcija između luminescentnog sustava i analita (anion, kation, aminokiseline ili male neutralne molekule) nekovalentna i reverzibilna, te može biti poremećena pod određenim uvjetima, indikator se naziva *kemosenzorom*. Ako se vezivna interakcija između luminescentnog sustava i analita bazira na ireverzibilnoj kemijskoj reakciji onda se indikator naziva *kemodozimetrom*. Korištenjem fotoluminescencije kao detekcijskog signala, kemodozimetri pokazuju visoku osjetljivost prema analitu i vrlo brzi odziv. Luminescentni kemodozimetri omogućuju korisnu zamjenu za kemosenzore koji se obično koriste pri detekciji analita u biološkim sustavima, posebice za detekciju kationa teških metala, koji često uzrokuju gašenje luminescencije u kemosenzorskim sustavima. Luminescentni kemodozimetri su pogodni za selektivnu detekciju neutralnih malih organski molekula.

2.3.2. Detekcijske metode u kemosenzorskom djelovanju

Stvaranje odgovarajućeg spektralnog signala nakon vezanja organskog liganda na kation ili anion vrlo je važno za njihovu detekciju. Najčešće korištene spektroskopske detekcijske metode uključuju fluorescenciju, elektrokemiju, kolorimetriju, površinsku plazmonska rezonanciju (SPR) te kvarc kristalnu mikrovagu (QCM).

Fluorescencijska spektroskopska detekcija je poznata kao vrlo osjetljiva i široko je korištena unatoč nekim njezinim nedostacima. Fluorescencija je metoda jako osjetljiva na okoliš i vanjske utjecaje. Otapala, temperatura te prisutnost kontaminirajućih analita mogu utjecati na ishod i spektroskopski odaziv. Veliki problem u fluorescencijskoj detekciji je dizajn odgovarajućeg organskog fluorofora koji će promijeniti fluorescenciju nakon vezanja na kation ili anion te fotostabilnost korištenih fluorofora. To je osobito problem kod korištenja raznih organskih bojila. Za korištenje fluorescencije u senzorskom djelovanju potrebno je posjedovati sofisticirani instrument - fluorimetar. U biološkoj detekciji, osobito za *in vivo* primjene, ograničavajući faktor može biti potreba za ugrađenim fluorimetrom, iako je velik napredak napravljen u minijaturizaciji takvog instrumenta. S druge strane, kolorimetrijska metoda je slična fluorescencijskoj samo što je bazirana na apsorpciji umjesto emisiji i manje

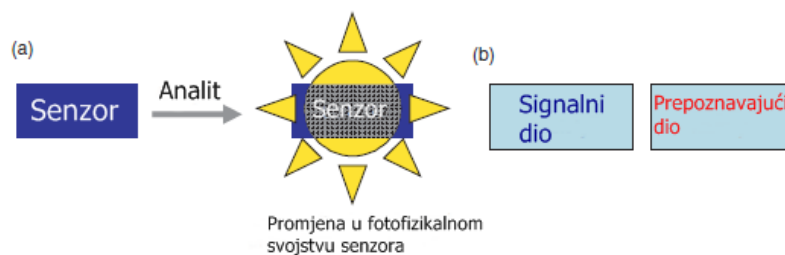
je osjetljiva nego fluorescencijska detekcija. Međutim, ova metoda nije ograničena strogim zahtjevom za odgovarajućim fluorofom kao kod fluorescencije te postoji mnogo organskih bojila dostupnih za takve primjene.

Druga vrlo često korištena metoda za detekciju je elektrokemijska detekcija. Ta metoda također ima visoku osjetljivost i jednostavan instrument koji je potreban za detekciju, osobito u usporedbi sa fluorescencijom. Međutim, ograničavajući faktor je činjenica da se elektrokemijska detekcija uglavnom primjenjuje za specifične ciljane tvari koje su nabijene (ioni) i/ili za one sposobne podlijeganju reakcijama elektronskog prijelaza na elektrodi. Postoji još mnogo drugih korisnih i modernih detekcijskih metoda u biosenzorskom djelovanju kao što su radioaktivnost, enzimski test (ELISA) te akustična i scintilatorska prebrojavanja.

2.3.2.1. Osnovni principi fluorescentnog senzorskog djelovanja

Senzor mora biti u mogućnosti dati mjerljivi signal u odgovarajućem odzivu za prepoznavanje analita. Mehanizam kojim senzor reagira sa svojim analitom daje mjerljiv oblik energije i poznat je kao *pretvaranje signala*. Fluorescencija, kao izuzetno osjetljiva tehnika, je jedan od optimalnih mehanizama prevođenja signala u opažajući odaziv, uglavnom jer je valna duljina emisije uvijek duža od valne duljine pobude i detektira znatno niske koncentracije analita ($>10^{-6}$ M) u odnosu na ostale metode.

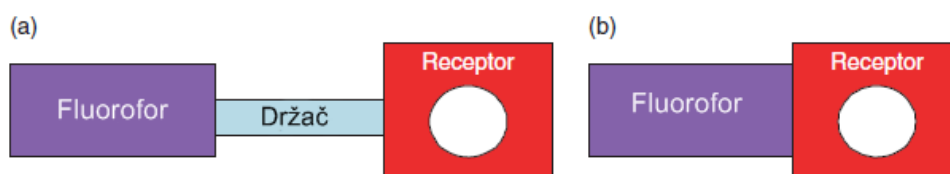
Glavni razlog za upotrebu luminescencije je činjenica da je luminescencija jako promjenjiva i osjetljiva spektroskopska metoda koja se može koristiti u realnom vremenu, korištenjem niskih koncentracija senzora, a emisija može biti detektirana korištenjem jeftinih i pristupačnih instrumenata.^{24,25} Dvije glavne komponente potrebne za dizajn fluorescentnih senzora su signalni dio (fluorofor) i prepoznavajući dio (receptor) kao što je prikazano na Slici 7.



Slika 7. a) Shematski prikaz senzora koji nakon prepoznavanja analita daje promjenu fotofizikalnog svojstva senzora (b) Svi senzori sadrže signalni dio i prepoznavajući dio

Signalizirajući dio se ponaša kao pretvornik signala, pretvarajući informaciju u optički odziv. Na Slici 7. prepoznavajući dio je odgovoran za vezanje na analit na selektivan i učinkovit način. To ovisi o ligandnoj topologiji, karakteristikama ciljnog kationa ili aniona (ionski radijus, naboj, koordinacijski broj, tvrdoća...) ili strukturi organskih molekula (npr. lijekovi). Ipak, od najveće je važnosti uzeti u obzir prirodu otapala, kao što je pH, ionska jakost i polarnost, koja može imati značajan efekt na sposobnost receptora da prepozna i kompleksno veže analit zbog mogućeg kompetitivnog djelovanja. U načelu, isti princip dizajna može dalje biti proširen za detekciju/senzorsko djelovanje više od jednog analita ili za senzorsko djelovanje kombinacije od nekoliko tipova analita kao kationa, aniona ili neutralnih molekula unutar danog uzorka.

U slučaju fluorescentnog senzorskog djelovanja aktivni komunikacijski put mora biti otvoren između signalizirajućeg i prepoznavajućeg dijela, gdje prepoznavanje analita na receptorskoj strani daje povod promjeni u fotofizikalnim svojstvima fluorofora. Fluorescentni senzor mora prije svega imati toplinsku i fotokemijsku stabilnost, a proces prepoznavanja mora biti reverzibilan kako bi se omogućilo kontinuirano praćenje analita. Prema tome, većina senzora se bazira na jednostavnim strukturama gdje su ta dva dijela, fluorofor i receptor, spojeni s kemijskom vezom ili kovalentnom spojnicom ili su integrirani zajedno; primjerice, fluorofor može sadržavati obje jedinice unutar strukture kao što je prikazano na Slici 8a i 8b. To se može postići biranjem dvije komponente na takav način da se njihova različita fotofizikalna svojstva poklapaju, stvaranjem prethodno spomenutog komunikacijskog puta operacijskim. Razumijevanje osnovnih fotofizikalnih svojstava izabranog senzora je neophodno zato što se iz raspona i oblika promjena tih svojstava određuje potencijalni analit.



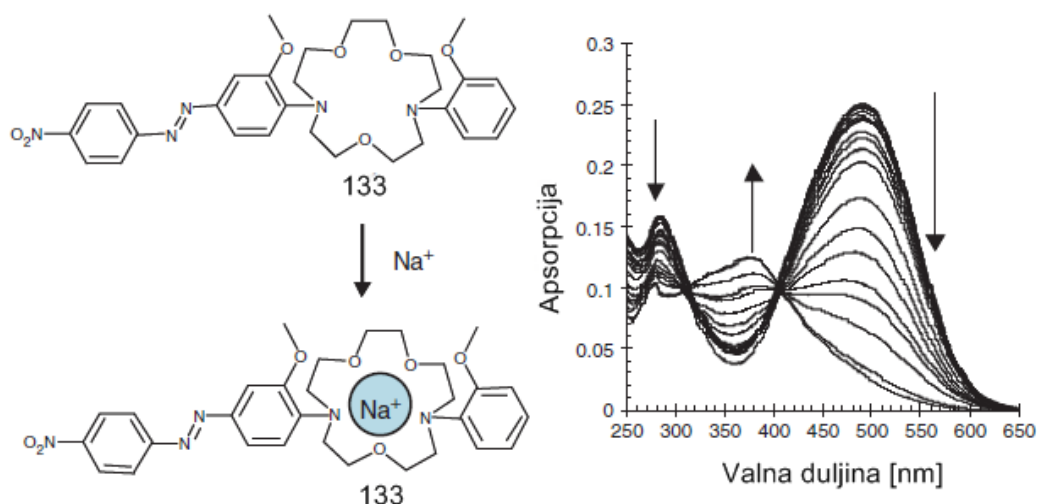
Slika 8. (a) Razmaknuti model za fluorescencijsko senzorsko djelovanje.
(b) Integrirani model

Fluorescencija je jako osjetljiva detekcijska metoda i može biti promatrana na molekularnom nivou. Za većinu senzorskih upotreba se koriste komercijalni spektrometri. Prema tome, većina do danas razvijenih senzora koristi promjene u valnoj duljini fluorescencijske emisije (λ_{\max} ili λ_{Fl}), kvantnom iskorištenju fluorescencije (ϕ_{F}) te vremenu poluživota (τ) kako bi se pratio senzorski odgovor i kvantificirala jakost i afinitet domaćin-gost (receptor-analit) interakcija.

2.3.3. Mehanizmi fluorescencijskog djelovanja senzora

2.3.3.1. Internal charge transfer (ICT) ili twisted-internal-charge-transfer (TICT)

Komunikacijski put djeluje između receptora i fluorofora kako bi se omogućila signalizacija i detekcija spektralnog odgovora. U integriranim sustavima (Slika 9.) takva veza postoji pod uvjetom da su dvije komponente spojene preko π - π ili n - π konjugacije. Takav primjer možemo uočiti u strukturi **133** s dobro poznatim azobenzenskim kromoforom, gdje je diarilni krunasti eter spojen na azobenzensku jedinicu preko anilinskog dušika. Taj sustav je baziran na ICT mehanizmu gdje dušik krunskog etera funkcionira kao elektron-donor, a nitro grupa na suprotnom kraju kromofora kao elektron-akceptor.²⁶



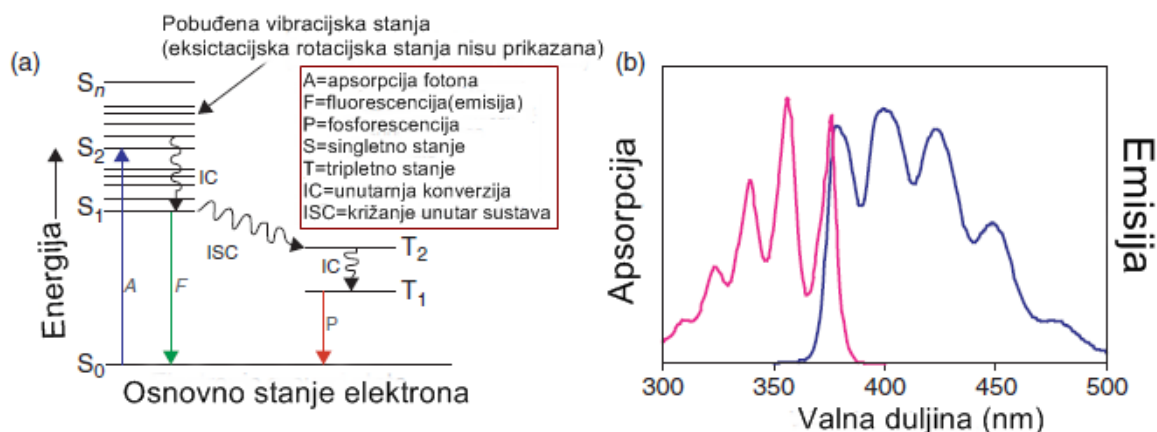
Slika 9. Senzorska struktura 133, temeljena na upotrebi „povuci-potegni“ mehanizma unutarnjeg prijelaza naboja (ICT), a promjene su promatrane u apsorpcijskom spektru 133 nakon vezanja Na⁺ unutar šupljine krunkog etera, promjene su reverzibilne nakon adicije kompetitivnog koordinacijskog liganda

2.3.3.2. Fotoinducirani elektronski prijelaz (photoinduced electron transfer) PET

Jedna od najčešće korištenih strategija za razvijanje fluorescentnih senzora je ona bazirana na fotoinduciranom elektronskom prijelazu²⁷ ili PET senzorskom djelovanju. Izvorno su ih razvili de Silva i suradnici, a takvih tipovi senzora su se koristili za određivanje i detekciju kationa, aniona i neutralnih molekula. Na temelju razmaknutog modela molekule (*fluorofor-držlač-receptor*) prikazanog na Slici 8.a, upotreba kovalentne spojnice između receptorskog dijela i fluorofora minimalizira svaku n- π^* ili π - π^* interakciju u početnom stanju između dvije komponente. Zbog toga je apsorpcijski spektar fluorofora samo minimalno pod utjecajem prepoznavanja na receptorskoj strani. Umjesto toga, takvi senzori bi trebali izazvati značajne promjene u fluorescencijskom emisijskom spektru. Te promjene promatrane u fluorescencijskom emisijskom spektru mogu biti analizirane korištenjem različitih metoda za određivanje konstante stabilnosti (binding constant) za senzorsko djelovanje, kao što je fitanje spektroskopskih promjena prema raznim *domaćin-gost* stehiometrijski odnosima korištenjem nelinearne regresijske analize.

Ovaj mehanizam uglavnom opisuje prijenos elektrona iz HOMO donora (D) u njegovom osnovnom stanju u HOMO akceptor (A) u njegovom pobuđenom stanju. HOMO označavanje se odnosi na nomenklaturu osnovnog stanja radi dosljednosti. Mora se naglasiti da se PET može odvijati i u suprotnom smjeru a to je od donora u njegovom pobuđenom

stanju. Nadalje, fotopobuđena stanja mogu biti deaktivirana energetskim prijenosom. Singletno pobuđeno stanje nastaje apsorpcijom svjetlosti što vodi do Franck-Condonovih vibracijskih stanja koja brzo podliježu nuklearnoj relaksaciji i vraćanju u ravnotežno stanje prije nego što nastupi elektronski prijelaz. Povratkom iz pobuđenog singletnog stanja u osnovno stanje dolazi do emitiranja fluorescencije.

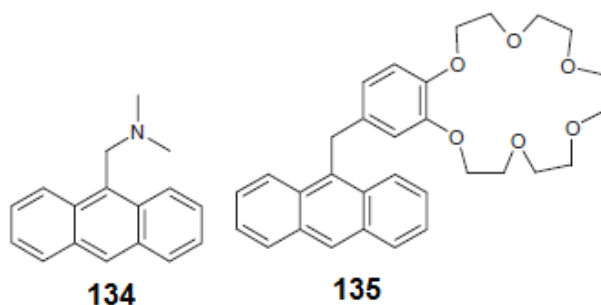


Slika 10. (a) Jablonski dijagram različitih stanja i fotofizikalnih procesa promatranih u singletnim i tripletnim stanjima. (b) ApSORPCIJSKI I EMISIJSKI SPEKTAR ANTRACENA koji se događaju na većim valnim duljinama i pokazuju strukturne vrpce i mali Stokesov pomak obično promatran za tako visokosimetrične fluorofore sve bazirane na ugljikovodicima

Vjerojatnost PET-a ovisi o ukupnoj slobodnoj energiji sustava (ΔG). Prigušivanje elektronskim prijenosom između nenabijenih vrsta dovodi do formiranja radikalskog ionskog para. To se ponekad naziva primarni prijenos elektrona. Ako dvije nenabijene vrste nisu dio iste molekule, onda su te dvije komponente pojedinačne jedinice, a zatim se nakon prijenosa elektrona često nazivaju otapalom odvojeni ion radikalski par ili SSIP (solvent separated ion radical pair). Te vrste su prekursori radikalskih ionskih parova ali se drže zajedno elektrostatskim silama na udaljenosti od jedne do dvije molekule otapala. Stabilnost tih vrsta u velikoj mjeri ovisi o sposobnosti otapala da stabilizira dva naboja. Polarna otapala stabiliziraju puno bolje slobodne ione nego nepolarna otapala, kao što je bilo spomenuto i kod ICT senzora. U nepolarnim otapalima dva naboja nastoje biti zajedno, a ne disociirati u slobodne ione zbog elektrostatskih sila između njih. U sustavima gdje su dva dijela (D i A) povezana sa poveznicom (prikazano na Slici 8.a) gore opisana disocijacija se ne odvija. Dva

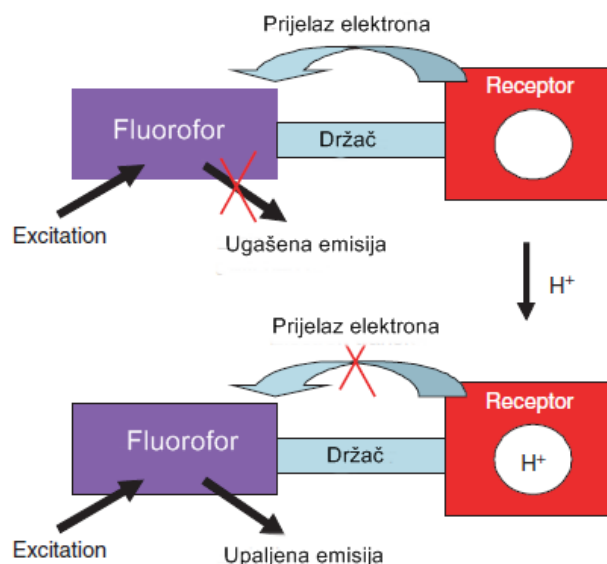
dijela su obično povezana preko poveznice s jednom ili više kovalentnih veza. Ta poveznica obično čini PET više učinkovitim zbog blizine ta dva dijela.

1985. de Silva i suradnici^{28,29} izvijestili su o razvoju PET senzora temeljenih na antracenskoj strukturi **134** kao pH senzora i **135** kao senzora za K^+ (Slika 11.).



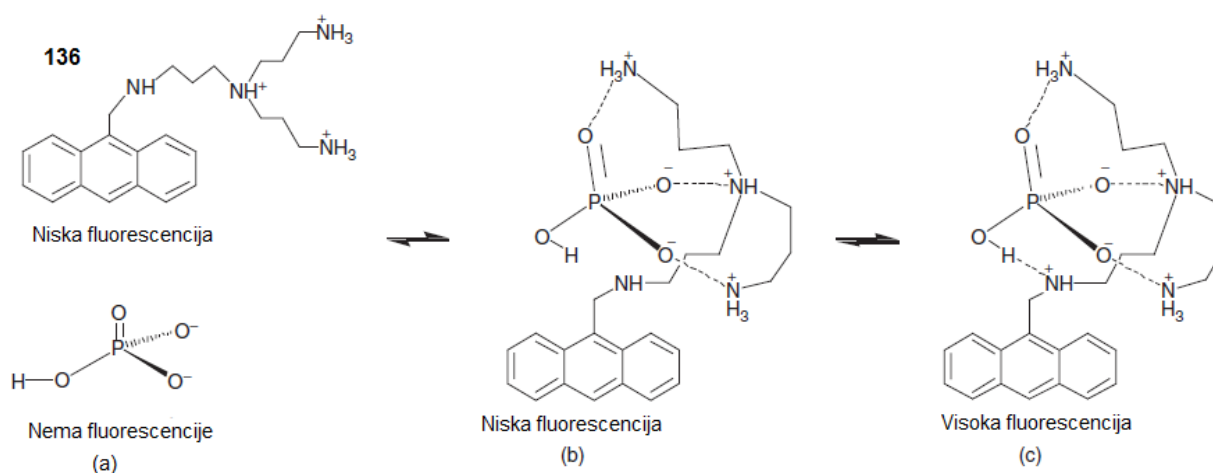
Slika 11. PET senzori za H^+ , **134** i za K^+ , **135**

Metilenska poveznica korištena u tim strukturama osigurava da nema interakcije sa osnovnim stanjem te tako ne dolazi do promjene u apsorpcijskom spektru kao funkcije pH ili K^+ . U suprotnom, emisijski spektri tih sustava jako su ovisni o pH. U slučaju senzora **134**, u njegovom neprotoniranom obliku (u bazičnoj otopini) amski dio je omogućio transfer elektrona u pobuđeno stanje antracena što je dovelo do prigušenja (opadanja) fluorescencije. Protoniranje amskog dijela smanjuje redukcijski potencijal amina čime PET postaje jače inhibiran što rezultira pojavom fluorescencije antracenskog fluorofora, kao što je prikazano na Slici 12. Drugim riječima, fluorescencijski intenzitet i kvantno iskorištenje su porasli nakon prepoznavanja H^+ .



Slika 12. Shematski prikaz PET pH senzora u slučaju gdje je emisija ugašena ili prigušena kada je elektron prenešen iz receptora u pobuđeno stanje fluorofora. Nakon protoniranja amina, oksidacijski potencijal amina je povećan a elektronski prijelaz je inhibiran, čime se emisija aktivira. Ovaj proces je reverzibilan.

Još jedan antracenski senzor **136**, prikazan na Slici 13., je razvijen za senzorsko određivanje fosfata u vodenoj otopini. Spoj **136** postoji kao trikation pri pH 6, gdje dušikov atom blizak antracenskom prstenu nije protoniran, tako omogućavajući da se molekula ponaša kao anionski senzor.

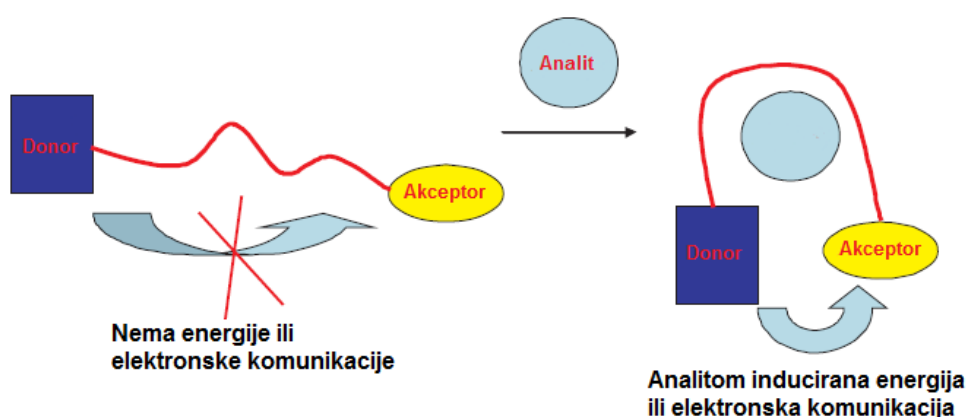


Slika 13. Modulacija elektronskog prijelaza nakon vezanja hidrogenfosfata na senzor **136**

U ovom obliku PET prigušenje (pad fluorescencije) se događa od amino dijela molekule prema antracenskom, a intenzitet emisije je nizak, Slika 13.a. Trikation može vezati komplementarne strukture kao što su fosfatni anioni. Takvo anionsko vezanje je povezano s povećanjem u fluorescencijskom emisijskom intenzitetu (Slika 13.c). Gornji primjeri prikazuju upotrebu PET senzora za određivanje i detekciju kationa i aniona. U literaturi je također poznat primjer za senzorska određivanja šećera kao što je npr. upotreba boronske kiseline kao receptora koja može vezati šećere kao što je glukoza sa istovremenim poboljšanjem i povećanjem fluorescencije senzora.

2.3.3.3. Prijelaz energije fluorescencijskom rezonancijom, FRET

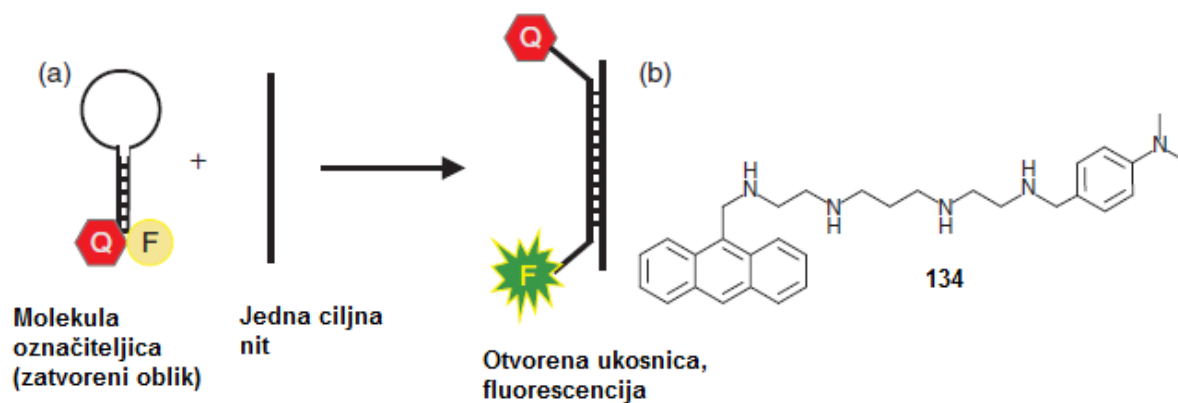
Fluorescentno djelovanje može se postići modulacijom energije i procesom prijelaza elektrona između (i) energo-akceptorskog i energo-donorsko dijela ili (ii) elektron-donorskog i elektron-akceptorskog dijela, gdje su ti procesi aktivirani spajanjem takvih donorsko-akceptorskih parova obično putem konformacijskih promjena koje su potaknute u senzoru prepoznavanjem analita. Takav tip senzorskog modela je prikazan na Slici 14., gdje je komunikacijski put, koji postoji bilo putem prijenosa elektrona ili prijenosa energije, utemeljen samo nakon prepoznavanja analita što dovodi do modulacija/promjena u fotofizikalnim svojstvima tih dviju komponenti.



Slika 14. Shematski prikaz donor-akceptor para spojenog držačem koji može funkcionirati nakon prepoznavanja analita. Obrnuti scenarij također postoji, kada prepoznavanje analita sprječava odvijanje takve komunikacije, prekidanja donor-akceptor para

Navedeni senzorski procesi se često nazivaju senzorskim djelovanjem prijelaza fluorescencijske rezonancijske energije (*fluorescence resonance energy transfer sensing*). FRET je jako ovisan o udaljenosti, što znači da se prijenos rezonancijske energije između donora i akceptora smanjuje kako se udaljenost (r) između njih povećava.^{30,31} Procesi prijenosa energije se također mogu opisati kao elektronsko gibanje između zauzetih i praznih orbitala energo-donorskog dijela (poznat kao *sensitizer* ili *antena*) i energo-akceptorskog dijela (nazivan i *gasitelj*). Dva najučestalije opisana energetska procesa su ona koja uključuju kulonske rezonancijske interakcije ili dipol-dipol mehanizam, često nazivan kao *Försterov tip mehanizma* (koji se često opisuje kao *prostorni mehanizam*), te mehanizam elektronske izmjene koji se nazivan i *Dexterovim tipom mehanizma*.

Senzori bazirani na FRET principu su razvijeni naročito za upotrebu u biotehnologiji. Primjeri uključuju razvoj molekula za označavanje kao što je npr. DNK sekvencna proba za lančanu reakciju polimeraze (PCR).³² Dizajn takvog fluorescentnog senzora je shematski prikazan na Slici 15., gdje je na jedan kraj matične sekvence vezan fluorofor a na drugi kraj je vezan gasitelj. Fluorofor i gasitelj komuniciraju putem FRET-a tako da se ne promatra fluorescencija nakon ekscitacije na odgovarajućoj valnoj duljini, dok je molekula za označavanje u svojem zatvorenom obliku.



