

Katarina Filipović

**Usporedba DFT metoda za računanje
elektrokemijskih parametara ferocenskih
derivata**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Analitička kemija 2, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom dr. sc. Davora Šakića i suvoditeljstvom prof. dr. sc. Valerija Vrčeka.

Zahvaljujem se mentoru dr. sc. Davoru Šakiću na prenesenom znanju, savjetima, trudu i strpljenju koje je mi je iskazao tijekom cijelog postupka izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se i komentoru prof. dr. sc. Valeriju Vrčeku na prenesenom znanju i bogatoj raspravi.

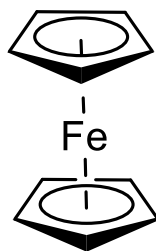
Zahvaljujem se roditeljima na velikoj podršci i razumijevanju tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ

SADRŽAJ.....	1
1. UVOD.....	2
1.1. Biomedicinska primjena ferocenskih derivata.....	6
1.1.1. Antitumorska aktivnost ferocenskih derivata.....	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3. METODE.....	12
3.1. Teorija funkcionala gustoće.....	12
3.2. Bazni skupovi.....	13
3.3. Geometrijska optimizacija.....	14
3.4. Frekvencijski račun.....	15
3.5. Solvatacijski efekti.....	15
3.6. Izodezmičke reakcije i termodinamički ciklus.....	17
3.7. Ciklička voltometrija.....	18
4. HIPOTEZA.....	20
5. REZULTATI I RASPRAVA.....	21
5.1. Eksperimentalni elektrokemijski podaci.....	21
5.2. Utjecaj količine Hartree-Fock izmjene na izračun elektrokemijskih parametara.....	23
5.2.1. Becke funkcionali.....	23
5.2.2. Minnesota funkcionali.....	32
5.3. Analiza orbitala.....	37
6. ZAKLJUČAK.....	41
7. LITERATURA.....	43
Temeljna dokumentacijska kartica.....	48
Basic documentation card.....	49

1. UVOD

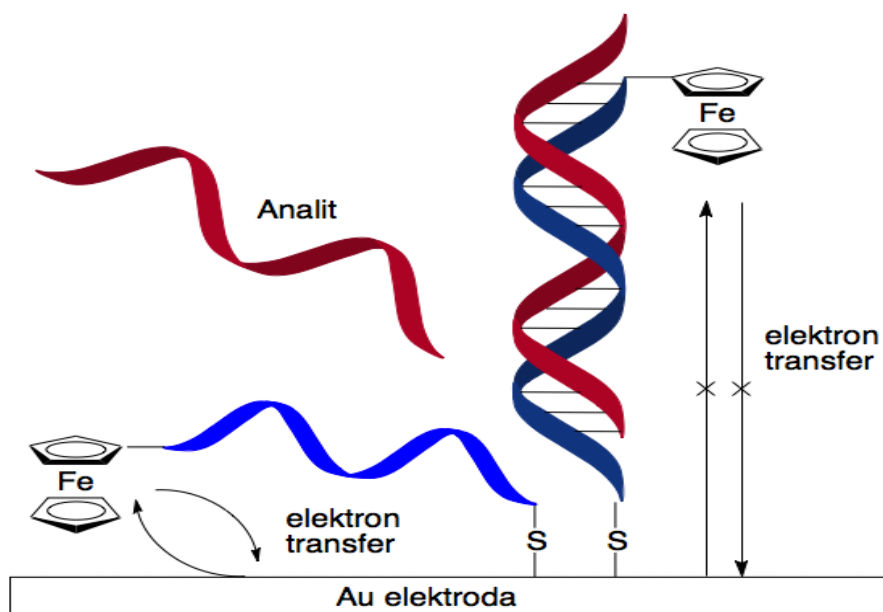
Ferocen (Fc) je organometalna molekula otkrivena 1951. godine sa strukturnom formulom $\text{FeC}_{10}\text{H}_{10}$ (vidi Shemu 1.). Struktura je razjašnjena od dvije skupine znanstvenika: jednu grupu čine Wilkinson i suradnici, a drugu dvojica znanstvenika: Fischer i Pfab. Na prijedlog Wilkinsona, ferocen i njegovi derivati dobivaju ime zbog njihovih aromatskih svojstava. Naime, nemaju svojstva karakteristična za polifenolske strukture, a odlikuju se značajnom termalnom stabilnosti i otpornosti na kisele reagense, te su po tome sličniji benzenskoj skupini (Woodward i sur., 1952). Otkriće strukture ferocena dovelo je do razvoja moderne organometalne kemije. Nazvani su „sendvič molekulama“ u kojima je željezo vezano na dva ciklopentadienska prstena. Jednaka nezasićenost svih C-atoma ciklopentadienilnog aniona sugerira da takve dvije jedinice stvaraju kovalentne veze sa željeznim ionom Fe^{2+} . Riječ je o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi atomi liganada, pa se kompleks može označiti kao $(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Fe}$ (Wilkinson i sur., 1952). Inertni su u prisustvu zraka i vode. Sublimiraju iznad $100\text{ }^\circ\text{C}$ bez raspadanja, a točka taljenja im je pri temperaturi od $172,5\text{ }^\circ\text{C}$ do $173\text{ }^\circ\text{C}$. Topliji su u organskim otapalima: alkohol, eter, benzen, ali ne i u vodi (Miller i sur., 1952). Ferocenski spoj je dijamagnetičan, IR apsorpcijski spektar sadrži jednu oštru vrpcu na 3077 cm^{-1} , što sugerira na samo jednu vrstu C-H veza. UV-spektar pokazuje maksimume na 326 i 440 nm. Oksidirana forma je plavo obojeni kation (Fc^+). Polarografska istraživanja pokazuju oksidacijsko-redukcijski potencijal od $-0,59\text{ V}$ (Wilkinson i sur., 1952). Kristalna struktura ferocena, istražena uz pomoć difrakcije X-zraka, građena je kao monoklinska kristalna rešetka, bazno centrirana s dvije molekule po jediničnoj ćeliji, dakle dva atoma željeza smještena su na krajevima ćelije. Molekula je centrosimetrična s atomom željeza u centru (Eiland i Pepinsky, 1952).



Shema 1. Struktura ferocena

Zbog izvanrednih svojstava ferocena, kemičari diljem svijeta su ubrzo nakon otkrića uložili u razvoj metoda za sintezu ferocenskih derivata i istraživanja njihove primjene u mnogim znanstvenim područjima. Ferocen podliježe jednoelektronskoj oksidaciji koja je reverzibilna i rezultira nastajanjem ferocenskog kationa (Fc^+) kao stabilnog produkta. Ovo svojstvo zadržavaju svi derivati ferocena, te su zbog toga pogodni za mnoge primjene u znanosti o materijalima uključujući: senzore, katalizatore, elektroaktivne i napredne materijale (Ornelas, 2011). Jedna od važnih primjena ferocena i njihovih derivata su i bioanalitička istraživanja. Tako se ovi spojevi koriste kao biosonde, te u metaloimunotestovima za obilježavanje antigena.

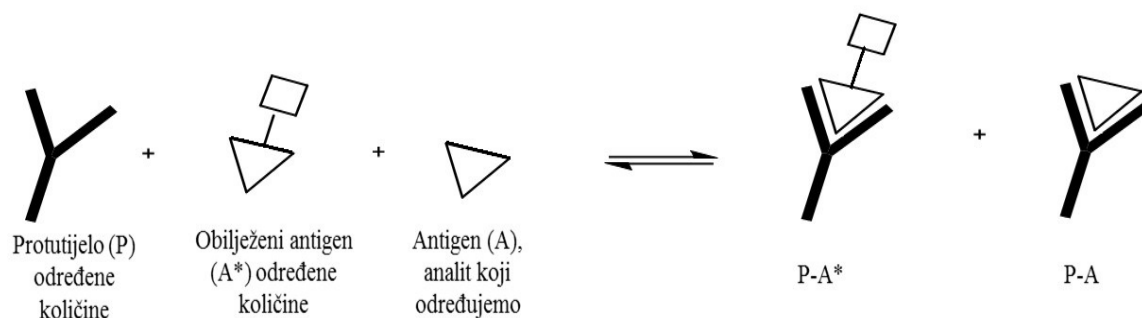
Biosonde su funkcionalizirane molekule koje uz pomoć biosenzora (uređaj koji se sastoji od bioelementa i pretvornika) daju informacije o biološkim sustavima na osnovi molekuskog prepoznavanja. Odzivna komponenta je najbitniji dio takvih molekula. Kod bioorganometalnih konjugata, ta komponenta je organometalni dio koji se može identificirati pomoću FT-IR ili elektrokemijskog signala, svojstvenog upravo toj organometalnoj molekuli. S obzirom na elektrofora svojstva ferocena, njegovi konjugati s biomolekulama se često koriste kao biosonde (primjerice za određivanje DNA) ili amperometrijski biosenzori (za određivanje glukoze u krvi). Metalni karbonili pokazuju jak IR-signal u području $1900\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$, pa se njihovim vezanjem na molekulsku biosondu dobivaju vrlo osjetljivi biosenzori (u koncentracijskom području $\sim 10\text{ nmol L}^{-1}$). Primjer navedenog koncepta je genosenzor nove generacije (dostupan na tržištu pod nazivom eSenzorTM, vidi Sliku 1.), uređaj koji služi za elektrokemijsko određivanje DNA. Oligo-DNA, tj. biosonda (plava linija) obilježena je ferocenom i imobilizirana na zlatnoj elektrodi, te je aktivna izmjena elektrona između zlatne elektrode i ferocenske jedinice. Kad se ciljna DNA (crvena linija), koja sadrži komplementarnu sekvenciju nukleobaza, selektivno veže na biosondu, onemogućen je prijenos elektrona s ferocenske odzivne komponente na elektrodu, što se očituje kao pad svojstvenog anodnog signala. Na taj se način može dijagnosticirati npr. DNA iz ljudskog papiloma virusa koji ima izuzetno maligno djelovanje (Yu i sur., 2001).



Slika 1. Koncept rada genosenzora nove generacije

Bioorganometalni spojevi pokazuju i povoljna svojstva za primjenu u području imunotestova. Imunologija proučava sposobnost organizma da prepozna organizmu strane tvari – antigene (proteini, virusi, bakterije...) i potiče nastajanje specifičnih protutijela koji ih “prepoznaju”, vezuju i uklanjaju aktiviranjem makrofaga. Budući da je u medicini važna rana dijagnostika, potrebno je naći što brže, pouzdanije i preciznije imunoanalitičke postupke. Radioimunotestovi (radioimmunoassay, RIA) počinju se primjenjivati umjesto klasičnih imunotestova (immunoassay, IA) šezdesetih godina prošloga stoljeća. Izvode se radioaktivnim obilježavanjem i uporabom specifičnih protutijela (P) za određene antigene (A) (Yalow i Berson, 1960). To je rezultiralo i tisuću puta većom osjetljivošću od prethodnih postupaka, no zbog mnogih nedostataka (radioaktivnost, cijena, vrijeme poluraspada radioaktivnoga obilježivača...), uvode se metaloimunotestovi (metalloimmunoassay, MIA) uz pomoć organometalnih kompleksâ (Cais i sur.,1977). Ove molekule nisu toksične, raznovrsne su, a osim toga, zbog mogućnosti primjene FT-IR i elektroanalitičkog određivanja povećana je i osjetljivost analize, te je moguće odrediti koncentracije u pikomolarnom koncentracijskom području. Načelo metaloimunotestiranja prikazano je na Shemi 2: nakon pripreme specifičnog protutijela (P), koje ima jednaki afinitet za antigen (A, analit) i antigen obilježen organometalnim spojem (A*), nastupa kompetitivna reakcija tih analitâ za vezna mjesta na protutijelu uz tvorbu kompleksâ P-A i P-A*. Budući da je koncentracija protutijela P i obilježena antigena A* poznata, iz izmjerena se analitičkog signala P-A* (FT-IR,

elektrosignal) indirektno određuje (proporcionalna) količina imuno-kompleksa P-A, odnosno analita A.



Shema 2. Načelo metaloimunotestiranja

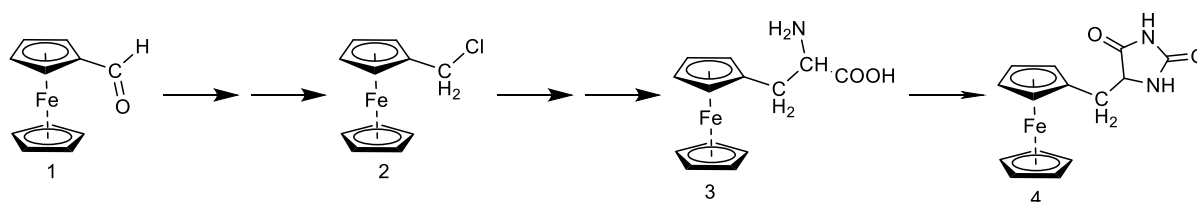
Bioorganometalni spojevi sve se više koriste u razvoju novih metoda imunološke analize (Jaouen i sur., 1999). Pri tome je posebna pozornost posvećena obilježavanju protutijela metalnim karbonilima. U početku su postojali problemi njihove fotosenzitivnosti i netopljivosti u (vodenoj) biološkoj sredini. Promjenom tipa kompleksâ (npr. organometalni dendrimeri) oni su riješeni i zahvaljujući izvanrednoj osjetljivosti i selektivnosti FT-IR-analize karbonilne skupine snižena je koncentracijska granica na fentomolarnu razinu, što je vrlo važno za određivanje onečišćivača okoliša (herbicidi, pesticidi, lijekovi, itd.). Taj postupak – pod nazivom karbonilni metaloimunotestovi (Carbonyl metalloimmunoassay, CMIA) ima široku primjenu, a glavne su mu prednosti izostanak nespecifičnih signala i mogućnost simultane višestruke analize (Jaouen i sur., 2004).

