

# Molekulski senzori za metalne ione temeljeni na fluoroforima s benzimidazolnom jedinicom

---

**Gazdek, Nika**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:736041>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Nika Gazdek

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Nika Gazdek

MOLEKULSKI SENZORI ZA METALNE IONE  
TEMELJENI NA FLUOROFORIMA S  
BENZIMIDAZOLNOM JEDINICOM

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: v. pred. dr. sc. Lidija Furač

Članovi ispitnog povjerenstva: dr. sc. Lidija Furač, viši predavač

izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec

dr. sc. Petar Kassal, poslijedoktorand

Zagreb, rujan 2016.

*Zahvaljujem svojoj mentorici, v. pred. dr. sc. Lidiji Furač na predloženoj temi, kao i savjetima i pomoći koju mi je pružila tijekom izrade i pisanja ovog rada.*

## SAŽETAK

Optički senzori su u proteklih nekoliko godina privukli veliku pažnju znanstvenika u svrhu istraživanja i unaprijeđivanja postojećih senzorskih sustava. Primjena optičkih senzora je najviše zastupljena u kemijskim industrijama te zdravstvu. Odlikuje ih velika preciznost, brza upotreba te selektivnost što su važna svojstva za rano otkrivanje tvari koje su štetne za ljudski organizam ili okoliš.

Molekule temeljene na benzimidazolu u zadnjih nekoliko godina često se koriste u optičkim sensorima kao kromofori i/ili receptori za metalne ione. Veliki broj derivata benzimidazola, zbog svojstva gašenja ili pojačavanja intenziteta fluorescencije u interakciji s analitom, izravno se koriste kao molekularni senzori. Molekularni senzori koji ne pokazuju svojstvo fluorescencije strukturno se nadograđuju fluorescirajućim jedinicama (fluoroforima) nužnim za stvaranje optičkog signala. Posljednjih je nekoliko godina izražen razvoj novih molekularnih optičkih senzora i do danas je sintetizirano nekoliko spojeva temeljenih na benzimidazolu za analizu metalnih iona.

U ovom radu predstavljen je pregled sintetiziranih benzimidazolnih derivata za uporabu u optičkim kemijskim sensorima.

### **Ključne riječi:**

Optički senzori

Molekularni senzori

Benzimidazol

Fluorofor

Fluorescencija

## SUMMARY

Optical sensors have attracted much attention in the past few years for purposes of research and sensor improvement. Optical sensors application is mostly represented in industries and healthcare. Their characteristics and main advantages are accuracy, fast usage and selectivity which are important for early detection of compounds that are harmful to the human organism or environment.

Molecules based on benzimidazole have been used in past few years in optical sensors as chromophores and/or receptors for metal ions. Large number of benzimidazole derivatives are used as molecular sensors, due to their ability of fluorescence quenching or fluorescence amplification. Molecular sensors that don't show fluorescence are upgraded with fluorescent units (fluorophores). Fluorophores are necessary for creating an optical signal. Last few years scientists have been focused on developing new molecular optical sensors and until today several compounds based on benzimidazole for metal ion analysis have been synthesized.

This work gives a review of synthesized benzimidazole derivatives for use in optical chemical sensors.

### **Key words:**

Optical sensors

Molecular sensors

Benzimidazole

Fluorophore

Fluorescence

Sadržaj:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	<b>3</b>
2.1. Senzori i kemijski senzori .....	4
2.1.1. Podjela kemijskih senzora .....	4
2.1.2. Optički senzori .....	5
2.1.3. Ion selektivne optode .....	5
2.1.3.1. Mehanizam rada ion selektivnih optoda .....	6
2.2. Ionofori .....	7
2.3. Mehanizam rada fluorescentnog molekuskog senzora .....	8
2.4. Benzimidazol .....	11
2.4.1. Sinteza benzimidazola .....	12
2.4.2. Primjena benzimidazola .....	13
2.5. Senzori temeljeni na benzimidazolu .....	14
2.5.1. Multiionski senzor temeljen na benzimidazolu .....	14
2.5.2. Benzimidazolni senzor za $Zn^{2+}$ .....	16
2.5.3. Benzimidazolni senzor za $Cr^{3+}$ .....	18
2.5.4. Benzimidazolni senzor za $Cu^{2+}$ .....	20
2.5.5. Benzimidazolni senzor za $Fe^{3+}$ .....	22
<b>3. RASPRAVA</b> .....	<b>24</b>
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>26</b>
<b>5. LITERATURA</b> .....	<b>28</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>31</b>

# **1. UVOD**



Kemijski senzori su uređaji koji omogućuju pretvorbu kemijske veličine u analitički signal. Optički senzori su vrsta kemijskih senzora koji mjereno optičko svojstvo pretvaraju u analitički koristan signal te veliku primjenu nalaze u analitičkim laboratorijima.

Molekulski optički senzori su molekule kod kojih je fluorescencija jedno od optičkih svojstava na kojem se temelje mjerenja kao posljedica međudjelovanja analita s receptorskim dijelom senzora. Senzori temeljeni na svojstvu fluorescencije pokazuju veliku preciznost i selektivnost te su zadnjih desetljeća predmet znanstvenih istraživanja.

U posljednjih nekoliko godina proučavaju se molekulski senzori temeljeni na derivatima benzimidazola koji su zbog konjugiranih dvostrukih veza dobri fluorofori, a odlikuje ih i velika selektivnost prema određenim metalnim ionima. Vezanje metalnog iona na molekulske senzore derivata benzimidazola izaziva pojačanu fluorescenciju ili gašenje fluorescencije.

U ovom radu predstavljen je literaturni pregled molekulskih optičkih senzora s posebnim naglaskom na derivate benzimidazola kao molekulske senzore za određivanje metalnih iona. Cilj ovog rada je prikazati do sada sintetizirane molekulske senzore za metalne ione temeljene na derivatima benzimidiazola te istražiti mogućnost primjene u medicinske svrhe.

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. Senzori i kemijski senzori

Senzor je uređaj koji pretvara izmjerenu fizikalnu veličinu (npr. temperaturu, tlak) u signal pogodan za daljnju obradu (najčešće električni signal). [1]

Kemijski senzor je uređaj koji pretvara kemijsku informaciju, dobivenu iz koncentracije specifičnog uzorka čiste komponente sve do složenih uzorka, u analitički koristan signal. Kemijska informacija može doći iz kemijske reakcije analita ili fizikalnog svojstva sustava kojeg proučavamo.

Kemijski senzori sastoje se od dvije osnovne funkcionalne jedinice: receptora i pretvornika. Receptor stvara kemijsku informaciju koju pretvornik prepoznaje i pretvara u analitički signal. Senzorski mehanizam se može bazirati na različitim principima poput fizikalnog, gdje ne dolazi do kemijske reakcije (apsorbancija, indeks loma, konduktivnost, temperatura, promjena mase). Pretvornik je uređaj sposoban pretvoriti signal koji dolazi iz receptora u koristan analitički signal i ne pokazuje svojstvo selektivnosti. [2]

### 2.1.1 Podjela kemijskih senzora

Kemijske senzore možemo podijeliti s obzirom na princip rada pretvornika:

*Optički senzori (optode)* – pretvaraju promjenu optičkog fenomena (rezultat interakcije analita sa receptorom) u koristan signal. U podskupinu optički kemijskih senzora, prema vrsti mjerenja, spadaju: apsorpcijski senzori, refleksijski senzori, luminiscencijski senzori, fluorescencijski senzori i senzori koji mjere indeks loma.

*Elektrokemijski senzori* – pretvaraju efekt elektrokemijske reakcije analit–elektroda u koristan signal. U podskupinu elektrokemijskih senzora spadaju: voltometrijski senzor, potenciometrijski senzor i potenciometrijski senzor s čvrstim elektrolitom za mjerenje plinova.

*Električni senzori* – Iako ne dolazi do elektrokemijskih procesa, dolazi do javljanja signala zbog promjene električnih svojstava prilikom interakcije s analitom. U podskupinu električnih uređaja spadaju: metal-oksidni poluvodiči, organski poluvodiči.

*Senzori osjetljivi na masu* – pretvaraju promjenu mase na točno određenoj površini u promjenu svojstva izdržljivosti materijala. Promjena mase je uzrokovana akumulacijom analita.

*Magnetski senzori* – temeljeni su na promjeni paramagnetičnih svojstava plinova koji se analiziraju. U ovu skupinu spadaju različiti tipovi uređaja koji prate promjenu za kisik.

*Termometrijski uređaji* – temelje se na mjerenju toplinskih efekata specifičnih kemijskih reakcija ili na adsorpciji koja uključuje analit. [2]

### 2.1.2. Optički senzori

Optički senzori (optode) su u posljednjih nekoliko desetljeća veoma atraktivno područje istraživanja zbog njihovih prednosti u usporedbi s ion-selektivnim elektrodama. Velika prednost je jednostavnija i jeftinija proizvodnja takvih senzora, jednostavnija uporaba, velika selektivnost i osjetljivost, širok raspon detekcije, detekcija niskih koncentracija te nepostojanost interferencije električnih signala. [3]

Optode se mogu podijeliti na osnovu senzorskih principa:

*Optode temeljene na fenomenu površine* – kod ove vrste aktivne komponente su imobilizirane na površini optičkog elementa ili u porama matrice tako da je aktivna strana komponente okrenuta prema otopini uzorka.

