

# Mehanokemijska sinteza kokristala

---

Lukac, Hrvojka

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:576432>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Hrvojka Lukac

Studentica 3. godine Prijediplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **MEHANOKEMIJSKA SINTEZA KOKRISTALA**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Dominik Cinčić

Zagreb, 2024.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

3. travnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

28. lipnja 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Dominik Cinčić

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Mehanokemija.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Terminologija.....	2
2.1.2. Mehanistički aspekti.....	3
2.1.3. Metode mehanokemijske sinteze .....	5
2.1.4. Vrste mlinova za mehanokemijsku sintezu .....	6
2.1.5. Izučavanje tijeka mehanokemijskih reakcija.....	7
<b>2.2. Kokristali .....</b>	<b>10</b>
2.2.1. Kokristali temeljeni na vodikovim vezama.....	11
2.2.2. Kokristali temeljeni na halogenskim vezama.....	13
2.2.3. Metode sinteze kokristala.....	14
2.2.3.1. Kristalizacija iz otopine.....	15
2.2.3.2. Kosublimacija .....	16
2.2.3.3. Sinteza iz taline.....	17
2.2.3.4. Kokristalizacija iz eutektičke smjese .....	18
2.2.3.5. Metoda ubrzanog starenja.....	18
2.2.3.6. Brzo miješanje (engl. SpeedMixing).....	19
2.2.3.7. Rezonantno akustično miješanje (RAM, engl. resonant acoustic mixing).....	20
<b>2.3. Mehanokemijska sinteza kokristala .....</b>	<b>22</b>
2.3.1. Mehanistički aspekti nastajanja kokristala.....	22
2.3.2. Ternarni fazni dijagram kokristala .....	24
2.3.3. Primjeri mehanokemijske sinteze kokristala temeljenih na vodikovim vezama .....	26
2.3.4. Primjeri mehanokemijske sinteze kokristala temeljenih na halogenskim vezama .....	29
2.3.5. Nove metode mehanokemijske sinteze kokristala.....	32
2.3.6. In situ praćenje mehanokemijske sinteze kokristala .....	34
<b>§ 3. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>XXXIX</b>
<b>§ 4. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XL</b>



## § Sažetak

U posljednjih dvadesetak godina iskazuje se veliki interes za dizajn i sintezu kokristala zbog činjenice da su to krutine čija se svojstva mogu lako ugađati te stoga lako pronalaze svoju primjenu u industriji. Mehanokemija je veoma važan alat u istraživanju kokristala jer omogućuje učinkovitu, ekološki prihvatljivu i održivu sintezu te daje produkte koje nerijetko nije moguće dobiti drugim sintetskim postupcima. U ovom radu dan je literaturni pregled modela i metoda mehanokemijske sinteze te načini praćenja mehanokemijskih reakcija. Nadalje, razrađeni su kokristali temeljeni na vodikovim vezama i kokristali temeljeni na halogenskim vezama budući da su to najčešće dominantne nekovalentne interakcije kojima se molekule u kokristalima povezuju. Opisane su i metode sinteze kokristala, a poseban naglasak stavljen je na mehanokemijsku sintezu kokristala gdje su navedeni mnogobrojni primjeri iz kojih se vidi zašto je mehanokemijska sinteza, u kontekstu kokristala, superiorna nad ostalim metodama sinteze. Na kraju su opisane novije mehanokemijske metode koje se koriste za ciljanu pripravu polimorfa kokristala kao i *in situ* tehnike praćenja mehanokemijskih reakcija.



## § 1. UVOD

Jedno od glavnih područja kristalnog inženjerstva uključuje dizajn i sintezu kokristala.<sup>1</sup> Kokristali se mogu definirati kao višekomponentni kristalni materijali građeni od dviju ili više neutralnih molekulskih vrsta. Neutralne molekulske vrste u kokristalima međusobno se povezuju nekovalentnim interakcijama, najčešće vodikovim ili halogenskim vezama. Kokristali temeljeni na vodikovim vezama vrlo su dobro istraženi, a u posljednjih dvadesetak godina i kokristali temeljeni na halogenskim vezama tema su sve većeg broja znanstvenih radova.<sup>2-4</sup> Sintezu kokristala moguće je provesti upotrebom različitih metoda, a najčešće korištene metode su sinteza kokristala u otopini te mehanokemijska sinteza.

Pojam mehanokemija odnosi se na reakcije, većinom krutina, inducirane mehaničkom energijom poput mljevenja reaktanata u kugličnom mlinu. Iako se danas još uvijek za sintezu spojeva primarno koristi metoda sinteze u otopini, mehanokemijska sinteza u skoroj bi budućnosti mogla postati glavna sintetska tehnika zbog dvaju razloga. Prvi je taj što je efikasna, pa čak i povoljnija od stalno rastućeg broja sintetskih postupaka iz otopine. Drugi je razlog što trenutna ovisnost tradicionalne sinteze o organskim otapalima postaje sve manje održiva budući da uzrokuje veliku potrošnju fosilnih derivata, predstavlja ekološku opasnost te uzrokuje suvišnu potrošnju energije za proizvodnju, pročišćavanje i recikliranje otapala (npr. 85 % kemikalija korištenih u farmaceutskoj industriji čine otapala, od čega se obično reciklira 50 do 80 %).<sup>5</sup> Mehanokemija je postala predmet intenzivnih proučavanja zbog činjenice da osigurava brze, jednostavne i kvantitativne reakcije između krutina, bez ili uz minimalnu količinu tekućine. Zbog toga se mehanokemijska sinteza pokazala kao korisna sintetska metoda za pripremu anorganskih i organskih materijala, kokristala i soli, koordinacijskih spojeva i metalo-organskih mreža (MOF, engl. *metal-organic framework*).<sup>6</sup> Kada je riječ o kokristalima, pokazalo se da je metoda mljevenja potpomognutog kapljevinom (LAG, engl. *liquid-assisted grinding*), kod koje se u smjesu reaktanata dodaje mala količina tekućine, često najefikasnija mehanokemijska metoda za sintezu.<sup>7</sup> U najnovije vrijeme, uz kuglične mlinove, za mehanokemijsku sintezu kokristala sve se više koriste i nove metode poput brzog miješanja (engl. *SpeedMixing*) te rezonantnog akustičnog miješanja (RAM, engl. *resonant acoustic mixing*).<sup>8</sup>

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Mehanokemija

Najranije dokumentirana mehanokemijska reakcija datira još iz 4. stoljeća prije Krista, a radi se o mljevenju rumenice (mineral sastavljen od živinog sulfida, HgS) s octenom kiselinom u bakrenoj posudi kako bi se dobila elementarna živa.<sup>9</sup> Mehanokemijska sinteza podrazumijeva upotrebu mehaničke sile kako bi se usitnili i pomiješali čvrsti reaktanti. Do reakcije dolazi mljevenjem koje uzrokuje povećanje dodirne površine između reaktanata čime se molekulama daje energija potrebna za gibanje i uklanjanje produkta s površine čestica. Prednosti mehanokemijskog eksperimenta su jednostavnost, ponovljivost, kratko vrijeme provedbe, visoko iskorištenje bez neželjenih nusprodukata te činjenica da za svoju provedbu troši minimalne količine resursa.<sup>10</sup>

#### 2.1.1. Terminologija

Pojam mehanokemija često se koristi u općem smislu i podrazumijeva bilo koju kemijsku reakciju induciranu mehaničkom silom kao što je npr. mljevenje. Neki znanstvenici smatraju da bi se pojam mehanokemija trebao koristiti u užem smislu tj. kada korištena mehanička energija direktno uzrokuje pucanje kemijskih veza čime nastaju reaktivne vrste (često radikali) koji podilaze daljnjoj reakciji. Ovom definicijom isključuju se reakcije koje u velikoj mjeri napreduju povećanjem dodirne površine između reaktanata, uzrokovanim mljevenjem. *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) definira mehanokemijsku reakciju kao bilo kakvu kemijsku reakciju induciranu direktnom apsorpcijom mehaničke energije uz napomenu da su mljevenje, rastezanje i smicanje tipične metode mehanokemijskog nastajanja reaktivnih mjesta. U kontekstu kemije polimera obično se radi o makroradikalima u polimernim lancima koji su podvrgnuti mehanokemijskim reakcijama. Općenita definicija mnogo je šira i neograničena s obzirom na sam mehanokemijski model nastajanja različitih produkta (kokristala, soli, metaloroganskih mreža, organskih materijala, koordinacijskih i organometalnih spojeva, anorganskih materijala itd.).

Mljevenje se može provoditi uz prisutnost tekućine budući da male količine tekućine dodane u reakcijsku smjesu mogu znatno ubrzati mehanokemijsku reakciju između krutina.

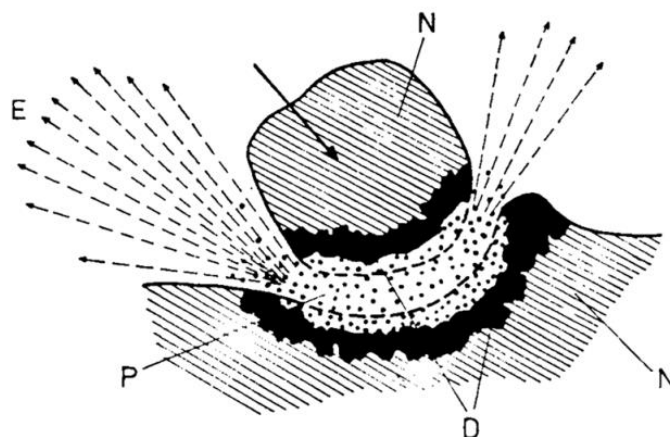
Često dolazi do nedoumica što označava konotacija „bez otapala“, stoga se može uzeti da „bez otapala“ podrazumijeva da tekućina, odnosno otapalo, ima bitno manji maseni udio u odnosu na ostale komponente u reakciji. Pri tome treba uzeti u obzir tijek reakcije koji u nekim slučajevima može biti izvor otapala. Tekućina može biti prisutna u početnom krutom reaktantu kao što je to slučaj kod hidrata ili kod higroskopnih tvari koje mogu sadržavati manju količinu vode. Također, produkti reakcije poput vode i octene kiseline mogu nastajati u obliku kondenzata.<sup>6</sup>

### 2.1.2. Mehanistički aspekti

Zbog činjenice da postoji velik broj različitih vrsta reakcija, reakcijskih uvjeta i reaktivnih spojeva (od metala i metalnih oksida pa sve do molekulskih kristala itd.), mehanistička istraživanja ne otkrivaju jednostavnu, niti do sada cjelovitu sliku mehanokemijskih reakcija. Čimbenici poput nehomogene prirode reakcija među krutinama, poteškoće kod direktnog mjerenja tvari podvrgnutih mehanokemijskoj reakciji na mikroskopskoj ili molekulskoj razini te manjak istraživanja nekih vrsta reakcija također otežavaju razumijevanje mehanokemijskih reakcija. Svaki dosad razvijeni model ima ograničenu primjenu, a za neke reakcije ponekad se može primijeniti i više modela. Najviše se proučavaju anorganski materijali poput metala i metalnih oksida na kojima je razvijeno nekoliko modela, od kojih su najpoznatiji teorija vrućih mjesta (engl. *hot spot theory*) i magmatsko-plazmatski model (engl. *magma-plasma model*).

Teorija vrućih mjesta originalno se razvila kao posljedica trenja uzrokovanog klizanjem dviju površina, jedne uz drugu. Mala izbočenja dovode do plastičnih deformacija koja uzrokuju veliku promjenu lokalne temperature na molekulskoj razini od preko 1000 °C u kratkim razdobljima ( $10^{-4}$  –  $10^{-3}$  s) na površini od oko 1  $\mu\text{m}^2$ . Iako lomljiviji (manje plastični) materijali imaju tendenciju pucanja pod takvim pritiscima, vruća mjesta također mogu nastati na vrhovima pukotina gdje temperature narastu do nekoliko stotina, pa čak i 1000 °C u kratkim vremenskim intervalima. Eksperimentalni dokazi za tako visoke lokalne temperature postoje u obliku plinovitih, raspadnih produkata dobivenih razbijanjem kristala metalnih azida, organskih spojeva poput pentaeritritol-tetranitrata (PETN,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{NO}_3)_4$ ) i glukoze.

Za razliku od teorije vrućih mjesta koja promatra lateralno trenje, magmatsko-plazmatski model zasniva se na temelju direktnih sudara čestica. Na molekulskoj razini pretpostavlja temperature više od  $10^4$  °C koje uzrokuju stvaranje kratkoživuće plazme i izbacivanje visokoenergetskih čestica poput slobodnih elektrona. Slika 1 shematski prikazuje magmatsko-plazmatski model.



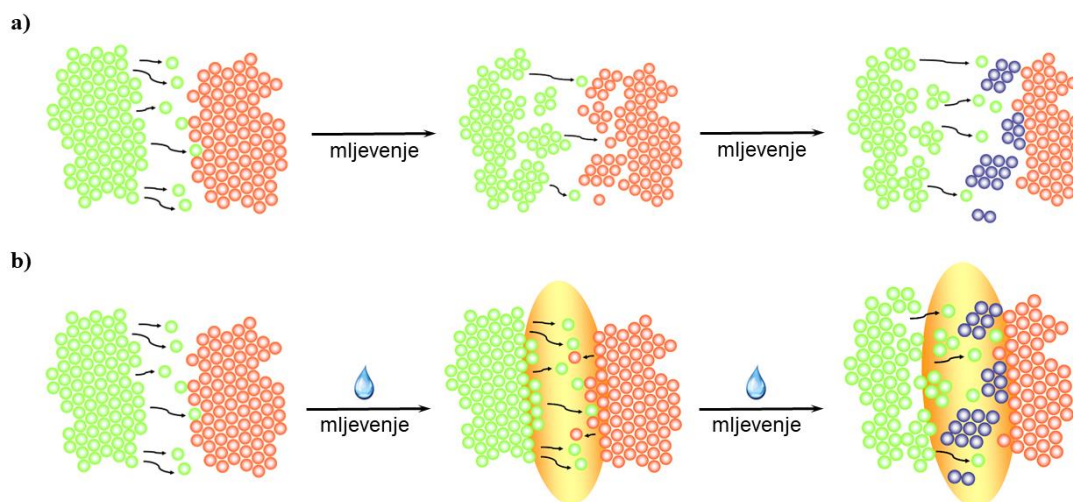
**Slika 1.** Shematski prikaz magmatsko-plazmatskog modela. E – egzoelektroni, N – nedeformirana krutina, D – visoko-deformirana površina, P – plazma. Preuzeto i prilagođeno.<sup>11</sup>

Vruća i magmatsko-plazmatska mjesta najvjerojatnije nisu primarna mjesta reaktivnosti u organskim i metaloorganskim reakcijama jer bi u tom slučaju došlo do intenzivnog raspadanja organskih spojeva. Stoga se organske reakcije u kojima dolazi do nastajanja kovalentnih veza zbivaju najčešće, pa čak i isključivo, preko tekućih, eutektičkih faza što podrazumijeva reaktante s niskim talištem i reakcijske smjese koje stvaraju eutektike s niskim talištem. Međutim, u nekim posebnim slučajevima (određene Knoevenagelove reakcije u temperaturno kontroliranom kugličnom mlinu<sup>12</sup> i reakcije organske disulfidne metateze<sup>13</sup>) dolazi do reakcija u čvrstom stanju.