Slika 15. (a) Shematski prikaz molekularnog označitelja u kojem je FRET aktivan (emisija ugušena) i neaktivan, emisija upaljena, nakon hibridizacije sa DNK, ciljnom molekulom (b) Senzor 134 koji funkcioniра na istom FRET principu.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Tališta priređenih spojeva određena su Kofler Mikroheiztisch aparatu i na Büchi 535 te nisu korigirana.

^1H NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Varian Gemini 300 na 300 MHz i instrumentu Bruker AV-600 na 600 MHz. Svi NMR spektri snimani su u $\text{DMSO-}d_6$ kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege (J) u Hz.

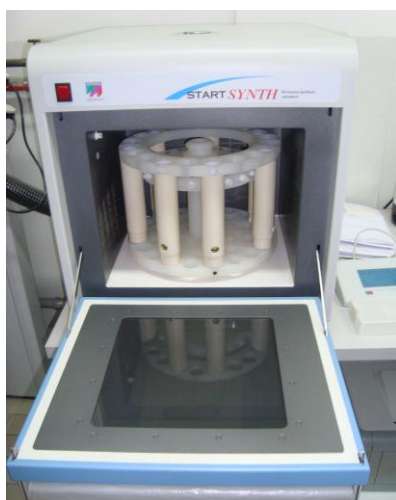
UV spektri snimljeni su na spektrofotometru Varian Cary 50 spektrofotometru a fluorescencijski spektri snimljeni su na Cary Eclipse spektrofotometru. U oba slučaja korištene su kvarcne kivete promjera 1 cm te volumena 3 cm^3 .

Maseni spektri snimljeni su na veznom sustavu HPLC-MS/MS, instrument Agilent Technologies 1200 HPLC-6410 QQQ maseni spektrometar.

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici opremljenoj pyrex (1 bar) ili kvarcnim posudama (40 bar).

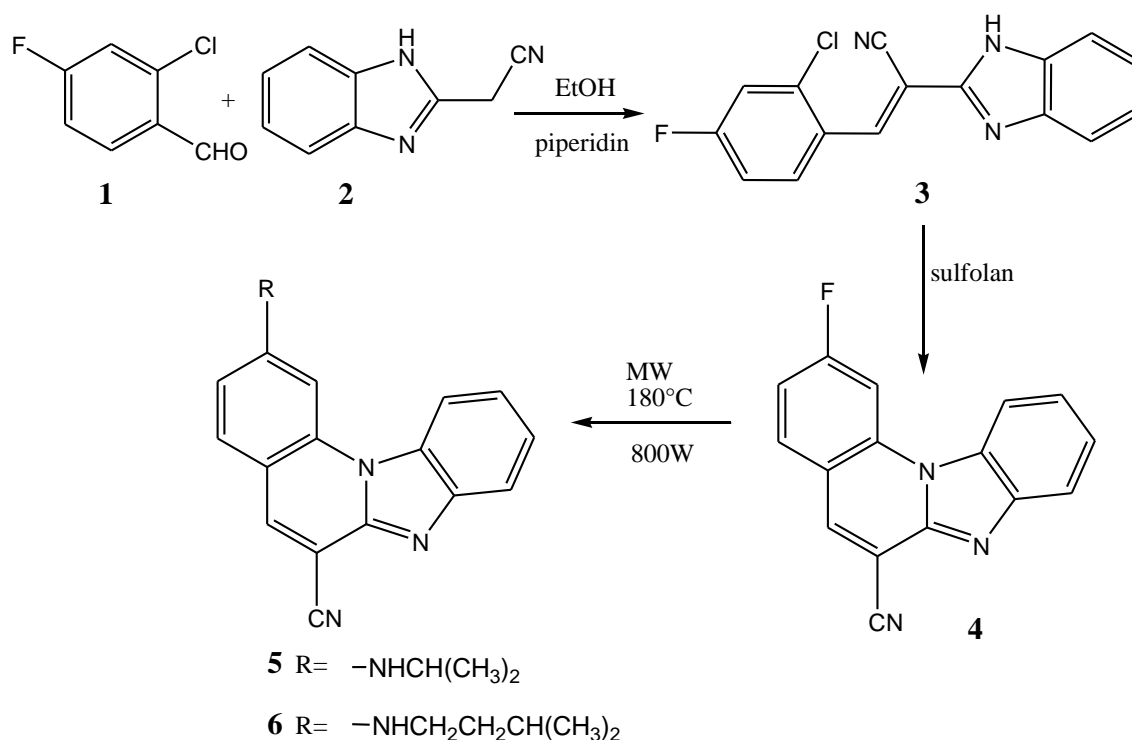
Kemijske reakcije provedene su uobičajenim organskim sintetskim metodama.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom 0,063-0,2 nm (Kemika, Merck).



Slika 16. Mikrovalna pećnica i UV/Vis spektrofotometar Cary 50

3.2. Priprava 2-supstituiranih derivata 6-cijano-2-fluoro-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina 5-6



Shema 16.

3.2.1. Priprava 2-(2-benzimidazolil)-3-(2-kloro-4-fluoro-fenil)akrilonitrila **3**

U okruglu tikvicu od 100 mL stavi se 1,00 g (6,31 mmol) 4-fluoro-2-klorobenzaldehida **1** i 1,00 g (6,37 mmol) 2-cijanometilbenzimidazola **2**, doda par kapi apsolutnog etanola i par kapi piperidina. Reakcijska smjesa se zagrijava na 80 °C 2 h. Nakon hlađenja, nastali talog se filtrira. Dobije se 1,41 g (75,3 %) žutog praškastog produkta. T.t.=234-237 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (δ /ppm): 13,31 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{benzim.}}$), 8,46 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,21 (dd, 1H, $J_1=6,22$ Hz, $J_2=9,07$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,74 (dd, 1H, $J_1=2,69$ Hz, $J_2=8,82$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,66 (šs, 2H, $\text{H}_{\text{benzim.}}$), 7,51 (dt, 1H, $J_1=2,81$ Hz, $J_2=8,07$ Hz, $\text{H}_{\text{benzim.}}$), 7,30 (šs, 1H, $\text{H}_{\text{benzim.}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) (δ /ppm): 165,28 (s), 161,92 (s), 147,05 (s), 140,69 (d), 135,62 (s), 135,32 (s), 131,93 (d), 128, 41 (s), 124,54 (d), 122,97 (d), 119,96 (d), 117,97 (d), 115,80 (s), 115,66 (d), 112,23 (d), 107,16 (s).

3.2.2. Priprava 6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 4

U okruglu tikvicu stavi se 0,50 g (1,68 mmol) 2-(2-benzimidazolil)-3-(2-kloro-4-fluorofenil)akrilonitrila **3** i doda 4,00 mL sulfolana. Reakcijska smjesa se zagrijava u pješčanoj kupelji na temperaturi od 280 °C 25 minuta. Nakon hlađenja doda se 15 mL vode, a nastali produkt se profiltrira te prekrystalizira iz 450 mL etanola. Pošto nakon prekrystalizacije nije došlo do taloženja, produkt se upari na mali volumen i ostavi u hladnjaku preko noći. Nastali talog se profiltrira. Dobije se 0,32 g (72,1 %) žutog praškastog produkta **4**. T.t.=250-254 °C

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) (δ/ppm): 8,77 (s, 1H, H_{arom.}), 8,71 (d, 1H, J=8,25 Hz, H_{arom.}), 8,52 (dd, 1H, J₁=2,10 Hz, J₂=10,89 Hz, H_{arom.}), 8,20 (dd, 1H, J₁=6,44 Hz, J₂=8,42 Hz, H_{arom.}), 7,99 (d, 1H, J=8,21 Hz, H_{arom.}), 7,61 (t, 1H, J=6,82 Hz, H_{arom.}), 7,58-7,51 (m, 2H, H_{arom.}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,48 (s), 163,81 (s), 144,35 (s), 143,63 (s), 140,01 (d), 133,71 (d), 130,22 (s), 125,28 (d), 123,70 (d), 120,13 (d), 118,14 (s), 115,26 (s), 114,83 (d), 113,82 (d), 102,96 (d), 100,33 (s).

3.2.3. Priprava 6-cijano-2-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 5

U 2 reakcijske posude za mikrovalnu sintezu stavi se po 0,05 g (0,19 mmol) 6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **4**, 10 mL acetonitrila i 150,0 μL izopropilamina te se otopine podvrgnu mikrovalnom zračenju snage 800 W, na 170 °C 6 h. Dobiveni produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silkagelu uz diklormetan/metanol (300:1) kao eluens. Dobije se 46,2 mg (42,7 %) žutog kristaliničnog produkta. T.t.=230-233 °C.

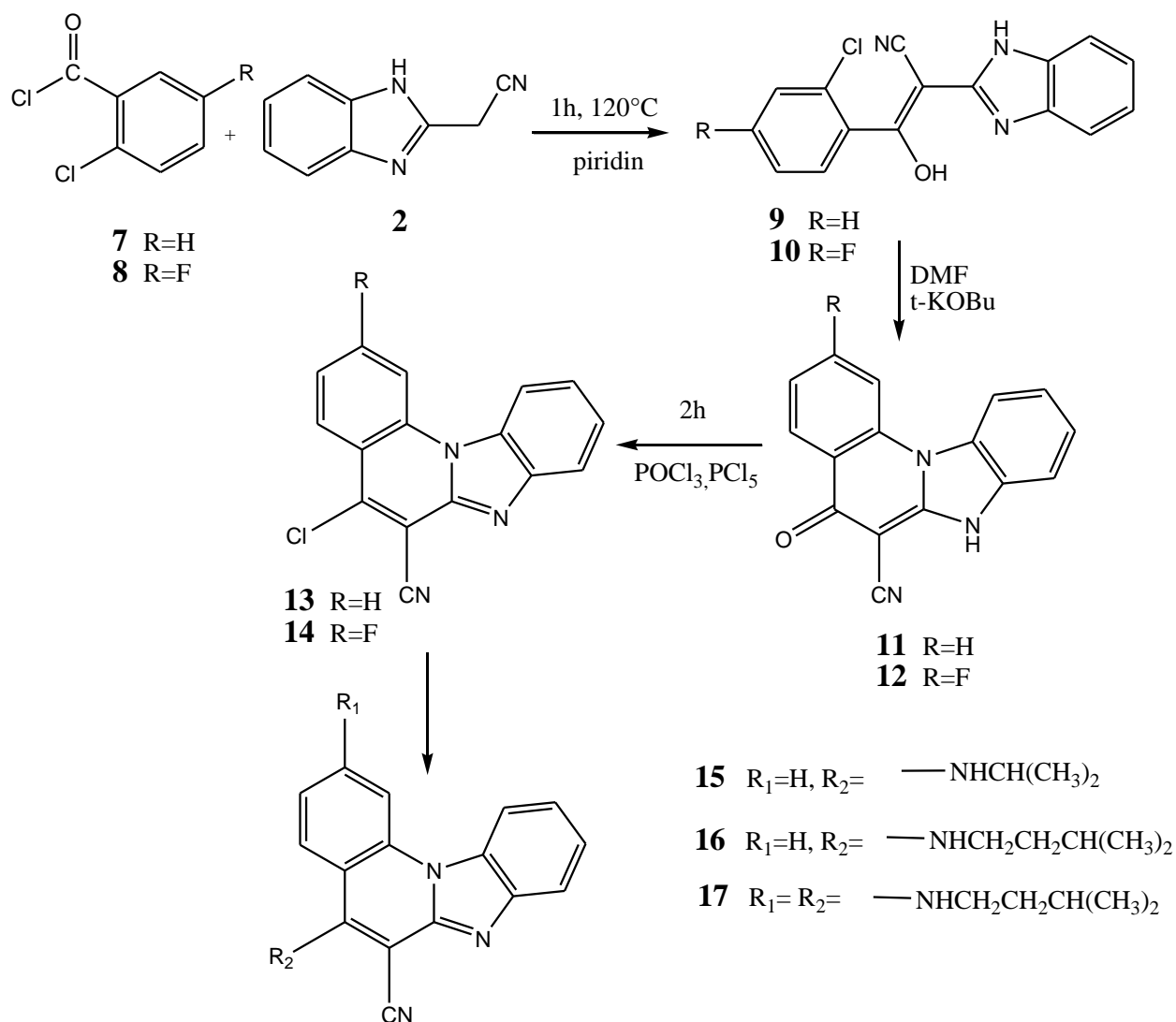
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) (δ/ppm): 8,51 (d, 1H, J=8,10 Hz, H_{arom.}), 8,46 (s, 1H, H_{arom.}), 7,94 (dd, 1H, J₁=1,28 Hz, J₂=7,50 Hz, H_{arom.}), 7,81 (d, 1H, J=8,85 Hz, H_{arom.}), 7,77 (s, 1H, H_{arom.}), 7,58 (dt, 1H, J₁=1,28 Hz, J₂=7,30 Hz, H_{arom.}), 7,52 (dt, 1H, J₁=1,28 Hz, J₂=7,30 Hz, H_{arom.}), 7,27 (d, 1H, J=7,56 Hz, NH_{aminski}), 6,91 (dd, 1H, J₁=1,75 Hz, J₂=8,85 Hz, H_{arom.}), 3,98-3,87 (m, 1H, CH), 1,28 (d, 6H, J=6,59 Hz, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) (δ/ppm): 152,97 (s), 145,90 (s), 144,18 (d), 140,12 (d), 138,11 (s), 132,93 (d), 130,40 (s), 124,70 (d), 122,40 (d, 2C), 119,56 (d), 116,76 (s), 114,33 (d, 2C), 111,04 (s), 91,92 (s), 43,36 (d), 22,24 (q, 2C); MS (m/z): 301,20.

3.2.4. Priprava 6-cijano-2-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 6

U 2 reakcijske posude za mikrovalnu sintezu stavi se po 0,04 g (0,15 mmol) 6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **4**, 10 mL acetonitrila i 250,0 μ L izopentilamina te se otopine podvrgnu mikrovalnom zračenju snage 800 W, na 170 °C 5 h. Dobiveni produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silkagelu uz diklormetan/metanol (300:1) kao eluens. Dobije se 29,0 mg (29,0 %) žutog kristaliničnog produkta. T.t.=200-205 °C.

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) (δ /ppm): 8,50 (d, 1H, $J=8,36$ Hz, $H_{\text{arom.}}$), 8,46 (s, 1H, $H_{\text{arom.}}$), 7,94 (dd, 1H, $J_1=1,40$ Hz, $J_2=7,77$ Hz, $H_{\text{arom.}}$), 7,80 (d, 1H, $J=8,93$, $H_{\text{arom.}}$), 7,74 (s, 1H, $H_{\text{arom.}}$), 7,57 (dt, 1H, $J_1=1,00$ Hz, $J_2=7,39$ Hz, $H_{\text{arom.}}$), 7,51 (dt, 1H, $J_1=1,28$ Hz, $J_2=7,52$ Hz, $H_{\text{arom.}}$), 7,31 (t, 1H, $J=5,17$ Hz, $\text{NH}_{\text{aminski}}$), 6,90 (dd, 1H, $J_1=1,70$ Hz, $J_2=8,85$ Hz, $H_{\text{arom.}}$), 3,32 (q, 2H, $J=7,08$ Hz, CH_2), 1,80-1,75 (m, 1H, CH), 1,57 (q, 2H, $J=6,85$ Hz, CH_2), 0,98 (d, 6H, $J=6,54$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) (δ /ppm): 153,84 (s), 145,92 (s), 144,21 (s), 140,10 (d), 138,11 (s), 132,81 (d), 130,40 (s), 124,34 (d), 122,34 (d), 119,56 (d), 116,73 (s), 114,32 (d), 111,16 (s), 92,00 (s), 40,60 (t), 37,28 (t), 25,23 (d), 22,37 (q, 2C); MS (m/z): 329,30.

3.3. Priprava 5-*N*-supstituiranih derivata 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 15-16 i 2,5-*N,N*-disupstituiranih derivata 6-cijano-2-fluoro-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 17



Shema 17.

3.3.1. Priprava 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-klorofenil)akrilonitrila 9

U tikvicu od 100 mL stavi se 1,84 g (10,50 mmol) 2-klorobenzoilklorida, 10 mL piridina te 1,57 g (10,00 mmol) 2-cijanometilbenzimidazola. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 120°C 1 h. Nakon hlađenja doda se 60 mL vode, a nastali talog se profiltrira. Talog se prekrizalizira iz 650 ml etanola uz dodatak aktivnog ugljena. Hlađenjem dobiveni talog se profiltrira. Dobije se 1,27 g (42,9 %) smeđeg praškastog produkta **9**. T.t. >300 °C;

EKSPERIMENTALNI DIO

^1H NMR (DMSO- d_6) (δ/ppm): 13,09 (šs, 2H, $\text{NH}_{\text{benz.}}$), 7,59-7,50 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,48-7,42 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,32-7,28 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ/ppm = 185 (s), 151,04 (s), 140,93 (s), 130,88 (s, 2C), 130,80 (d), 130,02 (s), 129,91 (d), 128,91 (d), 127,51 (d), 124,09 (d, 2C), 120,29 (s), 112,71 (d, 2C), 67,62 (s).

3.3.2. Priprava 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-kloro-4-fluorofenil)akrilonitrila **10**

U tikvicu od 100 mL stavi se 2,14 g (11,10 mmol) 5-fluoro-2-klorobenzoilklorida, 1,75 g (11,10 mmol) 2-cijanometilbenzimidazola i 15 mL piridina. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 120 °C 1,5 h. Nakon hlađenja doda se 40 mL vode, a nastali talog se profiltrira i prekrystalizira iz 340 mL etanola i ostavi u hladnjaku preko noći. Nastali talog se profiltrira te se dobije 1,41 g (40,7 %) smeđeg praškastog produkta **10**. T.t. >290 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) (δ/ppm): 13,10 (šs, 2H, $\text{NH}_{\text{benz.}}$), 7,58 (d, 1H, $J=8,97$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,57 (d, 1H, $J=8,13$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,56 (d, 1H, $J=2,97$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,53 (dd, 1H, $J_1=2,71$ Hz, $J_2=8,84$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,36-7,30 (m, 3H, $\text{H}_{\text{arom.}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm = 184,75 (s), 163,92 (s), 160,62 (s), 150,84 (s), 137,56 (s), 131,30 (d), 131,24 (s), 130,86 (s), 124,14 (d), 120,30 (s), 117,46 (d), 117,12 (d), 114,96 (d), 114,68 (d), 112,74 (d), 67,77 (s).

3.3.3. Priprava 6-cijano-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **11**

U tikvicu od 100 mL stavi se 0,91 g (3,08 mmol) 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-klorofenil)akrilonitrila i 1,00 g (9,24 mmol) *t*-KOBu, te doda 12,0 mL suhog DMF-a. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 150 °C 2 h. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se upari do suha, doda vode, profiltrira te prekrystalizira iz 160 mL etanola. Upari se na jednu trećinu volumena i ostavi u hladnjaku preko noći. Dobiveni talog se profiltrira te se dobije 0,65 g (81,1 %) bijelog produkta **11**. T.t.>300 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) (δ/ppm): 8,42 (d, 1H, $J=8,37$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,25 (dd, 1H, $J_1=7,82$ Hz, $J_2=1,52$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,20 (d, 1H, $J=8,10$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,71 (dt, 1H, $J_1=7,95$ Hz, $J_2=1,68$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,47 (d, 1H, $J=7,83$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,38 (t, 1H, $J=7,49$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,23 (t, 1H, $J=7,56$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,10 (t, 1H, $J=7,56$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz): δ/ppm = 172,34 (s), 153,85 (s), 145,83 (s), 136,33 (s), 131,21 (s), 130,97 (d), 126,39 (d), 124,61 (s), 122,83 (d), 122,56 (d), 120,55 (s), 118,73 (d), 116,36 (d), 114,85 (d), 112,21 (d).

3.3.4. Priprava 6-cijano-2-fluoro-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina 12

U tikvicu od 100 mL stavi se 1,00 g (3,19 mmol) 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-kloro-4-fluoro-fenil)akrilonitrila i 1,00 g (9,57 mmol) t-KOBU, te doda 12,0 mL suhog DMF-a. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 150 °C 2 h. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa se upari do suha, doda vode, profiltrira te prekrizalizira iz 400 mL etanola. Upari se na jednu trećinu volumena i ostavi u hladnjaku preko noći. Dobiveni talog se profiltrira te se dobije 0,62 g (69,6 %) bijelog produkta **12**. T.t. >290 °C

¹H NMR (DMSO- *d*₆) (δ/ppm): 8,29 (dd, 1H, J₁=6,99 Hz, J₂=8,79 Hz, H_{arom.}), 8,19 (d, 1H, J=8,10 Hz, H_{arom.}), 8,13 (dd, 1H, J₁=2,30 Hz, J₂=11,06 Hz, H_{arom.}), 7,48 (dd, 1H, J₁=0,84 Hz, J₂=7,86 Hz, H_{arom.}), 7,27 (dd, 1H, J₁=0,95 Hz, J₂=6,20 Hz, H_{arom.}), 7,23 (dt, 1H, J₁=2,19 Hz, J₂=8,53 Hz, H_{arom.}), 7,11(dt, 1H, J₁=1,10 Hz J₂=7,87 Hz, H_{arom.}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ/ppm = 171,64 (s), 164,40 (s), 162,76 (s), 154,08 (s), 137,13 (s), 130,90 (s), 128,02 (d), 122,99 (d), 121,30 (s), 120,27 (s), 119,06 (d), 116,35 (d), 112,31 (d), 110,25 (d), 101,83 (d), 73,59 (s).

3.3.5. Priprava 6-cijano-5-kloro-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina 13

U tikvicu od 50 mL stavi se 0,40 g (1,54 mmol) 6-cijano-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **11** i 0,16 g (0,77 mmol) PCl₅ i 8 mL POCl₃. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 106 °C 1,5 h. Nakon hlađenja reakcijska smjesa se upari do suha, te se doda 25 mL vode i profiltira. Dobije se 0,31 g (72,7 %) žutog praškastog produkta **13**. T.t.>300 °C;

¹H NMR (DMSO- *d*₆) (δ/ppm): 8,96 (d, 1H, J= 8,37 Hz, H_{arom.}), 8,79 (dd, 1H, J₁= 6,46 Hz, J₂= 2,16 Hz, H_{arom.}), 8,42 (dd, 1H, J₁= 8,20 Hz, J₂= 1,39 Hz, H_{arom.}), 8,13 (dt, 1H, J₁= 7,89 Hz, J₂= 1,52 Hz, H_{arom.}), 8,06 (dd, 1H, J₁= 6,10 Hz, J₂= 2,18 Hz, H_{arom.}), 7,81 (t, 1H, J= 7,54 Hz, H_{arom.}), 7,69-7,58 (m, 2H, H_{arom.}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ/ppm = 144,64 (s), 142,98 (s), 136,17 (s), 135,04 (d), 131,08 (s), 128,32 (d), 126,18 (d), 125,86 (d), 124,50 (d), 120,91 (d), 119,84 (s), 116,79 (d), 115,28 (d), 113,59 (s), 103,11 (s).

3.3.6. Priprava 6-cijano-2-fluoro-5-kloro-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina 14

U tikvicu od 50 mL stavi se 0,40 g (1,44 mmol) 6-cijano-2-fluoro-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **12** i 0,15 g (0,72 mmol) PCl_5 i 8 mL POCl_3 . Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi od 106 °C sat i pol. Nakon hlađenja reakcijska smjesa se upari do suha, te se doda 25 mL vode i profiltrira. Dobije se 0,36 g (83,9 %) žutog praškastog produkta **14**. T.t.=250-257 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) (δ/ppm): 8,71 (d, 1H, $J=8,49$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,58 (dd, 1H, $J_1=2,27$ Hz, $J_2=10,37$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,41 (dd, 1H, $J_1=6,06$ Hz, $J_2=9,12$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,00 (dd, 1H, $J_1=1,32$ Hz, $J_2=7,67$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,67-7,60 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,57 (dt, 1H, $J_1=1,34$ Hz, $J_2=7,61$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) (δ/ppm): 166,05 (s), 164,36 (s), 143,82 (s), 142,18 (s), 136,77 (s), 131,13 (d), 130,21 (s), 125,66 (d), 124,13 (d), 120,27 (d), 116,32 (s), 114,99 (d), 114,13 (d), 113,32 (s), 103,43 (d), 101,65 (s).

3.3.7. Priprava 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 15

U 2 reakcijske posude za mikrovalnu sintezu stavi se po 0,05 g (0,18 mmol) 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **13**, 10 mL acetonitrila i 76,7 μL izopropilamina te se otopine podvrgnu mikrovalnom zračenju snage 800 W, na 170 °C 2 h. Produkt je uspješno pročišćen kolonskom kromatografijom na silkagelu uz diklormetan/metanol (200:1) kao eluens. Dobije se 42,0 mg (38,9 %) bijelog praškastog produkta **15**. T.t.=260-263 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (δ/ppm): 8,66 (d, 1H, $J=8,08$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,55 (dd, 1H, $J_1=0,92$ Hz, $J_2=7,76$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,43 (d, 1H, $J=8,08$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,93 (dt, 1H, $J_1=0,92$ Hz, $J_2=8,12$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,75 (dd, 1H, $J_1=0,60$ Hz, $J_2=7,86$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,59 (t, 1H, $J=7,60$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,55 (d, 1H, $J=6,81$ Hz, $\text{NH}_{\text{amin.}}$), 7,42 (t, 1H, $J=7,50$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,33 (dt, 1H, $J_1=1,17$ Hz, $J_2=7,40$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4,90-4,79 (m, 1H, CH), 5,99 (d, 6H, $J=6,68$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) (δ/ppm): 149,15 (s), 148,99 (s), 144,67 (s), 135,05 (s), 132,96 (d), 130,79 (s), 124,78 (d), 124,13 (d), 123,88 (d), 121,28 (d), 118,36 (d), 117,53 (s), 116,54 (s), 116,14 (d), 113,62 (d), 71,84 (s), 45,87 (d), 23,00 (q, 2C); MS (m/z): 301,20.

3.3.8. Priprava 6-cijano-5-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 16

U reakcijsku posudu za mikrovalnu sintezu stavi se 0,05 g (0,18 mmol) 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **13**, 10 mL acetonitrila i 105,6 μL izopentilamina te se otopina podvrgne mikrovalnom zračenju snage 800 W, na 170 °C 2 h. Produkt je uspješno

EKSPERIMENTALNI DIO

pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz diklormetan/metanol (200:1) kao eluens. Dobije se 8,5 mg (14,4 %) bijelog praškastog produkta **16**. T.t.=105-108 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (δ /ppm): 8,27 (d, 1H, J=8,19 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,13 (d, 1H, J=9,26 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,68 (d, 1H, J=7,48 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,61 (t, 1H, J=5,68 Hz, $\text{NH}_{\text{aminski}}$), 7,38 (t, 1H, J=7,66 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,28 (t, 1H, J=7,83 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,93 (t, 1H, J=4,63 Hz, $\text{NH}_{\text{aminski}}$), 6,78 (d, 1H, J=9,26 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3,85 (q, 2H, J=6,88 Hz, CH_2), 3,26 (q, 2H, J=7,48 Hz, CH_2), 1,81-1,69 (m, 2H, CH), 1,66 (q, 2H, J=7,12 Hz, CH_2), 1,55 (q, 2H, J=6,77 Hz, CH_2), 0,97 (d, 6H, J=5,26 Hz, CH_3), 0,94 (d, 6H, J=5,33 Hz, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) (δ /ppm): 157,72 (s), 150,90 (s), 150,13 (s), 145,06 (s), 136,99 (s), 130,86 (s), 130,52 (s), 125,91 (d), 123,55 (d), 120,92 (d), 118,34 (s), 117,97(d), 113,18 (d), 108,11 (d), 104,86 (s), 96,85 (d), 40,65 (t), 40,16 (t), 38,47 (t), 37,51 (t), 25,39 (d), 25,28 (d), 22,40 (q, 4C); MS (m/z): 329,20.