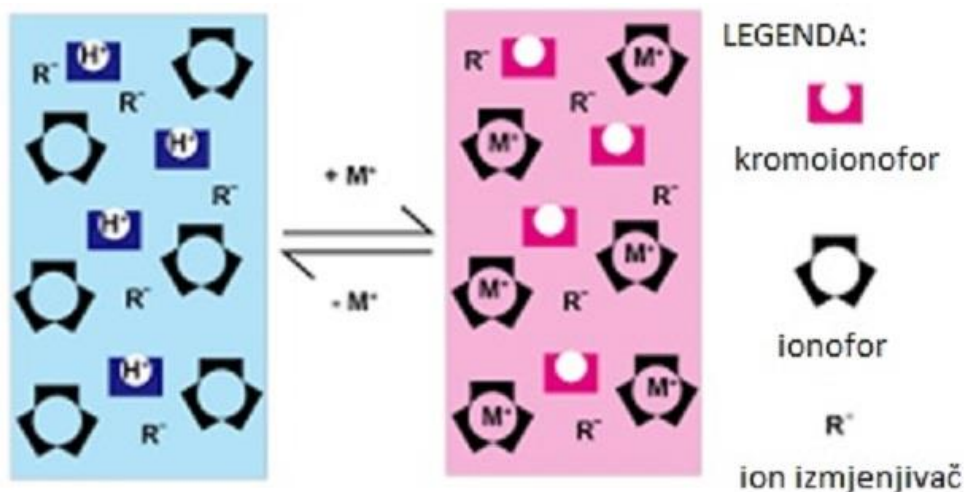
*Bulk optode* – kod ove vrste aktivne komponente su postavljene u središte homogenog područja senzora. Postupak se temelji na prijenosu iona iz uzorka do središta senzora. Sadrže lipofilne komponente koje imaju naboj različit od analita te ionofor selektivan na ciljani analit (kromoionofor ili fluoroionofor). [4]

### 2.1.3. Ion selektivne optode

Ion selektivne optode su vrsta optičkih senzora velike selektivnosti koji se sastoje od ionskih receptora imobiliziranih u polimernu matricu. Ion selektivne optode se koriste za prepoznavanje iona, gdje se u prisutnosti iona mijenjaju optička svojstva. [5]

Ion selektivne optode se sastoje od liganada (ionofora, ionskih izmjenjivača) i nereaktivnog hidrofobnog polimera (imobilizatora). Ionofori su molekule koje vežu na sebe ion pri čemu dolazi do promjene boje (kromoionofor) ili promjene u fluorescenciji (fluoroionofor). Ionski izmjenjivač je molekula koja prenosi molekule različitih naboja od analita do senzora i obrnuto. Imobilizatori su spojevi, najčešće polimeri, koji imobiliziraju ionofor. Ionofor, koji sam po sebi nema svojstvo promjene fotofizičkih svojstava, može biti imobiliziran zajedno s kromoforom ili fluoroform koji su tada odgovorni za optički signal. Kromofor može biti pH-indikatorska boja (npr. fenol crveno) ili pH fluorescentno modulirana boja (npr. fluorescein). Procesi imobilizacije ionofora mogu biti adsorpcija, imobilizacija u polimere ili kovalentno vezivanje sa čvrstim tvarima.

Mehanizam rada ion-selektivne optode je prikazan na slici 1.



**Slika 1.** Prikaz mehanizma i sastavnih dijelova ion-selektivne optode. [5]

Ion selektivne optode pripadaju modernijim senzorskim tehnologijama koje su još u razvoju, te se smatra kako će u budućnosti pridonijeti bržem otkrivanju novih informacija potrebnih za znanost. Ion selektivni nanosenzori i mikrosenzori su već do sad omogućili veliki pomak u istraživanjima. Unatoč tome, još su nedovoljno razvijeni i zahtijevaju poboljšanje nekih svojstava, poput promjene relativnog signala, svjetline, fotostabilnosti kromoionofora i selektivnosti anion specifičnih ionofora. Bitno je unaprijediti dostupnost i karakteristike kako bi se ion selektivne optode primjenjivale ne samo u znanstvene svrhe, već i u svakodnevnoj primjeni. [5]

### 2.1.3.1. Mehanizam rada ion selektivnih optoda

Ligand je kemijski ili fizikalno vezan u blizini površine ili u središtu senzora, a može biti i direktno imobiliziran na površini optičkog elementa. Signal je dobiven interakcijom analita i liganda pri čemu sam ligand mijenja svoja optička svojstva. Ukoliko ligand nema sposobnost mijenjanja optičkih svojstava na njega se veže molekula koja ima takve sposobnosti (kromofor, fluorofor). [4]

Kombinacijom različitih vrsta ionofora, ionskih izmjenjivača i imobilizatora dobiva se ion selektivna optoda za određeni uzorak. Ion selektivne optode mogu se podijeliti na kationske i anionske optode. Kationske optode se koriste za detekciju pozitivno nabijenih iona dok anionske optode se koriste za detekciju negativno nabijenih iona. Poznate kationske optode su za Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, koje najčešće sadrže električni neutralni kromofor, kation izmjenjivač i

ionofor. Za detekciju anionskih vrsta npr.  $\text{NO}^{2-}$ ,  $\text{NO}^{3-}$ ,  $\text{CO}^{3-}$  i  $\text{Cl}^-$  sastav senzora je nabijeni kromofor, anion izmjenjivač i neutralni ionofor. Kationske optode reagiraju na aktivnost analita i na protone dok anionske optode reagiraju na produkte analita i protone. Ion selektivni senzori mogu pokazivati kvalitativni signal fluorescencijom gdje ukoliko postoji određeni uzorak javlja se fluorescencijska promjena boje (crvena, plava, zelena) te kvantitativni uzorak dobiven mjerenjem apsorbancije spektrofotometrom. [5]

## 2.2. Ionofori

Ionofori su molekule koje vežu ione pri čemu dolazi do promjene optičkih svojstava. Mogu se podijeliti na **kromoionofore** kod kojih dolazi do promjene boje ili **fluoroionofore** kod kojih dolazi do promjene u fluorescenciji. **Kromoionofor** je spoj koji se sastoji od ionofora i kromofora. Kromofor je spoj koji pokazuje svojstvo promjene boje u prisutnosti određenog elementa/molekule. Kromoionofor je najčešće kiselo-bazni indikator. Boja ovisi o količini protona u otopini koja se analizira. Ekstrakcijom analita u središte senzora kromoionofor otpušta proton da bi se održala ravnoteža naboja te pritom mijenja boju. [3]

Izbor kromoionofora za mikro/nano optode ovisi o nekoliko čimbenika. Kromoionofor mora biti kompatibilan s instrumentalnim modelom detekcije. Većina kromoionofora su odgovarajući za ispitivanje apsorpcijskim modelom. Prikazuju vrlo visoke molarne koeficijente apsorbancije. Dizajniranje kromoionofora zahtjeva uključivanje faktora kvantnog polja,  $pK_a$  vrijednost, spektar, molarni koeficijent apsorbancije, fotostabilnost, lipofilnost itd.  $pK_a$  vrijednost ionofora će utjecati na radno područje senzora. Preferira se apsorpcija dužih valnih duljina u vidljivom području i blizu infracrvenog područja. Bolja svojstva, poput bolje fotostabilnosti i uske apsorpcije i emisije kromoionofora, pokazuju spojevi poluvodiča, kompleksi metalnih iona i biološki fluorofori. [5]

**Fluoroionofor** je spoj koji se sastoji od fluorofora i ionofora. Fluoroionofori su spojevi koji pokazuju svojstva fluorescencije kao signal za prisutnost ili odsutnost određenog elementa/molekule.

Fluorofori se mogu podijeliti na intrinzične i ekstrinzične. Intrinzični fluorofori su prirodni fluorofori poput aromatskih amino kiselina, nikotin amid dinukleotid (NADH), flavina, derivata piridoksila i klorofil. Ekstrinzični fluorofori su fluorofori koji se dodaju spoju kako bi pokazao svojstva fluorescencije ukoliko nema već prisutnog fluorofora. Neki od njih su dansil, fluorescein, rodamin te mnogi drugi. Najpoznatiji biološki fluorofori koji spadaju u aromatske amino kiseline su triptofan (Trp), tirozin (Tyr) i fenilalanin (Phe). Emisijski spektar triptofana

ovisi o njegovoj okolini zbog čega se koristi kao indikator za konformacijske promjene proteina. Spektralni pomaci kod proteina su posljedica liganda (vezani ogranci), protein-protein interakcija te analiza proteinskih lanaca. NADH kao enzimski kofaktor pokazuje veliku fluorescenciju maksimalnom apsorpcijom pri valnoj duljini of 340 nanometara ( $\lambda = 340$  nm) te emisijom pri  $\lambda = 460$  nm dok oksidirani oblik  $\text{NAD}^+$  nema svojstvo fluorescencije. Fluorescencijska skupina u NADH je funkcionalna skupina nikotinamidni prsten. Riboflavin i flavin adenzin dinukleotid (FAD) apsorbiraju svjetlost u UV-Vis području ( $\lambda = 450$  nm), a emitiraju oko  $\lambda = 525$  nm. Za razliku od NADH riboflavin i FAD pokazuju fluorescenciju samo u oksidiranom obliku. [6] (Tablica 1)

**Tablica 1.** Prikaz vrijednosti valnih duljina fluorescencije biološki važnih spojeva

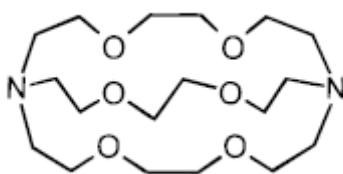
Biološki važni spojevi	Valna duljina pobude	Valna duljina emisije
Vitamin C	350	430
NADH	366	440-470
Vitamin D	390	470
Klorofil	685	488
Flavini	380,460	520
FAD	450	530
Riboflavin	450-490	550

### 2.3. Mehanizam rada molekuskog fluorescentnog senzora

Fluorescentni senzori su molekulski sustavi koji kao ionofor sadrže fluorescentnu jedinicu. Fluorescentni molekulski senzori su molekularni uređaji u kojima pobudu analitičkog signala u pretvorniku izaziva elektromagnetsko zračenje, a kao povratnu informaciju pokazuju fluorescenciju. Fluorescentni senzori su višekomponentni sustavi koji se sastoje od signalizirajućeg dijela (fluorofora), receptora te neutralnog (konjugiranog) dijela koji separira prethodna dva. Komponente moraju biti prazljivo sintetizirane tako da se u prisutnosti točno određenog metalnog iona javlja signal. Najčešći način komunikacije između fluorofora i receptora je intramolekularni prijenos elektrona, a najčešće korišteni spojevi uključuju amine kao receptore. Unatoč tome, veliki broj prijelaznih metala zadavalo je problem u detekciji prilikom korištenja spoja s amino skupinom zbog gašenja fluorescencije te je bilo potrebno

sintetizirati nove spojeve koji će pokazati selektivnost prema prijelaznim metalima i istovremeno zadržati svojstvo fluorescencije.

