

# Elektrokemijsko i računalno određivanje redoks svojstava ferocenoliranih purinskih derivata

---

Bićan, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:479135>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Kristina Bićan**

**Elektrokemijsko i računalno  
određivanje redoks svojstava  
ferocenoliranih purinskih derivata**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Organska kemija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Valerija Vrčeka i neposrednim voditeljstvom Mateje Toma, mag. appl. chem..

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Valeriju Vrčeku na znanju koje je mi je prenio u ove tri godine rada s ferocenskim derivatima te na strpljenju i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se i komentorici, doktorandici Mateji Toma, mag. appl. chem. na prenesenom znanju, strpljenju i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se roditeljima na velikoj financijskoj i emocionalnoj potpori tijekom studiranja. Što su me doveli na ovaj svijet i omogućili da se bavim onime što volim.

Zahvaljujem se dečku Luki na potpori i toplim zagrljajima.

Zahvaljujem se rodbini u Bosni, Vancouveru i Boliviji posebice rođacima: Ivani, Ivi, Nikši, Lani, Maji, Ani, Petru i Tomi. Tetki Nevenki i tetku Željki se zahvaljujem što su mi pružili drugi dom.

Zahvaljujem se prijateljima: Dorotei, Luciji, Tamari, Josipi i Lani što su mi uz smijeh olakšale studiranje.

# SADRŽAJ

SADRŽAJ .....	1
1. UVOD .....	3
1.1. Otkriće ferocena .....	3
1.2. Struktura i fizikalno-kemijska svojstva ferocena.....	5
1.3. Potencijalna medicinska primjena derivata ferocena.....	7
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	11
3. METODE .....	12
3.1. Temelji DFT-a.....	12
3.1.1. Schrödingerova jednadžba i Born-Oppenheimerova aproksimacija..	12
3.1.2. Hartree-Fock teorija .....	13
3.2. Teorija funkcionala gustoće (DFT).....	14
3.3. Tehnike i parametri u DFT izračunima.....	15
3.3.1. Bazni skupovi .....	15
3.3.2. Geometrijska optimizacija.....	17
3.3.3. Frekvencijski račun.....	18
3.3.4. Solvatacijski račun.....	18
3.4. Voltametrijske tehnike.....	19
3.4.1. Ciklička voltometrija (CV).....	19
3.4.2. Pravokutnovalna voltometrija (SWV).....	22
3.5. Eksperimentalni računski podaci.....	23
3.6. Eksperimentalni elektrokemijski podaci.....	24
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	25
4.1. Redoks potencijali N7- i N9-ferocenoil purina.....	25
4.2. Onečišćenja.....	28
4.3. Utjecaj brzine snimanja na izgled voltamograma.....	31
4.4. Elektrokemijsko razlikovanje N7- i N9-regioizomera ferocenoil-purina.....	34

4.5.	Odnos izmjerenih redoks potencijala ferocenoilnih purina i energija HOMO orbitala.....	35
5.	ZAKLJUČCI.....	38
6.	LITERATURA.....	39
7.	SAŽETAK/SUMMARY.....	44
8.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	47

# 1. UVOD

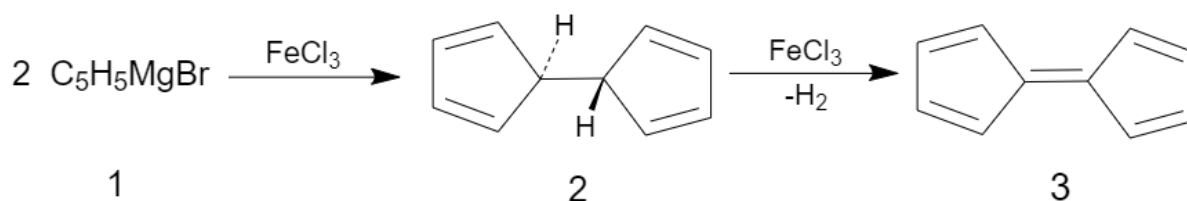
## 1.1. Otkriće ferocena

Dvije su skupine znanstvenika gotovo istovremeno, u 40-im godinama prošloga stoljeća, slučajno otkrile ferocen. Prva skupina koja je došla do slučajnog otkrića bili su kemičari iz tvrtke British Oxygen Company u Londonu. Naime tijekom pokušaja sinteze amina iz dušika i alkena (diciklopentadiena) pri visokim temperaturama (300°C) i atmosferskom tlaku uz željezov katalizator, dobili su nepoznatu narančastu krutinu koja im je začepila aparaturu. Strukturnom analizom utvrdili su kako se radi o spoju sa željezom i ciklopentadienilnom skupinom (Benfey i Turnbull Morris, ured., 2001).



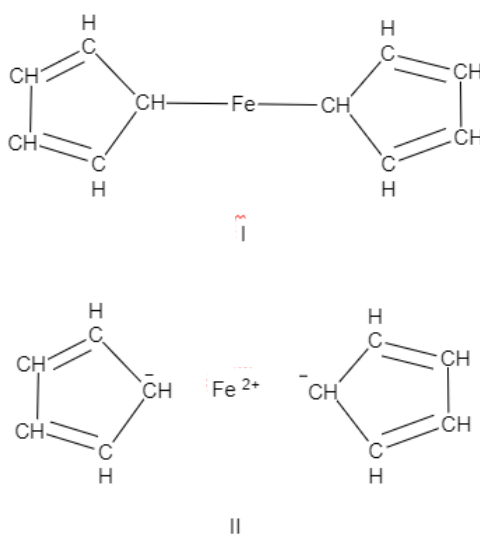
Slika 1. Ferocen u krutom stanju ([www.magritek.com](http://www.magritek.com), Synthesis and reactions of ferrocene)

Druga skupina koja je došla do otkrića bili su Pauson i njegov student Kealy, na Sveučilištu Duquesne u Pittsburghu, koji su nastojali sintetizirati fulvalen iz ciklopentadienilmagnezijeva bromida (Grignardova reagensa). Ideja njihove sinteze bila je prevesti ciklopentadienilnu skupinu Grignardova reagensa (vidi Slika 2., oznaka 1) u ciklopentadienilni radikal ( $C_5H_5 \cdot$ ). Taj radikal bi se spojio s još jednim  $C_5H_5 \cdot$  u dihidrofulvalen (vidi Slika 2., oznaka 2). Reakcija od 1 do 2 bi se provodila uz katalizator željezov (III) klorid ( $FeCl_3$ ). Dihidrofulvalen bi se dehidrogenacijom uz, prethodno navedeni, katalizator preveo u fulvalen (vidi Slika 2., oznaka 3).



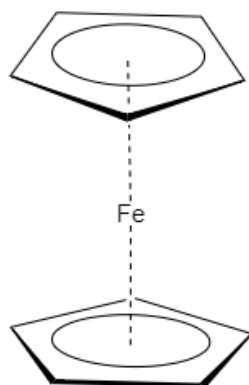
Slika 2. Shema pokušaja sinteze fulvalena prema Pauson i Kealyu

Sintezom su dobili žute kristale čija molekulska formula nije odgovarala molekulskoj formuli fulvalena ( $C_{10}H_8$ ). Analizom kristala zaključili su kako se radi o spoju formule  $Fe(C_5H_5)_2$  (Werner, 2012), odnosno da je novi spoj nastao u reakciji Grignardova reagensa s katalizatorom te su predložili njegovu strukturu (vidi Slika 4., oznaka I). Njegovu stabilnost pri različitim uvjetima (visoka temperatura, jake kiseline i baze) pripisali su tendenciji ciklopentadienilnih prstena da postanu aromatični stjecanjem negativnog naboja (vidi Slika 4., oznaka II) (Kealy i Pauson, 1951).



Slika 4. Prikaz struktura ferocena

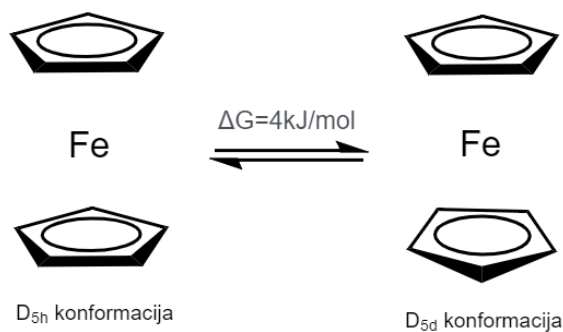
Pravu strukturu ferocena, po čemu je i poznat, opisali su Wilkinson i njegovi suradnici 1952. godine za što je dobio i Nobelovu nagradu (Wilkinson i sur., 1952).



Slika 5. Prikaz ferocena

## 1.2. Struktura i fizikalno-kemijska svojstva ferocena

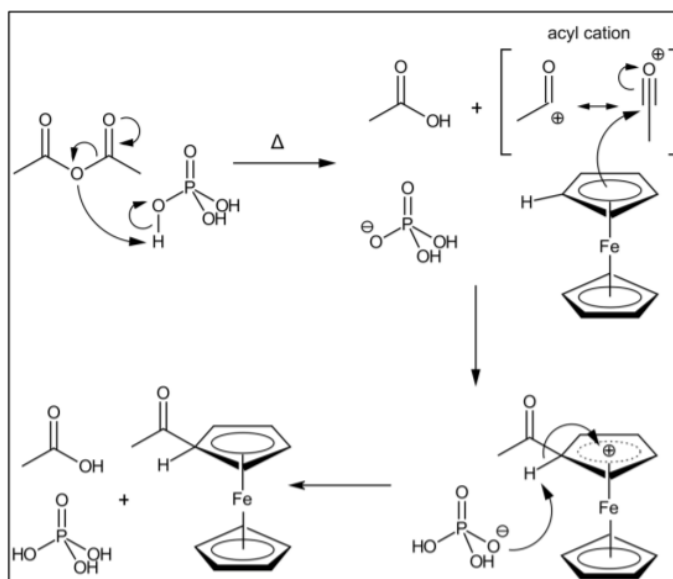
Ferocen je nazvan „sendvič molekulom“ jer se željezov (II) ion ( $Fe^{2+}$ ) nalazi između dva ciklopentadienilna aniona ( $Cp^-$ ). Zbog jednake nezasićenosti svih ugljikovih atoma ciklopentadienilnog anionskog prstena, postoji kovalentna veza dvaju prstena i željezov (II) iona (Wilkinson, 1952). Takva veza je delokalizirana u kojoj sudjeluju svi ugljikovi atomi prstena. U vezi sudjeluje ukupno 18 elektrona (po 6 iz svakog ( $Cp^-$ ), i 6 iz  $Fe^{2+}$ ); taj „čarobni broj“ svojstven je za strukturu plemenitoga plina, što ukazuje na stabilnost ferocena (Rapić i Čakić Semenčić, 2010). Može biti u  $D_{5h}$  i  $D_{5d}$  konformaciji te se prstenovi mogu lako rotirati. Točnije mogu lako mijenjati svoju konformaciju zbog niske prijelazne energije potrebne za prijelaz iz jedne u drugu konformaciju (vidi Slika 6.) (Astruc, 2016).



Slika 6. Prikaz vrsta i promjene konformacija ferocena, iznos slobodne Gibbsove energije upućuje na lakoću prijelaza iz jedne u drugu konformaciju



Narančasto kristalinična je krutina s temperaturom isparavanja 249 °C (Rausch i sur., 1957). Inertan je u prisustvu zraka i vode. Točka taljenja mu je od 172,5 °C do 173 °C, a do sublimacije dolazi na temperaturi iznad 100 °C. Dobro je topljiv u organskim otapalima (alkohol, eter, benzen). U vodi nije topljiv (Miller i sur., 1952). Otporan je na kiseline i termalno je stabilan (Woodward i sur., 1952). Spoj je dijamagnetičan. Njegov IR apsorpcijski spektar sadrži jednu oštru vrpču na 3077 cm<sup>-1</sup>, što znači da u njegovom spektru može se uočiti samo jedna vrsta C-H veza. UV-spektar mu pokazuje maksimume na 326 i 440 nm (Wilkinson i sur., 1952). Redoks potencijal mu je -0,56 V u odnosu na standardnu vodikovu elektrodu (Page i Wilkinson, 1952). Koristiti se kao unutarnji standard pri mjerenju redoks potencijala nepoznatih spojeva u nevodenim medijima (Gagne i sur., 1980). Jedna od najvažnijih reakcija koje potvrđuju njegovu aromatsku prirodu je Friedel-Craftova reakcija, acilacija i alkilacija (Rausch i sur., 1957). Njihovi mehanizmi su slični, stoga je dovoljno objasniti acetilaciju koja je vrsta acilacije. Fosforna kiselina protonira anhidrid octene kiseline. Takav spoj nije stabilan te se raspada na acil kation i octenu kiselinu. Dva rezonantna oblika acil kationa prikazana su u uglatim zagradama. Ferocen koji je neuklofil sada napada elektrofil acil kation. Potom prethodno nastala konjugirana baza (dihidrogenfosfatni ion) uklanja H<sup>+</sup> (elektrofil) iz ferocena te se ponovno uspostavlja aromatičnost ferocena. Konačni produkti ove aromatske elektrofilne supstitucije su acetilirani ferocen, octena i fosforna kiselina (vidi Slika 7.).