1.1. Biomedicinska primjena ferocenskih derivata

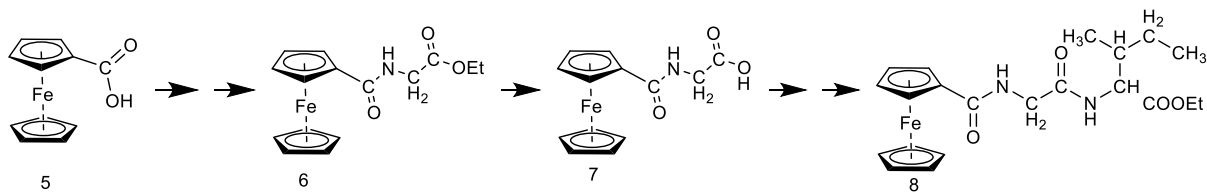
Stabilnost derivata ferocena u vodenom mediju i na zraku, mogućnost različite derivatizacije, te pogodna elektrokemijska svojstva, razlozi su za njihovu primjenu u biomedicini. Ova primjena ferocena široko je i aktivno istraživano područje (Rapić i Čakić Semenčić, 2010.).

Budući da proteini (odn. aminokiseline) čine jednu od najvažnijih vrsta biomolekula s bitnom funkcijom u životnim procesima, danas se posebna pozornost posvećuje njihovima bioorganometalnim derivatima. Posebna fizikalna i kemijska svojstva tih molekula omogućuju njihovu potpuno novu primjenu: (i) derivatizacija, sinteza, obilježavanje i aktiviranje prirodnih aminokiselina, (ii) priprava neprirodnih-aminokiselina, (iii) razvitak imunoloških postupaka, (iv) kontrolirana, templatna sinteza peptida, te (v) enantioselektivna kataliza.

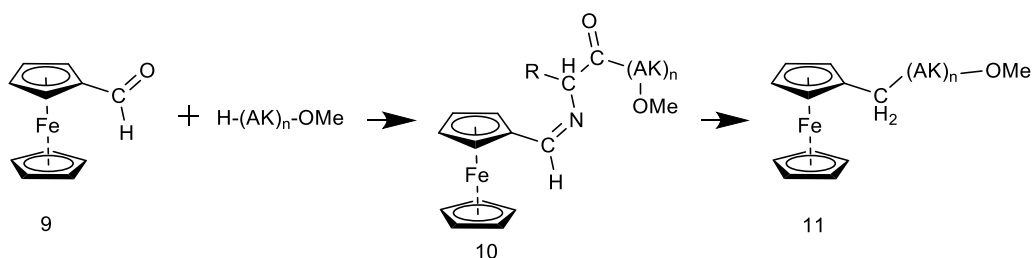
Prvi derivat ferocena s aminokiselinom je ferocenilalanin, koji se daljnim postupkom preveo i u ferocenilhidantoin (shema 3) (Schlögl, 1957). Na tom tragu je pripremljen prvi ferocenski oligopeptid Fc-CO-Gly-Leu-OEt, a sinteza je prikazana na shemi 4. Ista grupa je opisala i sintezu niza Fc-oligopeptida iz ferocenskih imina redukcijom u Fc-CH₂-aminokiseline i oligopeptide. (shema 5). Ferocenske aminokiseline Fc-Ala (3) i N,N'- (ferocen-1,1'-diil)bisalanina [Fc-(Ala)₂] interkalirane su u važne prirodne oligopeptide [Leu⁵]-enkefalin i supstanciju P. Enkefalini su neuropeptidi koji djeluju poput morfina s izrazito visokim afinitetom za opioidne receptore, a nađeni su u ljudskom mozgu i CNS. Supstancija P uključena je u fiziološke procese poput kontrakcije mišićja, prijenosa boli i aktiviranja imunološkog sustava. Pripremljeni su njihovi bioorganometalni analozi, u kojima je fenilna jezgra u Phe-ostacima zamijenjena hidrofobnom cilindričnom ferocenskom strukturom (Cuingnet, 1980). Pokazano je da je biološka aktivnost analoga u usporedbi s nativnim molekulama smanjena.



Shema 3. Prikaz sinteze ferocenilhidantoina.



Shema 4. Prikaz sinteze ferocenskog oligopeptida.



Shema 5. Prikaz sinteze niza oligopeptida. (AK)_n označava derivatizirani aminokiselinski niz.

Konjugacijom ferocena s ugljikohidratima koji izgrađuju dendrimere omogućuje se mjerenje njihovih elektrokemijskih svojstava (difuzijski koeficijenti, redoks-potencijal, heterogeni prijenos elektrona) preko hidrofobne ferocenske skupine. Ti supramolekulski sustavi su mimetici u vodi topljivih proteina, unutar čijih polipeptidnih okosnica se nalaze redoks aktivne jedinice (Adam i Hall, 1979).

1.1.1. Antitumorska aktivnost ferocenskih derivata

Mnoga *in vitro* i *in vivo* istraživanja pokazala su da su feroceni vrlo aktivni u smanjenju bakterijskih i gljivičnih infekcija, malarije, HIV-a i tumora. (Ornelas, 2011)

Antitumorsku aktivnost ispitivali su najprije Brynes i suradnici 1970-ih (Brynes i sur., 1978). Ferocenski spojevi s amino- i amidoskupinama uvedeni su miševima intraperitonealno. Antitumorska aktivnost protiv limfocitne leukemije P-388 bila je dovoljno značajna da pokaže kako uklapanje ferocenske skupine u prikladan nosač može rezultirati povećanom antitumorskom aktivnošću. Od tada su sintetizirani različiti derivati čija je antitumorska aktivnost istraživana.

Feroceni i soli oksidiranih formi s različitim anionima ispitivani su na miševima koji su imali Ehrlich ascites tumor (EAT) i Rauscher leukemija virus (RLV) (Köpf-Meier i sur., 1984). Neutralni feroceni nisu pokazali antitumorsku aktivnost protiv EAT, dok je primjena fericenij-kloroferata, kao što je $[\text{Cp}_2\text{Fe}]^+[\text{FeCl}_4]^-$, rezultirala preživljavanjem do 83% miševa u odnosu na netretirane. Antitumorsku aktivnost protiv RLV pokazao je fericenij-trijodid. Istraživanje pokazuje da antitumorska aktivnost soli ferocenskih derivata ovisi o vrsti aniona i

vrsti tumora. Ubrzo nakon toga Neuse i Kanzawa pretpostavili su da se ferocenski spojevi u organizmu oksidiraju metaboličkim procesima i tako ostvaruju antiproliferativni učinak (Neuse i sur., 1990). Drugi autori predlažu generiranje radikala kroz Fentonov proces koji rezultira oštećenjem DNA i posljedično apoptozom stanice, kao mehanizam djelovanja ferocenijskih soli.

Feroceni konjugirani s biološki aktivnim molekulama kao antitumorski agenti

Ferocetilalkilazoli ispitivani su *in vivo* kao antitumorske supstance protiv čvrstih tumora (Snegur i sur., 2004). Jedan od spojeva pokazao je 100%-tnu inhibiciju rasta tumora i 45 %-tnu regresiju. Takav rezultat moguć je jer taj derivat ferocetilalkilazola posjeduje hidrofilnu triazolnu skupinu, koja omogućuje transport u vodenom mediju, i lipofilnu ferocensku, koja omogućuje membransku permeabilnost. Ferocenska skupina, nakon oksidacije, stvara ionske veze, a azolna vodikove veze s fosfatnim skupinama na DNA. Zatim, planarni heterociklički prsten i ferocenska skupinja mogu interkalirati između baza DNA. Kao posljednji razlog navode činjenicu da fleksibilni alkilni most dopušta različite formacije.

Ferocetilaklilnukleobaze protiv karcinoma 755

Pojedine grupe istraživača pokušale su kombinirati antitumorska svojstva nukleozida i nukleobaza, te svojstva ferocena povezujući ih kovalentnim vezama. Simenel i sur. pripremili su ferocetilne derivate timina, adenina, citozina i jodo-citozina (Simenel i sur., 2009). Antitumorska aktivnost 1-N-ferocetilmetil timina ispitivana je *in vivo* protiv nekih životinjskih tumorskih sustava kao što je karcinom 755 (Ca755), melanom B16, Lewis plućni karcinom (LLC). Pokazao je značajnu antitumorsku aktivnost protiv Ca755 sa 70%-tnom inhibicijom u usporedbi s kontrolom. Osim toga, pokazan je sinergistički efekt antitumorske aktivnosti protiv Ca755 kombinacijom 1-N-ferocetilmetil timina s dobro poznatim antitumorskim lijekom ciklofosfamidom.

Feroceni konjugirani s peptidima za rak pluća

Pripravljena je serija ferocenskih struktura s tri komponente: ferocenskom, konjugiranom poveznicom koja smanjuje oksidacijski potencijal ferocetilne skupine i peptidni derivat koji može interagirati s biomolekulama (Kenny i sur., 2009). Svi su

ispitivani *in vitro* protiv humanog plućnog karcinoma stanične linije H1299. Većina ih je pokazala veću aktivnost nego cisplatin.

Ferocenske structure usmjerene na DNA; kombinacije ferocena s DNA usmjerenim interkalatorima

Grupa znanstvenika povezala je ferocen s akridinom (DNA interkalator) i uspoređivala antitumorsku aktivnost s analognim ferocenskim derivatima bez akridina (Ong i sur., 1992). Dokazana je visoka toksična aktivnost protiv četiri stanične linije, dok je sam ferocenski derivat neaktivan. Ferocenski dio je citotoksičan, a skupina s DNA-vezujućom aktivnosti omogućuje jaku interakciju s DNA i povećava citotoksičnost.

Ferocifenski derivati selektivnih modulatora estrogenskih receptora

Promjenom fenilne skupine 4-OH-tamoksifena s ferocenom pripremljen je hidroksiferocifen (Jaouen i sur., 1996). Ferocen je aromatičan, pa su pretpostavili da vezanje na estrogenske receptore (ER) ne bi trebalo biti oslabljeno. Željelo se zadržati antiestrogenu aktivnost tamoksifena i ciljati istovremeno ferocenski dio receptora i DNA, kako bi dobili nove terapijske mogućnosti. Ispitivana je antitumorska aktivnost hidroksiferocifena na MCF-7 stanicama, koje su stanice raka dojke ovisne o hormonu, te imaju veliku koncentraciju ER- α , i na MDA-MB-231 stanicama raka dojke neovisnima o hormonu jer su lišene ER- α . Na MCF-7 stanicama učinak hidroksiferocifena je usporediv onom hidroksitamoksifena. Dok je hidroksitamoksifen bio potpuno neučinkovit na stanicama neovisnima o hormonu, hidroksiferocifen je pokazao jaki antiproliferativni učinak s jako niskom IC50 vrijednosti. Dakle, ima dvije različite aktivnosti: antiestrogensku i *in situ* aktivaciju ferocenilne funkcije.

Ferocenske molekule s antitumorskom aktivnosti vezane za sustav prijenosa lijekova

Uvođenje kompleksa s ciklodekstrinom zanimljivo je za farmaceutsku primjenu zbog njihove visoke stabilnosti i topljivosti u vodi. Druge potencijalne prednosti uporabe ciklodekstrina (CD) kao sustava prijenosa lijekova u kemoterapiji uključuju poboljšanu aktivnost i smanjenje toksičnih nuspojava (Utsuki i sur., 1996). Poznato je da ciklodekstrini formiraju stabilne inkluzijske komplekse s velikim brojem ferocenskih derivata. Dakle, ciklodekstrini imaju potencijal služiti kao nosači citotoksičnih ferocenskih spojeva. Istraživana je ugradnja ferocifena u β -CD, te je pronađeno da interakcija s β -CD značajno povećava topljivost ferocifena u vodi, dok je njihova citotoksičnost ostala ista (Jaouen i sur.,

2008a). Provedeno je slično istraživanje i pokazano je kako se ponašaju derivati ciklodekstrina (heptakis-2,3,6-tri-O-metil- β -CD tj. TRIMEB I 2-hidroksipropil- β -CD tj. HP β CD) kao domaćini ferocenskim strukturama. Zaključeno je da značajno povećavaju citotoksičnu aktivnost.

Lipidne nanokapsule s dihidroksiferocifenom

Aktivni ferocetil-difenol-derivat tamoksifena (shema 7) inkapsuliran je u lipidne nanokapsule veličine oko 50 nm (Jaouen i sur., 2008b). Ispitan je protiv 9L-glioma stanica i zaključeno je da je očuvana citostatička aktivnost. Zanimljivo je da je pokazao manju aktivnost protiv zdravih stanica, dakle selektivniji je za tumorske stanice. Također, *in vivo* je ispitan na štakorima, a rezultat je bio smanjena tumorska masa i volumen glioma. Time je prvi put pokazana *in vivo* efikasnost hidroskiferocifena. Ovaj rad je proširen *in vivo* ispitivanjem učinka lipidnih nanokapsula ispunjenih hidroskiferocifenom i hidroskiferocifenofanom, u kombinaciji s vanjskom radioterapijom kod 9L-glioma modela (Jaouen i sur., 2010). Rezultat je značajno produženje preživljavanja životinja tretiranih spojem na shemi 7 njime ispunjenim lipidnim nanokapsulama u kombinaciji s vanjskom radioterapijom u odnosu na primjenu radioterapije i lipidnih nanokapsula. Ovakav sinergistički učinak pripisuje se pojačanim oksidativnim mehanizmima.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Važno svojstvo ferocenskih derivata je njihov elektrokemijski potencijal, koji se pokazao kao poseban faktor u njihovoj biološkoj/farmakološkoj aktivnosti (Tucker i sur., 2017). Metode kojima bi se mogao točno predvidjeti elektrokemijski potencijal ferocenskih derivata mogle bi se koristiti za usmjereni dizajn novih spojeva sa željenim svojstvima. Pri tome je važno definirati prikladnu metodu koja daje pouzdane i točne rezultate, te nisu zahtjevne u korištenju računalnih resursa. DFT metode, koje se ubrzano razvijaju i koje postoje u različitim oblicima/definicijama imaju različitu točnost i preciznost prilikom izračuna geometrijskih, energijskih i solvacijskih parametara ferocenskih derivata, te tako imaju različitu preciznost i točnost u reproduciranju eksperimentalnih vrijednosti.

U ovom radu, detaljno ćemo proučiti različite DFT (engl. Density Functional Theory) funkcionalne, te pokušati na skupini ferocenskih derivata, s poznatim vrijednostima elektrokemijskih potencijala, odabrati funkcional s odgovarajućom točnošću i preciznošću u predviđanju elektrokemijskih potencijala.