Sankaran i dr. opisuje da su Gosh i suradnici pronašli način detekcije prijelaznih metala koristeći kriptand kao receptor. [7] Kriptandi (Slika 2) su makrociklički spojevi koji imaju dušikove atome na mjestu premoštenja uz dovoljno prostora u svojoj kavezastoj strukturi za vezanje metalnih iona ili drugih kationskih vrsta. [8] Kriptandi su omogućili bolje vezanje prijelaznih metala u svoju strukturu pri čemu se indirektno drastično smanjila vjerojatnost gašenja fluorescencije. [9]



**Slika 2.** Prikaz strukturne formule kriptanda.

Molekularni fluorescentni senzori mogu se dizajnirati na pet različitih načina:

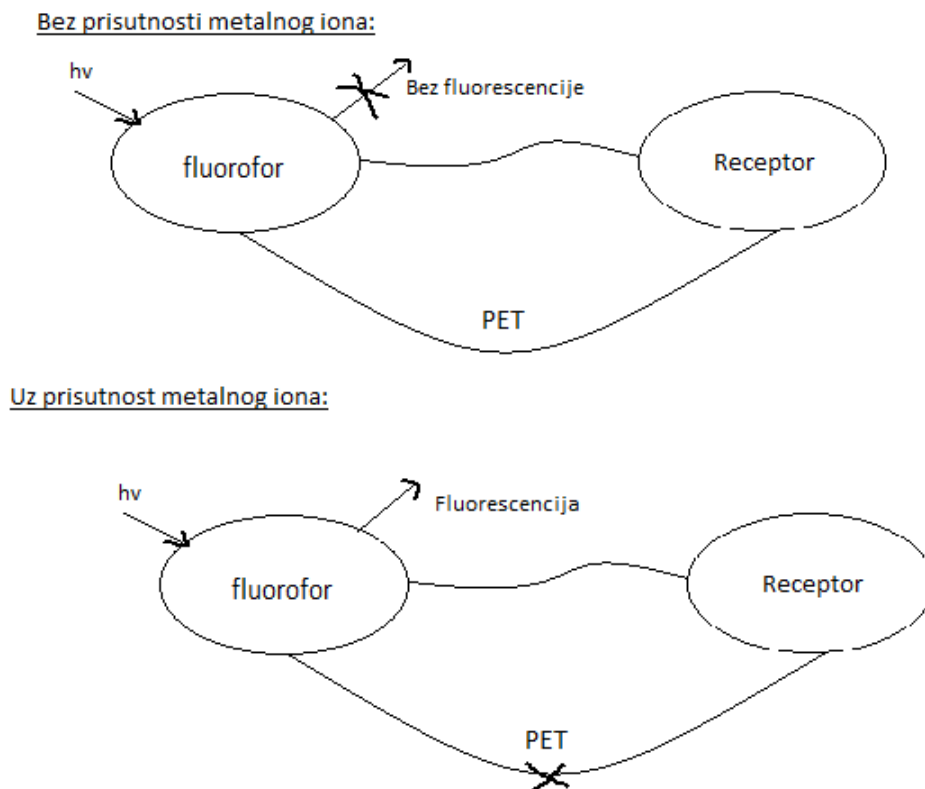
- 1) fluorescentni ligandi – sadrže receptor i fluorofor koji su identični
  - 2) intrinzični – kod ovog tipa fluorescentnog senzora receptor i kromofor su povezani uz prisutnost konjugiranih veza
  - 3) fluorofor–molekula razdvajač–receptor
  - 4) ekscipleks i ekscimer senzori
  - 5) kemodozimetri – oni mjere apsorbiranu dozu zračenja pomoću koje detektiraju ione.
- [10]

Mehanizmi detekcije metalnih iona pomoću fluorescencije su:

- 1) Paramagnetično gašenje fluorescencije – temelji se na gašenju fluorescencije uzrokovano prisutnošću paramagnetičnog metalnog iona
- 2) Fotoinducirani prijenos elektrona (PET) – temelji se na redoks reakcijama fluorofora i reaktanta koji ima sposobnost donirati/primiti elektrone (N,O,P,S). Molekula kod koje dolazi do fotoinduciranog prijenosa elektrona strukturno se sastoji od fluorofora – molekule separatora – receptora. U prisutnosti metalnog iona javlja se fluorescencija zbog nemogućnosti prijenosa elektrona. (Slika 3)



- 3) Intramolekularni prijenos naboja (ICT) – temelji se na prijenosu naboja između elektron donorskog i elektron akceptorskog dijela molekule te se kao posljedica javlja fluorescencija. Molekula kod koje dolazi do fotoinduciranog prijenosa naboja strukturno se sastoji od receptora-fluorofora zbog čega dolazi do skoka u energiji elektrona i stvaranja kompleksa te do pomaka u emisijskom i apsorpcijskom spektru i javljanja fluorescencije, a uvelike ovisi o tipu metalnog iona, fluorofora i stvaranja kompleksa.
- 4) Prijenos fluorescencijske rezonancijske energije (FRET) – temelji se na interakciji između pobuđenog fluorofora i drugog fluorofora preko kojeg se prenosi energija s donora na akceptor bez emisije fotona. Uvjet je da molekule donora i akceptora budu u blizini od 10-100 Å, apsorpcijski spektar akceptora mora se preklapati s emisijskim spektrom donora, orijentacija molekula mora biti paralelna.
- 5) Ekscimer-ekscipleks model – temelji se na interakciji pobuđenog i osnovnog stanja spojeva. U prisutnosti metalnog iona vidi se promjena na emisijskom spektru uzrokovana ekscimerom i ekscipleksom. Omjer između emisijskog intenziteta monomera i ekscimera predstavlja kvantitativni podatak o količini metalnih iona u otopini.
- 6) Nepovratno reakcijski senzori – temelje se na molekulama koje ne pokazuju emisiju, ali koje uz prisutnost metalnog iona počinju pokazivati emisijske spektre. [9]



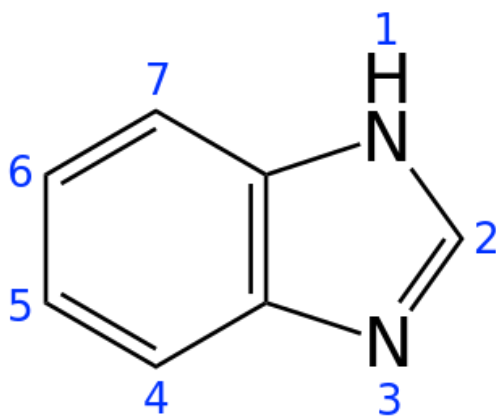
**Slika 3.** Prikaz djelovanja fotoinduciranog prijenosa elektrona.

## 2.4. Benzimidazol

Benzimidazol je heterociklički aromatski organski spoj. Spada u skupinu bicikličkih spojeva kojeg čine benzen i imidazol. [11] (Slika 4)

Otkriće benzena započelo je još u 19. stoljeću izoliranjem iz njegovih prirodnih derivata. Benzen zbog svoje strukture s dvostrukim konjugiranim vezama pokazuje dobra svojstva fluorescencije. Danas, benzen se najviše koristi za dobivanje derivata stirena koji se dalje koriste za dobivanje plastike, dok se njegovi derivati koriste u različite svrhe.