Mehanistička istraživanja na reakcijama metaloorganskih spojeva relativno su rijetka i sama skupina reakcija vrlo je raznolika jer reaktant koji sadrži metal može biti kovalentan polimerni halogenid, pseudohalogenid, oksid, hidratizirana sol, nehidratizirana ionska sol ili neutralna molekulska vrsta. Entalpije veza uključenih u reakciju (samim time i ukupna egzotermnost reakcije) i labilnost samih reaktanata prema tome su vrlo raznolike.<sup>6</sup> Međutim, u posljednjih desetak godina značajan napredak napravljen je u potrazi za boljim razumijevanjem mehanizma nukleacije i rasta metalo-organskih mreža kao vrste koja ima veliki potencijal u području katalize, adsorpcije plinova, prijenosa lijekova, obrade vode, pohrane energije itd. Zbog svoje ogromne kemijske i strukturne raznolikosti, ustanovljeno je nekoliko mehanističkih trendova i motiva povezanih s nukleacijom i rastom kristala metalo-organskih mreža.<sup>14,15</sup>

### 2.1.3. Metode mehanokemijske sinteze

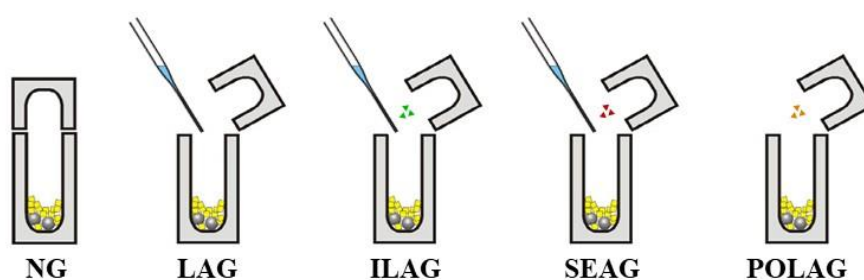
Mehanokemijski eksperiment može se provesti ručno, koristeći tarionik i tučak, ali takav, manualni način može postati fizički zahtjevan pa se korištenjem električnog mlina postupak može olakšati, a i osigurati reproducibilnost eksperimenta. S obzirom na prisustvo i vrstu aditiva, postoji 5 metoda mehanokemijske sinteze. Prva i najjednostavnija tehnika je mljevenje bez prisutnosti kapljevine (NG, engl. *neat grinding*) kod koje se reaktanti melju bez dodataka. Druga je metoda mljevenje potpomognuto kapljevino (LAG, engl. *liquid-assisted grinding*) gdje se reaktanti melju uz dodatak male količine tekućine. Tekućina služi kao lubrikant stvarajući sloj na površini čestica reakcijske smjese čime olakšava, u odnosu na NG metodu, njihovo međusobno prijanjanje i difuziju molekula reaktanata. Razlika u tijeku mehanokemijske reakcije koristeći NG metodu tj. LAG metodu shematski je prikazana na slici 2. Tekućina, dakle, ima ulogu aktivatora te se općenito ne očekuje da se njezina količina tijekom reakcije smanji, osim u slučaju isparavanja ili nastajanja solvata ili u reakcijama u kojima nastaju porozni materijali u kojima tekućina može zaostati u šupljinama.<sup>16</sup> Ovisno o vrsti i svojstvima tekućine, ona također može služiti i kao katalizator u plinovitoj fazi. Uspoređujući NG i LAG metode, mljevenjem uz dodatak tekućine često nastaje produkt bolje kristalnosti.<sup>6</sup>



**Slika 2.** Shematski prikaz tijeka mehanokemijske reakcije: **a)** mljevenje bez prisutnosti kapljevine i **b)** mljevenje potpomognuto kapljevino. Preuzeto i prilagođeno.<sup>17</sup>

Za ubrzavanje reakcije uz dodatak male količine tekućine, u reakcijsku smjesu može se dodati i mala količina ionskih spojeva, poput NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, što se naziva mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (ILAG, engl. *ion- and liquid-assisted grinding*) te ono predstavlja treću metodu.<sup>18</sup> Četvrta je tehnika klicom potpomognuta mehanokemijska sinteza

(SEAG, engl. *seeding-assisted grinding*). U ovoj tehnici sinteze u reakcijsku se smjesu dodaje klica određenog polimorfa koji omogućuje usmjeravanje reakcije prema željenom polimorfnom ishodu.<sup>19</sup> Peta tehnika je POLAG (engl. *polymer-assisted grinding*) prevedeno kao mljevenje potpomognuto polimerom, gdje se u reakcijsku smjesu kao katalizator dodaje polimer. Korištenjem POLAG tehnike u pravilu se ne koristi otapalo čime se izbjegava mogućnost sinteze neželjenog solvata. Također, upotreba polimera može pospješiti različita fizikalna svojstva nastalog produkta.<sup>17, 20</sup> Shematski prikaz navedenih metoda mehanokemijske sinteze nalazi se na slici 3.

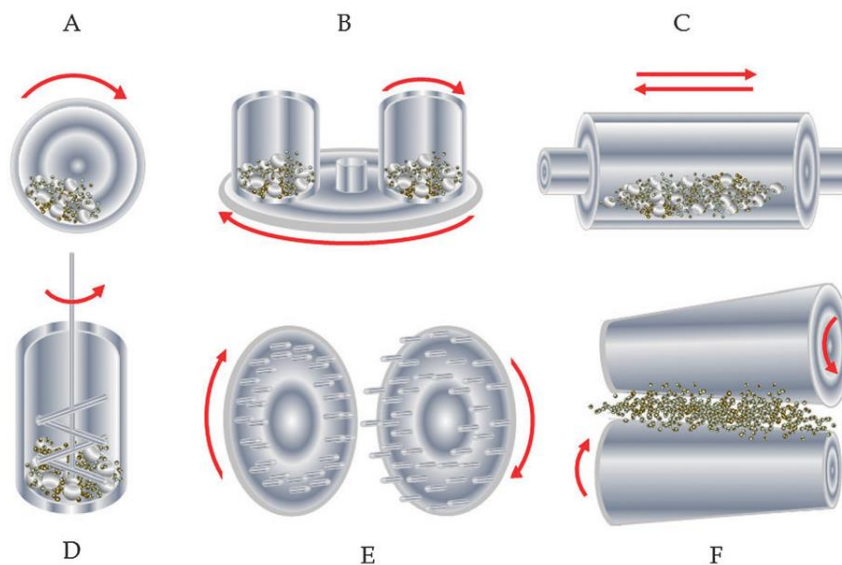


Slika 3. Shematski prikaz metoda mehanokemijske sinteze. Preuzeto i prilagođeno.<sup>17</sup>

#### 2.1.4. Vrste mlinova za mehanokemijsku sintezu

Postoji nekoliko parametara koji se mogu ugađati u mehanokemijskoj sintezi poput tipa mlina, broja, materijala i veličine kuglica, kapaciteta posude za mljevenje, sastava atmosfere prilikom mljevenja, frekvencije mljevenja i temperature te trajanja mljevenja. Također, kao što je opisano u prethodnom poglavlju, reakcijskoj smjesi mogu se dodati i različiti aditivi. Još jedan promjenjiv parametar je omjer mase kuglica i praha. On se kreće u rasponu od 1:1 do 200:1, a u malim mlinovima najčešće se koristi omjer 10:1.

Mlinovi koji se koriste u mehanokemiji imaju 3 različita principa rada – kompresija, smicanje i sudar. Zbog jednostavnog rukovanja te lakog održavanja, planetarni kuglični mlinovi posebice su prikladni za različite mehanokemijske eksperimente. Za sintezu na laboratorijskoj skali također se mogu koristiti i vibracijski mlinovi s diskom, dok su za potrebe industrije dostupni industrijski planetarni mlinovi s kontinuiranim djelovanjem koji imaju mogućnost proizvodnje do 5 tona po satu. Gustoća energije ovakvih mlinova je 100 – 1000 puta viša od one u konvencionalnim mlinovima. Principi rada najčešće korištenih mlinova prikazani su na slici 4.<sup>21</sup>



**Slika 4.** Vrste mlinova za visokoenergetsko mljevenje. A – kuglični mlin, B – planetarni mlin, C – vibracijski mlin, D – miješajući kuglični mlin (engl. *attritor (stirring ball mill)*), E – igličasti mlin, (engl. *pin mill*) F – rotirajući mlin (engl. *rolling mill*). Preuzeto i prilagođeno.<sup>21</sup>

Lakoća i jednostavnost istraživanja reakcija krutih, tekućih i plinovitih reaktanata upotrebom kugličnih mlinova glavna su pokretačka sila za razvoj mehanokemije u okviru zelene kemije. Mljevenje je posebno dobro primijenjeno u znanosti o materijalima za sintezu i proizvodnju farmakološki aktivnih tvari poput soli, polimorfa, kokristala i ionskih kristala.<sup>22</sup>

#### 2.1.5. Izučavanje tijeka mehanokemijskih reakcija

Zbog velike primjenjivosti mehanokemijskog mljevenja, razumijevanje temeljnih mehanizama postalo je vrlo aktivno područje istraživanja. Do nedavno se analiza tijeka mehanokemijskih reakcija provodila isključivo *ex situ* pokusima tj. periodičnim prekidanjem procesa mljevenja i analiziranjem reakcijske smjese nekom od analitičkih metoda za izučavanje tvari u čvrstom stanju. Za tu se svrhu ponajprije mogu koristiti difrakcija rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku (PXRD, engl. *powder X-ray diffraction*), Ramanova spektroskopija, prigušena totalna refleksija (ATR, engl. *attenuated total reflectance*), infracrvena spektroskopija, Mössbauerova spektroskopija, nuklearna magnetna rezonancija na čvrstom uzorku (ssNMR, engl. *solid-state nuclear magnetic resonance*) te termogravimetrijska analiza (TG). U većini se slučajeva karakterizacija praškaste reakcijske smjese odvija usporedbom njezinog difraktograma s izračunatim difraktogramima reaktanata i/ili produkata na temelju kristalografskih podataka dobivenih metodom difrakcije rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Čest problem kod *ex situ* praćenja reakcije je osiguravanje dovoljno malog intervala

između mjerenja. Vrlo upečatljiv rad u tom području opisuje mehanokemijsku sintezu koordinacijskog polimera bizmuta,  $(\text{H}_2\text{im})(\text{Bi}(\text{bdc})_2)$  (**im** = imidazol, **bdc** = benzen-1,4-dikarboksilat). Reakcija se pratila PXRD analizom u vrlo kratkim intervalima od 10 sekundi pri čemu je otkrivena prijelazna faza  $\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3(\text{NO}_3)_5(\text{H}_2\text{O})_3$  koja nastaje nakon 10 sekundi od početka mljevenja, no nestaje nakon 1 minute.<sup>24</sup>

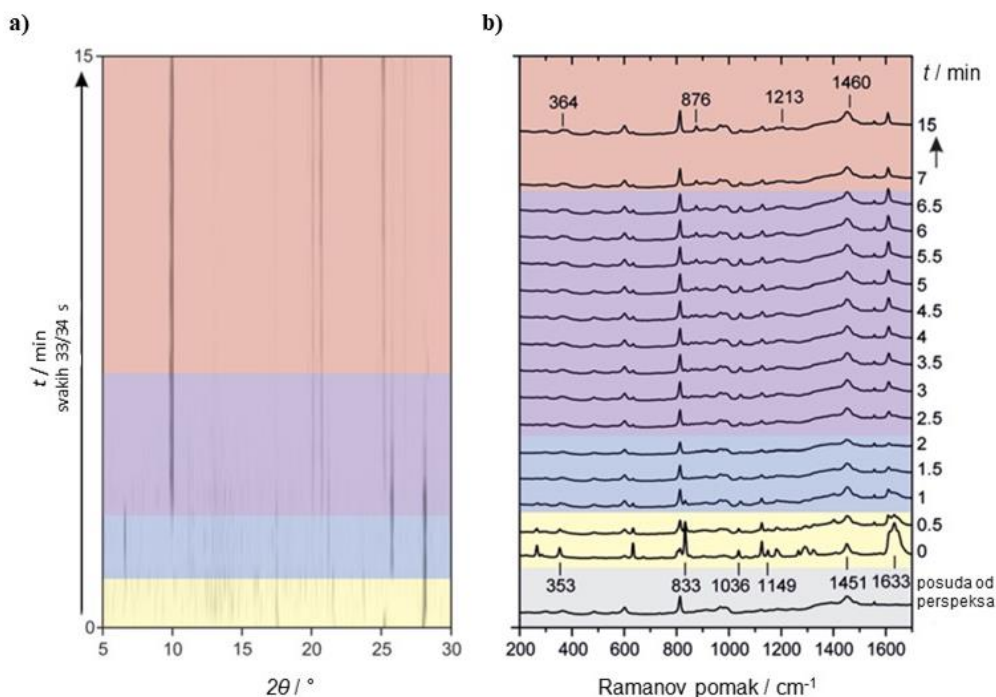
Metode *ex situ* praćenja instrumentalno su jednostavne, lako su dostupne u većini laboratorija i pružaju važne informacije o tijeku mehanokemijske reakcije. No s druge strane, imaju mnoštvo ograničenja jer mehanokemijske reakcije mogu napredovati prebrzo za *ex situ* analizu budući da međuprodukti, uključujući kristalne i amorfne faze, mogu nastati i nestati unutar nekoliko sekundi. Također, fizikalno-kemijske transformacije inducirane mljevenjem ne prestaju nakon što je mljevenje prekinuto i na taj način smanjuju pouzdanost *ex situ* pokusa. Neki od primjera takvih transformacija su nastavak reakcije, relaksacija aktiviranih faza te reakcija aktiviranog materijala s kisikom u zraku. Ovi se problemi mogu zaobići u nedavno predstavljenim metodama *in situ* praćenja mehanokemijske reakcije.

Praćenjem mehanokemijskih reakcija *in situ*, tj. kontinuiranim prikupljanjem podataka bez prekida procesa mljevenja, može se steći uvid u kinetiku, temeljne modele nastajanja produkata i međuprodukte koji daju mogućnost otkrivanja novih faza. Korisnost podataka prikupljenih na ovaj način, za razvoj i dublje razumijevanje mehanokemijske sinteze, pokazana je u koordinacijskoj kemiji, posebice u sintezi i razvoju metalo-organskih mreža, ali i u kemiji organometalnih i organskih spojeva. Dva su opća pristupa *in situ* praćenju mehanokemijskih reakcija: pričvršćivanje senzora za posudu za mljevenje kako bi se direktno mjerili temperatura i tlak te korištenje posuda za mljevenje koje su dovoljno prozirne za različite tipove elektromagnetskog zračenja poput vidljive svijetlosti ili rendgenskih zraka. Za praćenje mehanokemijskih reakcija *in situ* koriste se difrakcija visokoenergetskog (sinkrotronskog) rentgenskog zračenja (SXRD, engl. *synchrotron X-ray diffraction*) i Ramanova spektroskopija.

Prvo *in situ* praćenje mehanokemijske sinteze metalo-organskih mreža proveli su Friščić i suradnici PXRD tehnikom.<sup>25</sup> Emmerling i njezini suradnici proveli su *in situ* praćenje kombinacijom tehnika SXDR i Ramanove spektroskopije. Sinteza je provedena mljevenjem bizmutova(III) nitrata pentahidrata i tereftalne kiseline u suvišku imidazola kroz 15 minuta. Kombinacijom SXRD i Ramanovog spektra otkriveno je brzo nastajanje međuprodukta koji uključuje aktivirane  $\text{Bi}^{3+}$  ione i tereftalnu kiselinu kao i činjenica da se nakon 6,5 minuta od početka mljevenja u reakcijskoj smjesi nalazi čisti produkt, metalo-organska mreža



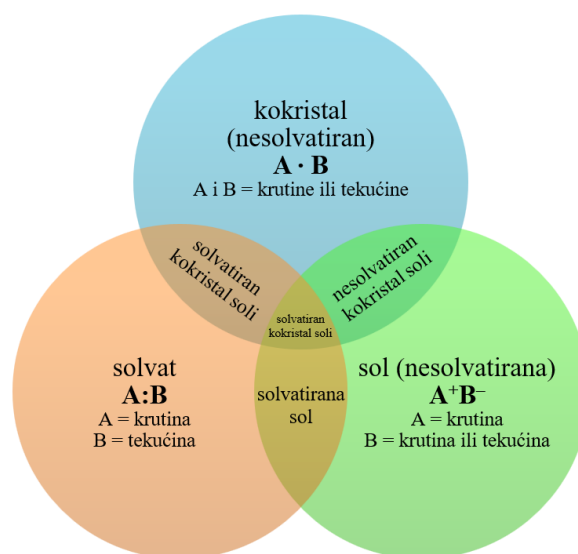
(H<sub>2</sub>im)[Bi(bdc)<sub>2</sub>] (im = imidazol, bdc = benzen-1,4-dikarboksilat), u obliku bijelog praha. Navedeni spektri prikazani su na slici 5.<sup>22,23,26</sup>



**Slika 5.** Sinteza MOF-a (H<sub>2</sub>im)[Bi(bdc)<sub>2</sub>] praćena *in situ*: **a)** SXDR-om i **b)** Ramanovom spektroskopijom. Sivo područje Ramanovog spektra odgovara praznoj posudi od perspeksa za razlučivanje signala koji potječu od držača uzorka i onih od reakcijske smjese. Žuto su područje reaktanti, plavo međuprodukt, a ljubičasto produkt, (H<sub>2</sub>im)[Bi(bdc)<sub>2</sub>], i tereftalna kiselina. Crveno područje odgovara čistom produktu. Preuzeto i prilagođeno.<sup>26</sup>

## 2.2. Kokristali

Organski kristalni sustavi sastavljeni su od diskretnih molekula povezanih međumolekulskim interakcijama te se s obzirom na sastav mogu podijeliti na jednokomponentne i višekomponentne. Ovisno o sastavnim komponentama, višekomponentni kristali dijele se na soli, solvate i kokristale kao što je prikazano na slici 6.<sup>27</sup>



Slika 6. Podjela višekomponentnih sustava i moguća preklapanja između sustava.