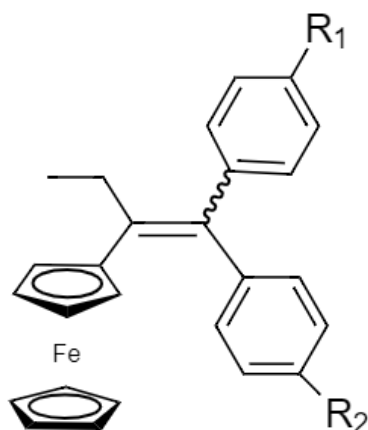


Slika 7. Shema Friedel Craftsove acetilacije (vrsta acilacije) ferocena

([www.assets.thermofischer.com](http://www.assets.thermofischer.com); Microscale Friedel-Crafts Acylation of Ferrocene: Acetylferrocene)

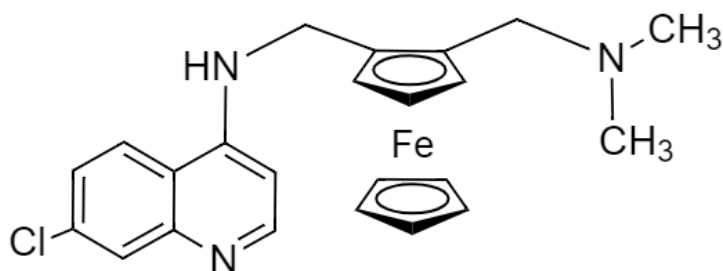
### 1.3. Potencijalna medicinska primjena derivata ferocena

Ferocenski derivati su raznoliki. Neki od njih predstavljaju čak i potencijalno nove antitumorske, antiparazitske, antibakterijske i antifungalne lijekove. Jedan od potencijalnih citostatika su ferocifeni. To su spojevi nastali od tamoksifena čija je fenolna skupina zamijenjena s ferocenilnom skupinom (Patra i Gasser, 2017). Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM). Koristi kao citostatik u liječenju raka dojke čiji rast ovisi o estrogenu. Vežući se na ER te djelovanjem korepresora sprječava vezanje hormona estradiola za ER. To jest sprječava daljnji rast tumora (Nastavni materiji iz kolegija Farmaceutska kemija 1, 2018./2019.). Osim što se djelovanje ferocifena pripisuje tamoksifenu, pripisuje se i ferocenu. Pretpostavlja se da oksidacijom željeza u ferocenu iz fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) u feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) oblik dolazi do stvaranja kinon metida koji uzrokuje apoptozu tumorskih stanica. Također apoptozni učinak imaju i ostale kisikove reaktivne specije koje nastaju tijekom već navedene Haber-Weissove reakcije. Kao što je na primjer hidroksilni radikal ( $\text{OH}\cdot$ ) (Jaouen i sur., 2015).



Slika 8. Prikaz strukture ferocifena, potencijalnih citotstaika

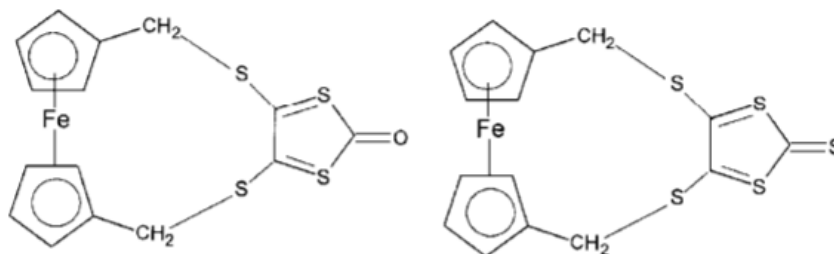
Ferokin (kompleks ferocena i klorokina) primjer je potencijalnog antimalarika. Za klorokin je poznato kako je s vremenom postao rezistentan na vrste *Plasmodium falciparum*. Smatra se da upravo iza rezistencije stoji razvoj transmembranskog proteina koji uzrokuje efluks klorokina iz uzročnika malarije. Zato je ferokin pokazao bolji učinak. Mehanizam njegova djelovanja nije još uvijek u potpunosti poznat. Pretpostavlja se kako ferocen omogućuje lakši ulazak klorokina, to jest ferokina te da oksidacijom ferocenskog željeza se povećava njegovu učinkovitost (Dive i Biot, 2008). Ferokin je trenutačno u drugoj fazi kliničkih dok je ferocifen još u prekliničkoj fazi ispitivanja (Patra i Gasser, 2017).



Slika 9. Prikaz strukture ferokina, potencijalnog antimalarika

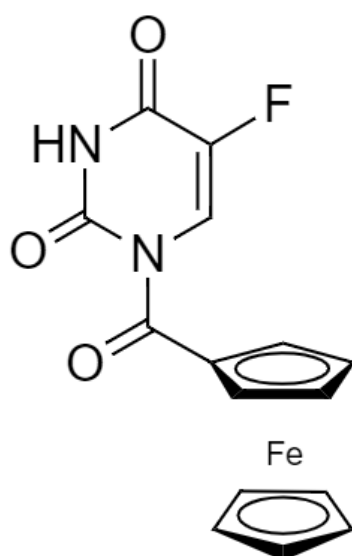
Ferocenski derivati s ketonskom i tioketonskom skupinom pokazuju bolju antifungalna djelovanja na vrste kao što su *Candida albicans* te *Aspergillus flavus* od amfotericina B i

mikonazola. Također pokazuju bolje antibakterijsko djelovanje na neke gram + i gram – bakterije od imipenema (Chohan, 2006).

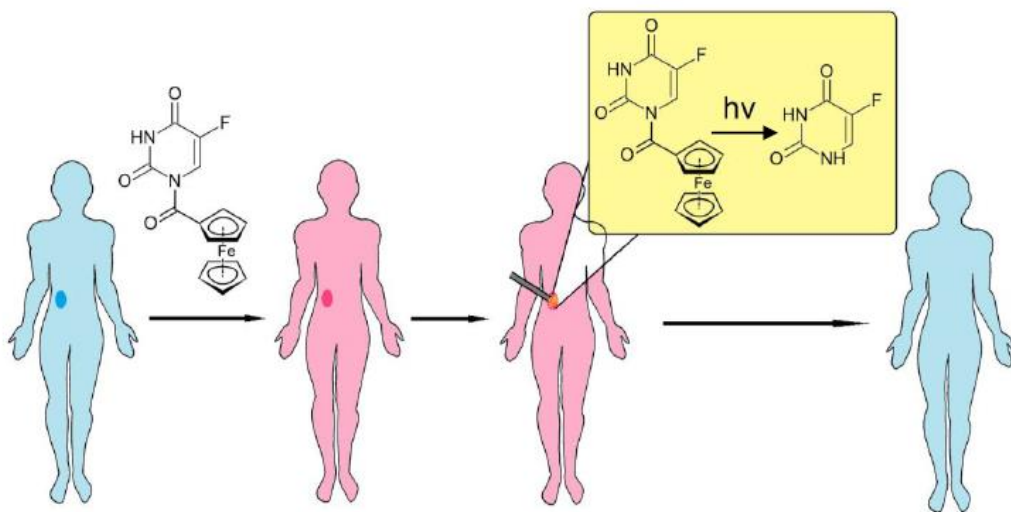


Slika 10. Prikaz strukture ferocenski derivati s ketonskom i tioketonskom skupinom, potencijalnih antimikotika i baktericida (Chohan, 2006)

Izatin ferocenski hibridi inhibiraju rast uzročnika tuberkuloze *Mycobacterium tuberculosis* (Kumar i sur., 2013). Zanimljiva je potencijalna primjena N1-ferocenoil-5-fluorouracil kao citostatika. Prednost navedenoga od ostalih prolijekova 5-fluorouracila što za njegovu aktivaciju nije potrebna kemijska ili enzimaska hidroliza. Korištenjem izvora zračenja ozračilo bilo se tumorsko tkivo koje sadrži N1-ferocenoil-5-fluorouracil. Došlo bi do oslobađanja 5-fluorouracila i njegova djelovanja (vidi Slika 12.). Time bi se postigao manji citotoksični utjecaj 5-fluorouracila na okolno zdravo tkivo (Petrinec, 2021).



Slika 11. Prikaz N1-ferocenoil-5-fluorouracila



Slika 12. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja N1-ferocenoil-5-fluorouracila, potencijalnog prolijeka (Petrinec, 2021)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

U posljednje vrijeme aktualno je istraživanje antitumorskog svojstva ferocenskih derivata, ponajviše ferocenskih nukleobaza (Toma i Vrček, 2020a), a koje je često povezano s njihovim elektrokemijskim svojstvima (redoks potencijal) (Realista i sur., 2016). Mala promjena u strukturi spoja može uzrokovati veliku promjenu njegova redoks potencijala time i antitumorskog učinka. Takva ispitivanja iziskuju dosta novaca i vremena. No, rezultati laboratorijskih eksperimenata se često mogu procijeniti primjenom kvantne kemije. Upravo su DFT metode često korištene u kvantnoj kemiji za predviđanja redoks potencijala ferocenskih derivata. Konkretno, među popularnim DFT metodama za prethodno navedeno je B3LYP metoda, aproksimacije visoke točnosti. Jedan od čestih protokola je da se DFT metodama dobije Gibbsova energija za sve oksidirane i reducirane oblike analita u plinovitom i solvatiranom stanju u Born-Haberovu ciklusu, odnosno u ravnoteži odgovarajućeg redoks sustava. Iz navedenih Gibbsovih energija izračuna se promjena Gibbsove energije redoks reakcije analita u otapalu koja se potom koristi u Nernstovoj jednadžbi da bi se dobio konačni redoks potencijal spoja (Roy i sur., 2009). No, može li se na jednostavniji pomoću B3LYP metode doći do redoks potencijala? Naime energije HOMO orbitala, dobivenih korištenjem B3LYP teorijske razine, reduciranog oblika ferocenskih derivata ( $\text{Fe}^{2+}$  u ferocenu) pokazuju dobru korelaciju s njihovim eksperimentalno dobivenim energijama ionizacije. Što je energija HOMO orbitala spoja viša, to je njegova energija ionizacije niže. To jest spoj se lakše oksidira. (Toma i sur., 2020b). Također je poznato da što se lakše neki spoj oksidira to će mu redoks potencijal biti niži. Prema tome bi i redoks potencijal spoja bio niži što je energija HOMO orbitala viša.

Iz prethodno navedenog cilj ovog rada je dokazati postojanje korelacije između energija HOMO orbitala, dobivenih primjenom B3LYP aproksimacije s različitim baznim skupovima za željezo, i eksperimentalno dobivenih redoks potencijala cikličkom i pravokutnom s izmjeničnim signalom pobude voltametrijom. Drugi je cilj provjeriti mogu li se tako definiranim pristupom razlikovati N7- i N9-regioizomeri ferocenskih nukleobaza.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Temelji DFT-a

Kako bi se cijeno posebno mjesto DFT-a u modernom arsenalu kvantno kemijskih metoda, korisno je prvo razmotriti tradicionalnije pristupe temeljene na valnim funkcijama (Orio i sur., 2009). Spomenut će se samo oni pristupi iz kojih je proizašao DFT.

##### 3.1.1. Schrödingerova jednadžba i Born-Oppenheimerova aproksimacija

Osnovna jednadžba DFT-a je vremenski neovisna Schrödingerova jednadžba. Jednadžba u pojednostavljenom obliku je sljedeća:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

$\hat{H}$  predstavlja Hamiltonov operator, još poznat kao hamiltonijan, koji je zbroj operatora kinetičke i potencijalne energije sustava.  $\Psi$  je valna funkcija, a  $E$  je ukupna energija sustava. Prema tome  $\hat{H}$  operator djeluje na vlastitu funkciju  $\Psi$  te kao rezultat daje ukupnu energiju sustava  $E$  opisanog valnom funkcijom  $\Psi$ . Schrödingerova jednadžba za molekulu izgleda:

$$\hat{H}\Psi(R_1, R_2 \dots R_n, r_1, r_2 \dots r_n) = E\Psi(R_1, R_2 \dots R_n, r_1, r_2 \dots r_n)$$

$R$  je poopćena (uzima u obzir x,y,z koordinate) koordinata jezgre, a  $r$  je poopćena koordinata elektrona u molekuli. Jednadžba jedino u slučaju vodikova atoma daje rješenje dok je za ostale sustave s većim brojem jezgara i elektrona od navedenoga teško (Tandarić 2021, Bachrach, 2014). Kako bi se prevladala ova poteškoća, potrebna je Born-Oppenheimerova aproksimacija, koja uzima u obzir veliku razliku u masama elektrona i jezgre. Zbog ove razlike, elektroni mogu reagirati gotovo trenutno na pomicanje jezgri. Stoga umjesto da se pokušava riješiti Schrödingerova jednadžba za sve čestice istovremeno, jezgre se smatraju fiksirane u položaju i rješava se Schrödingerova jednadžba za elektrone koji su u statičkom električnom potencijalu koji proizlazi iz jezgara (Atkison i Friedman, 2011). Primjenom navedene aproksimacije jednadžba valne funkcije izgleda:

$$\Psi(R_1, R_2 \dots R_n, r_1, r_2 \dots r_n) = \Phi(R_1, R_2 \dots R_n)\psi(r_1, r_2 \dots r_n)$$

$\Phi(R_1, R_2 \dots R_n)$  je valna funkcija jezgara koja je konstantna jer je položaj jezgre fiksna, dok je  $\psi(r_1, r_2 \dots r_n)$  valna funkcija elektrona. Primjenom Born-Oppenheimerove aproksimacije potrebno je jedino riješiti elektronsku Schrödingerovu jednadžbu kako bi se dobio E (Bachrach, 2014).