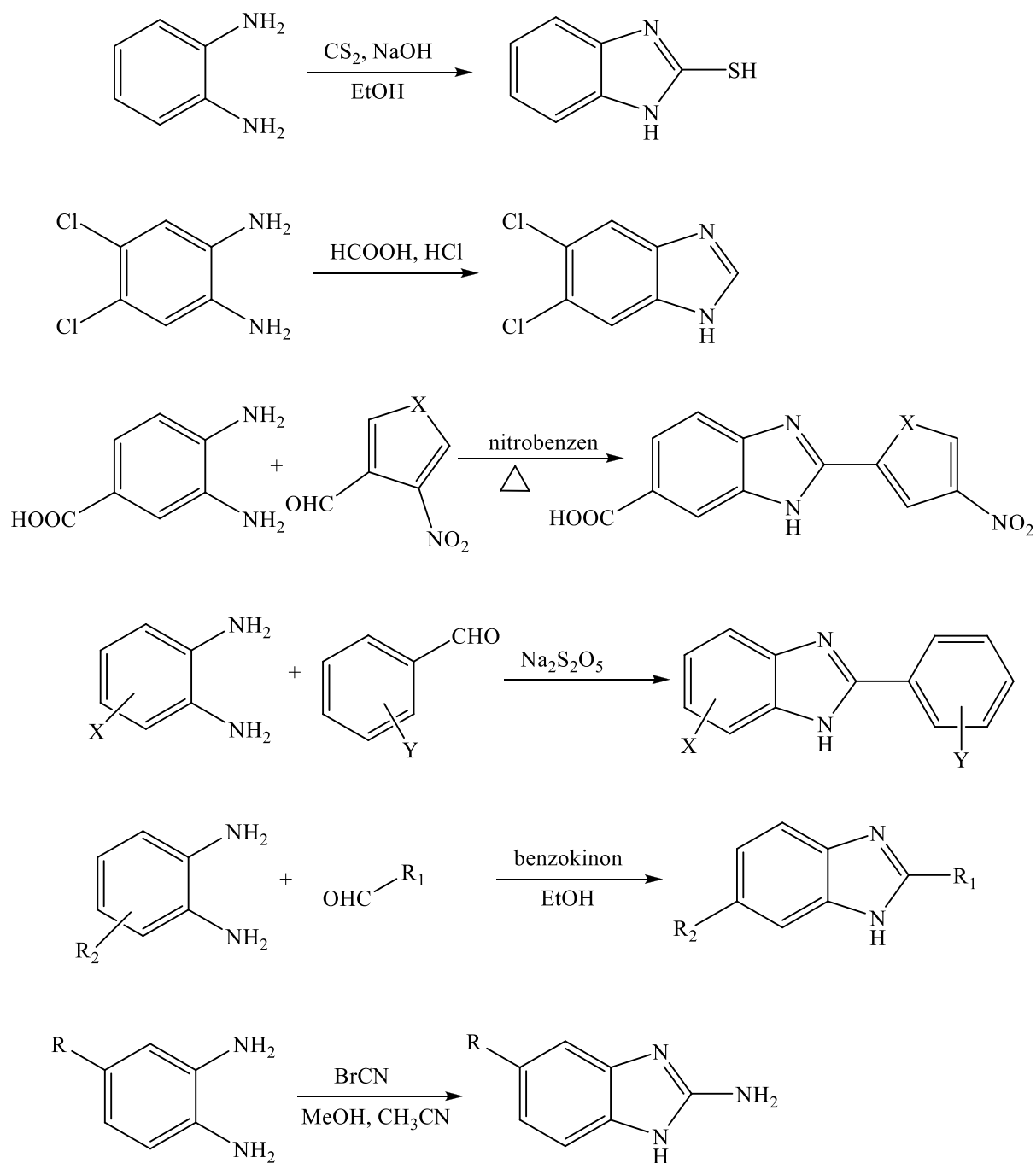
Imidazol je sintetizirao Heinrich Debus 1858. godine koristeći glioksal, formaldehid i amonijak. Nalazi se kao dio strukture mnogih biološki važnih spojeva poput vitamina B12, deoksiribonukleinske kiseline (DNA), purina, histamina i biotina. Imidazol, kao i benzimidazol zbog dušikovih atoma ima svojstvo povezivanja metalnih iona zbog privlačnih sila. [12]



**Slika 4.** Struktura benzimidazola. [13]

### 2.4.1. Sinteza benzimidazola

Sinteza benzimidazola može se provesti procesom kondenzacije *o*-fenilendiamina s trimetil ortoformatom (Tuncbilek i suradnici, 2009) ili karbondisulfidom u alkalnoj alkoholnoj otopini (Shingalapur i suradnici, 2009) ili reakcijom sa aromatskim aldehydima (Kus i suradnici, 2008) ili reakcijom s cijanogenim bromidima u otopini acetonitrila (Hranjec i suradnici, 2011). [13] (Slika 5).



Slika 5. Primjeri sinteze benzimidazola. [13]

#### 2.4.2. Primjena benzimidazola

Prstenasta struktura benzimidazola privukla je mnoge znanstvenike nakon otkrića 1950-ih da vitamin B<sub>12</sub> sadrži u strukturi 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil) benzimidazol. Pretpostavljalo se kako benzimidazol sa svojom prstenastom strukturom ima potencijal za razvoj kemoterapeutskih agensa. Istraživanjima je utvrđeno niz novih svojstava derivata benzimidazola za uporabu u liječenju parazitskih, gljivičnih ili bakterijskih bolesti. [13]

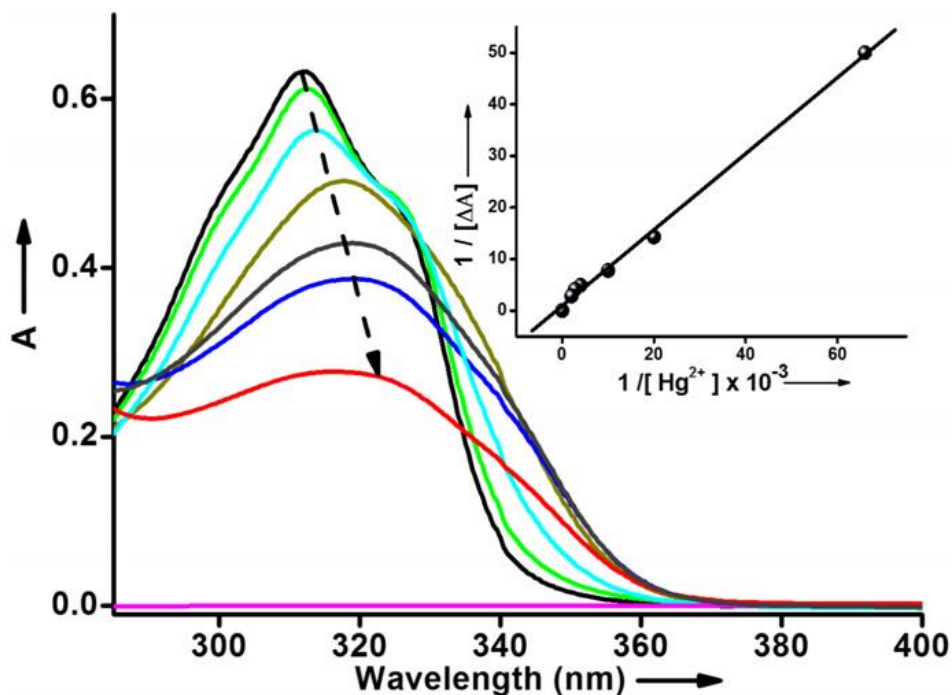
Osim važne biološke primjene, benzimidazolni derivati sve se više istražuju kao molekularni senzori. Molekularni receptori i njihova sinteza privukli su znanstvenike zbog svoje važnosti u analizi okoliša i supramolekularnoj kemiji. Zbog svakodnevne sve veće prisutnosti toksičnih komponenata u okolišu znanstvenici razvijaju metode jednostavnije detekcije prisutnih metala i molekula. Sintetiziran je niz optičkih senzora za određene analite, a odlikuje ih velika selektivnost. [14]

## 2.5. Senzori temeljeni na benzimidazolu

### 2.5.1. Multiionski senzor temeljen na benzimidazolu

U svom radu *Benzimidazole-based optical probe for selective detection of multiple-cations via dual-channel analysis* iz 2012. godine Kumar i suradnici predstavili su istraživanje koje je pokazalo kako je pomoću 4-(1*H*-benz[d]imidazol-2-il)-1*H*-imidazol-5-karboksilne kiseline (spoj **1**) kao optičke sonde moguće odrediti više metalnih iona. Pokus se provodio s otopinama koje su sadržavale  $Zn^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ag^+$ ,  $K^+$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Li^+$ ,  $Ce^{4+}$ ,  $Fe^{2+}$  koncentracije 100 ppm. Benzimidazolna jedinica pokazala je dobra svojstva kao optička sonda uz prisutnost karboksilne, amino i imin skupine kao supstituenata.

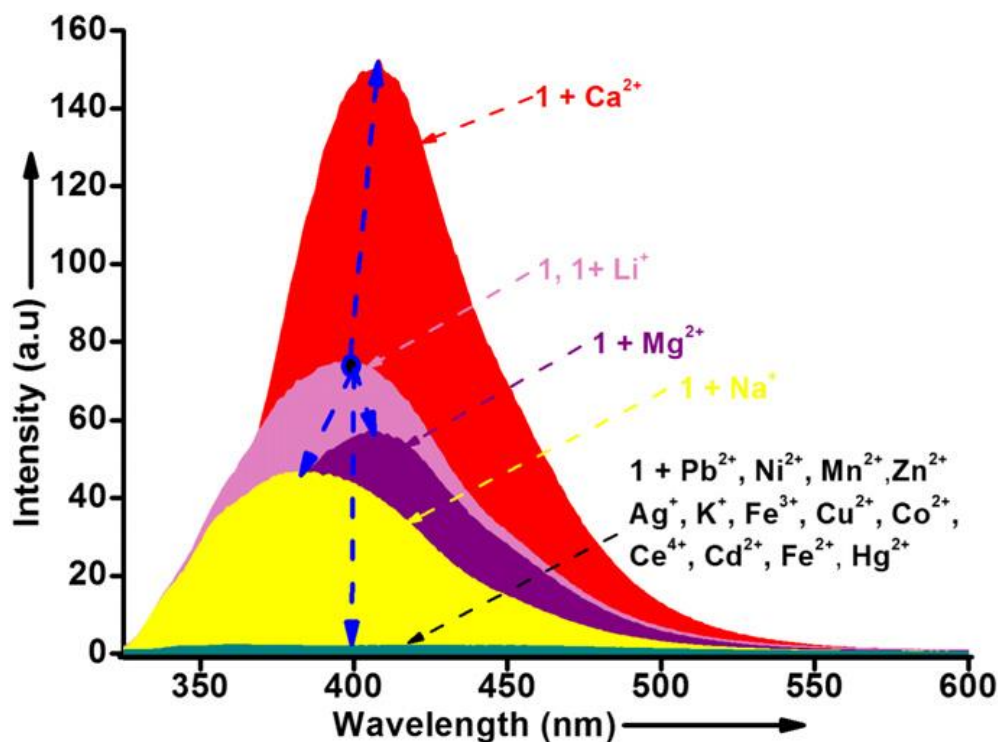
UV-Vis apsorpcijski spektar spoja **1** pokazuje osnovni pik na  $\lambda=312$  nm i  $\lambda=326$  nm mjereno u acetontril/DMF otopini (9:1). Zanimljivo je da pik na  $\lambda=312$  nm pokazuje značajan hipokromski i batokromski pomak kad je prisutan ion  $Hg^{2+}$  (100 ppm). Uz prisutnost drugih metalnih iona ( $Zn^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Fe^{3+}$  i dr.) koncentracije 100 ppm nema nikakvog pomaka krivulje. [14] (Slika 6)