U zadnjih tridesetak godina s ciljem ugađanja svojstava materijala, poput magnetizma, permeabilnosti, biorasploživosti, termičke stabilnosti ili topljivosti, razvilo se kristalno inženjerstvo višekomponentnih sustava. Mogućnost ugađanja svojstava takve sustave čini zanimljivima za različite industrijske primjene, primjerice u farmaceutskoj industriji, agroindustriji ili industriji pigmenta.<sup>28</sup>

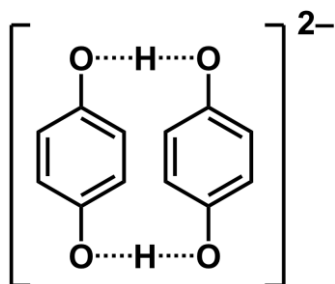
Iako točno porijeklo pojma kokristal nije poznato, općepriznato je da su Etter i njezni suradnici 1989. godine u rječnik organske kemije čvrstog stanja uveli izraz kokristal, definiran kao molekulski kristal koji se sastoji od više kemijskih vrsta. S ubrzanim razvojem kristalnog inženjerstva u kontekstu višekomponentnih kristala ta je definicija postala preopćenita jer se iz nje primjerice ne mogu uočiti razlike između pojma kokristal te pojmova sol i solvat.<sup>16</sup> Danas postoje brojne definicije kokristala. Tako na primjer Desiraju za višekomponentne molekulske kristale preferira izraz molekulski kompleks, a kokristalom smatra dvije spojene kristalne vrste.<sup>29</sup> Bond vjeruje da izraz kokristal treba biti zadržan, ali korišten kao sinonim za višekomponentne molekulske kristale.<sup>30</sup> Jedna od suvremenijih definicija opisuje kokristale kao

kristalne krutine sastavljene od dvije ili više različitih molekula u istoj kristalnoj rešetci u stehiometrijskom omjeru, koje nisu solvati ni jednostavne soli.<sup>31</sup>

Međumolekulske interakcije predstavljaju glavni *alat* u dizajnu i sintezi supramolekulskih arhitektura u kristalnom inženjerstvu. One su temelj procesa molekuskog prepoznavanja (engl. *molecular recognition*) i spontanog samouređenja gradivnih jedinica u složenije strukture (engl. *self-assembly*). Međumolekulske interakcije podrazumijevaju velik broj privlačnih i odbojnih sila koje djeluju između molekula te se one mogu podijeliti na jake i slabe nekovalentne interakcije. Slabe interakcije, kao što su disperzne (Londonove) sile, najviše pridonose stabilnosti kristala, a jake i usmjerene nekovalentne interakcije poput vodikove i halogenske veze određuju način povezivanja molekula u kristalnoj strukturi. Stoga se u kristalnom inženjerstvu najviše istražuju upravo vodikova i halogenska veza. Vodikove veze su najviše prisutne u sustavima koji su predmet istraživanja kristalnog inženjerstva. S druge strane, potencijal halogenskih veza u kontekstu kristalnog inženjerstva dugo je bio neprepoznat, no danas su i halogenske veze sve više prisutne u sintezi i dizajnu funkcionalnih materijala.<sup>7</sup>

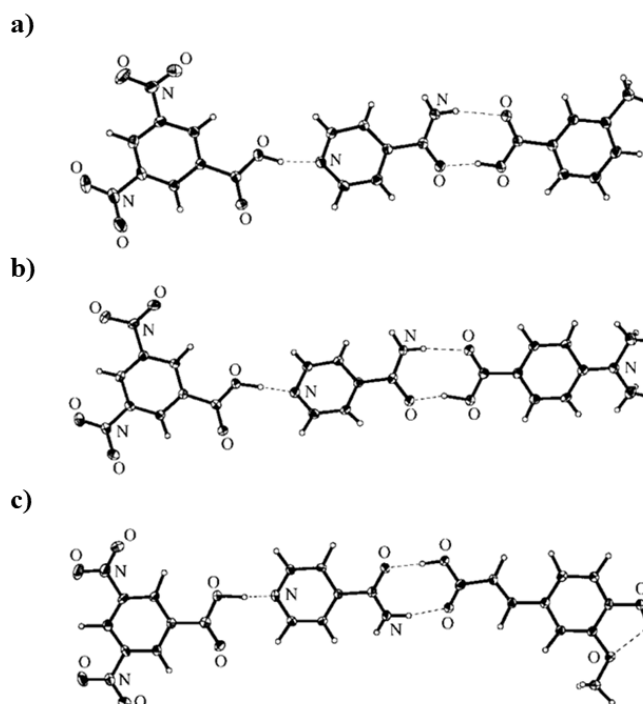
### 2.2.1. Kokristali temeljeni na vodikovim vezama

Prvi poznati kokristal sintetizirao je Friedrich Wöhler 1844. godine, a radilo se o kokristalu kinona i hidrokinona u omjeru 1:1. Sastav je potvrđen 60-ih godina prošlog stoljeća rendgenskom difrakcijom gdje je utvrđena vodikova veza između kisika karbonilne skupine kinona i vodika hidroksilne skupine hidrokinona (slika 7). Etter i njeni suradnici 90-ih su godina prošlog stoljeća detaljno proučavali vodikove veze kao temeljne poveznice između molekula u dizajnu višekomponentnih kristala. Tako su razvili graf-set metodu za kategorizaciju motiva vodikove veze koja se kasnije počela primjenjivati i za halogensku vezu.<sup>32</sup> Također, Etter je definirala jasnu hijerarhiju prilikom nastajanja vodikovih veza prema kojoj se najbolji donor vodikove veze povezuje s najboljim akceptorom vodikove veze, što je posebno važno kada u strukturi postoji više funkcijskih skupina koje mogu tvoriti vodikove veze kako bi se moglo pretpostaviti između kojih atoma će doći do nastajanja vodikove veze.<sup>33</sup>



**Slika 7.** Prikaz vodikove veze između kisika karbonilne skupine kinona i vodika hidroksilne skupine hidrokinona.

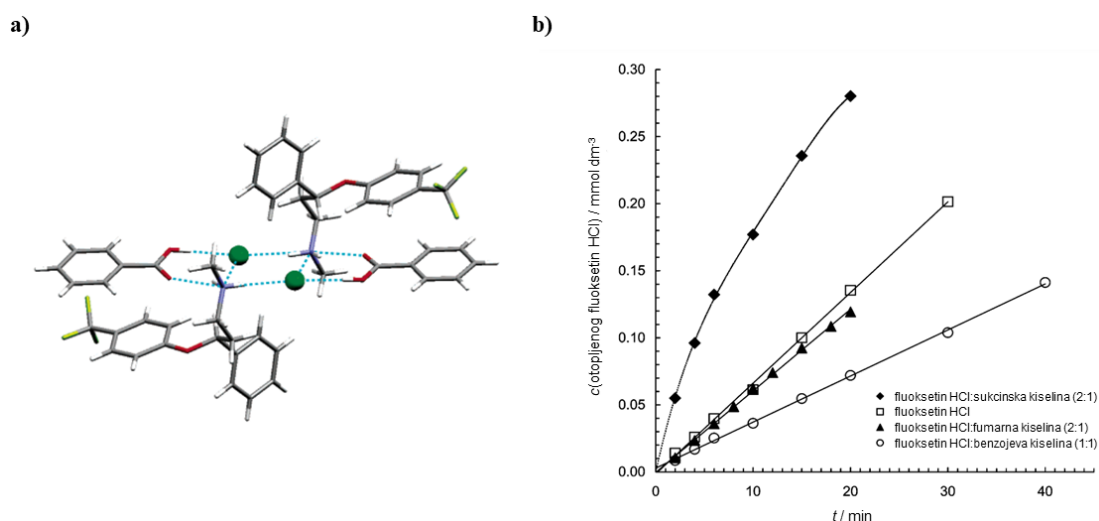
U tom smjeru, Aakeröy i suradnici sintetizirali su tri različita trokomponentna kokristala koji su se sastojali od izonikotinamida, 3,5-dinitrobenzojeve kiseline i slabe karboksilne kiseline (koja se razlikovala u svakom od pripremljenih kokristala) u omjeru 1:1:1 (slika 8). U sva tri kokristala najbolji se donor vodikove veze (jaka 3,5-dinitrobenzojeva kiselina) povezoao s najboljim akceptorom vodikove veze (dušikom iz piridinskog prstena izonikotinamida). Slabija kiselina tvorila je heteromerni motiv s amidnim dijelom izonikotinamida.<sup>34</sup>



**Slika 8.** Strukture trokomponentnih kokristala sastavljenih od 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, izonikotinamida i: **a)** 3-metilbenzojeve kiseline, **b)** 4-(dimetilamino)benzojeve kiseline i **c)** 4-hidroksi-3-metoksicimne kiseline. Preuzeto i prilagođeno.<sup>34</sup>

S ciljem poboljšanja svojstava fluoksetina, Childs i suradnici pripravili su kokristale fluoksetinijeva klorida s benzojevom kiselinom (omjer 1:1), jantarnom kiselinom (omjer 2:1) i fumarnom kiselinom (omjer 2:1). U sva tri kokristala vodikovom vezom povezana je

karboksilna skupina kiseline s kloridnim ionom koji je zauzvrat stupio u interakciju s protoniranim aminom, čineći u sva tri slučaja vodikovu vezu  $N-H \cdots Cl$  na dodatnu neutralnu molekulu (slika 9a). Ispitivanjem intrinzične brzine otapanja, odnosno brzine otapanja tvari bez utjecaja veličine čestica, utvrđeno je da kokristal s jantarnom kiselinom pokazuje trostruko povećanje topljivosti u odnosu na čisti fluoksetinijev klorid, dok u slučaju ostala dva kokristala dolazi do smanjenja topljivosti (slika 9b). Ti rezultati pokazuju da je sintezom kokristala s molekulom gosta moguće ugađati fizikalna svojstva farmakološki aktivne tvari.<sup>35</sup>



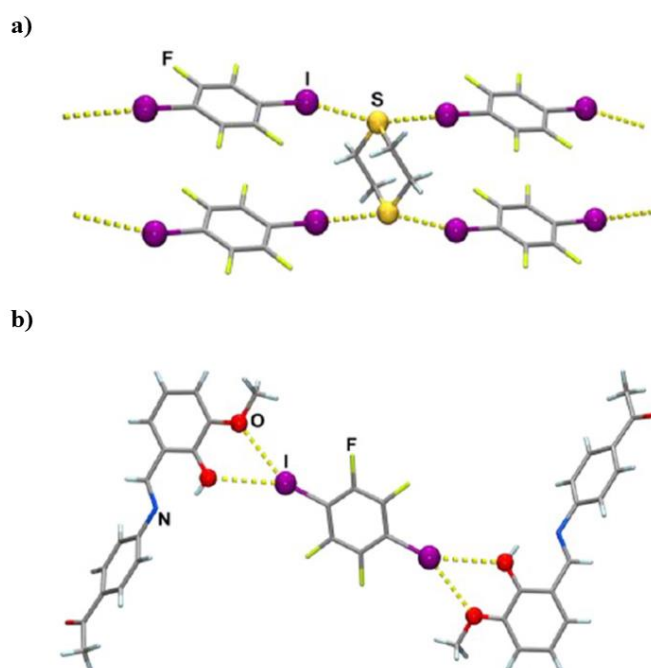
**Slika 9. a)** Diskretni supramolekulski kompleks u kokristalu fluoksetinijeva klorida s benzojevom kiselinom, **b)** profili intrinzične brzine otapanja fluoksetinijevog klorida te njegovih kokristala u vodi pri 10 °C. Preuzeto i prilagođeno.<sup>35</sup>

### 2.2.2. Kokristali temeljeni na halogenskim vezama

Resinati i suradnici među prvima su uspoređivali jakost i usmjerenost halogenske veze u odnosu na vodikovu vezu. Pokazali su kako halogenska veza  $N \cdots Br$  pokreće spontano samouređenje gradivnih jedinica dibromperfluorbenzena s derivatima dipiridila stvarajući lance koji su izolirani kao kokristali. Na temelju toga su zaključili da se dibromperfluorirani benzeni mogu razmatrati kao novi, djelotvorni i pouzdani tektoni za formiranje supramolekulskih arhitektura koje sadrže derivate piridila.<sup>36</sup>

Predvidivost nastajanja strukturnih motiva usporedbom elektrostatskog potencijala akceptorskih mjesta proveli su Aakeröy i suradnici na sustavima koji su sadržavali različite dušikove atome i perfluorirane donore halogenske veze. Utvrdili su da je nastajanje veze specifično za jedno vezno mjesto ako je razlika elektrostatskih potencijala veznih mjesta akceptora veća od  $75 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ e}^{-1}$ , nastajanje s oba predviđena mjesta ako je razlika manja od  $35 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ e}^{-1}$ , dok u intervalu između nije bilo moguće predvidjeti povezivanje.<sup>37</sup>

Kao akceptori halogenske veze u kokristalima se najčešće koriste molekule koje sadrže nukleofilne atome ili ioni koji posjeduju slobodan elektronski par, poput atoma dušika, kisika, sumpora, klora, broma, joda, fosfora, arsena i antimona, te poput iona fluora, klora, broma i joda, odnosno  $\pi$ -sustavi u alkenima, alkinima i arenima.<sup>38</sup> Pokazano je da sumpor kao akceptor halogenske veze tvori bifurkirane halogenske veze s više donora (slika 10a), a promatrane su i bifurkirane veze na atomu joda kao donoru halogenske veze u kokristalu tetrafluor-1,4-dijodbenzena s 4-nitroanilinom<sup>39</sup> te derivati *ortho*-vanilina kao akceptori halogenske veze s bifurkiranim donorima<sup>40</sup> (slika 10b).



**Slika 10.** Fragmenti kristalnih struktura kokristala temeljenih na halogenskim vezama koji prikazuju: **a)** bifurkiranu halogensku vezu na sumporu kao akceptoru i **b)** jod kao donor bifurkiranih halogenskih veza. Preuzeto i prilagođeno.<sup>39,40</sup>

### 2.2.3. Metode sinteze kokristala

Sinteza kokristala može se provesti upotrebom nekoliko različitih metoda. Najčešće se koriste kristalizacija iz otopine te mehanokemijska sinteza, no ponekad se koriste i kokristalizacija iz taline te metoda ubrzanog starenja. Sublimacija i sinteza iz taline metode su kod kojih se ne koristi otapalo te se zbog specifičnosti tehničke izvedbe ne upotrebljavaju toliko često. U skorije vrijeme razvile su se i dvije novije metode, brzo miješanje (engl. *SpeedMixing*) i rezonantno akustično miješanje (RAM, engl. *resonant acoustic mixing*). Metoda sinteze bira se ovisno o

količini i čistoći uzorka, njegovoj topljivosti, termičkoj postojanosti, dostupnim instrumentima i laboratorijskom posuđu te raspoloživom vremenu.

### 2.2.3.1. Kristalizacija iz otopine

Kristalizacija iz otopine provodi se otapanjem kokristala u minimalnoj količini jednog otapala ili smjese različitih otapala. Budući da se kokristali sastoje od dvije ili više različitih komponenti, potrebno je pronaći odgovarajuće otapalo (ili smjesu otapala) u kojem su sve komponente kokristala dobro topljive. Osim toga, zbog različite topljivosti pojedinih komponentni kokristala, u kristalizacijskom pokusu često dolazi do izdvajanja komponenti kao zasebnih faza. Nadalje, da bi došlo do kristalizacije kokristala, potrebno je postići prezasićenost otopine u odnosu na kokristal te se ovisno o načinu postizanja prezasićenog stanja razlikuju četiri metode kristalizacije iz otopine: kristalizacija promjenom temperature, kristalizacija isparavanjem otapala, kristalizacija difuzijom preko plinovite faze i kristalizacija difuzijom preko tekuće faze. Kristalizacija difuzijom preko plinovite faze i kristalizacija difuzijom preko tekuće faze podrazumijevaju postizanje prezasićenog stanja dodatkom protuotapala u kojem je kokristal slabije topljiv. Ukoliko nije moguće pronaći otapalo u kojemu su sve komponente kokristala dobro topljive, može se odabrati podvrsta metode kristalizacije difuzijom preko tekuće faze, tzv. metoda kristalizacije reakcijom kod koje je cilj difuzijom otopina pojedinih komponenti kontrolirano postići stanje prezasićenosti i rast jediničnog kristala kokristala. Priprava kokristala kristalizacijom iz otopine, ili skraćeno kokristalizacija, korisna je metoda za potpunu strukturnu karakterizaciju novog produkta jer se njome dobivaju jedinični kristali kojima je moguće difrakcijom rendgenskog zračenja odrediti molekulsku i kristalnu strukturu.<sup>7</sup>