3. METODE

3.1. Teorija funkcionala gustoće

Svi računi izvedeni su pomoću Gaussian, programskog paketa za proračun molekulskih svojstava. Računske metode implementirane u Gaussianu dijelimo u molekulsko-mehaničke, semiempirijske, *ab initio*, metode teorije funkcionala gustoće, te hibridne metode. Semiempirijskim i *ab initio* metodama rješava se Schrödingerova jednažba za elektronsku valnu funkciju, u okviru Born-Oppenheimerove aproksimacije. DFT metode su usporedive s *ab initio* metodama po svojoj preciznosti i točnosti, a temelje se na teoriji funkcionala gustoće. One koriste za izračun energije elektronsku gustoću, a ne valnu funkciju kao Hartree-Fock (HF) i *ab initio* metode. Metodologija je, ipak, slična HF metodi po svom iterativnom postupku.

U DFT, energiju sustava predstavlja zbroj šest komponenti prema jednažbi:

$$E_{\text{DFT}} = E_{\text{NN}} + E_{\text{T}} + E_{\text{v}} + E_{\text{coul}} + E_{\text{exch}} + E_{\text{corr}} .$$

pri čemu je E_{NN} , odbojna energija jezgri, E_{v} privlačna energija između jezgre i elektrona, a E_{coul} Coulombova energija odbijanja elektrona. Ti izrazi su jednako definirani kao i u Hartree-Fock teoriji. Kinetička energija elektrona (E_{T}), kao i energije izmjene elektrona (E_{exch}), razlikuju se od onih u HF teoriji. Posljednji član, E_{corr} opisuje korelaciju i efekt izmjene elektrona različitog spina i nije dio HF teorije. Zbog toga se energije izmjene izračunate HF teorijom ne mogu koristiti u DFT-u. Postoje različiti načini na koje se mogu izračunati energije izmjene i korelacije u DFT metodama. Ti načini razlikuju se po tome što koriste samo elektronsku gustoću ili uz nju koriste i gradijent elektronske gustoće. Osim takvih „čistih“ DFT metoda, postoji grupa funkcionala u kojoj se koristi mješavina DFT i HF energije za procjenu energije izmjene elektrona (www.cup.uni-muenchen.de, Density functional theory).

3.2. Bazni skupovi

Bazni skupovi određuju konstante u definiranju baznih funkcija, koje matematički predstavljaju molekulske orbitale u molekuli te opisuju valne funkcije. Svaka valna funkcija je opisana konačnim brojem baznih funkcija. Odabirom baznog skupa s većim brojem baznih funkcija koje opisuju valnu funkciju, bit će točniji opis molekulskih orbitala u kojima je smješten elektron, ali time raste složenost i zahtjevnost računa. Većim baznim skupovima se proširuje prostor dostupan za lociranje elektrona. Promjena baznog skupa mijenja i energiju i geometriju kemijskog sustava kojeg promatramo. Najprije se provode računi s minimalnim baznim skupom, te se ponavljaju računi s većim baznim skupovima. Usporedbom rezultata utvrđujemo efekt baznog skupa. Taj postupak se može provoditi sa sve većim baznim skupovima, te se ekstrapolacijom dobivaju podaci kao da se valna funkcija opisuje s neograničenim brojem baznih funkcija, te se time približava realnom sustavu.

Kao osnovne funkcije za opis atomskih orbitala koriste se Slaterove orbitale ili Gaussove orbitale, tj. linearne kombinacije većeg broja primitivnih gaussijana (pojedina Gaussova orbitala). One daju složene osnovne funkcije i kontrakcije gaussijana. Uz navedene funkcije prisutne su i polarizacijske i difuzne funkcije. Bazni skupovi se dijele na broj primitivnih gaussijana za opis unutarnjih orbitala, broj i kombinaciju primitivnih gaussijana koji čine složenu osnovnu funkciju te prisutnost difuzijskih i/ili polarizacijskih funkcija. Često je korištena skupina Popleovih baznih funkcija, s notacijom 6-31G i dodatnim difuzijskim i/ili polarizacijskim funkcijama (Šakić, 2015).

3.3. Geometrijska optimizacija

Kako bi bili sigurni da molekula zauzima onu konformaciju, tj. da je onog izomernog oblika koji je najstabilniji, potrebno je našu predviđenu strukturu optimizirati do oblika s najnižom energijom. Geometrijska optimizacija je iteracijski proces izračunavanja strukturnih parametara molekulskog sustava u određenom koordinatnom sustavu koji opisuje položaj jezgara (npr. kartezijski koordinatni sustav). Pri malim strukturnim promjenama dolazi do promjene energije molekule, a odnos tih dviju promjena prikazan je plohom potencijalne energije. Na takvoj plohi možemo naći više minimuma i maksimuma. Točke minimuma (potencijalne jame) odgovaraju različitim konformacijama ili strukturnim izomerima najniže energije. Postoje lokalni i globalni minimumi. Lokalni minimum je točka najniže energije za ograničeni dio plohe potencijalne površine. Globalni minimum je točka najniže energije na cijeloj plohi. Vrhovi i brazde su maksimumi na plohi potencijalne površine. Globalni maksimum je najviša energetska točka na plohi gledano duž brazde i okomito na nju. Točka koja je maksimum gledano iz jednog smjera, a minimum gledano iz drugog, naziva se brazda. To je prijelazno stanje koje povezuje dva susjedna minimuma.

Takve potencijalne jame i vrhovi se nazivaju stacionarne točke. Pri svakoj iteraciji se računa energija i gradijent, pozitivna vrijednost gradijenta označava porast energije sustava, dok negativna označava smanjenje energije. Ako prikažemo odnos prve derivacije energije i promjene strukture u određenim smjerovima, u minimumima će prva derivacija energije s obzirom na kartezijske koordinate sustava imati iznos nula, a u različitim smjerovima će energija rasti različitom brzinom. Isto tako, za točke maksimuma ili brazdi, gradijent energije će iznositi nula, ali će energija pomakom u različitim smjerovima padati.

Geometrijska optimizacija započinje početnim razmještanjem atoma u molekuli i molekule u koordinatnom sustavu. Izračunava se energija i gradijent energije u toj točki, a onda se, s obzirom na promjenu sile i energije u različitim smjerovima, odredi promjena geometrije za sljedeći korak optimizacije.

Nakon svake iteracije sustav prikazuje stanje optimizacijskog računa. Kako ne bi došlo do pogreške pri određivanju stacionarne točke, tj. da se odredi tamo gdje su sile vrlo blizu nulte vrijednosti, zadani su kriteriji konvergencije, koje sustav mora zadovoljiti da bi bili sigurni da ne postoji točka još niže energije.

Ti kriteriji uključuju informaciju o preostaloj maksimalnoj sili na određeni atom u molekulskom sustavu, prosječnu silu na sve atome, maksimalnu strukturnu promjenu

određene koordinate i prosječnu promjenu svih strukturnih parametara u posljednje dvije iteracije.

3.4. Frekvencijski račun

Frekvencijski račun se može koristiti za: karakterizaciju stacionarnih točaka, izračun konstanti sila, izračun frekvencijskog gibanja atoma unutar molekula, izračun termodinamskih podataka, predviđanje IR i Raman spektara molekula.

Pri karakterizaciji stacionarnih točaka, frekvencijski račun izračunava vibracije atoma unutar molekula. Izvodi se računanjem druge derivacije energije u odnosu na koordinate atoma. Njime dobivamo informaciju odgovara li stacionarna točka minimumu na PES ili prijelaznom stanju, dakle određuje se priroda stacionarne točke. Postoji li jedna vibracija s negativnim predznakom, stacionarna točka odgovara prijelaznom stanju. Jedna negativna vibracija (imaginarna frekvencija) znači da smo dobili minimum u svim smjerovima, osim u smjeru reakcijske koordinate. Takva prijelazna struktura može povezivati reaktante i produkte, ali i reaktante i (među)produkte.

Izračun geometrijske optimizacije daje nam vrijednost ukupne elektronske energije za minimum na PES. Takva energija odgovarala bi stanju molekule u mirovanju. Kako molekula nikada nije u stanju mirovanja, moramo takvoj energiji pribrojiti tzv. korekciju nulte točke, tj. energiju koja odgovara najnižem vibracijskom stanju molekule. Zbroj tih dviju energija zovemo energija nulte točke. Tokom frekvencijskog računa izračunavaju se i drugi termokemijski parametri, te se dobiva entalpija, entropija i Gibbsova standardna energija.

3.5. Solvacijski efekti

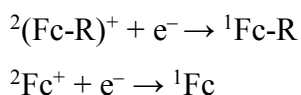
Geometrijska optimizacija i frekvencijski račun najčešće se provode u plinskoj fazi. Kako su eksperimentalne vrijednosti dobivene otapanjem molekula u određenom otapalu, potrebno je u obzir uzeti solvacijske efekte. Dakle, treba izračunati interakciju otapala i otopljene tvari. Otapalo utječe na energiju i strukturu, pa je potrebno pažljivo odabrati solvacijski model i način izračuna solvatacije. Solvatacija se može izračunati na tri načina: eksplicitnim molekulama otapala koje okružuju molekulu tvoreći (prvu) solvacijsku ljusku, implicitnim utjecajem otapala, koje svojim dielektričkim svojstvom utječe na geometriju i energiju molekule, te kombiniranim pristupom u kojem se za opis solvatacije istovremeno koriste eksplicitne molekule otapala i implicitni utjecaj otapala (tzv. supramolekulski pristup).

Implicitna solvatacija opisuje nastanak solvatacijske šupljine i utjecaj okolnog polariziranog medija na promatrani kemijski sustav u šupljini. Postoje različite verzije implicitne solvatacije, među kojima su korišteniji PCM, CPCM i SMD modeli. Implicitna solvatacija se može koristiti pri geometrijskoj optimizaciji ili pri izračunu Gibbsove slobodne energije solvatacije (solvatacijski efekt na geometriji dobivenoj računima u plinskoj fazi). Interakcija solvatacijske šupljine i kemijskog sustava nam daje Gibbsovu slobodnu energiju solvatacije sustava u otapalu, a ta ista interakcija mijenja gradijent energije koji je potreban u geometrijskoj optimizaciji. Najčešće se geometrijska optimizacija u implicitnom otapalu provodi zbog usporedbe struktura dobivenih geometrijskom optimizacijom u vakuumu i otapalu. Ako se strukture ne razlikuju značajno, možemo izračunati Gibbsovu slobodnu energiju solvatacije na strukturi dobivenoj geometrijskom optimizacijom bez implicitnog otapala. Osnovni parametri koji su potrebni za (C)PCM račune su: modelno otapalo s odgovarajućom dielektiričnom konstantom (ϵ), elektrostatički korekcijski faktor (α), te parametri radijusa pojedinog atoma. Radijusi atoma u solvatacijskim računima empirijske su prirode te su provjereni na velikom nizu molekula i korištenjem teorijskih računa različite složenosti.

SMD solvatacijski model je visoko parametizirani model koji zahtijeva jedino unos podataka o modelnom otapalu (Šakić, 2015).

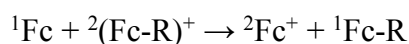
3.6. Izodezmičke reakcije i termodinamički ciklus

Za izračun redoks potencijala ferocenskih derivata upotrijebljene su izodezmičke reakcije. To su one reakcije u kojima se ne mijenja vrsta veze koja nastaje (u produktu) i veze koja se kida (u reaktantu). Pri tome su redoks potencijali ferocenskih derivata izraženi u usporedbi s redoks potencijalom referentnog ferocenskog redoks para prema jednadžbama:

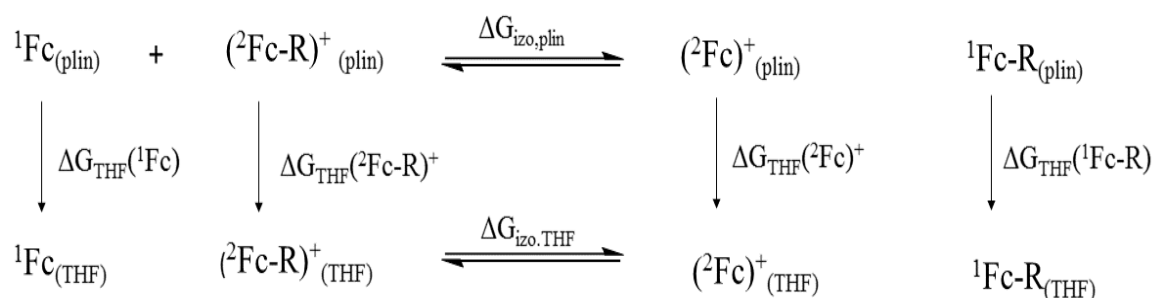


${}^1\text{Fc}$ predstavlja singletno stanje ferocena (formalni naboj središnjeg atoma je Fe^{2+}) u zasjenjenoj konformaciji, a ${}^2\text{Fc}^+$ fericenij dublet (formalni naboj središnjeg atoma je Fe^{3+}), također u zasjenjenoj konformaciji. ${}^2(\text{Fc-R})^+$ i ${}^1\text{Fc-R}$ predstavljaju oksidiranu i reduciranu formu ferocenskih derivata.