**Slika 6.** Prikaz apsorpcije spoja **1** ( $0,98 \cdot 10^{-5}$  M u acetonitril/DMF otopini) uz prisutnost 5 (zeleno), 10 (tirkiz), 20 (tamno žuta), 50 (tamno zelena), 70 (plava), 100 (crvena) ppm-a  $\text{Hg}^{2+}$  ( $t = 3$  min) / prikaz ovisnosti promjene apsorpcije o koncentraciji  $\text{Hg}^{2+}$  ( $R=0,99$ ). [14]

Emisijski spektar spoja **1** prikazuje osnovni pik pri  $\lambda = 407$  nm ( $\lambda$  pobude = 312 nm) dok se uz prisutnost kationa javljaju određeni pomaci i smanjeni intenzitet fluorescencije. Najmanji intenzitet fluorescencije pokazuju metali  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  što se pripisuje mogućoj interferenciji koja je značajna za teške metale. Značajni intenzitet fluorescencije uz mali batokromni pomak pokazuje  $\text{Ca}^{2+}$  što je objašnjeno jakim dipolnim interakcijama s karboksilnom skupinom. Nešto manji intenzitet i manji batokromni pomak pokazuju kationi  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$  koji se pripisuje slabijim dipolnim interakcijama. (Slika 7.)

U nastavku istraživanja multikationske optičke sonde koristila se otopina s prisutnim kationima  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$  jednake koncentracije te je mjerenje fluorescencije pokazalo nešto manji intenzitet. Unatoč tome, najveći intenzitet fluorescencije je i dalje pokazivao  $\text{Ca}^{2+}$  čime je dokazana dobra selektivnost spoja **1** za detekciju  $\text{Ca}^{2+}$  te multi-kationska detekcija zbog moguće detekcije  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$  u istoj otopini.

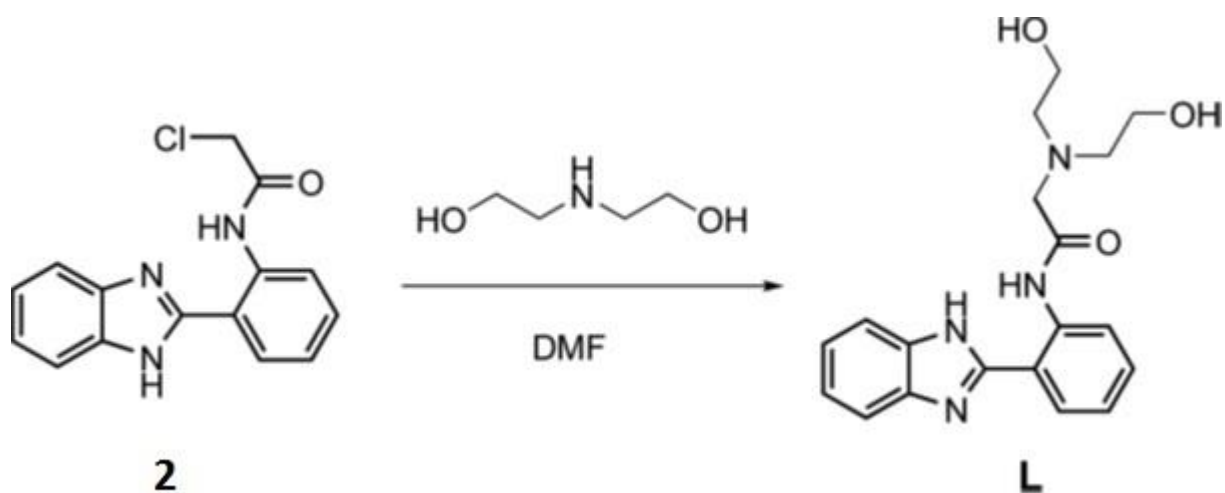


Slika 7. Prikaz intenziteta fluorescencije spoja **1** uz prisutnost različitih kationa koncentracije 100 ppm ( $\lambda = 312 \text{ nm}$ ,  $t = 3 \text{ min}$ ). [14]

### 2.5.2. Benzimidazolni senzor za $\text{Zn}^{2+}$

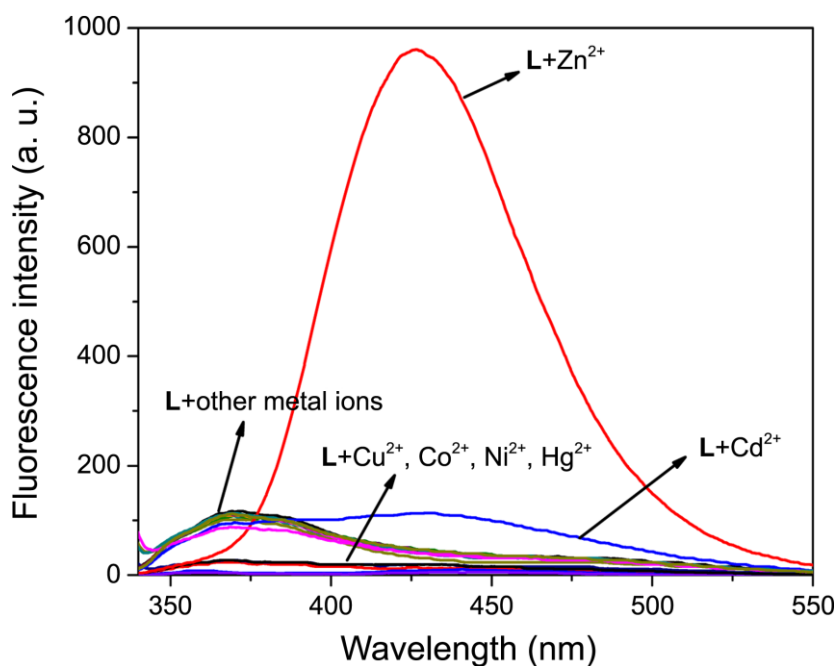
Cink je drugi bitan metalni ion, nakon željeza, koji sudjeluje u prijenosu tvari u ljudskom organizmu. Ima važnu ulogu u psihološkim i patološkim procesima poput aktivnosti mozga, živčanih signala, regulacija transkripcije gena i imunološki sustav. [15] Prezasićenost i nedostatak cinka u ljudskom organizmu mogu uzrokovati značajne zdravstvene probleme.

Velik broj metoda pokazale su se valjanim za otkrivanje prisutnosti i količine cinka poput UV-Vis spektroskopije, potenciometrije, atomske apsorpcijske spektrometrije s plamenom. Unatoč tome, smatra se da bolju, jeftiniju, selektivniju i jednostavniju primjenu pružaju fluorescencijske metode. Do sada, otkriven je veliki broj primjenjivih fluorescentnih senzora za cink, no veliki nedostatak je slaba funkcionalnost u vodenoj otopini. [16] Keli Zhong i suradnici su opisali sintezu i funkcionalnost derivata benzimidazola (2-(2'-aminofenil)benzimidazol) (spoj **L**) koji je primjenjiv za detekciju cinka te je stabilan u vodi. Spoj **L** sintetiziran je pri sobnoj temperaturi dodavanjem dietanolamina i *N,N*-dimetilformamida otopini *N*-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il) fenil]-2-kloroacetamida. (Slika 8)



**Slika 8.** Sinteza spoja **L**. [17]

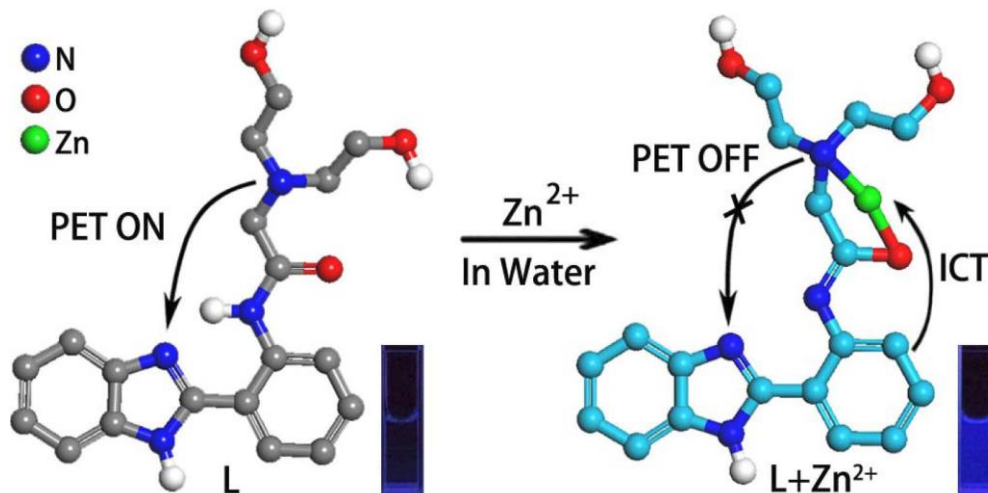
Spoj **L** je pokazivao spektar pobude sa osnovnim pikom pri  $\lambda=310$  nm. Fluorescencijska svojstva ispitana su sa više metalnih iona. Najveći intenzitet fluorescencije pokazao je  $\text{Zn}^{2+}$  dok je nešto manji intenzitet pokazao  $\text{Cd}^{2+}$ . Primjećuje se i gašenje fluorescencije kada su prisutni ioni  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  i  $\text{Hg}^{2+}$  ukazujući na mogućnost korištenja spoja **L** za njihovu detekciju. [17] (Slika 9) Daljnjim istraživanjem primjene spoja **L** za detekciju cinka ustanovljeno je da minimalna koncentracija detekcije (granica detekcije) iznosi  $3,31 \cdot 10^{-7}$  M. [18] (Slika 10)



**Slika 9.** Prikaz intenziteta fluorescencije spoja **L** uz prisutnost različitih metalnih iona. [17]



Senzorski mehanizam spoja **L** proučavan je uspoređivanjem  $^1\text{H}$  NMR spoja **L** prije dodavanja i nakon dodavanja cinkovih iona u otopinu. Utvrđeno je da se radi o fotoinduciranom prijenosu elektrona (PET) shematski prikazanom na slici 10.