3.3.9. Priprava 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **17**

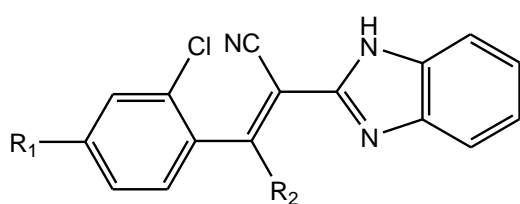
U 4 reakcijske posude za mikrovalnu sintezu stavi se po 0,05 g (0,17 mmol) 6-cijano-2-fluoro-5-kloro-benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **14**, 10 mL acetonitrila i 170,0 μL izopentilamina te se otopine podvrgnu mikrovalnom zračenju snage 800 W, na 170 °C 6 h. Produkt je uspješno izoliran kolonskom kromatografijom na silikagelu uz diklormetan/metanol (100:1) kao eluens. Dobije se 34 mg (28,0 %) bijelog praškastog produkta **17**. T.t.=111-113 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) (δ /ppm): 8,27 (d, 1H, J=8,19 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 8,13 (d, 1H, J=9,26 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,68 (d, 1H, J=7,48 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,62 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,61 (t, 1H, J=5,68 Hz, $\text{NH}_{\text{aminski}}$), 7,38 (t, 1H, J=7,66 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7,28 (t, 1H, J=7,83 Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6,93 (t, 1H, J=4,63 Hz, $\text{NH}_{\text{aminski}}$), 6,78(d,1H, J=9,26Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 3,85 (q, 2H, J=6,88Hz, CH_2), 3,26 (q, 2H, J=7,48 Hz, CH_2), 1,81-1,69 (m, 2H, CH), 1,66 (q, 2H, J=7,12 Hz, CH_2), 1,55 (q, 2H, J=6,77 Hz, CH_2), 0,97 (d, 6H, J=5,26 Hz, CH_3), 0,94 (d, 6H, J=5,33 Hz, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) (δ /ppm): 157,72 (s), 150,90 (s), 150,13 (s), 145,06 (s), 136,99 (s), 130,86 (s), 130,52 (s), 125,91 (d), 123,55 (d), 120,92 (d), 118,34 (s), 117,97(d), 113,18 (d), 108,11 (d), 104,86 (s), 96,85 (d), 40,65 (t), 40,16 (t), 38,47 (t), 37,51 (t), 25,39 (d), 25,28 (d), 22,40 (q, 4C); MS (m/z): 414,30.

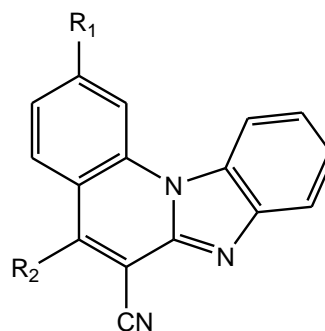
4.RASPRAVA I REZULTATI

4.1. Cilj rada

Cilj ovog rada bio je prirediti amino i diamino supstituirane benzimidazo[1,2-*a*]kinoline **5**, **6**, **15**, **16** i **17**. Supstituirani derivati 2-(2-benzimidazolil)-3-(2-klorofenil)akrilonitrila **3**, **9** i **10** priređeni su reakcijama kondenzacije halogeno supstituiranih aromatskih aldehida i 2-cijanometilbenzimidazola. Termičkim ciklizacijama spojeva **3**, **9** i **10** pripremljeni su halogeno supstituirani 6-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolini **4**, **13** i **14** kao glavni prekursori za sintezu ciljanih spojeva. Amino i diamino supstituirani spojevi **5**, **6**, **15**, **16** i **17** priređeni su nekataliziranom aminacijom potpomognutoj mikrovalovima. Spektroskopska karakterizacija priređenih spojeva provedena je korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije matičnih otopina priređenih u etanolu, acetonitrilu, dioksanu i toluenu. Kako bi se utvrdila potencijalna mogućnost primjene nekih od priređenih spojeva kao fluorescentnih senzora za detekciju kationa, ispitana je njihova interakcija sa ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ i CuCl₂ korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije.



- 3** R₁=F, R₂=H
9 R₁=H, R₂=OH
10 R₁=F, R₂=OH

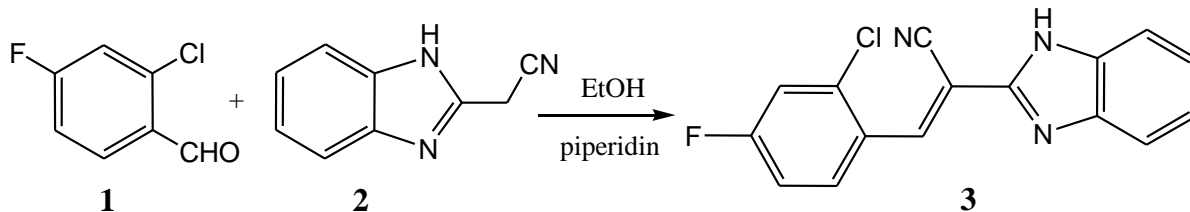


- 4** R₁=F, R₂=H
5 R₁= -NHCH(CH₃)₂, R₂=H
6 R₁= -NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, R₂=H
13 R₁=H, R₂=Cl
14 R₁=F, R₂=Cl
15 R₁=H, R₂= -NHCH(CH₃)₂
16 R₁=H, R₂= -NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂
18 R₁=F, R₂= -NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂

Slika 17.

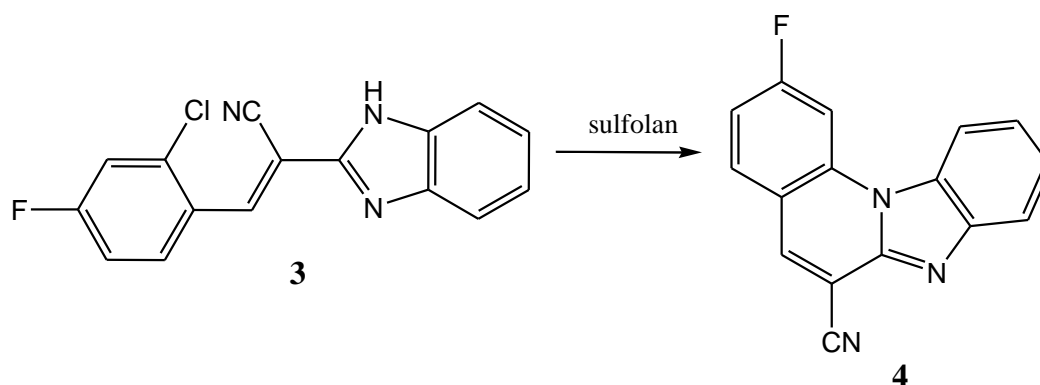
4.2. Sinteza ciljanih spojeva

2-(2-benzimidazolil)-3-(2-kloro-4-fluoro-fenil)akrilonitril **3** priređen je reakcijom iz 4-fluoro-2-klorobenzaldehida **1** i 2-cijanometilbenzimidazola **2** uz zagrijavanje.



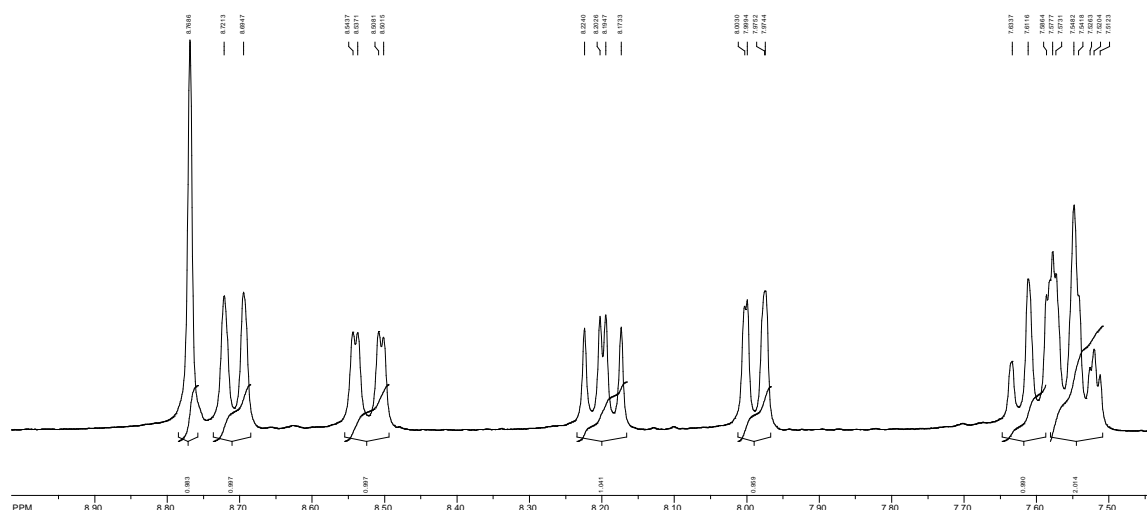
Shema 18.

6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-a]kinolin **4** priređen je zagrijavanjem acikličkog spoja **3** u sulfolanu prema Shemi 19.



Shema 19.

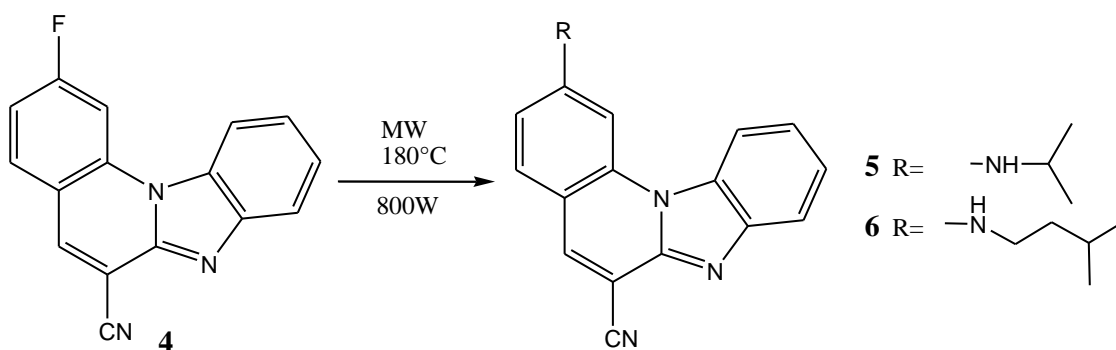
Struktura spoja **4** potvrđena je NMR spektroskopijom, a na Slici 17. prikazan je ^1H NMR spektar spoja **4** u kojem se može uočiti odgovarajući broj signala svih aromatskih protona.



Slika 18. ^1H NMR spoja **4**

RASPRAVA I REZULTATI

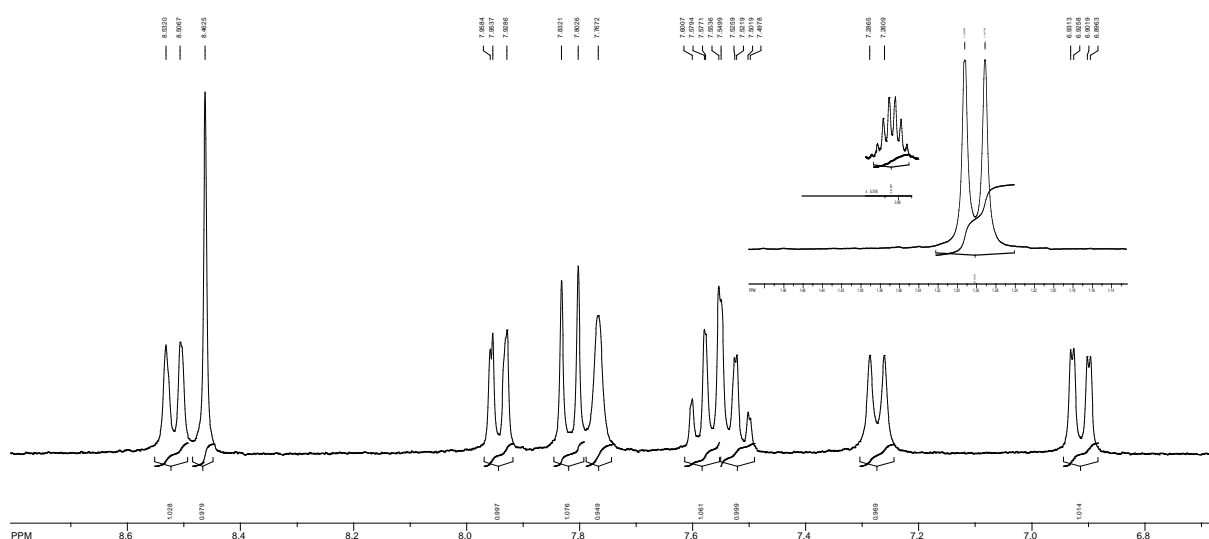
Korištenjem mikrovalnog zračenja u acetonitrilu uz dodatak velikog suviška amina, pri temperaturi od 170°C, iz spoja **4** kao glavnog prekursora, priređeni su amino i diamino supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **5** i **6**. Čisti produkti **5** i **6** izolirani su kolonskom kromatografijom na SiO₂ kao adsorbensu i sustavu diklormetan/metanol kao eluensu.



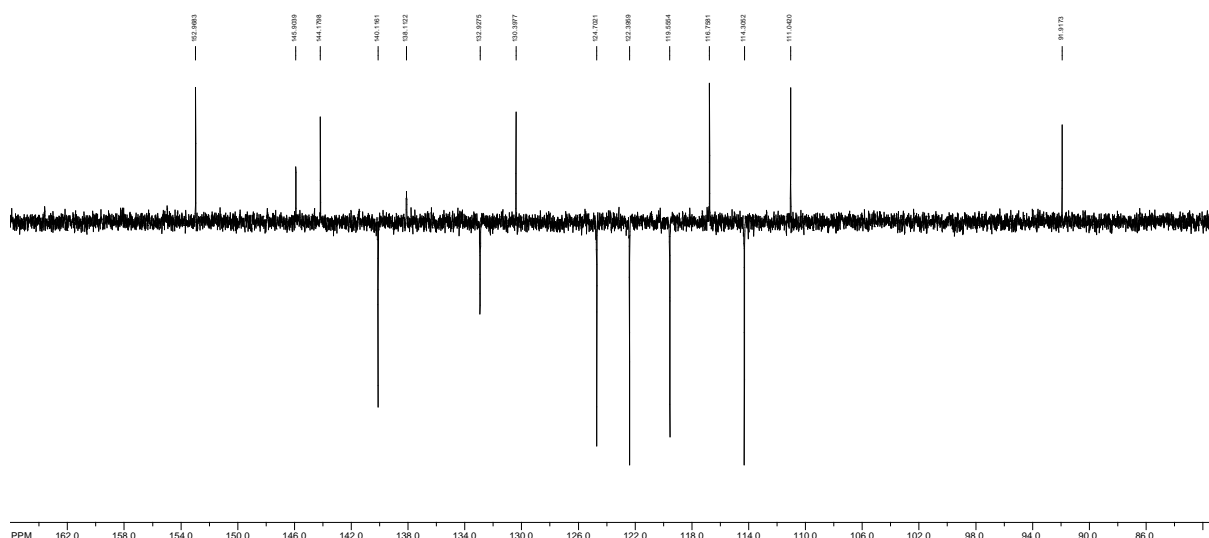
Shema 20.

Strukture spojeva **5** i **6** potvrđene su NMR spektroskopijom i HPLC/MS-om, a na Slici 19. a,b prikazani su ¹H i ¹³C NMR spektri spoja **5**. U ¹H NMR spektru može se uočiti odgovarajući broj signala koji odgovaraju aromatskim protonima u području od 6,91-8,51 ppm, dublet NH skupine na 7,27 ppm te signali alifatskih protona izopropilne skupine u području od 1,28-3,98 ppm. Pomaci svih signala aromatskih protona pomaknuti su u niže magnetsko polje u odnosu na pomake aromatskih protona spoja **4**.

a)



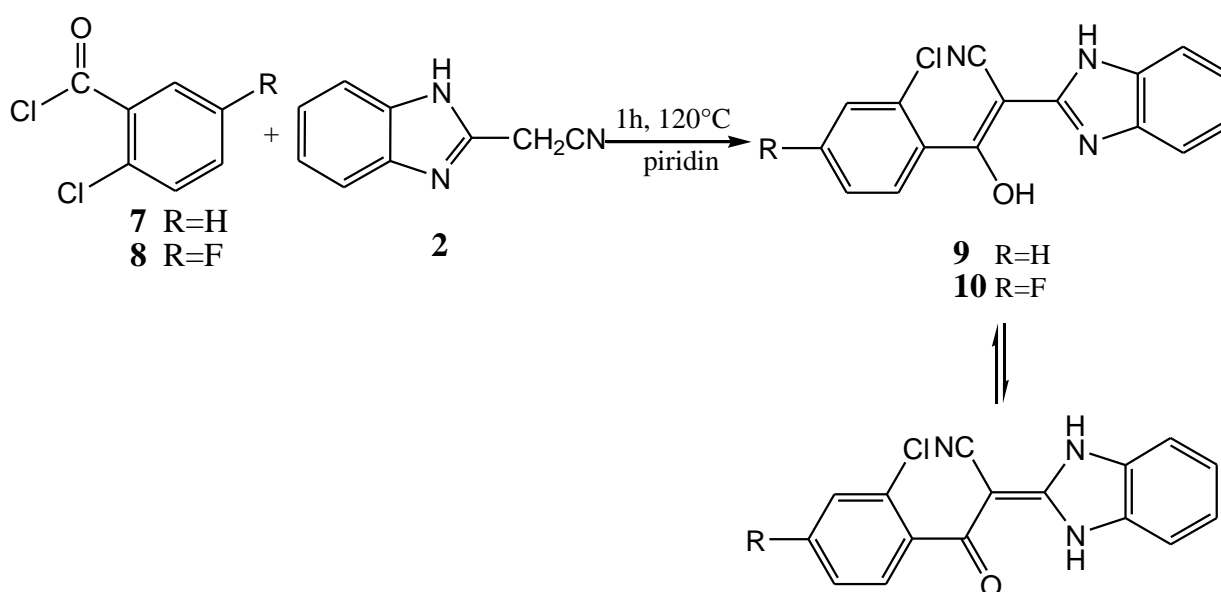
b)



Slika 19. a) ^1H NMR spektar spoja **5**; b) ^{13}C NMR spektar spoja **5**

U ^{13}C NMR spektru spoja **5** možemo uočiti odgovarajući broj singleta koji odgovaraju kvaternim ugljikovim atomima, odgovarajući broj dubleta aromatskih CH skupina te dublet na 43,36 ppm CH skupine i kvartet na 22,24 ppm metilnih skupina izopropilnog supstituenta.

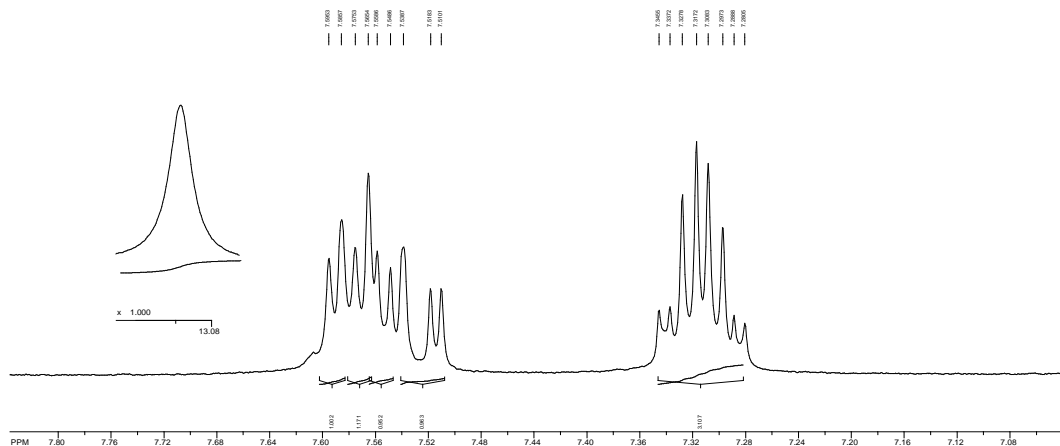
2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-klorofenil)akrilonitril **9** i 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(4-fluro-2-klorofenil)akrilonitril **10** dobiveni su kondenzacijom 2-klorobenzoilklorida **7** i 5-fluoro-2-klorobenzoilklorida **8** s 2-cijanometilbenzimidazolom **2** u vrlo dobrim iskorištenjima, 42,9 % i 40,7 %.



Shema 21.

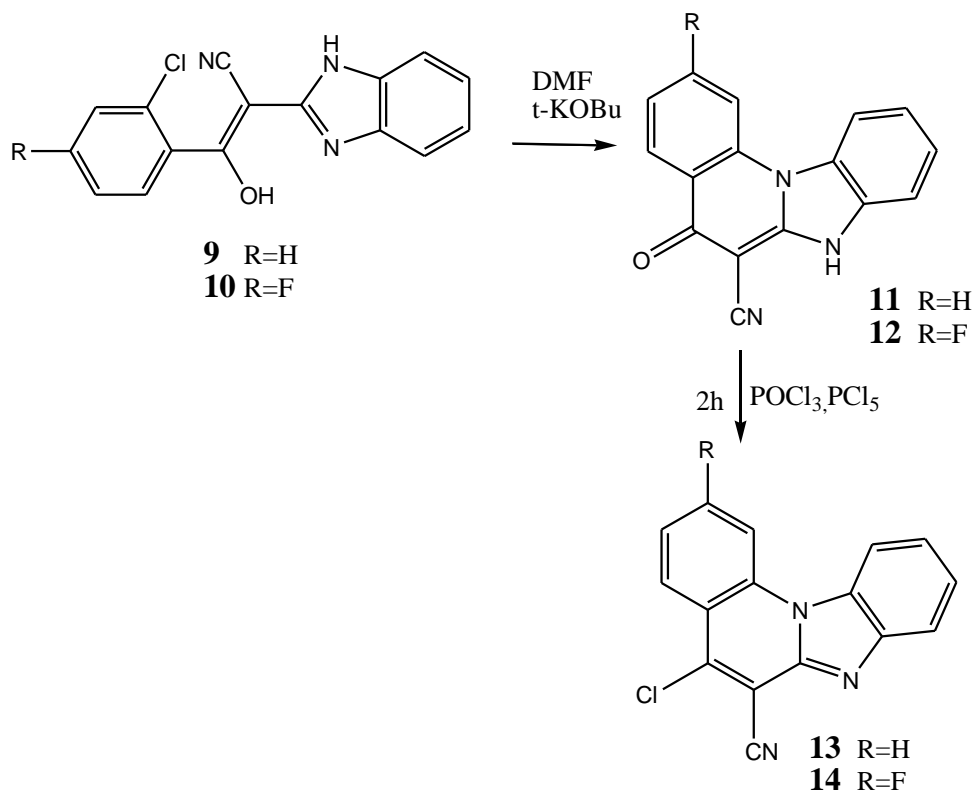
RASPRAVA I REZULTATI

Produkti **9** i **10** postoje u dvije tautomerne strukture prikazane na Shemi 21. Struktura spojeva **9** i **10** potvrđena je ^1H NMR spektroskopijom, a na Slici 20. prikazan je ^1H NMR spektar spoja **10** u kojem se može uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona i singlet signala NH skupina benzimidazolske jezgre na 13,10 ppm.



Slika 20. ^1H NMR spektar spoja **10**

Termičkom ciklizacijom acikličkih spojeva **9** i **10** priređeni su keto derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina, 6-cijano-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **11** i 6-cijano-2-fluoro-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **12**.

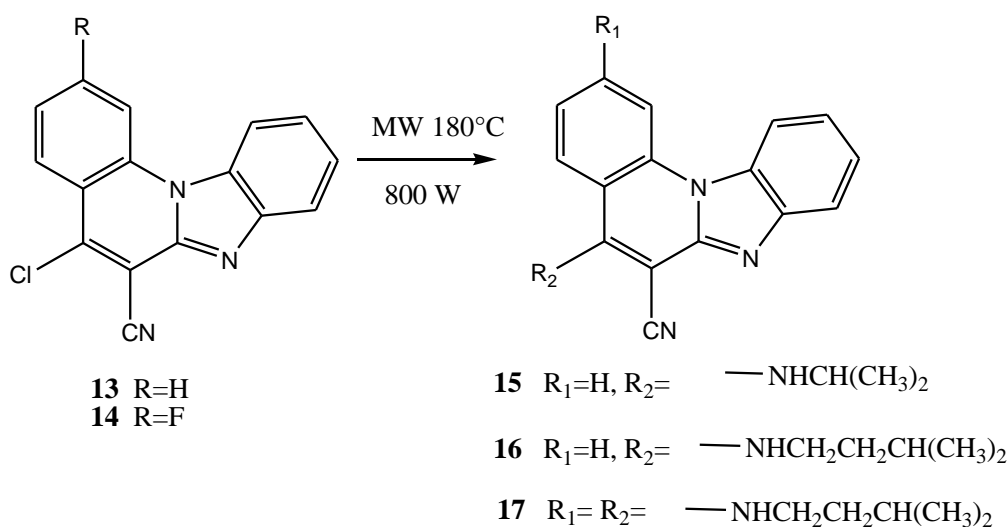


Shema 22.

RASPRAVA I REZULTATI

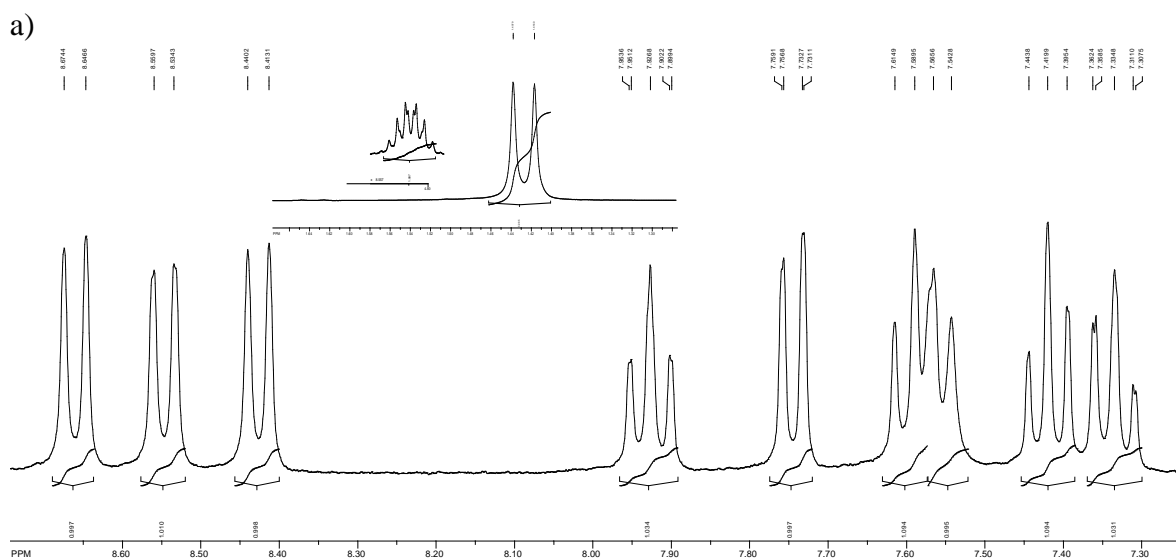
Zagrijavanjem spojeva **11** i **12** s POCl_3 i PCl_5 dobiveni su 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **13** i 6-cijano-2-fluoro-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **14** kao glavni prekursori za sintez amino supstituiranih derivata.

Nekataliziranom aminacijom potpomognutoj mikrovalovima, u acetonitrila pri 170°C s izopropilaminom i izopentilaminom u velikom suvišku, priređeni su 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15** (38,9 %), 6-cijano-5-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** (14,4 %) i 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17** (28,0 %).



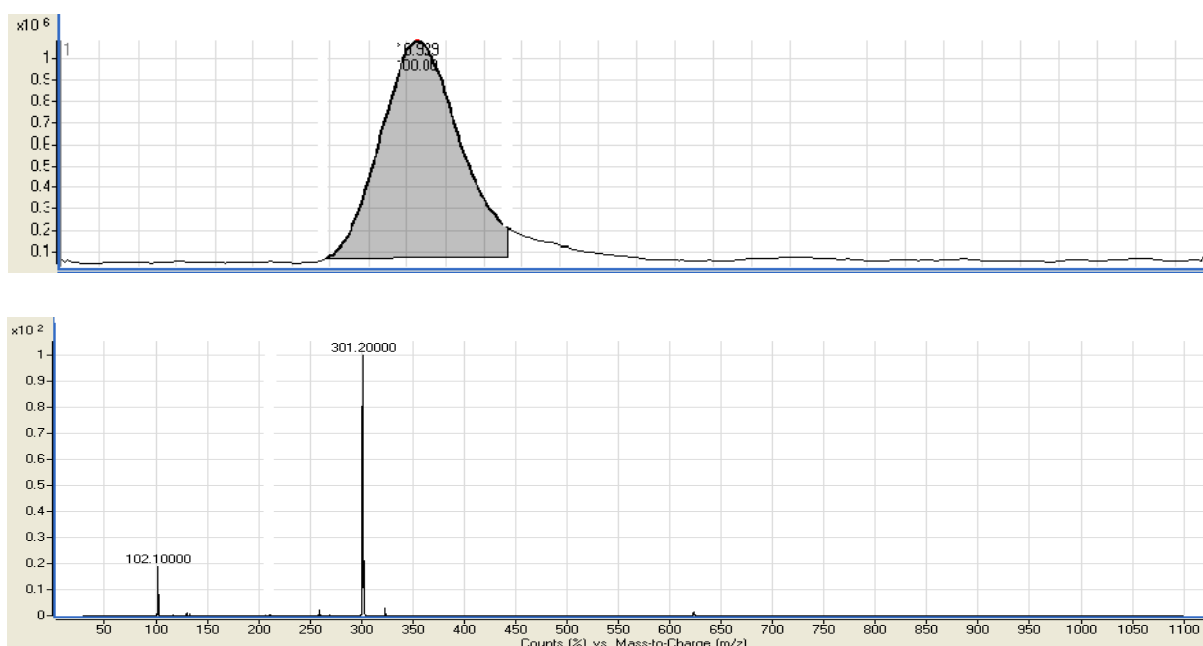
Shema 23.