Prednost korištenja izodezmičkih reakcija je u poništenju sustavnih grešaka. Kombinacijom gornjih jednadžbi, dobivamo sumarnu redoks reakciju koja odgovara prijenosu naboja izodezmičkom reakcijom:



Za termodinamičku reakciju između Fc-R i referentne molekule (Fc) standardni potencijal je dobiven iz termodinamičkog ciklusa (Shema 8.) i jednadžbi:



Shema 8. Termodinamički ciklus. THF predstavlja tetrahidrofuran kao otapalo. ΔG_{izo} predstavlja Gibbsovu slobodnu energiju izodezmičke reakcije. Specije i energije za reakcije u plinskoj fazi označene su s (plin).

$$\Delta G_{\text{izo,THF}} = \Delta G_{\text{izo,plin}} + \Delta G_{\text{THF}}({}^2\text{Fc}^+) + \Delta G_{\text{THF}}({}^1\text{Fc-R}) - \Delta G_{\text{THF}}({}^1\text{Fc}) - \Delta G_{\text{THF}}({}^2\text{Fc-R}^+)$$

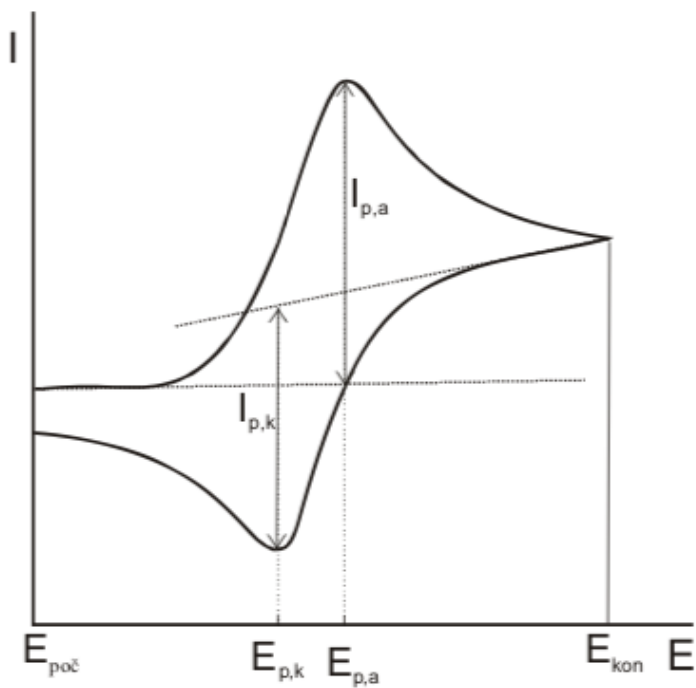
$$E^\circ(^2\text{Fc-R}^+ / ^1\text{Fc-R}) = \Delta G_{\text{TR,THF}} / nF$$

Gdje je $E^\circ (^2\text{Fc-R}^+ / ^1\text{Fc-R})$ standardni redukcijski potencijal za ferocenski derivat, F je Faradayeva konstanta (96 485 C/mol), dok je n broj izmijenjenih elektrona.

Prednost ovog pristupa je što potencijal standardne vodikove elektrode nije potreban, čime se eliminira mogućnost pogreške.

3.7. Ciklička voltometrija

Voltometrija (voltamperometrija) je skup elektroanalitičkih postupaka koji služe za kvalitativnu i kvantitativnu analizu. Postupak se izvodi u elektrokemijskoj ćeliji. Signal pobude je električni napon, koji se nameće između radne i referentne elektrode, a signal odziva električna struja, koja se mjeri između radne elektrode i protuelektrode. Signal pobude je funkcija vremena. Može biti linearna, stupnjevita, kvadratnovalna ili pulsna, ili se može koristiti izmjenični signal (AC-voltometrija). Potencijal se može mjeriti u jednom smjeru ili ciklički. Radna elektroda može biti stacionarna (viseća živina elektroda, staklasti ugljik, amalgamske ili metalne elektrode) ili nestacionarna (kapajuća živina elektroda). Grafički prikaz odziva cikličke voltometrija nazivamo voltamogram. Na slici 2. prikazan je ciklički voltamogram s označenim osima, gdje $E_{\text{poč}}$ označava početni potencijal radne elektrode, a E_{kon} potencijal kod kojeg napon signala pobude mijenja smjer. Signal odziva ovog voltamograma pokazuje katodni i anodni val. $E_{\text{p,k}}$ i $E_{\text{p,a}}$ su potencijali vrhova tih valova, kod kojih su jakosti katodne i anodne struje maksimalne. $I_{\text{p,k}}$ predstavlja jakost struje vrha katodnog vala, a $I_{\text{p,a}}$ jakost struje vrha anodnog vala. Omjer visina i razlika potencijala vrhova katodnog i anodnog vala su eksperimentalne veličine koje karakteriziraju ciklički voltamogram. Osim u elektroanalitičke svrhe, voltometrijske tehnike rabe se u istraživanju mehanizama elektrokemijskih reakcija u otopini ili u čvrstoj fazi (u tankim ili debelim slojevima na elektrodama, u mikrokristalima i kompozitnim elektrodama izgrađenima od vodljiva materijala s primjesom redoks-aktivne čvrste tvari) (Piljac, 1995). Tako se i feroceni koriste kao standard u istraživanjima elektrokemijskog potencijala u nevodenim medijima (Gagne i sur., 1980).



Slika 2. Primjer cikličkog voltamograma, s označenim osima, te s katodnim i anodnim potencijalima.

4. HIPOTEZA

DFT funkcionali se međusobno razlikuju i po stupnju uključenosti Hartree-Fock (HF) izmjene. Hipoteza u ovom diplomskom radu jest da udio HF izmjene utječe na preciznost i točnost izračuna elektrokemijskog potencijala nekih ferocenskih derivata. Utjecaj HF izmjene u podgrupi Becke DFT funkcionala s Lee-Young-Par korekcijom ćemo ispitati u funkcionalima s 0% (B-LYP), 25% (B3-LYP) i 50% (BHandH-LYP) HF izmjene na skupini ferocenskih derivata s poznatim elektrokemijskim potencijalima. Isto će se ponoviti i s funkcionalima Minnesota grupe koji imaju isto različite udjele HF izmjene; M06-L s 0%, M06 s 26% i M06-2X s 52% udjela HF izmjene u izračunu korelacijskog člana energije. Prikazani rezultati odgovorit će na pitanje koji model je najprikladniji za korištenje za izračun elektrokemijskih potencijala derivata ferocena.

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Eksperimentalni elektrokemijski podaci

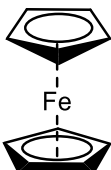
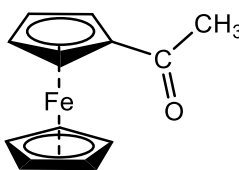
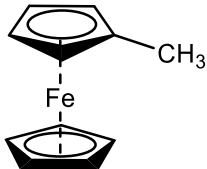
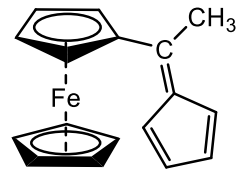
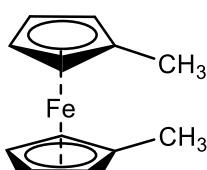
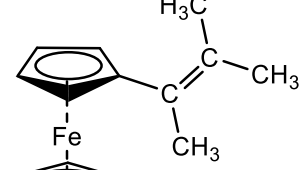
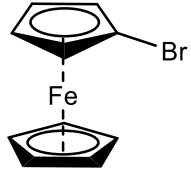
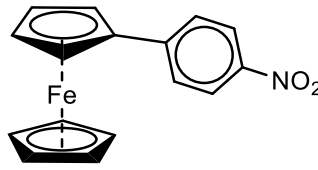
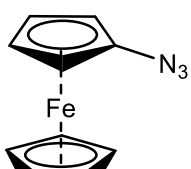
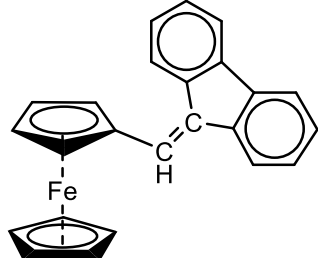
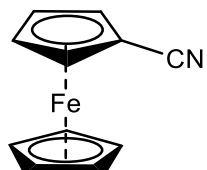
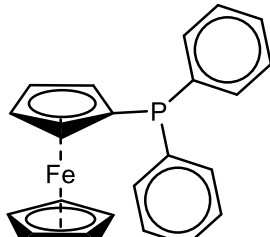
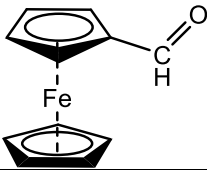
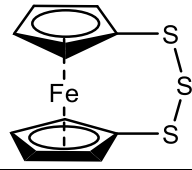
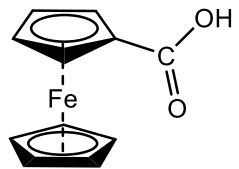
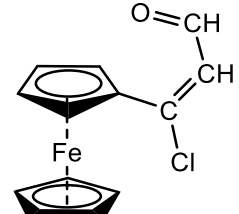
Eksperimentalni podaci o redoks svojstvima ferocenskih derivata su dobiveni korištenjem cikličke voltametrije, na Pt-elektrodi u 0.2 M $[N^nBu_4][BF_4]$ -tetrahidrofuranu (Silva i sur., 1991). Mjerenja su izvedena na EG&G PAR 173 potencijostatu-galvanostatu. Pokazuju jednoelektronsku reverzibilnu oksidaciju na atomu Fe(II). Za komplekse s elektroaktivnim supstituentom, opažen je drugi, obično ireverzibilni anodni ili katodni val, ali ta pojava nije dalje istraživana. Vrijednosti oksidacijskog potencijala, dobivenih iz uzlazne putanje cikličkog voltamograma, izražene su u odnosu na one referentnog ferocena. One odgovaraju elektrokemijskoj konstanti supstituenta $\Delta E_{(FcR)}$, koja je definirana jednačbom:

$$\Delta E_{(FcR)} = E_{1/2}^{ox}[Fc-R] - E_{1/2}^{ox}[Fc]$$

Potencijal ferocenskih derivata u odnosu na saturiranu kalomel elektrodu ili u odnosu na standardnu vodikovu elektrodu, se može preračunati, koristeći poznatu vrijednost redukcijskog potencijala referentnog ferocenskog para u zadanom otapalu zbrojenu s $\Delta E_{(FcR)}$. Tako vrijednost referentnog ferocenskog polu-članka u THF-u u odnosu na zasićenu kalomel elektrodu iznosi 0,54 V (Silva i sur., 1991).

Za promatrani niz ferocenskih derivata (vidi tablicu 1.), dobiveni su rezultati prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Eksperimentalne vrijednosti potencijala ferocenskih derivata

Fc		Ferocen (0,0 mV)	8		1-acetil-ferocen (260,0 mV)
1		1-metil-ferocen (-50,0 mV)	9		1-ciklopentadienil-1-ferocenil etan (95,0 mV)
2		1,1'-dimetil-ferocen (-115,0 mV)	10		1-ferocenil-1-metil-2-metilprop-1-en (-5,0 mV)
3		1-bromo-ferocen (150,0 mV)	11		1-(4-nitrofenil)-ferocen (105,0 mV)
4		1-azido-ferocen (125,0 mV)	12		9-(ferocenil etiliden)-fluoren (75,0 mV)
5		1-cijano-ferocen (350 mV) ^a	13		Ferocenil difenilfosfin (60,0 mV)
6		1-formil-ferocen (270,0 mV)	14		1,3-ferocenil trisulfid (350,0 mV)
7		1-karboksi-ferocen (310,0 mV)	15		3-ferocenil-3-klor-prop-2-en-1-on (225,0 mV)

a) Određen u acetonitrilu kao otapalu.

5.2. Utjecaj količine Hartree-Fock izmjene na izračun elektrokemijskih parametara

Hartree-Fock metoda loše opisuje organometalne sustave. (Ziegler, 1991). U mnogim DFT funkcionalima, nalazi se određeni udio HF izmjene, pri izračunu korelacijske energije. Sustavnim ispitivanjem funkcionala s različitim udjelom HF izmjene, može se procijeniti koliko su dobro opisane energije ferocenskih sustava. Usporedbom izračunatih vrijednosti redukcijskih potencijala s eksperimentalnim vrijednostima, može se odabrati metoda koja je prikladna za opis ferocenskih organometalnih derivata.

5.2.1. Becke funkcionali

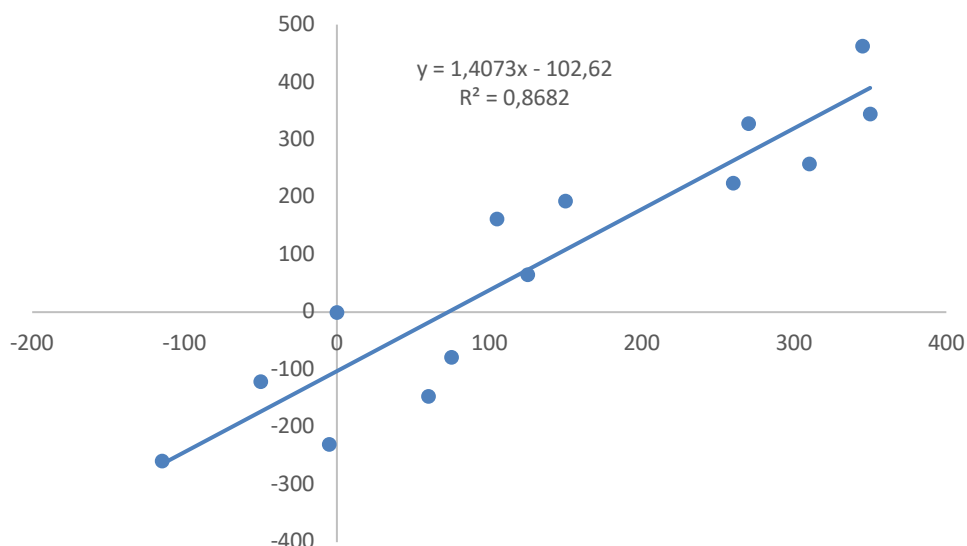
U popularne DFT funkcionalne, ubraja se često korišteni B3-LYP funkcional. Zbog njegove raširenosti u raznim kemijskim sustavima, primjena funkcionala iz cijele porodice je ispitana. U ovoj porodici se nalaze „čisti“ DFT funkcionali, koji nemaju HF izmjenu, primjerice BP86 i B-LYP. Uvođenjem 25% HF energije u izračun korelacijskog faktora, bolje opisuju neke organske reakcije, te je tako nastao B3-LYP funkcional. Za neke sustave, empirijski se pokazala potreba za još većim udjelom HF izmjene, te je tako nastao B-HandH-LYP funkcional, čije ime implicira da je 50% HF energije i 50% DFT energije korišteno u procjeni korelacijskih faktora. U tablici 2 prikazane su eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala odabrane skupine ferocenskih derivata, zajedno s vrijednostima izračunatih na različitim Becke funkcionalima.