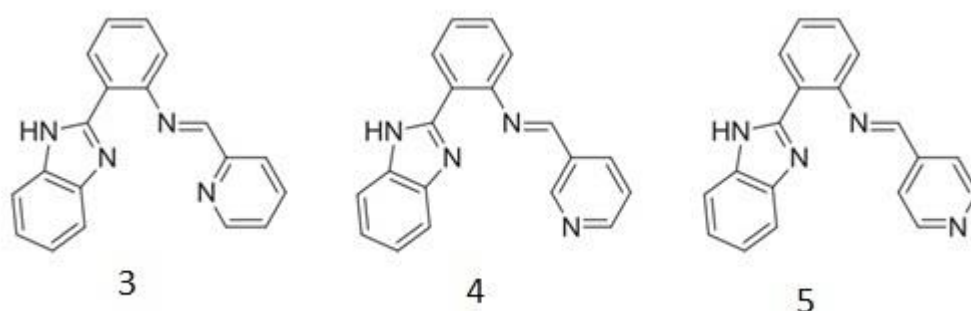
Slika 10. Prikaz PET mehanizma senzora **L** za  $\text{Zn}^{2+}$ . [17]

### 2.5.3. Benzimidazolni senzor za $\text{Cr}^{3+}$

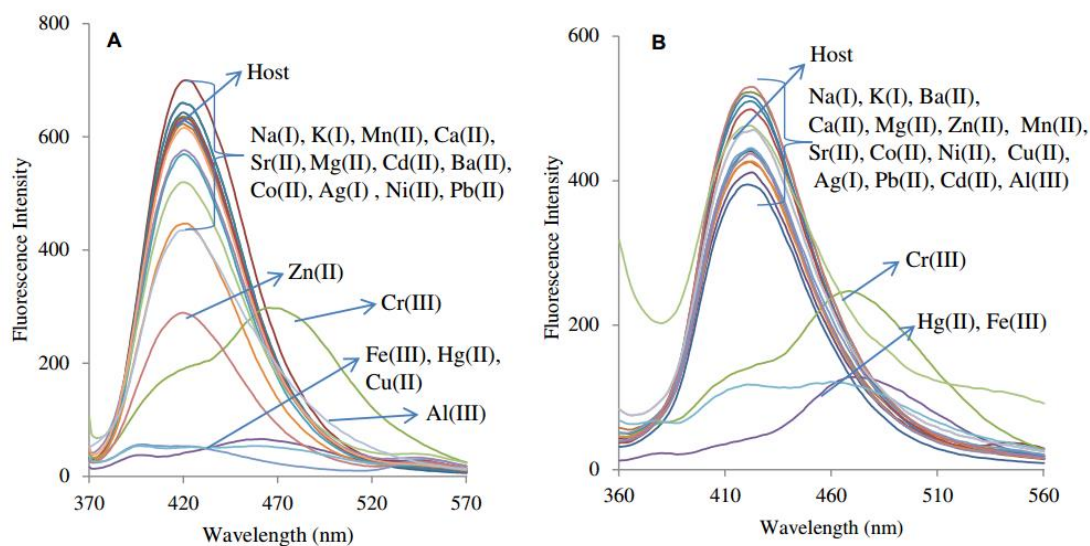
Krom je element nezamjenjiv u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Važan je za pravilno djelovanje inzulina, hormona koji sudjeluje u reguliranju tjelesne težine, rada srca i krvnih žila i formiranju mišićne mase. Manjak kroma može dovesti pojave šećerne bolesti, porasta razine kolesterola u krvi i pojave srčanih oboljenja. [19]

Reakcijom kondenzacije 2-(2-aminofenil)-1*H*-benzimidazola sa piridin-2-karbaldehidom, piridin-3-karbaldehidom ili piridin-4-karbaldehidom nastaju receptori koji su dio senzora za metalne ione. (Slika 11). Ispitana su fotofizikalna svojstva receptora **3-5** koja uključuju UV-Vis apsorpciju i fluorescencijsku spektroskopiju. Testirana su najprije svojstva apsorpcije za osnovna stanja te su pokazivala osnovne pikove na 352 nm, 340 nm, 334 nm. Apsorpcijski spektar spojeva **3-5** mjerio se u otapalu  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  odmah nakon dodatka otapala te 24 h kasnije i nije pokazivao nikakve promjene u apsorpcijskom spektru što upućuje da ne dolazi do hidrolize te da su spojevi **3-5** stabilni u tom sustavu. Ponašanje apsorpcijskog spektra pri dodatku iste koncentracije različitih metalnih iona nije pokazivalo selektivnost prema određenom metalnom ionu. Emisijski spektar nakon pobuda valnim duljinama 352, 340 i 334

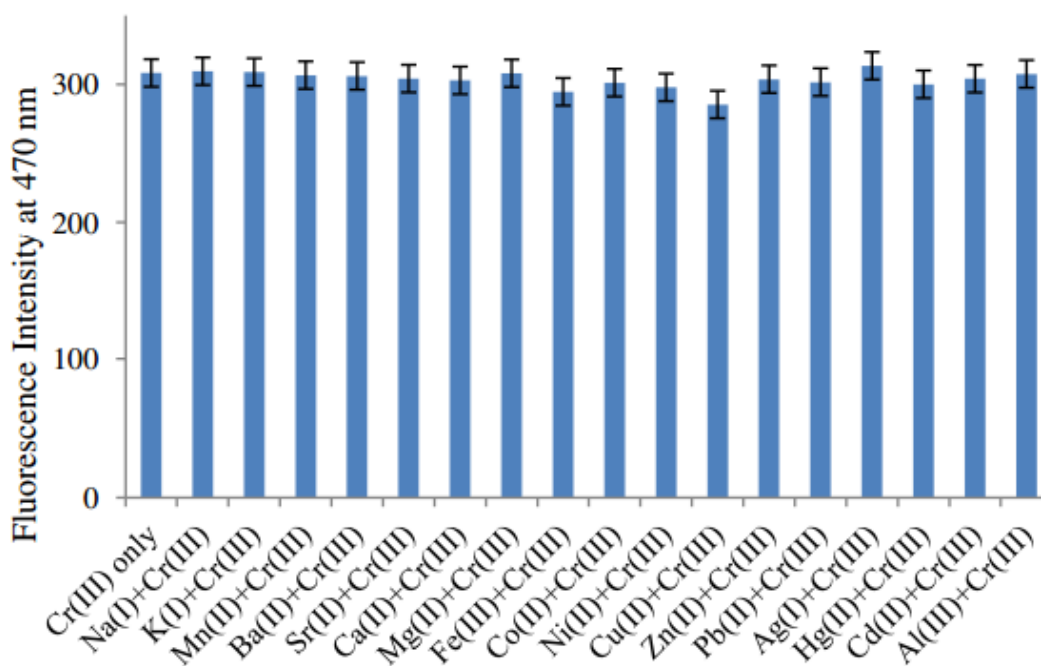
nm prikazuje pikove pri 420 nm za spoj **3** i **4** te pri 420 i 510 nm za spoj **5**. Prilikom dodatka metalnih iona dolazi do gašenja fluorescencije i pritom smanjenja intenziteta fluorescencije na emisijskom spektru za spojeve **3** i **4** dok nema nikakve promjene kod spoja **5**. (Slika 12) Provjera za selektivnost spojeva **3-5** za metalni ion  $\text{Cr}^{3+}$  izvedena je koristeći otopine dvaju metalnih iona od kojih je jedan  $\text{Cr}^{3+}$ . Najveću selektivnost pokazao je spoj **3**. (Slika 13) Rezultati UV-Vis apsorpcijskog spektra i emisijskog spektra pokazivali su male pomake te indiciraju na senzorski mehanizam fotoinduciranog prijenosa naboja. [20]