### 3.1.2. Hartree-Fock teorija

Kako bi se lakše riješila Hartree je predložio pojednostavljenu jednadžbu valne funkcije elektrona:

$$\psi(r_1, r_2 \dots r_n) = \phi_1(r_1)\phi_2(r_2) \dots \phi_n(r_n)$$

Valna funkcija elektrona je umnožak pojedinačnih valnih funkcija elektrona koji se nalaze u molekuli.  $\phi_n(r_n)$  se još nazivaju i molekularne orbitale za koje se uvodi pretpostavka da su to linearne kombinacije atomskih orbitala (LCAO). Ovi termini su uvedeni kako bi se lakše riješila Schrödingerova jednadžba (Bachrach, 2014). Dodatnu korekciju koja uvažava Paulijevo načelo isključenja, prema kojemu niti jedan elektron u atomu ne može zauzeti isto kvantno stanje (<https://chem.libretexts.org/>), uvodi Fock, koji predlaže Slaterovu determinantu za n broj elektrona (Sherrill, 2009):

$$\psi(r_1, r_2 \dots r_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_2(r_1) & \dots & \phi_n(r_1) \\ \phi_1(r_2) & \phi_2(r_2) & \dots & \phi_n(r_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(r_n) & \phi_2(r_n) & \dots & \phi_n(r_n) \end{vmatrix}$$

Hartreejevo raščlanjivanje valne funkcije svih elektrona na pojedinačne te Fockovo uvođenje Slaterove determinante rezultiralo je nastajanjem Hartree-Fockove (HF) teorije koja je olakšala rješavanje elektronske Schrödingerove jednadžbe. Takvo rješenje je suma pet komponenti:

$$E_{HF} = E_{NN} + E_T + E_v + E_{coul} + E_{exch}$$

$E_{NN}$  opisuje elektrostatičko odbijanje između jezgri i neovisna je o koordinatama elektrona. U vremenski neovisnoj HF teoriji, kinetička energija jezgre se zanemaruje, ali se uzima u obzir kinetička energija elektrona ( $E_T$ ). Zajedno s energijom privlačenja jezgre i elektrona ( $E_v$ ) ovise o koordinatama jednog elektrona. Energija elektron-elektron Coulombova odbijanja ( $E_{coul}$ ) i energija razmjene elektrona ( $E_{exch}$ ) ovise o koordinatama dvaju elektrona. Posebna



pretpostavka u HF teoriji je da svaki elektron osjeća druge elektrone samo kao prosječni oblak naboja, ali ne i kao pojedinačne elektrone ([www.cup.uni-muenchen.de](http://www.cup.uni-muenchen.de), Hartree Fock theory).

### 3.2. Teorija funkcionala gustoće (DFT)

Problem HF teorije je što trenutne međuelektronske interakcije zamjenjuje prosječnom. DFT je bolja aproksimacija. Temelji se na dva Hohenberg-Kohnova teorema. Prema prvom teoremu energija osnovnog stanja molekule, s n brojem elektrona, je funkcional (funkcija funkcije) elektronske gustoće iz kojeg se može izračunati egzaktna elektronska energija molekule:

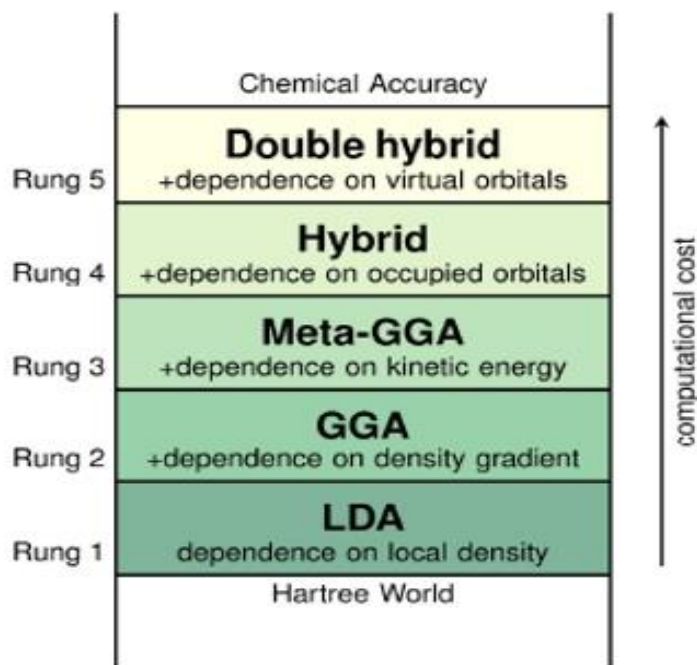
$$E[\rho]=E_e$$

Drugi je Hohenberg-Kohnov teorem prema kojem se za računanje elektronske energije uzima ona elektronska gustoća koja minimizira elektronsku energiju molekule. Pomoću  $E_e$  se izražava E, ukupna energija molekule to jest rješenje Schrödingerove jednačbe (Tandarić, 2021; Bachrach, 2014). U DFT teoriji  $E_{DFT}$  je:

$$E_{DFT} = E_{NN} + E_T + E_v + E_{coul} + E_{exch} + E_{corr}$$

Dvije su razlike u navedenoj jednačbi. Prva je postojanje člana  $E_{corr}$ , energije elektronske korelacije ([www.cup.uni-muenchen.de](http://www.cup.uni-muenchen.de), Density functional theory). Definira se kao razlika između energije dobivene metodom HF uz beskonačan osnovni skup (Tandarić, 2021). Druga razlika je član  $E_{exch}$  koje se ne računa na isti način kao i u HF metodi. Oba člana često se u literaturi izražavaju kao  $E_{XC}$  koja je njihova suma (Bachrach, 2014). Važno je i spomenuti takozvane Jakovljeve ljestve. One predstavljaju hijerarhiju DFT metoda koje se razlikuju u rješavanju  $E_{XC}$ . Uspinjanjem uz takve ljestve raste preciznost DFT metoda, ali zato pada jednostavnost izračuna. Na prvoj razni nalazi se lokalna aproksimacija gustoće (LDA) koja se zasniva na lokalnoj gustoći elektrona u računanju  $E_{XC}$ . Bolja aproksimacija je generalizirana gradijenta. Meta-GGA se zasniva na lokalnoj kinetičkoj energiji elektrona. B3LYP metoda, koja je korištena u ovom radu, zbog svoje šire primjene postala je zlatni standard. Pripada hibridnim ili u nekim literaturama hiper-GGA funkcionalima prema kojima  $E_{XC}$  ovisi o elektronima zauzetim molekulskim orbitalama. Sastoji se od Beckova izmjenskog (B) i tri

(Lee, Yang, Parr; LYP) korelacijskih parametra. Zadnja razina, dvostruko hibridni funkcionali se pak zasniva na prazim orbitala (vidi Slika 13.) (Perdew i sur., 2005; Jäger i sur., 2015).



Slika 13. Jakovljeve ljestve (Jäger i sur., 2015)

Teorija funkcionalne gustoće konceptualno i računski vrlo je slična Hartree–Fock teoriji, ali daje puno bolje rezultate te je postala vrlo popularna metoda (Jensen, 2006). Iz tih razloga je i korištena u ovom radu.

### 3.3. Tehnike i parametri u DFT izračunima

#### 3.3.1. Bazni skupovi

Bazni skup predstavlja skup baznih funkcija. Termin bazne funkcije odnosi se na atomske orbitale (AO). One matematički opisuju molekulske orbitale (MO). Što je veći bazni skup, odnosno sadržava veći broj baznih funkcija, to je bolji opis orbitala. Time je precizniji opis položaja elektrona u prostoru (Foresman i Frisch, 1996). Promjena baznog skupa, mijenja i energiju i geometriju kemijskog sustava kojeg promatramo. Za procjenu pogrešaka zbog uporabe (pre)malih baznih skupova, provode se najprije računi s minimalnim baznim skupom

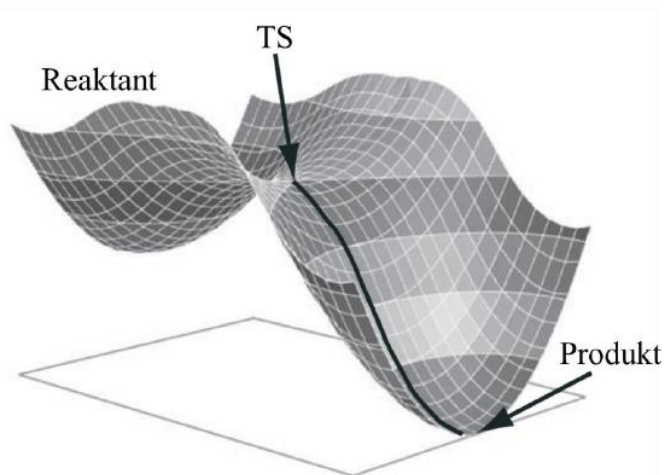
te se ponavljaju izračuni s većim baznim skupom. Usporedbom dobivenih rezultata utvrđuje se efekt baznog skupa. Taj se iterativni postupak može provoditi sa sve većim baznim skupovima te se ekstrapolacijom omogućuje uvid u kompletni bazni skup, kao da se valna funkcija opisuje s neograničenim brojem baznih funkcija (Šakić, 2015). Prve nastale bazne funkcije Slaterove orbitale (STO) nisu se pokazale učinkovitim jer daju odlično rješenje samo za vodikov atom. Zbog toga se uvode Gaussove orbitale (GTO) čiji je bazni skup jedan od najkorištenijih u izračunima. No za većinu baznih skupova njihova jedna bazna funkcija sastoji se od više Gaussovih orbitala. Najbolje je objasniti na primjeru Poplevog baznog skupa 6-31G. To znači da je svaka unutarnja orbitala opisana sa šest GTO-a. Valentne orbitale opisane su s dvije funkcije (unutarnja i vanjska). Unutarnja je dobivena kontrakcijom tri GTO-a, a vanjska je dobivena kontrakcijom jednog GTO-a (vidi Slika 2.). Kod baznog skupa 6+31G(d) plus označava dodatak difuzne funkcije, dok je d polarizacijska funkcija (d GTO-a). Primjenjuje se na sve atome osim atoma vodika (vidi Slika 14.) (Bachrach, 2014).

	6-31G		6-31+G(d)	
	Basis functions	GTOs	Basis functions	GTOs
Core	s	6	s	6
Valence	s(inner)	3	s(inner)	3
	s(outer)	1	s(outer)	1
	p <sub>x</sub> (inner)	3	p <sub>x</sub> (inner)	3
	p <sub>x</sub> (outer)	1	p <sub>x</sub> (outer)	1
	p <sub>y</sub> (inner)	3	p <sub>y</sub> (inner)	3
	p <sub>y</sub> (outer)	1	p <sub>y</sub> (outer)	1
	p <sub>z</sub> (inner)	3	p <sub>z</sub> (inner)	3
	p <sub>z</sub> (outer)	1	p <sub>z</sub> (outer)	1
Diffuse			s(diffuse)	1
			p <sub>y</sub> (diffuse)	1
			p <sub>z</sub> (diffuse)	1
			p <sub>z</sub> (diffuse)	1
Polarization			d <sub>xx</sub>	1
			d <sub>yy</sub>	1
			d <sub>zz</sub>	1
			d <sub>xy</sub>	1
			d <sub>xz</sub>	1
			d <sub>yz</sub>	1
Total	9	22	19	32

Slika 14. Struktura baznih skupova 6-31G i 6+31G(d) na primjeru atoma ugljika (Bachrach, 2014)

### 3.3.2. Geometrijska optimizacija

Kako bi se izračunala E nekog spoja potrebno znati koja je njegova najstabilnija konformacija tj. koji oblik ima najnižu E. Za to je potrebna geometrijska optimizacija. To je iteracijski postupak određivanja molekulske strukture s minimalnom elektronskom energijom pomoću optimizacijskih algoritama unutar određenog koordinativnog sustava koji opisuje položaj svih jezgara. Važno je spomenuti i pojam PES (ploha potencijalne energije) radi lakše vizualizacije rezultata geometrijske optimizacije. Odnosi se na matematičku funkciju koja svakoj molekulskoj strukturi pridružuje odgovarajuću energiju. Također definira način na koji energija molekuskog sustava varira s promjenama u njegovoj strukturi. Geometrijskom optimizacijom lociraju se stacionarne točke na PES-u. Stacionarna točka u kojoj su sve komponente gradijenta energije jednake nuli predstavlja minimum energije i može odgovarati reaktantima, međuproduktima ili produktima. Stacionarna točka u kojoj je jedna svojstvena vrijednost matrice drugih derivacija negativna, a sve ostale pozitivne naziva se sedlasta točka prvog reda i označava prijelazno stanje (engl. transition state, TS) koje povezuje dva minimuma (vidi Slika 15.).



Slika 15. Prikaz PES-a za opću reakciju nastajanja produkata iz reaktanata preko prijelaznog stanja (TS) koje povezuje dva minimuma (Bachrach, 2014)

### 3.3.3. Frekvencijski račun

Za potpunu karakterizaciju stacionarne točke potreban je frekvencijski račun. Frekvencijski račun izračunava frekvencije vibracija atoma unutar molekule izračunom druge i viših derivacija energije u odnosu na atomske koordinate te rješavajući vibracijske Schrödingerove jednačbe. Dobiva se informacija odgovara li optimizirana struktura minimumu na PES-u ili prijelaznom stanju. Ako postoji samo jedna imaginarna vibracijska frekvencija, dobiven je minimum u svim smjerovima osim u smjeru vibracije s imaginarnom frekvencijom, što predstavlja strukturu prijelaznog stanja za kemijsku reakciju na toj plohi potencijalne energije. Ukoliko je locirana stacionarna točka s dvije i više imaginarnih frekvencija potrebno je dodatno optimizirati strukturu dok se ne locira stacionarna točka s jednom (TS) ili bez (minimum) imaginarnih frekvencija. Postojanje jedne imaginarne frekvencije karakterizira točku kao prijelazno stanje, no potrebno je primijeniti dodatne procedure kako bi se došlo do zaključka koje minimume ispitivano prijelazno stanje povezuje (Hok, 2017).

