

# Utjecaj reakcijskih uvjeta na ishod kondenzacije 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina

---

Ivković, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:217:669202>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Martina Ivković

**UTJECAJ REAKCIJSKIH UVJETA NA  
ISHOD KONDENZACIJE  
2-HIDROKSI-1-NAFTALDEHIDA I  
4-AMINOPIRIDINA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog zvanja  
magistre kemije

Zagreb, 2018.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom  
doc. dr. sc. Dominika Cinčića i neposrednim voditeljstvom Vinka Nemeca, mag. chem. te  
doc. dr. sc. Vladimira Stilinovića.



## Zahvale

*Veliko hvala mom mentoru, doc. dr. sc. Dominiku Cinčiću na vremenu, strpljenju, pomoći i savjetima te što mi je izradu ovog rada učinio ugodnim i lijepim iskustvom.*

*Također se zahvaljujem svojim neposrednim voditeljima, mag. chem. Vinku Nemecu i doc. dr. sc. Vladimiru Stilinoviću na svojoj pruženoj pomoći i sugestijama.*

*Hvala Domagoju.*



# Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| <b>SAŽETAK.....</b>   | <b>IX</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>XI</b> |
| <b>§ 1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.1. Imini .....</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1.1. <i>Kemijska reaktivnost i stabilnost imina .....</i>   | <i>3</i>  |
| 2.1.2. <i>Svojstva imina izvedena iz aromatskih aldehida .....</i>  | <i>5</i>  |
| 2.1.3. <i>Schiffove baze izvedene iz 4-aminopiridina .....</i>  | <i>6</i>  |
| <b>2.2. Metode sinteze u čvrstom stanju.....</b>  | <b>7</b>  |
| 2.2.1. <i>Mehanokemijska sinteza.....</i>   | <i>7</i>  |
| 2.2.1.1. <i>Vrste mehanokemijske sinteze .....</i>  | <i>8</i>  |
| 2.2.1.2. <i>Mehanokemijska sinteza kovalentnih spojeva .....</i>  | <i>9</i>  |
| 2.2.2. <i>Reakcije ubrzanog starenja .....</i>  | <i>10</i> |
| 2.2.3. <i>Sinteza Schiffovih baza metodama mljevenja i starenja.....</i>  | <i>11</i> |
| <b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3.1. Polazni materijal .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3.2. Sinteza u otopini.....</b>  | <b>13</b> |
| 3.2.1. <i>Reakcija 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina u alkoholima .....</i>                             | <i>13</i> |
| 3.2.2. <i>Sinteza zagrijavanjem otopine 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina uz povratno hlađenje.....</i> | <i>14</i> |
| <b>3.3. Mehanokemijska sinteza .....</b>  | <b>15</b> |
| <b>3.4. Reakcije ubrzanog starenja.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>3.5. Instrumentne metode.....</b>  | <b>17</b> |
| 3.5.1. <i>IR spektroskopija.....</i>  | <i>17</i> |
| 3.5.2. <i><sup>1</sup>H NMR spektroskopija.....</i>   | <i>17</i> |
| 3.5.3. <i>Termička analiza.....</i>   | <i>17</i> |
| 3.5.4. <i>Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku.....</i>   | <i>17</i> |
| 3.5.5. <i>Difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu .....</i>  | <i>18</i> |
| <b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>4.1. Rezultati sinteze u otopini .....</b>   | <b>20</b> |
| 4.1.1. <i>Rezultati sinteza spojeva u alkoholnim otapalima .....</i>  | <i>20</i> |
| 4.1.2. <i>Rezultati sinteza zagrijavanjem otopine reaktanata uz povratno hlađenje.....</i>                        | <i>21</i> |



---

|  |               |
|--|---------------|
| <b>4.2. Rezultati mehanokemijske sinteze.....</b>  | <b>23</b>     |
| <b>4.3. Rezultati sinteze ubrzanog starenja .....</b>  | <b>27</b>     |
| <b>4.4. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima pripremljenih spojeva</b> | <b>28</b>     |
| 4.4.1. <i>Molekulska i kristalna struktura spoja 2 .....</i>                                       | <i>29</i>     |
| 4.4.2. <i>Molekulska i kristalna struktura spoja 3 .....</i>                                       | <i>30</i>     |
| <b>4.5. Rasprava rezultata termičke analize, IR i NMR spektroskopije.....</b>                      | <b>32</b>     |
| <b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>  | <b>33</b>     |
| <b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>   | <b>34</b>     |
| <b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>  | <b>35</b>     |
| <b>§ 8. DODATAK .....</b>  | <b>XV</b>     |
| <b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>  | <b>XXXIII</b> |



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### UTJECAJ REAKCIJSKIH UVJETA NA ISHOD KONDENZACIJE 2-HIDROKSI-1-NAFTALDEHIDA I 4-AMINOPIRIDINA

Martina Ivković

U sklopu ovog diplomskog rada izučavana je mogućnost kondenzacije 4-aminopiridina i 2-hidroksi-1-naftaldehida metodama mehanokemijske sinteze i sinteze u otopini, kao poznatim načinima dobivanja imina, te metodom ubrzanog starenja. Promjenom množinskog omjera reaktanata, vrste otapala i vremena trajanja reakcije pokušalo se doći do spoznaja o reaktivnosti prekursora te utjecaju različitih reakcijskih uvjeta na ishod sinteze. Pripravljena su dva jedinična kristala metodama sinteze u otopini, jedan derivat 1,2-naftokinona te kokristal imina i 2-hidroksi-1-naftaldehida.

Dobiveni produkti izučavani su metodom difrakcije rentgenskih zraka na praškastom uzorku, FTIR spektroskopijom, termogravimetrijom i razlikovno-pretražnom kalorimetrijom. Za oba pripravljena kristala metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu iznađena je molekulska i kristalna struktura.

(55 stranica, 41 slika, 4 sheme, 10 tablica, 54 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: imini, kokristali, mehanokemijska sinteza, sinteza u otopini

Mentor: doc. dr. sc. Dominik Cinčić

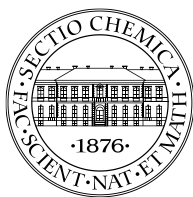
Neposredni voditelji: Vinko Nemeč, mag. chem., doc. dr. sc. Vladimir Stilinović

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Dominik Cinčić
  2. izv. prof. dr. sc. Ines Primožić
  3. izv. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović

Datum diplomskog ispita: 14. veljače 2018.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### THE INFLUENCE OF REACTION CONDITIONS ON THE OUTCOME OF 2-HYDROXY-1-NAPHTHALDEHYDE CONDENSATION WITH 4-AMINOPYRIDINE

Martina Ivković

Within this diploma thesis, a possibility of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde condensation with 4-aminopyridine was studied by mechanochemical and traditional solution synthesis methods, which are traditional methods for obtaining imines, as well as by the accelerated aging method. The goal was to attain further insights into precursor reactivity and the effect of various reaction conditions on the outcome of synthesis by changing the molar ratio of reactants, solvent types and reaction time. Two single-crystals were obtained by solution synthesis, 4-ethoxy-1,2-naphthoquinone and a cocrystal of imine and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. Synthesized compounds were described by powder X-ray diffraction, FTIR spectroscopy thermogravimetry and differential scanning calorimetry. The crystal and molecular structures of the two prepared compounds were determined by single-crystal X-ray diffraction.

(55 pages, 41 figures, 4 schemes, 10 tables, 54 references, original in Croatian)

Thesis deposited in the Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in the Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: imines, cocrystals, mechanochemical synthesis, solution synthesis

Mentor: Dr. Dominik Cinčić, Assistant Professor

Assistant mentors: Vinko Nemeč, Teaching Assistant, Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor

Reviewers:

1. Dr. Dominik Cinčić, Assistant Professor
  2. Dr. Ines Primožić, Associate Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Associate Professor
- Substitute: Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor

Date of exam: February 14<sup>th</sup> 2018

Martina Ivković

*Diplomski rad*



## § 1. UVOD

Imini ili Schiffove baze izvedeni iz *o*-hidroksi aromatskih aldehida i ketona dobri su modelni spojevi pri izučavanju keto-enolne tautomerije, fotokromizma i termokromizma te su naveliko strukturno izučavani još od sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća zbog velike primjene u kemijskim i biološkim procesima.<sup>1</sup> Postojanost imina može osjetno varirati obzirom na prisutstvo vode. Neki imini mogu se sintetizirati u vodenom mediju ili uz prisustvo znatne količine vode dok su mnogi drugi izrazito nestabilni u prisutnosti vode i ne mogu nastati, čak niti ako je voda u reakcijskoj smjesi prisutna samo u tragovima. Sklonost Schiffovih baza ka hidrolizi je od velikog značaja pri određivanju eksperimentalnih uvjeta njihove pripreme i najčešći uzrok vrlo niskih iskorištenja reakcija iminske kondenzacije.<sup>2</sup> Prema dostupnoj literaturi i rezultatima pretraživanja baze strukturnih podataka (*Cambridge Structural Database*) uočena je razlika u postojanosti imina izvedenih iz aminopiridina i *o*-hidroksi aromatskih aldehida, te razlika u osjetljivosti s obzirom na uvjete pokusa njihove pripreme.<sup>3-5</sup>

U sklopu rada pokušana je sinteza Schiffove baze kondenzacijom 4-aminopiridina i 2-hidroksi-1-naftaldehida različitim metodama. Stavljen je naglasak na mehanokemijsku i tradicionalnu sintezu u otopini kao poznate načine dobivanja imina, te metodu ubrzanog starenja. Reakcije su provedene u različitim otapalima kod sinteze u otopini i uz prisutnost različitih kapljevina kod mehanokemijske sinteze, pri različitim množinskim omjerima reaktanata i različitom vremenskom periodu. Time je pokušano doći do spoznaja o reaktivnosti reaktanata te utjecaju različitih reakcijskih uvjeta na ishod sinteze.

Sintetizirani spojevi su izučavani difrakcijom rentgenskih zraka na praškastom uzorku, termogravimetrijskom analizom, razlikovnom pretražnom kalorimetrijom te FTIR spektroskopijom. Metodom difrakcije na jediničnom kristalu određene su kristalne i molekulske strukture dvama pripremljenim kristalima.

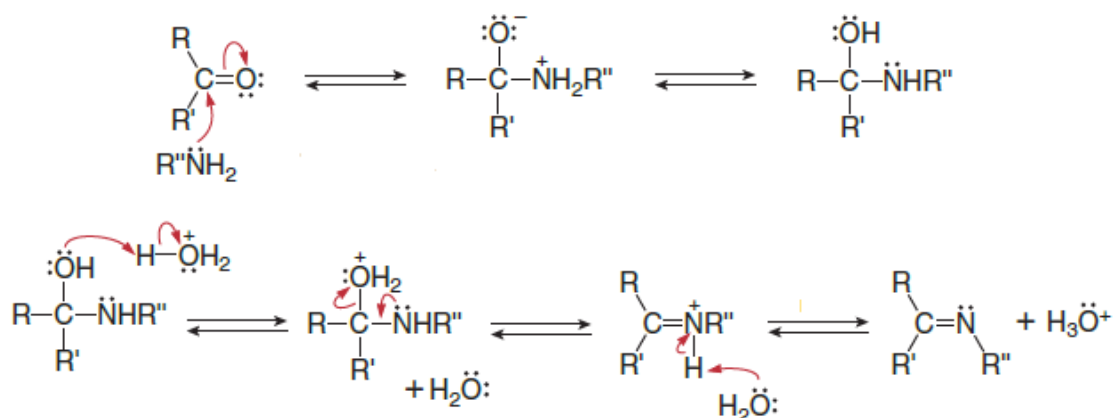
## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Imini

Schiffove baze su *N*-supstituirani imini dobiveni kondenzacijom primarnih amina i karbonilnih spojeva. Od 1860-ih, kada su prvi put sintetizirani i klasificirani,<sup>6</sup> postaju jedna od važnijih skupina spojeva u organskoj kemiji. Imini dobiveni iz aldehidâ nazivaju se aldimini, opće formule  $RCH=NR$ , a oni dobiveni iz ketona ketimini, opće formule  $R_2C=NR$ ;  $R \neq H$ .

Uobičajen način dobivanja Schiffovih baza jest sinteza u otopini reakcijom amina i aldehida. U novije vrijeme koriste se metode mljevenja s ili bez dodatka tekućine,<sup>7</sup> sinteze u čvrstom stanju potpomognute mikrovalnim ili ultrazvučnim zračenjem<sup>8,9</sup> te sinteze uz prisutstvo molekulskih sita.<sup>10</sup> Još od šezdesetih godina prošlog stoljeća imini su učestalo primjenjivani kao ligandi u koordinacijskoj kemiji prijelaznih metala i aniona, posebice imini dobiveni iz salicilaldehida ili 2-hidroksi-1-naftaldehida zbog mogućnosti polidentatnog vezanja.<sup>11</sup> Nadalje, u brojnim važnim biokemijskim procesima imini se javljaju kao međuproducti<sup>12</sup> te njihovi koordinacijski spojevi s metalnim ionima pokazuju visoku katalitičku aktivnost.<sup>13</sup> Zbog farmakoloških svojstava (kao što su antibakterijsko, antivirusno, protuupalno itd.) predmet su mnogih medicinskih istraživanja.<sup>14</sup>

Prema literaturnim podatcima, mehanizam sinteze imina u otopini dobro je istražen (shema 1). Dušik primarnog amina djeluje kao nukleofil i reagira s karbonilnim ugljikovim atomom. Kod nastaloga aniona dolazi do protonacije kisikovog atoma i deprotonacije aminskog dušika. Zatim se protonira hidroksilna skupina koja u sljedećem koraku izlazi u obliku molekule vode. U zadnjem koraku dolazi do deprotoniranja iminijevog iona i nastanka imina.<sup>15</sup> Sinteza imina je reverzibilna reakcija i većina Schiffovih baza se može uspješno hidrolizirati na početne reaktante u vodenoj otopini. Područje pH vrijednosti pri kojem sinteza imina napreduje u željenom smjeru u pravilu je od 3 do 5. Pri nižim vrijednostima može doći do protoniranja primarnog amina čime se jako smanjuje njegova nukleofilnost i onemogućava napad na karbonilnu skupinu, te se otežava deprotonacija aminskog dušika ako dođe do reakcije. Lužnati uvjeti će pak onemogućiti protoniranje hidroksilne skupine i izlazak vode.



**Shema 1.** Mehanizam nastanka Schiffove baze reakcijom primarnog amina i karbonilnog spoja

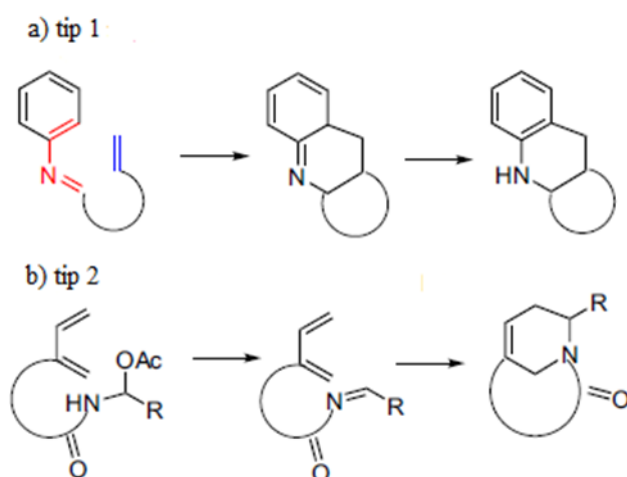
Pri sintezi imina odabir početnih reaktanata utječe na mogućnost sinteze i postojanost Schiffovih baza. Zbog steričke ometanosti, karbonilna skupina ketona puno će teže i sporije reagirati s primarnim aminima nego što je slučaj s reaktivnijim aldehydima. Također, prisustvo elektron-akceptorskih ili elektron-donorskih skupina u *meta*- ili *para*- položaju na arilnoj skupini amina utječe na bazičnost, odnosno reaktivnost samog nukleofila.<sup>16,17</sup> Ukoliko se u otopini zajedno sa iminskom vrstom nađu različite vrste primarnih amina dolazi do hidrolize prvotnog spoja i nastanka novih Schiffovih baza.

### 2.1.1. Kemijska reaktivnost i stabilnost imina

Stabilnost Schiffovih baza ovisi o vrsti supstituenata koji su vezani na dušikovom i ugljikovom atomu iminske veze. Spojevi koji kao supstituent imaju arilnu skupinu u otopini su stabilniji i lakše ih je sintetizirati od onih koji u strukturi sadrže alkilne skupine zbog mogućnosti delokalizacije  $\pi$  elektrona iminske veze preko većeg djela molekule.<sup>16</sup> Postojanost Schiffovih baza jako varira obzirom na prisustvo vode. Neke Schiffove baze mogu se prekrystalizirati iz vode ili mogu nastati u vodenom mediju dok su mnoge druge izrazito nestabilne u prisutnosti vode i ne mogu nastati, čak niti ako je voda u reakcijskoj smjesi prisutna samo u tragovima. Sklonost Schiffovih baza ka hidrolizi je od velikog značaja pri određivanju eksperimentalnih uvjeta pripreme tih spojeva i najčešći je uzrok vrlo niskih iskorištenja reakcija iminske kondenzacije.<sup>18</sup>



Schiffove baze svoju najveću primjenu ostvaruju u sintezi prirodnih organskih spojeva. Najčešće imaju ulogu međuprodukata koji vode do nastanka različitih poliheterocikličkih spojeva kao što su razni alkaloidi, supstituirani kinolini,  $\beta$ -laktami itd. Jedna od tih reakcija je varijacija na Diels-Alderovu [4+2] cikloadicijsku reakciju, koja je u literaturi poznatija kao Povarovljeva reakcija.<sup>19</sup> U toj reakciji *N*-arilimini reagiraju s dienofilima bogatim elektronima uz Lewisovu kiselinu kao katalizator te u jednom koraku daju *N*-heterocikle. Ukoliko se u jednoj molekuli kao dio strukture nalaze konjugirani dien i dienofil, dolazi do intramolekulske Diels-Alderove reakcije i nastanka spojenih ili premoštenih bicikličkih adukata, koji daljnom pregradnjom vode do kompleksnih policikličkih struktura (shema 2).