Strukture spojeva **15**, **16** i **17** potvrđene su NMR spektroskopijom i HPLC/MS spektrometrijom. Na Slici 21. i 22. prikazani su ^1H NMR i MS spektri spojeva **15** i **17**.



RASPRAVA I REZULTATI

b)

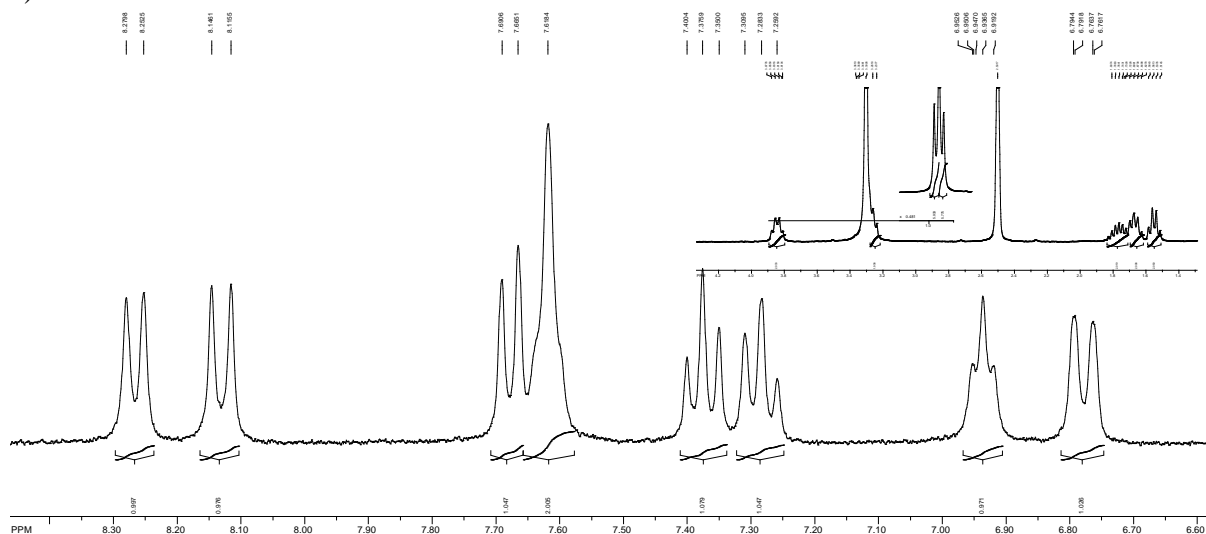


Slika 21. a) ¹H NMR spoja **15**; b) Kromatogram i MS spektar spoja **15**

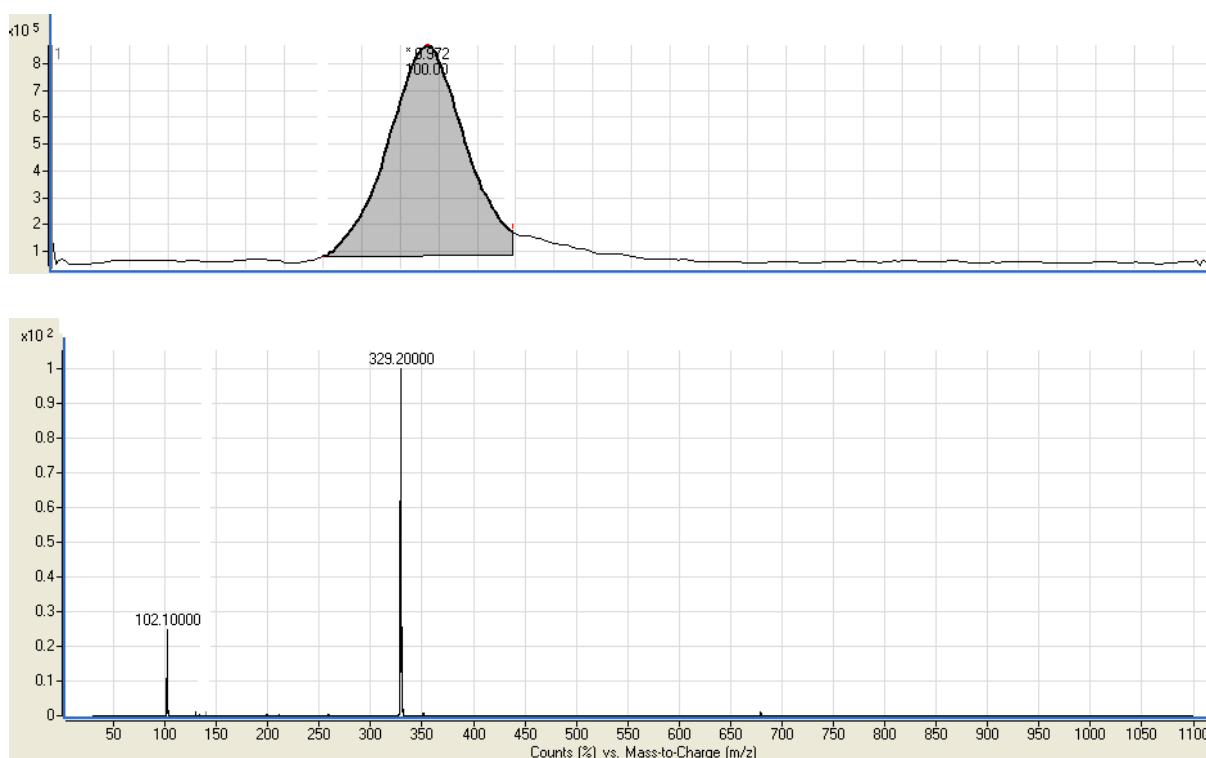
U ¹H NMR spektru spoja **15** može se uočiti odgovarajući broj signala koji odgovaraju aromatskim protonima u području od 7,33-8,7 ppm, dublet NH skupine na 7,55 ppm te signali alifatskih protona izopropilne skupine u području od 4,79-5,99 ppm. Na Slici 21.b prikazan je MS spektar i kromatogram produkta **15** u kojem se može uočiti odgovarajući molekulski pik.

U ¹H NMR spektru spoja **17** može se uočiti odgovarajući broj signala koji odgovaraju aromatskim protonima u području od 6,78-8,27 ppm, tripleti NH skupina na 7,61 i 6,93 ppm te signali alifatskih protona izopentilne skupine u području od 0,94-3,85 ppm.

a)



b)



*Slika 22. a) ^1H NMR spektar čistog spoja **17**; b) Kromatogram i MS spektar čistog spoja **17***

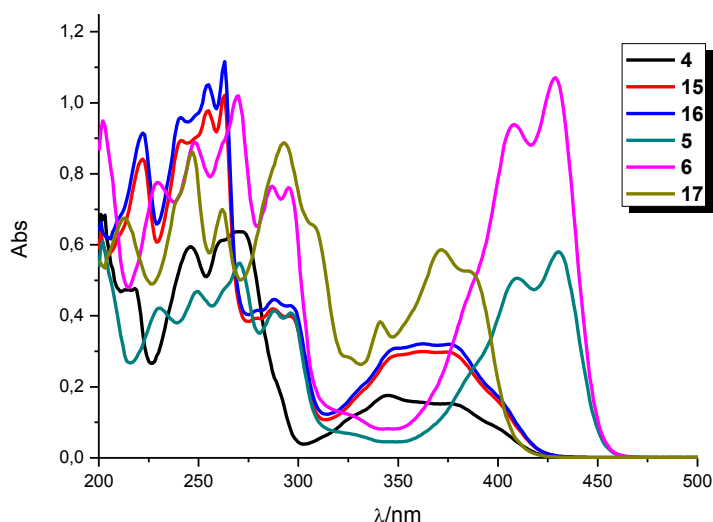
Na Slici 22.b prikazan je MS spektar i kromatogram produkta **17** u kojem se može uočiti odgovarajući molekularni pik.

4.3. Spektroskopska karakterizacija priređenih spojeva UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom

Priređenim amino i diamino supstituiranim benzimidazo[1,2-*a*]kinolinima **5**, **6**, **15**, **16** i **17** ispitane su spektroskopske karakteristike košitenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije. Kako bi se utvrdio utjecaj otapala na spektroskopske karakteristike, matične otopine spojeva priređene su u dva polarna otapala, etanolu i acetonitrilu, te dva nepolarna otapala dioksanu i toluenu u području koncentracija 10^{-3} – 10^{-4} mol \cdot dm $^{-3}$. Apsorpcijske vrpce u području od 200 do 325 nm rezultat su elektronskih π – π^* prijelaza a apsorpcijske vrpce u području od 325 do 450 nm rezultat su elektronskih n – π^* prijelaza.

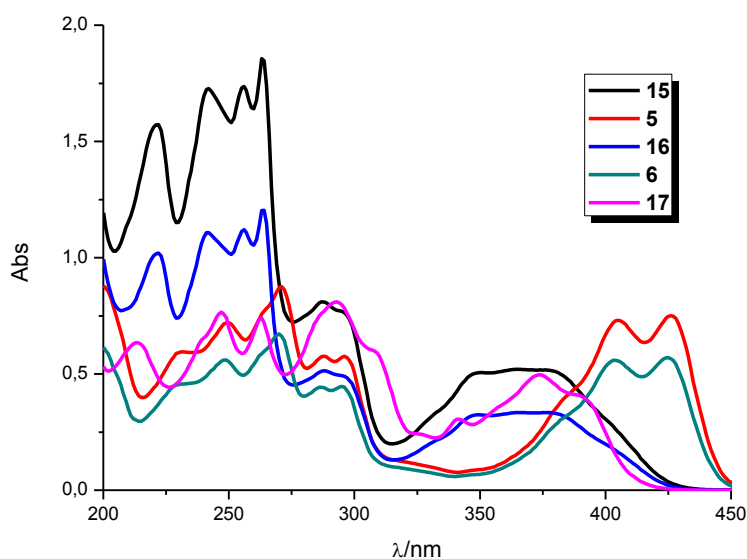
4.3.1. UV/Vis spektroskopija

UV/Vis spektri svih okarakteriziranih spojeva snimani su pri istoj koncentraciji spojeva $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ u svakom korištenom otapalu. Na Slici 22. prikazani su usporedni apsorpcijski spektri spojeva **4**, **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani pri danoj koncentraciji u etanolu.



Slika 23. Apсорpcijski spektri cikličkih spojeva **4**, **5**, **6**, **15**, **16** i **17** u etanolu

Iz prikazanog se spektra može zaključiti da najveći intenzitet apsorpcije pokazuje 2-*N*-izopentilamino supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **6** s maksimumima apsorpcije na 407 i 429 nm. Slični batokromni pomak za ~60 nm maksimuma apsorpcije u odnosu na sve ostale ispitane spojeve pokazuje i 2-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **5**. U odnosu na fluoro supstituirani ciklički derivat **4** koji je bio glavni prekursor za pripravu spojeva **5** i **6**, spojevi **5** i **6** pokazuju značajan batokromni i hiperkromni pomak maksimuma apsorpcije. 5-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15** i 5-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** pokazuju maksimume apsorpcije u području 345-380 nm i u području 240-300 nm te u odnosu na derivate **5** i **6** hipokromni pomak intenziteta apsorpcije. Diizopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17** pokazuje batokromni pomak maksimuma apsorpcije i hiperkromni pomak intenziteta apsorpcije u odnosu na 5-amino supstituirane derivate **15** i **16** te hipsokromni pomak maksimuma apsorpcije i hipokromni pomak intenziteta apsorpcije u odnosu na 2-amino supstituirane derivate **5** i **6**. Na Slici 23. prikazani su usporedni apсорpcijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani pri danoj koncentraciji u acetontrilu.



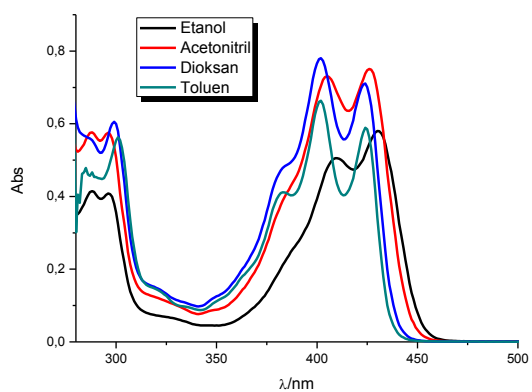
Slika 24. Apsorpcijski spektri cikličkih spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** u acetontrilu

Iz prikazanog se spektra može zaključiti da najveći intenzitet apsorbancije pokazuje 2-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **5** s maksimumima apsorbancije na 405 i 428 nm. 2-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **6** pokazuje batokromni pomak maksimuma apsorbancije u odnosu na spojeve **15**, **16** i **17**. 5-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15** i 5-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** pokazuju hipsokromni pomak maksimume apsorbancije i hipokromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na derivate **5** i **6**. *N,N*-diizopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17** pokazuje batokromni pomak maksimuma apsorbancije u odnosu na 5-amino supstituirane derivate **15** i **16** te hipsokromni pomak maksimuma apsorbancije i hipokromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na 2-amino supstituirane derivate **5** i **6**.

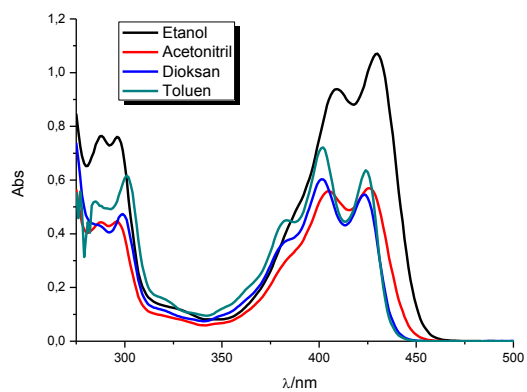
Na Slici 24. prikazani su apsorpcijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani u 4 različita otapala, u dva polarna otapala, etanolu (protično otapalo) i acetontrilu (aprotično otapalo), i dva nepolarna otapala, dioksanu i toluenu, pri koncentraciji $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

RASPRAVA I REZULTATI

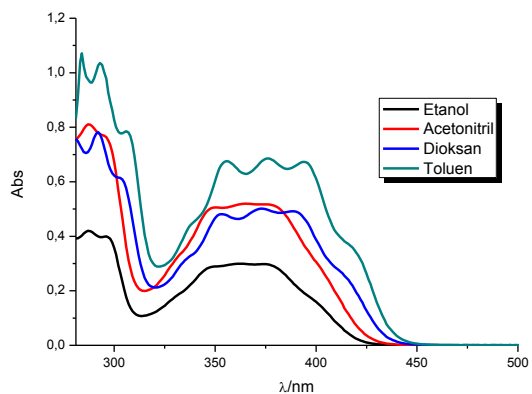
a)



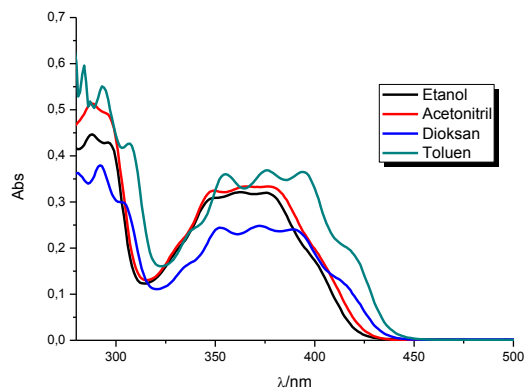
b)



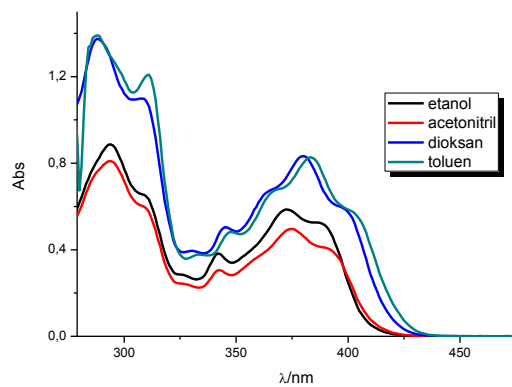
c)



d)



e)



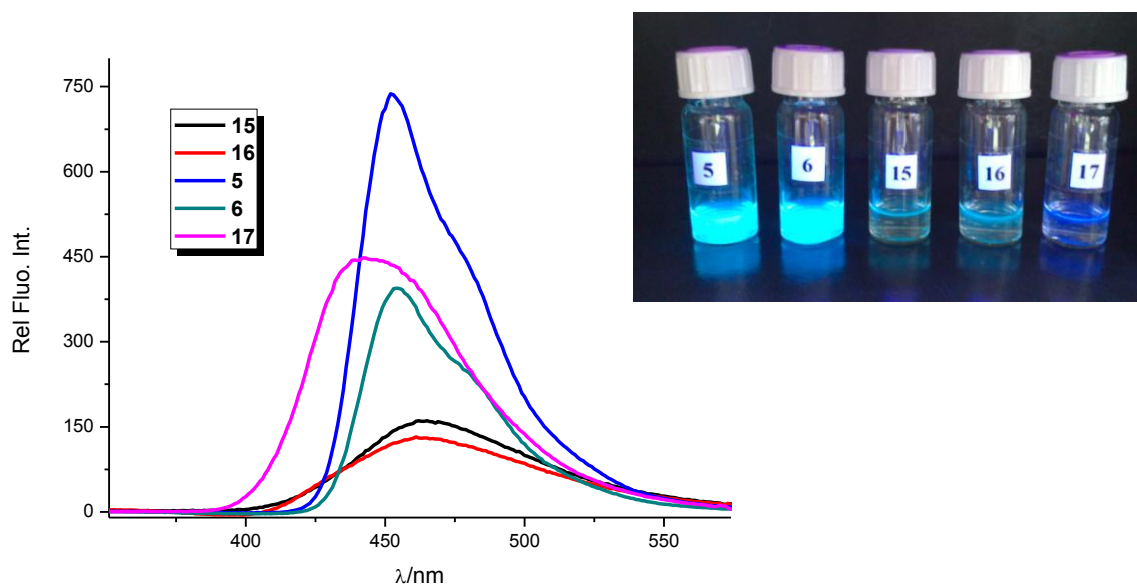
Slika 25. Apsorpcijski spektri spojeva u 4 različita otapala a) 5; b) 6; c) 15; d) 16 i e) 17

RASPRAVA I REZULTATI

- a) Uspoređivanjem spektara spoja **5** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da maksimumi apsorbancije u polarnim otapalima pokazuju batokromni pomak u odnosu na maksimume apsorbancije u nepolarnim otapalima. U dioksanu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na spektar spoja **5** u toluenu. U protičnom polarnom otapalu etanolu spoj **5** pokazuje hipokromni pomak intenziteta apsorbancije i batokromni pomak za 5 nm u odnosu na spektar spoja **5** u aprotičnom polarnom otapalu acetonitrilu.
- b) Uspoređivanjem spektara spoja **6** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da maksimumi apsorbancije u polarnim otapalima pokazuju batokromni pomak u odnosu na maksimume apsorbancije u nepolarnim otapalima. U toluenu možemo uočiti blagi hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na spektar spoja **6** u dioksanu. U etanolu spoj **6** pokazuje izraženi hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije i batokromni pomak za 4 nm u odnosu na spektar spoja **6** u acetonitrilu.
- c) Uspoređivanjem spektara spoja **15** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da maksimumi apsorbancije u nepolarnim otapalima pokazuju batokromni pomak i blagi hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na maksimume apsorbancije u polarnim otapalima. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije i batokromni pomak maksimuma apsorbancije za 4 nm u odnosu na spektar spoja **15** u dioksanu. U acetonitrilu spoj **15** pokazuje izraženi hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na spektar spoja **15** u etanolu.
- d) Uspoređivanjem spektara spoja **16** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da maksimumi apsorbancije u nepolarnim otapalima pokazuju batokromni pomak u odnosu na maksimume apsorbancije u polarnim otapalima. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije i batokromni pomak maksimuma apsorbancije za 3-4 nm u odnosu na spektar spoja **16** u dioksanu. U acetonitrilu spoj **16** pokazuje blagi hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije u odnosu na spektar spoja **16** u etanolu.
- e) Uspoređivanjem spektara spoja **17** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da maksimumi apsorbancije u polarnim otapalima pokazuju hipsokromni pomak a intenzitet apsorbancije hipokromni pomak u odnosu na spektre u nepolarnim otapalima. U toluenu možemo uočiti blagi batokromni pomak maksimuma apsorbancije za 5 nm u odnosu na spektar spoja **17** u dioksanu. U etanolu spoj **17** pokazuje hiperkromni pomak intenziteta apsorbancije i hipsokromni pomak za 3 nm u odnosu na spektar spoja **17** u acetonitrilu.

4.3.2. Fluorimetrijska spektroskopija

Fluorimetrijska spektroskopska ispitivanja, moguće je zbog visoke osjetljivosti ove metode, provesti kod bitno manjih koncentracija. Fluorimetrijski emisijski spektri snimani su pri koncentracijama spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** od 1×10^{-7} mol dm^{-3} u etanolu, acetonitrilu, toluenu i dioksanu. Koncentracija spoja **6** u acetonitrilu bila je 5×10^{-8} mol dm^{-3} . Na Slici 26. prikazani su emisijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani pri danoj koncentraciji u etanolu.

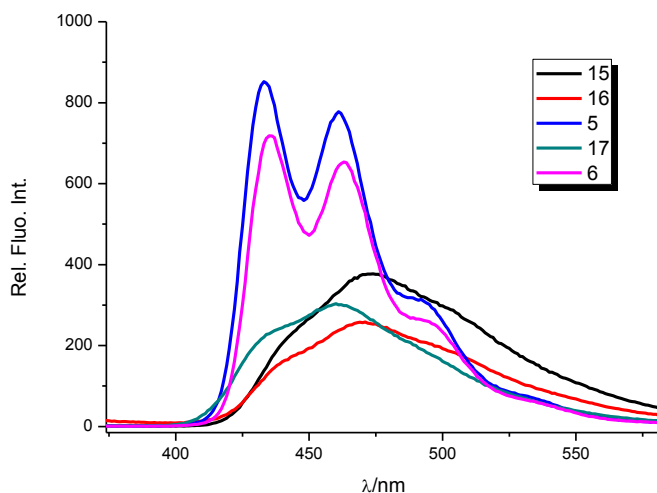


Slika 26. Emisijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** i matične otopine ispitivanih spojeva u etanolu

Najizraženiji intenzitet fluorescencije pokazuje 2-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **5** dok 2-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **6** pokazuje hipokromni pomak intenziteta fluorescencije. *N,N*-diizopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17** pokazuje hipsokromni pomak maksimuma emisije u odnosu na ostale ispitivane spojeve. 5-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15** i 5-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** pokazuju batokromni pomak maksimuma emisije i izraženi hipokromni pomak intenziteta fluorescencije.

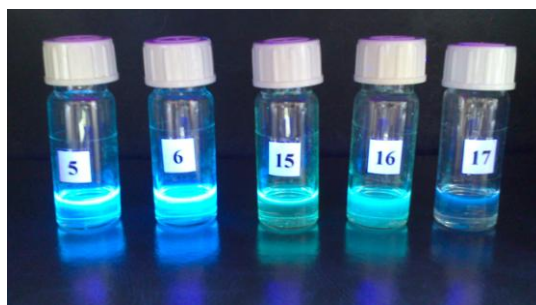
RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 27. prikazani su emisijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani pri danoj koncentraciji u toluenu.



Slika 27. Emisijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** u toluenu

5-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15**, 5-*N*-izopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** i *N,N*-diizopentil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17** pokazuju batokromni pomak maksimuma emisije i izraženi hipokromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na 2-*N*-izopropil supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **5**. Spojevi **5** i **6** pokazuju dva maksimuma emisije na 434 i 435 nm i 462 i 463 nm i vrlo izraženi intenzitet fluorescencije. Spoj **15** pokazuje hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na spoj **16**.

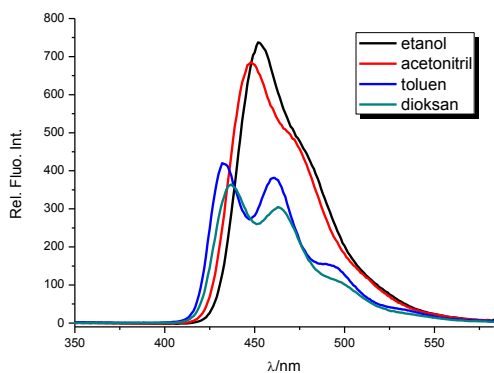


Slika 28. Flourescencija matičnih otopina spojeva u toluenu pri valnoj duljini od 366 nm

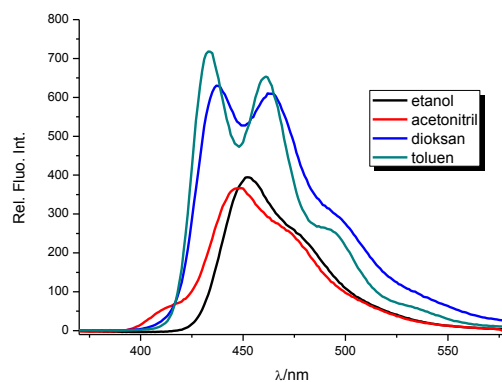
RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 29. prikazani su emisijski spektri spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** snimani u 4 različita otapala, u dva polarna otapala, etanolu (protično otapalo) i acetonitrilu (aprotično otapalo), i dva nepolarna otapala, dioksanu i toluenu, pri koncentraciji 1×10^{-7} mol dm^{-3} (koncentracija spoja **6** u acetonitrilu bila je 5×10^{-8} mol dm^{-3}).