### 3.3.4. Solvacijski račun

Eksperimentalni uvjeti u kojima se mjeri  $E$  spoja moraju odgovarati uvjetima u kojima se ono teorijski računa. Potrebno je u teorijskim računima uzeti u obzir utjecaj otapala. Taj utjecaj zove se solvacijski efekt. Geometrijska optimizacija i frekvencijski račun najčešće se provode u plinskoj fazi, točnije u vakuumu. Kako bi se opisali solvacijski efekti, nužno je izračunati interakciju otapala i otopljene tvari. Otapalo utječe na energiju i na strukturu pa je dobar odabir solvacijskog modela i načina izračuna solvatacije ključna u ispravnom opisu kemijskog sustava. Solvatacija se može opisati 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 (tzv. supramolekulski pristup), u kojem se za opis solvatacije istovremeno koriste eksplicitne molekule otapala i implicitni utjecaj otapala. Implicitna solvatacija podrazumijeva model polariziranog kontinuuma, tj. opisuje se nastanak solvacijske šupljine i utjecaj okolnog polariziranog medija na promatrani kemijskih sustav u šupljini. Postoje različite verzije implicitne solvatacije, među kojima su korišteniji PCM, CPCM, COSMO i SMD modeli. Implicitna solvatacija može se koristiti pri geometrijskoj optimizaciji ili pri izračunu Gibbsove slobodne energije solvatacije (solvacijski efekt na geometriji dobivenoj računima u plinskoj fazi). Interakcija solvacijske šupljine i kemijskog

sustava daje Gibbsovu slobodnu energiju solvatacije sustava u otapalu, a ta ista interakcija mijenja gradijent energije koji je potreban u geometrijskoj optimizaciji. SMD solvatacijski model je visoko parametrizirani model koji zahtjeva jedino unos podatka o modelnom otapalu (Šakić, 2015). Zbog toga je korišten u našim izračunima.

### 3.4. Voltametrijske tehnike

#### 3.4.1. Ciklička voltametrija (CV)

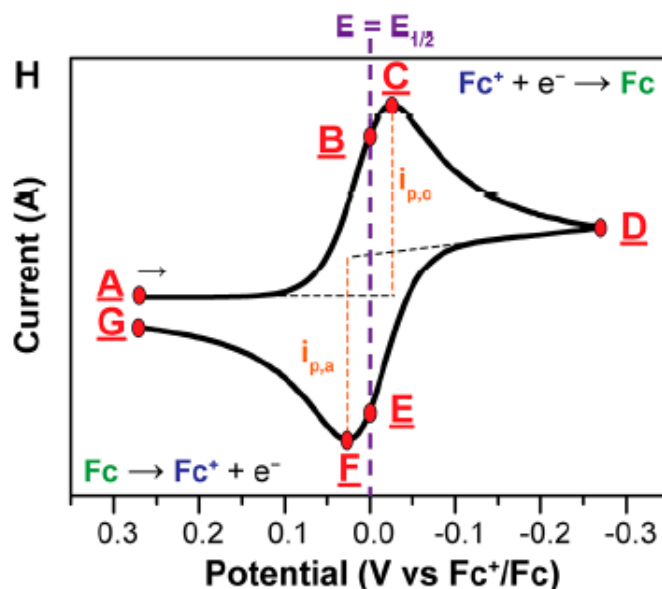
Ciklička voltametrija popularna je elektrokemijska metoda u ispitivanju redoks reakcija analita. Rezultat mjerenja je voltamogram koji je prikaz utjecaja nametnutog potencijala (E) na jakost struje (I). X os predstavlja I, a y os E.

Na primjeru analita ferocena (Fc) može se objasniti patkasti izgled voltamograma. Za to je potrebna Nernstova jednačba

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{(Fc^+)}{(Fc)} = E^0 + \frac{RT}{F} \ln \frac{[Fc^+]}{[Fc]}$$

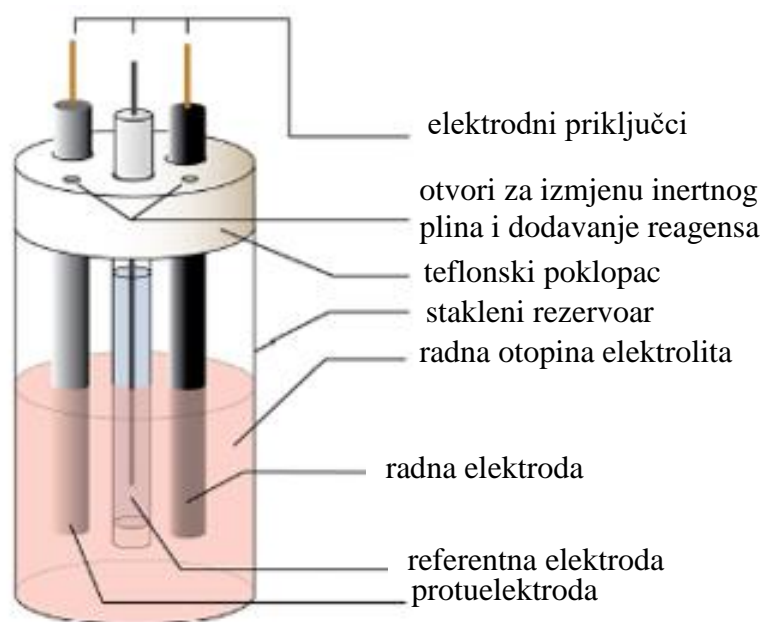
$E^0$  je standardni potencijal analita, R je plinska, F je Faradayeva konstanta, n je broj izmijenjenih elektrona u redoks reakciji, a T je temperatura u kelvinima. Oble zagrade označavaju aktivitet oksidiranog i reduciranog oblika analita. Aktivitet se u CV-u zamjenjuje s množinskom koncentracijom jer je lakše mjerljiva. U jednačbi se iskazuje uglatim zagradama. U redoks reakciji ferocena dolazi do izmjene jednog elektrona, stoga je n=1. Isto tako se  $E^0$  zamjenjuje s  $E^0$ , formalnim potencijalom čija je vrijednost približno jednaka  $E_{1/2}$  te se može iščitati iz voltamograma. Prema takvoj Nernstovoj jednačbi možemo vidjeti utjecaj primijenjenog potencijala E na koncentraciju ferocena. Kad se primjenjuje negativni potencijal na otopinu oksidiranog oblika ferocena ( $Fc^+$ ) on se reducira. Značajno se smanjuje njegova koncentracija u onom dijelu otopine blizu radne elektrode. To odgovara dijelu od A do D slici 4. U točki C jakost struje (I) još uvijek ovisi o  $Fc^+$  obliku, ali on sad dolazi do elektrode putem difuzije iz daljnjeg dijela otopine. Dio reakcijske otopine blizu površini radne elektrode koja sadrži smanjeni udio Fc (reduciranog) oblika, zove se difuzijski sloj. Od C do D (vidi Slika 16.) usporava se transport  $Fc^+$  oblika do elektrode. Dakle, korištenjem potencijala negativnijim od onih u točki C, brzina difuzije  $Fc^+$  oblika iz daljnjeg dijela otopine

do elektrodne površina se smanjuje. To rezultira smanjenjem jakosti struje. U točki D dolazi do povećanja potencijala (vidi Slika 16.). Reducirani oblik ferocena (Fc), koji je prisutan na površini elektrode, oksidira se natrag u  $Fc^+$  oblik. U točkama B i E koncentracije  $Fc^+$  i Fc na površina elektroda jednaka je, slijedeći Nernstovu jednadžbu,  $E = E_{1/2}$  (vidi Slika 16.).



Slika 16. Ciklički voltamogram ferocena prikazan prema američkoj konvenciji (Elgrishi i sur., 2018)

U cikličkoj voltametriji koriste se tri vrste elektroda. To su radna (W), referentna (R) i protuelektroda (C) (vidi Slika 17.). Radna elektroda je ona na kojoj se odvija redoks reakcija našeg analita. Sastoji se od materijala koji je redoks inertan te može na određenom intervalu potencijala mjeriti jakost struje. Referentna elektroda je ona elektroda čiji je potencijal konstantan tijekom mjerenja i ne ovisi o koncentraciji analita. Protuelektroda zatvara strujni krug i omogućuje provođenje mjerenja. Sve tri elektrode se tijekom mjerenja ne smiju međusobno dodirivati.



Slika 17. Prikaz elektrokemijske ćelije i njenih dijelova (Elgrishi i sur., 2018)

Analit u elektrokemijskom članku otopljen je u otapalu zajedno s elektrolitom (vidi Slika 17.). Atmosfera u članku mora biti inertna kako ne bi utjecala na konačni izgled voltamograma. Karakteristike koje otapalo mora imati su:

- mora biti u tekućem stanju na eksperimentalnoj temperaturi
- mora u potpunosti otopiti analit i pomoćni elektrolit koji se koristi u visokim koncentracijama
- mora biti otporno na oksidaciju i redukciju u eksperimentalnom intervalu primijenjenog potencijala
- mora biti inertno na analit i pomoćni elektrolit

Karakteristike koje elektrolit mora imati su:

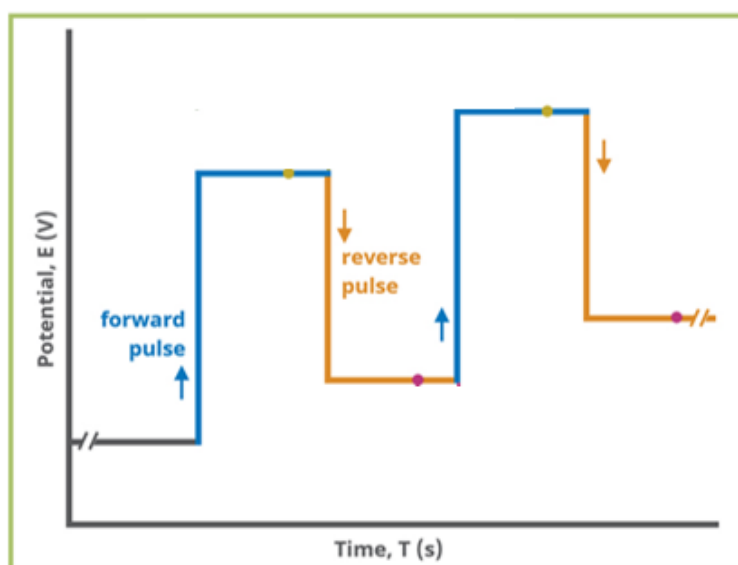
- mora imati visoku topljivost u odabranom otapalu
- mora biti kemijski i elektrokemijski inertan u eksperimentalnim uvjetima

Dodaje se kako bi se smanjila rezistencija otapala na elektrone koji putuju tijekom mjerenja i tako zatvaraju strujni krug (Elgrishi i sur., 2018).

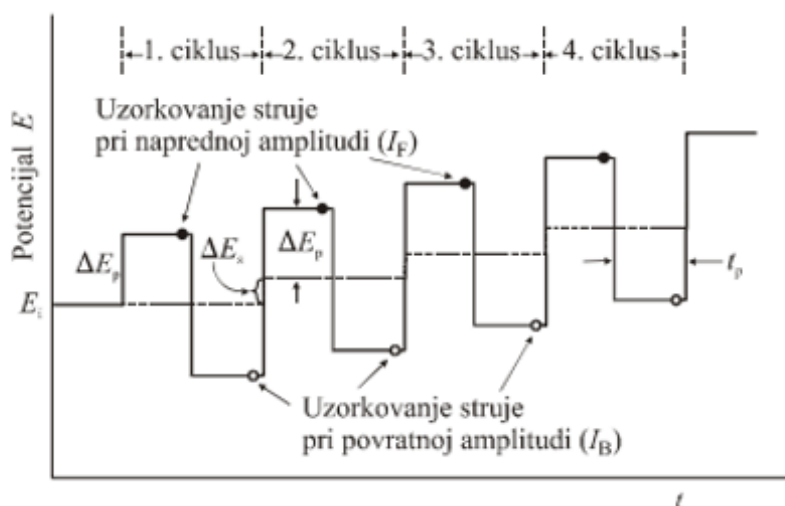


### 3.4.2. Pravokutnovalna voltometrija (SWV)

Pravokutnovalna voltometrija vrsta je diferencijalne tehnike. Primjenjuje se izmjenično pravokutni signal pobude koji je superponiran na stubasto rastući (padajući) potencijal. Izmjenični pravokutni signal pobude sastoji se od pozitivne (forward pulse) i negativne (reverse pulse) poluperiode. Mjerenje jakosti struje provodi se dva puta tijekom jednog ciklusa. Točnije prije primjene i na kraju primjene izmjeničnog pravokutnog pulsa pobude (Piljac, 2010). Prednost ove tehnike je njena jako niska granica detekcije analita koja iznosi do  $1 \times 10^{-8}$  M (Wang, 2006).



Slika 18. Prikaz pozitivne (forward) i negativne (reverse pulse) poluperiode izmjeničnog pravokutnog signala pobude koji se superponiran na stubastom rastućem potencijalu ([www.pineresearch.com](http://www.pineresearch.com), Square wave voltammetry)



Slika 19. Prikaz stubasto rastećeg potencijala na koji se primjenjuje izmjenično pravokutni signal pobude te vremena uzorkovanja struje (Piljac, 2010)

### 3.5. Eksperimentalni računski podaci

Svi izračuni (geometrijska optimizacija, frekvencijski i solvacijski računi) provedeni su uporabom programskog paketa Gaussian16 (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016). Programski paket Gaussian 16 instaliran je na klasteru Isabella Sveučilišnog računalnog centra (SRCE) u Zagrebu ([www.srce.hr](http://www.srce.hr)). Sadržava između ostalog i DFT metode kao što je B3LYP koja je korištena za geometrijsku optimizaciju. Za opis orbitala atoma ugljika, dušika, kisika i vodika korišteni su bazni skupovi 6-31G(d) i 6-31+G(d). Dok su za željezo korišteni SDD i LanL2TZf bazni skupovi. Za solvacijske račune korišten je SMD model na B3LYP/6-31G(d)/SDD ili B3LYP/6-31+G(d)/ LanL2TZf razini. Za stvaranje input i vizualizaciju output fileova, to jest rezultata korišten je GaussView verzija 5.0.8. (Dennington i sur., 2008).