Tablica 2. Eksperimentalne i izračunate vrijednosti potencijala ferocenskih derivata na različitim Becke funkcionalima

Struktura	Eksperimentalni redoks potencijal (mV)	BP86	B-LYP	B3-LYP	B-HandH-LYP
Fc	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-50,0 ^a	-119,9	-104,7	-79,2	-82,4
2	-115,0 ^b	-258,6	-160,2	-145,4	-148,2
3	150,0 ^b	193,5	182,2	199,8	177,3
4	125,0 ^b	65,6	182,5	-841,1	-1137,8
5	345,0 ^c	463,5	371,4	/ ^d	358,3
6	270,0 ^b	328,7	282,3	230,2	227,4
7	310,0 ^b	257,7	217,0	211,2	214,8
8	260,0 ^b	224,8	206,0	162,2	168,2
9	95,0 ^b	/ ^d	/ ^d	51,7	43,7
10	-5,0 ^b	-229,2	-143,3	-117,9	-106,4
11	105,0 ^b	162,4	/ ^c	97,3	88,1
12	75,0 ^b	-77,9	-54,8	18,7	-24,5
13	60,0 ^b	-146,6	19,0	-957,5	-1116,9
14	350,0 ^b	-77,9	413,5	-498,8	-924,0
15	225,0 ^b	/ ^d	/ ^d	/ ^d	/ ^d

a) Reference (Silva i sur, 1991); b) preuzeto iz reference (Silva i sur, 1994) c) Potencijal određen u acetonitrilu kao otapalu. d) Izračun oksidrane forme nije bio uspješan

BP86 funkcional sadrži Becke 1988 funkcional izmjene i Perdew 86 funkcional korelacije. Korišten je u DFT studiji ferocenskih derivata (Lapić i sur., 2010).

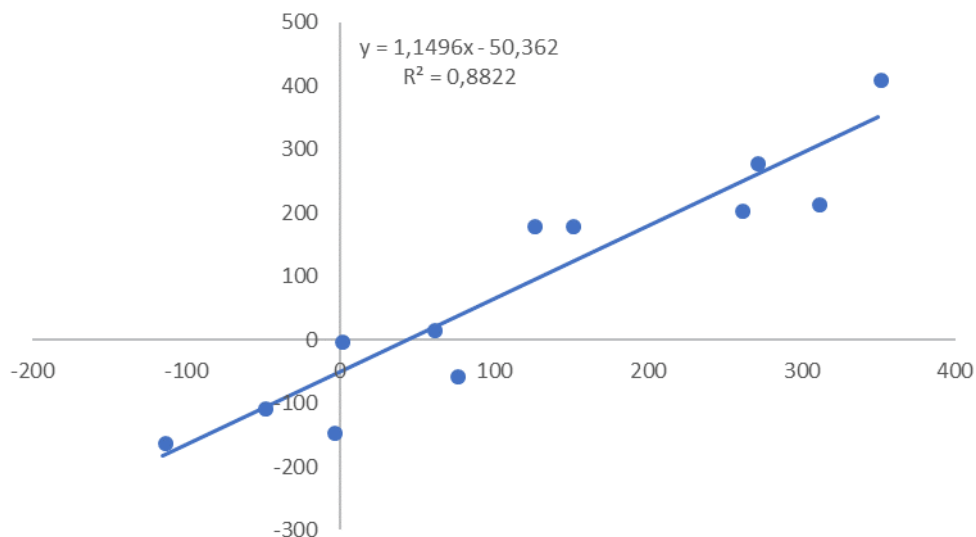


Slika 3. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (BP86 teorijska razina) vrijednosti na odabranim ferocenskim derivatima

Na slici 1, koja prikazuje eksperimentalne i teorijske vrijednosti redoks potencijala ferocenskih derivata na BP86 teorijskoj razini, primjećuje se linearna ovisnost promatranih skupina vrijednosti. Ovisnost teorijskih vrijednosti o eksperimentalnima, izražena je jednadžbom pravca $y=1,4073x-102,62$ uz pripadajući koeficijent korelacije $R^2 = 0,8682$. Iz tih podataka je vidljivo da teorijski dobivene vrijednosti treba skalirati, povećati za 41%, te zatim umanjiti za -103 mV, koliko iznosi odsječak na pravcu. Rasap točaka oko pravca pokazuje koliko je korištenje jednadžbe pravca točno u odnosu na stvarne rezultate, tj. kolika su pojedina odstupanja od eksperimentalnih rezultata. Apsolutna odstupanja od pravca kreću se od najmanjeg odstupanja, u iznosu od 3,3 mV, do najvećeg koje iznosi 149,5 mV, dok je prosječno odstupanje 64 mV.

Pri tome najveće odstupanje pripada spoju **8** (1-acetil ferocen), a najmanje za spoj **3** (bromoferocen).

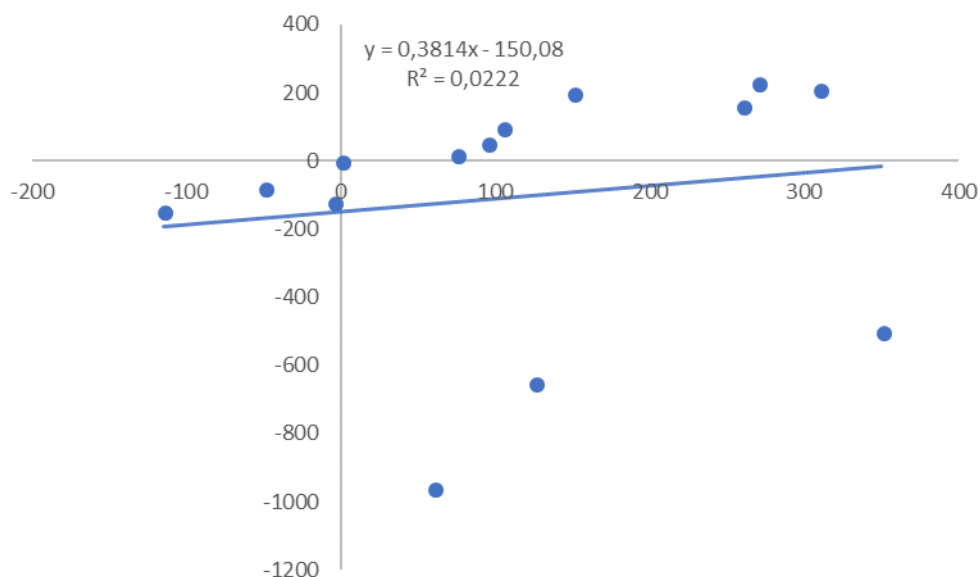
U istoj skupini funkcionala kao BP86 je i B-LYP funkcional, koji za izračun korelacijske energije koristi jednačbe koje su uveli Lee, Yang i Parr. Tu istu korelaciju koriste i drugi funkcionali u Becke grupi, poput B3-LYP i B-HandH. (Šakić, 2015.)



Slika 4. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (B-LYP teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata

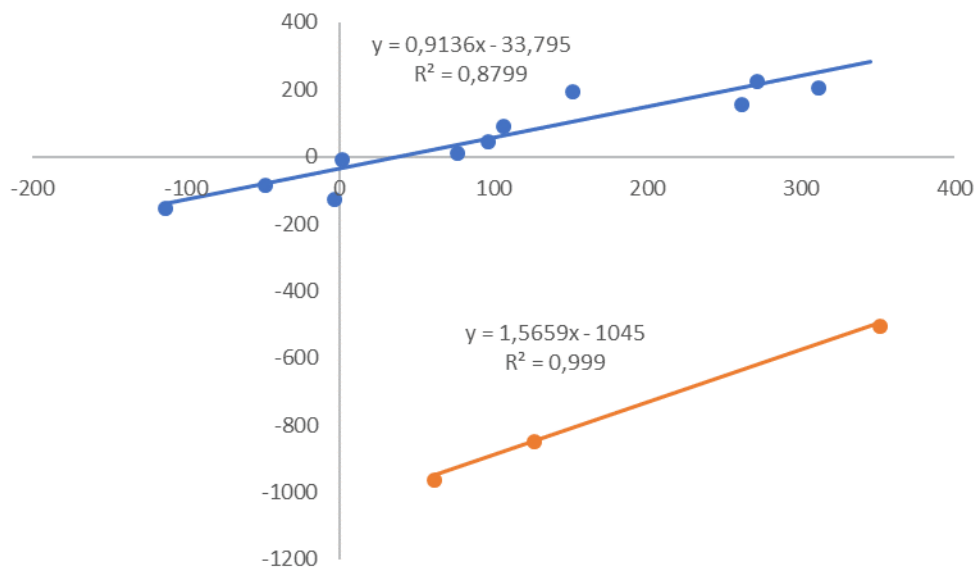
U odnosu na prethodni funkcional (BP-86), bolje je slaganje teorijskih i eksperimentalnih podataka, pri čemu se koeficijent korelacije promijenio i iznosi 0,8822. I ovdje su nužne korekcije teorijski dobivenih podataka kako bi odgovarale eksperimentalnim podacima, ali se iz nagiba pravca vidi da je sada faktor korekcije 1,15. Time se vidi bolje slaganje izračunatih vrijednosti s eksperimentalnim vrijednostima, jer je potreban manji skalirajući faktor (15%). Najmanje apsolutno odstupanje odnosi se na spoj **7** (1-karboksiferocen), a iznosi 1,0 mV. Apsolutno odstupanje od 70,0 mV pokazuje spoj **2** (1,1'-dimetil-ferocen) i to je najveće odstupanje od pravca. Prosječno odstupanje iznosi 30,7 mV.

B3-LYP funkcional za izračun energije izmjene koristi i 25% udjela Hartree-Fock energije. Ovaj vrlo rašireni funkcional nedavno se koristio za izračun redukcijskih potencijala ferocenskih konjugata s nukleobazama (Havaić i sur., 2017)



Slika 5. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (B3-LYP teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata

Kod prvog funkcionala s uključenom Hartree Fock izmjenom koeficijent korelacije značajno se smanjio i iznosi samo 0,0222. Prosječno apsolutno odstupanje svih točaka od pravca iznosi 227,6 mV. Pri tome, najmanje odstupanje pokazuje spoj **2** (1,1'-dimetilferocen) i iznosi 78,9 mV, najveće odstupanje od pravca pokazuje spoj **14** (1,3-ferocenil-trisulfid), a iznosi 366,6 mV. Faktor korelacije i apsolutne vrijednosti maksimalnog, minimalnog i prosječnog odstupanja od pravca pokazuju koliko je lošije slaganje izračunom dobivenih podataka i eksperimentalnih podataka, u odnosu na slaganje istih na prethodno opisanim teorijskim razinama. Na B3-LYP teorijskoj razini primjećuje se prvi put značajno odstupanje triju spojeva od ostalih. Graf na donjoj slici (vidi slika 6.) pokazuje kakva bi bila korelacija eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti kada se ta tri spoja izuzmu iz korelacije.

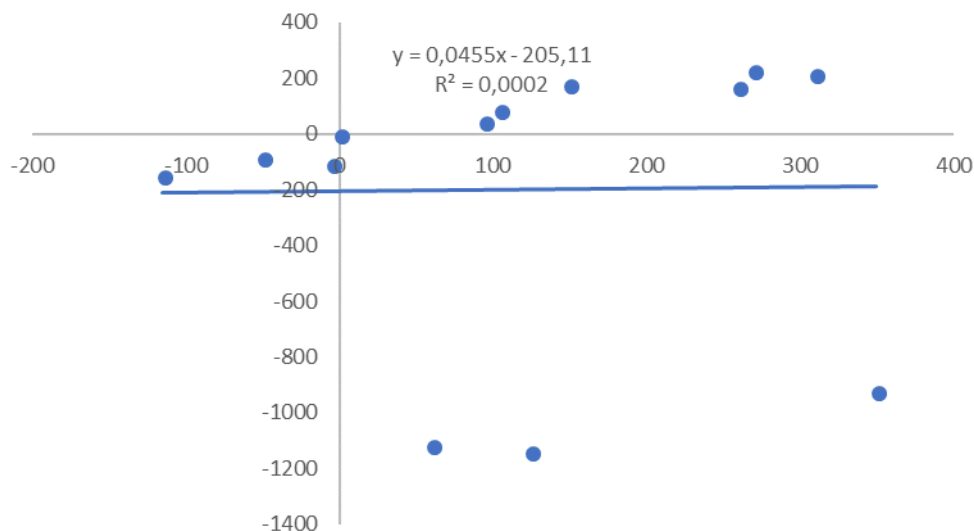


Slika 6. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (B3-LYP teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata, podijeljene na dvije grupe.

Kad se ta tri spoja, kod kojih se događa inverzija ferocenskih orbitala (vidi kasnije u tekstu), isključe iz korelacije dobije se linearna ovisnost s faktorom korelacije od 0,88 (gornji pravac na slici 6), uz točniju reprodukciju eksperimentalnih podataka, te minimalno odstupanje. Metoda sustavno podcjenjuje eksperimentalne vrijednosti elektrokemijskog potencijala za odabrani skup ferocenskih derivata, što je vidljivo iz jednadžbe korelacije, kada se izrazi za zavisnu varijablu ($x = 1,095y + 37,0$). Najmanje odstupanje pojedinih točaka od pravca pokazuje spoj **2** (1,1'-dimetil-ferocen), a ono iznosi 20,0 mV. Najveće odstupanje iznosi 71,0 mV i pripada spoju **7** (1-karboksi-ferocen). Prosječno odstupanje svih točaka od pravca iznosi 46,9 mV.