**Shema 2.** (a) Shematski prikaz intramolekulske Povarovljeve reakcije i (b) intramolekulske Diels-Alderove cikloadicije za nastanak bicikličkih struktura

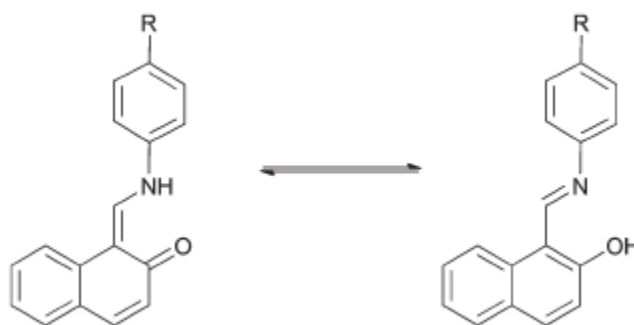
Reakcija redukcije dvostruke veze ugljik-dušik koristi se u metodama za dobivanje sekundarnih amina. Uz prisutstvo izrazito selektivnog metalnog hidrida, poput  $\text{NaBH}_4$ , u metanolu pri sobnoj ili blago povišenoj temperaturi lako dolazi do redukcije iminske veze uz visoko iskorištenje reakcije.<sup>20</sup> Drugi pristup uključuje hidrogeniranje iminske veze uz Pt, Ni ili Cr kao katalizator.<sup>21</sup>

Schiffove baze se također mogu koristiti u sintezi aminokiselina. Adicijom cijanovodika na Schiffovu bazu dolazi se do  $\alpha$ -aminonitrila koji se u Streckerovoj sintezi koriste kao prekursori

za dobivanje  $\alpha$ -aminokiselina. Reakcija se provodi u nepolarnom otapalu kao što je eter ili benzen pri uvjetima bez prisustva vode.<sup>22</sup>

### 2.1.2. Svojstva imina izvedena iz aromatskih aldehida

Pojave koje se često vežu za imine izvedene iz 2-hidroksi-1-naftaldehida i salicilaldehida su tautomerija te fotokromizam i termokromizam. Keto-enolna tautomerija je najčešća vrsta tautomerije koju susrećemo kod organskih spojeva. Strukture u kojima se hidroksilna skupina nalazi u *orto*- položaju s obzirom na iminsku vezu sadrže unutarmolekulsku vodikovu vezu. Ketonska forma, koja je u pravilu termodinamički stabilnija, označava tautomerni oblik u kojem je atom vodika vezan za dušikov atom. Kod enolne forme molekule atom vodika je kovalentno vezan za kisik. U takvoj strukturi deprotonacijom tog istog vodika može se povećati reaktivnost molekule koja se u tom slučaju ponaša kao nukleofil, shema 3.<sup>23</sup>



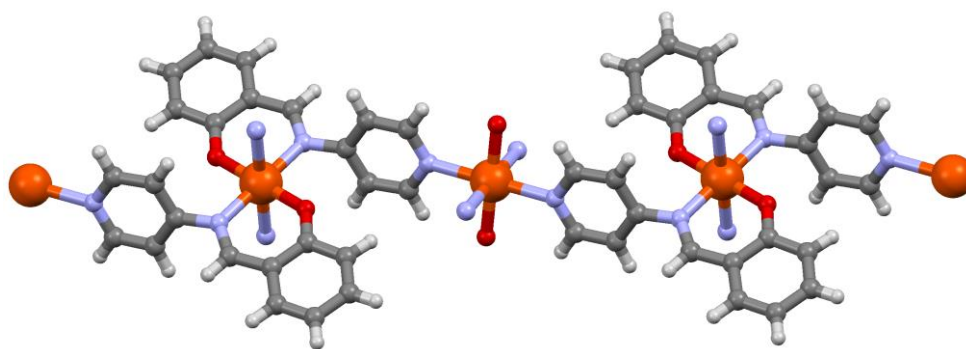
Shema 3. Prikaz keto-enolne tautomerne ravnoteže

Fotokromizam je pojava koja označava promjenu boje tvari uzrokovanu apsorpcijom elektromagnetnog zračenja. Da bi bio zadovoljen uvjet fotokromizma spojevi moraju posjedovati apsorpcijski maksimum pri bitno različitim valnim duljinama. Takve tvari svoju primjenu nalaze u optoelektronskim uređajima ili kao fotokromne leće.<sup>24</sup> Ako se ista pojava javi uslijed promjene temperature radi se o termokromizmu. Često se vjeruje da struktura molekule može ukazivati na određeno svojstvo, pa se tako fotokromni učinak veže u pravilu za neplanarne molekule, dok se termokromizam u pravilu pripisuje planarnim spojevima.<sup>16</sup>

### 2.1.3. Schiffove baze izvedene iz 4-aminopiridina

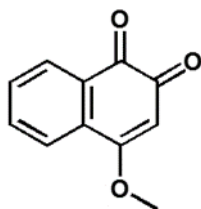
Pretraživanjem literature i baze strukturnih podataka uočena je razlika u postojanosti i osjetljivost na uvjete pokusa pripreve Schiffovih baza izvedenih iz aminopiridinâ. Očekivano je da aminopiridini kao primarni arilamini u reakciji sa aldehidom ili ketonom pokazuju svoj nukleofilni karakter i jednostavno izvedivom kondenzacijskom reakcijom daju relativno stabilne imine. Pokazalo se da aromatski aldehidi kao što su 2-hidroksi-1-naftaldehid, salicilaldehid i tereftaldialdehid lako kondenziraju sa 2-aminopiridinom i 3-aminopiridinom dajući odgovarajuće Schiffove baze, dok reakcije s 4-aminopiridinom daju drugačije produkte.

Li i suradnici su 2011. godine sintetizirali stabilni koordinacijski spoj željeza(II), prvi kompleks objavljen u literaturi koji je za ligand imao Schiffovu bazu izvedenu iz 4-aminopiridina.<sup>25</sup> Ligand je sintetiziran u visokom iskorištenju, zagrijavanjem salicilaldehida i 4-aminopiridina u suhom toluenu uz povratno hlađenje u Soxhletovom ekstraktoru. Centralni atom željeza je heksakordiniran s dva bidentatna liganda vezana preko dušikovih i kisikovih atoma te s dva piridinska dušikova atoma iz susjednih molekula (slika 1).

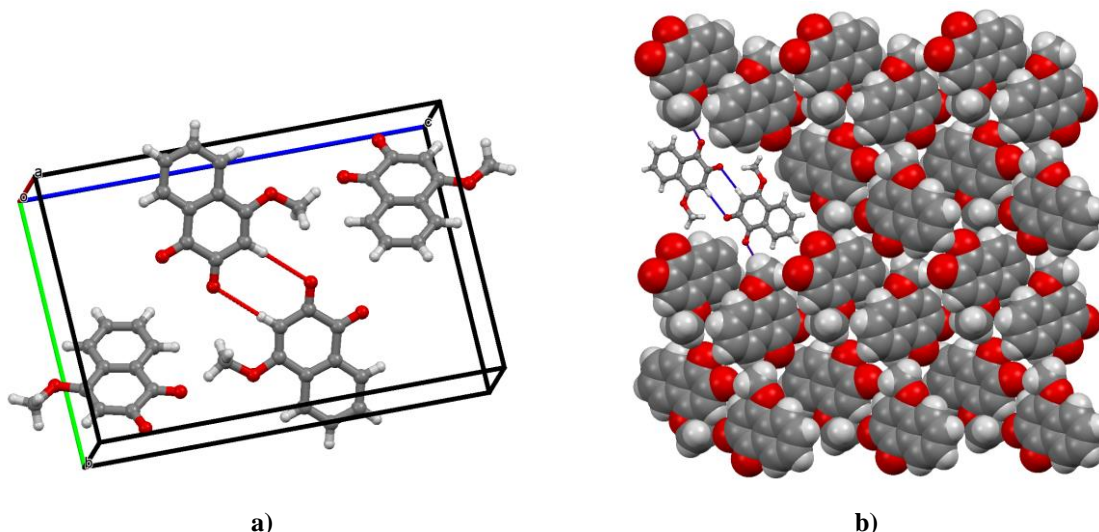


**Slika 1.** Prikaz strukture kompleksa željeza(II) i imina izvedenog iz salicilaldehida i 4-aminopiridina

Kaitner i suradnici izučavali su mogućnost kondenzacije 4-aminopiridina i 2-hidroksi-1-naftaldehida u metanolu pri čemu su dobili 4-metoksi-1,2-naftokinon u vrlo visokom iskorištenju (slika 2). Dobivenom spoju odredili su kristalnu i molekulsku strukturu metodom rentgenske difrakcije na jediničnom kristalu (slika 3).<sup>3</sup>



Slika 2. Strukutra 4-metoksi-1,2-naftokinona



Slika 3. a) Jedinična ćelija i (b) prikaz pakiranja molekula produkta dobivenog reakcijom 4-aminopiridina i 2-hidroksi-1-naftaldehida u metanolu

## 2.2. Metode sinteze u čvrstom stanju

### 2.2.1. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemijska sinteza je postupak pripreve spojeva pri kojem se čvrsti reaktanti usitnjavaju i melju bez ili s dodatkom male količine tekućine. Prakticira se uporabom kugličnog mlina na frekvenciji u rasponu od 5Hz do 60Hz ili ručnim mljevenjem u tarioniku. Mljevenje u kugličnom mlinu zahtijeva potrošnju električne energije, ali je pouzdanije i efikasnije od ručnog mljevenja kod kojeg postoji mogućnost dobivanja različitih produkata u istoj reakciji, ovisno o brzini i jačini pritiska pri mljevenju.<sup>26</sup>

Do kraja 20. stoljeća sinteza u otopini bila je sveopća metoda za sintezu spojeva iz reaktanta koji su relativno lako topljivi u odabranom otapalu na određenoj temperaturi. S druge strane, mehanokemijska se sinteza sredinom prošlog stoljeća uglavnom koristila za reakcije s netopljivim anorganskim materijalima, npr. pri dobivanju legura, odnosno na reakcije koje nisu

davale produkte alternativnim metodama.<sup>27</sup> U novije vrijeme, mehanokemija je postala skoro standardno korištena metoda u svim područjima sintetske kemije, od supramolekulske do organske sinteze. Primjerice, koristi se za sintezu spojeva u kojima nastaje C-C i C-X (X = heteroatom) kovalentna veza,<sup>28</sup> koordinacijska veza<sup>29</sup> te nekovalentne interakcije kao što su vodikove<sup>30</sup> i halogenske veze.<sup>31</sup>

Za sintezu kokristala se kao jednostavnija i brža metoda od sinteze u otopini pokazala upravo mehanokemija, koja se naglo razvija od osamdesetih godina prošlog stoljeća. Osim što postaje glavna metoda za sintezu molekulskih krutina, pokazalo se da je tim načinom moguće doći do produkata do kojih se ne može doći klasičnom sintezom u otopini.<sup>27</sup> To je osobito važno kod sinteze farmaceutskih materijala (kokristala) jer omogućuje sintezu više kokristalnih formi iste aktivne tvari, a koje se mogu bitno razlikovati po svojstvima kao što su topljivost, termička stabilnost, kompresibilnost i slično.<sup>32</sup>

Promjenjive varijable kod mljevenja u kugličnom mlinu su frekvencija, vrijeme, vrsta i količina dodane tekućine, veličina i broj kuglica te materijal posudica i kuglica. U praksi se pokazalo da najveći utjecaj na ishod eksperimenta od navedenih faktora imaju vrsta korištene tekućine, frekvencija pri kojoj se reakcija izvodi te vrijeme mljevenja.<sup>33</sup>

#### 2.2.1.1. Vrste mehanokemijske sinteze

Sve sinteze koje se izvode mljevenjem mogu se razvrstati u 4 osnovne kategorije. Prva metoda je suho mljevenje (NG, *neat grinding*), što označava sintezu produkata bez prisutstva tekućine.<sup>27</sup> Druga metoda je mljevenje potpomognuto tekućinom (LAG, *liquid assisted grinding*), kod koje se u reakcijsku posudicu sa reaktantima dodaje katalitička količina odabrane tekućine i dolazi do ubrzavanja mehanokemijske reakcije i veće kristalnosti produkta u odnosu na NG mljevenje.<sup>34</sup> Valja napomenuti da se trebaju uzeti u obzir vrste reaktanata koje se koriste, posebno ako se koriste hidrati soli ili se u reakciji razvijaju molekule otapala kao nusprodukti kod kojih je nemoguće postići uvjete za suho mljevenje. Treća vrsta mehanokemijskog mljevenja uz dodatak tekućine uključuje i dodatak iona ili jednostavnih ionskih spojeva (ILAG, *ion and liquid assisted grinding*).<sup>35</sup> U takvoj vrsti reakcije, osim ubrzavanja, dolazi do usmjeravanja reakcije prema određenom produktu. Kod SEAG (*seeding assisted grinding*) metode reaktantima se dodaje klica željenog polimorfnog produkta, kojom se potiče nastanak produkta željene kristalne strukture.<sup>36</sup>

### 2.2.1.2. Mehanokemijska sinteza kovalentnih spojeva

Mehanokemija je izrazito pogodna sintetska metoda u organskoj kemiji prvenstveno zato što ne uvjetuje uporabu otapala te je pogodna za širok spektar reakcija uključujući metalom katalizirane reakcije, kondenzacijske reakcije, nukleofilne adicije, Diels-Alderove reakcije, reakcije oksidacije i redukcije, halogenacije i aminohalogenacije, sintezu rotaksana i kavezastih struktura, kao i za transformaciju biološki aktivnih molekula.<sup>37</sup> U usporedbi s klasičnom sintezom u otopini, pri gotovo svim mehanokemijskim sintezama organskih spojeva postižu se veća iskorištenja, vrijeme reakcije je kraće, blaži su uvjeti pod kojim se provodi reakcija te su potrebne manje količine otapala i manje mase reaktanata.<sup>27</sup>

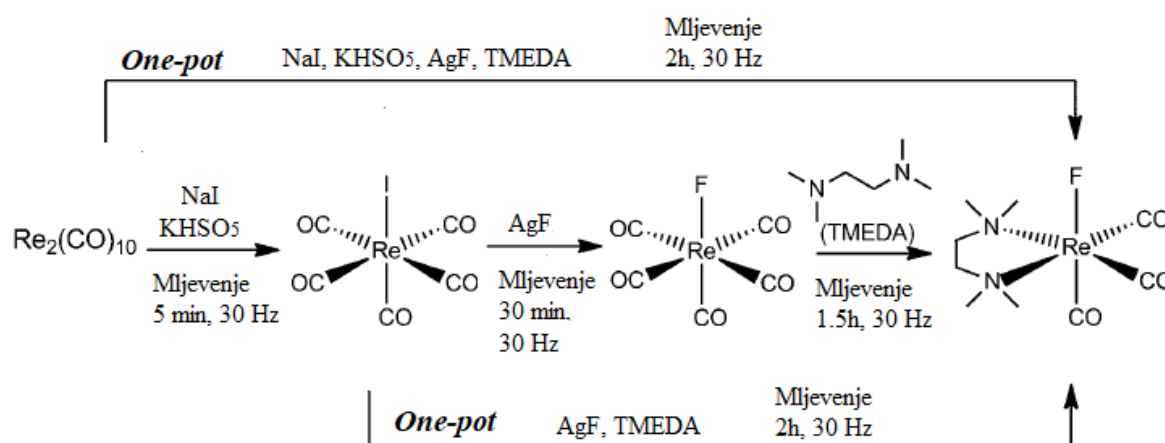
Prema literaturnim podacima za većinu mehanokemijskih reakcija u kojima nastaju kovalentni spojevi utvrđeno je da se reakcije odvijaju preko tekuće međufaze.<sup>38</sup> Tijekom reakcija na dodirnoj površini dvaju reaktanata dolazi do nastanka rastaljene faze, što omogućuje većem broju molekula da sudjeluje u reakciji te veći broj povoljnih sudara. To objašnjava relativno veliku brzinu reakcija pri uvjetima bez dodatka otapala u odnosu na reakcije u otapalu.<sup>39</sup>

Metode mehanokemijske sinteze metaloorganskih spojeva prepoznate su kao vrlo učinkovite i najčešće su korištene za kontrolu nastanka kovalentne veze te za usmjeravanje molekulskog povezivanja na supramolekulskoj razini.<sup>40</sup> Mogućnost povezivanja metaloorganskih jedinica u strukture sa određenim magnetskim, optičkim i električnim svojstvima čini takav način sinteze primamljivim u kristalnom inženjerstvu.<sup>41</sup> Pri sintezi poroznih metaloorganskih mreža, mehanokemijska reakcija može se usmjeriti prema produktu željene topologije uz odabir pogodnih liganada i klastera, dodatak molekula otapala ili aniona.<sup>42</sup>

Orita i suradnici uočili su da ručnim mljevenjem u tarioniku (etilendiamin)paladijeva(II) nitrata i 4,4'-bipiridina dolazi do nastanka kavezastih struktura već nakon nekoliko minuta provođenja reakcije, dok je za istu reakciju u otopini potrebno 4 tjedna pri 100 °C.<sup>43</sup> Taj primjer, kao i slične reakcije sinteze metalomakrociklâ ukazuju na svojstvo molekulskog prepoznavanja i povezivanja templatâ kao reverzibilnog procesa, što objašnjava sintezu produkata u visokom iskorištenju.

Prema literaturnim podacima, u posljednje vrijeme sve se više razvija pristup mehanokemijske sinteze u jednom koraku (*one-pot* sinteza), odnosno sinteze u kojoj se sve pretvorbe u višekomponentnom sustavu odvijaju u jednom koraku. U takvoj sintezi, kod struktura kao što su metalni kompleksi povezani nekovalentnim interakcijama, osim

kovalentnih veza nastaju kordinacijske veze i međumolekulske nevezne interakcije.<sup>41</sup> Takvim pristupom se skraćuje vrijeme reakcije, povećava se iskorištenje i otvara se put ciljanoj sintezi novih funkcionalnih čvrstih materijala iz što jednostavnijih mogućih prekursora. Friščić i suradnici su tako mljevenjem bez dodatka otapala pri sobnoj temperaturi sintetizirali renijev(I) organometalni kompleks iz jednostavnog prekursora kao što je metalni karbonil. Iako je korištenje više komponenata uobičajeno u *one-pot* sintezi, ovo je prvi primjer sinteze metaloorganskog materijala mljevenjem pet komponenata u jednom koraku (shema 4).<sup>44</sup>



Shema 4. Reakcije dobivanja renijevog(I) kompleksa mehanokemijskom sintezom

### 2.2.2. Reakcije ubrzanog starenja

Metoda ubrzanog starenja novija je sintetska metoda koja zbog svoje jednostavnosti i bez utroška velike količine energije ispunjava osnovne principe zelene kemije. Radi se o reakcijama koje se provode na način da se prethodno usitnjeni reaktanti pomiješaju u pravilnom stehiometrijskom omjeru i ostave u atmosferi odabranog otapala (u pravilu vlage). Reakcije se provode u eksikatorima ili drugim zatvorenim sustavima koji osiguravaju zasićenost parama otapala. Potreban je minimalan volumen da otapalo ispuni svoju ulogu inicijatora i katalizatora reakcije. Tok reakcije u pravilu se može pratiti *ex situ* ili *in situ* difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku u određenim vremenskim periodima. Kod metode ubrzanog starenja se može varirati temperatura, postotak relativne vlažnosti (RH) pod kojom se reakcija izvodi te vrsta otapala. Za održavanje određenog postotka relativne vlažnosti može se koristiti

voda (100% RH) ili zasićene otopine kalijevog sulfata (98% RH), natrijevog klorida (75% RH) te kalijevog karbonata (43% RH).

U literaturi se tek 2005. godine pojavljuje primjer organskih reakcija u čvrstoj fazi koje se ubrzavaju u prisutstvu male količine para otapala. Opisana je reakcija Michaelove adicije 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona i 2,2-dicijano-*p*-klorstirena pri čemu je produkt dobiven u puno većem iskorištenju kada se reakcija starenja izvodila u atmosferi para metanola u odnosu na reakciju u čvrstom stanju pri povišenoj temperaturi, te u odnosu na reakciju u otopini. Kod reakcija adicije Br<sub>2</sub> na halkon, promjenom atmosfere u kojoj se reakcija odvija dolazi i do promjene u selektivnosti reakcija. Kad se reakcija provodi u čvrstom stanju bez dodatka otapala dolazi do sinteze isključivo *erythro*- produkta, dok kod sinteze u čvrstom stanju uz atmosferu para otapala benzena, diklormetana ili triklormetana dolazi do sinteze *erythro*- i *threo*- produkata u različitim omjerima.<sup>45</sup>

Odabir atmosfere pokazao se izrazito važnim i kod sinteze kokristala metodom starenja. Primjerice, ako se ekvimolarna smjesa ferocenilnog kompleksa i pimelinske kiseline izloži parama aprotičnog otapala dobiva se kokristal omjera 1:1. Promjenom otapala u protično nastaje kokristal omjera 1:2, do kojeg nije moguće doći drugim sintetskim putevima.<sup>46</sup>

### 2.2.3. Sinteza Schiffovih baza metodama mljevenja i starenja

Tijekom proteklih godina se pokazalo da su mehanokemijske metode i sinteza bez korištenja otapala dobar odabir za brzu sintezu velikog broja imina. Kaupp i suradnici su utvrdili da se imini mogu dobiti mljevenjem reaktanata u stehiometrijskom omjeru unutar 30 minuta. Većinu reakcija su proveli na nižim temperaturama od 0 °C do –20 °C da bi se osigurala reakcijska smjesa u čvrstom stanju, dok je za neke iznimke kao što je kondenzacijska reakcija 4-nitroanilina sa 4-hidroksibenzaldehidom bilo potrebno povišiti temperaturu do 80 °C.<sup>38</sup> Istraživanjem pripreve Schiffovih baza mehanokemijskim putem bavili su se još i Laulloo i suradnici. Pripravili su dvanaest Schiffovih baza izvedenih iz difenildisulfid-diamina ili vanilina uz mnogo veća iskorištenja nego sintezom u otopini.<sup>47</sup>

Dolotko i suradnici pokazali su da kod procesa mljevenja čvrstih organskih reaktanata reakcija može napredovati preko tekućih međuprodukata.<sup>48</sup> Pri sobnoj temperaturi u reakciji kondenzacije *orto*-vanilina i *para*-toluidina bez dodatka otapala dolazi do nastanka tekuće međufaze iz koje brzo kristalizira Schiffova baza.