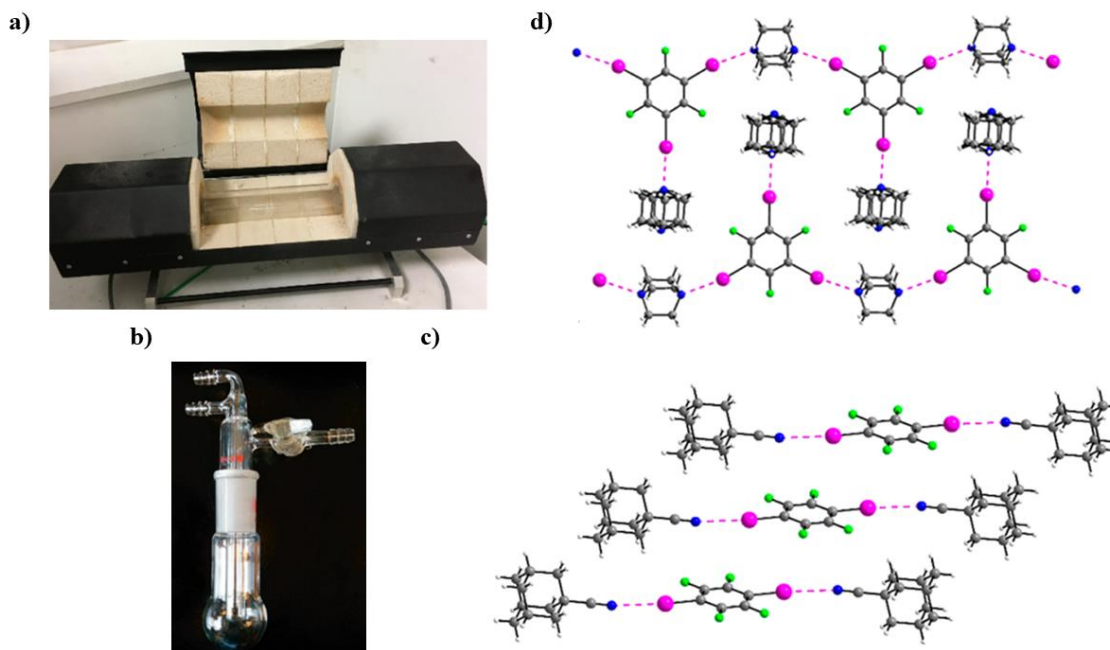
Budući da sinteza kokristala iz otopine može biti zahtjevnija, u zadnjih desetak godina počela se koristiti metoda miješanja suspenzije reaktanata (engl. *slurrying*) koja se pokazala izvrsnom za jednostavno, brzo i efikasno pretraživanje kokristalizacije. Metoda podrazumijeva otapanje komponenata kokristala u maloj količini odgovarajućeg otapala, što stvara prezasićenost u odnosu na kokristal i rezultira njegovim taloženjem. Budući da metoda miješanja suspenzije reaktanata većinom daje termodinamički stabilne produkte visoke čistoće, može se koristiti za pripremu najstabilnije forme kokristala u danim uvjetima te za proučavanje termodinamičke stabilnosti polimorfa. Zang i suradnici koristili su metodu miješanja suspenzije reaktanata kako bi dobili kokristale kafeina i adipinske kiseline koje nije bilo moguće dobiti LAG metodom.<sup>41</sup>

42

### 2.2.3.2. Kosublimacija

Sinteza kokristala sublimacijom (engl. *co-sublimation*) još je uvijek relativno slabo korištena metoda sinteze, ali ima svoje prednosti: brza je i daje kristale dobre kvalitete za difrakcijske pokuse, uvelike pojednostavljuje pročišćivanje te lako se može ugađati. Štoviše, sublimacija eliminira potrebu za otapalom i omogućuje molekulama od interesa izravnu međusobnu interakciju.<sup>42</sup> Bryce i suradnici koristili su metodu kosublimacije u zatvorenoj staklenoj cijevi pomoću cijevne peći s dvije temperaturne zone (slika 11a) te metodu ubrzane kosublimacije u aparaturi za vakuumsku sublimaciju (slika 11b) kako bi dobili kokristale kvalitete pogodne za difrakciju rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu (SCXRD, engl. *Single crystal X-ray diffraction*). Tako su sintetizirali dva kokristala koja do tada nije bilo moguće dobiti alternativnim sintetskim postupcima. Prvi novosintetizirani kokristal posjeduje molekulu 1-adamantankarbonitrila koja preko svoje nitrilne skupine tvori halogensku vezu s tetrafluoro-1,4-dijodobenzonom, pri čemu nastaje supramolekulski rotor (slika 11c). Nadalje, kosublimacijom su uspjeli nadvladati antikooperativnost povezivanja halogenskim vezama te su dobili potpuno zasićene kokristale tritopnog donora halogenske veze, 1,3,5-trifluoro-2,4,6-trijodobenzena, s 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanom (slika 11d). Naposljetku, pokazali su da se kosublimacijom, uz korištenje aparature za vakuumsku sublimaciju, mogu brzo pripremiti (unutar 10 do 30 minuta) i pročistiti voluminozni uzorci.<sup>44</sup>





**Slika 11.** **a)** Cijevna peć s dvije temperaturne zone korištena u metodi kosublimacije, **b)** aparatura za vakuumsku sublimaciju korištena u metodi ubrzane kosublimacije. Prikazi struktura kokristala: **c)** 1-adamantanecarbonitrila i tetrafluoro-1,4-dijodobenzena i **d)** 1,3,5-trifluoro-2,4,6-triodobenzena i 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktana. Preuzeto i prilagođeno.<sup>44</sup>

### 2.2.3.3. Sinteza iz taline

Sinteza iz taline smatra se brzom i jednostavnom metodom kod koje se koriste *hot stage* mikroskop i diferencijalni skenirajući kalorimetar za brzo pretraživanje i pripremu kokristala. Međutim, primjenjivost ove metode ograničena je na termički stabilne spojeve s povoljnim temperaturama taljenja. Procedura općenito podrazumijeva kotaljenje komponenata kokristala koji se potom hlade unaprijed određenom brzinom za dobivanje nove faze.<sup>8</sup> Jones i suradnici su među prvima koristili metodu sinteze iz taline kako bi dobili kokristale nikotinamida s različitim dikarboksilnim kiselinama. Pri tome nije bilo moguće dobiti taline s oksalnom kiselinom zbog njene termičke nestabilnosti i s fumarnom kiselinom zbog njezinog visokog tališta. Pokazali su da do nastanka kokristala koristeći sintezu iz taline dolazi u 60 % slučajeva, što je bilo više nego u slučaju sinteze iz otopine gdje je u 50 % slučajeva došlo do nastanka kokristala, dok su metode NG i LAG dale kokristale u 75 % slučajeva.<sup>45</sup>

Douroumis i suradnici sintetizirali su kokristale karbamazepina (**cbz**) i *trans*-cimetne kiseline (**tca**) koristeći metodu ekstruzije vruće taline (HME, engl. *hot melt extrusion*) koja je slična sintezi iz taline, osim što ovdje intenzivno miješanje komponenti inducira ekstruder. Fizikalno-kemijska karakterizacija (**cbz**)(**tca**) ekstrudera pokazala je da su kokristali dobiveni HME metodom veće kvalitete od onih dobivenih sintezom iz otopine.<sup>46</sup> U usporedbi s

tradicionalnom metodom sinteze iz taline, HME tehnika nudi mogućnost kontinuirane proizvodnje, što ju čini pogodnom za industrijsku proizvodnju. Nadalje, proizvod dobiven ovom metodom lakši je za rukovanje jer se na izlazu iz ekstrudera oblik produkta može prilagoditi sljedećem koraku obrade bez mljevenja.<sup>47</sup>

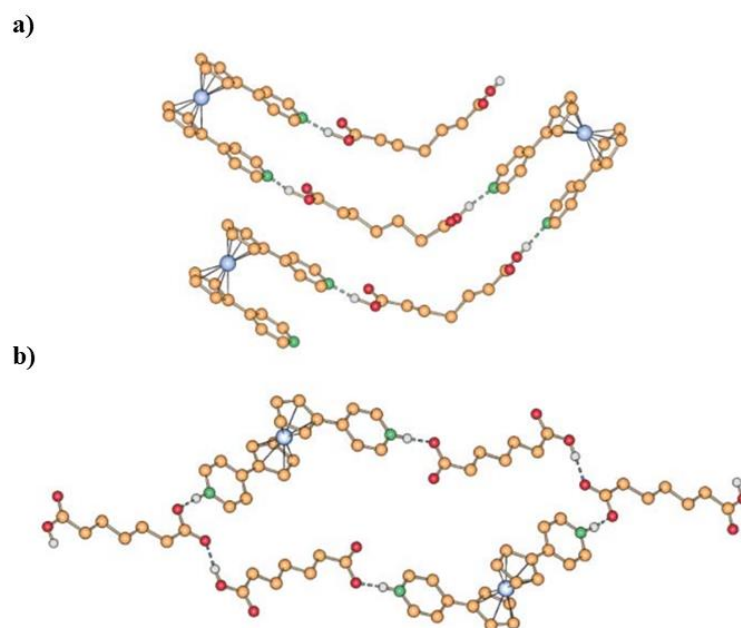
#### 2.2.3.4. Kokristalizacija iz eutektičke smjese

Kod metode kokristalizacije iz eutektičke smjese, nastajanju kokristala prethodi nastajanje metastabilne eutektičke tekuće faze. Točnije, dolazi do taljenja površine koje se odvija sve dok većina smjese ne pređe u tekućinu na sobnoj temperaturi. Davey i suradnici istraživali su nastajanje kokristala predvođeno nastankom metastabilne eutektičke tekuće faze u slučaju kokristala difenilamina i benzofenona. Nakon kokristalizacije iz otopine te dvije komponente tvore kokristal temeljen na vodikovim vezama, no nakon miješanja tih dviju krutih bezbojnih komponenata, unutar jedne minute dolazi do nastanka žute kokristalne faze na dodirnoj površini dviju krutih komponenata. Mikroskopskim promatranjem te dodirne površine uočeno je taljenje dodirne površine sve dok većina smjese ne prijeđe u tekućinu na sobnoj temperaturi. Naknadna nukleacija kokristalne faze rezultira skrućivanjem cijele taline kako bi nastao čvrsti kokristal. Posljedično, uloga mljevenja u kokristalizaciji posredovanoj eutektikom najvjerojatnije je dvostruka: ona osigurava miješanje kako bi se svježje površine reaktanata otkrile eutektiku te pospješuje stvaranje kokristala izazivanjem nukleacije kokristala u eutektičkoj fazi.<sup>16</sup>

#### 2.2.3.5. Metoda ubrzanog starenja

Metoda ubrzanog starenja novija je sintetska metoda koja zbog svoje jednostavnosti i niskog utroška energije zadovoljava osnovne principe zelene kemije. Reakcije se provode tako da se usitnjeni reaktanti pomiješaju u željenom stehiometrijskom omjeru i ostave u eksikatorima ili drugim zatvorenim posudama pomoću kojih se osigurava zasićenost atmosfere parama organskog otapala ili vode. Tijek reakcije u pravilu se može pratiti *ex situ* ili *in situ* difrakcijom rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku u određenim vremenskim intervalima. Kod metode ubrzanog starenja može se varirati temperatura, postotak relativne vlažnosti (RH) pod kojom se reakcija izvodi te vrsta para organskog otapala. Za održavanje određenog postotka relativne vlažnosti može se koristiti voda (100 % RH) ili zasićene otopine kalijevog sulfata (98 % RH), natrijevog klorida (75 % RH) i kalijevog karbonata (43 % RH).<sup>48</sup>

Braga i suradnici pokazali su kako se korištenjem metode ubrzanog starenja u prisutnosti otapala različite polarnosti mogu dobiti kokristali različitog kemijskog sastava tj. stehiometrije. Konkretno, promatrali su utjecaj protičkih i aprotičkih otapala na reakciju 1,1'-bis(4-piridil)ferocena i pimelinske kiseline, gdje su uočili da u prisutnosti aprotičkih otapala dolazi do nastanka kokristala u omjeru 1:1 (slika 12a), dok u prisutnosti protičkih otapala nastaje kokristal omjera 1:2 (slika 12b).<sup>49</sup>

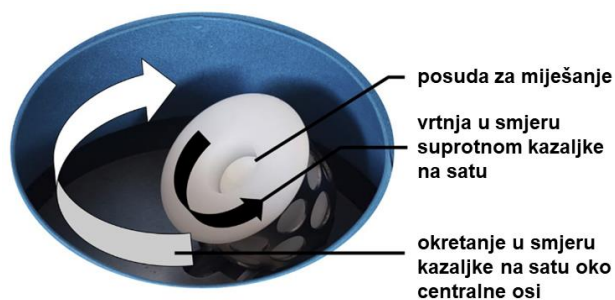


**Slika 12.** Fragmenti kristalnih struktura: **a)** cik-cak lanac kokristala 1'-bis(4-piridil)ferocena i pimelinske kiseline u omjeru 1:1, **b)** supramolekulski makrocikl kokristala 1'-bis(4-piridil)ferocena i pimelinske kiseline u omjeru 1:2. Preuzeto i prilagođeno.<sup>49</sup>

#### 2.2.3.6. Brzo miješanje (engl. *SpeedMixing*)

Friščić i suradnici nedavno su prezentirali novu tehniku za mehanokemijsku sintezu kokristala bez korištenja voluminoznih otapala i medija (kuglica) za mljevenje. Metoda podrazumijeva brzu vrtanju komponenata kokristala tzv. *SpeedMixing*, a radi se o tehnologiji dvostrukog asimetričnog centrifugalnog miješanja (DAC, engl. *dual asymmetric centrifugation*) koja je razvijena u svrhu miješanja viskoznih materijala i prašaka. Uzorak se simultano velikom brzinom rotira oko centralne osi (najčešće do 3500 rpm) i okreće oko svoje osi. Smjesa komponenata kokristala stavi se u pod kutom nagnutu posudu od polipropilena koja se potom vrti u smjeru kazaljke na satu oko centralne osi dok se istovremeno rotira suprotno od kazaljke na satu (slika 13). Općenito se reakcijska smjesa stavi u posudu od 12, 25 ili 60 mL na 20 sekundi i vrti brzinom od 3000 rpm, što je popraćeno dodatkom male količine tekućine.

Količina dodane tekućine određena je parametrom  $\eta$  (definiran u poglavlju 2.3.2.) koji treba biti u intervalu  $0,1 - 1,5 \mu\text{L mg}^{-1}$ . Na taj način uspješno su sintetizirani kokristali karbamazepina, dihidrokarbamazepina i nikotinamida čime je pokazano da se *SpeedMixing* može koristiti kao metoda za brzo, kontrolirano i selektivno sintetiziranje kokristala.<sup>50</sup>

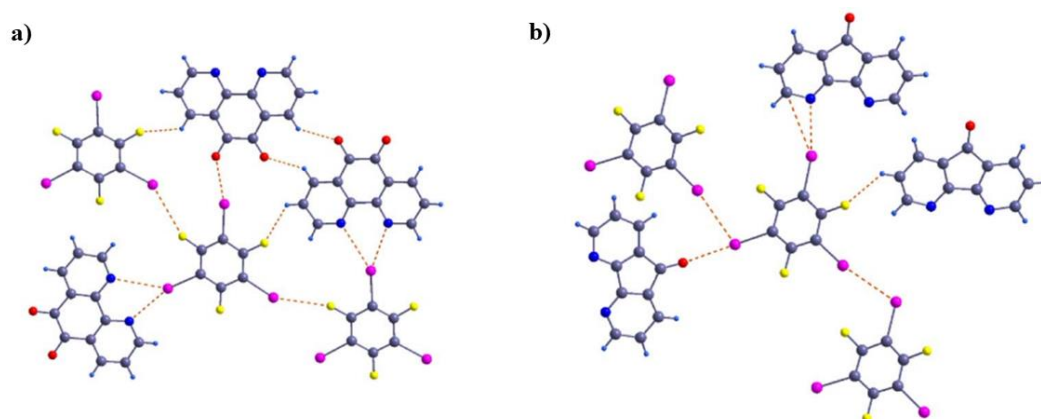


**Slika 13.** Slika okretne stanice *Flacktek SpeedMixer*: posuda se vrti u smjeru kazaljke na satu dok se istovremeno okreće suprotno od kazaljke na satu oko centralne osi. Preuzeto i prilagođeno.<sup>50</sup>

#### 2.2.3.7. Rezonantno akustično miješanje (*RAM*, engl. *resonant acoustic mixing*)

Mljevenje uz korištenje kuglica nije najpovoljnija metoda za pripremu kokristala energetskih materijala zbog mogućih i neželjenih procesa, poput detonacije ili deflagracije materijala. Zbog toga je uvedena tehnika rezonantnog akustičnog miješanja (*RAM*) koja uz pomoć rezonantnih akustičnih miješalica daje nisko frekventne akustične valove visokog intenziteta preko kojih se u posudi uspostavlja homogeno polje smicanja, što u konačnici rezultira brзом fluidizacijom krutina za potpunu reakciju. Primjenjivost ove tehnike pokazali su Anderson i suradnici koji su sintetizirali kokristal sastavljen od 2,4,6,8,10,12-heksanitro-2,4,6,8,10,12-heksaazaizovurtizana i oktahidro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocina.

Nadalje, Bryce i suradnici su *RAM* tehnikom uspjeli sintetizirati kokristal temeljen na halogenskoj vezi sastavljen od 1,4-dijodotetrafluorobenzena i 2,3,5,6-tetrametilpirazina u omjeru 4:1,5 koji nije bilo moguće dobiti mljevenjem. Također, mljevenjem i *RAM* tehnikom uspjeli su sintetizirati i dva nova kokristala, jedan s bifurkiranom halogenskom vezom (slika 14a) te drugi s monocentričnom halogenskom vezom (slika 14b), sugerirajući da kombinacija *RAM* tehnike i mljevenja može omogućiti šire istraživanje polimorfnih oblika i stehiomorfa kokristala.<sup>52</sup> Zbog svojih sigurnosnih prednosti, ekološke prihvatljivosti, visoke učinkovitosti i sinteze na većim skalama, *RAM* tehnika će se u budućnosti sve više koristiti u industrijske svrhe za sintezu kokristala.<sup>8,51</sup>



**Slika 14.** Fragmenti kristalnih struktura kokristala 1,3,5-trifluor-2,4,6-trijodbenzena i 4,5-diazafluoren-9-ona s **a)** bifurkiranom halogenskom vezom s dva atoma dušika i **b)** monocentričnom halogenskom vezom s dva kristallografski različita akceptorska dijela. Preuzeto i prilagođeno.<sup>52</sup>

Mehanokemijska sinteza kokristala, kao tema ovog završnog rada, detaljno je razrađena u sljedećem poglavlju.