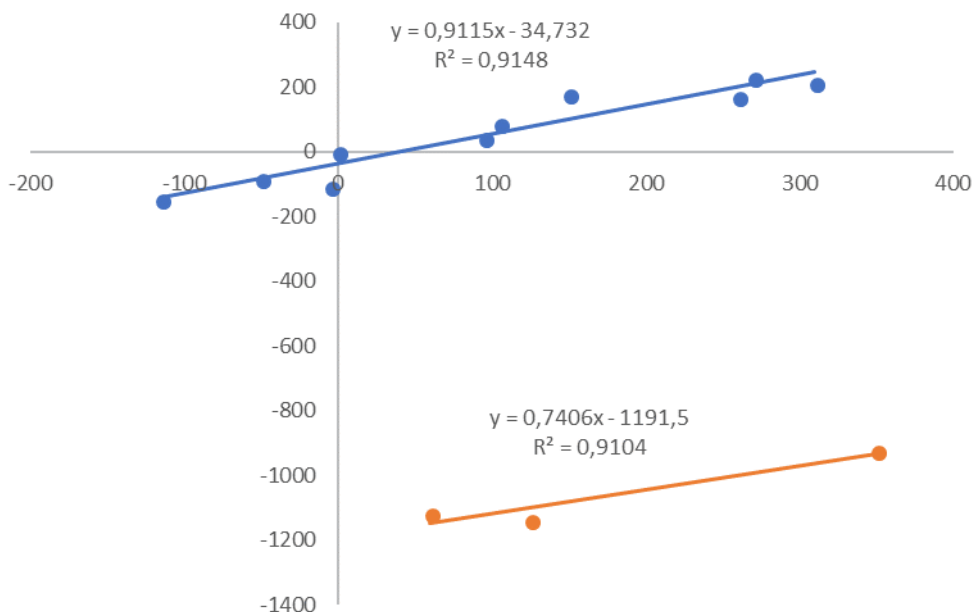
Uočavamo da te tri točke, koje značajno odstupaju od ostalih, također pokazuju linearnu ovisnost s faktorom korelacije od čak 0,99 (donji pravac na slici 6), ali je njihova razlika od ekperimentalnih vrijednosti jako velika.

Ispitan je i utjecaj većeg udjela Hartree-Fock energije u izračunu redoks potencijala. Tako je primijenjen i B-HandH-LYP funkcional s 50% HF izmjene.



Slika 7. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (B-HandH-LYP teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata.

Korelacija eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti, prikazana je pravcem koji je definiran jednačbom $y = 0,0455x - 205,11$, a karakterizira ga faktor korelacije od 0,0002, što zapravo govori o izostanku korelacije. Ovakva vrijednost faktora korelacije još je manja od usporedne vrijednosti dobivene na B3-LYP teorijskoj razini, a znatno manja od vrijednosti faktora korelacije podataka dobivenih na funkcionalima koji ne koriste HF izmjenu. Maksimalno apsolutno odstupanje od pravca iznosi 539,2 mV i pripada spoju **14** (1,3-ferocenil-trisulfid), minimalno odstupanje pripada spoju **2** (1,1'-dimetil-ferocen) i iznosi 95,3 mV. Prosječno odstupanje iznosi 328,8 mV. Ovakvi podaci potvrđuju lošu korelaciju eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti na BHandH-LYP razini, ako se uključe svi spojevi u korelaciju.

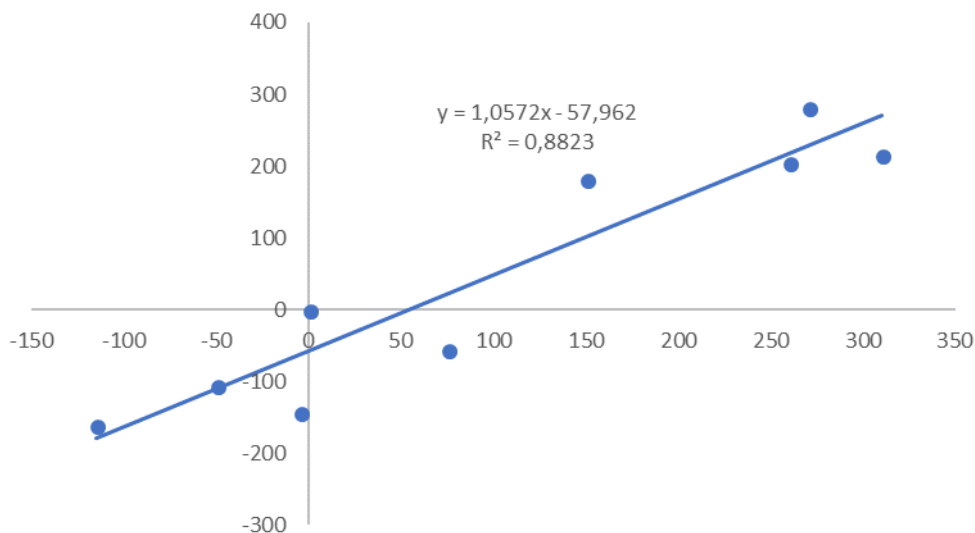


Slika 8. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (BHandH-LYP teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata, podijeljene u dvije grupe.

Opisani pravac (gornji pravac na slici 8) također ne uključuje tri iste točke, koje su izdvojene i na grafu koji prikazuje rezultate dobivene korištenjem B3-LYP funkcionala. Te točke i ovdje značajno odstupaju od ostalih i pokazuju linearnu ovisnost koja se može opisati posebno samo za njih tri, kao i na slici 6.

U odnosu na graf koji pokazuje rezultate na B3-LYP funkcionalu, primjećujemo da se faktor korelacije malo povećao i iznosi 0,91, te su potrebne minimalne korekcije teorijskih rezultata uz povećanje od približno 10%, i zatim dodatno povećanje rezultata za +38,1 mV.

Apsolutna odstupanja pojedinih točaka od pravca iznose od 24,6 mV, što je najmanje odstupanje, a pokazuje ga spoj **2** (1,1'-dimetil-ferocen), do 58,6 mV, vrijednosti najvećeg odstupanja, koje pripada spoju **6** (1-formilferocen). Prosječno odstupanje svih točaka od pravca iznosi 44,8 mV.



Slika 9. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (B-LYP teorijska razina) vrijednosti na zadanom setu ferocenskih derivata bez spojeva **4**, **13** i **14**.

Kada su isključena iz B-LYP korelacije ista tri spoja (**4**, **13** i **14**) koji daju velika odstupanja na B3-LYP i B-HandH-LYP razini, dobije se slična jednadžba korelacije kao i bez isključenja tih spojeva (slika 9). Faktor korelacije se nije značajno promijenio isključivanjem podataka (s 0,8822 na 0,8823). To ukazuje na robusnost B-LYP metode u sustavnoj procjeni svih ferocenskih derivata.

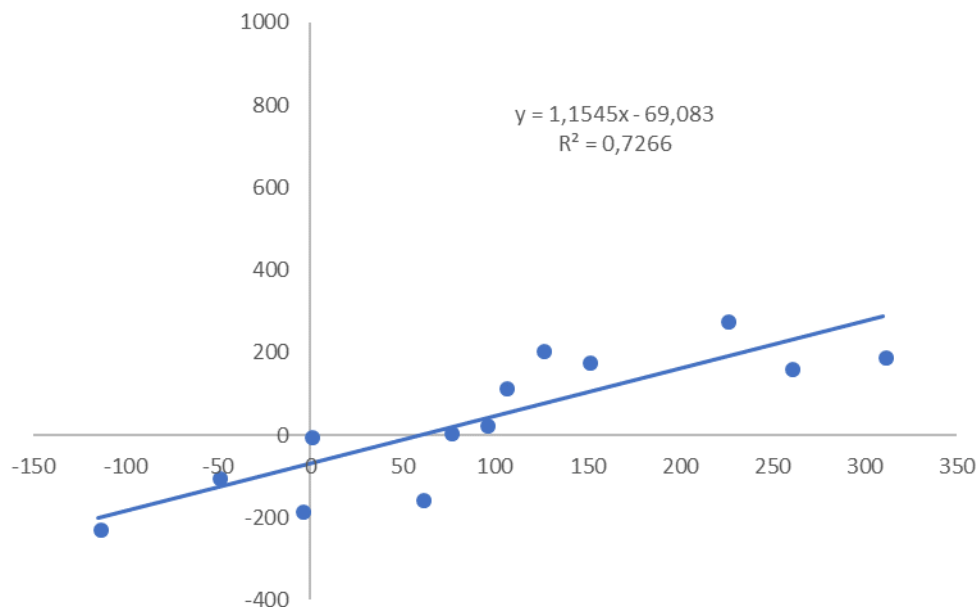
5.2.2. Minnesota funkcionali

U novije vrijeme, intenzivno se razvijaju novi funkcionali, čiji parametri bolje opisuju određene skupine spojeva i/ili su prilagođeni za točniji opis specifičnih parametara. Jedna od skupina takvih specifičnih funkcionala je i skupina M06 koju je razvila grupa prof. Truhlara sa Sveučilišta u Minnesotti. Funkcionalni u M06 grupi uključuju: M06-L s 0% HF izmjene, koji je dodatno parametriziran za vezanje liganada na metalne ione, M06 funkcional za široku upotrebu (usporediv s B3-LYP) s 26% HF izmjene i M06-2X funkcional s 52% HF izmjene, koji se često koristi u modeliranju kinetika kemijskih reakcija.

Tablica 3. Eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala ferocenskih derivata i vrijednosti izračunate na različitim Minnesota funkcionalima

Struktura	Eksperimentalni redoks potencijal (mV)	M06-L	M06	M06-2X
Fc	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-50,0 ^a	-99,9	-59,0	-67,4
2	-115,0 ^b	-224,7	-159,9	-151,2
3	150,0 ^b	179,8	233,5	-261,6
4	125,0 ^b	209,0	155,6	-512,0
5	350,0	/ ^c	/ ^c	402,1
6	270,0 ^b	/ ^c	/ ^c	/ ^c
7	310,0 ^b	194,4	238,4	210,9
8	260,0 ^b	165,7	191,6	177,6
9	95,0 ^b	28,7	97,9	39,6
10	-5,0 ^b	-180,16	-129,2	-116,6
11	105,0 ^b	118,4	107,9	88,5
12	75,0 ^b	7,9	/ ^c	/ ^c
13	60,0 ^b	-153,1	/ ^c	/ ^c
14	350,0 ^b	/ ^c	322,7	-321,2
15	225,0 ^b	281,7	248,4	/ ^c

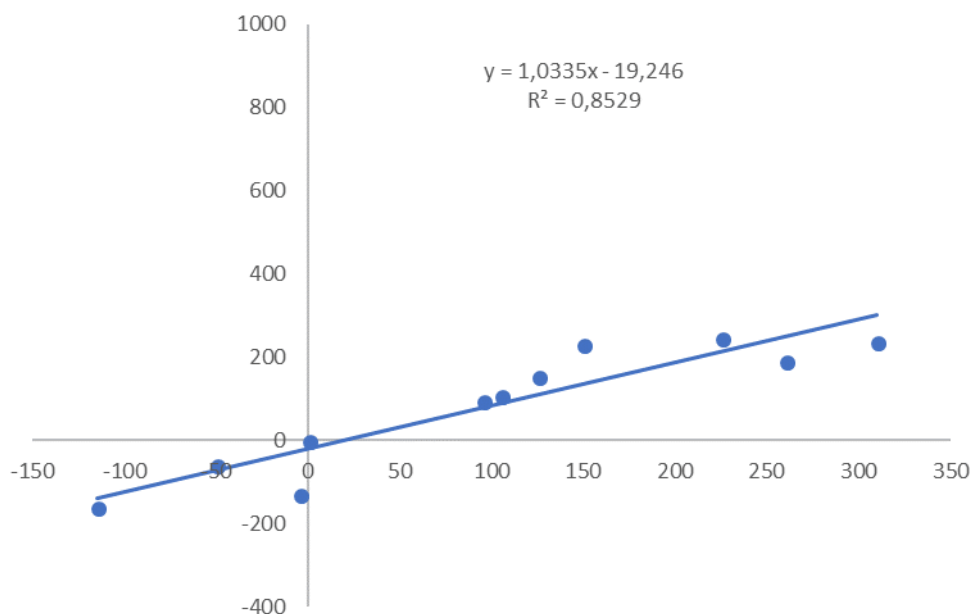
a) Reference (Silva i sur, 1991); b) preuzeto iz reference (Silva i sur, 1994) c) Izračun oksidrane forme nije bio uspješan



Slika 10. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata na M06-L teorijskoj razini

Slika 10 prikazuje linearnu ovisnost eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata na M06-L teorijskoj razini. Jednadžba pravca kojom je izražena ova ovisnost glasi $y=1,1545x-69,083$. Teorijski dobivene rezultate potrebno je skalirati, pri tome je faktor korekcije 1,15, a iznos za koje je takve rezultate potrebno smanjiti jednak je odsječku na pravcu i iznosi -69 mV. Pripadajući koeficijent korelacije ove jednadžbe znatno je manji od pripadajućeg koeficijenta korelacije pravca koji opisuje istu ovisnost na usporedivoj teorijskoj razini iz Becke skupine, B-LYP, i iznosi $R^2=0,7266$.

Rasap točaka oko pravca je također relativno velik, pa je prosječna apsolutna vrijednost odstupanja pojedinih točaka od pravca 54,9 mV. Najmanje apsolutno odstupanje pripada spoju **7** (1-karboksiferocen) i iznosi 21,2 mV, a najveće pripada spoju **2** (1,1'-dimetilferocenu) i iznosi 86,9 mV.

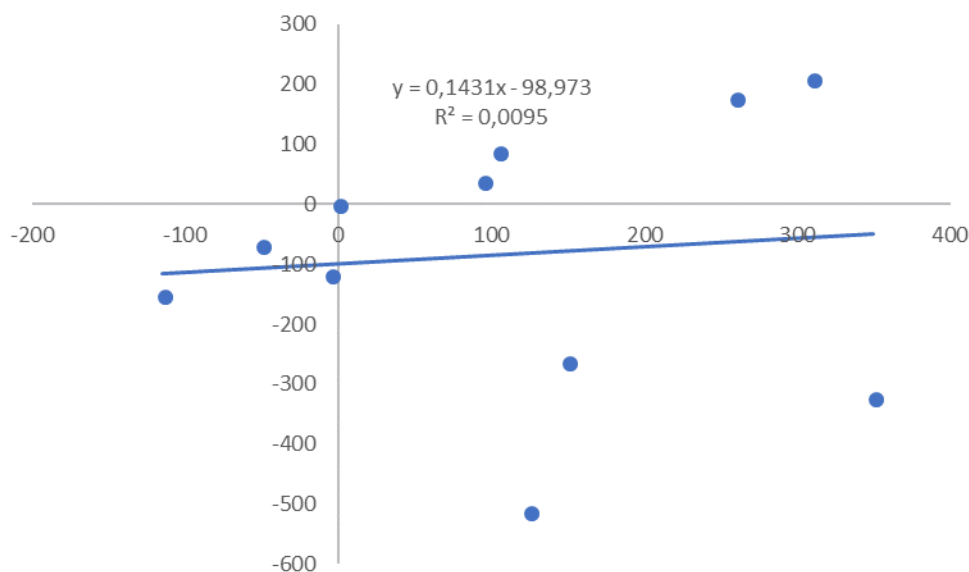


Slika 11. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata na M06 teorijskoj razini

Na M06 teorijskoj razini dolazi do boljeg slaganja teorijskih i eksperimentalnih podataka, što je vidljivo i iz koeficijenta korelacije koji ovdje iznosi 0,8529 (slika 11). Nagib pravca iznosi 1,0335, pa je teorijski dobivene rezultate potrebno uvećati za samo 3,35%, ali onda i smanjiti za -19,2 mV.