U svrhu dobivanja 4 različita polimorfa Schiffove baze izvedene iz 2-hidroksi-1-naftaldehida i 2-aminobenzonitrila, osim klasične metode kristalizacije iz otopine, uspješno je korištena kombinacija metodâ suhog mljevenja sa SEAG metodom.<sup>36</sup>

Kod sinteze Schiffovih baza reakcijama starenja Cinčić i suradnici pokazali su katalitički učinak vlage ili para otapala na kondenzaciju aromatskih aldehida i aromatskih amina u čvrstom stanju. U atmosferi od 98% RH ili u atmosferi para organskog otapala (etanol/trietilamin) reakcije se odvijaju izrazito brzo i kvantitativno.<sup>40</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Polazni materijal

Svi polazni spojevi i otapala za sintezu spomenuti u ovom radu tržišno su dostupni i korišteni su bez daljnjeg pročišćavanja. U tablici 1 dan je pregled njihovog podrijetla.

**Tablica 1.** Pregled podrijetla i čistoće polaznih spojeva i otapala korištenih u eksperimentalnom dijelu rada

| Spoj                     | Formula        | $M_r$  | Proizvođač    |
|--------------------------|----------------|--------|---------------|
| 4-aminopiridin           | $C_5H_6N_2$    | 94,12  | Sigma-Aldrich |
| 2-hidroksi-1-naftaldehid | $C_{11}H_8O_2$ | 172,15 | Sigma-Aldrich |
| kalcijev klorid          | $CaCl_2$       | 110,98 | Kemika        |
| metanol                  | $CH_3OH$       | 32,03  | T.T.T.        |
| etanol                   | $C_2H_5OH$     | 46,06  | T.T.T.        |
| propanol                 | $C_3H_7OH$     | 60,09  | T.T.T.        |
| butanol                  | $C_4H_9OH$     | 74,11  | T.T.T.        |
| benzen                   | $C_6H_6$       | 78,11  | Kemika        |
| toluen                   | $C_6H_5CH_3$   | 92,13  | Kemika        |
| acetonitril              | $CH_3CN$       | 41,05  | Sigma-Aldrich |
| tetraklormetan           | $CCl_4$        | 153,81 | Kemika        |

### 3.2. Sinteza u otopini

#### 3.2.1. Reakcija 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina u alkoholima

Reaktanti, 2-hidroksi-1-naftaldehid i 4-aminopiridin, u množinskom omjeru 1:1 zasebno su otopljeni u što manjem volumenu odabranog otapala uz zagrijavanje te su zatim pomiješani. Dobivene tamnosmeđe otopine polagano su ohlađene do sobne temperature i ostavljene do kristalizacije produkta. U reakcijama u kojima je došlo do kristalizacije dobiveni je produkt

profiltriran pri sniženom tlaku. Pregled eksperimentalnih podataka za reakcije u alkoholima nalazi se u tablici 2.

**Tablica 2.** Pregled eksperimentalnih podataka za reakcije u alkoholima

| $m(\text{amin}) / \text{g}$ | $m(\text{aldehid}) / \text{g}$ | Množinski omjer reaktanata | Otapalo  | $V(\text{otapalo}) / \text{mL}$ |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------|---------------------------------|
| 0,31                        | 0,57                           | 1:1                        | metanol  | 16,5                            |
| 0,31                        | 0,57                           |                            | etanol   | 17                              |
| 0,31                        | 0,57                           |                            | propanol | 22                              |
| 0,31                        | 0,57                           |                            | butanol  | 22                              |

### 3.2.2. Sinteza zagrijavanjem otopine 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina uz povratno hlađenje

U okruglu tikvicu od 250 mL odvagani su 2-hidroksi-1-naftaldehid i 4-aminopiridin u zadanom omjeru. Reakcijski sustav je zagrijavan uz povratno hlađenje tokom 3 dana. Za sintezu je korištena aparatura pomoću koje se voda nastala kao nusprodukt reakcije izdvajala iz reakcijske smjese. Kao otapalo je korišten toluen koji je prethodno 3 dana sušen na kalcijevom kloridu. Sinteza je rađena u množinskim omjerima 1:1 i 2:1 u korist aldehida. Dobivene bistre jarkožute otopine polagano su ohlađene do sobne temperature i ostavljene do kristalizacije produkta. U reakcijama u kojima je došlo do kristalizacije, dobiveni produkt je profiltriran pri sniženom tlaku. Pregled eksperimentalnih podataka za sinteze u otopini uz povratno hlađenje nalazi se u tablici 3.

**Tablica 3.** Pregled eksperimentalnih podataka za sinteze u otopini uz povratno hlađenje

| $m(\text{amin}) / \text{g}$ | $m(\text{aldehid}) / \text{g}$ | Množinski omjer reaktanata (amin:aldehid) | Otapalo | $V(\text{otapalo}) / \text{mL}$ | $t / \text{dan}$ |
|-----------------------------|--------------------------------|---|---------|---------------------------------|------------------|
| 0,70                        | 1,28                           | 1:1                                       | toluen  | 200                             | 3                |
| 0,50                        | 1,83                           | 1:2                                       |         | 200                             | 3                |

### 3.3. Mehanokemijska sinteza

Primijenjene su dvije metode mehanokemijskih pokusa: suho mljevenje i mljevenje potpomognuto tekućinom. Svi mehanokemijski pokusi rađeni su u kugličnom mlinu *Retsch MM 200* u posudici od nehrđajućeg čelika volumena 10 mL uz kuglicu promjera 7 mm od istog materijala. Vrijeme sinteze iznosilo je 30, 40 ili 60 minuta na frekvenciji 25 Hz. Ukupna masa reakcijske smjese u posudici iznosila je oko 200 mg. Kod sinteza koje su uključivale tekućinu korišteno je 30, odnosno 40  $\mu\text{L}$  tekućine. Množinski omjeri reaktanata bili su 1:1 i 2:1. Pregled eksperimentalnih podataka za mehanokemijske pokuse koji uključuju reakcije primarnog amina i aldehida nalazi se u tablici 4.

**Tablica 4.** Pregled eksperimentalnih podataka za mehanokemijske pokuse koji uključuju reakcije 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina

| Množinski omjer reaktanata (amin:aldehid) | $m(\text{amin})$ / mg | $m(\text{aldehid})$ / mg | Vrsta mljevenja | Tekućina       | $V(\text{tekućina})$ / $\mu\text{L}$ | $t$ / min |
|---|-----------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------------------------|-----------|
| 1:1                                       | 68                    | 124                      | NG              | –              | –                                    | 60        |
|   | 71                    | 130                      | LAG             | tetraklormetan | 30                                   | 40        |
|   | 71                    | 130                      |                 | acetonitril    | 30                                   | 40        |
|   | 71                    | 130                      |                 | benzen         | 30                                   | 40        |
|   | 71                    | 130                      |                 | toluen         | 30                                   | 40        |
|   | 71                    | 130                      |                 | voda           | 30                                   | 40        |
|   | 68                    | 124                      |                 | metanol        | 30                                   | 60        |
|   | 68                    | 124                      |                 | etanol         | 30                                   | 60        |
| 1:2                                       | 40                    | 146                      | NG              | –              | –                                    | 60        |
|   | 40                    | 146                      | LAG             | tetraklormetan | 30                                   | 30        |
|   | 40                    | 146                      |                 | acetonitril    | 40                                   | 60        |
|   | 40                    | 146                      |                 | benzen         | 30                                   | 30        |
|   | 40                    | 146                      |                 | toluen         | 40                                   | 60        |
|   | 40                    | 146                      |                 | metanol        | 30                                   | 60        |
|   | 40                    | 146                      |                 | etanol         | 30                                   | 60        |

### 3.4. Reakcije ubrzanog starenja

Za pokuse ubrzanog starenja pripremljeni su praškasti uzorci smjese reaktanata koji su zatim izloženi kontroliranoj atmosferi zraka određene vlažnosti ili kontroliranoj atmosferi odabranog otapala. Napredak reakcije bio je praćen *ex situ* metodom difrakcije rentgenskog zračenja na praškastom uzorku. Smjese krutih reaktanata su ostavljene u atmosferi s 0% i 98% relativne vlažnosti (RH) te u atmosferi para odabranih otapala (tetraklormetan, acetonitril, benzen i toluen). Temperatura tijekom odvijanja pokusa je bila konstantna i iznosila je 25 °C.

Uzorci su pripremljeni tako da su 4-aminopiridin i 2-hidroksi-1-naftaldehid u određenom omjeru pomiješani i lagano usitnjeni u ahatnom tarioniku oko 3 minute da bi došlo do homogenizacije smjese. Smjesa je zatim razdijeljena na manje dijelove i pohranjena u eksikatore s 0% RH i 98% RH te u zatvorene sustave u kojima je razvijena atmosfera para odabranih otapala. Prije početka pokusa ubrzanog starenja snimljen je difraktogram reakcijske smjese radi praćenja toka reakcije. Pregled eksperimentalnih podataka za pokuse ubrzanog starenja nalazi se u tablici 5.

**Tablica 5.** Mase polaznih reaktanata, 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina, u pokusima provedenim u uvjetima ubrzanog starenja

| Množinski omjer reaktanata (amin:aldehid) | $m(\text{amin}) / \text{mg}$ | $m(\text{aldehid}) / \text{mg}$ | Atmosfera      |
|---|------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 1:1                                       | 35,5                         | 65                              | 0% RH          |
|   | 35,5                         | 65                              | 98% RH         |
|   | 17,75                        | 32,5                            | tetraklormetan |
|   | 17,75                        | 32,5                            | acetonitril    |
|   | 17,75                        | 32,5                            | benzen         |
|   | 17,75                        | 32,5                            | toluen         |
| 1:2                                       | 65                           | 238                             | 0% RH          |
|   | 65                           | 238                             | 98% RH         |
|   | 32,5                         | 119                             | tetraklormetan |
|   | 32,5                         | 119                             | acetonitril    |
|   | 32,5                         | 119                             | benzen         |
|   | 32,5                         | 119                             | toluen         |

### 3.5. Instrumentne metode

#### 3.5.1. IR spektroskopija

IR spektri praškastih uzoraka dobiveni su tehnikom ATR (s dijamantnom prizmom) na FT-IR spektrometru *Spectrum Two* serije proizvođača *PerkinElmer*. Zadano područje valnih brojeva je u rasponu od 4000 do 450  $\text{cm}^{-1}$  uz razlučenje od 4  $\text{cm}^{-1}$ . Za upravljanje spektrometrom i prikupljanje podataka korišten je *PerkinElmer Spectrum 10.4.2.* programski paket.

#### 3.5.2. $^1\text{H}$ NMR spektroskopija

$^1\text{H}$  NMR spektri snimljeni su na spektrometru *Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm Ascend* opremljenom 5 mm direktnom BBO krio-probom *Prodigy* sa z-gradijentnom zavojnicom (model CPP BBO 400S1 BB-H&F-D-O5 Z). Mjerenja su izvršena u NMR-cjevčicama promjera 5 mm. Kao otapalo korišten je metanol- $\text{d}_1$  ( $\text{CH}_3\text{OD}$ ), a kao unutrašnji standard TMS. Sva mjerenja su izvedena pri 298 K korištenjem standardnih Brukerovih pulsnih programa. Za snimanje spektara uporabljena je spektralna širina od 20 ppm, vrijeme akvizicije od 4,1 s te 16 snimaka.

#### 3.5.3. Termička analiza

Termička istraživanja obavljena su termovagom *Mettler Toledo TGA/SDTA 851* te diferencijalno-pretražnim kalorimetrom *Mettler Toledo DSC823*. Termogravimetrijski pokusi načinjeni su u temperaturnom rasponu od 25 do 500  $^{\circ}\text{C}$  brzinom zagrijavanja uzorka od 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  uz protok kisika od 150  $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ , a kalorimetrijski pokusi načinjeni su u temperaturnom rasponu od 25 do 500  $^{\circ}\text{C}$  brzinom zagrijavanja uzorka od 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  uz protok dušika od 150  $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ .

Priprema uzorka se sastojala od usitnjavanja ukoliko uzorak nije bio dovoljno praškast. Uzorak se zatim prenio u aluminijsku posudicu s probušenim poklopcem volumena 40  $\mu\text{L}$ . Za prikupljanje i obradu podataka korišten je program *STARe Software 15.00*.<sup>49</sup>

#### 3.5.4. Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku

Difraktogrami praškastih uzoraka snimljeni su rentgenskim difraktometrom *Philips PW 1840*. Priprema uzorka sastojala se od usitnjavanja uzorka do sitnog praha u tarioniku, koji se zatim

nano u tankom sloju na stakleni nosač uzorka. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s bakrenom anodom i valnim duljinama izlaznog snopa rentgenskog zračenja  $\lambda(K_{\alpha 1}) = 1,54056 \text{ \AA}$  i  $\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$ . Omjer intenziteta  $K_{\alpha 1}/K_{\alpha 2}$  iznosio je 0,5. Radni napon cijevi iznosio je 40 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 40 mA. Maksimumi su bilježeni u području kutova  $2\theta$  od  $5^\circ$  do  $45^\circ$ . Korak pomicanja brojača bio je  $0,02^\circ$  uz vrijeme zadržavanja i zapisivanja intenziteta na pojednom koraku u trajanju 0,5 s. Vrijeme snimanja praškastih uzoraka iznosilo je 6 minuta. Nakon snimanja načinjeno je odvajanje linije  $K_{\alpha 2}$  iz difraktograma, te su difrakcijskim maksimumima pripisane vrijednosti položajnih kutova i intenziteti. Za upravljanje difraktometrom i obradu podataka korišten je programski paket *Philips X'Pert Data Collector*© 1.3e.

#### 3.5.5. Difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu

Dobiveni kristali snimljeni su četverokružnim difraktometrom *Xcalibur 3 Kappa CCD* tvrtke *Oxford diffraction*. Izabrani primjerak kristala nalijepljen je na staklenu nit pomoću adhezivnog sredstva te prenesen na goniometarsku glavu difraktometra. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s molibdenskom anodom radnog napona 50 kV, zagrijavana strujom jakosti 40 mA. Rad uređaja upravljan je programskim paketom *CrysAlis CCD 171.34*. Jedinične ćelije određivane su programskim paketom *CrysAlis RED 171.3472* na temelju 15 difrakcijskih slika. S parametrima određenih jediničnih ćelija optimiziran je difrakcijski pokus i postupak prikupljanja podataka. Broj referentnih difrakcijskih slika kojima je provjeravana stabilnost spoja ovisio je o ukupnom broju difrakcijskih slika potrebnom za prikupljanje 99,0 % simetrijski neovisnih refleksa. Sakupljeni podatci obrađeni su programskim paketom *CrysAlis RED 171.34*. Strukture su rješavane direktnom metodom kristalografskim programom *SHELXS97*, a njihovi osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa *SHELXL97*. Dobiveni podatci obrađivani su programskim paketima *WinGX 1.80.05*<sup>50</sup>, *PARST95*<sup>51,52</sup>, i *CrystalExplorer 2.1*.<sup>53</sup> Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni su programi *Mercury v2.4*.<sup>54</sup> Dobiveni strukturni parametri korišteni su za računanje difraktograma praškastog uzorka uporabom programskog paketa *Philips X'Pert Plus*.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

Svrha ovog rada bilo je izučavanje utjecaja reakcijskih uvjeta na ishod reakcije 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina. Promjenom parametara kao što su metoda sinteze, vrsta otapala, omjer reaktanata i vrijeme trajanja reakcije dobiveni su različiti produkti. Dobiveni produkti pripremljeni su klasičnom sintezom u otopini te sintezom u otopini uz povratno hlađenje, mehanokemijskom sintezom i sintezom u čvrstom stanju potpomognutom parama različitih otapala. Kod sinteze produkata korišteni stehiometrijski omjeri reaktanata 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina bili su 1:1 i 2:1.

Za dva pripravljena spoja dobiveni su jedinični kristali, oba metodama sinteze u otopini. U reakciji 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina u etanolu pripremljen je jedinični kristal 4-etoksi-1,2-naftokinona, dok je u reakciji u otopini uz povratno hlađenje dobiven kokristal imina i 2-hidroksi-1-naftaldehida. Produkti svih reakcija bili su uspoređivani kako bi se došlo do zaključaka o reaktivnosti reaktanata ovisno o korištenoj metodi.

Ishodi provedenih reakcija primarno su praćeni difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku. Difraktogrami uzoraka uspoređivani su s rentgenskim difraktogramima izračunatim na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnim kristalima i difraktogramima praškastih uzoraka reaktanata. Za prethodno spomenute spojeve kojima je dobiven jedinični kristal, produkt je karakteriziran difrakcijom rentgenskih zraka na jediničnom kristalu. Kokristal imina i 2-hidroksi-1-naftaldehida dodatno je karakteriziran diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, termogravimetrijskom analizom te FTIR spektroskopijom. Svi snimljeni difraktogrami praškastih uzoraka zajedno s DSC i TG krivuljama te FTIR i  $^1\text{H}$  NMR spektrima nalaze se u dodatku (Poglavlje 8). Pregled rezultata svih pokusa sinteze nalaze se u nastavku teksta.



## 4.1. Rezultati sinteze u otopini

### 4.1.1. Rezultati sinteza spojeva u alkoholnim otapalima

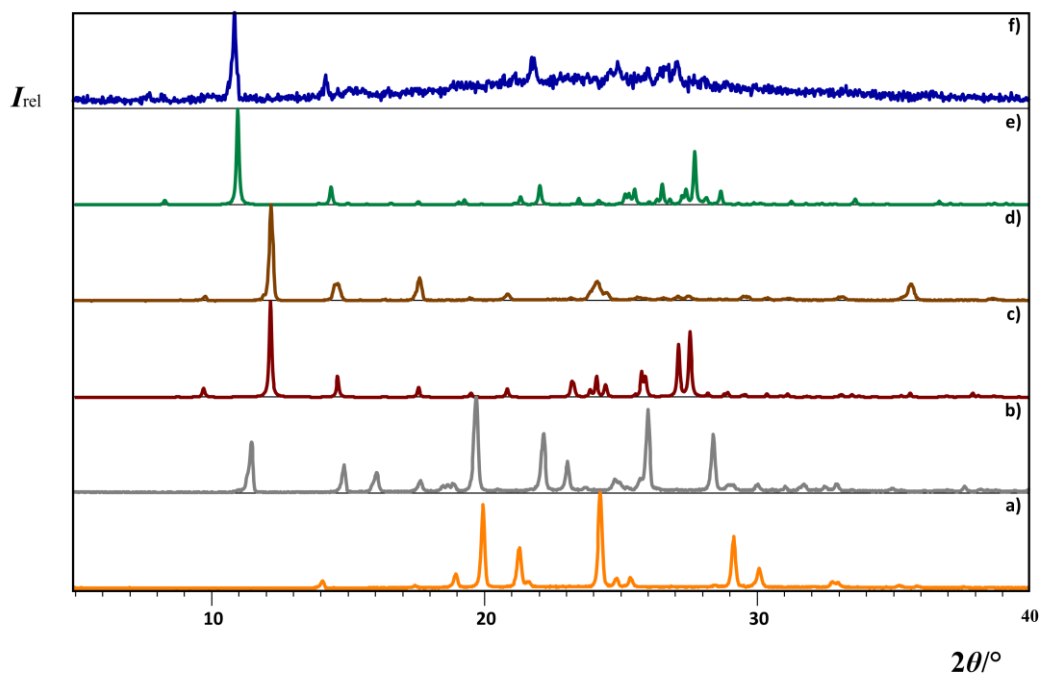
Prema dostupnoj literaturi i temeljem prethodnih rezultata, koji upućuju na relativno jednostavnu reakciju sinteze imina izvedenih iz aminopiridina i *orto*-hidroksi aromatskih aldehida, pokušana je sinteza Schiffove baze kondenzacijom 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina u različitim alkoholima. Klasična sinteza u otopini pripravljena je prema općim postupcima sinteze opisanima u Eksperimentalnom dijelu, str. 13. Kod reakcijske smjese u kojoj je kao otapalo korišten MeOH došlo je do kristalizacije tamnosmeđih igličastih kristala unutar jednog dana u vrlo visokom iskorištenju. Dobiven je kristalni produkt (**1**) za kojeg je ustanovljeno da se radi o derivatu 4-metoksi-1,2-naftokinona, koji je već poznat i prethodno opisan u istraživanjima.<sup>3</sup> Kod reakcije u kojoj je kao otapalo korišten EtOH dolazi do kristalizacije tamnosmeđeg kristalnog produkta. Dobiveni kristal je karakteriziran difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku i difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Ustanovljeno je da je produkt dosad nepoznat derivat 1,2-naftokinona, 4-etoksi-1,2-naftokinon (**2**).