**Slika 11.** Sintetizirani spojevi s benzimidazolnom jedinicom. [20]



**Slika 12.** Prikaz emisijskih spektra za spojeve **3** i **4** uz prisutnost metalnih iona. [20]



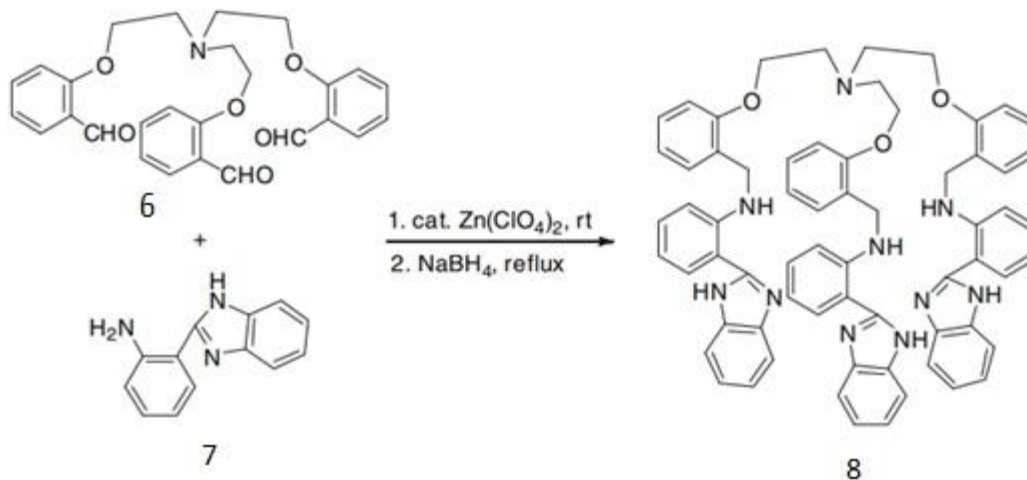
**Slika 13.** Prikaz promjene intenziteta fluorescencije uz prisutnosti smjese  $\text{Cr}^{3+}$  i drugog metalnog iona za spoj **3**. [20]

#### 2.5.4. Benzimidazolni senzor za $\text{Cu}^{2+}$

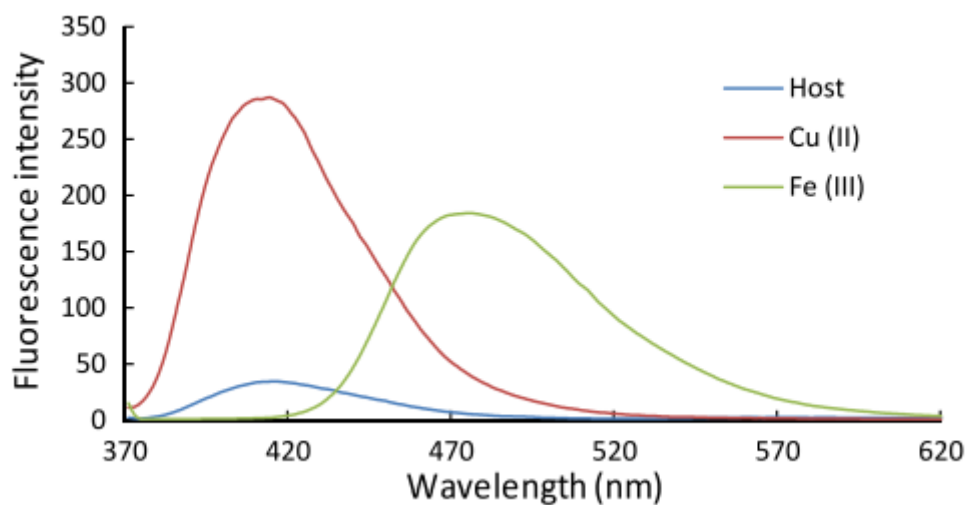
Bakar je važan spoj u ljudskom organizmu. Tijelo nema mogućnost samostalno sintetizirati bakar stoga je vrlo važno unositi bakar prehranom kako bi ga tijelo moglo apsorbirati. Bakar s određenim proteinima stvara enzime koji sudjeluju kao katalizatori u različitim procesima. Također, bakar je uključen u proces transformacije melanina u pigmentaciji kože te u stvaranju veza između lanaca kolagena i elastina što je bitno za mišiće srca i arterija.

Sintetiziran je spoj **8** kondenzacijom tripodal aldehida (spoj **6**) i amina (spoj **7**) uz prisutnost katalizatora  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  i  $\text{NaBH}_4$  koji je redukcijsko sredstvo (Slika 14). Mjerenje emisijskog spektra čistog spoja **8** u acetonitrilu pokazivalo je pik na 415 nm. Ponašanje spoja **8** u prisutnosti bakra ispitivalo se dodavanjem otopine bakra u otopinu spoja **8**, a potom mjerenjem intenziteta fluorescencije. Prisutnost bakrovih iona u otopini spoja **8** nije uzrokovalo promjene u valnoj duljini, ali se mogao zamijetiti veliki skok u intenzitetu fluorescencije prema većim vrijednostima (Slika 15). U prisutnosti otopina drugih metalnih iona spoj **8** ne pokazuje selektivnost prema drugim ionima što omogućuje korištenje spoja **8** kao senzora za ion  $\text{Cu}^{2+}$ . [21]

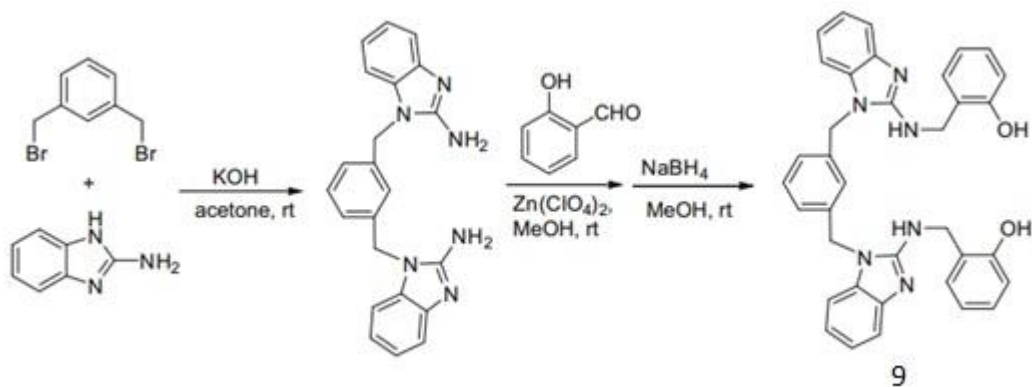
Drugi spoj koji je sintetiziran u svrhu otkrivanja senzora za  $\text{Cu}^{2+}$  je spoj **9** (Slika 16). Osnovni pik u emisijskom spektru za spoj **9** nalazi se na 320 nm dok uz prisutnost  $\text{Cu}^{2+}$  iona, povećanjem koncentracije, dolazi do smanjenja intenziteta fluorescencije. (Slika 17) [22]



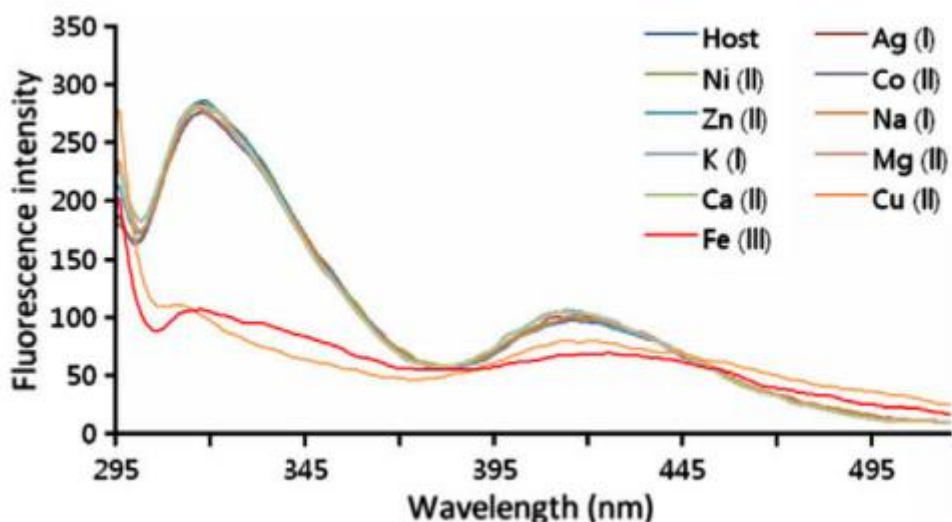
Slika 14. Prikaz sinteze spoja **8**. [21]



Slika 15. Prikaz emisijskog spektra spoja **8** uz prisutnost  $\text{Cu}^{2+}$  i  $\text{Fe}^{3+}$ . [21]



Slika 16. Prikaz sinteze spoja 9. [22]



Slika 17. Prikaz emisijskog spektra spoja 9 uz prisutnost različitih otopina metalnih iona. [22]

### 2.5.5. Bezimidazolni senzor za Fe<sup>3+</sup>

Željezo je najčešći element na Zemlji zbog velikog udjela u građi vanjskog i unutrašnjeg dijela Zemlje. Željezo je potreban mineral prvenstveno zbog njegove uloge u prijenosu kisika u ljudskom tijelu. Dio je molekule hemoglobina. Hemoglobin je molekula u crvenim krvnim stanicama koja prenosi kisik od pluća do svih stanica u tijelu. Nedostatak željeza dovodi do smanjenog prijenosa kisika zatim do umora organizma. Željezo je bitno i za održavanje zdrave kože, kose i noktiju. Važno je provjeravati količinu željeza u organizmu kako bi izbjegli mnoge teške bolesti koje nedostatak željeza uzrokuje.