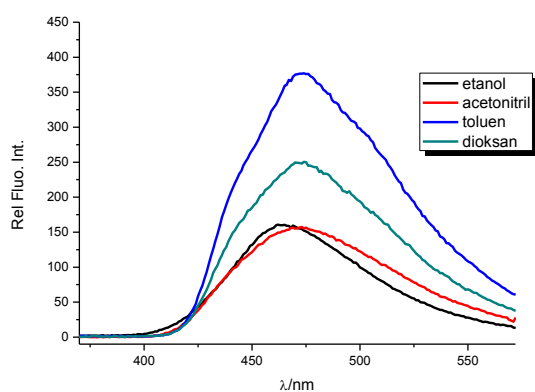
a)



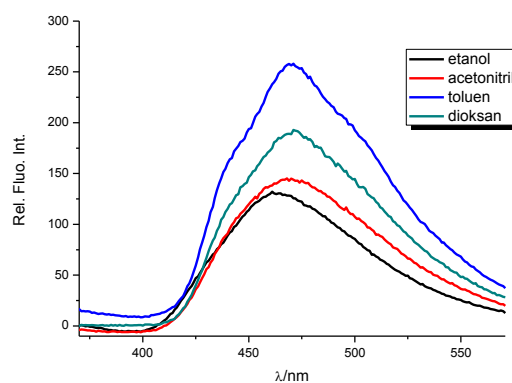
b)



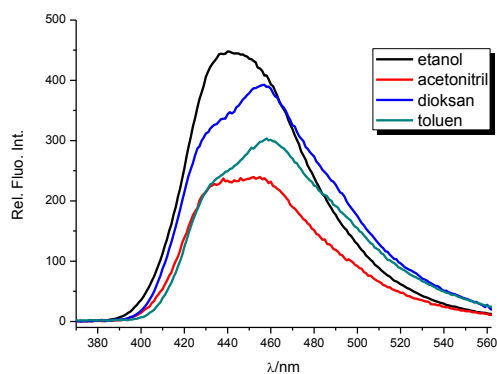
c)



d)



e)



Slika 29. Emisijski spektri spojeva u 4 različita otapala a) **5**; b) **6**; c) **15**; d) **16** i e) **17**

RASPRAVA I REZULTATI

a) Uspoređivanjem spektara spoja **5** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da intenzitet fluorescencije u polarnim otapalima pokazuje hipokromni pomak u odnosu na intenzitet fluorescencije u nepolarnim otapalima u kojima spoj **5** pokazuje dva maksimuma emisije. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije i hipsokromni pomak maksimuma emisije u odnosu na spektar u dioksanu. U etanolu spoj **5** pokazuje blagi hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije i batokromni pomak za 5 nm u odnosu na spektar spoja **5** u acetonitrilu.

b) Uspoređivanjem spektara spoja **6** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da intenzitet fluorescencije u polarnim otapalima pokazuju hiperkromni pomak u odnosu na intenzitet fluorescencije u nepolarnim otapalima u kojima spoj **6** pokazuje dva maksimuma emisije. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije i hipsokromni pomak maksimuma emisije za 4 nm u odnosu na spektar u dioksanu. U etanolu spoj **6** pokazuje blagi hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije i batokromni pomak za 8 nm u odnosu na spektar spoja **6** u acetonitrilu.

c) Uspoređivanjem spektara spoja **15** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da intenzitet fluorescencije u nepolarnim otapalima pokazuju hiperkromni pomak u odnosu na intenzitet fluorescencije u polarnim otapalima te blagi batokromni pomak maksimuma emisije. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na spektar u dioksanu. U etanolu spoj **15** pokazuje hipsokromni pomak maksimuma emisije za 9 nm i hipokromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na spektar spoja **15** u acetonitrilu.

d) Uspoređivanjem spektara spoja **16** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da intenzitet fluorescencije u polarnim otapalima pokazuju hipokromni pomak u odnosu na intenzitet fluorescencije u nepolarnim otapalima te blagi hipsokromni pomak maksimuma emisije. U toluenu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na dioksan. U etanolu spoj **16** pokazuje hipokromni pomak intenziteta fluorescencije i hipsokromni pomak maksimuma emisije u odnosu na spektar spoja **16** u acetonitrilu.

e) Uspoređivanjem spektara spoja **17** snimanih u 4 različita otapala, možemo zaključiti da intenzitet fluorescencije u etanolu pokazuju hiperkromni pomak a u acetonitrilu hipokromni pomak u odnosu na intenzitet fluorescencije u nepolarnim otapalima. U dioksanu možemo uočiti hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije u odnosu na spektar spoja u toluenu. U etanolu spoj **17** pokazuje hiperkromni pomak intenziteta fluorescencije i hipsokromni pomak maksimuma emisije u odnosu na spektar spoja **17** u acetonitrilu.

RASPRAVA I REZULTATI

U Tablicama 1. i 2. sumirani su svi rezultati i karakteristike dobivene spektroskopskim ispitivanjima spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** u 4 različita otapala, u dva polarna otapala, etanolu (protično otapalo) i acetonitrilu (aprotično otapalo), i dva nepolarna otapala, dioksanu i toluenu, korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije.

Tablica 1. UV/Vis i fluorimetrijski podaci ispitanih spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 u etanolu i acetonitrilu

Etanol					Acetonitril			
Spoj	λ_{\max}/nm	$\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{emiss}}/\text{nm}$	I (a.u.)	λ_{\max}/nm	$\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{emiss}}/\text{nm}$	I (a.u.)
5	430	57450	453	733	426	74868	448	677
	408	50571			405	72234		
	297	40032			295	56791		
	287	40984			287	57450		
	271	54523			271	87017		
	248	45960			248	71941		
6	430	106411	452	396	426	56499	448	366
	409	93238			403	55181		
	296	75527			295	44277		
	287	75527			270	66964		
	271	101800			250	55181		
	248	88334						
15	379	28852	463	159	379	51393	472	156
	349	28208			347	49590		
	296	39286			295	76768		
	287	40960			288	80889		
	262	100597			263	184965		
	253	96475			256	172213		
16	377	31739	462	130	382	33109	469	144
	347	30673			349	32728		
	296	42318			287	50843		
	287	43689			263	120258		
	263	111352			256	111352		
	255	103817			241	109982		
17	388	51991	441	446	392	40398	452	238
	372	58314			374	49883		
	342	38759			341	29859		
	294	88290			294	80328		
	262	69321			263	74004		

Tablica 2. UV/Vis i fluorimetrijski podaci ispitanih spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 u dioksanu i toluenu

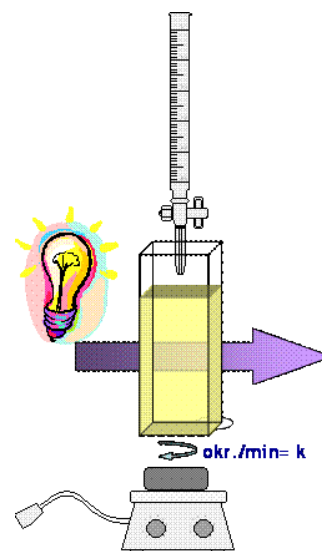
Dioksan					Toluen			
Spoj	λ_{\max}/nm	$\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{emiss}}/\text{nm}$	I (a.u.)	λ_{\max}/nm	$\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{emiss}}/\text{nm}$	I (a.u.)
5	423	70624						
	401	77503			424	58384		
	382	47570	463	302	400	65972	495	167
	298	60085	436	360	382	40679	460	377
	272	101142			300	56276	433	420
	252	84090						
6	412	54523			423	63327		
	399	60744			401	72225		
	299	46619	464	607	381	44754	461	652
	274	76844	437	624	300	60492	433	719
	252	63671			283	51709		
15	390	48431						
	373	49590			394	67166		
	352	47271			375	68431		
	305	60667	472	248	355	67447	473	373
	291	78571			307	78197		
	265	210468			293	103419		
16	391	23899						
	371	24889			394	36393		
	251	24204			375	36967		
	291	37532	470	191	354	36024	470	257
	266	103817			306	42459		
	256	92553			293	55164		
	242	75504						
17	399	57728						
	380	83489			402	57523		
	345	49297			382	81938		
	308	109251	456	392	348	48038	458	301
	297	137705			311	120579		
	264	169204			287	138319		

Detaljna spektroskopska karakterizacija spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 u 4 različita otapala korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije provedena je u svrhu njihove moguće primjene kao optičkih disperznih ili fluorescentnih boja ili bojila, laserskih boja, fluorescentnih proba za detekciju biomakromolekula u dijagnostici ili za primjenu u optoelektronici. Iz dobivenih rezultata može se uočiti značajan utjecaj pojedine vrsta otapala na spektroskopske karakteristike a naročito su zanimljivi rezultati koji nam govore o poboljšanju spektroskopskih karakteristika, naročito fluorescencije, korištenjem odgovarajućeg otapala.

4.4. Ispitivanje interakcije priređenih spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 kao potencijalnih kemosenzora s otopinama metalnih klorida

Kako bi se utvrdila mogućnost analitičke primjene amino i diamino supstituiranih derivata benzimidazo[1,2-*a*]kinolina za detekciju kationa u otopinama, provedena su preliminarna ispitivanja titracija vodenih otopina spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 s vodenim otopinama metalnih klorida ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ i CuCl₂ korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije. Matične otopine spojeva priređene su u etanolu te su prilikom izvedbe titracija dodani odgovarajući alikvoti u vodenu otopinu (<1% etanola). Nakon toga, u vodene otopine ispitivanih spojeva dodaju se u određenim alikvotima vodene otopine metalnih klorida u zadanim koncentracijama te se nakon svakog dodatka i miješanja u zadanom vremenu snimaju spektralni odgovori. Kinolini i njihovi derivati se usprkos nedostacima poput slabe fluorescencije i topljivosti,

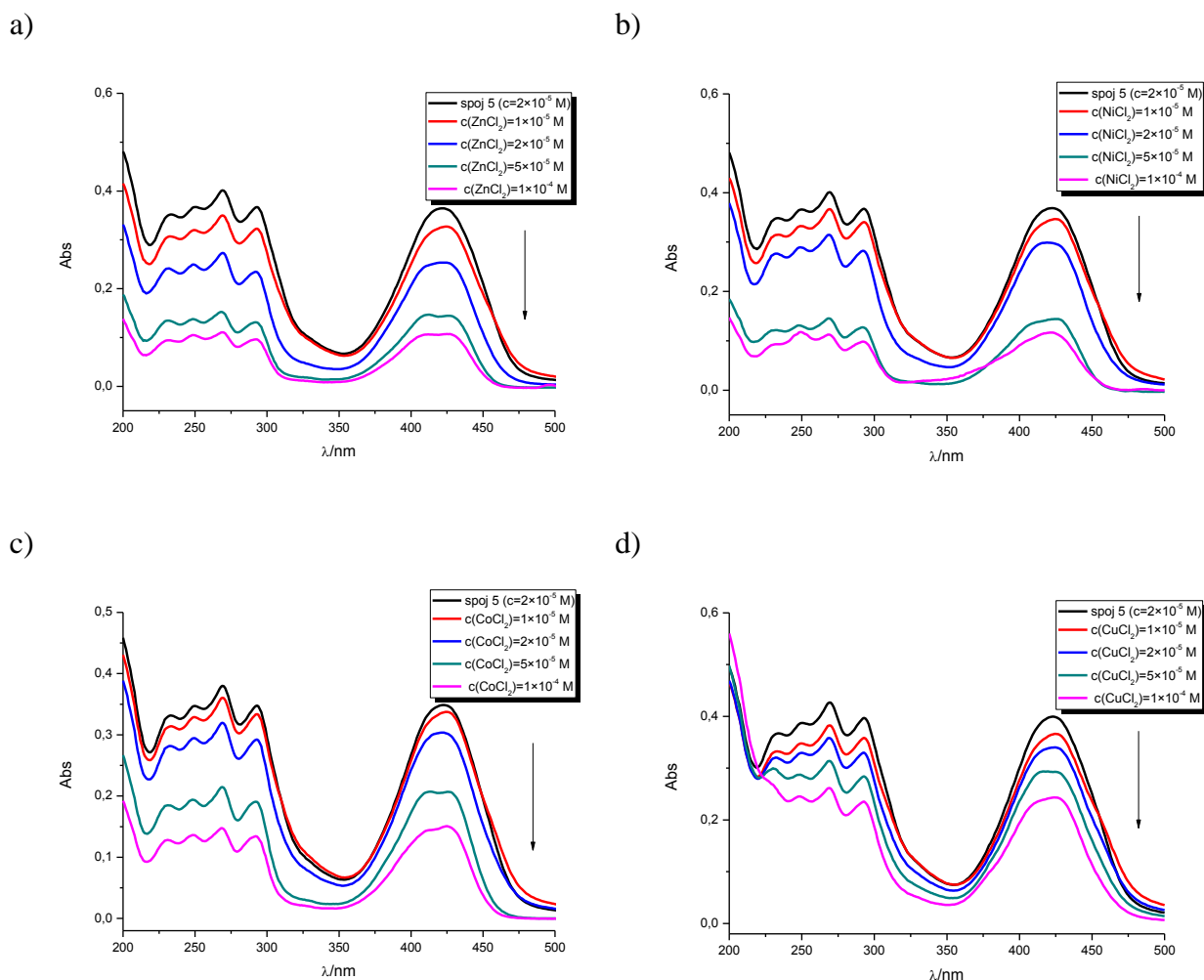
koriste kao dobri fluorogeni kelatori za prijelazne metalne katione, naročito za određivanje Zn²⁺ kationa. Kondenzacijom benzimidazolske jezgre s kinolinskom jezgrom nastaje tetraciklički planarni sustav koji ima značajno poboljšane fotofizikalne karakteristike i spektroskopske karakteristike što olakšava ispitivanja takvih spojeva spektroskopskim metodama. Cink je jedan od najvažnijih prijelaznih metala u ljudskom tijelu i od esencijalne je važnosti za održavanje mnogim bioloških procesa kao što je normalno funkcioniranje mozga, transkripcija gena, imunološka funkcija ili reprodukcija. Sastavni je dio mnogih enzima i biomakromolekula. U ljudskom tijelu ga ima oko 2-3 g, a najviše ga je sadržano u kostima i mišićima. Bakar je neophodan mikronutrijent živih bića (biljke, životinje, ljudi) i neophodan je za normalno funkcioniranje ljudskog organizma kao i metabolitičke procese te je važan za normalno funkcioniranje aerobnih mikroorganizama. Ima važnu ulogu u očuvanju ljudskog zdravlja jer stimulira imunološki sustav u njegovoj borbi protiv infekcija. Nikal je mikroelement koji je u ljudskom tijelu zastupljen u malim količinama gotovo u svim tkivima i ima ulogu u očuvanju našeg zdravlja i nekim biološkim i kemijskim procesima. Kobalt je neophodan za funkcioniranje ljudskog tijela a nalazimo ga gotovo u svim organima i kostima. Sastojak je vitamina B12 koji je neophodan za stvaranje crvenih krvnih zrnaca a trenutno se koristi i u biokemijskim liječenjima raznih tumorskih bolesti.



Slika 30.

4.4.1. UV/Vis spektroskopske titracije

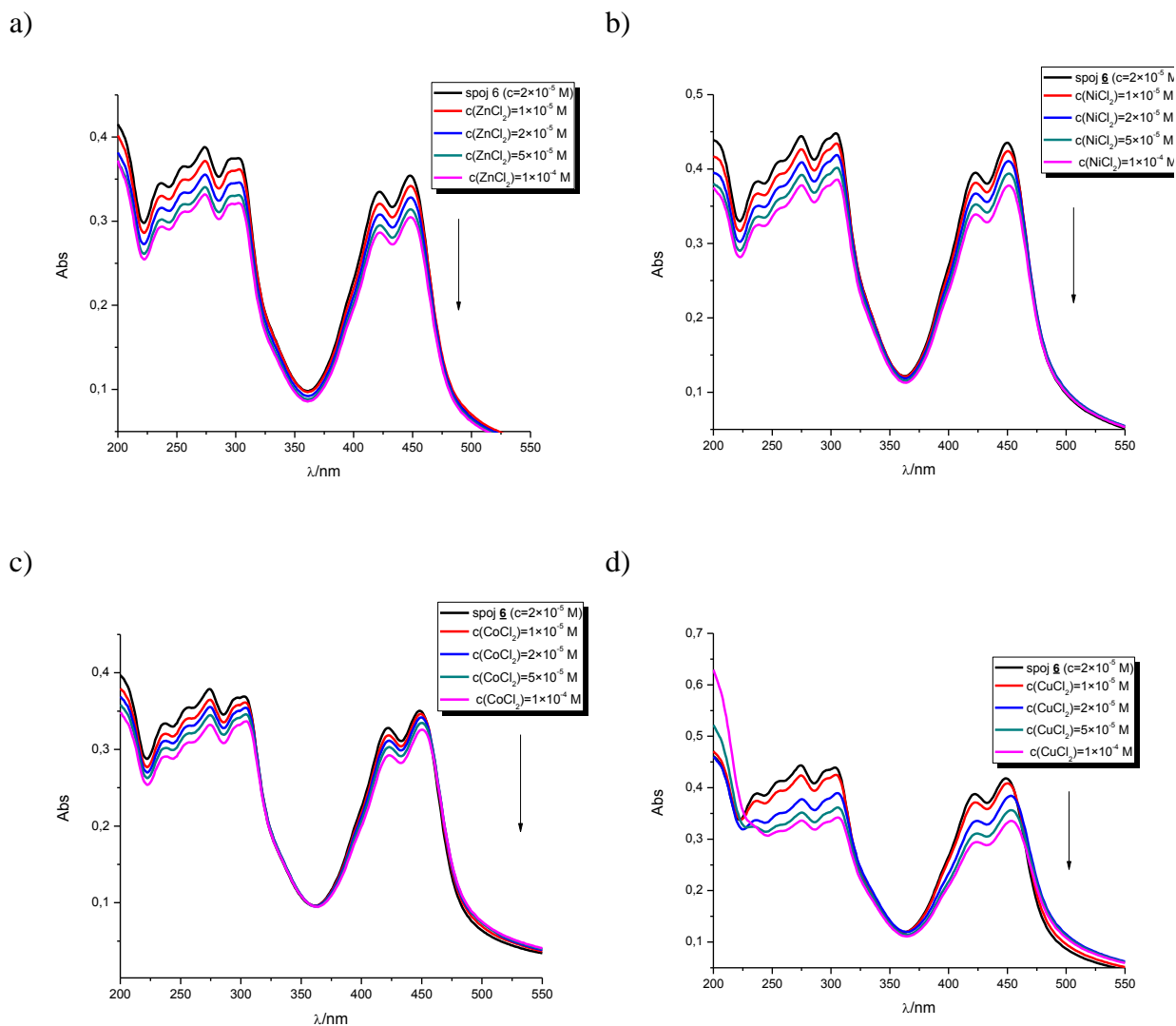
Spektroskopske titracije spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida ZnCl_2 , NiCl_2 , CoCl_2 i CuCl_2 korištenjem UV/Vis spektroskopije provedene su kod koncentracije spojeva **5**, **6**, **15** i **17** $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ te koncentracije $1,5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ za spoj **16** uz dodatak određene koncentracije metalnih soli ($1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ i $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$). Na Slici 31. prikazane su apsorpcijske krivulje titracije spoja **5** s metalnim solima.



Slika 31. Apсорpcijske krivulje ispitivanja spoja **5** s metalnim solima; a) ZnCl_2 ; b) NiCl_2 ; c) CoCl_2 i d) CuCl_2

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **5** pokazuje afinitet vezanja za navedene metalne soli. Intenzitet apsorpcije spoja **5** značajno opada dodatkom otopine svih metalnih soli u zadanim koncentracijama. Najveći pad apsorpcije spoj **5** pokazuje prilikom dodatka otopine ZnCl_2 a najmanji pad pokazuje prilikom dodatka otopine CuCl_2 .

Na Slici 32. prikazane su apsorpcijske krivulje titracije spoja **6** s metalnim solima.

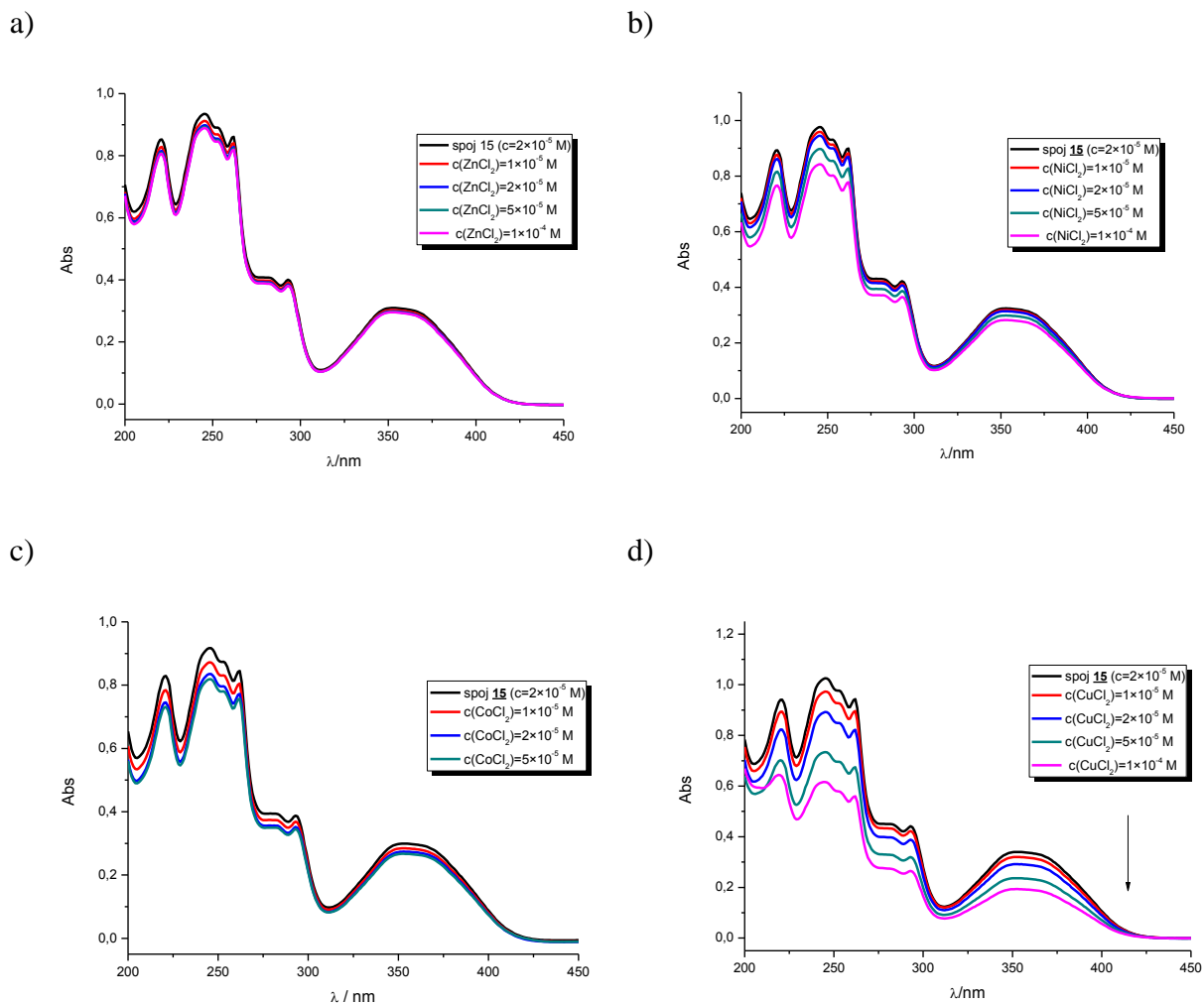


Slika 32. Apсорpcijske krivulje ispitivanja spoja **6** s metalnim solima; a) $ZnCl_2$; b) $NiCl_2$; c) $CoCl_2$ i d) $CuCl_2$

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **6** pokazuje afinitet vezanja za navedene metalne soli. Intenzitet apsorpcije spoja **6** opada dodatkom otopine svih metalnih soli u zadanim koncentracijama. Najveći pad apsorpcije spoj **6** pokazuje prilikom dodatka otopine $ZnCl_2$ a najmanji pad pokazuje prilikom dodatka otopine $CoCl_2$.

RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 33. prikazane su apsorpcijske krivulje titracije spoja **15** s metalnim solima.



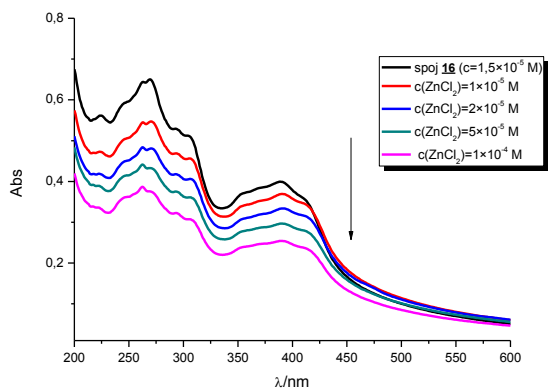
Slika 33. Apсорpcijske krivulje ispitivanja spoja **15** s metalnim solima; a) ZnCl₂; b) NiCl₂; c) CoCl₂ i d) CuCl₂

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **15** pokazuje selektivni afinitet vezanja za CuCl₂ prilikom čega dolazi do značajnog opadanja apsorbcije. Dodatkom ZnCl₂ otopine ne uočavaju se gotovo nikakve promjene u apsorpcijskom spektru spoja **15** dok dodatkom otopina NiCl₂ i CoCl₂ uočavamo blago opadanje intenziteta apsorbcije.

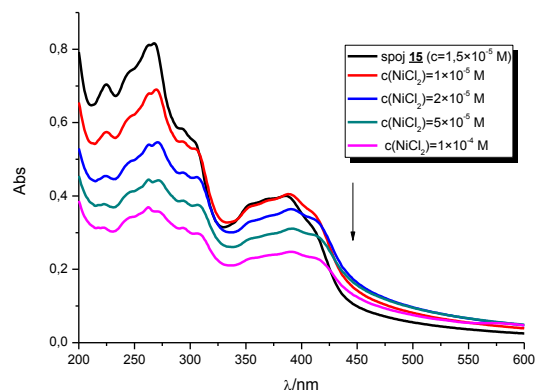
RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 34. prikazane su apsorpcijske krivulje titracije spoja **16** s metalnim solima.

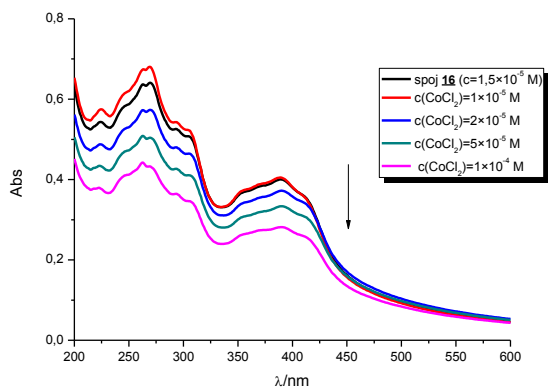
a)



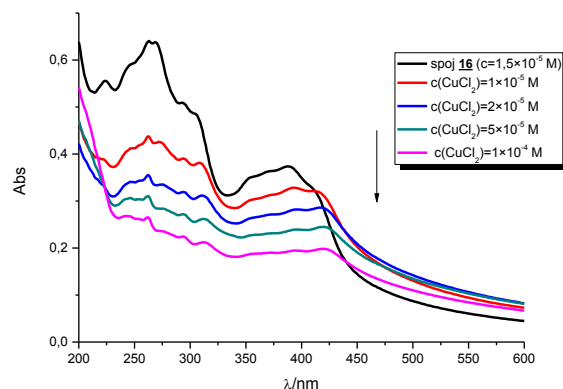
b)



c)



d)

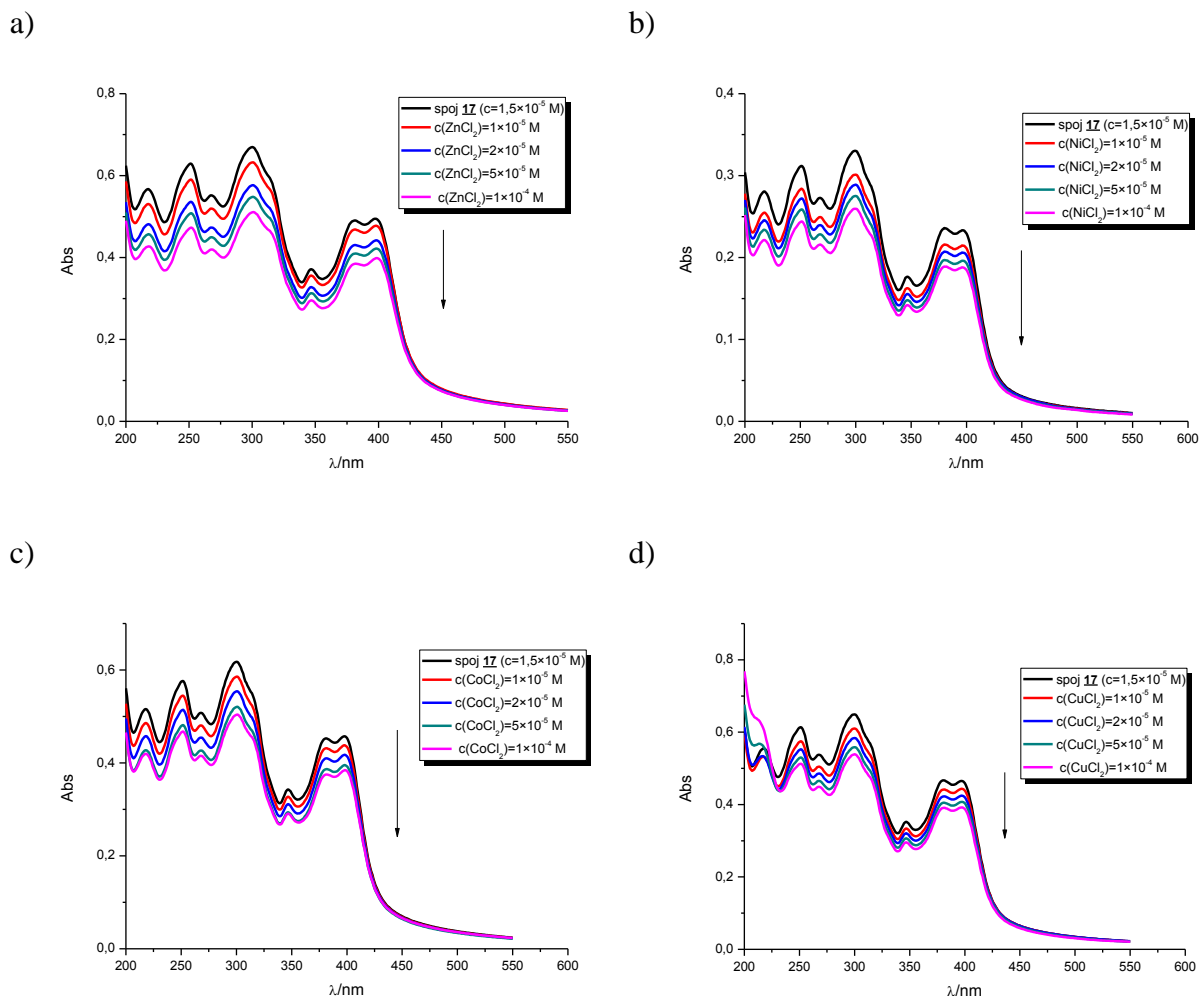


Slika 34. Apсорpcijske krivulje ispitivanja spoja **16** s metalnim solima; a) $ZnCl_2$; b) $NiCl_2$; c) $CoCl_2$ i d) $CuCl_2$

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **16** pokazuje afinitet vezanja za navedene metalne soli. Intenzitet apsorpcije spoja **16** opada dodatkom otopine svih metalnih soli u zadanim koncentracijama. Najveći pad apsorpcije spoj **16** pokazuje prilikom dodatka otopine $CuCl_2$ a najmanji pad pokazuje prilikom dodatka otopine $ZnCl_2$. Dodatkom otopine $NiCl_2$ i $CuCl_2$ u otopinu spoja **16** dolazi do batokromnog pomaka maksimuma apsorpcije za 6 i 26 nm.

RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 35. prikazane su apsorpcijske krivulje titracije spoja **17** s metalnim solima.



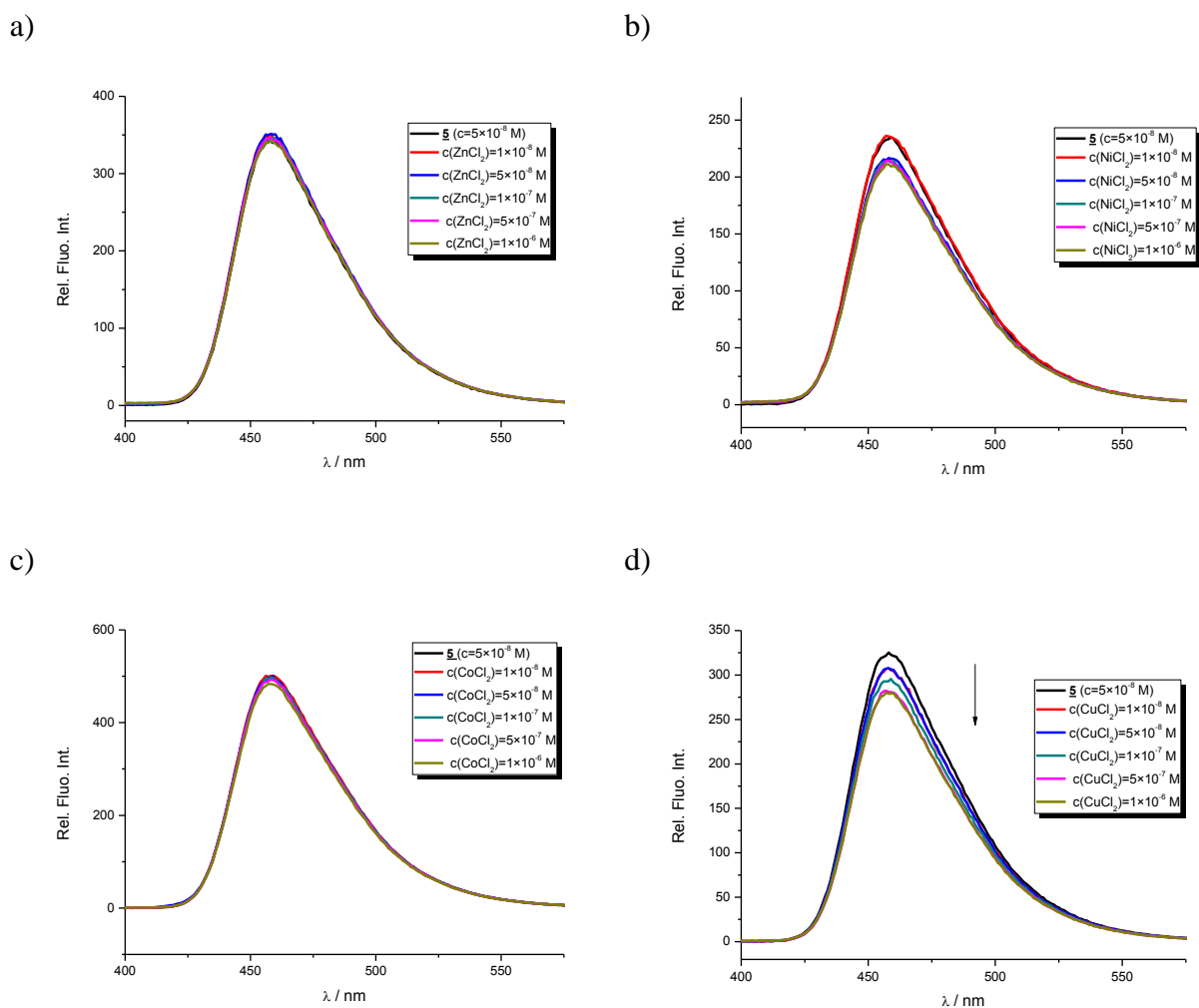
Slika 35. Apсорpcijske krivulje ispitivanja spoja **17** s metalnim solima; a) ZnCl₂; b) NiCl₂; c) CoCl₂ i d) CuCl₂

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **17** pokazuje afinitet vezanja za navedene metalne soli. Intenzitet apsorpcije spoja **17** opada dodatkom otopine svih metalnih soli u zadanim koncentracijama. Najveći pad apsorpcije spoj **17** pokazuje prilikom dodatka otopine ZnCl₂.

Iz svih sumiranih rezultata UV/Vis spektroskopskih titracija spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ i CuCl₂ može se zaključiti da je spoj **5** pokazao najveći afinitet za metalne katione. Najmanji afinitet za ispitivane katione pokazuje spoj **15** osim za CuCl₂.

4.4.2. Fluorimetrijske spektroskopske titracije

Spektroskopske titracije spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida ZnCl_2 , NiCl_2 , CoCl_2 i CuCl_2 korištenjem fluorimetrijske spektroskopije provedene su kod vrlo niskih koncentracija spojeva od $5 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ (spoj **5**), $5 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$ (spojevi **15** i **16**) te koncentracije od $1 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$ (spojevi **6** i **17**) uz dodatak određene koncentracije metalnih soli (od $1 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$). Na Slici 36. prikazane su emisijske krivulje titracije spoja **5** s metalnim solima.

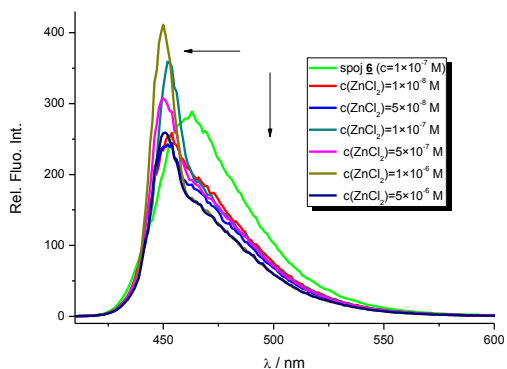


Slika 36. Emisijske krivulje ispitivanja spoja **5** s metalnim solima; a) ZnCl_2 ; b) NiCl_2 ; c) CoCl_2 i d) CuCl_2

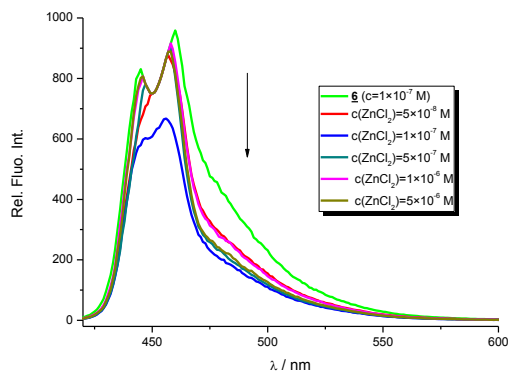
Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da spoj **5** pokazuje vrlo slabi afinitet prema metalnim kationima (osim CuCl_2) u niskim koncentracijama pri kojima su izvođeni eksperimenti. Dodatkom otopine CuCl_2 dolazi do opadanja intenziteta fluorescencije spoja **5**.

Na Slici 37. prikazane su emisijske krivulje titracije spoja **6** s metalnim solima.

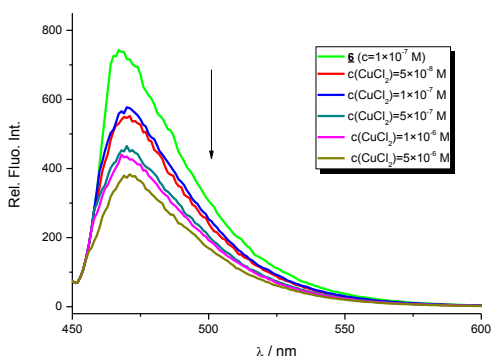
a)



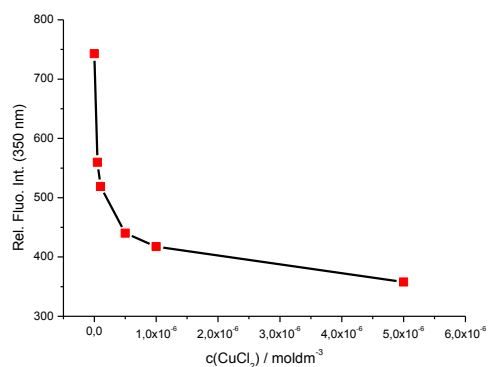
b)



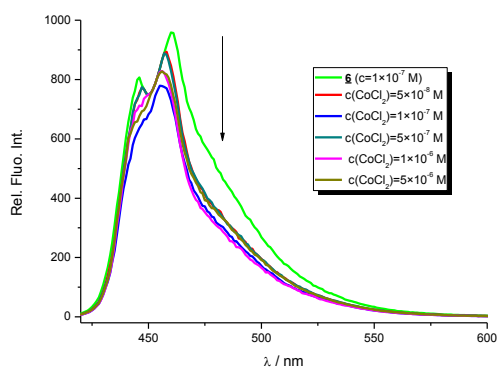
c)



d)



e)

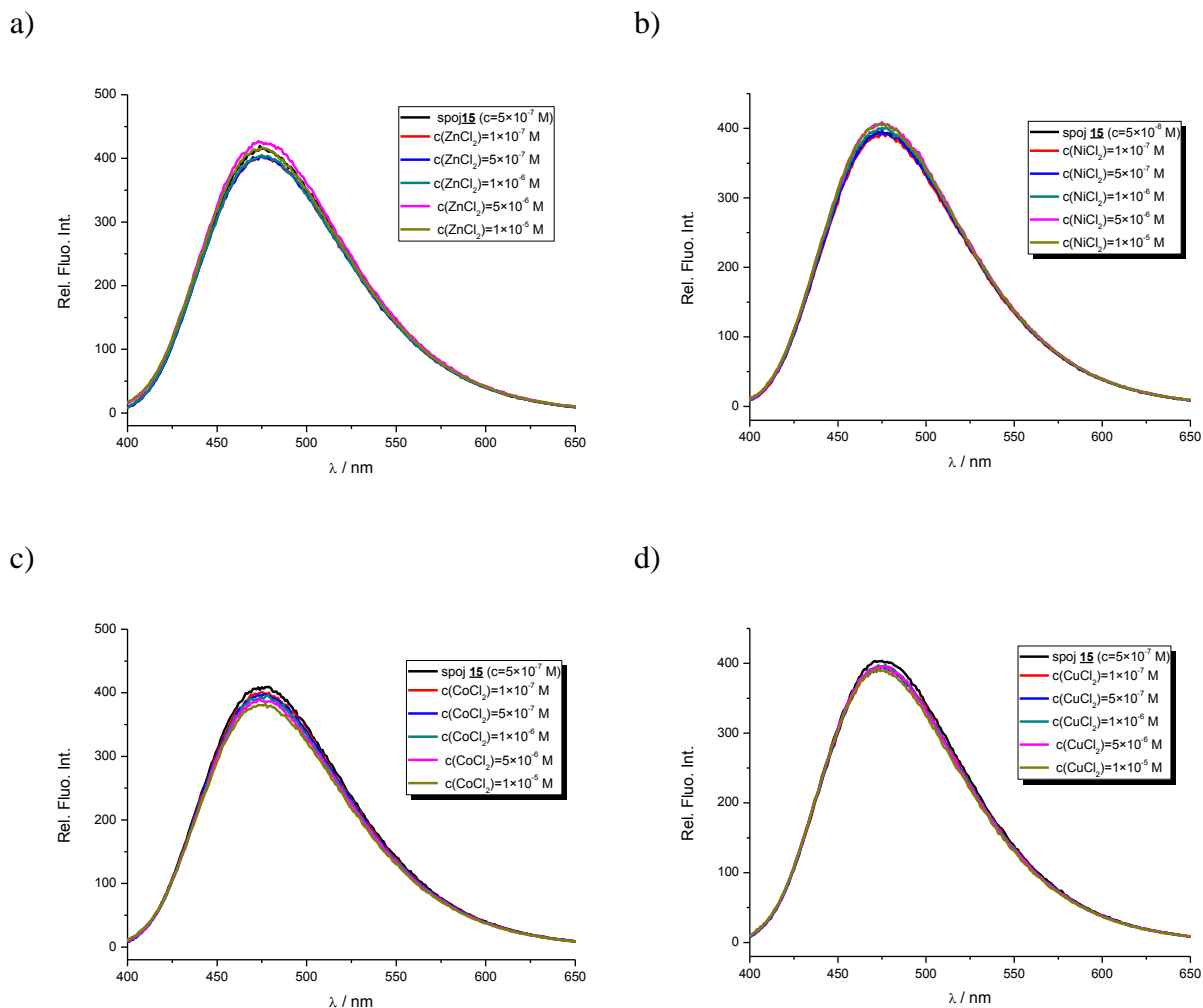


Slika 37. Emisijske krivulje ispitivanja spoja **6** s metalnim solima; a) ZnCl₂; b) NiCl₂; c) CuCl₂; d) ovisnost intenziteta emisije na 350 nm o koncentraciji Cu²⁺ kationa i d) CuCl₂

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da spoj **6** pokazuje afinitet vezanja prema svim kationima te dolazi do značajnog opadanja intenziteta fluorescencije spoja **6** dodatkom otopina ispitivanih soli. Dodatkom Zn²⁺, Ni²⁺ i Co²⁺ soli dolazi do hipsokomnog pomaka maksimuma emisije. Najveći afinitet i selektivnost spoj **6** pokazuje prema Cu²⁺ kationima.

RASPRAVA I REZULTATI

Na Slici 38. prikazane su emisijske krivulje titracije spoja **15** s metalnim solima.

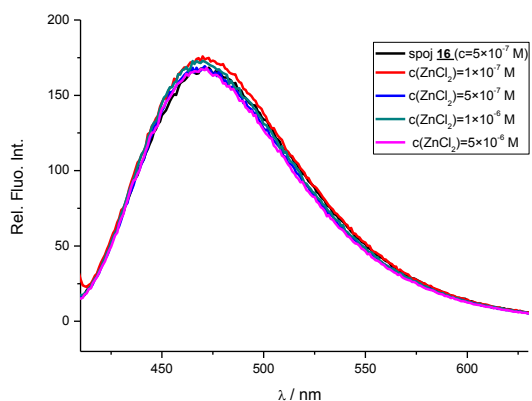


Slika 38. Emisijske krivulje ispitivanja spoja **15** s metalnim solima; a) ZnCl_2 ; b) NiCl_2 ; c) CoCl_2 i d) CuCl_2

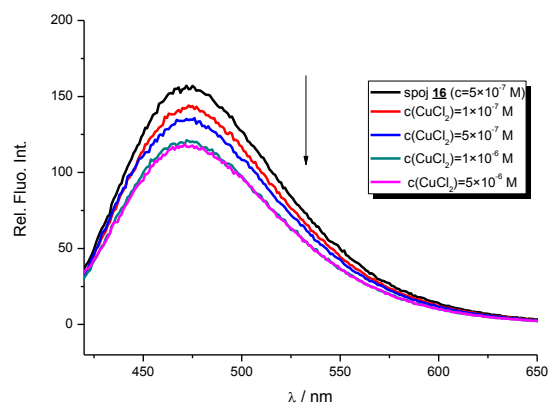
Iz prikazanih rezultata titracija spoja **15** s otopinama metalnih soli možemo zaključiti da navedeni spoj pokazuje vrlo slabi afinitet vezanja prema ispitivanim kationima. Dodatkom otopina svih ispitivanih soli u otopinu spoja **15** gotovo da ne dolazi do promjena u intenzitetu fluorescencije u odnosu na emisijski spektar spoja **15**.

Na Slici 39. prikazane su emisijske krivulje titracije spoja **16** s metalnim solima.

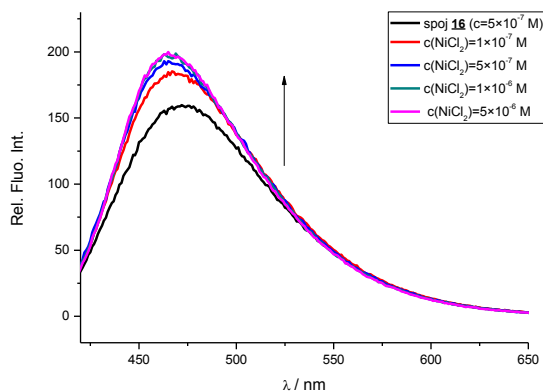
a)



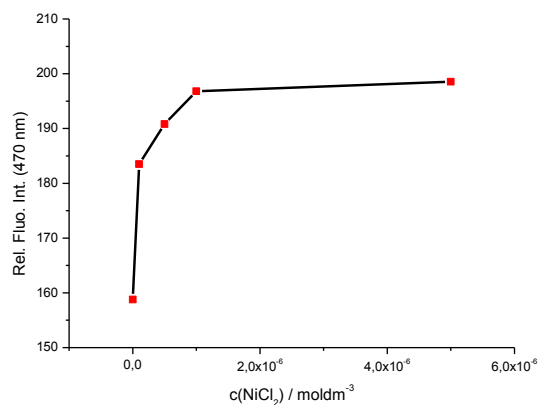
b)



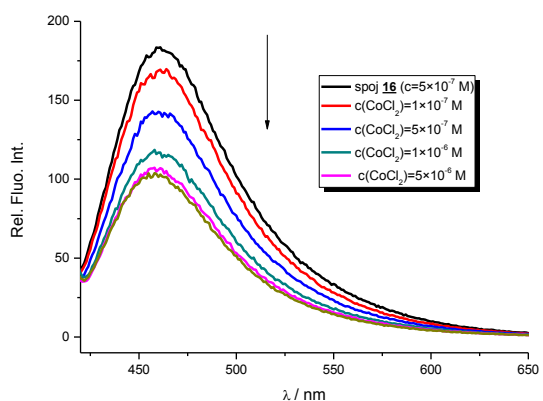
c)



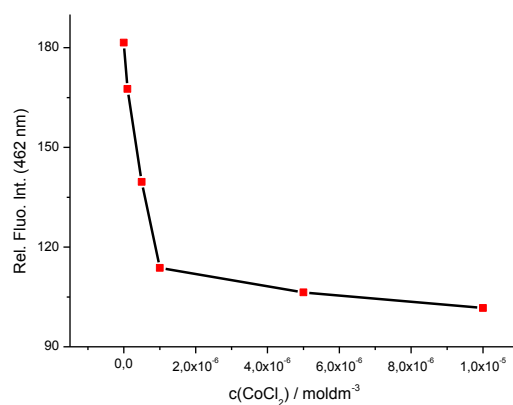
d)



e)



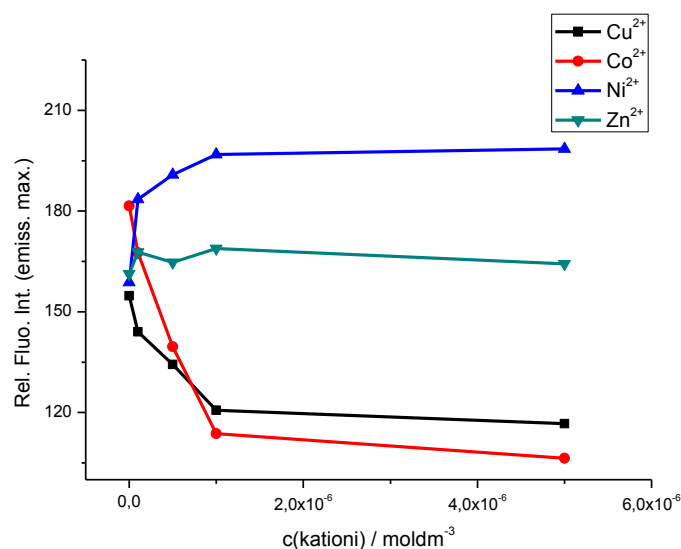
f)



Slika 39. Emisijske krivulje ispitivanja spoja **16** s metalnim solima; a) $ZnCl_2$; b) $CuCl_2$; c) $NiCl_2$; d) ovisnost intenziteta emisije na 470 nm o koncentraciji Ni^{2+} kationa; e) ovisnost intenziteta emisije na 462 nm o koncentraciji Co^{2+} kationa

RASPRAVA I REZULTATI

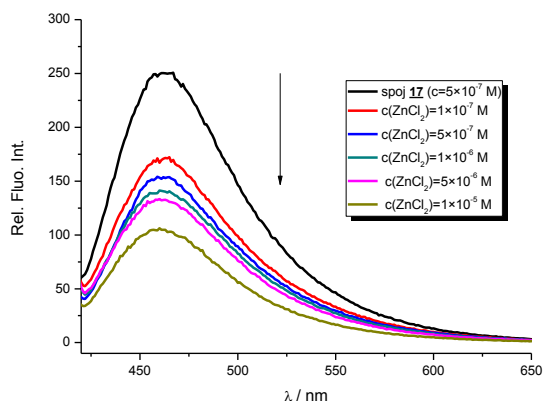
Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da spoj **16** pokazuje afinitet vezivanja ispitivanih kationa. Najslabiji afinitet pokazuje prema Zn^{2+} kationima jer uslijed dodatka otopine ZnCl_2 dolazi do neznatnog smanjenja intenziteta fluorescencije. Dodatkom otopine CuCl_2 u otopinu spoja **16** dolazi do nešto jačeg opadanja intenziteta fluorescencije dok najveći pad u intenzitetu spoja **16** uzrokuje dodatak otopine CoCl_2 . Dodatkom otopine NiCl_2 dolazi do porasta intenziteta fluorescencije spoja **16**. Na Slici 40. prikazane su krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije na maksimumima emisije o dodanoj koncentraciji kationa.



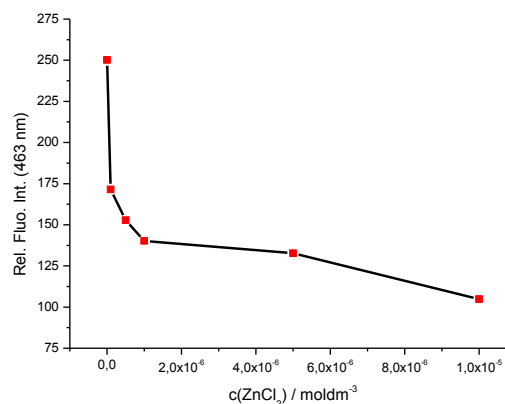
Slika 40. Krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije na maksimumima emisije spoja **16** o dodanoj koncentraciji kationa Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} i Cu^{2+}

Na Slici 41. prikazane su emisijske krivulje titracije spoja **17** s metalnim solima.

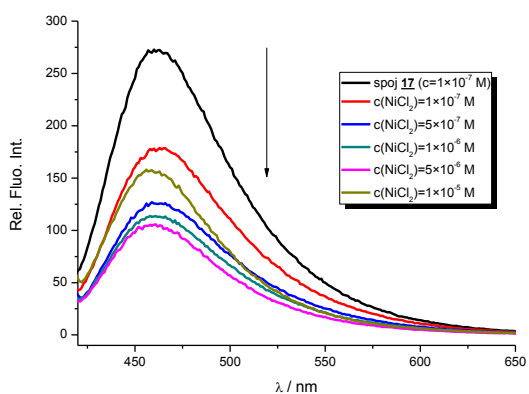
a)



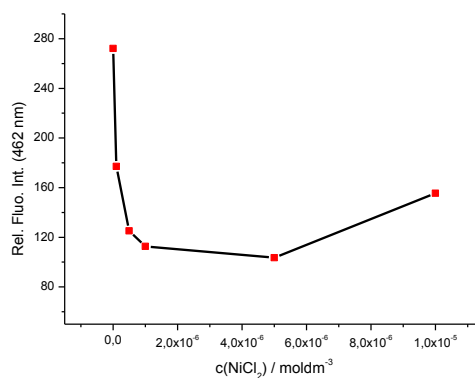
b)



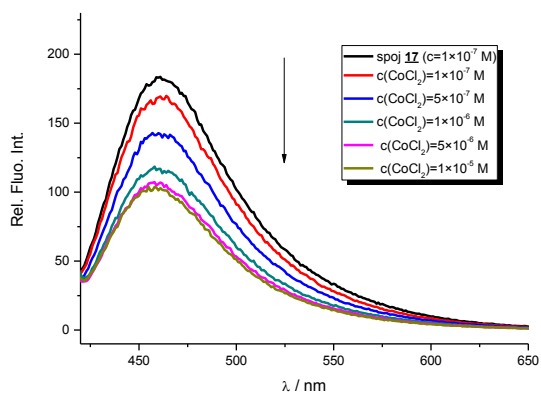
c)



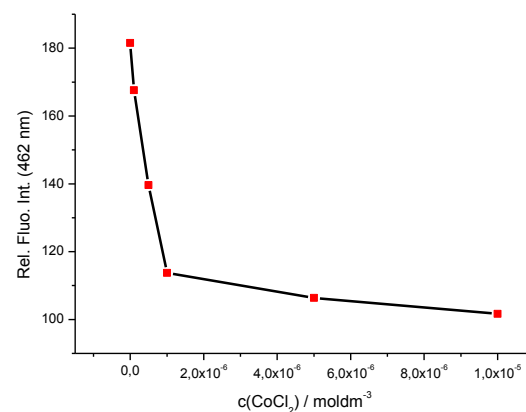
d)



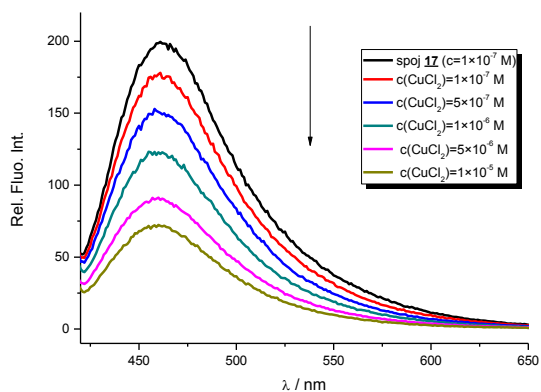
e)



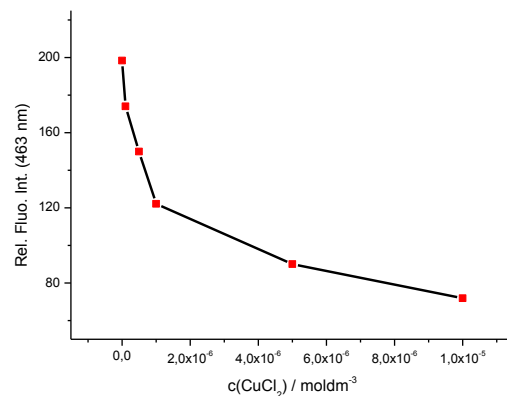
f)



g)



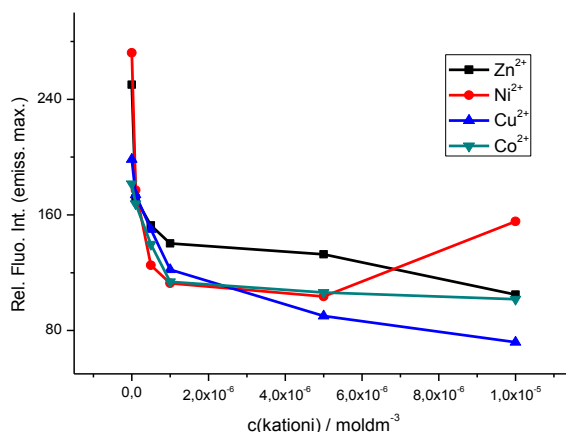
h)



Slika 41. Emisijske krivulje ispitivanja spoja 17 s metalnim solima; a) $ZnCl_2$; b) ovisnost intenziteta emisije na 463 nm o koncentraciji Zn^{2+} kationa; c) $NiCl_2$; d) ovisnost intenziteta emisije na 462 nm o koncentraciji Ni^{2+} kationa; e) $CoCl_2$; f) ovisnost intenziteta emisije na 462 nm o koncentraciji Co^{2+} kationa; g) $CuCl_2$; h) ovisnost intenziteta emisije na 463 nm o koncentraciji Cu^{2+} kationa

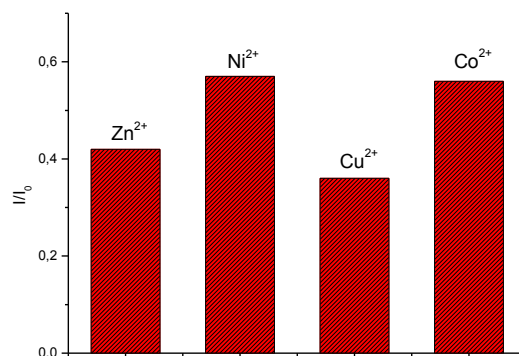
RASPRAVA I REZULTATI

Iz dobivenih rezultata fluorimetrijskih titracija spoja **17** sa otopinama metalnih soli može se zaključiti da spoj **17** pokazuje najveći afinitet vezivanja ispitivanih kationa od svih ispitivanih spojeva. Dodatkom otopina soli u otopinu spoja **17** dolazi do značajnog pada intenziteta fluorescencije tj. do gašenja fluorescencije. Najveći pad u intenzitetu fluorescencije spoja **17** događa se uslijed dodatka otopine CuCl_2 .