U pokusima kod kojih su kao otapalo korišteni PrOH i BuOH, nakon dugotrajne evaporacije otapala, došlo je do nastanka produkata u obliku gustog tamnosmeđeg taloga, kojeg nije bilo moguće dalje karakterizirati korištenim instrumentnim metodama.

**Tablica 6.** Pregled rezultata za reakcije sinteze u alkoholima

| <i>m</i> (amin) / g | <i>m</i> (aldehid) / g | Množinski omjer reaktanata (amin:aldehid) | Otapalo  | V(otapalo) / mL | Ishod           |
|---------------------|------------------------|---|----------|-----------------|-----------------|
| 0,31                | 0,57                   | 1:1                                       | metanol  | 16,5            | <b>1</b>        |
| 0,31                | 0,57                   |   | etanol   | 17              | <b>2</b>        |
| 0,31                | 0,57                   |   | propanol | 22              | amorfni produkt |
| 0,31                | 0,57                   |   | butanol  | 22              | amorfni produkt |

Na slici 4 prikazana je usporedba i dobro slaganje rentgenskih difraktograma praškastih uzoraka produkata dobivenih sintezom u metanolnoj i etanolnoj otopini (**1** i **2**) s difraktogramima računatim na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskih zraka na njihovim jediničnim kristalima.



**Slika 4.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) računati difraktogram spoja **1**, (d) produkt dobiven sintezom u metanolu, (e) računati difraktogram spoja **2** i (f) produkt dobiven sintezom u etanolu

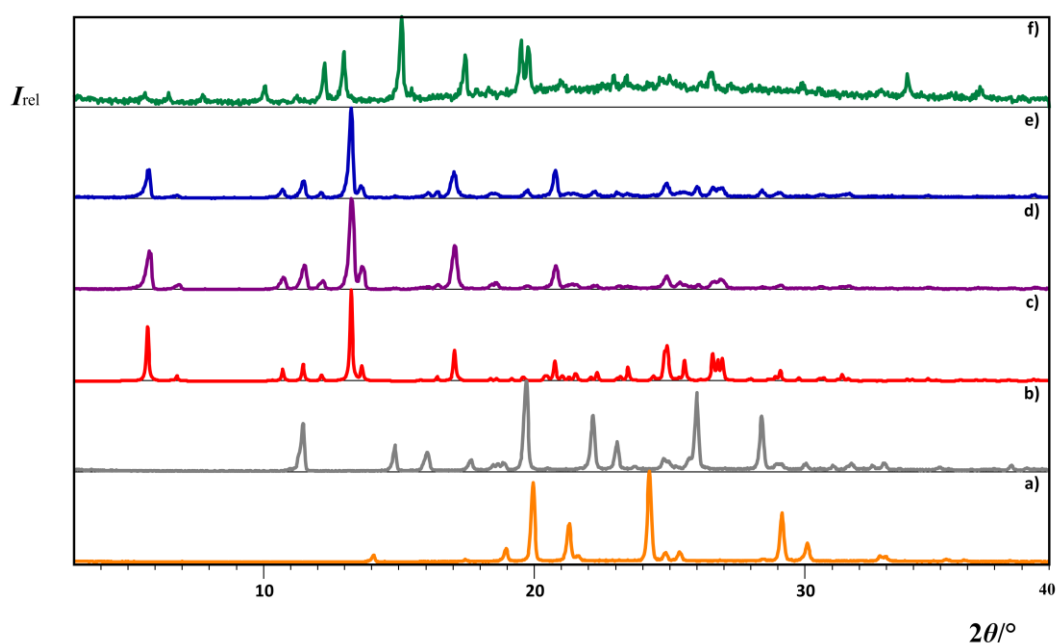
#### 4.1.2. Rezultati sinteza zagrijavanjem otopine reaktanata uz povratno hlađenje

Produkti dobiveni reakcijom zagrijavanja otopine uz povratno hlađenje pripremljeni su prema općem postupku opisanom u Eksperimentalnom dijelu, str. 14. U reakciji u kojoj je množinski omjer reaktanata bio 1:1, dobivena je žuta otopina. Sporim isparavanjem otopine dobiven je sitni praškasti produkt (**4**). U pokusima s korištenim množinskim omjerom 2:1 u korist aldehida, kao rezultat dobivena je bistra jarkožuta otopina. Hlađenjem i sporim isparavanjem otopine dobiveni su igličasti kristali narančasto-smeđe boje (**3**). Dobiveni kristal karakteriziran je difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku i difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu, te je na temelju toga ustanovljeno da se radi o kokristalu imina i 2-hidroksi-1-naftaldehida u množinskom omjeru 1:1 (**3**).

Tablica 7. Pregled rezultata sinteze metodom zagrijavanja otopine reaktanata uz povratno hlađenje

| $m(\text{amin})$<br>/ g | $m(\text{aldehid})$<br>/ g | Množinski omjer<br>reaktanata<br>(amin:aldehid) | Otapalo | $V(\text{otapalo})$<br>/ mL | $t$ / dana | Ishod    |
|-------------------------|----------------------------|---|---------|-----------------------------|------------|----------|
| 0,50                    | 1,83                       | 1:2   | toluen  | 200                         | 3          | <b>3</b> |
| 0,70                    | 1,28                       | 1:1   |         | 200                         | 3          | <b>4</b> |

Difraktogram praškastog produkta dobivenog sintezom s množinskim omjerima reaktanata 2:1 (**3**) ukazuje na uspješnost sinteze željenog imina koji je izoliran kao binarna krutina, s 2-hidroksi-1-naftaldehidom kao drugom komponentom. S ciljem dobivanja čistog imina provedena je prekrizacija kokristala iz raznih organskih otapala (slika 5). Iz toluena i tetraklormetana je dobiven praškasti produkt, čiji se difraktogrami slažu sa računatim difraktogramom kokristala. Korištenje drugih otapala u pokusima prekrizacije nije rezultiralo željenim produktom. Reakcijom sinteze u kojoj su korišteni množinski omjeri reaktanata 1:1 dobiven je kristalni produkt nepoznatog sastava (**4**).



Slika 5. Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) računati difraktogramom spoja **3**, (d) kristali spoja **3** dobiveni iz otopine, (e) kristali spoja **3** dobiveni prekrizacijom u toluenu i (f) produkt dobiven metodom zagrijavanja otopine reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz povratno hlađenje, produkt **4**

## 4.2. Rezultati mehanokemijske sinteze

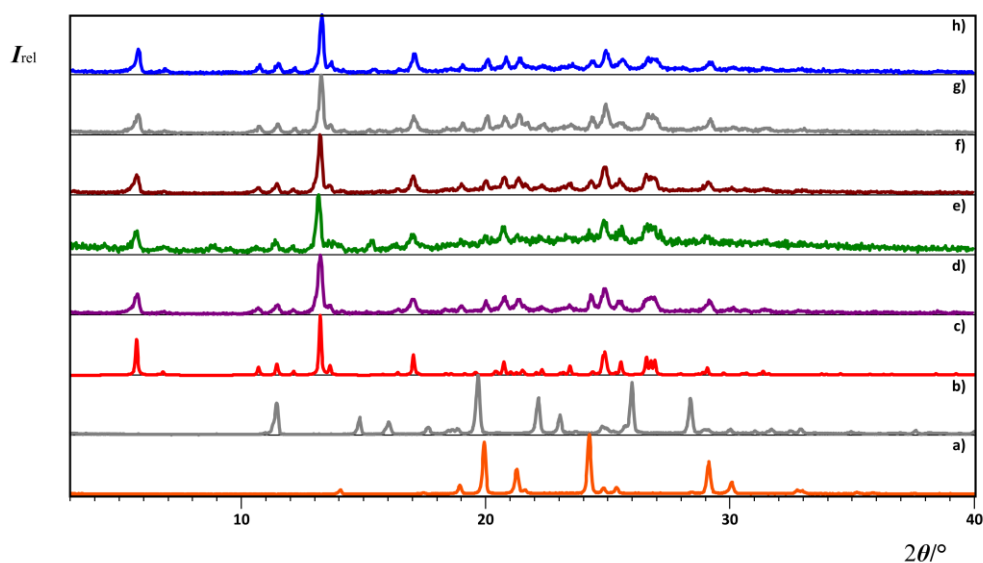
Nakon uspješne sinteze imina u obliku kokristala metodom zagrijavanja otopine reaktanata uz povratno hlađenje, pokušana je sinteza imina u čvrstom stanju. Produkti mehanokemijske sinteze dobiveni su prema općim postupcima sinteze opisanima u Eksperimentalnom dijelu, str. 15. Ishodi mehanokemijskih pokusa praćeni su usporedbom rentgenskih difraktograma dobivenih praškastih produkata s difraktogramima reaktanata i rentgenskim difraktogramom računatim na temelju strukturnih podataka spojeva **1**, **2** i **3** dobivenih difrakcijom na jediničnom kristalu. U tablici 8 dan je pregled rezultata dobivenih mehanokemijskom sintezom.

**Tablica 8.** Pregled rezultata mehanokemijskih pokusa

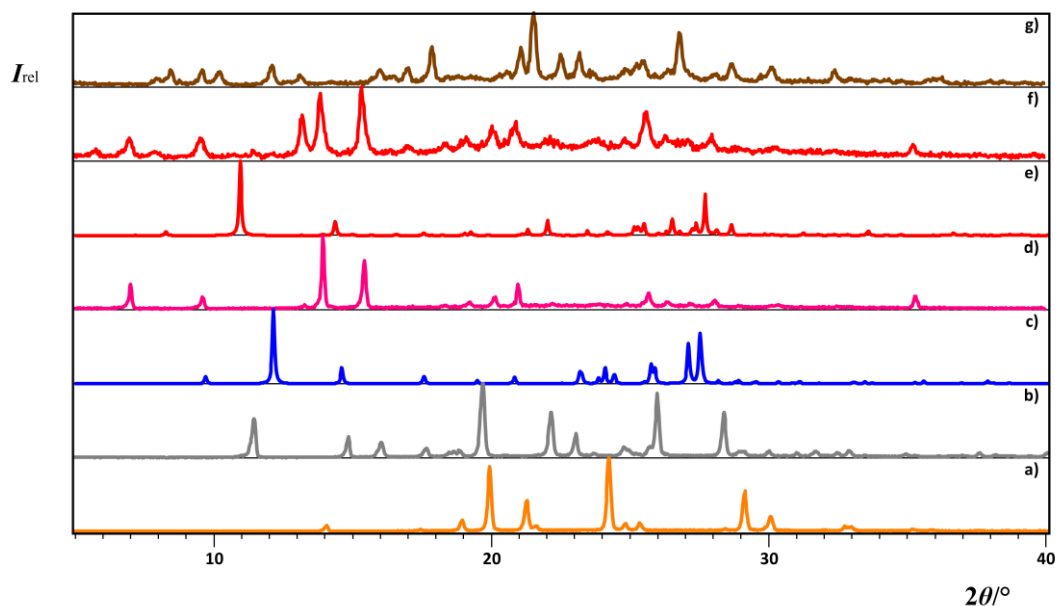
| Množinski omjer reaktanata (amin:aldehid) | <i>m</i> (amin) / mg | <i>m</i> (aldehid) / mg | Metoda | Otapalo          | V (otapalo) / $\mu\text{L}$ | <i>t</i> / min | Ishod    |
|---|----------------------|-------------------------|--------|------------------|-----------------------------|----------------|----------|
| 1:1                                       | 68                   | 124                     | NG     | –                | –                           | 60             | <b>3</b> |
|   | 71                   | 130                     | LAG    | CCl <sub>4</sub> | 30                          | 40             | <b>3</b> |
|   | 71                   | 130                     |        | acetonitril      | 30                          | 40             | <b>3</b> |
|   | 71                   | 130                     |        | benzen           | 30                          | 40             | <b>3</b> |
|   | 71                   | 130                     |        | toluen           | 30                          | 40             | <b>3</b> |
|   | 71                   | 130                     |        | voda             | 30                          | 40             | <b>5</b> |
|   | 68                   | 124                     |        | metanol          | 30                          | 60             | <b>6</b> |
|   | 68                   | 124                     |        | etanol           | 30                          | 60             | <b>6</b> |
| 1:2                                       | 40                   | 146                     | NG     | –                | –                           | 60             | <b>3</b> |
|   | 40                   | 146                     | LAG    | CCl <sub>4</sub> | 30                          | 30             | <b>7</b> |
|   | 40                   | 146                     |        | acetonitril      | 40                          | 60             | <b>7</b> |
|   | 40                   | 146                     |        | benzen           | 30                          | 30             | <b>7</b> |
|   | 40                   | 146                     |        | toluen           | 40                          | 60             | <b>7</b> |
|   | 40                   | 146                     |        | metanol          | 30                          | 60             | <b>3</b> |
|   | 40                   | 146                     |        | etanol           | 30                          | 60             | <b>3</b> |

Na slici 6 prikazani su difraktogrami produkata dobivenih mljevenjem reaktanata u množinskom omjeru 1:1 metodom mljevenja bez dodatka tekućine i uz dodatak male količine tekućine (benzen, toluen, tetraklormetan i acetonitril). Usporedbom njihovih rentgenskih difraktograma sa difraktogramima reaktanata može se zaključiti da je kao produkt u svim reakcijama dobivena smjesa spoja **3** i zaostalog neizreagirano 4-aminopiridina.

Mljevenjem reaktanata u stehiometrijskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine vode dobiven je kristalni produkt (**5**), čiji rentgenski difraktogram prikazuje signale nepoznate faze. Na slici 7 su također prikazani i difraktogrami produkata dobivenih mljevenjem reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine metanola i etanola. Iako su reakcijama sinteze u metanolu i etanolu uspješno dobiveni derivati 1,2-naftokinona (**1** i **2**), pokusima mljevenja uz dodatak male količine alkohola dobiven je produkt (**6**) koji ima drugačiji difraktogram s obzirom na spojeve **1** ili **2**.

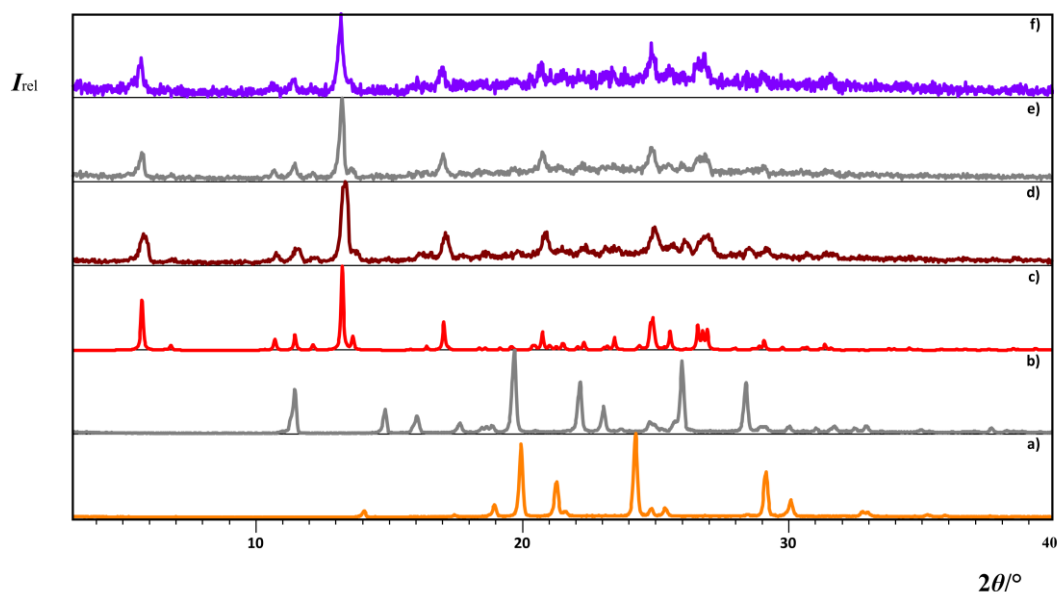


**Slika 6.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) spoj **3**, (d) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 bez dodatka tekućine, (e) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine benzena, (f) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine toluena, (g) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine tetraklormetana i (h) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine acetonitrila

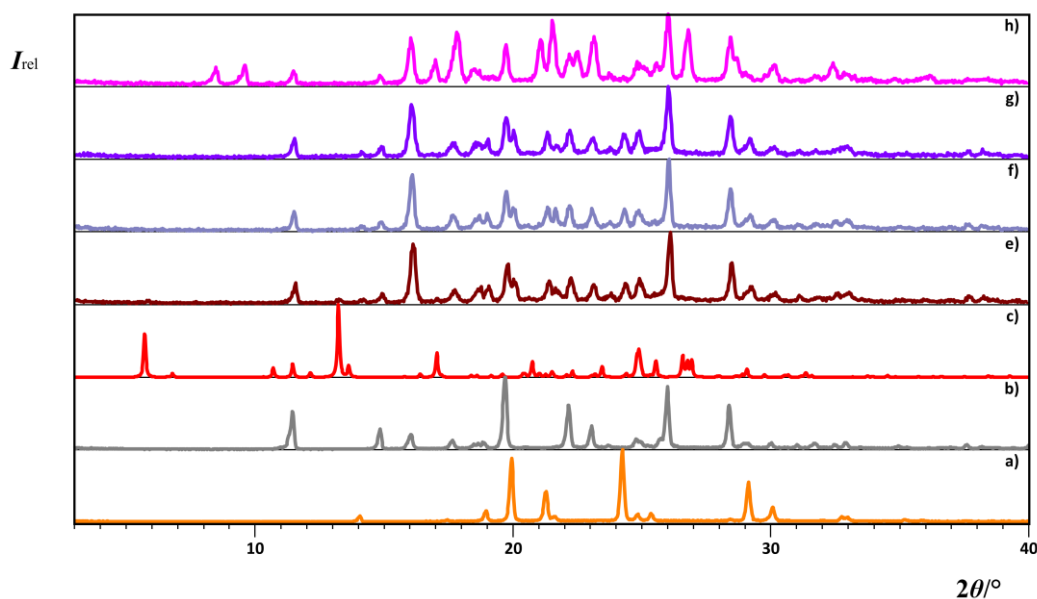


**Slika 7.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) spoj **1**, (d) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine metanola, (e) spoj **2**, (f) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine etanola i (g) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine vode

Na slici 8 i 9 prikazani su difraktogrami produkata dobivenih mljevenjem reaktanata u množinskom omjeru 2:1 u korist aldehida. Spoj **3** dobiven je metodom suhog mljevenja i metodom mljevenja uz dodatak male količine metanola ili etanola. Pokusima mljevenja reaktanata uz dodatak male količine benzena, toluena ili tetraklormetana dobiveni su produkti (**7**) kojima se difraktogrami poklapaju. Difraktogram produkta dobivenog mljevenjem reaktanata uz dodatak male količine acetonitrila sadrži signale produkta **7** i nepoznate faze.