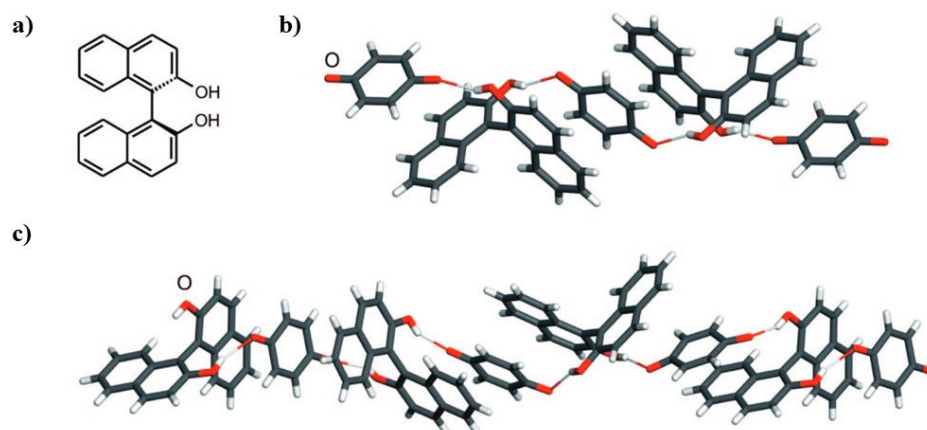
### 2.3. Mehanokemijska sinteza kokristala

Prvi zabilježeni primjer mehanokemijske sinteze kokristala objavljen je 1893. godine, a riječ je bila o mljevenju ekvimolarnih količina *p*-benzokinona i hidrokinona. Nakon toga, izvješća koja je objavila Etter sa svojim suradnicima ustavnovljena su kao veliki doprinosi razvoju pripreve kokristala mehanokemijskim postupcima.<sup>53</sup> Osim svih mnogobrojnih, već spomenutih prednosti, mehanokemijska sinteza nudi mogućnost sinteze kokristala koje nije moguće sintetizirati alternativnim sintetskim postupcima. Nadalje, pogodna je za brzo i efikasno pretraživanje kokristala tj. pronalazak pogodnih konformera za određeni spoj koji treba tvoriti kokristal.

#### 2.3.1. Mehanistički aspekti nastajanja kokristala

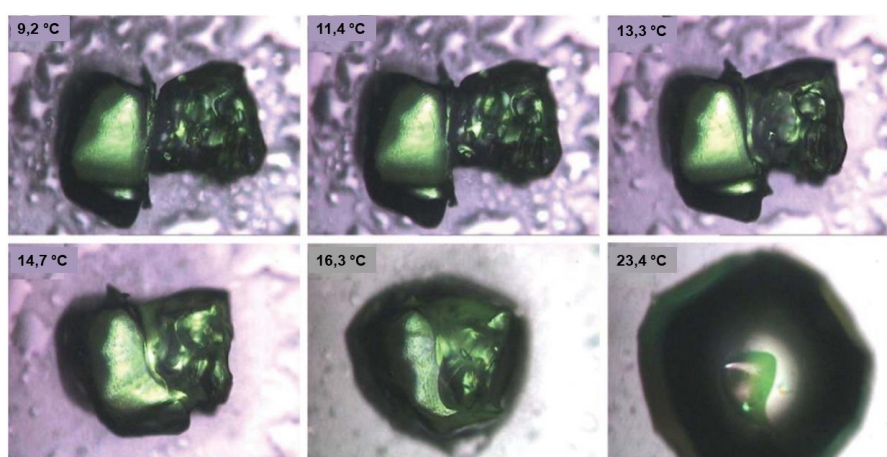
Mehanokemijski modeli nastajanja produkata koji se odnose na kokristale drugačiji su od onih opisanih u odjeljku 2.1.2, prvenstveno zbog različite prirode reaktanata tj. činjenice da su molekularni kristali općenito mekši i na molekularnoj skali pokretljiviji od kristala iona i metala. Također, razlika u načinima nastajanja produkata proizlazi i iz toga da proučavani reakcijski uvjeti nisu uvijek mehanokemijski tj. ne uzimaju eksplicitno u obzir stvaranje vrućih mjesta, ali su svejedno važni za razumijevanje mehanokemijskih uvjeta. Budući da kokristalizacija u čvrstoj fazi ne može biti opisana samo jednim modelom, postoje tri općenita modela.

Molekulska difuzija, putem plinovite faze ili između površinskih slojeva kristala, odnosi se na molekule koje su slabo vezane u kristalu i često pri sobnoj temperaturi imaju visok tlak para. Tako u slučaju izlaganja racemičnog bis- $\beta$ -naftola (slika 15a) parama *p*-benzokinona ili miješanjem s krutim *p*-benzokinonom ne dolazi do nastanka kokristala. S druge strane, mljevenjem smjese bis- $\beta$ -naftola i *p*-benzokinona u stehiometrijskom omjeru 2:3 dolazi do nastajanja kokristala, u istom tom omjeru, sastavljenog od konačnih molekularnih kompleksa temeljenih na vodikovim vezama (slika 15b). To pokazuje da mehanokemijsko mljevenje ima i važniju ulogu u nastajanju kokristala od samog miješanja krutih komponenata. Kokristalizacijom iz otopine racemičnog bis- $\beta$ -naftola i *p*-benzokinona dolazi do nastanka kokristala 1:1 koji se sastoji od lanaca temeljenih na vodikovim vezama (slika 15c).



**Slika 15.** a) Struktura bis- $\beta$ -naftola, b) diskretni kompleksi sastavljeni od *p*-benzokinona i bis- $\beta$ -naftola dobiveni mljevenjem i c) lanci sastavljeni od *p*-benzokinona i bis- $\beta$ -naftola dobiveni kokristalizacijom iz otopine. Preuzeto i prilagođeno.<sup>16</sup>

Sljedeći model uključuje stvaranje tekućih eutektičkih faza i vezan je za reaktante s niskim talištem i reakcijske smjese koje stvaraju eutektike s niskim talištem. Takav je primjer smjesa difenilamina (**dpa**) i benzofenona (**bzp**). Na temperaturama od 9,2 °C i 11,4 °C koje su niže od eutektičke temperature nije vidljivo nastajanje ikakve tekuće faze ili nove krute faze uslijed kontakta kristala **dpa** i **bzp**. Međutim, kada se dosegne eutektička temperatura (13,3 °C), započinje proces taljenja te se kao rezultat uočava promjena u obliku površine između kristala. Na temperaturi od 14,7 °C jasno se vidi da su dva kristala spojena zajedno na dodirnoj površini. Na 16,3 °C uočava voluminozna tekuća faza, a na 23,4 °C je uzorak skoro u potpunosti u tekućem stanju (slika 16).<sup>54</sup>



**Slika 16.** Efekt topline na reakciju u krutom stanju između difenilamina (**dpa**) i benzofenona (**bzp**), kristal na lijevoj strani odgovara **bzp**. Preuzeto i prilagođeno.<sup>54</sup>

Treći model odnosi se na reakcije putem amorfnе prijelazne faze i podrazumijeva molekule koje su relativno snažno vezane u kristalnoj rešetci. Pod mehanokemijskim uvjetima dolazi do povećanja njihove reaktivnosti stvaranjem amorfnе faze. Primjer takvog modela je mljevenje karbamazepina sa saharinom u svrhu dobivanja farmaceutskog kokristala koji služi kao antiepileptik.

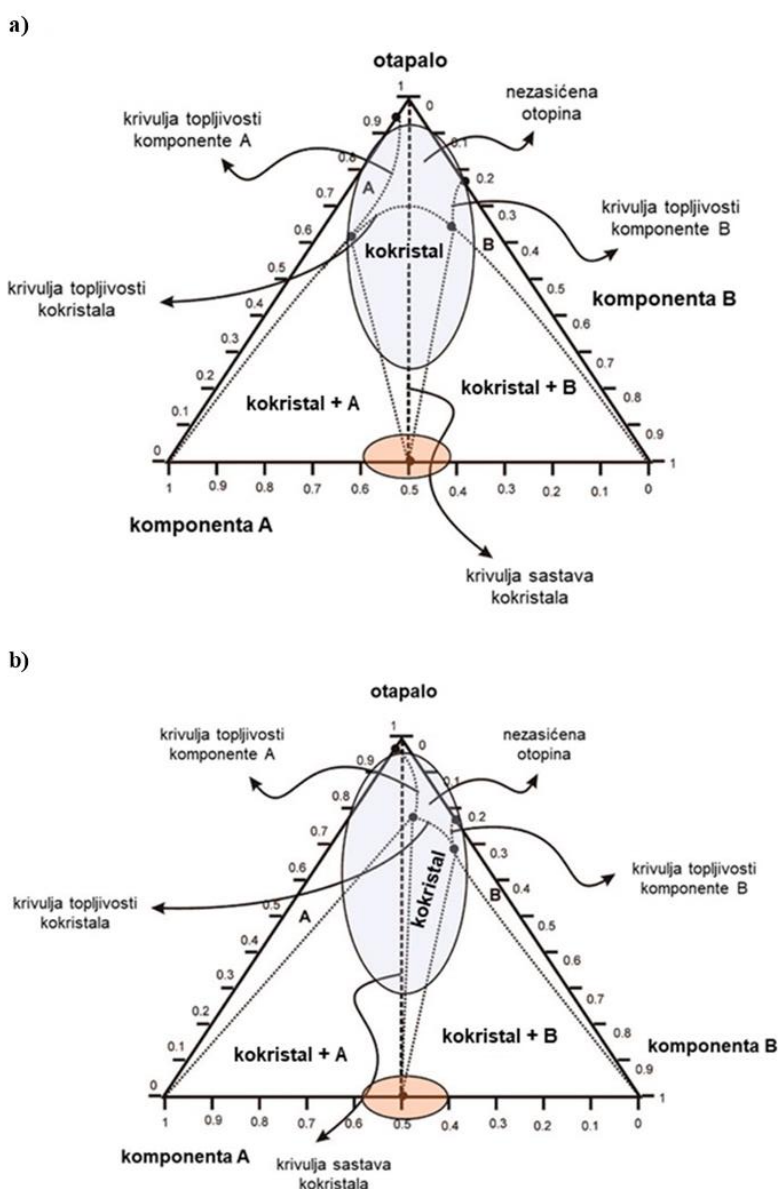
Mljevenje može uzrokovati različite fizičke efekte na molekulskim kristalima koji mogu omogućiti i/ili ubrzati prethodno opisane modele. Razbijanjem čestica na manje dijelove povećava se dodirna površina i razara sloj produkta nastao na površini reaktanata. Nadalje, dolazi do boljeg miješanja samih reaktanata te stvaranja defekata i eventualno amorfnih oblika. Također, treba napomenuti i trenje koje zagrijava cijelu smjesu, bilo ono lokalizirano ili klasično.<sup>6</sup>

### 2.3.2. Ternarni fazni dijagram kokristala

Kako bi kvantificirali efekt dodane količine kapljevine u LAG metodi naspram NG metode, Friščić i suradnici predložili su empirijski parametar  $\eta$  definiran kao omjer volumena kapljevine i ukupne mase čvrstog uzorka ( $\mu\text{L mg}^{-1}$ ) uz pretpostavku da su brzina i prinos mljevenja neovisni o topljivosti pojedinih komponenata.<sup>55</sup> Vrijednost  $\eta$  može se rastaviti na 4 područja koja odgovaraju ternarnom faznom dijagramu binarnog kokristala (slika 17). Kretanje prema gore na dijagramu podrazumijeva dodatak otapala. Bez obzira na količinu dodanog otapala, tehnike karakterizacije uvijek mogu identificirati kokristal (ako postoji) u području ispod linije koja predstavlja ravnotežu između krute i tekuće faze tj. krivulje topljivosti kokristala. Područje iznad krivulje topljivosti kokristala odgovara sintezi iz otopine.<sup>8</sup> Kokristalizacija iz otopine u kojoj komponente kokristala imaju bitno različite topljivosti vjerojatno će rezultirati taloženjem slabije topljive komponente, dok će kokristalizacija iz otopine u kojoj su komponente kokristala podjednako topive vjerojatno rezultirati nastankom kokristala. To je ilustrirano vertikalnom iscrtkanom linijom na ternarnim faznim dijagramima (slika 17) koja označava proces isparavanja. Kada su topljivosti komponenata kokristala slične (slika 17a), iscrtkana linija prolazi kroz dio koja odgovara nezasićenoj otopini i siječe liniju koja odgovara topljivosti kokristala, što znači da uklanjanje otapala rezultira nastankom kokristala u čvrstoj fazi. U slučaju kada su topljivosti komponenata kokristala u otopini bitno različite (slika 17b), iscrtkana linija prvo siječe liniju topljivosti najslabije topljive komponente kokristala te u tom slučaju uklanjanje otapala rezultira taloženjem te iste komponente kokristala.



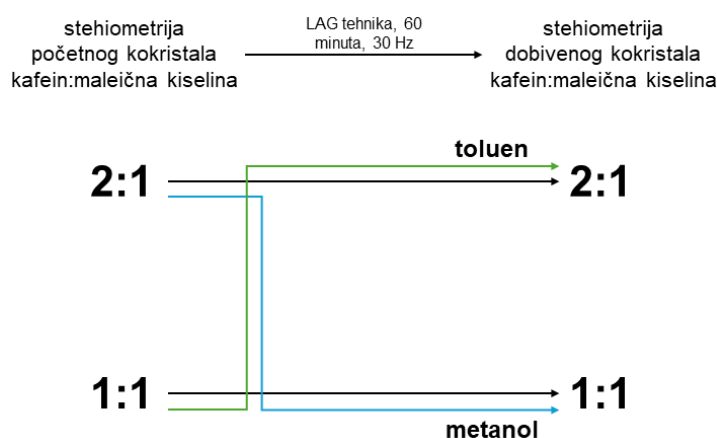
Budući da se reakcije provedene metodama NG i LAG većinom odvijaju u dijelu ternarnog dijagrama gdje je udio otapala nizak, očekivano je da će kokristal biti u termodinamički najstabilnijoj fazi. Nadalje, mali udio otapala u LAG metodi ukazuje da su relativne topljivosti dviju komponenata kokristala od malog značaja prilikom kontroliranja ishoda sinteze, zbog čega se tekuća faza pretežno može smatrati kao sredstvo za poboljšanje molekulske difuzije.<sup>16</sup>



**Slika 17.** Ternarni fazni dijagram kokristala sastavljenog od komponenata koje su **a)** slične topljivosti i **b)** različite topljivosti. Dijelovi sastava koji odgovaraju sintezi iz otopine označeni su plavo, a crveno su označeni dijelovi koji odgovaraju NG metodi. Preuzeto i prilagođeno.<sup>16</sup>

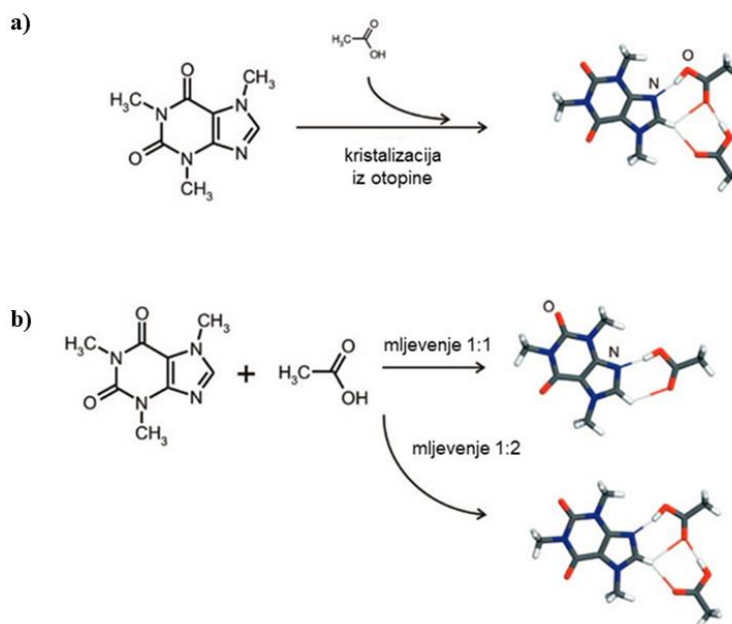
### 2.3.3. Primjeri mehanokemijske sinteze kokristala temeljenih na vodikovim vezama

Jones i suradnici promatrali su kompeticiju između kokristala kafeina i maleinske kiseline različitih stehiometrijskih omjera. Znatne količine čistog kokristala u stehiometrijskom omjeru 1:1 nije bilo moguće dobiti kokristalizacijom iz otopine i NG metodom pa su ga stoga pokušali sintetizirati LAG metodom. Primijetili su da dodatkom nekoliko kapi metanola u kokristal 1:1 ne dolazi do nastanka novog kokristala, dok dodatkom metanola kokristalu 2:1 dolazi do nastanka kokristala 1:1 tj. zaključili su da dodatak metanola favorizira nastajanje kokristala 1:1. Također, uočili su i da dodatak toluena favorizira nastanak kokristala 2:1 jer je dodakom toluena kokristalu 1:1 došlo do nastanka kokristala 2:1, dok dodatkom toluena kokristalu 2:1 daje kokristal 2:1. Ovi rezultati shematski su prikazani na slici 18.<sup>56</sup>