Slika 42. Krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije na maximumima emisije spoja **17** o dodanoj koncentraciji kationa Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} i Cu^{2+}

Najveći pad u intenzitetu fluorescencije spoja **17** događa se uslijed dodatka otopine CuCl_2 pa možemo zaključiti da je spoj **17** selektivan prema Cu^{2+} kationima (Slika 43.).



Slika 43. Selektivnost spoja **17** prema ispitivanim kationima (I/I_0 = konačni intenzitet fluorescencije/intenzitet fluorescencije spoja **17**)

Iz svih dobivenih rezultata fluorimetrijskih titracija spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida ZnCl_2 , NiCl_2 , CoCl_2 i CuCl_2 može se zaključiti da je spoj **17** pokazao najveći afinitet za metalne katione korištenjem fluorimetrijske spektroskopije. Najmanji afinitet za ispitivane katione pokazuje spoj **15**.

4.4.3. Rezultati spektroskopskih titracija spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 s otopinama metalnih soli

U Tablici 3. prikazani su svi sumirani dobiveni rezultati u titracijama spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 sa otopinama metalnih soli korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije.

Tablica 3. Sumirani rezultati spektroskopskih titracija spojeva 5, 6, 15, 16 i 17 sa otopinama metalnih soli.

spoj	Rezultati							
	UV/Vis spektroskopija				Fluorimetrijska spektroskopija			
	Zn ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Cu ²⁺
5	jaki hipokromni pomak	jaki hipokromni pomak	jaki hipokromni pomak	jaki hipokromni pomak	-	-	-	slabi hipokromni pomak
6	hipokromni pomak	hipokromni pomak	slabi hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni hipsokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	jaki hipokromni pomak
15	-	vrlo slabi hipokromni pomak	vrlo slabi hipokromni pomak	hipokromni pomak	-	-	-	-
16	hipokromni pomak	hipokromni batokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni batokromni pomak	-	hiperkromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak
17	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak	hipokromni pomak

Na temelju sumiranih i prethodno iznesenih preliminarnih rezultata, možemo zaključiti da je ovim preliminarnim eksperimentima **potvrđena mogućnost primjene priređenih amino i diamino supstituiranih benzimidazo[1,2-a]kinolina kao potencijalnih kemosenzora za određivanje kationa u vodenim otopinama** u analitici ili dijagnostici. Najbolje rezultate i najveći afinitet u UV/Vis spektroskopiji (više koncentracije kationa) pokazao je *N*-izopropilamino supstituirani benzimidazo[1,2-a]kinolin **5** bez izražene selektivnosti između ispitivanih kationa. U fluorimetrijskoj spektroskopiji (niže koncentracije kationa) najveći potencijal i afinitet prema ispitivanim kationima pokazao je *N,N*-diizopentilamino supstituirani benzimidazo[1,2-a]kinolin **17** s izraženom selektivnosti prema Cu²⁺ kationu jer njegovim dodatkom u otopinu spoja dolazi do izraženog gašenja fluorescencije.

5. ZAKLJUČAK

ZAKLJUČAK

- U ovome radu priređeni su sljedeći spojevi: 2-(2-benzimidazolil)-3-(2-kloro-4-fluorofenil)akrilonitril **3**, 6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4**, 6-cijano-2-izopropilbenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **5**, 6-cijano-2-izopentilbenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **6**, 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-klorofenil)akrilonitril **9**, 2-(2-benzimidazolil)-3-hidroksi-(2-kloro-4-fluorofenil)akrilonitril **10**, 6-cijano-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **11**, 6-cijano-2-fluoro-5-keto-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **12**, 6-cijano-5-klorobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **13**, 6-cijano-2-fluoro-5-kloro-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **14**, 6-cijano-5-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **15**, 6-cijano-5-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** i 6-cijano-2,5-diizopentilamino-benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **17**.
- Reakcijama aldolne koncenzacije 2-cijanometilbenzimidazola **2** i odgovarajućih aromatskih aldehida priređeni su aciklički spojevi **3**, **9** i **10**.
- Ciklički spojevi **4**, **11** i **12** priređeni su zagrijavanjem acikličkih prekursora u sulfolanu (**4**), te zagrijavanjem u DMF-u uz korištenje *t*-KOBu (**11** i **12**).
- Ciklički halogeno supstituirani spojevi **13** i **14** priređeni su zagrijavanjem spojeva **11** i **12** s POCl₃ i PCl₅.
- Nekataliziranom aminacijom potpomognutom mikrovalovima, iz spojeva **4**, **13** i **14** u acetonitrilu pri temperaturi od 170°C i sa suviškom amina priređeni su amino i diamino supstituirani 6-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolini **5**, **6**, **15**, **16** i **17**.
- Svim novopriređenim spojevima struktura je potvrđena korištenjem ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom, UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom te HPLC/MS spektrometrijom.
- Spektroskopska karakterizacija matičnih otopina ciljanih derivata **5**, **6**, **15**, **16** i **17** priređenih u dva polarna otapala (etanol i acetonitril) i dva nepolarna otapala (dioksan i toluen), provedena je korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije.
- Iz rezultata dobivenih spektroskopskom karakterizacijom utvrđen je značajan utjecaj otapala na spektroskopske karakteristike, naročito fluorescenciju.
- Kako bi se potvrdila moguća primjena priređenih spojeva **5**, **6**, **15**, **16** i **17** kao kemosenzora za detekciju kationa u otopinama, provedene su UV/Vis i fluorimetrijske titracije vodenih otopina spojeva s vodenim otopinama metalnih soli ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ i CuCl₂.

ZAKLJUČAK

- Iz rezultata UV/Vis spektroskopskih titracija spojeva **5, 6, 15, 16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida $ZnCl_2$, $NiCl_2$, $CoCl_2$ i $CuCl_2$ može se zaključiti da je spoj **5** pokazao najveći afinitet za metalne katione. Najmanji afinitet za ispitivane katione pokazuje spoj **15** osim za $CuCl_2$.
- Iz rezultata fluorimetrijskih titracija spojeva **5, 6, 15, 16** i **17** s vodenim otopinama metalnih klorida $ZnCl_2$, $NiCl_2$, $CoCl_2$ i $CuCl_2$ može se zaključiti da je spoj **17** pokazao najveći afinitet za metalne katione korištenjem fluorimetrijske spektroskopije. Najmanji afinitet za ispitivane katione pokazuje spoj **15**.
- Preliminarnim eksperimentima potvrđena je mogućnost primjene priređenih amino i diamino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5, 6, 15, 16** i **17** **kao potencijalnih kemosenzora za određivanje kationa u vodenim otopinama.**

6. ZAHVALA

ZAHVALA

Zahvaljujem se dr. sc. Marijani Hranjec, izv. prof. , mentorici i voditeljici projekta „Novi heterocikli kao antitumorski i antivirusni ("pametni") lijekovi“ (broj 125-0982464-1356 financiran od MZOŠ-a) u sklopu kojeg je napravljen ovaj rad, na predloženoj temi kao i savjetima i pomoći koju mi je pružila tijekom izrade i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem dipl. ing. Nataši Perin, znanstvenoj novakinji, na velikoj pomoći tijekom izrade i pisanja ovog rada.

7. LITERATURA

LITERATURA

1. J. B. Chaires, Drug-DNA interactions. *Current Opinion in Structural Biology* **8** (1998) 314-320.
2. a) A. R. Katritzky, D. O. Tymoshenko, D. Monteux, V. Vvedensky, G. Nikonov, C. B. Cooper i M. Deshpande, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 8059-8062; b) H. Hoang, D. V. LaBarbera, K. A. Mohammed, C. M. Ireland i E. B. Skibo, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 4561-4571.
3. M. Hranjec, Doktorska disertacija „*Sinteza, biološko djelovanje i interakcija s ct-DNA novih derivata benzimidazola*” Zagreb, 2007.
4. a) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; 2nd Ed., Elsevier Academic Press, 2004; b) M. Demeunynck, C. Bailly I W. D. Wilson, In D.N.A. and R.N.A. Binders; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
5. G. Cooper i W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (1976) 75-80.
6. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić i G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696-5711.
7. M. Hranjec, G. Pavlović, M. Marjanović, M. Kralj i G. Karminski-Zamola, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 2405-2417.
8. N. Perin, M. Hranjec, G. Pavlović i G. Karminski-Zamola, *Dyes and Pigments* **91** (2011) 79-88.
9. M. Hranjec, E. Horak, M. Tireli, G. Pavlović i G. Karminski-Zamola, *Dyes and Pigments* **95** (2012) 644-656.
10. a) N. Perin, L. Uzelac, I. Piantanida, G. Karminski-Zamola, M. Kralj i M. Hranjec, *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 6329–6339; b) N. Perin, Diplomski rad „*Sinteza, mikrovalna sinteza i spektroskopska karakterizacija novih potencijalnih biološki aktivnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina*“ (2009).
11. D. Guenther, *J. Chem. Soc.* US Patent, US 4,124,589 (1978) 1292.
12. V. U. Shenoy i S. Seshadri, *Dyes and Pigments* **11** (1989) 137-145.
13. Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, V. A. Shevchenko i F. S. Babichev, *Geol. Khim. Biolog. Nauki* **9** (1983) 27-30.
14. C. Venkatesh, G. S. M. Sundaram, H. Ila i H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 1280-1283.
15. Q. Cai, Z. Li, J. Wei, L. Fu, C. Ha, D. Pei i K. Ding, *Org. Lett.*, **12** (2010) 1500-1503.
16. A. P. de Silva, H.Q.N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher i T. E. Rice, *Chem. Rev.* **97** (1997) 1515.

LITERATURA

17. (a) A.W. Czarnik i J. P. Desvergne, *Chemosensors for ion and molecular recognition*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer; 1993; b) A.W. Czarnik, *Fluorescent chemosensors of ion and molecular recognition ACS Symposium Series*. Washington, DC: American Chemical Society; 1993; (c) B. Valeur *In: Topics in fluorescence spectroscopy, probe design and chemical sensing*. Volume 4, New York: *Plenum Press*; 1994. p.21; (d) A. J. Ozinskas. *In: Topics in fluorescence spectroscopy, probe design and chemical sensing*. Volume 4, New York: *Plenum Press*; 1994. p.449; (e) O.S. Wolfbeis *Fibre optic chemical sensors and biosensors*. Volume 1&2, Boca Raton, Florida: *CRC Press*; 1991.
18. B. Wang i E. Anslyn, *Chemosensors: Principles, Strategies and Applications*, Wiley, 2011.
19. (a) E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 687; (b) B. T. Nguyen i E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3118.
20. See special issue on chemical sensing: *J. Mater. Chem.* **15** (2005)2617–2976.
21. U. S. Spichiger-Keller , *Chemical sensors and biosensors for medical and biological applications*, Wiley-VCH (1998).
22. (a) C. M. G. dos Santos, A. J. Harte, S. J. Quinn Quinn i T. Gunnlaugsson, *Coord. Chem. Rev.* **252** (2008) 2512; (b) J. P. Leonard, C. B. Nolan, F. Stomeo i T. Gunnlaugsson, *Top. Curr. Chem.* **281** (2007) 1.
23. (a) T. Gunnlaugsson, M. Glynn, G. M. Tocci (nee Hussey), P. E. Kruger i F. M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3094; (b) C. Caltagirone i P.A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **38** (2009) 520; (c) P.A. Gale, S.E. Garcia-Garrido i J.Garric, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 151.
24. J. L. Sessler, P. A. Gale i W. S. Cho, *Anion receptor chemistry*, Cambridge, UK: *Royal Society of Chemistry* (2006).
25. J. F. Callan, A. P. de Silva i D. C. Magri, *Tetrahedron* **61** (2005) 8551.
26. T. Gunnlaugsson i J. P. Leonard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (2002) 1980.
27. (a) G. J. Kavarnos i J. N. Turro, *Chem. Rev.* **86** (1986) 401.; (b) R. A. Marcus, *Angew Chem Int Ed Engl* **32** (1993) 1111; (c) N. Mataga, *Pure Appl. Chem.* **65** (1993) 1605; (d) G. J. Kavarnos, *Top Curr. Chem.* **156** (1990) 21.
28. a) R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N Gunaratne, P. L. M Lynch, G. E. M Maguire i K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.* **21** (1992) 187; b) A. P. de Silva i A. D. D. Rupasinghe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1985) 1669.
29. a) A. P. de Silva i S. A. de Silva, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1986) 1709; (b) A. P. de Silva, K. R. S. Sandanayake Samankumara, *Tet. Lett.* **32** (1991) 421.

LITERATURA

30. N. J. Turro, *Modern molecular photochemistry*. CA USA: University Science Books; (1991).
31. A. Gilbert, J. Baggott, *Essentials of molecular photochemistry*, England: *Blackwell Science Ltd*; (1991).
32. (a) B. A. J. Giesendorf, J. A. M. Vet, S. Tyagi, J. M. F. Trijbels i H. J. Blom, *Am. J. Hum. Genet.* **61** (1997) 1275; (b) S. Tyagi i F. R. Kramer, *Nat. Biotechnol.* **14** (1996) 303; (c) S. Tyagi, D. P. Bratu i F. R. Kramer, *Nat. Biotechnol.* **16** (1998) 49.

8. SAŽETAK

Zrinka Srdović

Sinteza i spektroskopska karakterizacija novih amino i diamino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina kao potencijalnih kemosenzora za detekciju kationa u otopinama

Ovaj rad predstavlja nastavak kontinuiranog istraživanja na našem znanstveno-istraživačkom projektu vezanom za područje organske sintetske i medicinske kemije raznih heterocikličkih derivata u svrhu njihove potencijalne primjene kao biološki aktivnih spojeva ili potencijalnih fluorescentnih proba ili kemosenzora za detekciju biomakromolekula, proteina i iona u dijagnostici.

Za sintezu ciljanih amino i diamino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**, **6**, **15**, **16** i **17** korištene su klasične metode organske sinteze kao i sinteza potpomognuta mikrovalovima. U sklopu ovog rada priređeni su mono- i dihalogeno supstituirani aciklički prekursori **3**, **9** i **10** koji su reakcijama tremičkih ciklizacija dali odgovarajuće mono- i halogeno supstituirane benzimidazo[1,2-*a*]kinoline **4**, **11**, **12**, **13** i **14** kao glavne prekursore za sintezu ciljanih spojeva. Izopropilamino i izopentilamino supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **5**, **6**, **15**, **16** i **17** priređeni su reakcijom nekatalizirane aminacije potpomognutoj mikrovalovima. Strukture svih novopriređenih derivata benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**, **6**, **15**, **16** i **17** potvrđene su NMR, HPLC/MS, UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom.

Kako su sintetizirani derivati visokokonjugirani kromofori i planarni fluorofori, provedena je i spektroskopska karakterizacija ciljanih derivata **5**, **6**, **15**, **16** i **17** korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije u 4 organska otapala; u polarnim otapalima etanolu i acetonitrilu te nepolarnim otapalima dioksanu i toluenu. Svi spojevi pokazali su zanimljive spektroskopske karakteristike koje značajno ovise o upotrijebljenom otapalu te je na taj način potvrđena njihova moguća primjena kao optičkih i fluorescentnih boja u optoelektronici.

Kako bi se potvrdila mogućnost primjene priređenih amino i diamino supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**, **6**, **15**, **16** i **17** kao kemosenzora za određivanje raznih kationa, provedene su UV i fluorimetrijske titracije vodenih otopina navedenih spojeva s vodenim otopinama odabranih metalnih soli ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ i CuCl₂. Spoj **5** pokazao je najveći afinitet za metalne katione korištenjem UV/Vis spektroskopije kod viših koncentracija kationa dok je spoj **17** pokazao najveći afinitet za metalne katione korištenjem fluorimetrijske spektroskopije kod nižih koncentracija kationa.

Ključne riječi: benzimidazo[1,2-*a*]kinolini, spektroskopska karakterizacija, NMR, UV/Vis i fluorimetrijska spektroskopija, kemosenzori, kationi

9. SUMMARY

Zrinka Srdović

Synthesis and spectroscopic characterization of novel amino and diamino substituted benimidazo[1,2-*a*]quinolines as potential chemosensors for detection of cations i solutions

Presented work is a continuation of our scientific research in the field of organic synthetic and medicinal chemistry of novel heterocyclic derivatives for their potential application as biologically active compounds or potential fluorescent probes or chemosensors for detection of biomacromolecules, proteins and ions in diagnostics.

For the synthesis of targeted amino and diamino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines **5**, **6**, **15**, **16** and **17**, classical organic synthesis reactions as well as microwave assisted synthesis were used. Within this work, mono- and dihalogeno substituted acyclic benzimidazoles **3**, **9** and **10** were prepared which gave in the reaction of termic cyclization corresponding mono- and dihalogeno substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines **4**, **11**, **12**, **13** and **14** as a main precursors for the synthesis of targeted compounds. *Iso*-propylamino and *iso*-pentylamino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines **5**, **6**, **15**, **16** and **17** were prepared by uncatalyzed microwave assisted amination. Structures of newly prepared compounds were confirmed by means of NMR, HPLC/MS, UV/Vis and fluorimetric spectroscopy.

Since prepared targeted compounds are higly conjugated chromophores and planar fluorophores, spectroscopic characterization of compounds **5**, **6**, **15**, **16** and **17** was performed by using UV/Vis and fluorimetric spectroscopy in 4 organic solvents; in polar solvents ethanol and acetonitrile and non-polar solvents dioxane and toluene. All studied compounds showed interesting spectroscopic characteristics which are significantly dependet on the used solvent and thus, we have confirmed their possible application as optical and fluorescent dyes in optoelectronics.

To explore the possibility of synthesized amino and diamino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines **5**, **6**, **15**, **16** and **17** for their application as chemosensors for detection of cations, UV/Vis and fluorimetric titrations of aqueous compounds solutions with aqueous solutions of metal chloride salts ZnCl₂, NiCl₂, CoCl₂ and CuCl₂ were performed. Compound **5** showed the highest affinity toward used cations in UV/Vis spectroscopy at higher cation concentrations while compound **17** showed the highest affinity toward used cations in fluorimetric spectroscopy at lower cation concentrations.

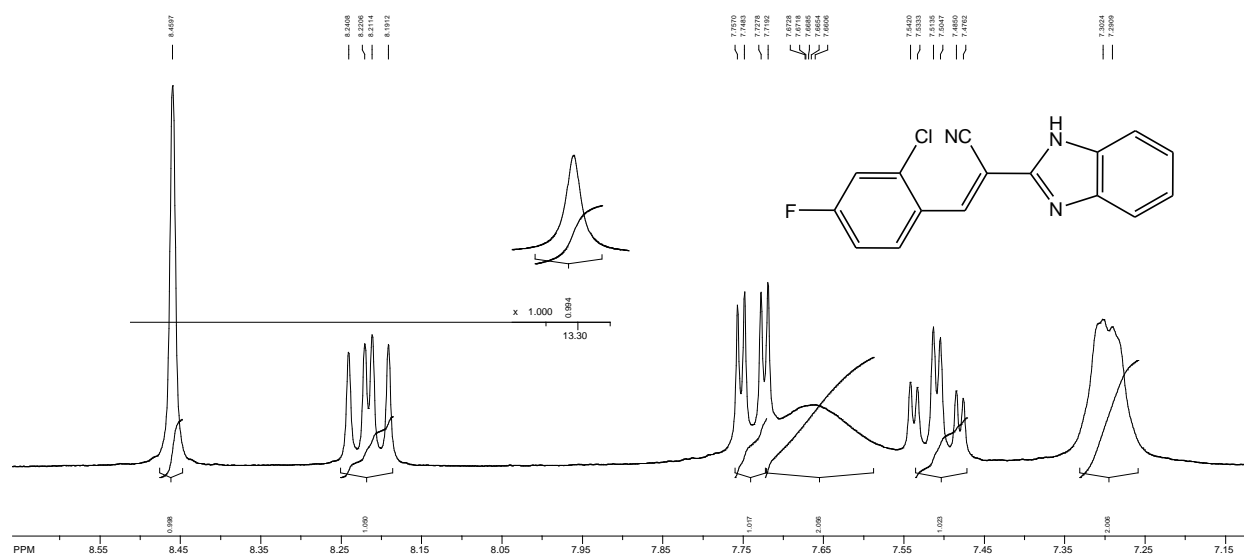
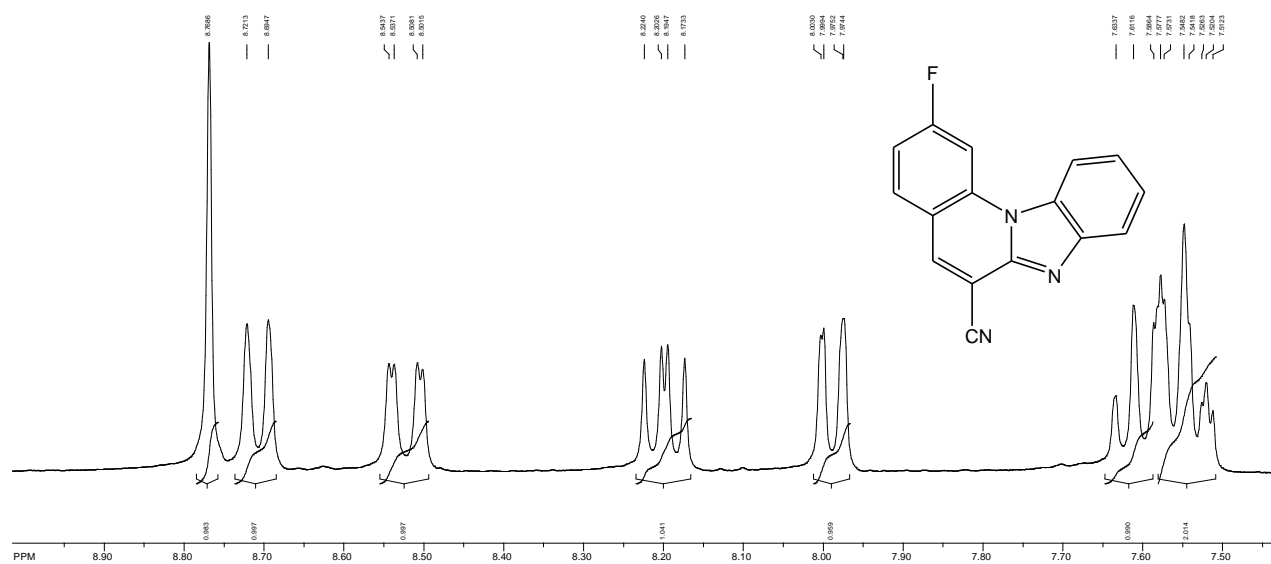
Key words: benzimidazo[1,2-*a*]quinolines, spectroscopic characterization, NMR, UV/Vis and fluorimetric spectroscopy, chemosensors, cations

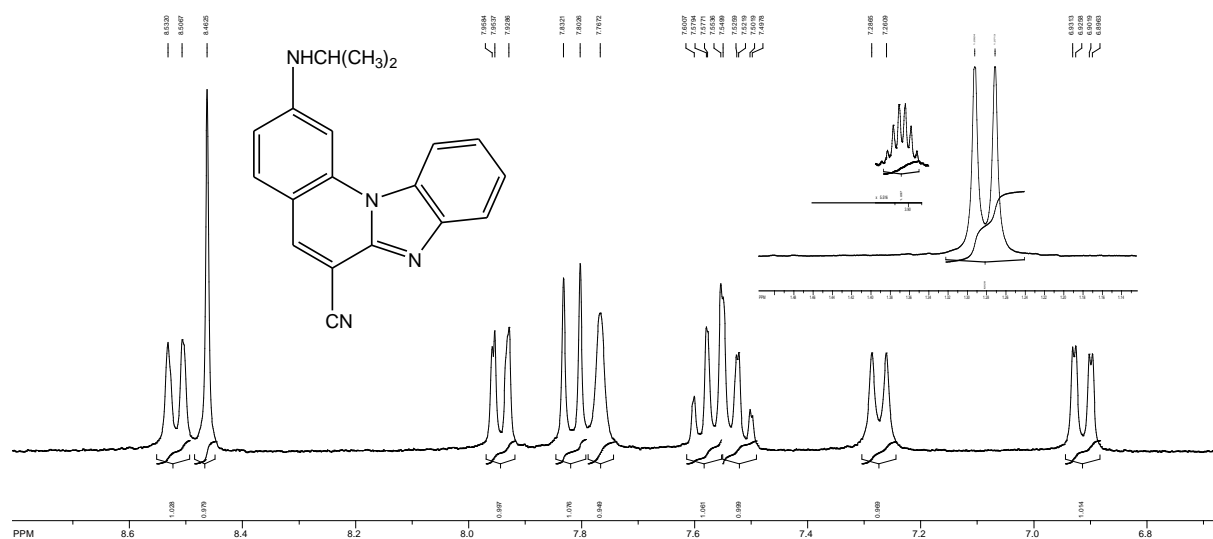
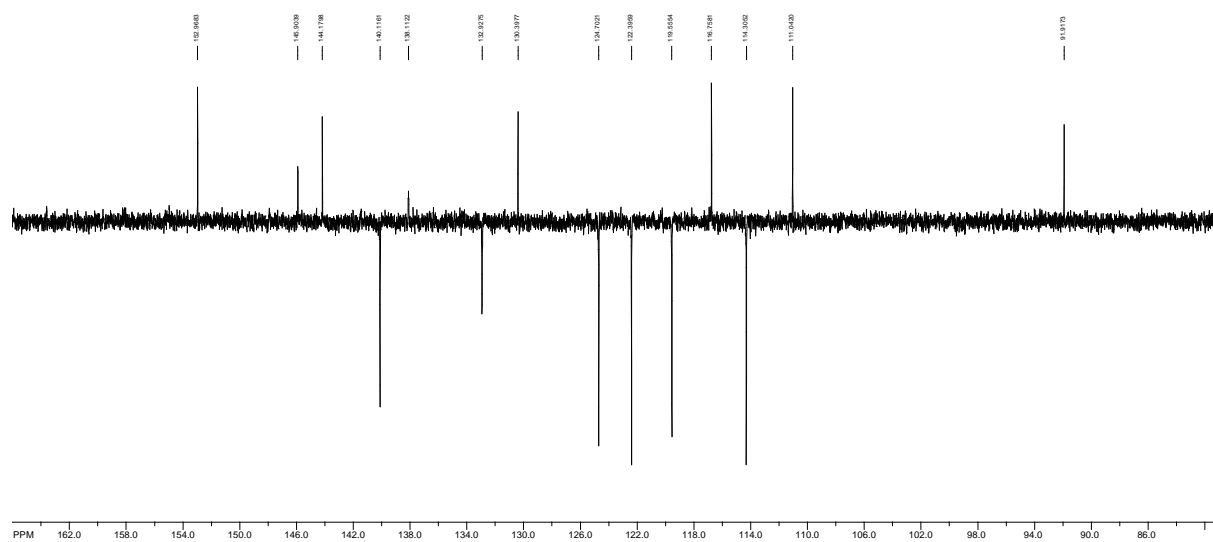
10. ŽIVOTOPIS

ŽIVOTOPIS

Zrinka Srdović rođena je 1. rujna 1990. godine u Zagrebu. Osnovnu školu „Posavski Bregi“ pohađala je od 1997.-2005. Po završenoj osnovnoj školi upisuje opću gimnaziju u srednjoj školi „Ivan Švear“ u Ivanić Gradu. Srednjoškolsko obrazovanje završava odličnim uspjehom, te je oslobođena mature. Nakon završene srednje škole, 2009. godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, smjer Primijenjena kemija. Tijekom studiranja na preddiplomskom studiju odradila je stručnu praksu na Zavodu za javno zdravstvo „dr. Andrija Štampar“ uz mentorstvo dr. sc. Lidije Furač. 2012. godine je sudjelovala na XIII. Međunarodnoj školi kromatografije u Zagrebu, a te iste godine na Zavodu za analitičku kemiju izradila je završni rad na temu „Pulsna amperometrijska detekcija u ionskoj kromatografiji“ uz mentorstvo dr. sc. Tomislava Bolanče. Aktivno se služi engleskim jezikom i pismom, a poznaje i osnove španjolskog jezika.