**Slika 8.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) spoj **3**, (d) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 2:1 uz dodatak male količine metanola, (e) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 2:1 uz dodatak male količine etanola i (f) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 2:1 bez dodatka tekućine



**Slika 9.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) spoj **3**, (d) produkt mljevenja reaktanata u omjeru 2:1 uz dodatak male količine benzena, (e) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 2:1 uz dodatak male količine toluena, (f) produkt mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 2:1 uz dodatak male količine tetraklormetana i (g) produkt mljevenja reaktanata u omjeru 2:1 uz dodatak male količine acetonitrila

### 4.3. Rezultati sinteze ubrzanog starenja

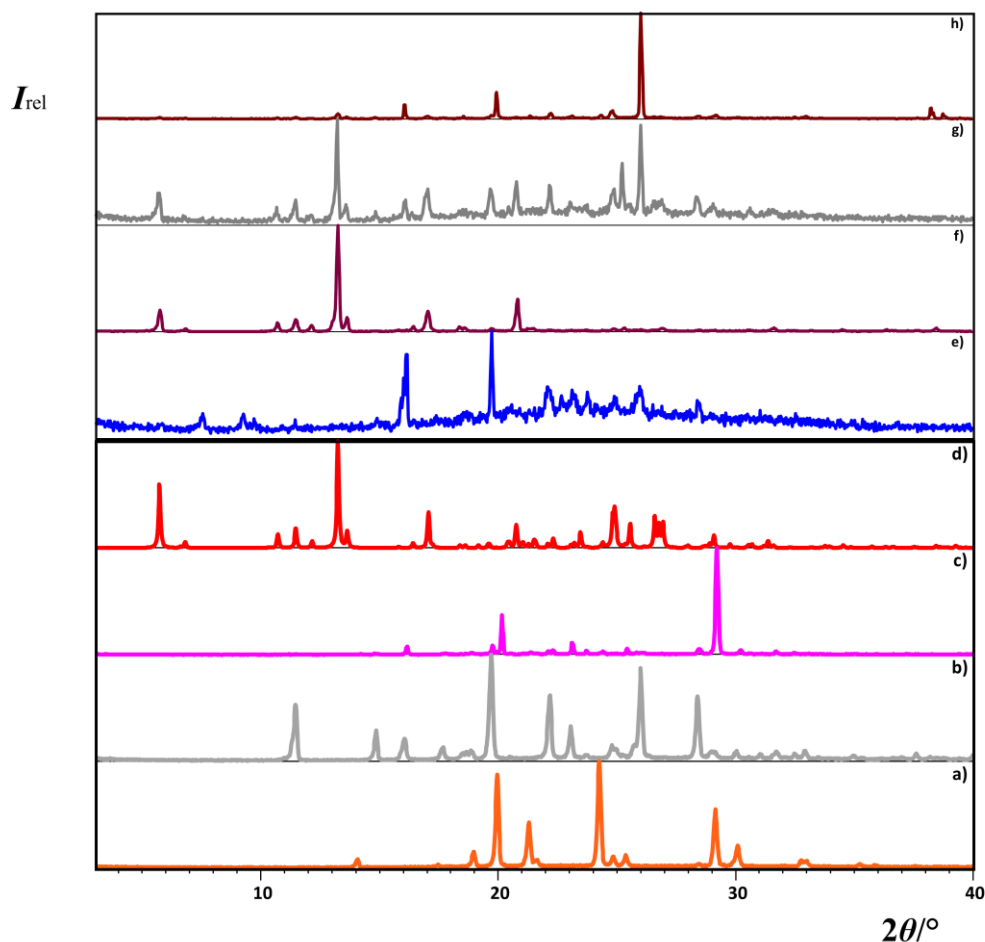
Metode ubrzanog starenja provedene su pri dva različita uvjeta relativne vlažnosti i u atmosferama različitih otapala prema postupku sinteze opisanom u Eksperimentalnom dijelu, str. 16. Reakcije ubrzanog starenja praćene su u određenom vremenskom periodu metodom difrakcije rentgenskih zraka na praškastom uzorku. Difraktogrami su snimani u određenim vremenskim intervalima te su uspoređivani sa reaktantima i početnom homogeniziranom smjesom reaktanata.

Na slici 10 je prikazana usporedba difraktograma reaktanata i rentgenskog difraktograma spoja **3** izračunatog na temelju podataka difrakcije rentgenskih zraka na jediničnom kristalu sa difraktogramima produkata sinteze metodom ubrzanog starenja u atmosferi organskih otapala. Reakcija provedena metodom starenja u množinskom omjeru 2:1 u atmosferi tetraklormetana kao produkt daje spoj **3**, dok se kod reakcije provedene u atmosferi benzena radi o smjesi koja uključuje spoj **3**. Difraktogrami ostalih reakcija pokazuju signale nepoznatog sastava. Tijekom trajanja reakcije nije bilo izvedivo održati reakcijsku smjesu suhom te je došlo do miješanja reaktanata sa otapalima. Zbog toga reakcije sinteze metodom ubrzanog starenja nije bilo moguće provesti u potpunosti i do kraja te su reakcije prekinute nakon 27 dana, a reakcijske smjese ostavljene da se osuše na zraku. Rezultati se stoga trebaju uzimati sa zadržkom kada se tumače kao rezultati dobiveni metodom ubrzanog starenja u organskim otapalima uz stehiometrijski omjer reaktanata 2:1. U dodatku 8 se nalaze slike praćenja pojedinačnih reakcija u određenim atmosferama od jedan do 27 dana.

Na osnovu difraktograma produkata dobivenih metodom ubrzanog starenja u atmosferi organskih otapala u omjeru 1:1 možemo zaključiti da se radi o smjesama nepoznate faze (dodatak 8, slika D8). Nakon 14 dana u smjesi više ne nalazimo signale zaostalih reaktanata.

Kod reakcija starenja u uvjetima relativne vlažnosti od 0% RH i 98% RH kao rezultate također dobivamo smjese produkata. Usporedbom difraktograma produkata sa difraktogramom početne reakcijske smjese vidljivo je da se reakcija počinje odvijati od prvog dana. Jedino se kod reakcije korištenjem omjera 2:1 u atmosferi 98% RH i nakon 27 dana može se uočiti signal neizreagiranog naftaldehida. (dodatak 8, slike D1 i D2)





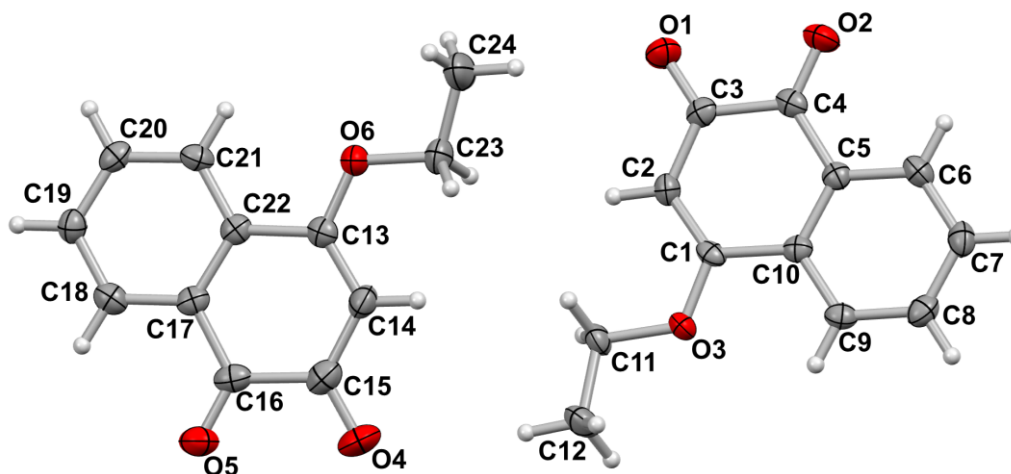
**Slika 10.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u množinskom omjeru 2:1 metodom ubrzanog starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt u atmosferi para otapala acetonitrila nakon 27 dana, (f) produkt u atmosferi otapala tetraklormetana nakon 27 dana, (g) produkt u atmosferi otapala benzena nakon 27 dana i (h) produkt u atmosferi otapala toluena nakon 27 dana

#### 4.4. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima pripremljenih spojeva

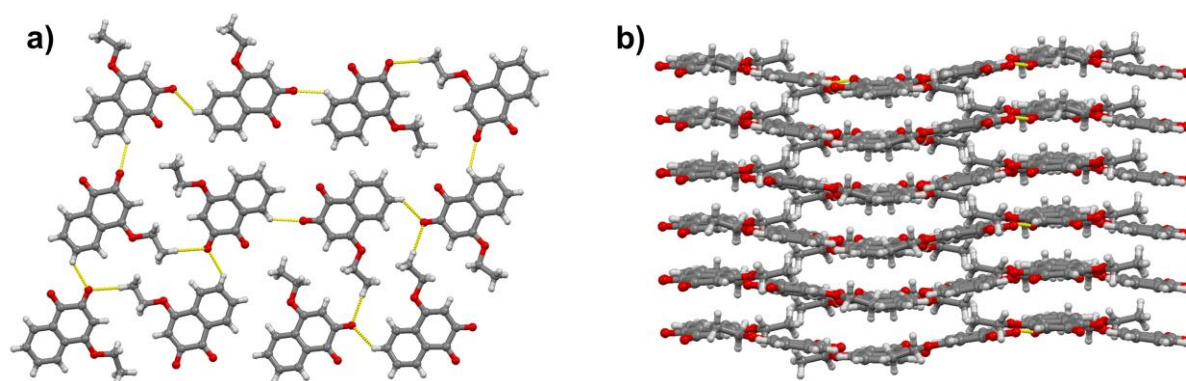
U okviru ovog rada pripremljenim spojevima **2** i **3** određena je molekulska i kristalna struktura metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Pri rješavanju struktura vodikovi atomi aromatskih prstenova smješteni su na svoje geometrijski izračunate položaje gdje je udaljenost C–H 0,930 Å i  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ . Za spoj **3** vodikov atom vezan na dušikov atom pronađen je u diferentnoj Fourierovoj mapi te mu je položaj utočnjavan. Osnovni kristalografski podatci dani su u dodatku u tablici 9, a geometrijski podatci o vodikovim vezama u tablici 10.

#### 4.4.1. Molekulska i kristalna struktura spoja 2

Spoj 2 kristalizira u monoklinskom sustavu (prostorna grupa  $P 2_1/c$ ). Jedinična ćelija spoja sadrži osam molekula. Molekulska građa spoja sa shemom označavanja atoma prikazana je na slici 11. Molekule spoja 2 povezane su vodikovim vezom vrste C–H...O [ $d(\text{C6}\cdots\text{O4}) = 3,080 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 129^\circ$ ;  $d(\text{C20}\cdots\text{O1}) = 3,1807 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 128^\circ$ ;  $d(\text{C24}\cdots\text{O1}) = 3,481 \text{ \AA}$ ,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 152^\circ$ ] pri čemu stvaraju dvodimenziju mrežu, slika 12a. Slojevi povezanih molekula nadalje slažu se jedan na drugi pri čemu se nadslojavaju simetrijski ekvivalentne molekule, slika 12b. Udaljenost između centroida susjednih molekula kojeg opisuju atomi C1, C2, C3, C4, C5 i C10 (centroid 1) iznosi  $3,439 \text{ \AA}$  dok je udaljenost između atoma C2 i atoma C4 susjedne molekule  $3,244 \text{ \AA}$ . Udaljenosti između ravnina koje opisuju atomi centroida 1 susjednih molekula iznose  $3,208 \text{ \AA}$  i  $3,310 \text{ \AA}$ . Udaljenost između centroida susjednih molekula koje upisuju atomi C17, C18, C19, C20, C21 i C22 (centroid 2), a koje pripadaju drugoj skupini simetrijskih ekvivalentnih molekula, iznosi  $3,648 \text{ \AA}$  dok je udaljenost između atoma C18 i atoma C20 susjedne molekule  $3,292 \text{ \AA}$ . Ravnine koje opisuju atomi centroida 2 susjednih molekula nisu paralelne.



**Slika 11.** ORTEP prikaz strukture spoja 2 sa označenim atomima. Elipsoidi svih atoma osim vodikovih prikazani su na razini vjerojatnosti od 70%. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa  $0,15 \text{ \AA}$

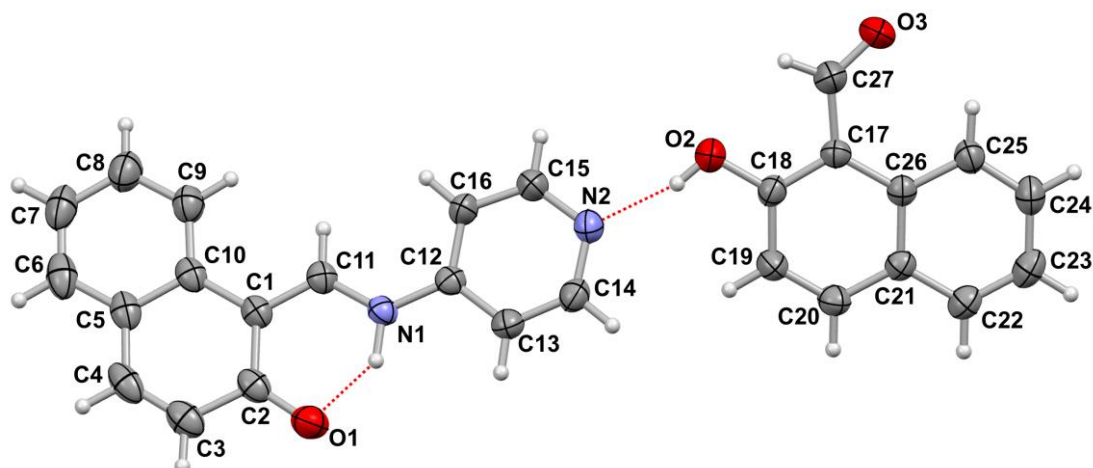


**Slika 12.** a) prikaz povezivanja molekula spoja **2** u slojeve i b) prikaz nadslojavanja slojeva molekula spoja **2**. Vodikove veze prikazane su isprekidanom žutom linijom

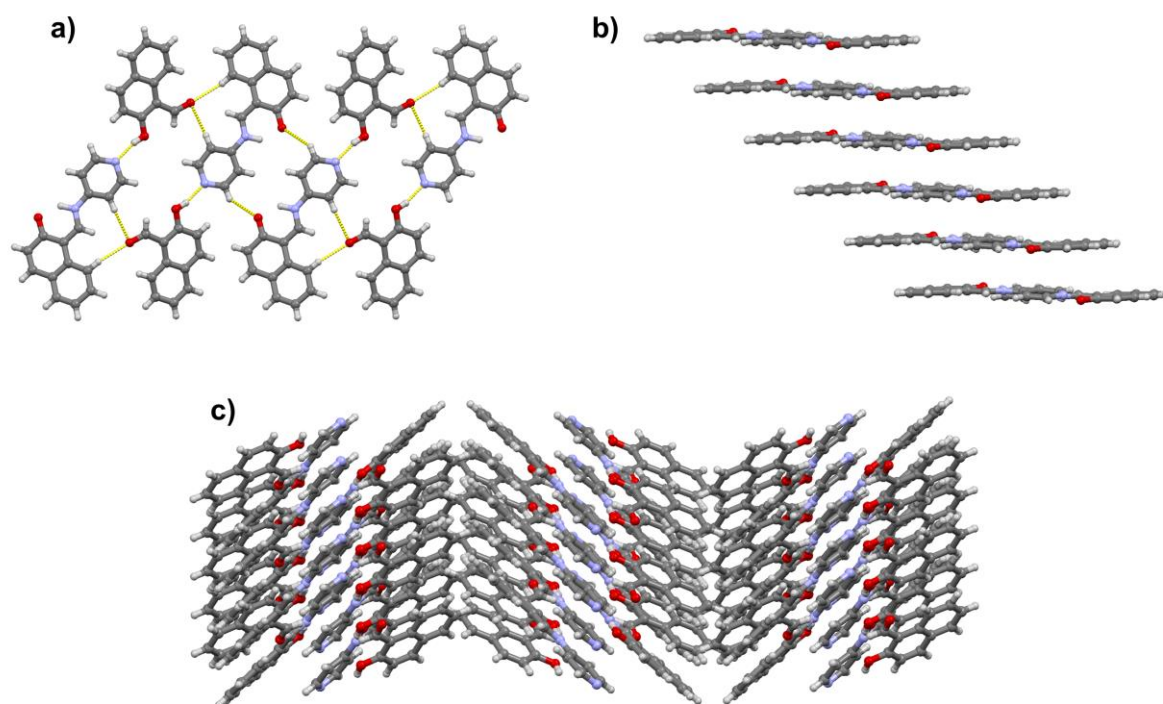
#### 4.4.2. Molekulska i kristalna struktura spoja **3**

Spoj **3** kristalizira u monoklinskom sustavu (prostorna grupa  $C 2/c$ ). Jedinčna ćelija spoja sadrži osam formulskih jedinica, dok asimetrična jedinica sadrži jednu molekulu imina, 1-[piridin-4-ilamino]metilen]naftalen-2(1*H*)-ona, i jednu molekulu 2-hidroksi-1-naftaldehida. Molekulska građa spoja sa shemom označavanja atoma prikazana je na slici 13. Kao što je već spomenuto, vodikov atom vezan na dušikov atom molekule imina u kokristalu pronađen je u diferentnoj Fourierovoj mapi. Ketoaminski tautomerni oblik imina također je ustanovljen i na osnovi geometrijskih parametara kojemu odgovarajuće međuatomske udaljenosti C11–N1 i C2–O1 iznose 1,328 Å i 1,276 Å. Molekula je gotovo planarna, a diedarski kut između ravnina koje opisuju atomi naftalenskog i aminskog prstena iznosi 8,5°.

Molekule spoja **3** povezane su jakom vodikovim vezom vrste O–H···N [ $d(\text{O2}\cdots\text{N2}) = 2,644$  Å,  $\angle(\text{O–H}\cdots\text{N}) = 165^\circ$ ] pri čemu stvaraju molekularni kompleks koji se sastoji od jedne molekule imina i aldehida. Takvi kompleksi nadalje su povezani u lance vodikovim vezama vrste C–H···O [ $d(\text{C16}\cdots\text{O3}) = 3,458$  Å,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 168^\circ$ ;  $d(\text{C9}\cdots\text{O3}) = 3,417$  Å,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 172^\circ$ ;  $d(\text{C14}\cdots\text{O1}) = 3,321$  Å,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{O}) = 140^\circ$ ], slika 14a. Lanci molekula spoja **3** se nadalje naslaguju u slojeve koji se međusobno povezuju u motiv riblje kosti (slika 14c), a struktura je dodatno stabilizirana međumolekulskim kontaktima vrste C–H···C [ $d(\text{C6}\cdots\text{C23}) = 3,818$  Å,  $\angle(\text{C–H}\cdots\text{C}) = 176^\circ$ ]. U spomenutim slojevima udaljenost između ravnina koji opisuju ugljikovi atomi naftalenskih prstenova imina iznose 2,566 Å, slika 14b.



**Slika 13.** ORTEP prikaz strukture spoja **3** s označenim atomima. Elipsoidi svih atoma osim vodikovih prikazani su na razini vjerojatnosti od 30%. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa 0,15 Å



**Slika 14.** a) prikaz povezivanja molekula spoja **3** u lanac, b) prikaz naslagivanja lanaca u slojeve molekula spoja **3**, c) prikaz naslagivanja slojeva molekula spoja **3** u tri dimenzije. Vodikove veze prikazane su isprekidanom žutom linijom

#### 4.5. Rasprava rezultata termičke analize, IR i NMR spektroskopije

IR i NMR spektroskopija pripremljenih produkata korištena je kao dopuna metodi difrakcije rentgenskog zračenja na praškastim uzorcima, termogravimetrijskoj analizi te DSC pokusima za potvrdu identiteta pripremljenih spojeva. IR spektar spoja **3** dobivenog mljevenjem u množinskom omjeru 2:1 uz dodatak metanola, odnosno etanola, pokazuje vrpce pri  $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1}$  (dodatak 8, slike D13 i D14) što se može pripisati vibraciji istezanja C=N iminske veze. IR spektar produkta **6** dobivenog mljevenjem u omjeru 1:1 uz dodatak metanola, odnosno etanola pokazuje vrpce pri  $\nu = 1620 \text{ cm}^{-1}$ , odnosno  $\nu = 1621 \text{ cm}^{-1}$  (dodatak 8, slike D15 i D16) što se također može pripisati vibraciji istezanja C=N iminske veze i što upućuje da se u produktu **6** nalazi imin. NMR spektroskopija potvrdila je prisustvo imina nastalog kondenzacijom reaktanata koji je u smjesi s reaktantima i zaostalim alkoholom. Također može se pretpostaviti da je imin djelomično reagirao s alkoholom.

Obradom podataka dobivenih analizom DSC i TG krivulja spoja **3** može se zaključiti da se prvenstveno radi o smjesama. DSC krivulja spoja **3** dobivenog suhim mljevenjem u omjeru 1:1 (slika D22) sadrži dva endotermna signala, jedan oštiji endotermni signal pri  $68 \text{ }^\circ\text{C}$  te jedan endotermni signal slabijeg intenziteta pri  $121 \text{ }^\circ\text{C}$ , što možemo pripisati činjenici da se u produktu nalazi i zaostali reaktant u suvišku, 4-aminopridin. DSC krivulja spoja **3** dobivenog mljevenjem u omjeru 2:1 uz dodatak etanola pokazuje endotermni signal na  $77 \text{ }^\circ\text{C}$  koji možemo pripisati talištu (dodatak 8, slika D23). Također je napravljena i termogravimetrijska analiza te je iz TG krivulje (dodatak 8, slika D18) vidljivo da se spoj raspada u jednom koraku gdje je gubitak mase  $60,8\%$  u području od  $25$  do  $500 \text{ }^\circ\text{C}$ .