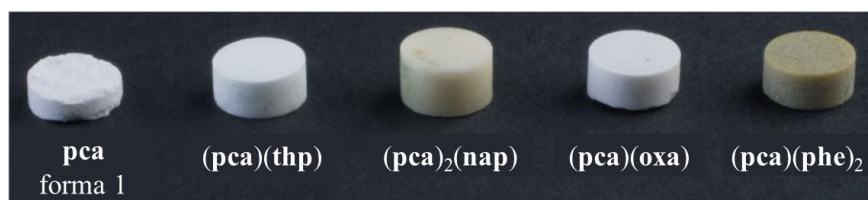
**Slika 18.** Prikaz kontrole stehiometrije kokristala kafeina i maleične kiseline koristeći LAG metodu. Prilagođeno i preuzeto.<sup>56</sup>

Poznato je da se mljevenjem često mogu sintetizirati kokristali koje nije moguće dobiti niti jednom drugom tehnikom, što je na primjer bio slučaj s kokristalima sastavljenim od kafeina i octene kiseline. Kristalizacijom kafeina iz otopine octene kiseline nastaje kokristal kafeina i octene kiseline u omjeru 1:2 (slika 19a). Isti se kristal može dobiti mljevenjem kafeina i octene kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:2, ali metodom direktnog mljevenja također je moguća reakcija ekvimolarnih količina kafeina i octene kiseline čime nastaje kokristal kafeina i octene kiseline u omjeru 1:1. (slika 19b).<sup>6,16</sup>



**Slika 19.** Shematski prikaz kokristalizacije kafeina s octenom kiselinom i nastajanje kokristala različitih omjera koristeći metodu: **a)** kristalizacije iz otopine i **b)** mljevenje. Preuzeto i prilagođeno.<sup>16</sup>

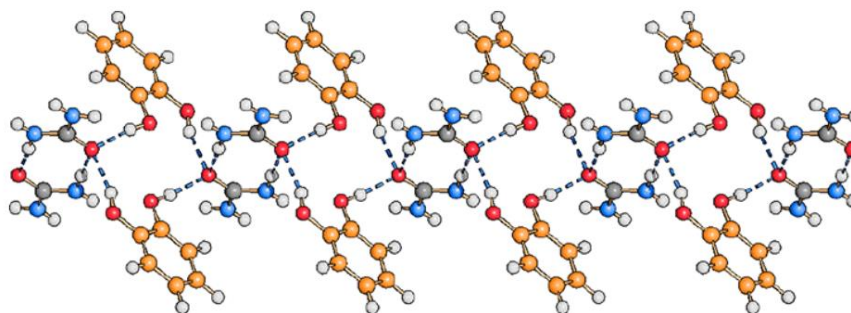
Jones i suradnici poboljšali su mehanička svojstva termodinamički stabilnijeg polimorfa paracetamola (**pca**, forma 1) sintezom kokristala koji imaju bolju mogućnost stvaranja tableta, koje se ne lome i ne mrve, već formiraju tablete zadovoljavajućih tehnoloških karakteristika (slika 20). Korištenjem metoda NG i LAG (korišten metanol) uspješno su sintetizirani kokristali **pca** s oksalnom kiselinom (**oxa**), naftalenom (**nap**), fenazinom (**phe**) i teofilinom (**thp**). Važno je napomenuti da kokristal (**pca**)(**oxa**) nije moguće dobiti niti jednom drugom metodom osim mljevenjem. Usporedbom vlačnih čvrstoća pripremljenih tableta omogućeno je rangiranje dobivenih tableta od najgore prema najboljoj u slijedećem nizu: (**pca**)(**oxa**) < (**pca**)(**phe**)<sub>2</sub> < (**pca**)<sub>2</sub>(**nap**) < (**pca**)(**thp**).<sup>57</sup>



**Slika 20.** Prikaz tableta dobivenih kompresijom čistog **pca** i njegovih kokristala. Preuzeto i prilagođeno.<sup>57</sup>

Baltrusaitis i suradnici uspjeli su mehanokemijski sintetizirati kokristal uree i katehola u stehiometrijskom omjeru 1:1 te na taj način dobiti novo biljno gnojivo s dvostrukim djelovanjem. Navedeni kokristal dobiven je mljevenjem ekvimolarnih količina uree i katehola

u kugličnom mlinu tijekom 60 minuta u suhim uvjetima ili uz dodatak 1 kapi vode. Molekule uree u dobivenom kokristalu organizirane su u dimere povezane vodikovim vezama koji su premošćeni molekulama katehola čije hidroksilne skupine interagiraju vodikovim vezama s karbonilnim kisicima uree (slika 21).



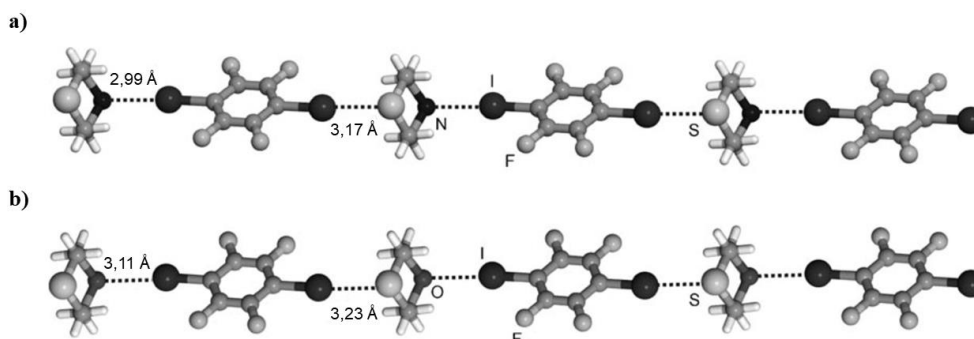
**Slika 21.** Prikaz glavnog motiva prisutnog u kokristalu uree i katehola (omjer 1:1). Preuzeto.<sup>58</sup>

Dobivena struktura od velikog je značaja budući da se čista urea, kao biljno gnojivo s visokim udjelom dušika, u zemlji hidrolizira na  $\text{NH}_4^+$  i  $\text{HCO}_3^-$  i na taj način uzrokuje čitav niz poljoprivrednih, ekoloških i ekonomskih problema te remeti kruženje dušika. Istraživanje je pokazalo da kokristal, u odnosu na čistu ureu, apsorbira 3,5 puta manje vode, čineći ureu iz kokristala više dostupnom za gnojenje tla. Također, katehol iz kokristala djeluje kao inhibitor enzima ureaze, koja katalizira hidrolizu uree i na taj način povisuje pH vrijednost tla što izaziva gubitak dušika iz uree u obliku plinovitog amonijaka.<sup>58</sup>

Matzger i Bolton poboljšali su stabilnost 2,4,6-trinitrotoluena (**TNT**) i funkcionalnost 2,4,6,8,10,12-heksanitro-2,4,6,8,10,12-heksaazaizovurtizana (**CL-20**) tako što su SEAG metodom uz dodatak 1 mL 2-propanola sintetizirali 1:1 kokristal **TNT**-a i **CL-20**. Korištena klica bio je jedan kristal spomenutog kokristala, dobiven kristalizacijom iz otopine. Dobiveni kokristal ujedinjuje ekonomičnost i stabilnost **TNT**-a s gustoćom i snagom **CL-20** u homogeni energetik visoke eksplozivne snage i izvrsne neosjetljivosti. U odnosu na čisti **CL-20**, utvrđeno je udvostručenje stabilnosti pri udaru. Budući da taj kokristal inače neosjetljiv na udar, toplinom postaje vrlo osjetljiv, može ga se smatrati energetikom s osjetljivošću na "uključivanje" uz pomoć topline.<sup>59</sup>

### 2.3.4. Primjeri mehanokemijske sinteze kokristala temeljenih na halogenskim vezama

Jones i suradnici prvi su mehanokemijski sintetizirali sedam izostrukturnih kokristala temeljenih na halogenskoj vezi. Donori halogenske veze su bile molekule tetrafluor-1,4-dijodbenzena (**tfib**) i tetrafluor-1,4-dibrombenzena (**tfbb**), a akceptori 1,4-tiomorfolin (**tmo**), 1,4-tioksan (**tox**), morfolin i piperazin. Kokristalizacijom **tfib** s **tox** i **tmo** dobiveni su izostrukturni 1:1 kokristali u obliku lanaca u kojima se **tfib** s **tox** ili **tmo** međusobno povezuje halogenskim vezama S $\cdots$ I, N $\cdots$ I ili O $\cdots$ I (slika 22). Izostrukturnost kokristala pokazuje da je kisik eterske skupine u (**tox**)(**tfib**) ekvivalentan amino skupini iz (**tmo**)(**tfib**). Također, budući da se u obje strukture **tfib** s jedne strane povezuje sa sumporom, a s druge s kisikom (u (**tox**)(**tfib**)) ili dušikom (u (**tmo**)(**tfib**)), zaključuje se da su one strukturno ekvivalentne, što nije očekivano s obzirom na značajne razlike u veličini i obliku atoma kisika, sumpora i NH skupine. Rezultati su također pokazali da zamjenom bilo kojeg atoma kisika ili sumpora, u ulozi akceptora halogenske veze, s NH skupinom dolazi do povećanja tališta za oko 70 °C, dok zamjena joda s bromom, u ulozi donora halogenske veze, rezultira otprilike istim sniženjem tališta. Time je pokazano kako se kokristalizacija može koristiti za ugađanje fizikalnih svojstava i nadilaženje različitosti u obliku i funkcijskim skupinama bez promjene kristalne strukture.<sup>2</sup>

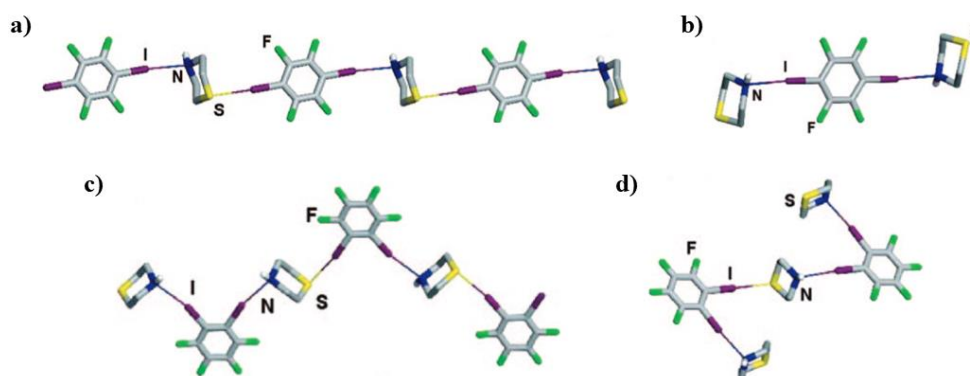


**Slika 22.** Prikaz lanaca molekula povezanih halogenskim vezama u kokristalima **a)** (**tfib**)(**tmo**) i **b)** (**tfib**)(**tox**). Preuzeto i prilagođeno.<sup>2</sup>

Nedugo zatim, opisali su i nastajanje mehanokemijski sintetiziranih kokristala temeljenih na halogenskoj vezi koje se odvija u dva koraka. Promatrali su kokristale 1,4-tiomorfolina (**tmo**) s tetrafluoro-1,4-dijodbenzenom (**1,4-tfib**) ili tetrafluoro-1,2-dijodbenzenom (**1,2-tfib**). Odlučili su pratiti tijek reakcije za kraće vrijeme mljevenja te su nakon 4 minute mljevenja 1:1 smjese **tmo** i **1,4-tfib** PXRD-om detektirali nastajanje kokristala (**tmo**)(**1,4-tfib**) (slika 23a), kao i nepoznatog međuprodukta, za koji su kristalizacijom iz otopine otkrili da se radi o konačnim kompleksima (**1,4-tfib**)(**tmo**)<sub>2</sub> (slika 23b) koji se može dobiti i mljevenjem **tmo** i

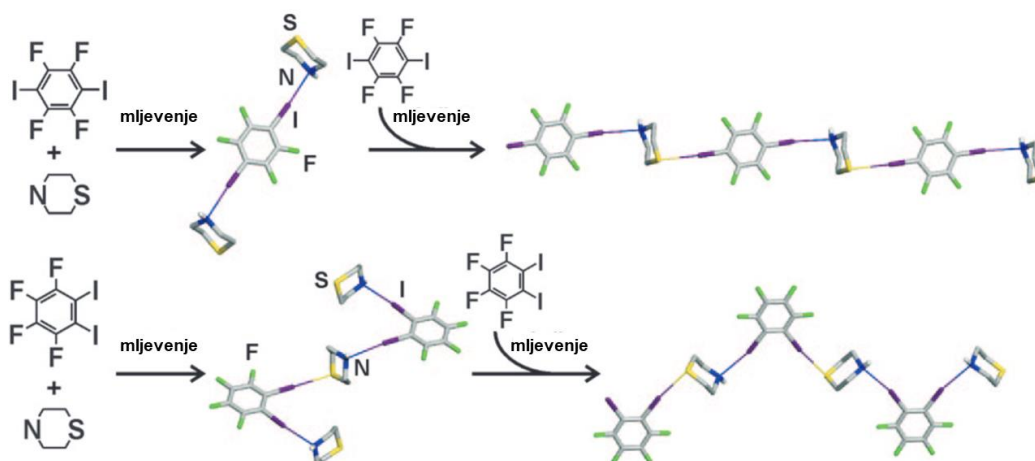
**1,4-tfib** u omjeru 2:1. Nastajanje **(1,4-tfib)(tmo)**<sub>2</sub> kao reakcijskog međuprodukta može se objasniti relativnim jakostima halogenskih veza N···I i S···I, na temelju čega su postavili postepeni model sinteze **(tmo)(1,4-tfib)**. Mljevenje **tmo** i **1,4-tfib** u početku je predvođeno jačim vezama N···I i stoga daje diskretne komplekse **(1,4-tfib)(tmo)**<sub>2</sub>, a daljnje mljevenje s **1,4-tfib** vodi polimerizaciji kompleksa preko slabijih veza S···I, formirajući lance **(tmo)(1,4-tfib)**. Dakle, **(1,4-tfib)(tmo)**<sub>2</sub> može se smatrati kinetičkim produktom, a **(tmo)(1,4-tfib)** termodinamičkim produktom.

Kako bi potvrdili svoju pretpostavku da je dani model posljedica hijerarhije, mljevenjem ekvimolarnih količina **1,2-tfib** i **tmo** dobili su **(1,2-tfib)(tmo)** (slika 23c) kao većinski produkt, dok je reakcijski međuprodukt bio konačni peteročlani kompleks **(1,2-tfib)**<sub>2</sub>(**tmo**)<sub>3</sub> (slika 23d).



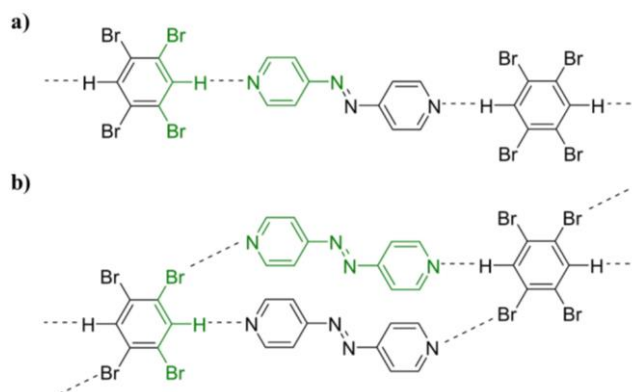
**Slika 23.** Prikaz povezivanja molekula u kristalima: **a)** lanac u **(tmo)(1,4-tfib)**, **b)** diskretni kompleks **(1,4-tfib)(tmo)**<sub>2</sub>, **c)** lanac u **(1,2-tfib)(tmo)** kristalu i **d)** diskretni peterokomponentni kompleks u **(1,2-tfib)**<sub>2</sub>(**tmo**)<sub>3</sub>. Preuzeto i prilagođeno.<sup>60</sup>

Za dodatnu potvrdu uloga **(1,4-tfib)(tmo)**<sub>2</sub> i **(1,2-tfib)**<sub>2</sub>(**tmo**)<sub>3</sub> u mehanokemijskoj sintezi, svaki međuprodukt je pripremljen odvojeno i mljeven s ekvimolarnom količinom **1,4-tfib**, odnosno **1,2-tfib**, čime su dobiveni čisti **(1,4-tfib)(tmo)**, odnosno **(1,2-tfib)(tmo)**, potvrđujući pretpostavljeni model mehanokemijske reakcije (slika 24).<sup>60</sup>



**Slika 24.** Shematski prikaz mehanokemijske reakcije u dva koraka za nastajanje lanaca koji uključuju jake halogenske veze  $N \cdots I$  i slabe halogenske veze  $S \cdots I$ . Preuzeto i prilagođeno.<sup>60</sup>

Groeneman, Hutchins i suradnici istraživali su svojstva toplinske ekspanzije kokristala 1,2,4,5-tetrabromobenzena (**TBrB**) s 4,4'-azobipiridinom (**Azo**) u stehiometrijskim omjerima 1:1 i 1:2. Oba kokristala posjeduju očekivanu vodikovu vezu  $C-H \cdots N$  (slika 25a), ali 1:2 kokristal također posjeduje i halogenske veze  $Br \cdots N$  između atoma broma **TBrB** i atoma dušika **Azo** (slika 25b). Na temelju toga zaključili su da razlika u međumolekulskim silama i  $\pi$ -interakcijama rezultira dvostruko većom toplinskom ekspanzijom 1:2 kokristala.