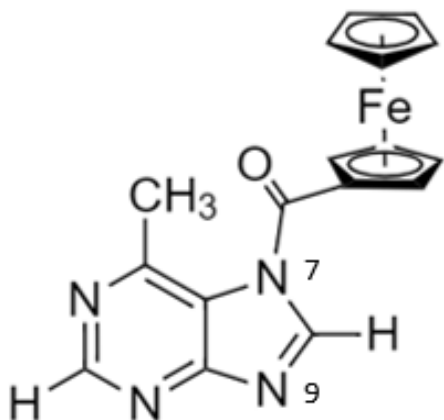
### 3.6. Eksperimentalni elektrokemijski podaci

Kako bi se izmjerili redoks potencijali analita korištena je ciklička voltometrija (CV) i voltometrija s pravokutnim izmjeničnim signalom pobude (SWV). SWV mjerenja su provedena kako bi se dodatno potvrdili redoks potencijali dobiveni CV-om. Prednost pred CV-om im je što se iz njihovih voltamograma mogu direktno očitati redoks potencijali analita. Korišten je postupak iz rada Toma i Vrček objavljenog 2020. uz određene iznimke (Toma i Vrček, 2020a). Mjerenje su provedena na instrumentu Radiometer Volta-lab PGZ 100, spojenom s osobnim računalom, u 1,0 mM otopini analita uz  $[N_nBu_4][B(C_6F_5)_4]$  kao elektrolit u ekstra čistom diklormetanu pri sobnoj temperaturi i u argonskoj atmosferi. Inertna atmosfera je korištena kako kisik i vodena para ne bi utjecali na konačni izgled voltamograma analita. Elektrokemijska ćelija sastoji se od triju elektrode: Pt protuelektroda, staklena ugljikova radna elektroda i referentna elektroda. Također mjehurići zraka ne smiju zaostati (niti na elektrodama niti u reakcijskoj otopini) tijekom mjerenja kako ne bi utjecali na izgled voltamograma analita. Nije korištena klasična referentna elektroda za vodeni medij jer se mjerenja provode u organskom otapalu. Te postoji mogućnost curenja vode iz elektrode u reakcijsku otopinu, odnosno došlo bi do razrjeđivanja koncentracije analita što bi uzrokovalo krivo izmjenjenim redoks potencijalima. Osim toga korištenjem referentna elektroda za nevodeni medij izbjegava se pojava liquid junction potential. Korištena referentna elektroda sastoji se od dva dijela te je pripremljena neposredno prije mjerenja (www.basinc.com, Non-aqueous reference Electrode). Unutarnja elektroda referentne elektrode je kapilara sa semipermeabilnom membranom u kojoj se nalazi srebrna žica, 0,01 mol L<sup>-1</sup> AgNO<sub>3</sub> i elektrolit  $[N_nBu_4][B(C_6F_5)_4]$  u acetonitrilu. Vanjska elektroda sadrži otopinu 0,1 M  $[N_nBu_4][B(C_6F_5)_4]$  u diklormetanu. Radna elektroda je prije mjerenja polirana dijamantnom pastom 1 mm i 4 mm na papiru za poliranje. Tim postupkom uklanjaju se onečišćenja koja bi smetala tijekom mjerenja (Elgrishi i sur., 2018). Kao unutarnji standard korišten je dekametilferocen, ali su rezultati referencirani u odnosu na ferocen. Za postavljanje formalnog redoks-potencijala para FcH/FcH<sup>+</sup> na E°' = 0,0 mV korišten je Microsoft Excel (Toma i Vrček, 2020a).

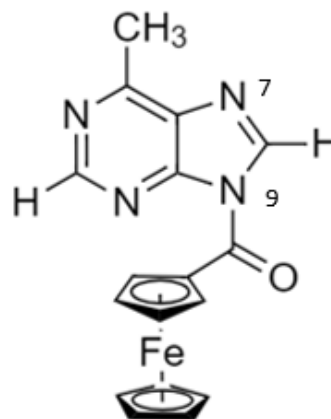
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Redoks potencijali N7- i N9-ferocenoil purina

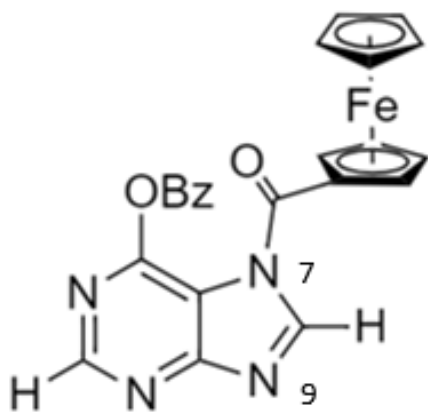
Redoks potencijal mjerio se za četiri spoja:



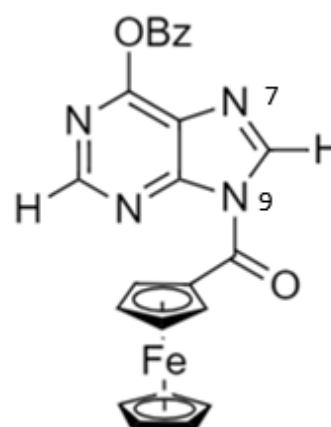
Slika 20. Prikaz N7-ferocenoil-purin derivata (C6\_CH3\_N7)



Slika 21. Prikaz N7-ferocenoil-purin derivata (C6\_CH3\_N9)

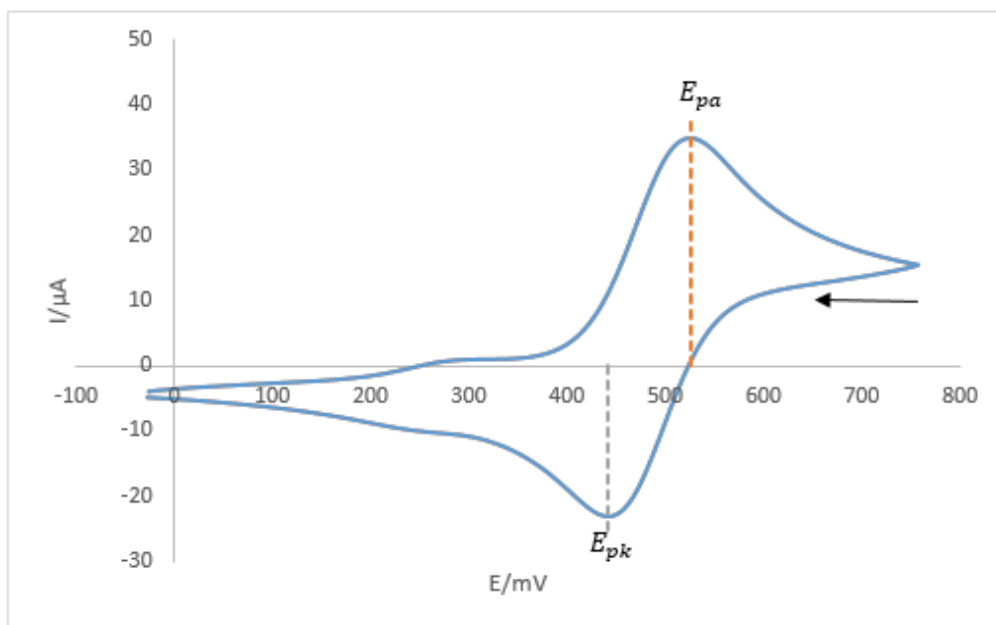


Slika 22. Prikaz N9-ferocenoil-purin derivata (C6\_OBz\_N7)

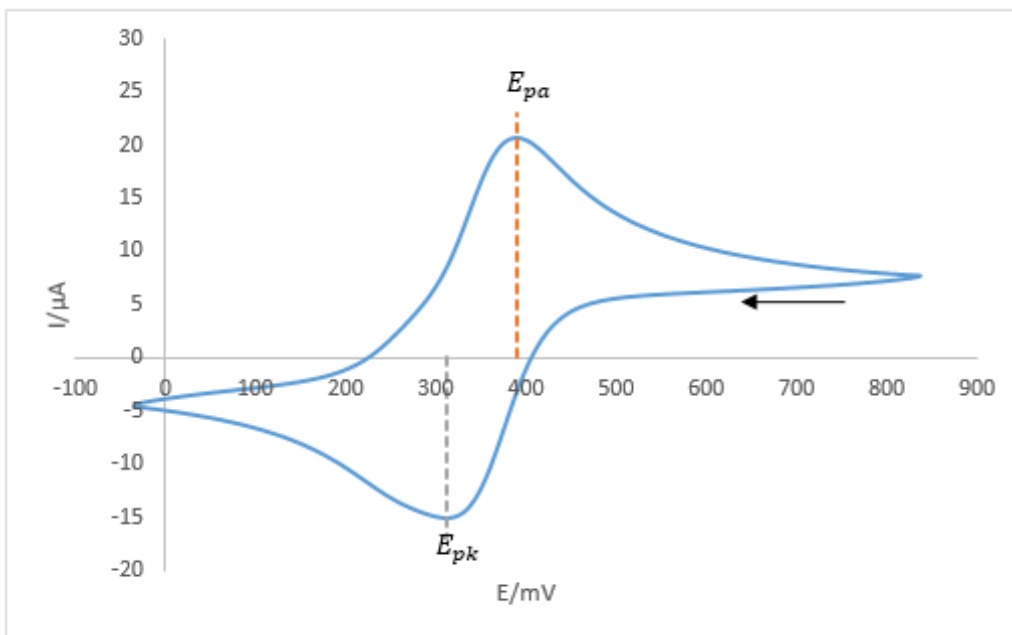


Slika 23. Prikaz N9-ferocenoil-purin derivata (C6\_OBz\_N9)

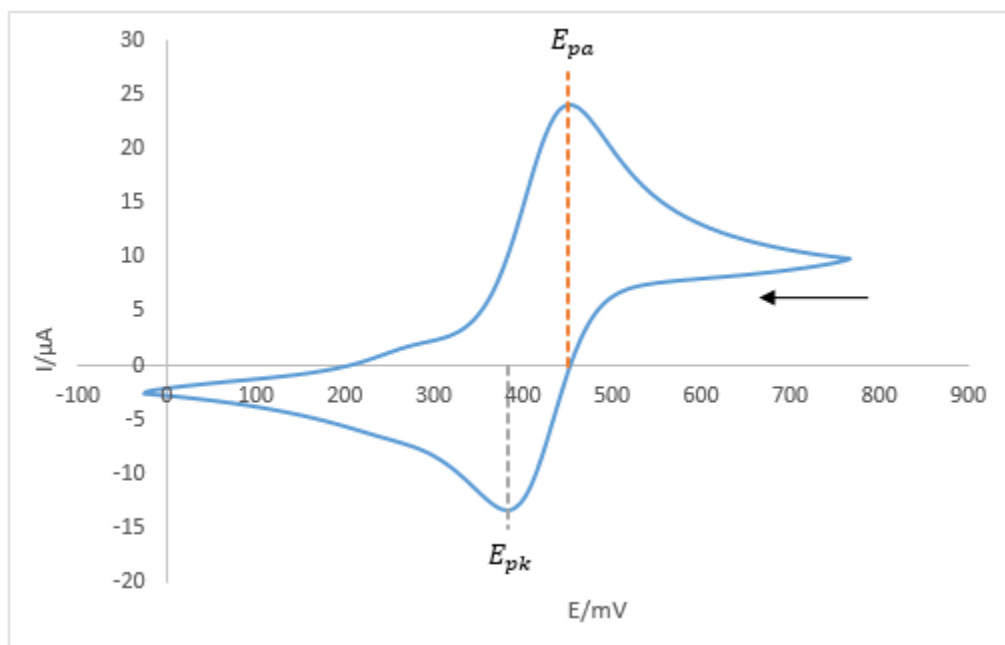
Mjerenjem su dobiveni sljedeći ciklički voltamogrami:



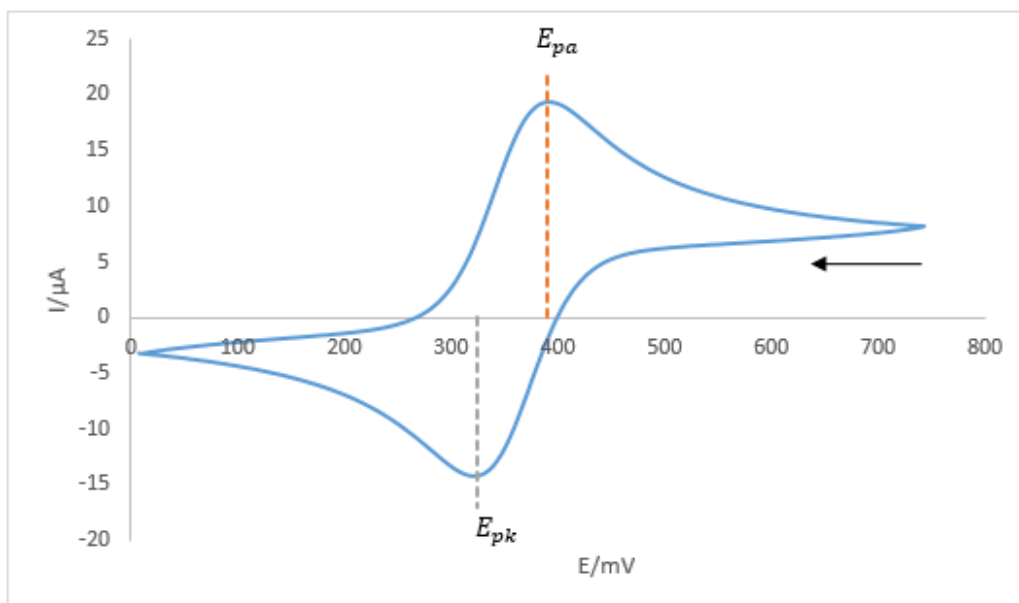
Slika 24. Ciklički voltamogram C6\_CH3\_N7, s vršnim anodnim (oksidacijskim) te katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiven korištenjem brzine snimanja od 100 mV/s te prikazan po IUPAC-u



Slika 25. Ciklički voltamogram C6\_CH3\_N9, s vršnim anodnim (oksidacijskim) te katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiven korištenjem brzine snimanja od 100 mV/s te prikazan po IUPAC-u