DSC krivulja produkta **6** dobivenog mljevenjem u omjeru 1:1 uz dodatak etanola pokazuje dva endotermna signala, jedan širi signal na  $62 \text{ }^\circ\text{C}$  te jedan oštiji signal na  $128 \text{ }^\circ\text{C}$  (dodatak 8, slika D21) što upućuje da se radi o smjesi pripremljenog imina i nepoznatog (nus)produkta.

## § 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu izučavana je sinteza imina kondenzacijom 2-hidroksi-1-naftaldehida i 4-aminopiridina te utjecaj reakcijskih uvjeta na ishod sinteze. Korištene su metode sinteze u čvrstom stanju i u otopini. Uporabom različitih sintetskih metoda te promjenom reakcijskih uvjeta izravno se može utjecati na ishod reakcije odabranog aldehida i amina, te su dobiveni različiti produkti ili smjese produkata. Za razliku od većine imina izvedenih iz 2-hidroksi-1-naftaldehida, koji se lako mogu sintetizirati u alkoholnoj otopini, pokusi reakcije reaktanata u metanolnoj, odnosno etanolnoj otopini pokazali su da alkoholna otapala nisu pogodna za sintezu, pri čemu su izolirani i okarakterizirani derivati 1,2-naftokinona (**1** i **2**). Pri sintezi zagrijavanja toluenske otopine reaktanata uz povratno hlađenje pripremljen je imin koji je izoliran iz otopine u obliku kokristala s 2-hidroksi-1-naftaldehydom u množinskom omjeru 1:1 (**3**). Pokusi mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 bez dodatka tekućine i uz dodatak male količine tekućine (benzen, toluen, tetraklormetan i acetonitril) rezultirali su nastankom spoja **3** u smjesi sa suviškom 4-aminopiridina. Mljevenjem reaktanata u množinskom omjeru 2:1 u korist aldehida dobiven je spoj **3** metodom suhog mljevenja i metodom mljevenja uz dodatak male količine metanola ili etanola. Neočekivano, pokusima mljevenja reaktanata uz dodatak male količine benzena, toluena ili tetraklormetana nije dobiven spoj **3**. Termičkom analizom te IR i NMR spektroskopijom ustanovljeno je da čistoća spoja **3** ovisi o metodi i uvjetima sinteze te je u većini pokusa dobiven u smjesi s drugim produktima ili neizreagiranim reaktantima. Pokusima prekrizalizacije spoja **3** iz različitih otapala nije izoliran čisti imin.

Rentgenska strukturna analiza pokazala je da spoj **3** kristalizira u monoklinskom sustavu u prostornoj grupi  $C 2/c$  ta da njegova jedinična ćelija sadrži osam formulskih jedinki. Molekule kokristala povezane su vodikovim vezom vrste  $O-H\cdots N$ , pri čemu čine molekulski kompleks koji se sastoji od jedne molekule imina i molekule 2-hidroksi-1-naftaldehida. Na osnovi geometrijskih parametara ustanovljen je ketoaminski tautomerni oblik imina.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

### POPIS KRATICA

| Kratica | Ime spoja       |
|---------|-----------------|
| EtOH    | etanol          |
| MeOH    | metanol         |
| PrOH    | propanol        |
| BuOH    | butanol         |
| TMS     | tetrametilsilan |

### POPIS KRATICA METODA I BAZA PODATAKA

| Kratica | Značenje  |
|---------|---|
| TG      | <i>termogravimetric analysis</i>                |
| DSC     | <i>differential scanning calorimetry</i>        |
| ATR     | <i>attenuated total reflectance</i>             |
| FTIR    | <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>  |
| CSD     | <i>Cambridge Structural Database</i>            |
| ORTEP   | <i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i> |
| NMR     | <i>Nuclear magnetic resonance</i>               |



## § 7. LITERATURNI IZVORI

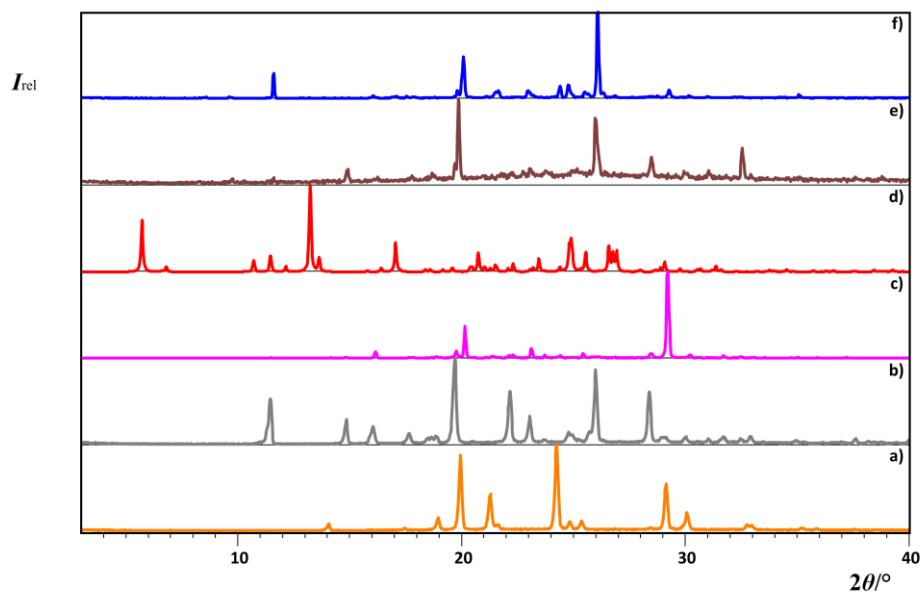
1. A. Blagus, D. Cinčić, T. Friščić, B. Kaitner, V. Stilinović, *Maced. J. Chem. Eng.*, **29** (2010) 117.
2. I. Moustakali-Mavridis, E. Hadjoudis, *Acta Cryst.* **C39** (1983) 365-368.
3. I. Brekalo, D. Cinčić, V. Stilinović, B. Kaitner, VIII. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2010.
4. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **B58** (2002) 380-388.
5. M. Sliwa, S. Létard, I. Malfant, M. Nierlich, P. G. Lacroix, T. Asahi, H. Masuhara, P. Yu, K. Nakatani, *Chem. Mater.* **17** (2005) 4727-4735.
6. H. Schiff, *Ann. Chim.* **131** (1864) 118-124.
7. J. Schmeyers, F. Toda, J. Boy, G. Kaupp, *J. Chem. Soc.* **2** (1988) 989-993.
8. A. Vass, J. Dudas, R. S. Varma, *Tetrahedron Letters* **40** (1999) 4951- 4954.
9. Y. Yuye, *Asian Journal of Chemistry* **19** (2007) 2476-2478.
10. C.K.Z. Andrade, S.C.S. Takada, L.M. Alves, J.P. Rodrigues, P.A.Z. Suarez, R.F. Brandão, V. C. D. Soares, *Synlett* **12** (2004) 2135-2138.
11. D. Cinčić, B. Kaitner, *CrystEngComm.* **13** (2011) 4351-4357.
12. J. M. Berg, L. Stryer, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto, *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2012, 705-732.
13. K. C. Gupta, A. K. Sutar, *Cordin. Chem. Rev.* **252** (2008) 1420-1450.
14. C. M. da Silva, D. L. da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. B. Martins, A. de Fatima, *Journal of Advanced Research* **2** (2011) 1-8.
15. J. G. Smith, *Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 2011, 774-825.
16. D. Cinčić, *Schiffove baze izvedene iz 2-hidroksi-1-naftaldehida i aromatskih monoamina te njihovi koordinacijski spojevi s bakrom(II), niklom (II) i kobaltom(II)*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2009, str. 7-8.
17. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Chemistry*, University Science Books, 2006, 445-454.
18. I. Moustakali-Mavridis, E. Hadjoudis, *Acta Cryst.* **C39** (1983) 365-368.
19. V.V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **65** (2009) 2721-2750.



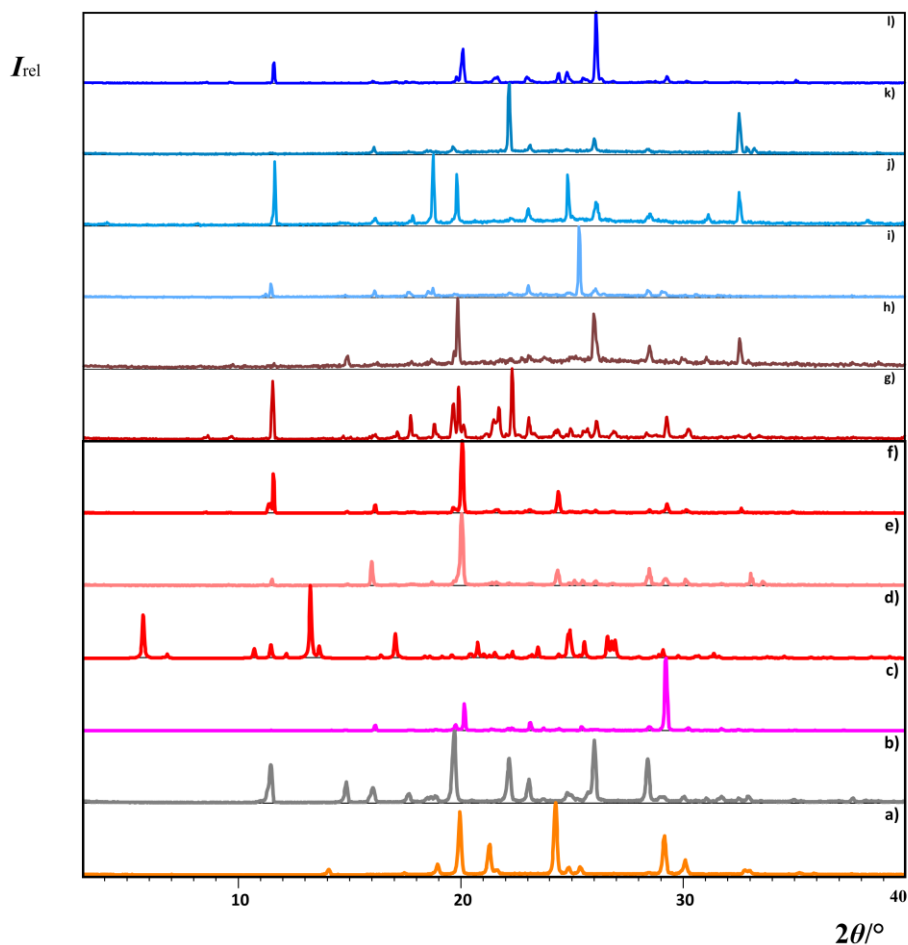
20. J. H. Billman, A. C. Diesing, *The Journal of Organic Chemistry* **22** (1957) 1068-1070.
21. A. Roe, J. A. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **75(4)** (1953) 910-912.
22. S. H. Pine, I. Bregovec, V. Rapić, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994, 820-822.
23. M. B. Lachachi, T. Benebdallah, P. M. Aguiar, M. H. Youcef, A. C. Whitwood, J. M. Lynam, *Dalton Trans.* **44** (2015) 11919-11928.
24. E. W. Rothe, R. B. Bernstein, H. Pauly, A. Dalgarno, A. E. Kingston, K. Berkling, C. Schlier, P. Toschek, K. H. Kramer, K. W. Ford, J. A. Wheeler, E. A. Mason, S. F. A. Morse, R. H. Neynaber, S. M. Trujillo, R. P. Marchi, J. W. Brackett, C. R. Mueller, W. A. Sanders, R. R. Bertrand, I. Amdur, J. E. Jordan, H. S. W. Massey, I. C. Pervival, E. Hundhausen, *Science* **144** (1964) 150-154.
25. L. Li, G. J. Clarkson, D. J. Evans, M. R. Lees, S. S. Turner, P. Scott, *Chem. Commun.* **47** (2011) 12646-12648.
26. 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.
27. 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.
28. K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **100** (2000) 1025-1074.
29. T. Friščić, E. Meštrović, D. Škalec Šamec, B. Kaitner, L. Fàbiàn, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 12644-12652.
30. G. Das, D. B. Shinde, S. Kandambeth, B. P. Biswal, R. Banarjee, *Chem. Commun.* **50** (2014) 12615-12618.
31. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7524-7525.
32. N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, G. Trappitt, *International Journal of Pharmaceutics* **419** (2011) 1-11.
33. A. Stolle, T. Szuppa, S. E. S. Leonhardt and B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 2317-2329.
34. J. Wouters, L. Quéré, *Pharmaceutical salts and co-crystals*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2011, 157-165.
35. T. Friščić, *J. Mater. Chem.* **20** (2010) 7599-7605.

36. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Cryst. Growth. Des.* **12** (2012) 44–48.
37. Guan-Wu Wang, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7668-7700.
38. G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Chemosphere* **43** (2001) 55-61.
39. G. Rothenberg, A. P. Downie, C. L. Raston, J. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 8701-8708.
40. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11683-11685.
41. D. Cinčić, T. Friščić, *CrystEngComm.* **16** (2014) 10169-10172.
42. T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3493-3510.
43. A. Orita, L. Jiang, T. Nakano, N. Ma, J. Otera, *Chem. Commun.* **0** (2002) 1362-1363.
44. J. G. Hernandez, I. S. Butler, T. Friščić, *Chem. Sci.* **5** (2014) 3576-3582.
45. S. Nakamatsu, S. Toyota, W. Jones, F. Toda, *Chem. Commun.* **0** (2005) 3808-3810.
46. D. Braga, S. L. Giaffreda, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, G. Palladino, M. Polito, *CrystEngComm.* **9** (2007) 879-881.
47. D. J.–N. Uppiah, M. G. Bhowon, S. J. Laulloo, *E-Journal of Chemistry* **6(S1)** (2009) 195–200.
48. O. Dolotko, J. W. Wiench, K. W. Dennis, V. K. Pecharsky, V. P. Balema, *New. J. Chem.* **34** (2010) 25-28.
49. STARe Software V.9.01., MettlerToledo GmbH, 2006.
50. L. J. Farrugia, *WinGX, J. Appl. Cryst.* **32** (1999) 837-838.
51. M. Nardelli, *Comput. Chem.* **7** (1983) 95-97.
52. M. Nardeli, *J. Appl. Cryst.* **28** (1995) 659-667.
53. J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta Cryst.* **B60**, (2004) 627-668.
54. C. F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towel, J. Van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **39** (2006) 453-457.

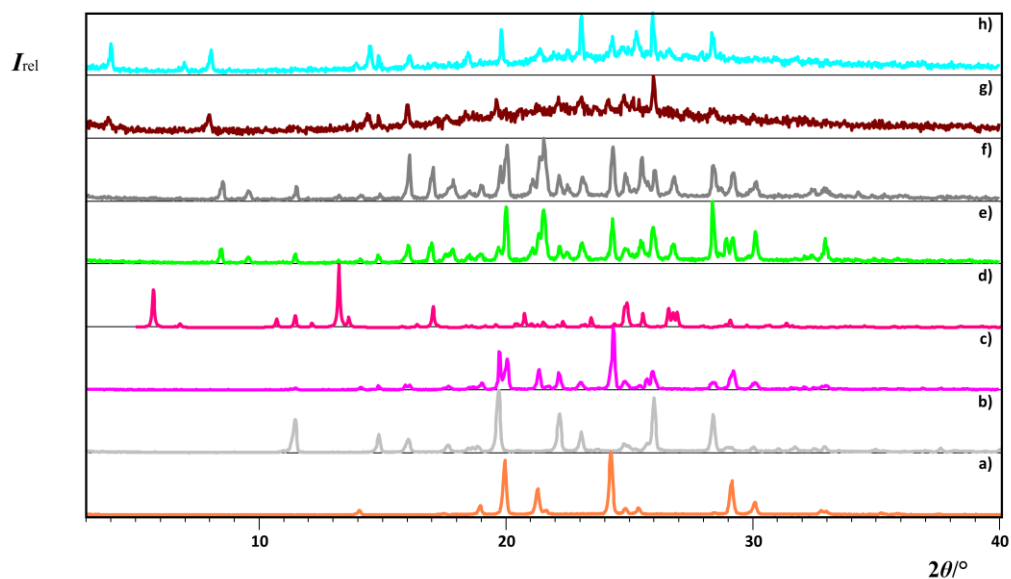
## § 8. DODATAK



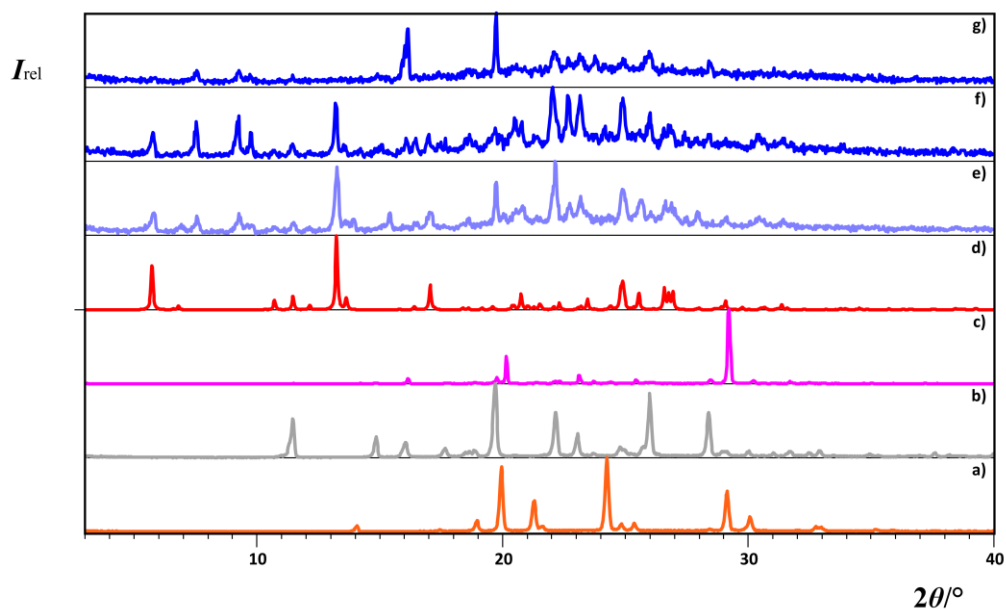
**Slika D1.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt reakcije metodom starenja nakon 27 dana u uvjetima od 0% RH, (f) produkt reakcije metodom starenja nakon 27 dana u uvjetima od 98% RH



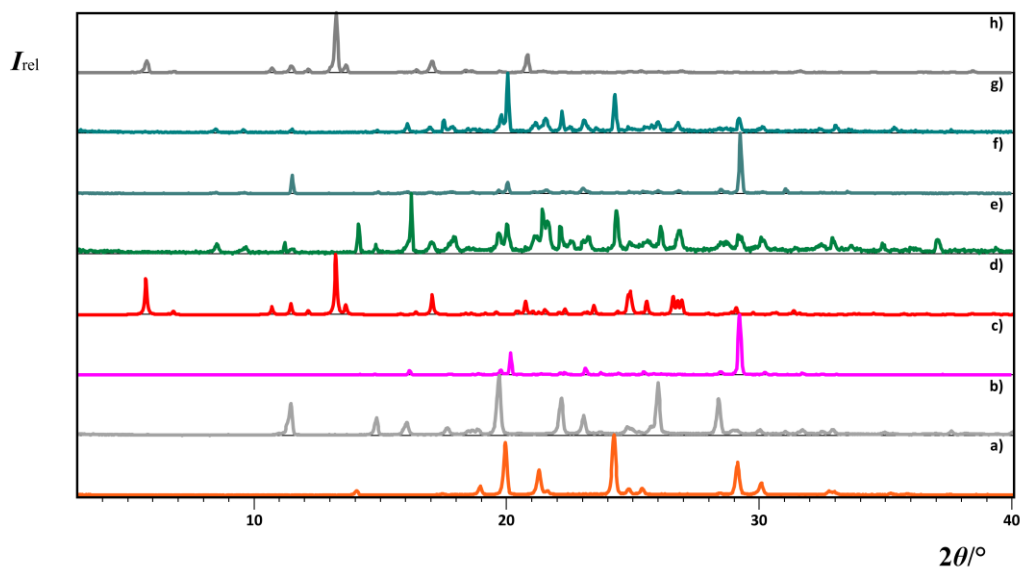
**Slika D2.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 1 dan, (f) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 8 dana, (g) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 15 dana, (h) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 27 dana, (i) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 1 dan, (j) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 8 dana, (k) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 15 dana i (l) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 27 dana