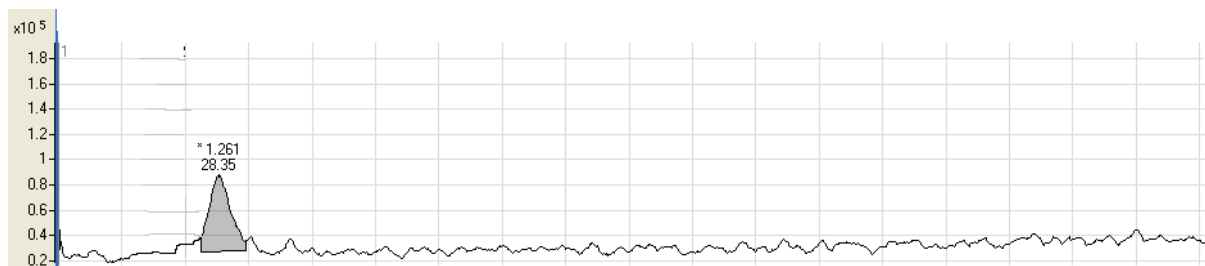
11. PRILOZI

PRILOG 1.¹H NMR spektar 2-(2-benzimidazolil)-3-(2-kloro-4-fluoro-fenil)akrilonitrila **3****PRILOG 2.**¹H NMR spektar 6-cijano-2-fluorobenzimidazo[1,2-a]kinolina **4**

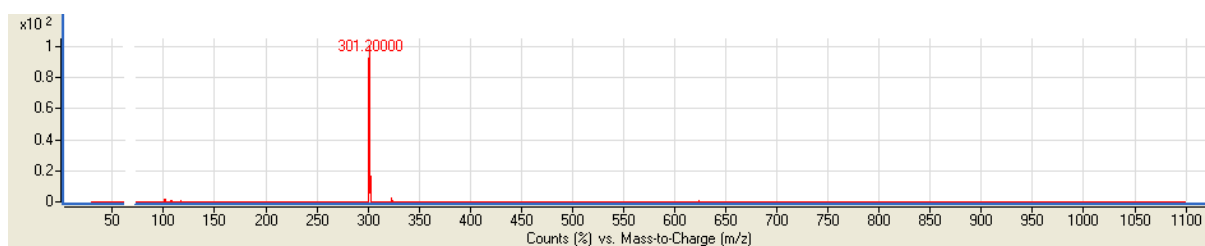
PRILOG 3.a) ^1H NMR spektar 6-cijano-2-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**b) ^{13}C NMR spektar 6-cijano-2-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**

PRILOZI

c) Kromatogram spoja 6-cijano-2-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**

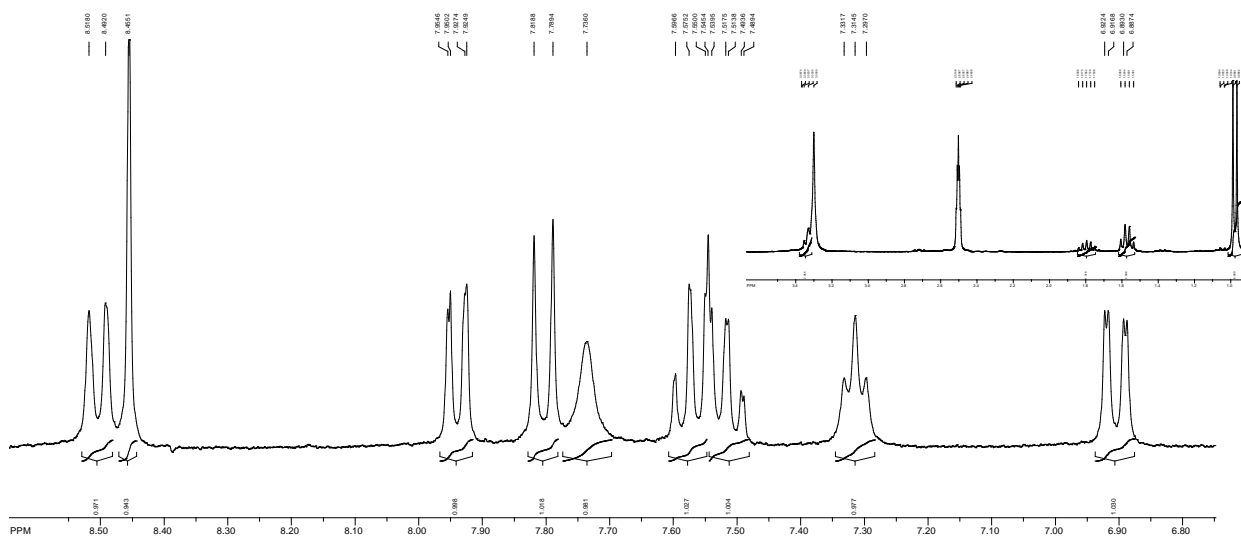


d) Maseni spektar spoja 6-cijano-2-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **5**



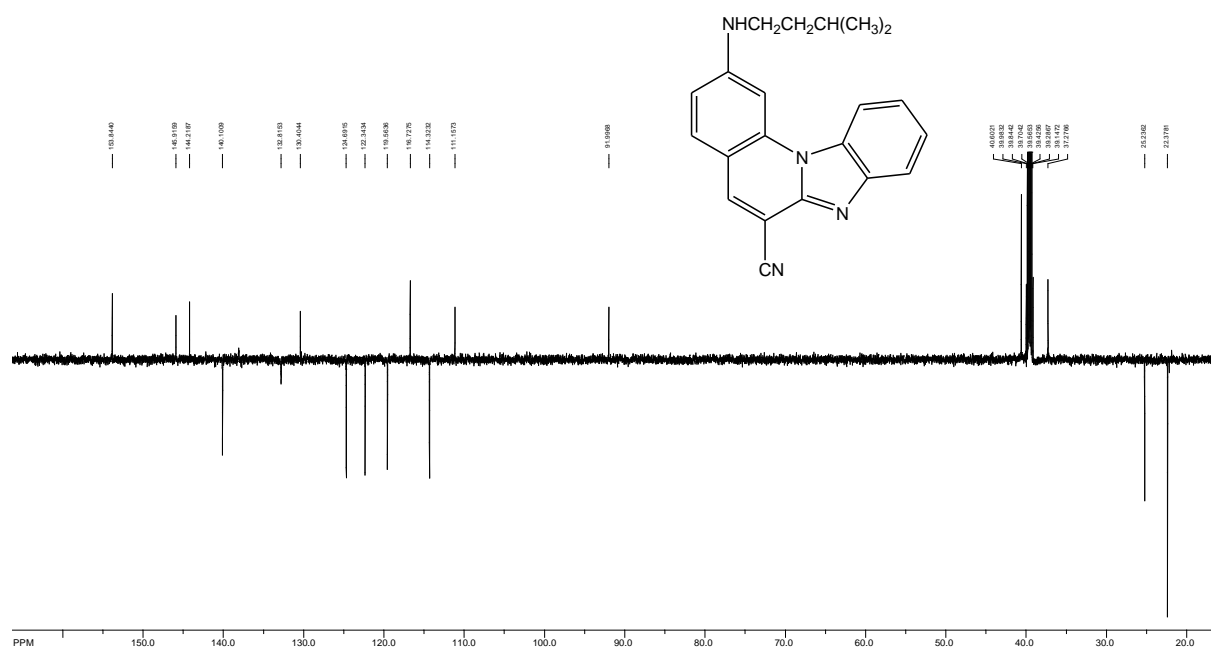
PRILOG 4.

a) ¹H NMR spektar 6-cijano-2-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **6**

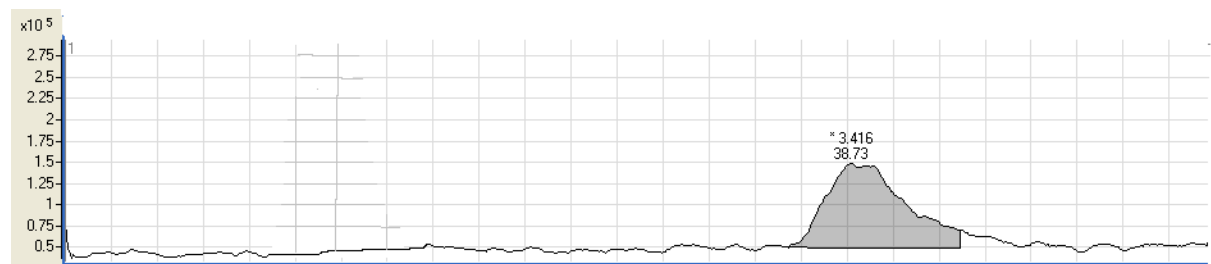


PRILOZI

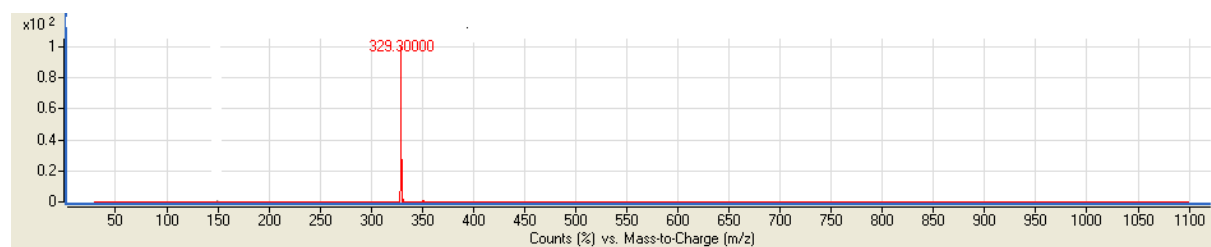
b) ^{13}C NMR spektar 6-cijano-2-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **6**



c) Kromatogram spoja 6-cijano-2-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **6**

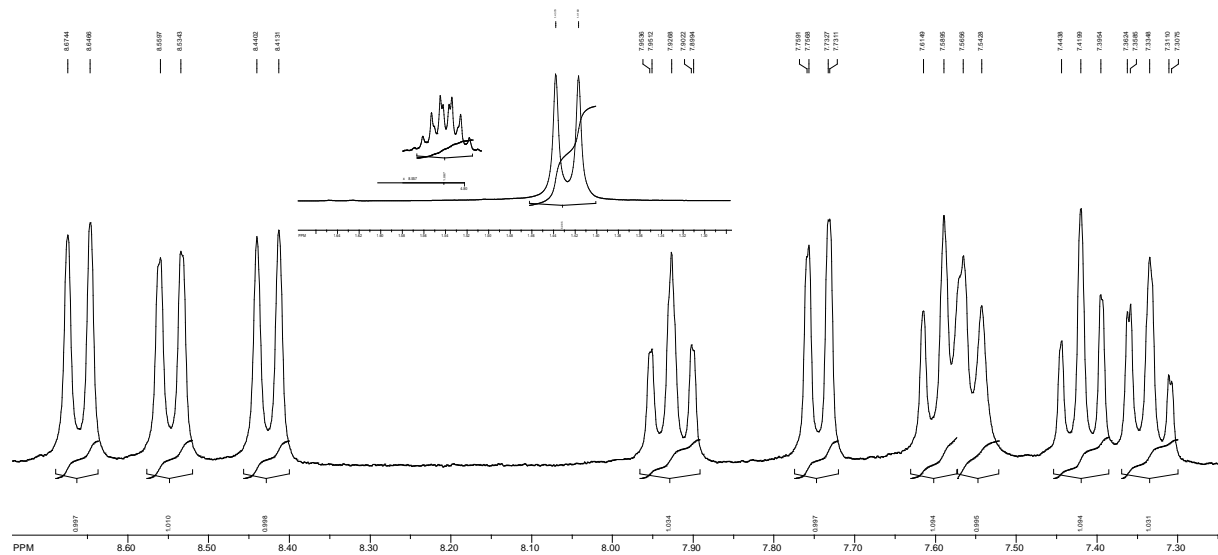


d) Maseni spektar spoja 6-cijano-2-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **6**

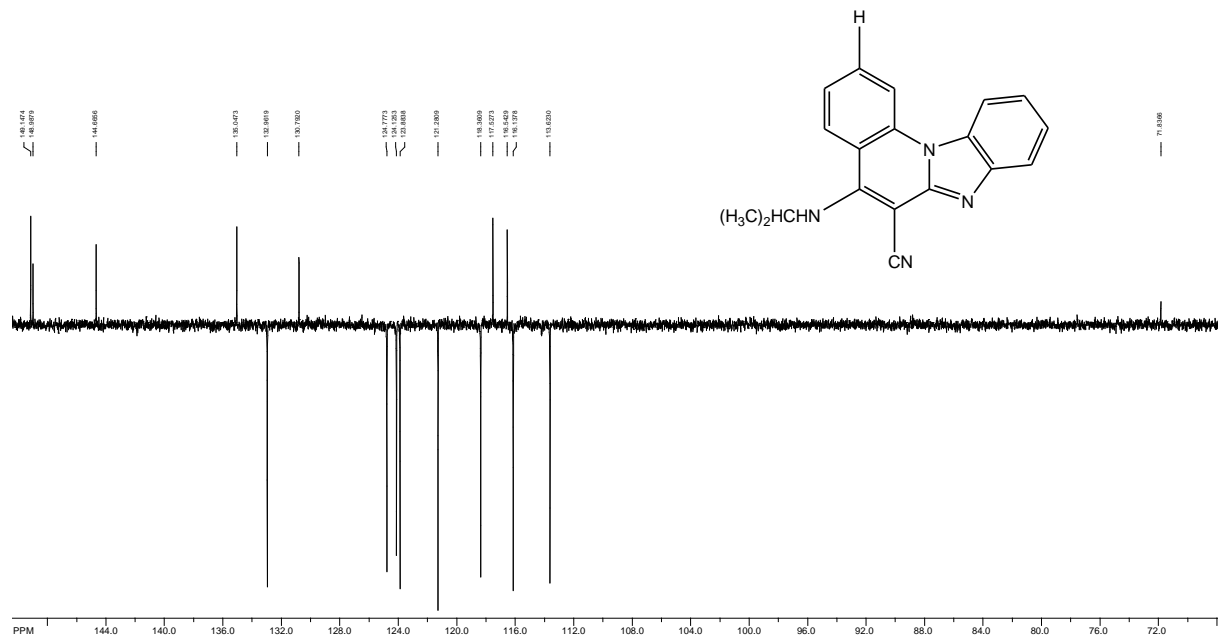


PRILOG 5.

a) ^1H NMR spektar 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **15**

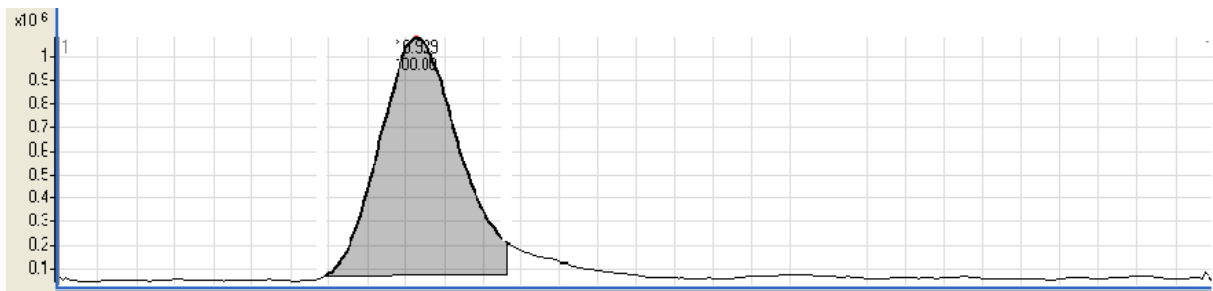


b) ^{13}C NMR spektar 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **15**

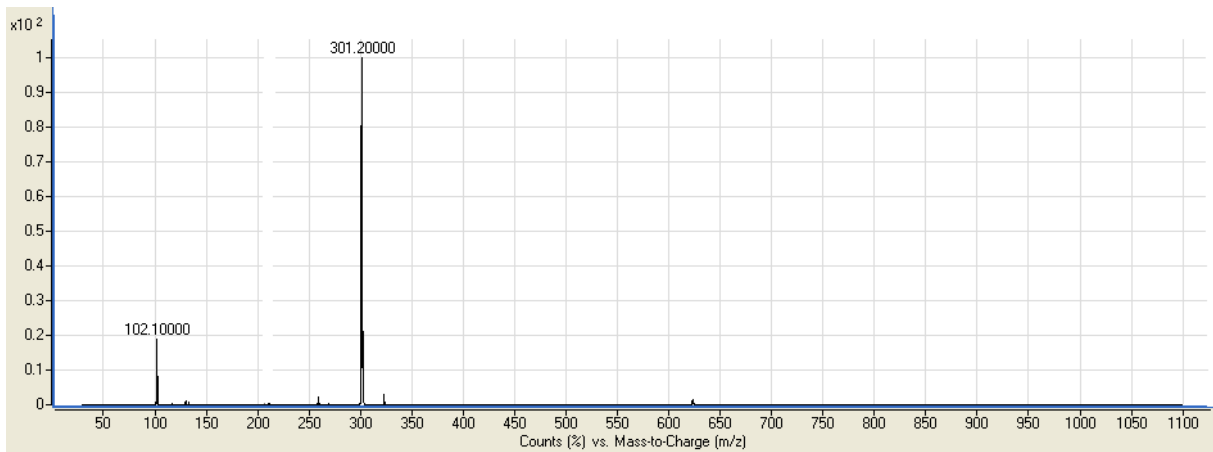


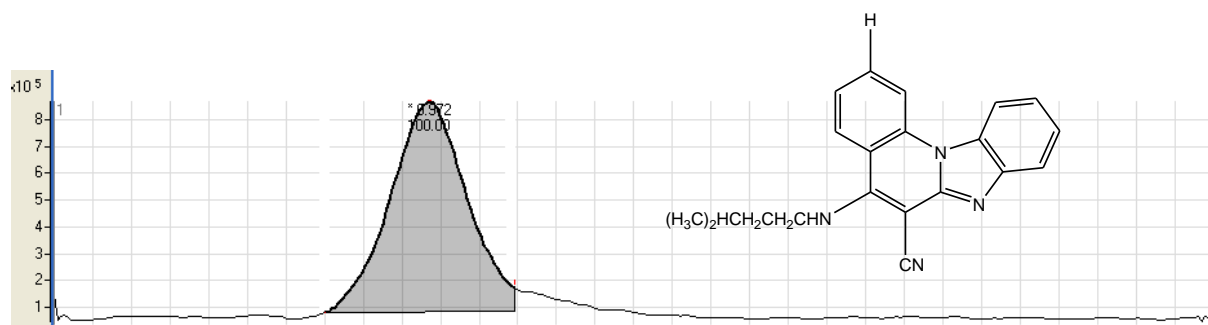
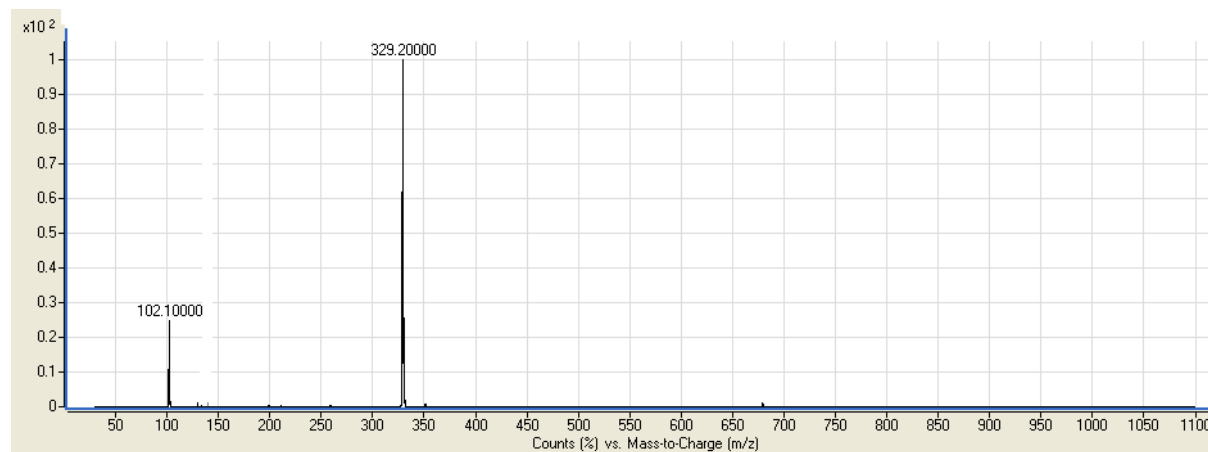
PRILOZI

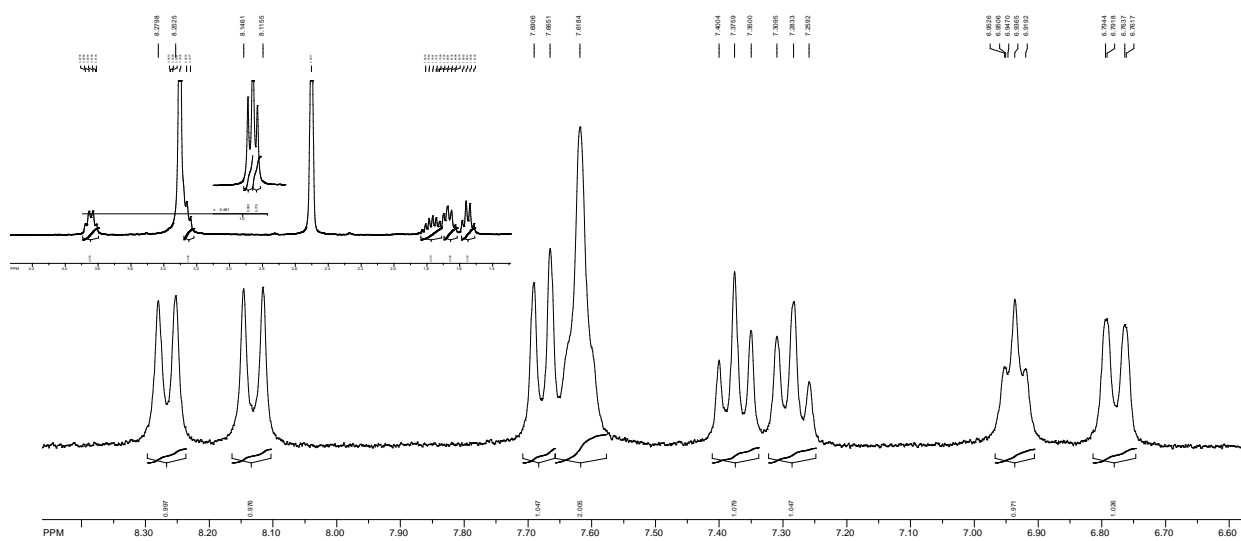
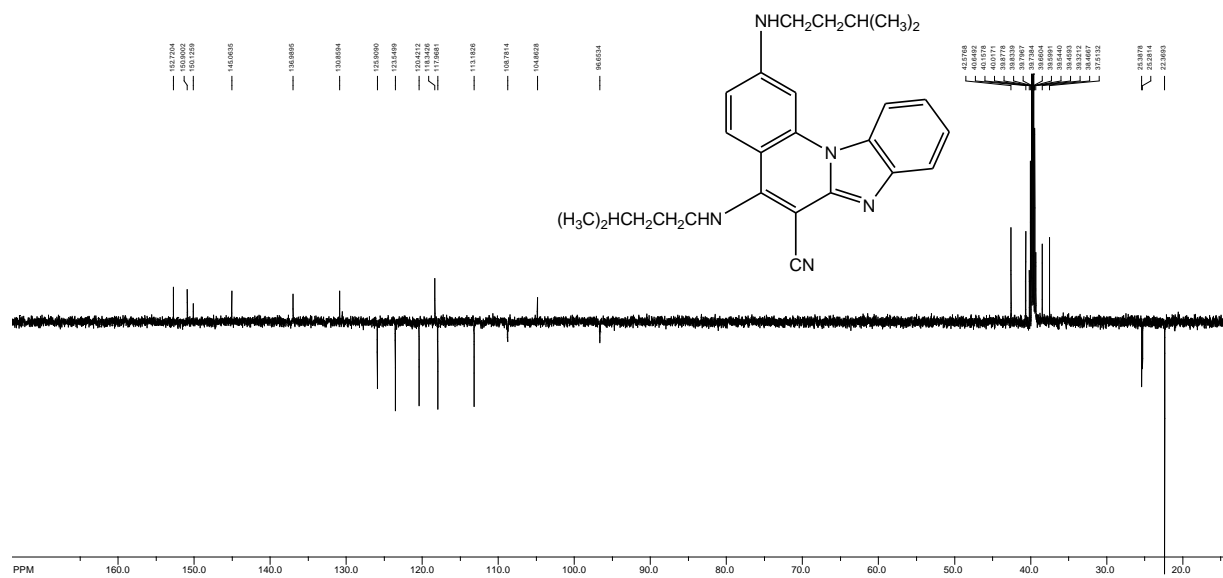
c) Kromatogram spoja 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **15**



d) Maseni spektar 6-cijano-5-*N*-izopropilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **15**

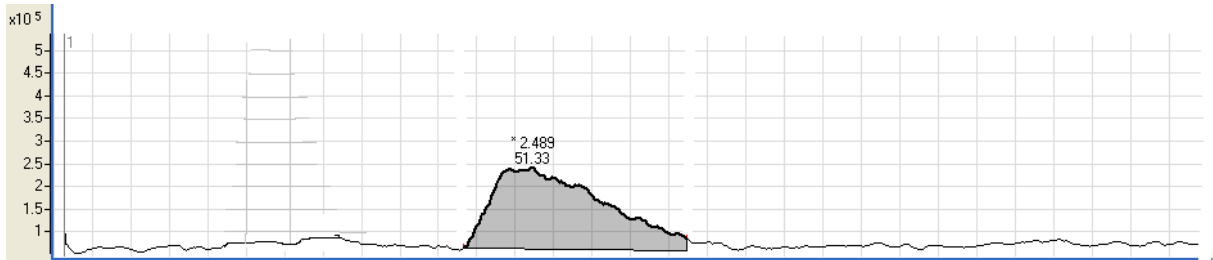


PRILOG 6.a) Kromatogram spoja 6-cijano-5-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **16**c) Maseni spektar spoja 6-cijano-5-*N*-izopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **16**

PRILOG 7.a) ^1H NMR spektar 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **17**b) ^{13}C NMR spektar 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **17**

PRILOZI

c) Kromatogram spoja 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **17**



d) Maseni spektar spoja 6-cijano-2,5-*N,N*-diizopentilaminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **17**