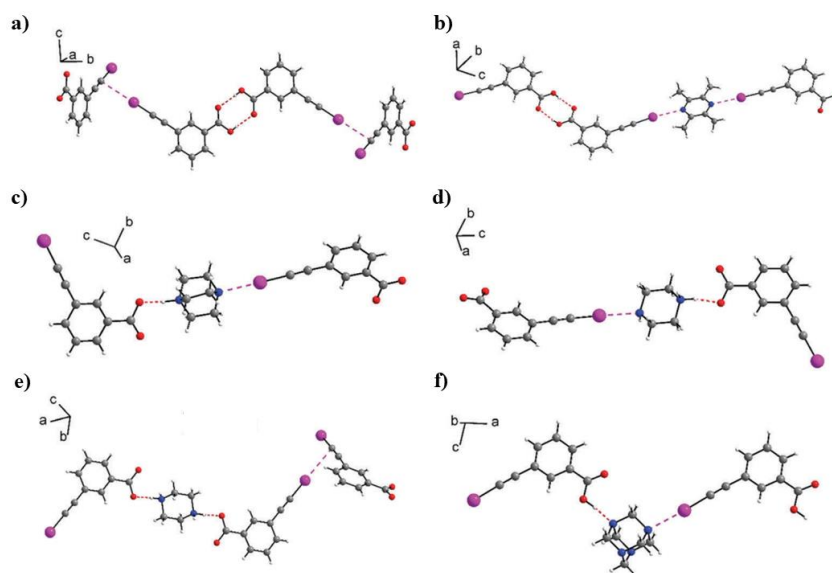


**Slika 25.** Način povezivanja molekula **TBrB** i **Azo** u kokristalima stehiometrijskog omjera **a)** 1:1 i **b)** 1:2. Preuzeto i prilagođeno.<sup>61</sup>

Također, pokazali su da mljevenje reaktanata tj. komponenata kokristala u različitim stehiometrijskim omjerima daje kokristale s komponentama u točno tim omjerima.<sup>61</sup>

Bryce i suradnici istraživali su bifunkcionalnost 3-jodoetinilbenzojeve kiseline kao donora vodikove i halogenske veze sa serijom heterocikličkih molekula koje sadrže dušik: 2,3,5,6-tetrametilpirazin, 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan, piperazin i heksametilentetraamin. U odnosu na

metodu kristalizacije iz otopine, mehanokemijskom sintezom umanjeno je vrijeme pripreme kokristala s nekoliko dana na 30 minuta i to bez potrebe za korištenjem otapala, omogućujući tako brzu pripremu i pretraživanje polimorfa. Strukture 3-jodoetilnilbenzojeve kiseline i s njom sintetiziranih kokristala nalaze se na slici 26.<sup>62</sup>



**Slika 26.** Prikaz povezivanja molekula u kristalima: **a)** 3-jodoetilnilbenzojeve kiseline i kokristala 3-jodoetilnilbenzojeve kiseline i **b)** 2,3,5,6-tetrametilpirazina (omjer 2:1), **c)** 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktana (omjer 1:1), **d)** piperazina (omjer 1:1), **e)** piperazina (omjer 2:1) i **f)** heksametilentaamina (omjer 1:1). Preuzeto i prilagođeno.<sup>62</sup>

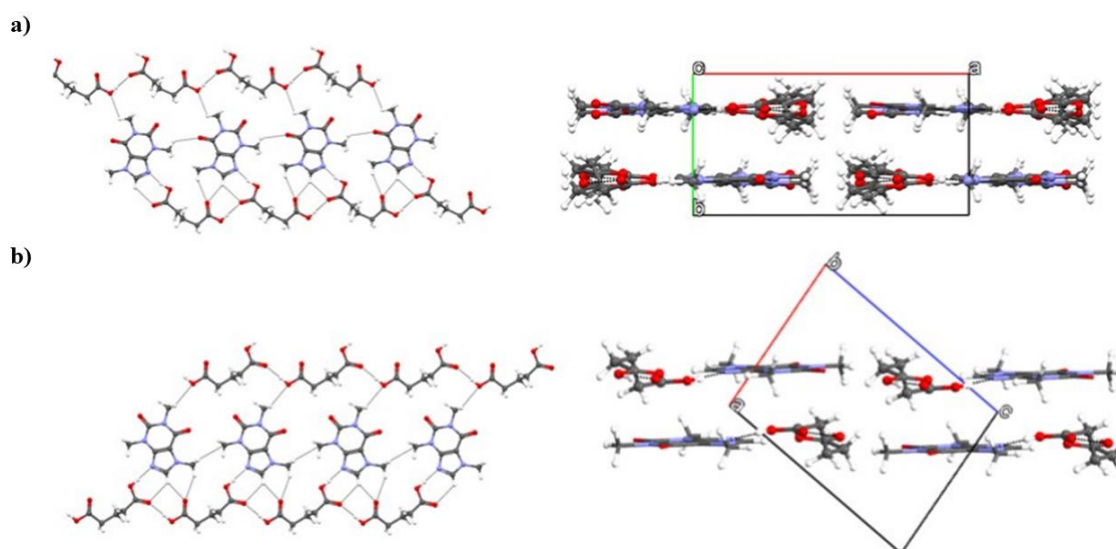
### 2.3.5. Nove metode mehanokemijske sinteze kokristala

U počecima suvremene mehanokemijske sinteze koristile su se prvenstveno NG i LAG metode, no danas se načini i metode pripreme kokristala konstanto razvijaju zbog činjenice da se kao katalizatori u procesima mljevenja ne koriste više samo organska otapala, već i polimeri, ionske tekućine, eutektička otapala itd. Također, aparatura za mljevenje više ne podrazumijeva korištenje tučka, nehrđajućeg čelika i cirkonske kuglice budući da najnovije metode ne koriste nikakav medij za mljevenje poput metode ubrzanog starenja, *SpeedMixing*-a i RAM-a.

Jedna od novijih metoda mehanokemijske sinteze, koja je u nazivu slična ILAG metodi, je mljevenje potpomognuto ionskom tekućinom (IL-AG, engl. *ionic liquid-assisted grinding*), a podrazumijeva simultano dodavanje iona anorganskih soli i otapala. IL-AG metoda prvo je korištena 2018. godine za efikasnu izolaciju kokristala i njihovih polimorfa. Mayerson i suradnici uspjeli su izolirati polimorfe kokristala kafeina (**caf**) i glutarne kiseline (**glu**) ugađanjem ionskih tekućina prilikom sinteze. Koristili su ionske tekućine temeljene na



imidazoliju te su varirali ili substituentu na imidazolijevom kationu (točnije, duljine alkilnih lanaca) ili anione. Hidrofobnost ionskih tekućina prvenstveno je kontrolirana vrstom prisutnog aniona, stoga je promjena aniona rezultirala sintezom drugog polimorfa kokristala (**caf**)(**glu**). U slučaju kada je korišten anion bio bis(trifluorometilsufonil)imid, pretežno je sintetiziran polimorf koji kristalizira u monoklinskom sustavu (slika 27a), a kada je korišten anion bio tetrafluoroborat, pretežno je sintetiziran polimorf koji kristalizira u triklinskom sustavu (slika 27b).<sup>63</sup>



**Slika 27.** Prikaz povezivanja molekula u kokristalu (**caf**)(**glu**): **a**) forma 1 (monoklinska) i **b**) forma 2 (triklinska). Preuzeto i prilagođeno.<sup>63</sup>

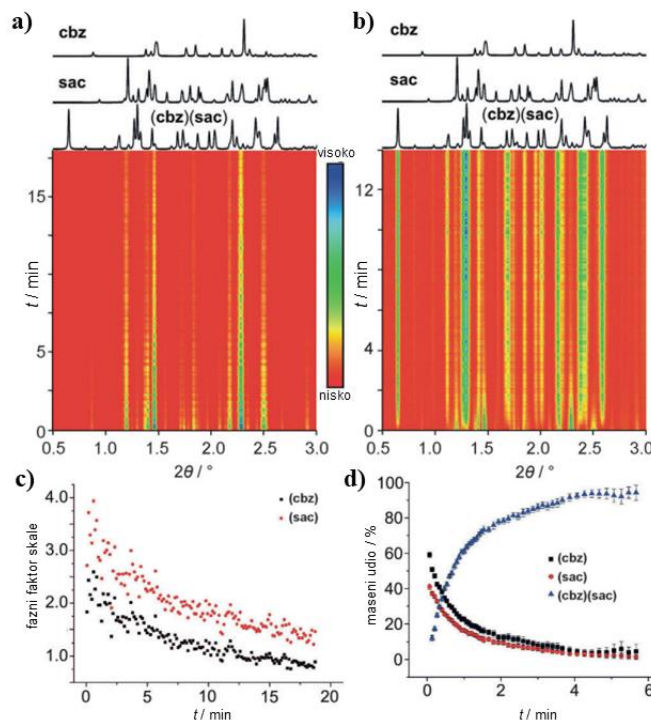
Kao rezultat tog istraživanja su 2020. godine Rajalakshmi i suradnici metodom mljevenja potpomognutog eutektičkim otapalima (DES-AG, engl. deep eutectic solvent assisted grinding) sintetizirali kokristal piroksikama i benzojeve kiseline koristeći mentol i kamfor kao eutektička otapala. Osim tih primjera, IL-AG i DE-SAG metode nisu često korištene zbog nedostataka dodanih otopina i iona poput niske hlapljivosti i visoke viskoznosti.

S druge strane, korištenjem LAG metode kao produkti često nastaju kristalizirani solvati koji nisu poželjni u farmaceutskoj industriji, pogotovo kada se koriste opasna otapala. Zbog toga su se počeli koristiti polimeri tj. POLAG metoda kojom je moguće sintetizirati kokristale koji se ne mogu dobiti NG metodom. Jones i suradnici tako su korištenjem POLAG metode uspjeli izolirati metastabilnu fazu kokristala kafeina i antranilne kiseline koju nije bilo moguće dobiti NG metodom koja je rezultirala nastajanjem termodinamički stabilnije faze kokristala. Također, tom metodom je moguća priprema željenog polimorfa kokristala zbog utjecaja

polimernog aditiva na nukleaciju i kinetiku rasta kristala, te potencijalno stabilizacije metastabilnih faza kokristala.<sup>8,64</sup>

### 2.3.6. *In situ* praćenje mehanokemijske sinteze kokristala

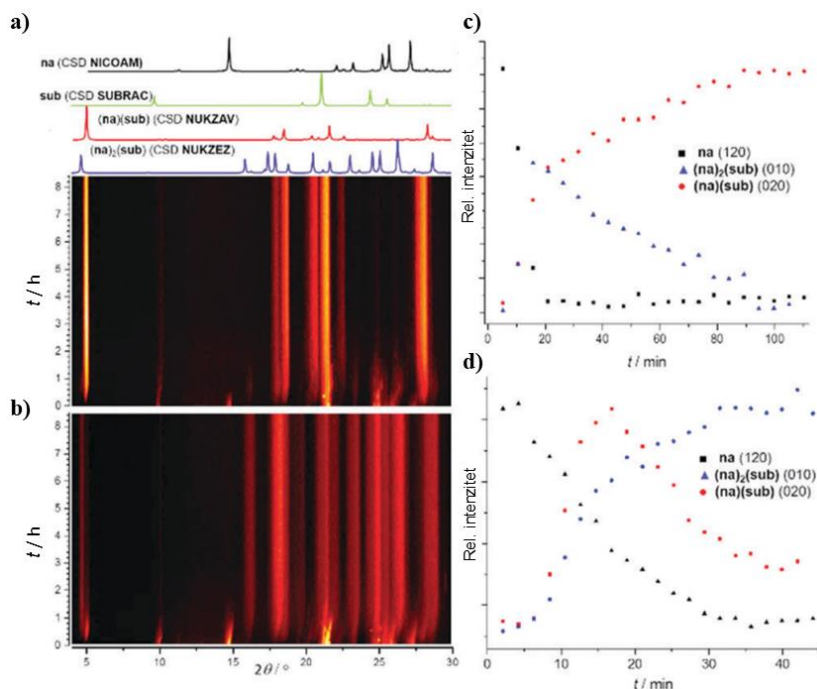
Kao što je već opisano u poglavlju 2.1.5., mehanokemijsku reakciju moguće je pratiti *in situ*. Friščić i suradnici prvi su *in situ* promatrali nastajanje kokristala organskih, farmaceutski relevantnih krutina, karbamazepina (**cbz**) i saharina (**sac**), PXRD tehnikom. Vremenski razlučeni difraktogrami dobiveni nakon NG metode odgovaraju kristalnoj strukturi **sac** i monoklinskoj formi **cbz** (slika 28a), ukazujući na odsutnost nastajanja kokristala navedenih komponenata. S druge strane, LAG metodom, uz dodatak 50  $\mu$ L acetonitrila, dobiven je kokristal (**cbz**)(**sac**) u triklinskoj formi (slika 28b). Rietveldova analiza difraktograma daje vremenski razlučeno povećanje masenog udjela produkta tj. kokristala (**cbz**)(**sac**) i smanjenje masenog udjela reaktanata (**cbz** i **sac**) čije nestajanje ukazuje da je sinteza kokristala (**cbz**)(**sac**) gotova unutar 4 minute. Na taj su način pokazali iznenađujuću brzinu sinteze kokristala LAG metodom koja je rezultirala dobitkom skoro 0,5 g farmaceutskog kokristala (**cbz**)(**sac**) u samo 4 minute. Također, *in situ* praćenjem kokristalizacije nikotinamida i suberinske kiseline LAG metodom detektirali su novi i do tada neviđeni međuprodukt. Njihovi rezultati prikazuju termodinamičku, kao i kinetičku kontrolu nastajanja produkta, koja je neophodna za proučavanje reakcija u čvrstom stanju jer prikazuje dinamičnost koju bismo inače očekivali od reakcija u otopini.<sup>65</sup>



**Slika 28.** a) NG i b) LAG metoda mljevenja **cbz** i **sac**, praćeno *in situ* tehnikom PXR; c) vremenski ovisna promjena faznog faktora skale za NG metodu mljevenja **cbz** i **sac**, pad vrijednosti faznog faktora skale ukazuje na amorfizaciju, dok je raspršenost vrijednosti posljedica variranja količine uzorka u snopu rendgenskih zraka; d) promjena masenog udjela reaktanata i produkta u sintezi kokristala **(cbz)(sac)** LAG metodom. Vremenski razlučeni difraktogrami popraćeni su računatim difraktogramima za relevantne faze **cbz**, **sac** i **(cbz)(sac)**. Preuzeto i prilagođeno.<sup>65</sup>

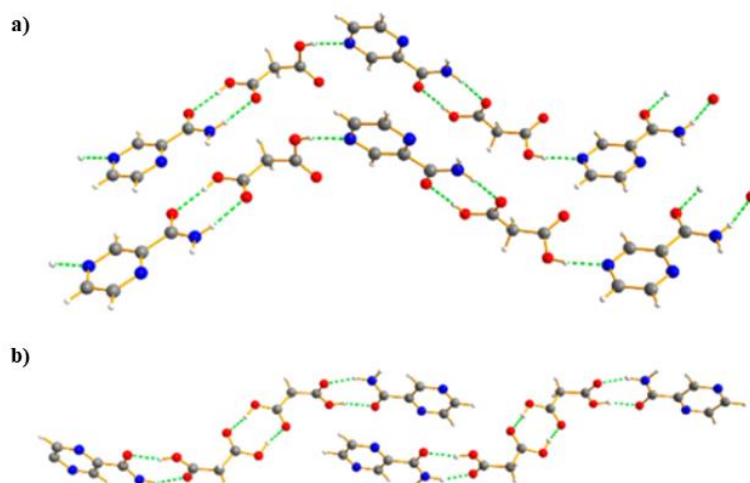
Nadalje, Užarević, Friščić i suradnici pratili su *in situ* nastajanje kokristala karbamazepina i nikotinamida sa saharinom, fumarnom kiselinom i suberinom kiselinom PXR tehnikom, u atmosferama različitih otapala. Za mehanokemijsku kokristalizaciju nikotinamida (**na**) sa suberinom kiselinom (**sub**) već je od prije poznato da dolazi do nastanka kokristala u omjeru 1:1 ukoliko se **na** i **sub** pomiješaju u ekvimolarnim količinama. Do kokristala (**na**)<sub>2</sub>(**sub**) dolazi miješanjem **na** i **sub** u omjeru 2:1, a prethodi mu nastajanje međuprodukta (**na**)(**sub**) zbog kompeticije supramolekulskih sintona. Praćenjem starenja **na** i **sub** u atmosferi metanola otkriveno je slično ponašanje, za smjesu ekvimolarnih količina *in situ* difraktogrami pokazuju brzo nestajanje kristalnog **na** i nastajanje (**na**)(**sub**). Za razliku od mehanokemijske reakcije, nakon otprilike 10 minuta na *in situ* difraktogramu uočen je slab signal koji odgovara (**na**)<sub>2</sub>(**sub**). Nakon 1 sata difrakcijske linije koje odgovaraju (**na**)<sub>2</sub>(**sub**) ponovno nestaju te je nakon 75 minuta jedina opažena kristalna faza kokristal (**na**)(**sub**) (slika 29a). Za smjesu omjera **na** i **sub** 2:1 u atmosferi metanola opaženo je brzo nestajanje kristalnog **na** i nastajanje kokristala (**na**)(**sub**) u prvih 5 minuta. Difrakcijske linije koje odgovaraju (**na**)<sub>2</sub>(**sub**) uočene su

nakon 30 minuta, a nakon 75 minuta to je jedina vrsta prisutna u reakcijskoj smjesi (slika 29b). Praćenjem istih reakcija u atmosferi etanola dobiveni su slični rezultati.<sup>66</sup>