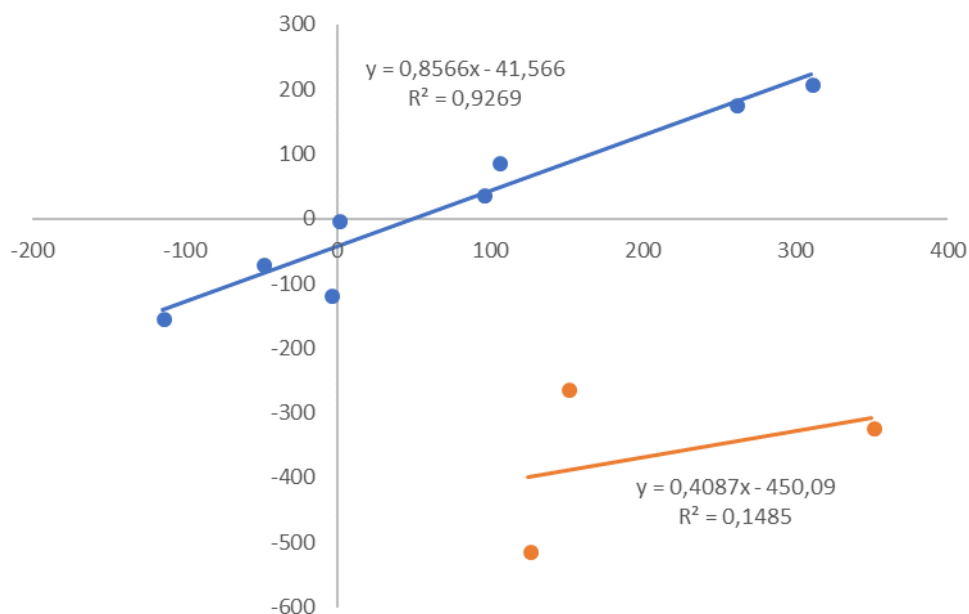
Najmanje apsolutno odstupanje teorijske vrijednosti od pravca ponovno pokazuje spoj **7** (1-karboksiferocen), a iznosi 8,9 mV. Najveće odstupanje od 23,1 mV i ovdje pripada spoju **2** (1,1'-dimetil-ferocenu). Prosječno apsolutno odstupanje teorijski dobivenih rezultata od pravca iznosi 16,0 mV.

Na M06 razini nije izračunan spojevi **6**, **12**, **13** i **14** zbog nemogućnosti sastavljanja odgovarajuće matrice elektronske gustoće (SCF).



Slika 12. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) (M06-2X teorijska razina) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata

Na M06-2X teorijskoj razini, koja ima najviši udio HF izmjene u Minnesota grupi funkcionala (usporediva s B-HandH-LYP), primjećuje se znatno lošija vrijednost faktora korelacije ($R^2=0,0095$) u odnosu na istu, dobivenu na prethodnim Minnesota funkcionalima (slika 12). Rasap točaka oko pravca koji opisuje ovu korelaciju velik je, pa su i maksimalno, minimalno i prosječno odstupanje pojedinih točaka od pravca puno veća. Ona iznose, redom: 398,9 mV (spoj **14**, tj. 1,3-feroceniltrisulfid), 0,4 mV (spoj **2**, tj. 1,1'-dimetil-ferocen) i 203,9 mV. Slično se uočilo i kod B3-LYP i B-HandH-LYP funkcionala.



Slika 12. Eksperimentalne (apscisa) i teorijske (ordinata) vrijednosti na odabranom skupu ferocenskih derivata na M06-2X teorijskoj razini

Kod Minnesota funkcionala s 52% udjela HF izmjene, ponovno se primjećuju dvije skupine rezultata, koje možemo predstaviti dvama pravcima.

Gornji pravac opisan je jednadžbom $y = 0,8566x - 41,6$ s pripadajućim koeficijentom korelacije $R^2=0,9269$. Vrijednosti teorijski dobivenih rezultata potrebno je povećati za 17%, te dodatno uvećati za 48,5 mV.

Apsolutna odstupanja od pravca kreću se od najmanjeg, koje iznosi 25,1 mV i pripada spoju **2** (1,1'-dimetil-ferocenu), do najvećeg od 86,2 mV, a pokazuje ga spoj **7**(1-karboksi ferocen). Prosječno apsolutno odstupanje od pravca iznosi 53,9 mV.

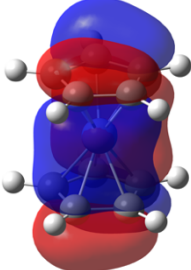
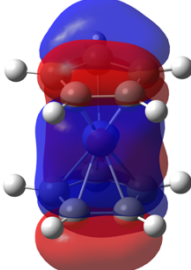
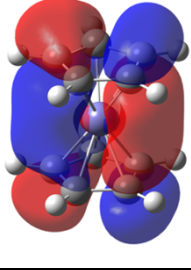
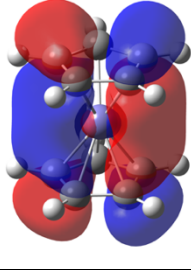
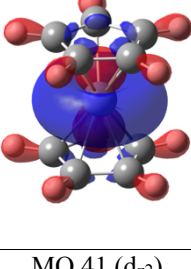
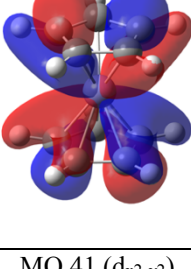
Donji pravac prikazuje ovisnost teorijski dobivenih rezultata o eksperimentalnima za tri spoja kod kojih je moguća promjena elektronskog stanja pri geometrijskoj optimizaciji. Radi se o tri spoja koji su značajno odstupali od pravca pri većem udjelu HF izmjene i na Becke funkcionalima, spoju **4** (azidoferocen), spoju **14** (trisulfidoferocen) i spoju **3** (1-bromoferocen).

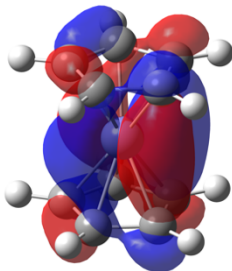
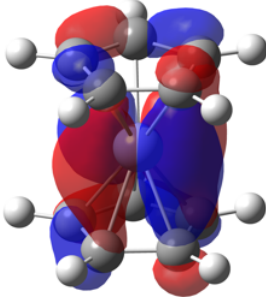
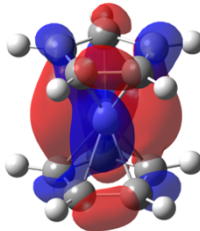
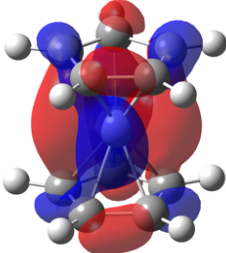
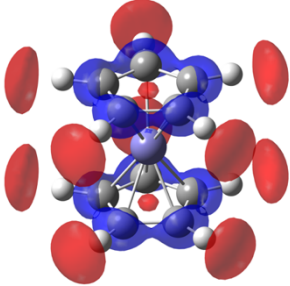
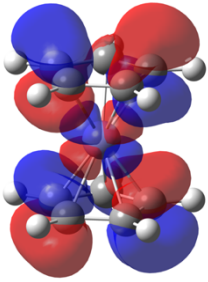
Ovaj pravac, međutim, ne pokazuje dobro slaganje teorijskih i eksperimentalnih podataka, koeficijent korelacije iznosi samo 0,1485. Za razliku od Becke funkcionala, ove tri točke nemaju sustavnu grešku, tj. daju nepredvidljivi rezultat.

5.3. Analiza orbitala

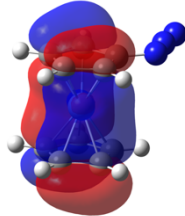
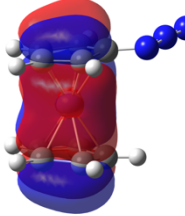
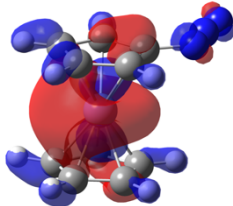
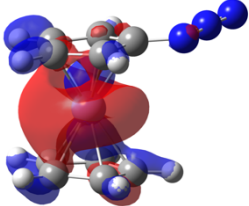
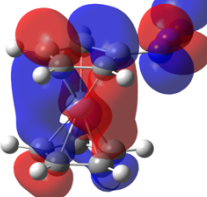
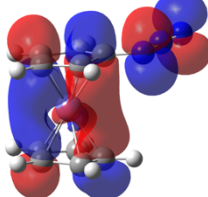
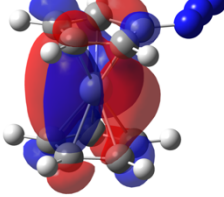
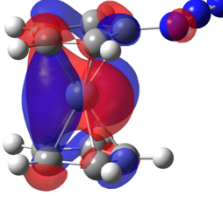
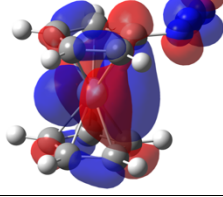
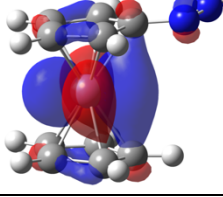
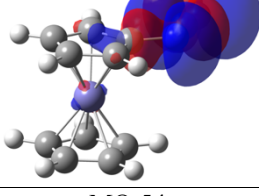
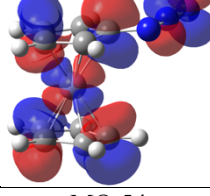
Radi boljeg razumijevanja zašto izračunati elektrokemijski potencijali za neke specije značajno odstupaju od eksperimentalno utvrđenih potencijala, provedena je detaljna analiza azidofrocena na B3-LYP razini. Iz tablice 4. vidljivo je da su sve orbitale u reduciranom i oksidiranom obliku uparene, tj. da nema promjena redoslijeda u orbitalama.

Tablica 4. Usporedni prikaz orbitala ferocena. Orbitale su sparene na temelju sličnog oblika i simetrije. Orbitale su izračunate na B3LYP/6-31G(d)/SDD teorijskoj razini.

Reducirani oblik ferocena	Oksidirani oblik ferocena
	
MO 39	MO 39
	
MO 40	MO 40
	
MO 41 (d_{z^2})	MO 41 ($d_{x^2-y^2}$)

	
MO 42	MO 42
	
MO 43	MO 43
	
MO 44	MO 44

Tablica 5. Usporedni prikaz orbitala azidoferocena. Orbitale su sparene na temelju sličnog oblika i simetrije. Orbitale su izračunate na B3LYP/6-31G(d)/SDD teorijskoj razini.

Reducirani oblik azidoferocena	Oksidirani oblik azidoferocena
	
MO 49	MO 51
	
MO 50	MO 50
	
MO 51	MO 52
	
MO 52	MO 49
	
MO 53	MO 53
	
MO 54	MO 54

Iz tablice 5. vidljiva je promjena redoslijeda orbitala između reducirane i oksidirane forme azidoferocena. Na B-LYP razini ne postoji promjena u redoslijedu orbitala između oksidirane i reducirane forme. Time se može djelomično opisati veliko odstupanje izračunatih elektrokemijskih potencijala, jer energija za oksidiranu speciju nije dobro izračunata, zbog grešaka u rasporedu popunjavanja orbitala.

6. ZAKLJUČAK

Ferocen i njegovi derivati posjeduju korisna fizikalno-kemijska svojstva, te se primjenjuju u znanosti o materijalima, a njihova primjena u biomedicini intenzivno se istražuje u posljednjim desetljećima. Znajući da su elektrokemijska svojstva ferocenskih derivata u korelaciji s njihovom biološkom aktivnosti, proučavanje ovih svojstava od iznimne je važnosti. Zbog složenosti izvođenja eksperimentalnih pokusa, primjena računalne kemije u predviđanju elektrokemijskih svojstava ferocenskih derivata smatra se veoma korisnom. Za izračun ovih svojstava popularne su DFT metode. U ovom se radu pokušalo sustavno proučiti uspješnost predviđanja elektrokemijskog potencijala korištenjem pojedinih DFT funkcionala i ispitati utjecaj HF izmjene u dopuni korelacijskog člana navedenih funkcionala.

Uspoređujući parametre koji opisuju korelaciju rezultata dobivenih upotrebom različitih funkcionala, može se primijetiti:

1. BP86 i B-LYP, Becke funkcionali s 0% HF izmjene, uspješno opisuju sve ferocenske derivate, koeficijent korelacije je blizu 0,9, ali je potrebno sve izračunate vrijednosti značajno skalirati s odgovarajućim faktorima.
2. B3-LYP i B-HandH-LYP, Becke funkcionali s 25% i 50% HF izmjene ne uspijevaju dobro opisati sve ferocenske spojeve. Kad se izdvoje iz niza tri spoja (azidoferocen, bromoferocen i trisulfidoferocen), koeficijent korelacija se povećava iznad 0,9, te se izračunate vrijednosti mogu koristiti uz manji skalirajući faktor. Zanimljivo je da tri izdvojena spoja leže na zasebnom pravcu, navodeći na zaključak da se radi o sustavnoj pogrešci.
3. U Minnesota grupi funkcionala, M06-L (bez HF izmjene) i M06 (26% HF izmjene) nema velika odstupanja između izračunatih i eksperimentalnih vrijednosti. M06-2X, funkcional s 56% HF izmjene, pokazuje za tri navedena spoja veliko odstupanje. Odstupanje je bez uočljivog trenda, što pokazuje da kod M06-2X ta greška nije sustavna.
4. Najbolju korelaciju među Minnesota funkcionalima daje M06-2X, ali tek nakon izuzimanja tri navedena spoja. M06 funkcional daje izračunate vrijednosti koje ne treba skalirati, ali 5 spojeva nije uključeno u korelaciju zbog neuspješne optimizacije njihovih struktura.
5. Razlike između funkcionala s različitim udjelom HF izmjene može se pronaći analizom popunjenih molekularnih orbitala u oksidiranom i reduciranom obliku

derivata ferocena. Značajna razlika u načinu popunjavanja molekularnih orbitala u oksidiranoj formi, dovodi do pogreške u elektronskoj strukturi, te time utječe i na izračun energije oksidirane forme.