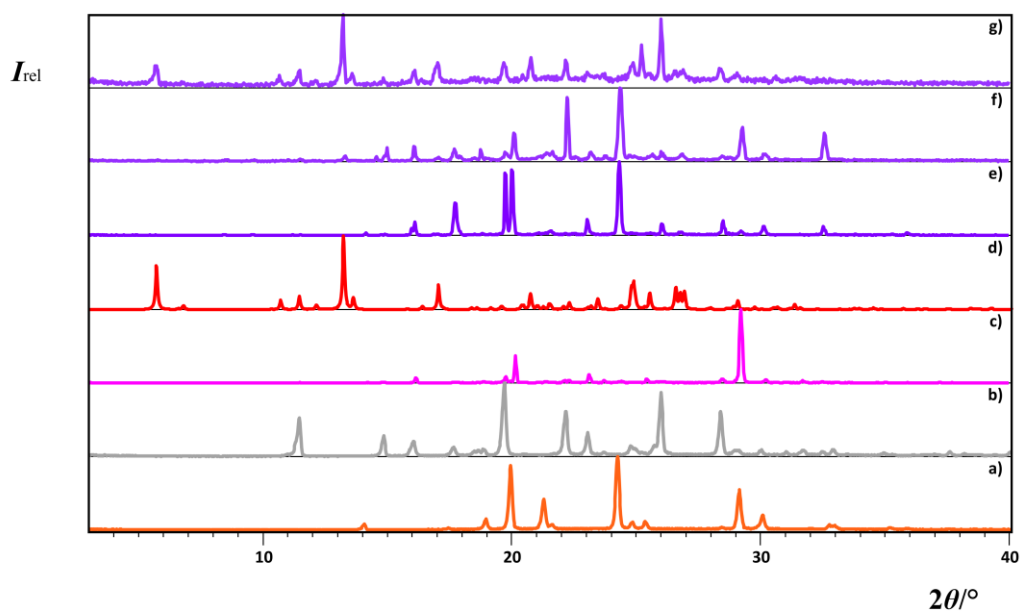
**Slika D3.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 1:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 14 dana, (f) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 0% RH nakon 21 dan, (g) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 14 dana i (h) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi od 98% RH nakon 21 dan



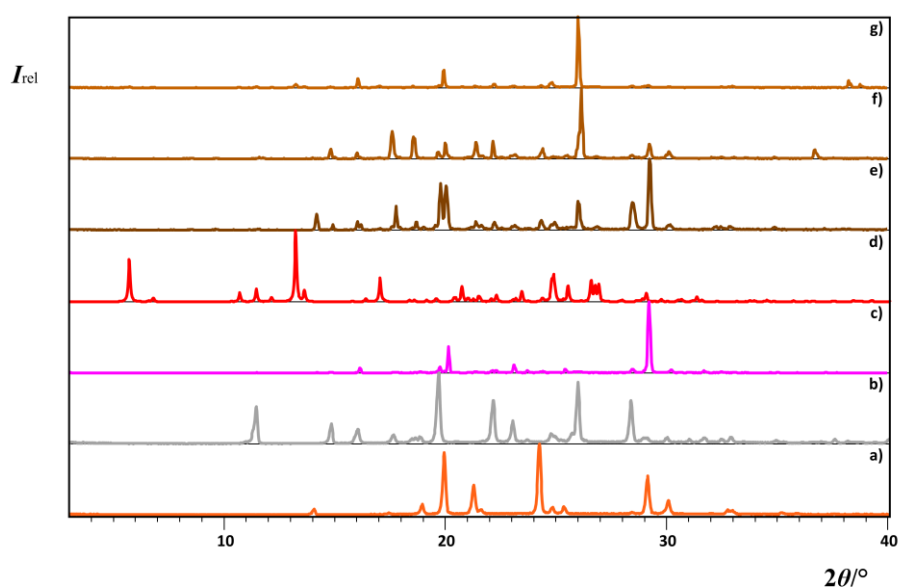
**Slika D4.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi acetonitrila nakon 1 dan, (f) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi acetonitrila nakon 8 dana i (g) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi acetonitrila nakon 27 dana



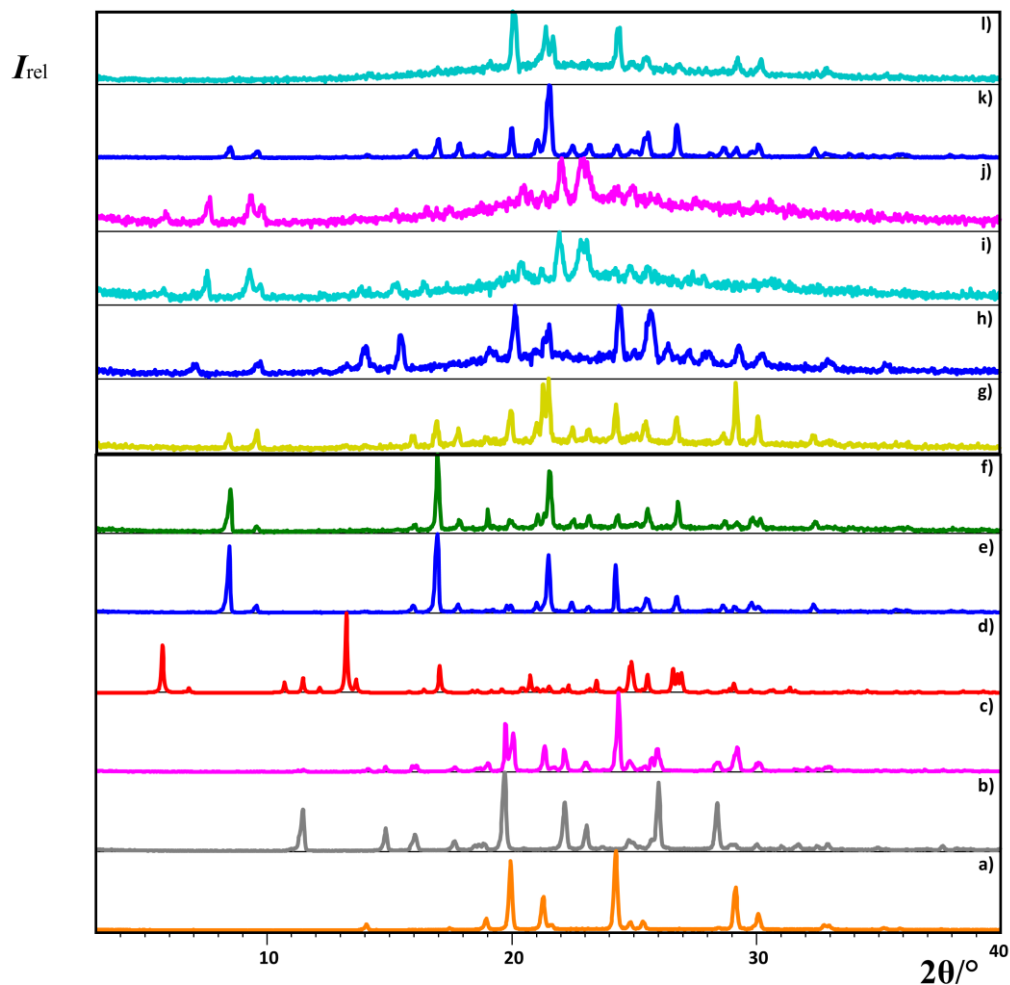
**Slika D5.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi tetraklormetana nakon 1 dan, (f) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi tetraklormetana nakon 8 dana, (g) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi tetraklormetana nakon 15 dana i (h) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi tetraklormetana nakon 27 dana



**Slika D6.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi benzena nakon 1 dan, (f) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi benzena nakon 8 dana i (g) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi benzena nakon 27 dana



**Slika D7.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 2:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi toluena nakon 1 dan, (f) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi toluena nakon 8 dana i (g) produkt sinteze metodom starenja u omjeru 2:1 u atmosferi toluena nakon 27 dana



**Slika D8.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka: (a) 4-aminopiridin, (b) 2-hidroksi-1-naftaldehid, (c) početak reakcije u omjeru 1:1 metodom starenja, (d) spoj **3**, (e) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi toluena nakon 7 dana, (f) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi toluena nakon 14 dana, (g) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi tetraklormetana nakon 7 dana, (h) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi tetraklormetana nakon 14 dana, (i) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi benzena nakon 7 dana, (j) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi benzena nakon 14 dana, (k) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi acetonitrila nakon 7 dana i (l) produkt reakcije metodom starenja u atmosferi acetonitrila nakon 14 dana

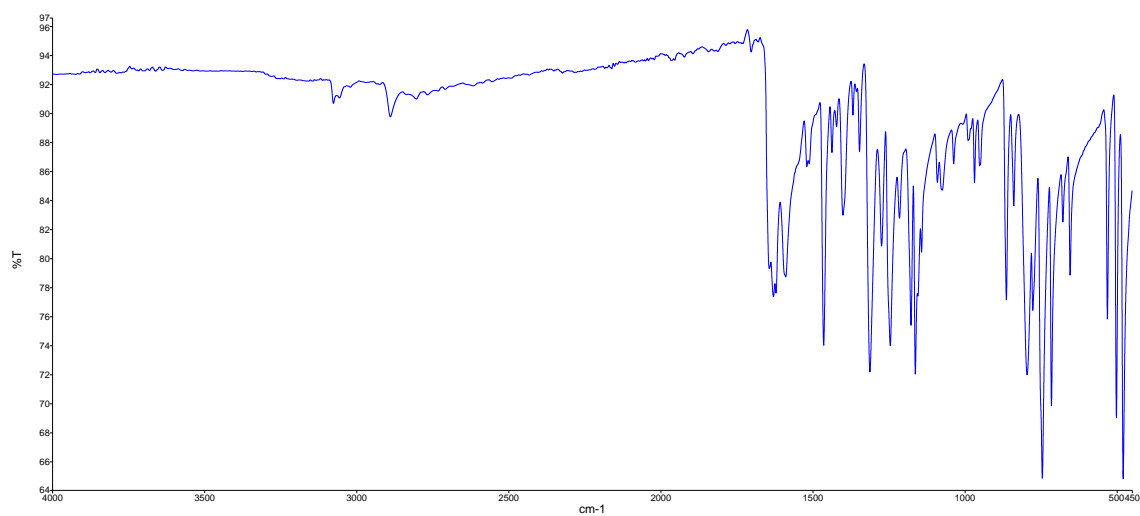


Tablica 9. Opći i kristalografski podaci pripremljenih kokristala

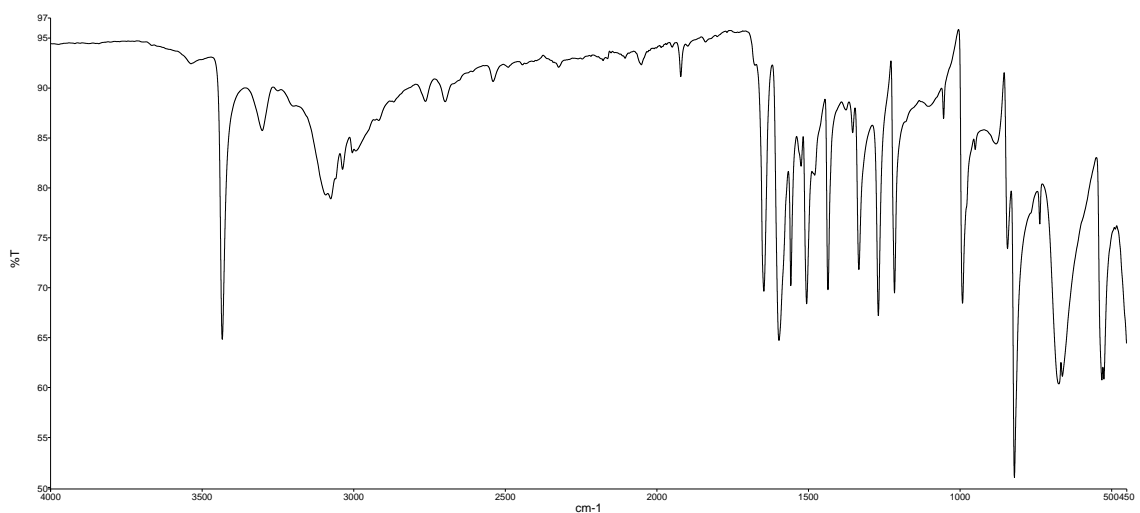
|   | spoj 2               | spoj 3                                    |
|---|----------------------|---|
| Molekulska formula  | $C_{12}H_{10}O_3$    | $(C_{16}H_{12}N_2O) \cdot (C_{11}H_8O_2)$ |
| Relativna molekulska masa, $M_r$  | 202,20               | 420,45                                    |
| Kristalni sustav  | monoklinski          | monoklinski                               |
| Prostorna grupa   | $P 2_1/c$            | $C 2/c$                                   |
| Parametri jedinične ćelije:   |                      |   |
| $a / \text{Å}$  | 12,4881(4)           | 29,220(5)                                 |
| $b / \text{Å}$  | 21,3531(8)           | 4,7045(6)                                 |
| $c / \text{Å}$  | 7,1793(3)            | 33,686(6)                                 |
| $\alpha / ^\circ$   | 90                   | 90  |
| $\beta / ^\circ$  | 99,946(4)            | 113,54(2)                                 |
| $\gamma / ^\circ$   | 90                   | 90  |
| $V / \text{Å}^3$  | 1885,66(12)          | 4245,4(14)                                |
| Broj formulskih jedinica u jediničnoj ćeliji, $Z$   | 8                    | 8   |
| Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$  | 1,424                | 1,316                                     |
| Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$  | 0,71073              | 0,71073                                   |
| $T / \text{K}$  | 150                  | 295                                       |
| Dimenzije kristala / $\text{mm}^3$  | 0,66 x 0,24 x 0,04   | 0,44 x 0,10 x 0,05                        |
| Linearni apsorpcijski koeficijent, $\mu / \text{mm}^{-1}$   | 0,103                | 0,087                                     |
| Strukturni faktor refleksa, $F(000)$  | 848                  | 1760                                      |
| $\theta$ -područje sakupljanja refleksa / $^\circ$  | 4,1–27,0             | 4,2–27,0                                  |
| $h$   | $-15 \leq h \leq 15$ | $-36 \leq h \leq 36$                      |
| $k$   | $-27 \leq k \leq 25$ | $-6 \leq k \leq 6$                        |
| $l$   | $-8 \leq l \leq 9$   | $-43 \leq l \leq 42$                      |
| Metoda pretraživanja refleksa   | $\omega$             | $\omega$                                  |
| Broj sakupljenih refleksa   | 10949                | 24621                                     |
| Broj neovisnih refleksa   | 4084                 | 4589                                      |
| Broj opaženih refleksa [ $I > 4\sigma(I)$ ]   | 3200                 | 1729                                      |
| Broj utočnjavanih parametara  | 271                  | 294                                       |
| Ostatak elektronske gustoće u $\partial F$ -mapi, $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / e \text{ Å}^{-3}$ | 0,308; -0,298        | 0,126; -0,126                             |
| Ekstinkcijski koeficijent   | –                    | –   |
| Faktor nepouzdanosti, $R(F_0)$  | 0,070                | 0,058                                     |
| Težinski faktor nepouzdanosti, $R_w(F_0^2)$   | 0,185                | 0,183                                     |
| Valjanost korištene težinske jednadžbe $F^2, S$   | 1,109                | 0,953                                     |
| Najveći omjer pomaka utočnjavanog parametra i standardnog odstupanja, $\Delta_{\max} / \sigma$              | 0,000                | 0,001                                     |

**Tablica 10.** Geometrijski parametri vodikovih veza i međumolekulskih kontakata pripremljenih kokristala

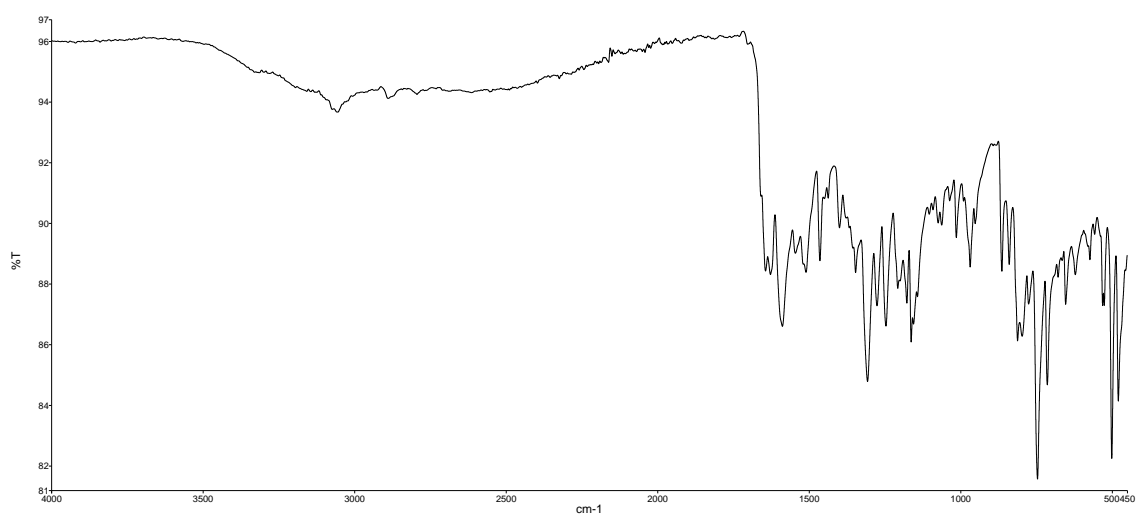
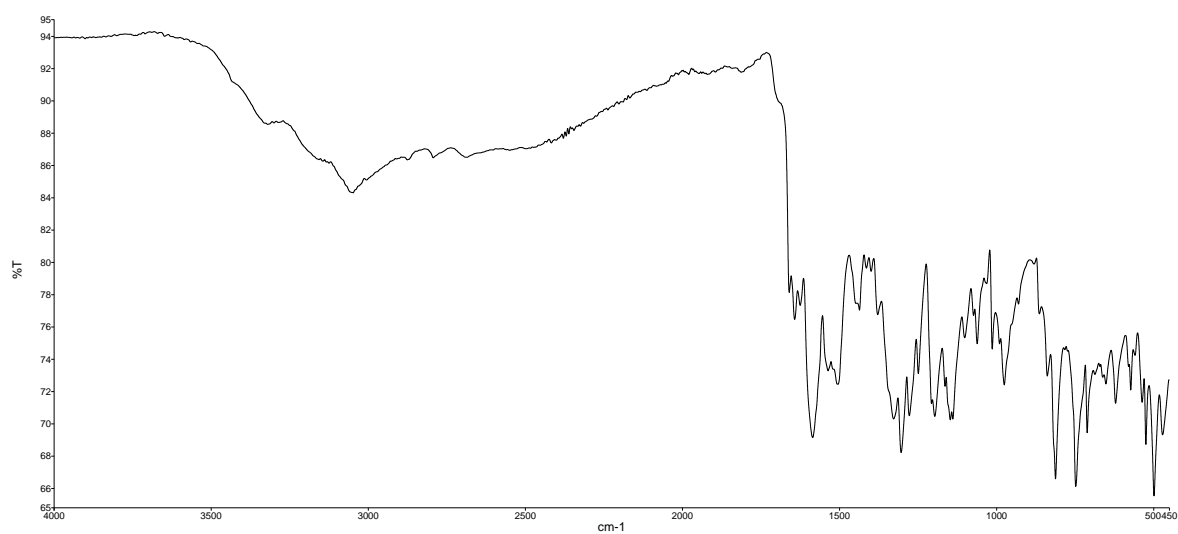
| spoj   | $d(D-H\cdots A) / \text{Å}$ | $d(D-H) / \text{Å}$ | $d(D\cdots A) / \text{Å}$ | $d(H\cdots A) / \text{Å}$ | $\angle (D-H\cdots A) / ^\circ$ | simetrijski operator |
|--------|-----------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------|
| spoj 2 | C6–H6 $\cdots$ O4           | 0,930               | 3,080(3)                  | 2,414                     | 129                             | $x, y, z$            |
|        | C11–H11B $\cdots$ O4        | 0,971               | 3,414(3)                  | 2,686                     | 132                             | $x, y, z$            |
|        | C20–H20 $\cdots$ O1         | 0,929               | 3,187(3)                  | 2,528                     | 128                             | $x, y, z$            |
|        | C23–H23B $\cdots$ O5        | 0,969               | 3,301(3)                  | 2,672                     | 123                             | $x, y, z$            |
|        | C24–H24A $\cdots$ O1        | 0,960               | 3,481(3)                  | 2,602                     | 152                             | $x, y, z$            |
| spoj 3 | N1–H1N $\cdots$ O1          | 0,97(3)             | 2,536(4)                  | 1,71(4)                   | 141(3)                          | $x, y, z$            |
|        | O2–H2 $\cdots$ N2           | 0,820               | 2,644(4)                  | 1,843                     | 165                             | $x, y, z$            |
|        | C9–H9 $\cdots$ O3           | 0,930               | 3,417(6)                  | 2,494                     | 172                             | $x, y, z$            |
|        | C11–H11 $\cdots$ O3         | 0,931               | 3,588(4)                  | 2,661                     | 174                             | $x, y, z$            |
|        | C13–H13 $\cdots$ O1         | 0,930               | 3,268(4)                  | 2,669                     | 123                             | $x, y, z$            |
|        | C14–H14 $\cdots$ O1         | 0,930               | 3,321(4)                  | 2,559                     | 140                             | $x, y, z$            |
|        | C16–H16 $\cdots$ O3         | 0,931               | 3,458(4)                  | 2,543                     | 168                             | $x, y, z$            |
|        | C25–H25 $\cdots$ O3         | 0,930               | 2,920(4)                  | 2,283                     | 125                             | $x, y, z$            |