Lee i suradnici u svom su radu predstavili sintetiziran isti spoj 8 kao kod ispitivanja senzora za bakar te je ponovljen isti postupak detekcije za željezov ion. Dodana je otopina Fe<sup>3+</sup> iona u

otopinu spoja **8** te je emisijski spektar pokazivao crveni pomak zbog nalaženja pika pri većim valnim duljinama ( $\lambda=475$  nm), te smanjenje intenziteta fluorescencije što upućuje da dolazi do gašenja fluorescencije. (Slika 15) Spoj **8** u otopini s više iona nije pokazivao selektivnost prema drugim ionima osim  $\text{Fe}^{3+}$  pa možemo reći da je selektivan za  $\text{Fe}^{3+}$  ione i stoga je dobar senzor. [21] Drugi spoj sintetiziran je isti kao kod senzora za  $\text{Cu}^{2+}$  te je snimljen emisijski spektar za utjecaj  $\text{Fe}^{3+}$  iona uz spoj **9**. Željezo također smanjuje intenzitet fluorescencije (Slika 17). [22]

### **3. RASPRAVA**

Kemijski optički senzori temelje se na reakciji senzorskih molekula s ionima analita pri čemu se javlja analitički signal. Molekulski senzori koji se spominju u ovom radu temelje se na fluorescenciji. Molekule koje nemaju svojstva fluorescencije također se mogu koristiti kao molekulski senzori uz ligand fluorofor koji to svojstvo posjeduje. Senzorske molekule u takvim sustavima reagiraju s analitom pri čemu se intenzitet fluorescencije pojačava ili dolazi do suprotnog učinka gdje se fluorescencija gasi. Svojstvo fluorescencije je u takvim sensorima vrlo često usko povezano s koncentracijom analita zbog čega gašenje fluorescencije može biti djelomično ili potpuno. Isti se slučaj javlja i kod pojačavanja intenziteta fluorescencije.

U ovom radu opisani su molekulski senzori temeljeni na fluoroformima koji sadrže benzimidazol. Benzimidazol i derivati benzimidazola zbog svoje planarne i rigidne strukture te dvostrukih  $\pi$  veza posjeduju svojstvo fluorescencije. Metalni ioni zbog svog pozitivnog naboja imaju tendenciju privlačenja elektrona zbog čega postoji mogućnost vezanja u molekulske senzore ukoliko postoje slobodni elektroni. Najčešće se kao atomi sa slobodnim elektronima koriste dušik, kisik i sumpor koji vrlo dobro vežu metalne ione u strukturu molekule.

Molekulski senzori, obrađeni u ovom radu, sintetizirani su u posljednjih šest godina. Predstavljeni su spojevi za određivanje cinka, kroma, bakra i željeza te multiionski sensor. Multiionski sensor je sensor koji pokazuje selektivnost prema više metalnih iona pri čemu bi se s jednim spojem moglo kvalitativno i kvantitativno odrediti više metalnih iona u otopini. Tako sintetizirani sensor pokazao je veliku selektivnost prema ionu kalcija te dovoljnu selektivnost prema ionu magnezija i natrija. Svi nabrojeni metalni ioni važni su za funkcioniranje ljudskog organizma i u nedostatku ili prevelikim količinama mogu dovesti do velikih neželjenih posljedica. Neke od opisanih molekula mogu se koristiti u živim stanicama u svrhu brze detekcije koncentracije određenih iona. Najčešća upotreba je za određivanje kalcija, a mogućnost detekcije veoma malih koncentracija daje ovoj metodi veliku prednost. Također, određene molekule pokazuju promjenu boje u vidljivom djelu spektra što omogućuje vidljivu promjenu te brzu kvalitativnu analizu i upotrebu na terenu.



## **4. ZAKLJUČAK**

- Molekulski senzori privlače pozornost znanstvenika zbog brze, precizne i jednostavne analize. Ciljana sinteza molekuskog senzora čini senzor selektivnim.
- Određeni derivati benzimidazola imaju svojstvo fluorescencije te se sve više primjenjuju kao molekulski senzori. Fluorescencijske derivate benzimidazola karakteriziraju konjugirane  $\pi$  veze i atomi sa slobodnim elektronima.
- Derivati benzimidazola, prikazani u ovom radu, pokazuju svojstvo selektivnosti prema cinku, bakru, željezu, kromu, a istražen je i multiionski senzor za kalcij, natrij i magnezij. Svi navedeni elementi su važni za normalno funkcioniranje organizma. Nedostatak ili prekomjerni unos tih elemenata može uzrokovati teške poremećaje u funkcioniranju ljudskog organizma.
- Derivati benzimidazola imaju mogućnost djelovanja direktno u stanici vežući na sebe prisutan metalni ion što omogućuje brzu kvalitativnu analizu.
- Kvantitativna analiza metalnih iona provodi se analizom krvi ili staničnih tekućina. Upotrebom fluorescencijskih derivata benzimidazola analiza bi se provodila snimanjem spektra te uspoređivanjem sa standardima. Takav postupak smanjio bi vrijeme analize. Moguća primjena molekulkih senzora u medicini rezultirala bi pravovremenim liječenjem pacijenata te smanjenjem obolijevanja.

## **5. LITERATURA**

1. Partranabis, D., Sensors and transducers. Second edition, PHI Learning, New Delhi, 2003, p: 1-13
2. Hulanicki, A., Geab, S., Ingman, F., Chemical sensors definitions and classification, Pure Appl Chem, 63 (1991) p: 1250-1247
3. Firooz, A.R., Ensafi, A.A., Kazemifard, N., Sharghi, H., A highly sensitive and selective bulk optode based on benzimidazole derivative as an ionophore and ETH5294 for the determination of ultra trace amount of silver ions, Talanta 101 (2012) p: 171-176
4. Seiler, K., Sinon, W., Principles and mechanisms of ion-selective optodes, Sensors and Actuators B, 6 (1992) p: 295-298
5. Xie, X., Bakker, E., Ion selective optodes: from the bulk to the nanoscale, Anal Bioanal Chem
6. Lakowicz, J.R., Principles of fluorescence spectroscopy, Springer, New York USA, (2006) p: 63-95
7. Sankaran, N.B., Banthia, S., Samanta, A.J., Fluorescence signalling of the transition metal ions: design strategy based on the choice of the fluorophore component, Proc Indian Acad Sci (Chem Sci), 114 (2002) p: 539-545
8. [www.struna.ihjj.hr/naziv/kriptandi/3150](http://www.struna.ihjj.hr/naziv/kriptandi/3150)
9. Formica, M., Fusi, V., Giorgi, L., Micheloni, M., New fluorescent chemosensors for metal ions in solution, Coordination Chemistry Reviews, 256 (2012) p: 170-192
10. Rurack, K., Flipping the light switch „ON“ – the design of sensor molecules that show cation-induced fluorescence enhancement with heavy and transition metal ions, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 57 (2001) p: 2161-2195
11. Walia, R., et al, Benzimidazole derivatives – an overview, IJRPC, 1 (2011) p: 565-574
12. Verma, A., Joshi, S., Singh, D., Imidazole: having versatile biological activities, Hindawi publishing corporation, J Chem, 2013 (2013) p: 1-12
13. Shah, K., Chhabra, S., Shrivastava, S.K., Mishra, P., Benzimidazole: a promising pharmacophore, Med Chem Res, 22 (2013) p: 5077-5104
14. Kumar, A., Chhatwal, M., Gupta, T., Benzimidazole-based optical probe for selective detection of multiple-cations via dual-channel analysis, Tetrahedron Letters, 53 (2012) p: 5691-5694
15. Xu, Z., Yoon, J., Spring, D.R., Fluorescent chemosensors for Zn<sup>2+</sup>, Chem Soc Rev, 39 (2010) p: 1996-2006

16. (a) Shiraishi, Y., Matsunaga, Y., Hirai, T., Phenylbenzoxazole-amide-cyclen linkage as a ratiometric fluorescent receptor for  $Zn^{2+}$  in water, *J Phys Chem A*, 117 (2013) p: 3387-3395
- (b) Chang, C.J., Jaworski, J., Nolan, E.M., Sheng, M., Lippard, S.J., A tautomeric zinc sensor for ratiometric fluorescence imaging: application to nitric oxide-induced release of intracellular zinc, *Proc Natl Acad Sci , U.S.A.*, 101 (2004) p: 1129-1134
17. Zhong, K., Cai, M., Hou, A., Bian, Y., Tang, L., A simple Benzimidazole based fluorescent sensor for ratiometric recognition of  $Zn^{2+}$  in water, *Bull Korean Chem Soc*, 35 (2014) p: 489-493
18. Lin, W., Yuan, L., Cao, Z., Feng, Y., Long, L., A sensitive and selective fluorescent thiol probe in water based on the conjugate 1,4-addition of thiols to alpha,beta-unsaturated ketones, *Chemistry*, 15 (2009) p: 5096-5103
19. <http://www.lenntech.com/periodic/elements/cr.htm>
20. Saluja, P., Kaur, N., Singh, N., Benzimidazole-based fluorescent sensors for  $Cr^{3+}$  and their resultant complexes for sensing  $HSO_4^-$  and  $F^-$ , *Tetrahedron*, 68 (2012) p: 8551-8556
21. Lee, D.Y., Singh, N., Jang, D.O., A benzimidazole-based single molecular multianalyte fluorescent probe for the simultaneous analysis of  $Cu^{2+}$  and  $Fe^{3+}$ , *Tetrahedron Letters*, 51 (2010) p: 1103-1106
22. Jung, J.H., Singh, N., Lee, D.Y., Jang, D.O., Benzimidazole-based sensor ratiometric fluorescent receptor exhibiting molecular logic gate for  $Cu^{2+}$  and  $Fe^{3+}$ , *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) p: 5555-5558

## **6. ŽIVOTOPIS**

Nika Gazdek rođena je 5. srpnja 1994. godine u Koprivnici. Osnovnu školu završila je u Koprivnici 2009. godine i te iste godine upisuje Gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici. Maturirala je 2013. godine i te iste godine upisala preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primjenjena kemija. Stručnu praksu odradila je u Belupo lijekovi i kozmetika, d.d. u analitičkom laboratoriju sektor istraživanje i razvoj.