Iz danih podataka, može se procijeniti da je zadovoljavajuća metoda za preliminarne rezultate i određivanje trenda redukcijskih potencijala derivata ferocena iz Becke grupe funkcionala B-LYP funkcional, a da se zatim s B-HandH-LYP funkcionalom mogu poboljšati rezultati, ukoliko se rezultati na te dvije metode ne razlikuju više od ± 200 mV. Osim B-LYP, kao početne metode, može se koristiti i M06-L metoda, dok se za preciznije određivanje redukcijskih potencijala, mora koristiti M06-2X metoda uz obveznu usporedbu s preliminarnim podacima.

7. LITERATURA

Adam MJ, Hall LD. Synthesis of sugar-organometallic conjugates: ferrocenyl derivatives, *J Chem Soc, Chem Commun*, 1979, 865–866.

Allard E, Jarnet D, Vessières S, Vinchon-Petit S, Jaouen G, Benoit J-P, Passirani C. Local delivery of ferrociphenol lipid nanocapsules followed by external radiotherapy as synergistic treatment against intracranial 9L glioma xenograft. *Pharm Res*, 2010, 27, 56–64.

Allard E, Passirani C, Garcion E, Pigeon P, Vessières A, Jaouen G, Benoit J-P. Lipid nanocapsules loaded with an organometallic tamoxifen derivative as a novel drug-carrier system for experimental malignant gliomas. *J Control Release*, 2008b, 130, 146–153.

Buriez O, Heldt JM, Labbe E, Vessières A, Jaouen G, Amatore C. Reactivity and antiproliferative activity of ferrocenyl-tamoxifen adducts with cyclodextrins against hormone-independent breast-cancer cell lines. *Chem-Eur J*, 2008a, 14, 8195–8203.

Cais M, Dani S, Eden Y, Gandolfi O, Horn M, Isaacs EE, Josephy Y, Saar Y, Slovin E, Snarsky L. Metalloimmunoassay. *Nature*, 1977, 270, 534–535.

Cuingnet E, Sergheraert C, Tartar A, Dautrevaux M. β -Ferrocenylalanyl peptides I. Synthesis of [Fer4, Leu5] enkephalin. *J Organomet Chem*, 1980, 195, 325–329.

Density Functional Theory, <http://www.cup.uni-muenchen.de>, pristupljeno 20.06.2018.

Eiland PF, Pepinsky R. X-ray examination of iron biscyclopentadienyl. *J Am Chem Soc*, 1952, 74, 4971.

Fiorina VJ, Dubois RJ, Brynes S. Ferrocenyl polyamines as agents for the chemoimmunotherapy of cancer. *J Med Chem*, 1978, 21, 393–395.

Fischer-Durand N, Salmain M, Rudolf B, Vessieres S, Zakrzewski J, Jaouen G. Synthesis of metal-carbonyl-dendrimer-antibody immunoconjugates: Towards a new format for carbonyl metallo immunoassay. *Chembiochem*, 2004, 5, 519–525.

Gagne RR, Koval CA, Lisensky GC. Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. *Inorg Chem*, 1980, 19 (9), 2854–2855.

Havaić V, Djaković S, Lapić J, Weitner T, Šakić D, Vrček V. Reduction Potential of Ferrocenoyl-Substituted Nucleobases. Experimental and Computational Study. *Croat. Chem. Acta*, 2017, 90(4), 589–594.

Houlton A, Roberts RMG, Silver G. Studies on the anti-tumor activity of some iron sandwich compounds. *J Organomet Chem*, 1991, 418, 107–112.

Kedge JL, Nguyen HV, Khan Z, Male L, Ismail MK, Roberts HV, Hodges NJ, Horswell SL, Mehellou Y, Tucker JHR. Organometallic nucleoside analogues: effect of hydroxyalkyl linker length on cancer cell line toxicity. *Eur J Inorg Chem*, 2017, 2, 466–476.

Köpf-Maier P, Köpf H, Neuse EW. Ferrocenium salts—the first antineoplastic iron compounds. *Angew Chem, Int. Ed. Eng*, 1984, 23, 456–45.

Lapić J, Cetina M, Šakić D, Djaković S, Vrček V, Rapić V. Experimental and DFT study of 2-ferrocenylpropan-2-ol cyclodimerization products. *Arkivoc*, 2010, IX, 257-268.

Miller SA, Tebboth JA, Tremaine JF. Dicyclopentadienyliron. *J Chem Soc*, 1952, 632-635.

Mooney A, Corry AJ, O'Sullivan D, Rai DK, Kenny PTM. The synthesis, structural characterization and in vitro anti-cancer activity of novel N-(3-ferrocenyl-2-naphthol) dipeptide ethyl esters and novel N-(6-ferrocenyl-2-naphthoyl) dipeptide ethyl esters. *J Organomet Chem*, 2009, 694, 886–894.

Mooney A, Corry AJ, Ruairc CN, Mahgoub T, O'Sullivan D, O'Donovan Crown N, Varughese S, Draper SM, Rai DK, Kenny PTM. Synthesis, characterisation and biological evaluation of N-(ferrocenyl)naphthoyl amino acid esters as anticancer agents, *Dalton Trans*, 2010, 39, 8228–8239.

Neuse EW, Kanzawa F. Evaluation of the activity of some water-soluble ferrocene and ferricenium compounds against carcinoma of the lung by the human tumor clonogenic assay. *Appl. Organomet. Chem*, 1990, 19–26.

Ong C-W, Jeng JY, Juang SS, Chen C-F. A ferrocene-intercalator conjugate with a potent cytotoxicity. *Bioorg Med Chem Lett*, 1992, 2, 929–932.

Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. *New J Chem*, 2011, 35, 1973-1985.

Osella D, Ferrali M, Zanello P, Laschi F, Fontani M, Nervi C, Cavigiolio G. On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives. *Inorg Chim Acta*, 2000, 306, 42–48.

Piljac I. Elektroanalitičke metode: teorijske osnove, mjerne naprave i primjena. Zagreb, RMC, 1995, str. 255-267.

Rapić V, Čakić Semenčić M. I. Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocen i metalni karbonili. *Kem Ind*, 2011, 60 (2), 61–79.

Schlögl K. Über Ferrocen-Aminosäuren and verwandte Verbindungen. *Monatsh Chem*, 1957, 88, 601–621.

Silva MENPRA, Pombeiro AJL, Fraústo da Silva, JJR, Herrmann R, Deus N, Castilho TJ, Silva MFCG. Redox potential and substituent effects at ferrocene derivatives. Estimates of Hammett σ_p and Taft polar σ^* substituent constants. *J Organomet Chem*, 1991, 421, 75-90.

Silva MENPRA, Pombeiro AJL, Fraústo da Silva, JJR, Herrmann R, Deus N, Bozak RE. Redox potential and substituent effects in ferrocene derivatives: II *. *J Organomet Chem*, 1994, 480, 81-90.

Simenel AA, Morozova EA, Snegur LV, Zykova SI, Kachala VV, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM. Simple route to ferrocenylalkyl nucleobases. Antitumor activity in vivo. *Appl Organomet Chem*, 2009, 23, 219–224.

Simenel AA, Samarina SV, Snegur LV, Starikova ZA, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM, O-Carboxybenzoylferrocene. Bioactivity and chemical Modifications. *Appl Organomet Chem*, 2008, 22, 276–280.

Snegur LV, Simenel AA, Nekrasov YS, Morozova EA, Starikova ZA, Peregudova SM, Kuzmenko YV, Babin VN, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM. Synthesis, structure and redox potentials of biologically active ferrocenylalkyl azoles. *J Organomet Chem*, 2004, 689, 2473-2479.

Snegur LV, Nekrasov YS, Sergeeva NS, Zhilina ZV, Gumenyuk VV, Starikova ZA, Simenel AA, Morozova NB, Sviridova IK, Babin VN. Ferrocenylalkyl azoles: bioactivity, synthesis, structure. *Appl Organomet Chem*, 2008, 22, 139-147.

Šakić D. Kvantno-kemijsko istraživanje reakcija pregrađivanja odabranih psihofarmaka, Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2015, str. 30-40.

Tamura H, Miwa M. DNA Cleaving Activity and Cytotoxic Activity of Ferricenium Cations. *Chem Lett*, 1997, 1177–1178.

Top S, Tang J, Vessières A, Carrez D, Provot C, Jaouen G. Ferrocenyl hydroxytamoxifen: a prototype for a new range of oestradiol receptor site-directed cytotoxics. *Chem Commun*, 1996, 955–956.

Tyler BM, Olivi A. Potentiation of anticancer effects of microencapsulated carboplatin by hydroxypropyl α -cyclodextrin. *J Control Release*, 1996, 40, 251–26.

Utsuki T, Brem H, Pitha J, Loftsson T, Kristmundsdottir T, Vessieres A, Salmain M, Brossier P, Jaouen G. Carbonyl metallo immune assay: a new application for Fourier transform infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 21, 625–633.

Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting MC, Woodward RB. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J Am Chem Soc*, 1952, 74, 2125-2126.

Woodward RB, Rosenblum M, Whiting MC. A new aromatic system. *J Am Chem Soc*, 1952, 74, 3458-3459.

Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*, 1960, 39, 1157-1175.

Yu CJ, Wan Y, Yowanto H, Li Y, Tao C, James MD, Tan CL, Blackburn GF, Meade TJ. Electronic detection of single-base mismatches in DNA with ferrocene-modified probes, *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 11155-11161.

Ziegler T. Density functional theory as a practical tool for the study of elementary reaction steps in organometallic chemistry. *Pure Appl Chem*, 1991, 63, 873-878.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za analitičku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

USPOREDBA DFT METODA ZA RAČUNANJE ELEKTROKEMIJSKIH PARAMETARA FEROCENSKIH DERIVATA

Katarina Filipović

SAŽETAK

Ferocen i njegovi derivati posjeduju korisna fizikalno-kemijska svojstva (npr. obojanost, termička stabilnost, jedno-elektronska redukcija), te se primjenjuju u znanosti o materijalima, a njihova primjena u biomedicini intenzivno se istražuje u posljednjim desetljećima. Znajući da su elektrokemijska svojstva ferocenskih derivata u korelaciji s njihovom biološkom aktivnosti, proučavanje ovih svojstava od iznimne je važnosti. Primjena računalne kemije u predviđanju elektrokemijskih svojstava ferocenskih derivata može usmjeriti složene eksperimentalne procedure, te ubrzati pronalazak odgovarajućeg derivata. Za izračun ferocenskih derivata često su korištene računalne metode koje se koriste teorijom funkcionala gustoće (DFT). U ovom se radu proučava uspješnost predviđanja elektrokemijskog potencijala korištenjem pojedinih DFT funkcionala i ispituje utjecaj Hartree-Fock (HF) izmjene u različitim funkcionalima usporedbom s literaturnim eksperimentalnim redoks potencijalima za 16 ferocenskih derivata određenih u tetrahidrofuranu kao otapalu. Becke funkcionali bez HF izmjene (B-LYP 0%) daju lošije procjene od funkcionala s većim udjelom HF izmjene (B3-LYP 25% i B-HandH-LYP 50%), ali za razliku od B3-LYP i B-HandH-LYP kod B-LYP nema velikih odstupanja (> 200 mV) kod određenih spojeva. Minnesota funkcionali (M06-L, M06 i M06-2X) pokazuju sličan trend, pri čemu M06 i M06-2X imaju odličnu korelaciju, ali i nemogućnost izračuna nekih ferocenskih derivata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 19 grafičkih prikaza, 5 tablica i 41 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Ferocen, teorija funkcionala gustoće (DFT), redoks potencijal

Mentor: **Dr. sc. Davor Šakić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ko-mentor: **Prof. dr. sc. Valerije Vrčec**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Davor Šakić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Prof. dr. sc. Valerije Vrčec, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Doc. dr. sc. Tin Weitner, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Analytical Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

COMPARISON OF DFT METHODS USED IN CALCULATION OF ELECTROCHEMICAL PARAMETERS OF FERROCENE DERIVATIVES

Katarina Filipović

SUMMARY

Ferrocene and its derivatives have useful physical and chemical properties (e.g. coloration, thermal stability, one-electron reduction) and are used in material science. Biomedical application of ferrocene derivatives has been investigated intensively over the past decades. Correlation of ferrocene derivatives electrochemical properties with their respective biological activity, became a strong reason to study those properties. Use of computational chemistry for the prediction of electrochemical properties of ferrocene derivatives can steer complex experimental procedures and accelerate the discovery of derivatives with desired properties. Computational methods employing Density Functional Theory (DFT) are often used in the calculation of ferrocene derivatives. In this work, the efficacy of the prediction of electrochemical potential using different DFT functionals is studied. Moreover, the influence of Hartree-Fock (HF) exchange in different functionals is examined. This is achieved by comparing literature experimental data of redox potentials for 16 ferrocene derivatives, whose potentials were obtained in tetrahydrofuran, with calculated potentials. Becke functionals that don't contain HF exchange (B-LYP 0%) allow poorer estimates than functionals with a higher proportion of HF exchange (B3-LYP 25% and B-HandH-LYP 50%). The advantage is that B-LYP, unlike B3-LYP and B-HandH-LYP, doesn't show large deviations (>200 mV) for certain compounds. Minnesota functionals (M06-L, M06 and M06-2X) follow a similar trend, whereby M06 and M06-2X have a high correlation, but at the same time, for some of ferrocene derivatives calculations fail at those levels of theory.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 19 figures, 5 tables and 41 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Ferrocene, Density Functional Theory (DFT), redox potentials

Mentor: **Davor Šakić, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Co-mentor: **Valerije Vrček, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Davor Šakić, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Valerije Vrček, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Tin Weitner, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Thesis accepted July 2018.