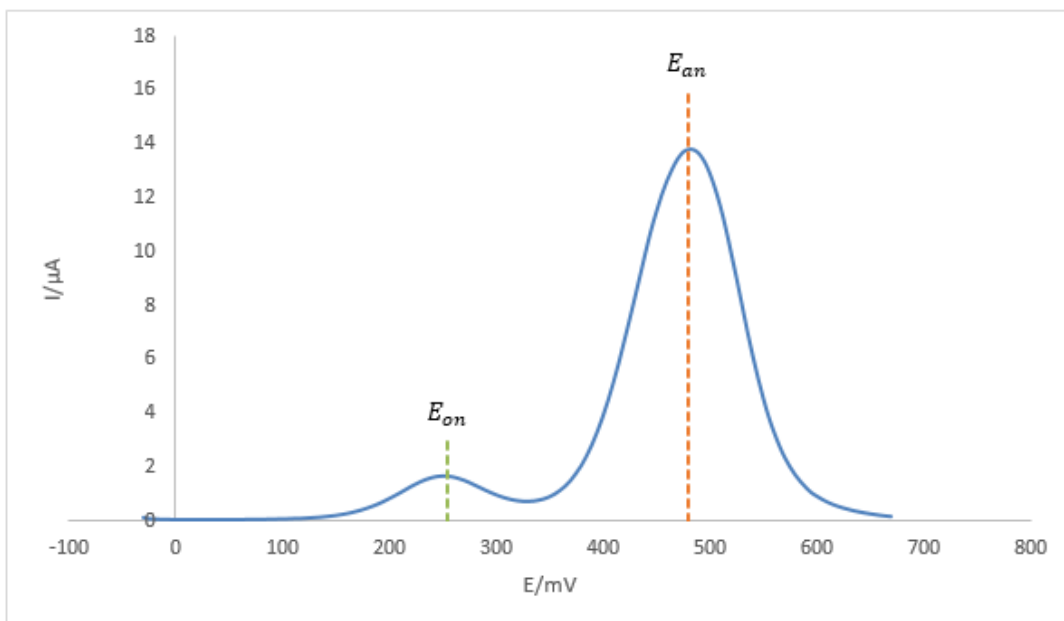
Slika 26. Ciklički voltamogram C6\_OBz\_N7, s vršnim anodnim (oksidacijskim) te katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiven korištenjem brzine snimanja od 100 mV/s te prikazan po IUPAC-u



Slika 27. Ciklički voltamogram C6\_OBz\_N9, s vršnim anodnim (oksidacijskim) te katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiven korištenjem brzine snimanja od 100 mV/s te prikazan po IUPAC-u

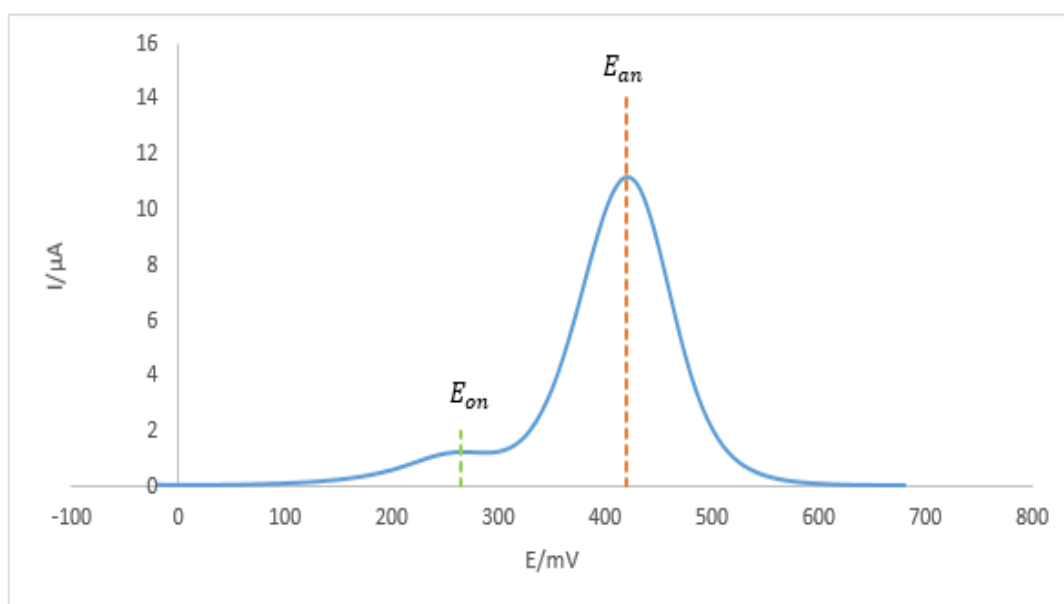
## 4.2. Onečišćenja

Iz prethodno navedenih cikličkih voltamograma može se zaključiti kako samo kod spojeva C6\_CH3\_N7 i C6\_OBz\_N7 postoje onečišćenja. Ona su izražena tijekom oksidacije analita (vidi Slika 24. i 26.). Za dodatnu potvrdu i točnije očitavanje njihova redoks potencijala korišten je SWV.



Slika 28. SWV voltamogram C6\_CH3\_N7 na kojem se jasno mogu očitati redoks potencijal analita i njegova oksidacijskog onečišćenja

Iz Slike 28. jasno se mogu razlučiti dva signala s pripadajućim redoks potencijalima.  $E_{an}$  se odnosi na redoks potencijal analita to jest C6\_CH3\_N7, dok je  $E_{on}$  redoks potencijal njegova onečišćenja koji iznosi 255 mV.

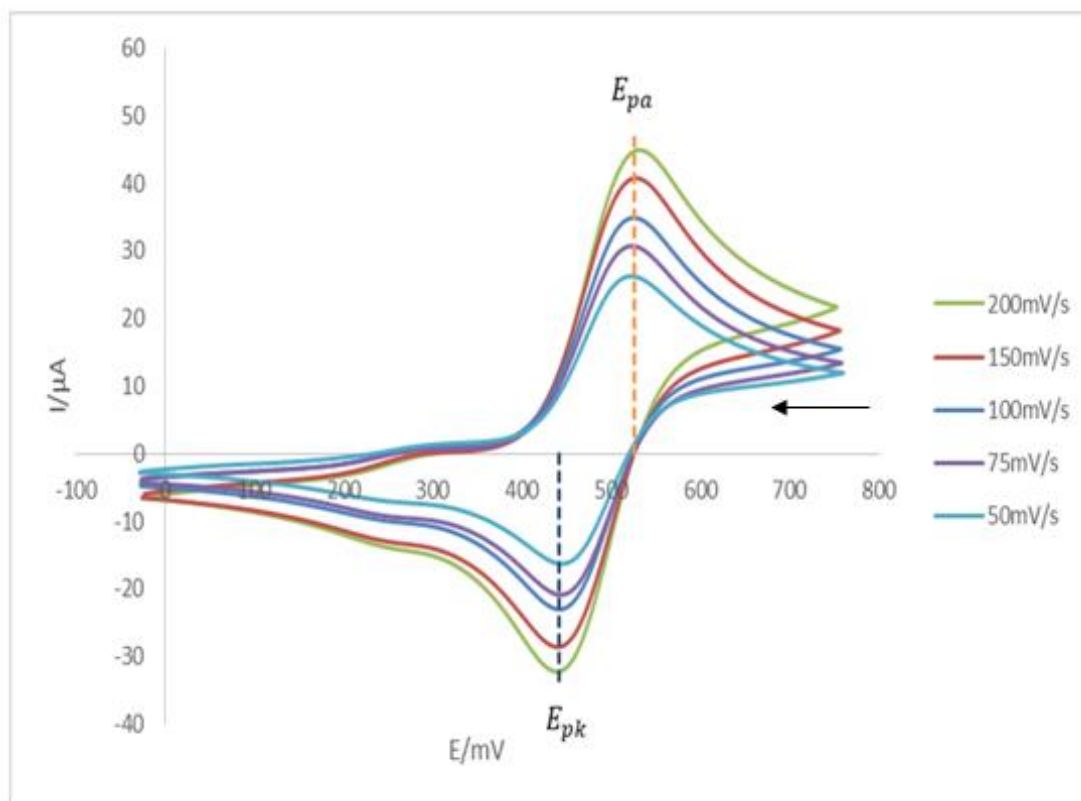


Slika 29. SWV voltamogram C6\_OBz\_N7 na kojem se jasno mogu očitati redoks potencijali analita i njegovih oksidacijskih onečišćenja

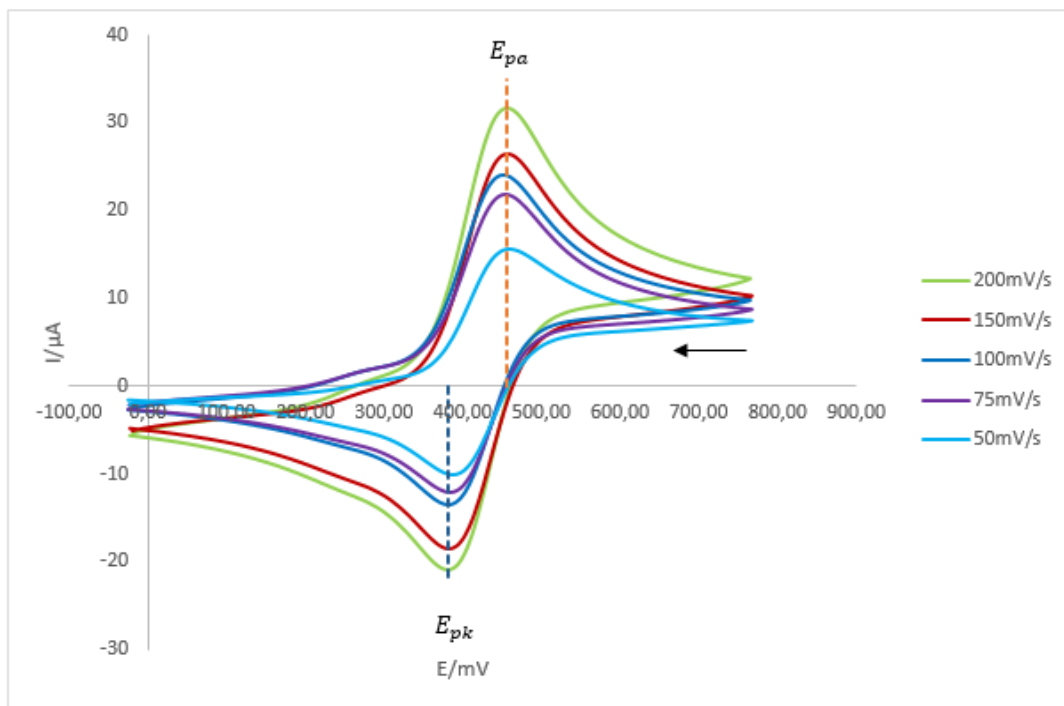


Kod spoja C6\_OBz\_N7 također se mogu primijetiti dva signala, pri čemu je signal onečišćenja manje izražen (vidi Slika 29.). No i dalje se može očitati njegov redoks potencijal koji iznosi 265 mV. Ovo je primjer kako se zbog visoke osjetljivosti ciklička može koristiti za detekciju onečišćenja (Wang, 2008). Pritom je SWV metoda dodatna potvrda CV-a.

### 4.3. Utjecaj brzine snimanja na izgled voltamograma



Slika 30. Ciklički voltamogrami C6\_CH3\_N7, s uprosječenim vršnim anodnim (oksidacijskim) i katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiveni korištenjem različitih brzina snimanja te prikazani po IUPAC-u



Slika 31. Ciklički voltamogrami C6\_OBz\_N7, s uprosječenim vršnim anodnim (oksidacijskim) i katodnim (redukcijskim) potencijalom, dobiveni korištenjem različitih brzina snimanja te prikazani po IUPAC-u

Navedeni voltamogrami (vidi Slika 30. i 31.) pokazuju kako različite brzine snimanja utječu na njihov izgled. Porastom vrijednosti brzine snimanja njihov oblik se ne mijenja, niti značajno potencijali anodnog ( $E_a$ ) i katodnog ( $E_k$ ) vrha pika. Iz njihovih vrijednosti može se izračunati redoks potencijal ( $E_{\frac{1}{2}}$ ) sljedećom jednačinom:

$$E_{\frac{1}{2}} = \frac{E_a + E_k}{2}$$

C6_CH3_N7		C6_OBz_N7	
scane rate	$E_{1/2}$ /mV	scane rate	$E_{1/2}$ /mV
50 mV/s	480	50 mV/s	420
75 mV/s	480	75 mV/s	420
100 mV/s	480	100 mV/s	415
150 mV/s	480	150 mV/s	420
200 mV/s	485	200 mV/s	415
SWV	485	SWV	420

Tablica 1. Eksperimentalno dobiveni redoks potencijali za spojeve C6\_CH3\_N7 i C6\_OBz\_N7 u mV dobiveni pri različitim brzinama snimanja koji su iskazani u mV/s

Na temelju prethodno navedene jednadžbe izračunati su redoks potencijali za svaki scane rate (Tablica1.). Iako se vrijednosti međusobno ne poklapaju u potpunosti, može smatrati da je reakcija elektrokemijski reverzibilna. Odstupanje od 5 mV se smatra prihvatljivim (www.ceb.cam.uk., Linear Sweep and Cyclic Voltametry: The Principles; Toma i Vrčec, 2020a).