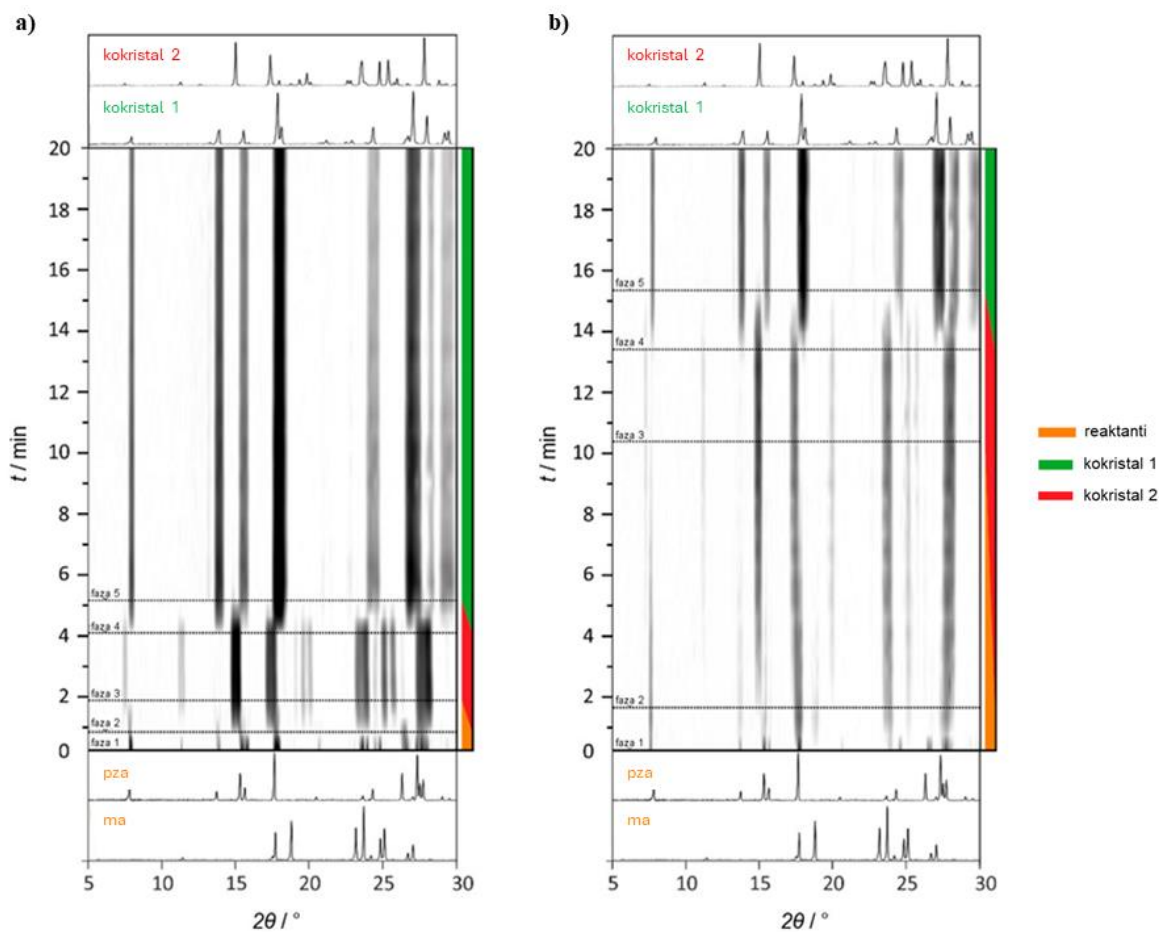
**Slika 29.** Starenje smjese **na** i **sub** u atmosferi metanola praćeno *in situ* tehnikom PXRD, stehiometrijski omjer **na** i **sub**: **a**) 1:1 i **b**) 2:1. Vremenski razlučene promjene intenziteta refleksije od (120) za **na** (crno), (020) za (**na**)(**sub**) (crveno) i (010) za (**na**)<sub>2</sub>(**sub**) (plavo) za stehiometrijski omjer **na** i **sub**: **c**) 1:1 i **d**) 2:1. Preuzeto i prilagođeno.<sup>66</sup>

Emmerling i njezini suradnici vremenski razlučenim *in situ* (TRIS, engl. *time-resolved in situ*) praćenjem tehnikom PXRD otkrili su da tijekom mehanokemijske kokristalizacije pirazinamida (**pza**) i malonske kiseline (**ma**) prvo dolazi do nastanka metastabilnog kokristala (**pza**)(**ma**) koji kristalizira u triklinskom sustavu (kokristal 2, slika 30b). Nastanak tog metastabilnog kokristala popraćen je njegovom brзом pretvorbom u termodinamički stabilniju fazu (kokristal 1, slika 30a). Struktura metastabilnog kokristala (**pza**)(**ma**) jedino se mogla riješiti zaustavljanjem mljevenja kada bi TRIS podaci pokazali da je on nastao jer se na taj način mogao izolirati i karakterizirati *ex situ* PXRD tehnikama. Na taj su način uspjeli izolirati i detektirati kratkoživući međuprodukt mehanokemijske reakcije **pza** i **ma**.<sup>67</sup>



**Slika 30.** a) lanac termodinamički stabilnije faze kokristala (pza)(ma) i b) diskretni kompleksi u metastabilnoj fazi kokristala (pza)(ma). Preuzeto i prilagođeno.<sup>68</sup>

Mehanokemijska sinteza spomenutih kokristala provedena je LAG metodom. Na slici 31a može se uočiti da od početnih reaktanata (faza 1) unutar 30 sekundi dolazi do nastanka nove faze (faza 2). Nakon 2 minute svi reaktanti su izreagirali te se može izolirati čisti kokristal 2 (faza 3). Nakon dodatnog mljevenja dolazi do brze pretvorbe kokristala 2 u stabilniju formu tj. kokristal 1 (faza 4). Ta je reakcija završena nakon 4,5 minute te se u fazi 5 mogu primijetiti linije koje odgovaraju kokristalu 1. Isti proces u dva koraka primijećen je i prilikom korištenja NG metode (slika 31b), samo se ta reakcija odvija mnogo sporije. Kokristal 2 nastaje nakon 1,5 minute (faza 2), a čisti kokristal 2 može se izolirati nakon 10,5 – 13,5 minuta (faza 3). Potpuna pretvorba iz reaktanata do kokristala 1 traje 16 minuta, čime je pokazano kako su mehanokemijske reakcije ubrzane dodatkom male količine tekućine.<sup>68</sup>



**Slika 31.** Prikaz TRIS praćenja tehnikom PXRD za **a)** LAG metodu uz dodatak etanola i **b)** NG metodu mljevenja ekvimolarnih količina **pza** i **ma**. Difrakcijski pikovi reaktanata dani su ispod, a produkata iznad vremenski razlučenih difrakcijskih linija. Razvoj faza tijekom mljevenja dan je na desnoj strani. Preuzeto i prilagođeno.<sup>68</sup>

## § 3. ZAKLJUČAK

Mehanokemijska sinteza, kao tehnika kod koje se ne koriste otapala (ili se koriste u minimalnoj količini) omogućila je značajan napredak u sintetskoj kemiji jer je sama izvedba brza i jednostavna, a uz to omogućuje i sintezu novih materijala poboljšanih svojstava na ekološki prihvatljiv i dugoročno održiv način. Budući da kokristali zbog svoje mogućnosti ugađanja svojstava pronalaze svoju primjenu u brojnim industrijama, činjenica da je njihova proizvodnja na industrijskoj skali moguća mehanokemijskom sintezom eliminira potrebu za korištenjem velike količine otapala i time se uklapa u načela zelene kemije. Također, budući da mehanokemijska sinteza isključuje otapalo kao parametar u sintezi, superiornija je od kokristalizacije iz otopine pa je mehanokemijskom sintezom često moguće dobiti kokristale koji se ne mogu dobiti drugim sintetskim postupcima. Nadalje, pogodna je i za brzo pretraživanje kokristala te se pokazala korisnom i kada je riječ o kontroli polimorfa. Praćenje njezinog tijeka *in situ* omogućuje detekciju novih međuprodukata, kao i otkriće neočekivanog tijeka nekih reakcija. Zbog svih navedenih prednosti jasno je zašto mehanokemija ima ogroman potencijal za unaprjeđenje sintetskih postupaka u okviru kristalnog inženjerstva, pa tako i u sintezi i dizajnu kokristala, te će stoga u budućnosti njezina uloga zasigurno još i više rasti.

## § 4. LITERATURNI IZVORI

1. A. V. Trask, W. Jones, *Top. Curr. Chem.* **254** (2005) 41–70.
2. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 747–753.
3. D. Choquesillo-Lazarte, V. Nemeč, D. Cinčić, *CrystEngComm* **19** (2017) 5293–5299.
4. J.-C. Christopherson, F. Topić, C. J. Barrett, T. Friščić, *Cryst. Growth Des.* **18** (2018) 1245–1259.
5. R. A. Sheldon, *Green Chem.* **7** (2005) 267–278.
6. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
7. S. Marijan, Kokristali perhalogeniranih donora halogenske veze s koordinacijskim spojevima nikla(II), Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2021.
8. Y. Xiao, C. Wu, X. Hu, K. Chen, L. Qi, P. Cui, L. Zhou, Q. Yin, *Cryst. Growth Des.* **23** (2023) 4680–4700.
9. L. Takacs, *JOM* **52** (2000) 12–13.
10. T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3493–3510.
11. P. Baláž, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer, Berlin-Heidelberg, 2008, str. 9.
12. G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, J. Schmeyers, *Tetrahedron* **59** (2003) 3753–3760.
13. A. M. Belenguer, T. Friščić, G. M. Day, J. K. M. Sanders, *Chem. Sci.* **2** (2011) 696–700.
14. S. Głowniak, B. Szcześniak, J. Choma, M. Jaroniec, *Mater. Today* **46** (2021) 109–124.
15. M. J. Van Vleet, T. Weng, X. Li, J. R. Schmidt, *Chem. Rev.* **118** (2018) 3681–3721.
16. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621–1637.
17. D. Cinčić, Reakcije u čvrstom stanju, I. dio, predavanje iz kolegija Kemija molekularnih krutina, ak. god. 2022./2023., Zagreb.
18. T. Friščić, *J. Mater. Chem.* **20** (2010) 7599–7605.
19. M. Zbačnik, I. Nogalo, D. Cinčić, B. Katiner, *CrystEngComm* **17** (2015) 7870–7877.
20. D. Hasa, G. Schneider Rauber, D. Voinovich, W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7371–7375.



21. P. Baláž, M. Achimovičová, M. Baláž, P. Billik, Z. Cherkezova-Zheleva, J. M. Criado, F. Delogu, E. Dutková, E. Gaffet, F. J. Gotor, R. Kumar, I. Mitov, T. Rojac, M. Senna, A. Streletskii, K. Wieczorek-Ciurowa, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7571–7637.
22. C. Mottillo, T. Friščić, *Molecules*. **22** (2017) 144–182.
23. P. A. Julien, T. Friščić, *Cryst. Growth Des.* **22** (2022) 5726–5754.
24. L. Tröbs, F. Emmerling, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 109–119.
25. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki, E. Dinnebier, *Nature Chem* **5** (2013) 66–73.
26. L. Bätzdorf, F. Fischer, M. Wilke, K. J. Wenzel, F. Emmerling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 1799–1802.
27. G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 9952–9967.
28. V. Nemeč, Održivost motiva halogenske veze pri kokristalizaciji amina, imina i njihovih koordinacijskih spojeva s perhalogeniranim aromatima, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
29. G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **5** (2003) 466–467.
30. A. D. Bond, *CrystEngComm* **9** (2007) 833.
31. S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. Kumar Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 2147–2152.
32. M. C. Etter, J. C. MacDonald, *Acta Cryst.* **B46** (1990) 256–262.
33. M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) 120–126.
34. C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 3240–3242.
35. S. L. Childs, L. J. Chyall, J. T. Dunlap, V. N. Smolenskaya, B. C. Stahly, G. P. Stahly, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 13335–13342.
36. A. De Santis, A. Forni, R. Liantonio, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 3974–3983.

37. C. B. Aakeröy, T. K. Wijethunga, J. Desper, M. Đaković, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 2662–2670.
38. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72** (2016) 171–179.
39. V. Nemeč, D. Cinčić, *CrystEngComm* **18** (2016) 7425–7429.
40. M. Zbačnik, M. Vitković, V. Vulić, I. Nogalo, D. Cinčić, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 6381–6389.
41. M. M. Haskins, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **21** (2021) 4141–4150.
42. N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada, *Cryst. Growth Des.* **8** (2008) 3032–3037.
43. T. Carstens, D. A. Haynes, V. J. Smith, *Cryst. Growth Des.* **20** (2020) 1139–1149.
44. P. M. J. Szell, S. A. Gabriel, E. Caron-Poulin, O. Jeannin, M. Fourmigué, D. L. Bryce, *Cryst. Growth Des.* **18** (2018) 6227–6238.
45. S. Karki, T. Frišćić, W. Jones, *CrystEngComm* **11** (2009) 470–481.
46. H. G. Moradiya, M. T. Islam, S. Halsey, M. Maniruzzaman, B. Z. Chowdhry, M. J. Snowdena, D. Douroumis, *CrystEngComm* **16** (2014) 3753–3583.
47. K. T. Savjani, A. K. Gajjar, J. K. Savjani, *ISRN Pharm.* **2012** (2012) 1–10.
48. M. Ivković, Utjecaj reakcijskih uvjeta na ishod kondenzacije 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
49. D. Braga, S. L. Giaffreda, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, G. Paladino, M. Polito, *CrystEngComm* **9** (2007) 879–881.
50. Y. Teoh, G. Ayoub, I. Huskić, H. M. Titi, C. W. Nickels, B. Herrmann, T. Frišćić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) No. e202206293.
51. S. R. Anderson, D. J. am Ende, J. S. Salan, P. Samuels, *Propellants Explos. Pyrotech.* **39** (2014) 637–640.
52. A. Nari, J. S. Ovens, D. L. Bryce, *RSC Mechanochem.* **1** (2024) 50–62.
53. M. Solares-Briones, G. Coyote-Dotor, J. C. Páez-Franco, M. R. Zermeño-Ortega, C. M. de la O Contreras, D. Canseco-González, A. Avila-Sorrosa, D. Morales-Morales, J. M. Germán-Acacio, *Pharmaceutics.* **13** (2021) 790–839.
54. K. Chadwick, R. Daveya, W. Cross, *CrystEngComm* **9** (2007) 732–734.
55. T. Frišćić, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, W. Jones, *CrystEngComm* **11** (2009) 375–522.

56. A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) 1013–1021.
57. S. Karki, T. Frišćić, L. Fábíán, P. R. Laity, G. M. Day, W. Jones, *Adv. Mater.* **21** (2009) 3905–3909.
58. L. Casali, L. Mazzei, O. Shemchuk, L. Sharma, K. Honer, F. Grepioni, S. Ciurli, D. Braga, J. Baltrusaitis, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **7** (2019) 2852–2859.
59. O. Bolton, A. J. Matzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 8960–8963.
60. D. Cinčić, T. Frišćić, W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7524–7525.
61. X. Ding, A. W. Crawford, W. P. Derrick, D. K. Unruh, R. H. Groeneman, K. M. Hutchins, *Chem. Eur. J.* **27** (2021) 16329–16333.
62. P. M. J. Szell, J. Dragon, S. Zablony, S. R. Harrigan, B. Gabidullin, D. L. Bryce, *New J. Chem.* **42** (2018) 10493–10501.
63. A. Mukherjee, R. D. Rogers, A. S. Myerson, *CrystEngComm* **20** (2018) 3817–3821.
64. D. Hasa, G. Schneider Rauber, D. Voinovich, W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7371–7375.
65. I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil, T. Frišćić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 11538–11541.
66. I. Huskić, J.-C. Christopherson, K. Užarević, T. Frišćić, *ChemComm* **25** (2016) 5120–5123.
67. A. A. L. Michalchuk, F. Emmerling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) e202117270.
68. H. Kulla, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling, *Cryst. Growth Des.* **17** (2017) 1190–1196.