C6_CH3_N7		C6_OBz_N7	
scane rate	$\Delta E_p$ /mV	scane rate	$\Delta E_p$ /mV
50 mV/s	76,9	50 mV/s	75,1
75 mV/s	79,3	75 mV/s	72,0
100 mV/s	83,7	100 mV/s	71,2
150 mV/s	87,3	150 mV/s	75,2
200 mV/s	91,7	200 mV/s	77,3

Tablica 2. Izračunate razlike vršnog oksidacijskog (anodnog) i redukcijuskog (katodnog) potencijala za spojeve C6\_CH3\_N7 i C6\_OBz\_N7 u mV dobiveni pri različitim brzinama snimanja koji su iskazani u mV/s

Još jedan dokaz elektrokemijske reverzibilnosti je i  $\Delta E_p$ , koja se dobiva iz jednadžbe  $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pk}$ .  $E_{pa}$  je vršni oksidacijski (anodni) potencijal, a  $E_{pk}$  je vršni redukcijuski

(katodni) potencijal.  $\Delta E_p$  vrijednosti između 59 mV i 90 mV ukazuju na elektrokemijsku reverzibilnost reakcije (von Eschwege i Conradie, 2011). Rezultati prikazani u tablici 2. to potvrđuju. Iako je  $\Delta E_p=91,7$  mV na brzini snimanja od 200 mV/s za spoj C6\_CH3\_N7, ipak se može zaključiti kako je njegova redoks reakcija elektrokemijski reverzibilna jer se  $\Delta E_p$  vrijednosti na ostalim brzinama snimanja nalaze u intervalu od 59 mV do 90 mV.

S druge strane mijenja se pak jakost struje anodnog (tj. povisuje se) i katodnog (tj. smanjuje se) signala. Ova se pojava može objasniti Randles-Ševčikovom jednadžbom:

$$i_p = 0,446nFAC^0 \left( \frac{nFvD_0}{RT} \right)^{1/2}$$

Gdje je  $i_p$  jakost struje anodnog, odnosno katodnog signala,  $n$  je broj elektrona koji sudjeluje u redoks reakciji analita,  $A$  je površina elektrode,  $D_0$  je difuzijski koeficijent oksidiranog oblika analita,  $F$  Faradayeva konstanta, a  $C^0$  koncentracija analita. Brzina snimanja ( $v$ ) se definira kao brzina linearnog mijenjanja potencijala tijekom voltametrijskog mjerenja. Prema navedenoj jednadžbi jakost vršne struje ( $i_p$ ) proporcionalno raste sa brzinom snimanja na kvadrat (Elgrishi i sur., 2018). Također onečišćenja (vidi Slika 30. i 31.) koja nastaju pri oksidaciji analita postaju manje uočljiva pri višim vrijednostima brzine snimanja. Na temelju prethodno dokazane reverzibilnosti i Randles-Ševčikove jednadžbe može se zaključiti kako mjerenja redoks potencijala analita nije potrebno provoditi pri svim brzinama snimanja.

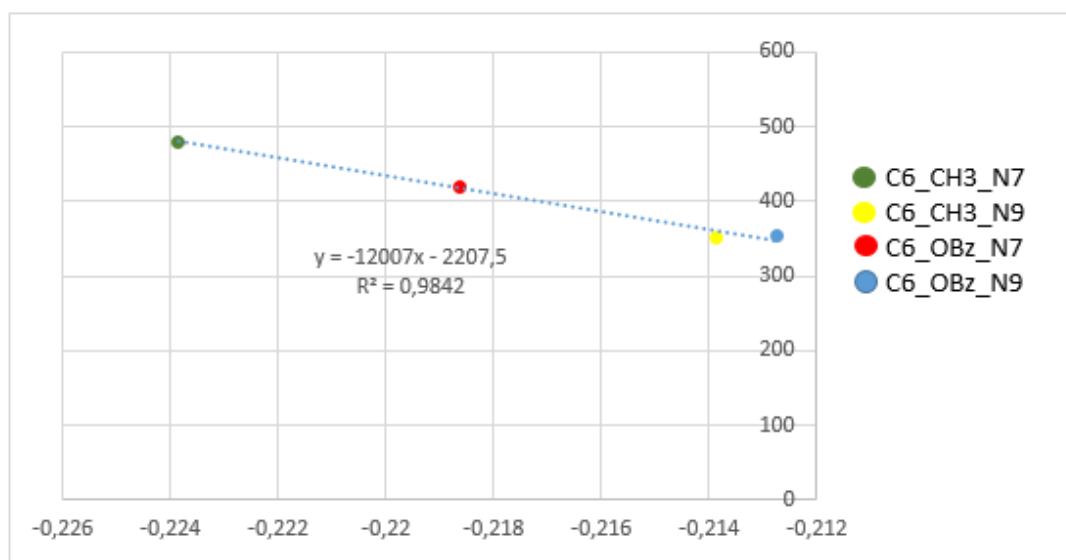
#### 4.4. Elektrokemijsko razlikovanje N7- i N9-regioizomera ferocenoil-purin derivata

Iz izmjerenih redoks potencijala cikličkom voltametrijom (vidi Tablica 3.) može se zaključiti kako N7-ferocenoil-purin derivati imaju više, odnosno pozitivnije vrijednosti redoks potencijal u usporedbi s odgovarajućim potencijalima N9-ferocenoil-purin derivata. To znači da se N9 izomeri lakše oksidiraju, odnosno lakše otpuštaju elektron iz željeznoga centra ferocenske jezgre. Rezultati odgovaraju onima iz rada autora Toma i Vrček (Toma i Vrček, 2020a). Iz svega navedenog proizlazi da bi se ciklička voltometrija mogla koristiti kao jednostavna i brza metoda razlikovanja N7- i N9- ferocenoil-supstituiranih nukleobaza.

#### 4.5. Odnos izmjerenih redoks potencijala ferocenoilnih purina i energija HOMO orbitala

SPOJ	$E_{1/2}/\text{mV}$	$E(\text{HOMO})/\text{Hartree}$
C6_CH_N7	480	-0,22385
C6_CH3_N9	350	-0,21386
C6_OBz_N7	420	-0,21862
C6_OBz_N9	355	-0,21274

Tablica 3. Eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala ferocenskih derivata i uprosječenih energija HOMO orbitala dobivenih koristeći bazni skup LanL2TZf za atom željeza



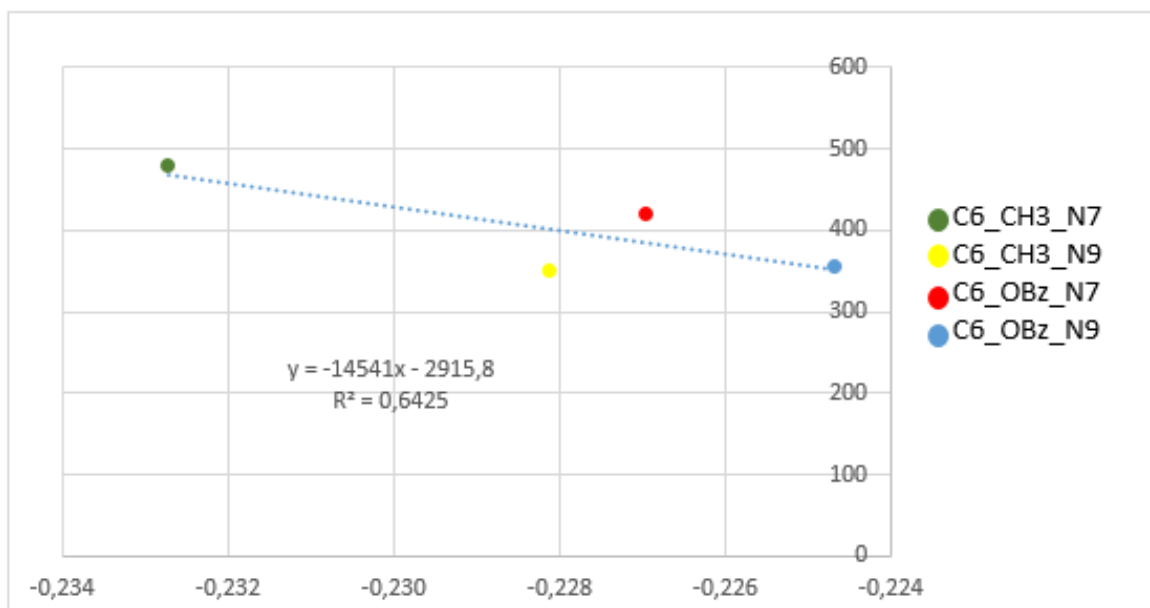
Slika 32. Eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala analita (na y osi) i uprosječenih energija HOMO orbitala dobivenih koristeći bazni skup LanL2TZf za atom željeza (x os)

Eksperimentalne vrijednosti potencijala dobivene su cikličkom voltametrijom. Energije HOMO orbitala dobivene su izračunom na B3LYP teorijskoj razini. Dobivena HOMO energija je uprosječena energija svih konformacija pojedinog spoja. Udio pojedine konformacije i odgovarajuće energije HOMO orbitale određen je prema Boltzmanovoj

raspodjeli (vidi Tablica 1.). Na temelju navedenog prikazan je graf (vidi Slika 32.). Pravac opisuje jednačba  $y = -12007x - 2207,5$ . Faktor linearne korelacije je 0,9842. Time se može zaključiti kako postoji dobra korelacija između E(HOMO) dobivene korištenjem baznog skupa LanL2TZf i eksperimentalnoga redoks potencijala.

SPOJ	$E_{1/2}/\text{mV}$	$E(\text{HOMO})/\text{Hartree}$
C6_CH_N7	480	-0,23273
C6_CH3_N9	350	-0,22811
C6_OBz_N7	420	-0,22695
C6_OBz_N9	355	-0,22468

Tablica 4. Eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala ferocenskih derivata i uprosječenih energija HOMO orbitala dobivenih koristeći bazni skup SDD za atom željeza



Slika 33. Eksperimentalne vrijednosti redoks potencijala analita (na y osi) i uprosječenih energija HOMO orbitala dobivenih koristeći bazni skup SDD za atom željeza (x os)

S druge strane korištenjem baznog skupa SDD za opis atom željeza dobiva se pak jednačba pravca  $y = -14541x - 2915,8$  te faktor korelacije 0,6425 (vidi Slika 33.). Od pravca najviše

odstupaju spojevi C6\_CH3\_N9 i C6\_OBz\_N7. Na temelju toga može se zaključiti kako korištenjem baznog skupa SDD ne dobiva se dobra linearna korelacija između E(HOMO) i redoks potencijala.



## 5. ZAKLJUČCI

1. Eksperimentalni redoks potencijali ferocenoiliranih nukleobaza pokazuju da N7-regioizomeri imaju viši redoks potencijal u usporedbi s odgovarajućim N9-regioizomerima. Odnosno, N9-izomeri lakše oksidiraju - otpuštaju elektron iz ferocenskog željeza. Stoga bi se redoks potencijali mogli koristiti kao vrsta eksperimentalnog deskriptora, odnosno voltametrijia bi se mogla koristiti kao jednostavna i brza metoda razlikovanja N7- i N9-ferocenoil nukleobaza.
2. Energije HOMO orbitala četiriju spoja koreliraju s njihovim eksperimentalnim redoks potencijalima. Što je energija HOMO orbitala spoja viša to će mu redoks potencijal biti niži, to jest lakše će oksidirati. Isti trend je uočen ranije usporedbom energije ionizacije i energije HOMO orbitala (Toma i sur., 2020b). Ovine je dokazana pretpostavka da izračunata energija HOMO orbitala korelira s eksperimentalnom ionizacijskom energijom i eksperimentalnim redoks potencijalom ispitivanog spoja. Prema tome energija HOMO orbitala predstavlja lako dostupan teorijski deskriptor koji može poslužiti za brzu i točnu procjenu redoks potencijala novih ili nepoznatih spojeva. Nije potrebno koristiti komputacijski zahtjevnu Nernstovu jednadžbu, koja osim neutralnih/reduciranih specija, uključuje i radikalske sustave koji su zbog spinskih svojstava teži za računanje.
3. Kako bi se dobila linearna ovisnost energija HOMO orbitala i eksperimentalnih redoks potencijala, važan je odabir kvalitetnog baznog skupa za opis orbitala ferocenskog željeza. Pokazalo se kako korištenje baznog skupa LanL2TZf daje jako dobru linearnu korelaciju ( $R^2 = 0,9842$ ) za razliku od korištenja baznog skupa SDD ( $R^2 = 0,6425$ ). Time se potvrđuju ranija istraživanja koja pokazuju da je za točan izračun ionizacijskih energija i redoks potencijala prikladno koristiti bazni skup LanL2TZf za ferocensko željezo.
4. U cikličkom voltamogramu (CV) spojeva C6\_CH\_N7 i C6\_OBz\_N7 primijećena su onečišćenja čiji signali nisu utjecali na anodne i katodne signale analita. Dodatnu potvrdu i očitavanje njihova redoks potencijala omogućila je primjena voltametrijie s pravokutnim izmjeničnim signalom pobude (SWV). Budući da CV ima nisku granicu detekcije, mogao bi se koristiti da dokazivanje prisutnosti onečišćenja, dok bi se SWV-om potvrdio i točnije izmjerio njegov redoks potencijal.

## 6. LITERATURA

Astruc D. Why is ferrocene so exceptional? *EurJIC*, 2017, 6-29.

Atkins P, Friedman R. *Molecular Quantum Mechanics*, 5th ed. Oxford, Oxford University Press, 2011, str. 258.

Bachrach SM. *Computational Organic Chemistry*, 2nd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, 2014, str. 2-43.

Chohan ZH. Antibacterial and antifungal ferrocene incorporated dithiothione and dithioketone compounds. *Appl Organometal Chem*, 2006, 20, 112– 116.

Dennington RD, Keith TA, Millam, JM. *GaussView, verzija 5.0.8.*: Semichem Inc., Shawnee Mission KS; 2008.

Density Functional Theory, <http://www.cup.uni-muenchen.de>, 2006, pristupljeno 16.11.2021.

Dive D, Biot C. Ferrocene conjugates of chloroquine and other antimalarials: the development of ferroquine, a new antimalarial. *Chem Med Chem*, 2008, 3, 383-391.

Elgrishi N, Rountree KJ, McCarthy BD, Rountree ES, Eisenhart TT, Dempsey JL. A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *J Chem Educ*, 2018, 95, 197–206.

Foresman JB, Frisch A. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed. Pittsburgh, Gaussian, Inc., 1996, str 97.

Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratchian HP, Ortiz JV, Izmaylov AF, Sonnenberg JL, Williams-Young D, Ding F, Lipparini F, Egidi F, Goings J, Peng B, Petrone A, Henderson T, Ranasinghe D, Zakrzewski VG, Gao J, Rega N, Zheng G, Liang W, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y,

Kitao O, Nakai H, Vreven T, Throssell K, Montgomery JA Jr., Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd JJ, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Keith TA, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Millam JM, Klene M, Adamo C, Cammi R, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Farkas O, Foresman JB, Fox DJ. Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

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

Hartree-Fock Theory, <http://www.cup.uni-muenchen.de>, 2004, pristupljeno 16.11.2021.

Hok L. Diplomski rad: Kvantno-kemijska studija enantiomerizacije oksazepama. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2018.

Jäger M, Freitag L, González L. Using computational chemistry to design Ru photosensitizers with directional charge transfer. *Coordination Chemistry Reviews*, 2015, 304, 146-165.

Jaouen G, Vessières A, Top S. Ferrocifen type anti cancer drugs. *Chem Soc Rev*, 2015, 44, 8802-8817.

Jensen F. Introduction to Computational Chemistry, 2nd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, 2006, str. 81-82.

Kealy TJ, Pauson PL. A new type of organo-iron compound. *Nature*, 1951, 168, 1039-1040.

Kumar K, Carrère-Kremer S, Kremer L, Guérardel Y, Biot C, Kumar V. 1H-1,2,3-Triazole-Tethered Isatin–Ferrocene and Isatin–Ferrocenylchalcone Conjugates: Synthesis and in Vitro Antitubercular Evaluation. *Organometallics*, 2013, 32, 5713–5719.

Microscale Friedel-Crafts Acylation of Ferrocene: Acetylferrocene, 2014., <http://www.assets.thermofisher.com>, pristupljeno 19.11.2021.

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

Nastavni materiji iz kolegija Farmaceutska kemija 1, 2018./2019.

Non-aqueous reference electrode, [www.basinc.com](http://www.basinc.com), pristupljeno 2.12.2021.

Orio M, Pantazis DA, Neese F. Density functional theory. *Photosynth Res*, 2009, 102, 443-453.

Page JA, Wilkinson G. The Polarographic Chemistry of Ferrocene, Ruthenocene and the Metal Hydrocarbon Ions. *J Am Chem Soc*, 1952, 74, 6149–6150.

Patra M, Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nat Rev Chem*, 2017, 1, 1-12.

Pauli exclusion principle, <http://www.chem.libretext.org>, 2021, pristupljeno 17.11.2021.

Perdew JP, Ruzsinszky A, Tao J, Staroverov VN, Scuseria GE, Csonka GI. Prescription for the design and selection of density functional approximations: more constraint satisfaction with fewer fits. *J Chem Phys*. 2005,123, 62201.

Petrinec L. Diplomski rad: Fotokemijska reakcija razgradnje ferocenskih derivata purina i pirimidina. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2021.

Piljac I. Senzori fizikalnih veličina i elektroanalitičke metode. Zagreb, Mediaprint-tiskara Hrastić,2010, str. 436-437.

Računalni klaster Isabella, SRCE – Sveučilište u Zagrebu, Sveučilišni računalni centar Srce. <https://www.srce.unizg.hr/en/isabella-cluster>.

Rapić V, Čakić Semenčić M. I. Organometalna i bioorganometalna kemija-ferocen i metalni karbonili. *Kemija u industriji*, 2011, 60, 61–79.

Rausch M, Vogel M, Rosenberg H. Ferrocene: A novel organometallic compound. *J Chem Educ*, 1957, 34, 268-272.

Realista S, Quintal S, Martinho PN, Melato AI, Gil A, Esteves T, Carvalho MDD, Ferreira LP, Vaz PD, Calhorda MJ. Electrochemical studies and potential anticancer activity in ferrocene derivatives. *J Coord Chem*, 2016, 70, 314-327.

Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World of Molecules. U: Ferrocene. Benfey OT, Turnbull Morris PJ, urednici, Philadelphia, Chemical Heritage Foundation, 2001, str. 115-120.

Roy LE, Jakubikova E, Guthrie MG, Batista ER. Calculation of one-electron redox potentials revisited. Is it possible to calculate accurate potentials with density functional methods? *J Phys Chem A*, 2009, 113, 6745-6750.

Sherrill CD. An Introduction to Hartree-Fock Molecular Orbital Theory. 2009.

Square Wave Voltammetry, <http://www.pineresearch.com>, 2021, pristupljeno 20.11.2021.

Synthesis and reactions of ferrocene, 2015., <http://www.magritek.com>, pristupljeno 18.11.2021.

Šakić D. Doktorski rad: Kvantno-kemijsko istraživanje reakcija pregrađivanja odabranih psihofarmaka. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015.

Tandarić T. Doktorska disertacija: Računalno istraživanje mehanizma ireverzibilne inhibicije enzima monoamin-oksidge B. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2021.

Toma M, Vrček V. Redoks-svojstva ferocenom supstituiranih nukleobaza. *Kemija u industriji*, 2020, 69, 21-29a.

Toma M, Kuvek T, Vrček V. Ionization energy and reduction potential in ferrocene derivatives: comparison of hybrid and pure DFT functionals. *J Phys Chem A*, 2020, 124, 8029-8039b.

von Eschwege KG, Conradie J. Redox potentials of ligands and complexes – a DFT approach. *South African Journal of Chemistry*, 2011, 64, 203–209.

Wang J. Analytical Electrochemistry, 3 rd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, 2006, str. 80-82.

Werner H. At least 60 years of ferrocene: the discovery and rediscovery of the sandwich complexes. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51, 6052-6058.

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.

## 7. SAŽETAK

### **Elektrokemijsko i računalno određivanje redoks svojstava ferocenoliranih purinskih derivata**

Važno svojstvo ferocenskih nukleobaza predstavlja redoks potencijal kojim se može predvidjeti njihov antitumorski učinak. Osim što se može dobiti eksperimentalno, korištenjem voltometrije, može se dobiti i teorijski primjenom kvantne kemije. To jest DFT-a. Kako bi se dobili rezultati visoke točnosti i preciznosti važan je izbor DFT metode. Stoga je često korištena B3LYP metoda. U ovom radu dokazan je lakši način teorijskog računanja redoks potencijala primjenom DFT metode B3LYP na ferocenoiliranim purinskim derivatima s različitim baznim skupovima za željezo (SDD i LanL2TZf). Umjesto računanja promjene slobodne Gibbsove energije za svaki oksidirani i reducirani oblik spoja u plinovitom i solvatiranom stanju, dovoljni je izračunati energiju HOMO orbitala reduciranog oblika. Do korelacije između energija HOMO orbitala reduciranih oblika analita i njihovih eksperimentalno dobivenih redoks potencijala došlo se na temelju prethodno dokazane korelacije između teorijski izračunatih energija HOMO orbitala reduciranih oblika ferocenoliranih derivata, uz bazni skup LanL2TZf za željezo, i njihovih eksperimentalno dobivenih energija ionizacije. Što je viša energija HOMO orbitale to je niža energija ionizacije spoja. Spojevi s nižom energijom ionizacije lakše se oksidiraju. U radu je dobivena slična korelacija. Što je viša energija HOMO orbitale to je niži redoks potencijal spoja te se lakše oksidira. Za što bolju linearnu korelaciju važan je i bazni skup željeza što je još jednom potvrdilo korištenje LanL2TZf ( $R^2 = 0,9842$ ). Također prilikom mjerenja redoks potencijala cikličkom i pravokutnovalnom voltametrijom potvrđeno je da N7-regiozomeri imaju viši redoks potencijal u usporedbi s odgovarajućim N9-regioizomerima. Voltamometrija bi se mogla koristiti kao jednostavna i brza metoda razlikovanja N7- i N9-ferocenoil nukleobaza.

## SUMMARY

### **Electrochemical and computational determination of redox properties of ferrocenolated purine derivatives**

An important property of ferrocene nucleobases is the redox potential that can predict their antitumor effect. In addition to being obtained experimentally, using voltammetry, it can also be obtained theoretically by applying quantum chemistry. That is DFT. In order to obtain results of high accuracy and precision, the choice of the DFT method is important. Therefore, the B3LYP method is often used. In this paper, an easier way of theoretical calculation of redox potential was proved by applying the DFT method B3LYP on ferrocenolated purine derivatives with different base sets for iron (SDD and LanL2TZf). Instead of calculating the change in free Gibbs energy for each oxidized and reduced form of the compound in the gaseous and solvated state, its HOMO energy of the reduced form orbit is sufficient. The correlation between HOMO orbital energies of reduced analyte forms and their experimentally obtained redox potentials was based on the previously proven correlation between theoretically calculated HOMO orbital energies of reduced forms of ferrocenolated derivatives, with the base set LanL2TZf for iron, and their experimentally obtained energies. The higher the energy of the HOMO orbital the lower the ionization energy of the compound. Compounds with lower ionization energy are more easily oxidized. A similar correlation was obtained in the paper. The higher the energy of the HOMO orbital, the lower the redox potential of the compound and the easier it oxidizes. The basis set of iron is also important for better linear correlation, which was once again confirmed by the use of LanL2TZf ( $R^2 = 0.9842$ ). Also when measuring redox potentials by cyclic and squarewave voltammetry, it was confirmed that N7-regioisomers have a higher redox potential compared to the corresponding N9-regioisomers. Voltammetry could be used as a simple and fast method of distinguishing N7- and N9-ferrocenoyl nucleobases.





## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### ELEKTROKEMIJSKO I RAČUNALNO ODREĐIVANJE REDOKS SVOJSTAVA FEROCENOLIRANIH PURINSKIH DERIVATA

Kristina Bićan

#### SAŽETAK

Važno svojstvo ferocenskih nukleobaza predstavlja redoks potencijal kojim se može predvidjeti njihov antitumorski učinak. Osim što se može dobiti eksperimentalno, korištenjem voltametrijе, može se dobiti i teorijski primjenom kvantne kemije. To jest DFT-a. Kako bi se dobili rezultati visoke točnosti i preciznosti važan je izbor DFT metode. Stoga je često korištena B3LYP metoda. U ovom radu dokazan je lakši način teorijskog računanja redoks potencijala primjenom DFT metode B3LYP na ferocenoiliranim purinskim derivatima s različitim baznim skupovima za željezo (SDD i LanL2TZf). Umjesto računanja promjene slobodne Gibbsove energije za svaki oksidirani i reducirani oblik spoja u plinovitom i solvatiranom stanju, dovoljni je izračunati energiju HOMO orbitala reduciranog oblika. Do korelacije između energija HOMO orbitala reduciranih oblika analita i njihovih eksperimentalno dobivenih redoks potencijala došlo se na temelju prethodno dokazane korelacije između teorijski izračunatih energija HOMO orbitala reduciranih oblika ferocenoiliranih derivata, uz bazni skup LanL2TZf za željezo, i njihovih eksperimentalno dobivenih energija ionizacije. Što je viša energija HOMO orbitale to je niža energija ionizacije spoja. Spojevi s nižom energijom ionizacije lakše se oksidiraju. U radu je dobivena slična korelacija. Što je viša energija HOMO orbitale to je niži redoks potencijal spoja te se lakše oksidira. Za što bolju linearnu korelaciju važan je i bazni skup željeza što je još jednom potvrdilo korištenje LanL2TZf ( $R^2 = 0,9842$ ). Također prilikom mjerenja redoks potencijala cikličkom i pravokutnovalnom voltametrijom potvrđeno je da N7-regiozomeri imaju viši redoks potencijal u usporedbi s odgovarajućim N9-regioizomerima. Voltametrijа bi se mogla koristiti kao jednostavna i brza metoda razlikovanja N7- i N9-ferocenoil nukleobaza.

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

Rad sadrži: 45 stranica, 33 grafičkih prikaza, 4 tablica i 47 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: redoks potencijal, računalna kemija, energija HOMO orbitala

Mentor: **Dr. sc. Valerije Vrčec**, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

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

Rad prihvaćen: siječanj 2022.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

# ELECTROCHEMICAL AND COMPUTATIONAL DETERMINATION OF REDOX PROPERTIES OF FERROCENOLATED PURINE DERIVATIVES

Kristina Bićan

## SUMMARY

An important property of ferrocene nucleobases is the redox potential that can predict their antitumor effect. In addition to being obtained experimentally, using voltammetry, it can also be obtained theoretically by applying quantum chemistry. That is DFT. In order to obtain results of high accuracy and precision, the choice of the DFT method is important. Therefore, the B3LYP method is often used. In this paper, an easier way of theoretical calculation of redox potential was proved by applying the DFT method B3LYP on ferrocenolated purine derivatives with different base sets for iron (SDD and LanL2TZf). Instead of calculating the change in free Gibbs energy for each oxidized and reduced form of the compound in the gaseous and solvated state, its HOMO energy of the reduced form orbit is sufficient. The correlation between HOMO orbital energies of reduced analyte forms and their experimentally obtained redox potentials was based on the previously proven correlation between theoretically calculated HOMO orbital energies of reduced forms of ferrocenolated derivatives, with the base set LanL2TZf for iron, and their experimentally obtained energies. The higher the energy of the HOMO orbital the lower the ionization energy of the compound. Compounds with lower ionization energy are more easily oxidized. A similar correlation was obtained in the paper. The higher the energy of the HOMO orbital, the lower the redox potential of the compound and the easier it oxidizes. The basis set of iron is also important for better linear correlation, which was once again confirmed by the use of LanL2TZf ( $R^2 = 0.9842$ ). Also when measuring redox potentials by cyclic and squarewave voltammetry, it was confirmed that N7-regioisomers have a higher redox potential compared to the corresponding N9-regioisomers. Voltammetry could be used as a simple and fast method of distinguishing N7- and N9-ferrocenoyl nucleobases.

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

Thesis includes: 45 pages, 33 figures, 4 tables and 47 references. Original is in Croatian language.

Keywords: redox potential, computational chemistry, HOMO orbitals energy

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

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

The thesis was accepted: January 2022.