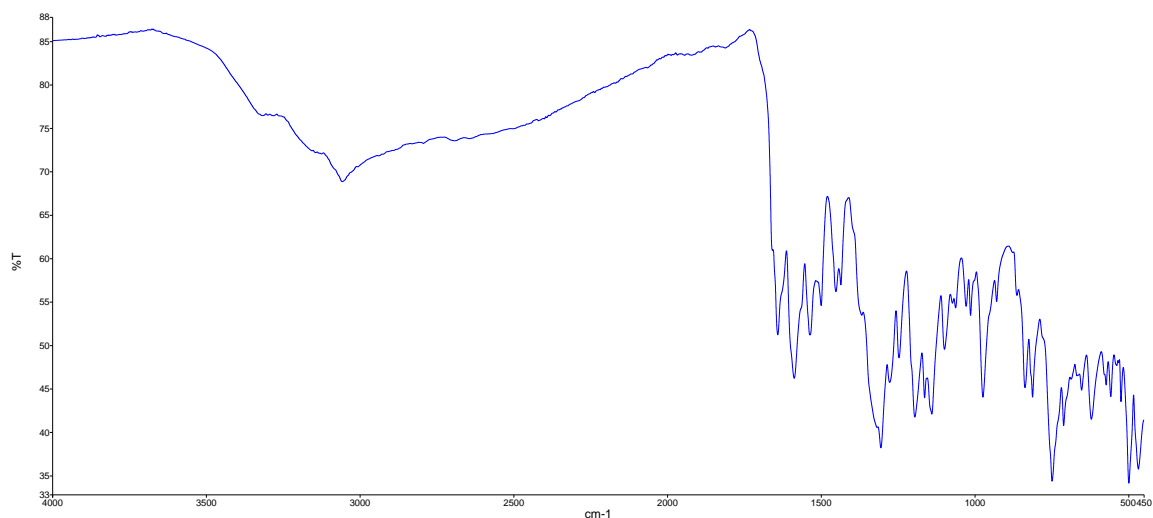


**Slika D9.** IR spektar 2-hidroksi-1-naftaldehida snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450  $\text{cm}^{-1}$

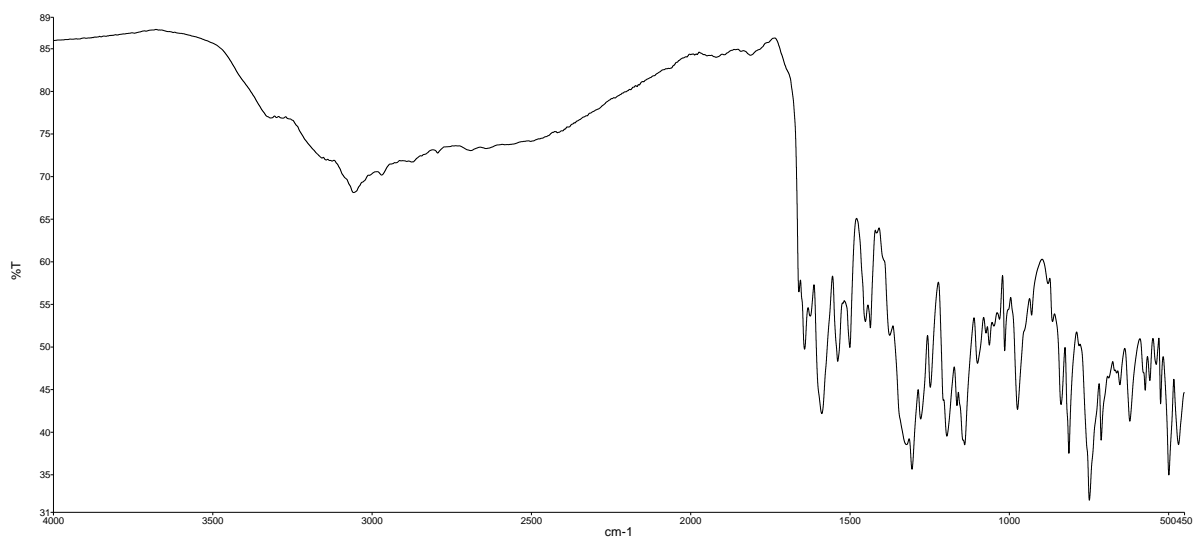


**Slika D10.** IR spektar 4-aminopiridina snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450  $\text{cm}^{-1}$

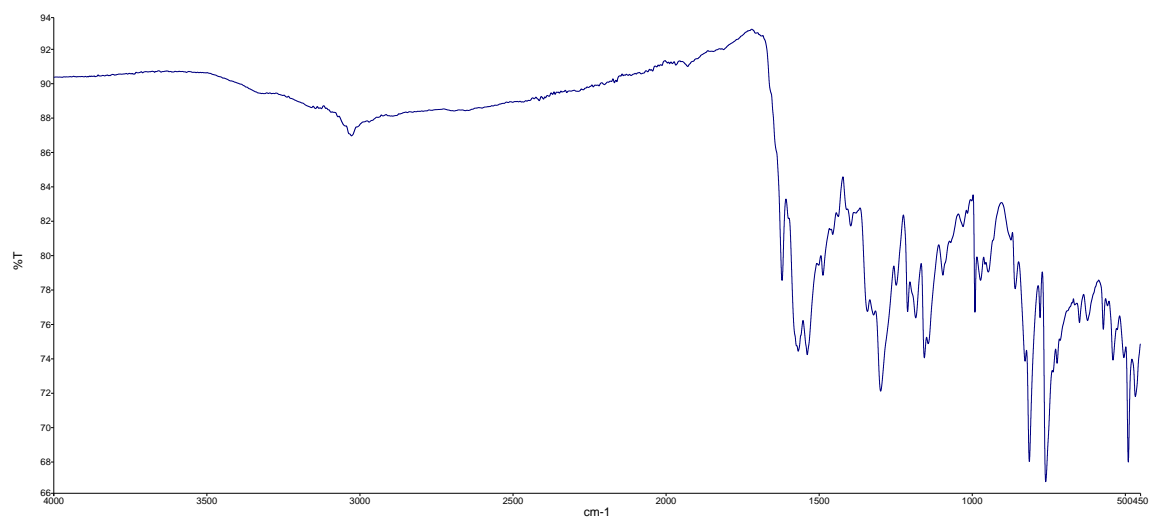
**Slika D11.** IR spektar spoja **3****Slika D12.** IR spektar spoja **3** dobivenog metodom suhog mljevenja u omjeru 1:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450  $\text{cm}^{-1}$



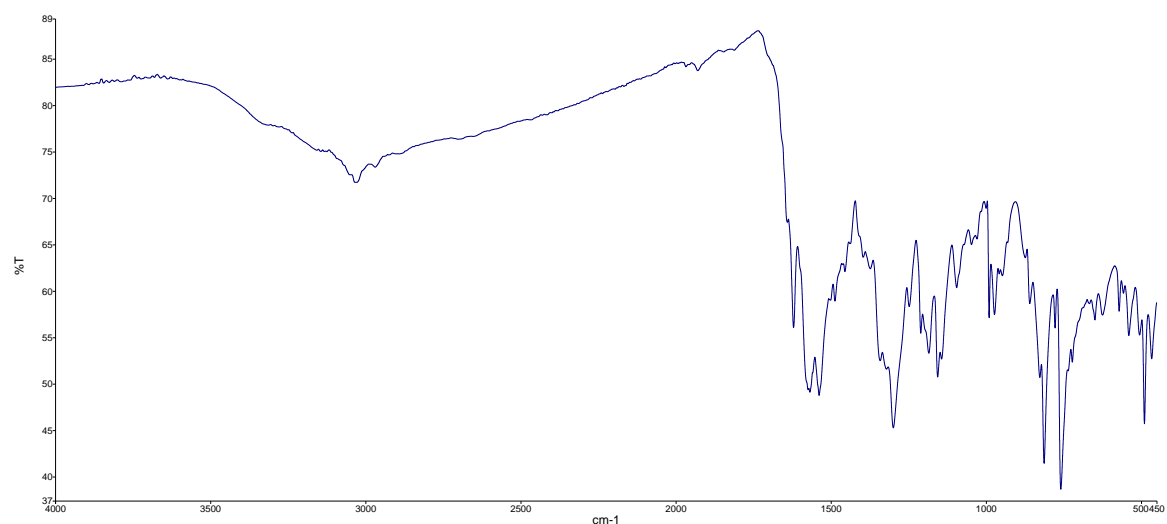
**Slika D13.** IR spektar spoja **3** dobivenog metodom mljevenja potpomognuto kapljevinom metanola u omjeru 2:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450 cm<sup>-1</sup>



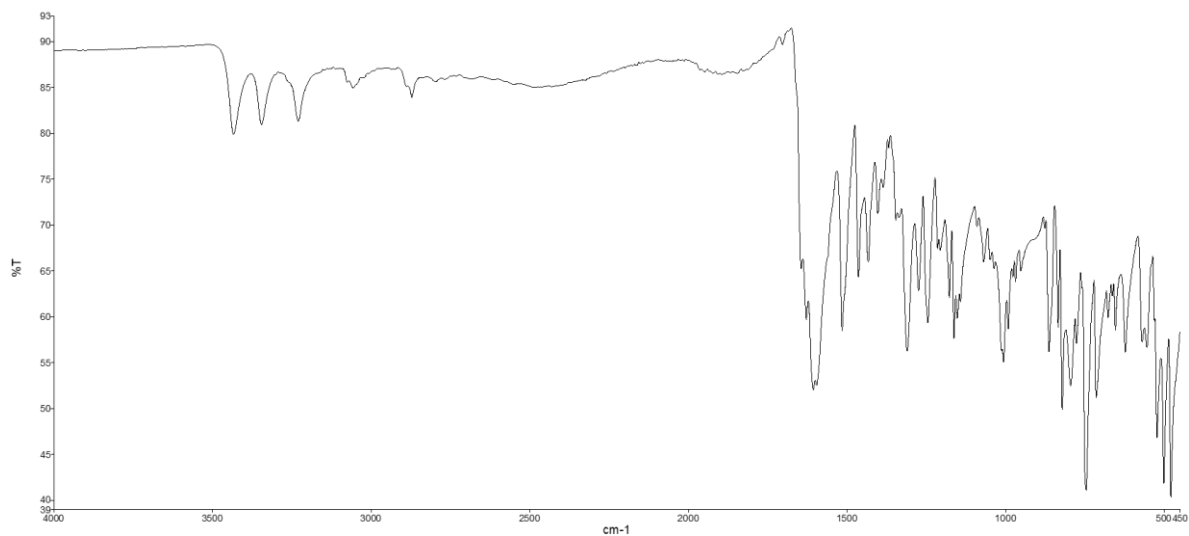
**Slika D14.** IR spektar spoja **3** dobivenog metodom mljevenja potpomognuto kapljevinom etanola u omjeru 2:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450 cm<sup>-1</sup>



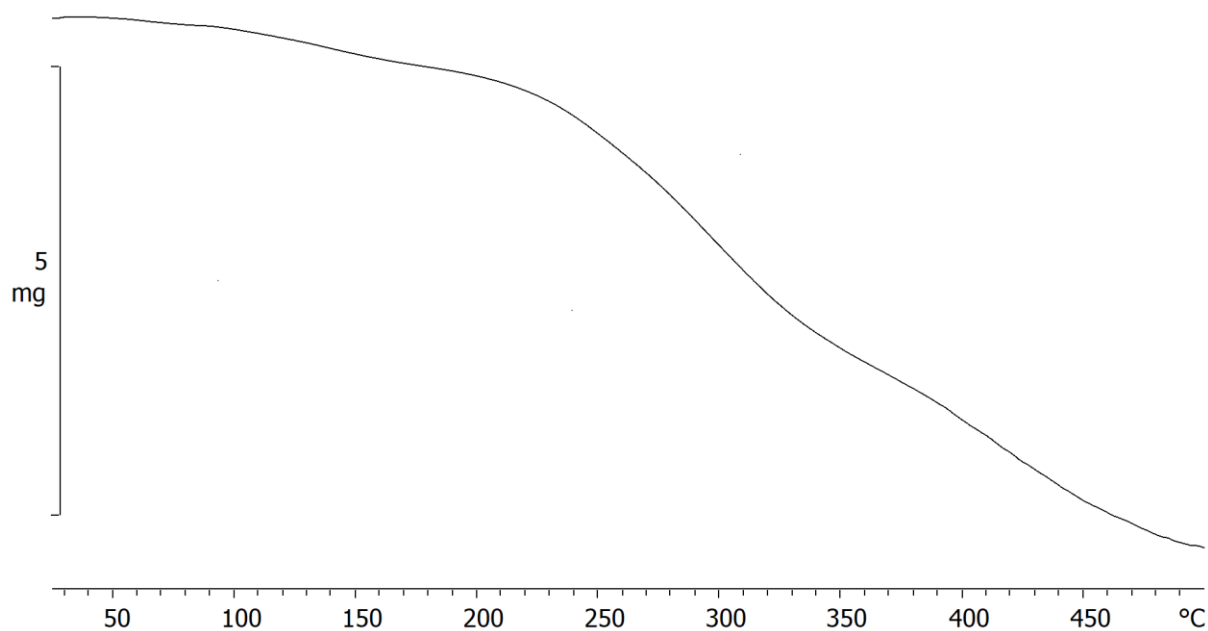
**Slika D15.** IR spektar spoja **6** dobivenog metodom mljevenja potpomognuto kapljevinom metanola u omjeru 1:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450 cm<sup>-1</sup>



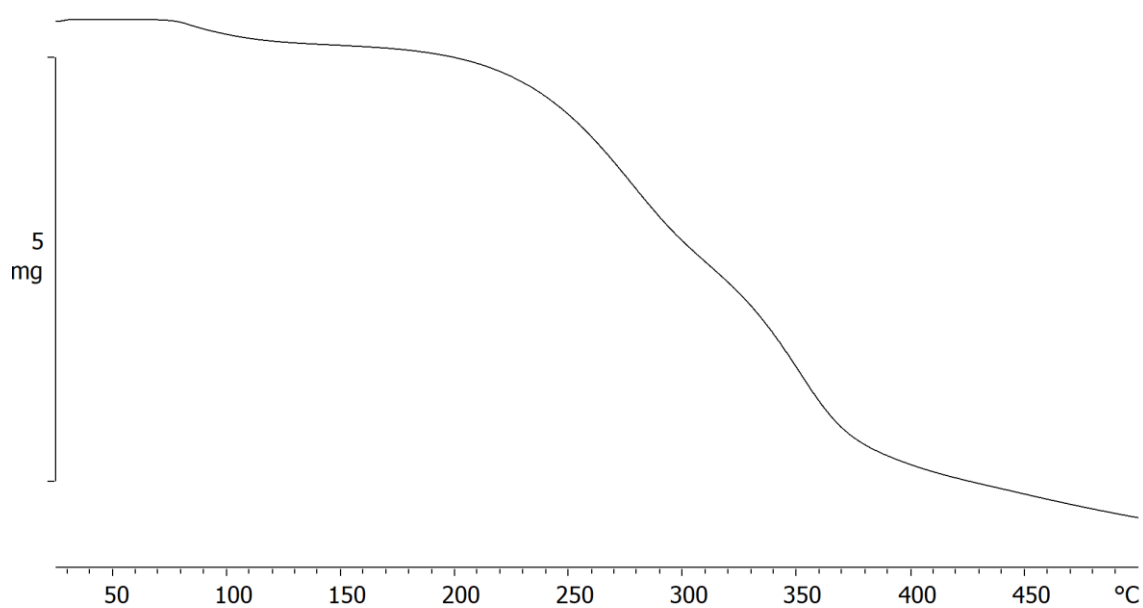
**Slika D16.** IR spektar spoja **6** dobivenog metodom mljevenja potpomognuto kapljevinom etanola u omjeru 1:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450 cm<sup>-1</sup>



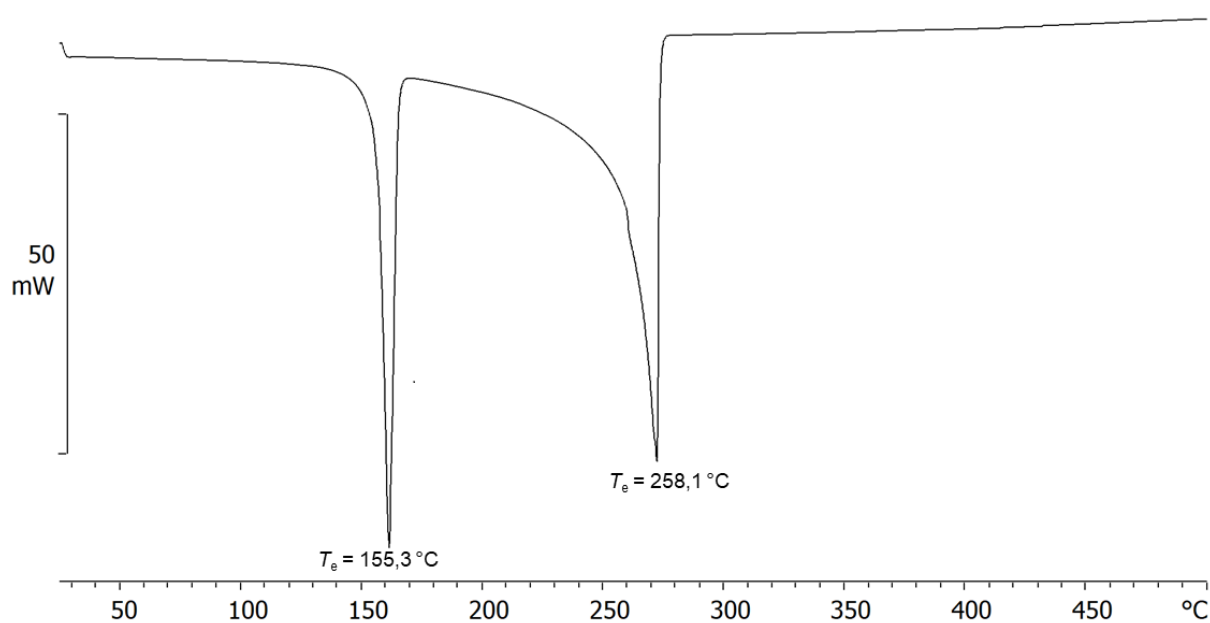
**Slika D17.** IR spektar spoja **7** dobivenog metodom mljevenja potpomognuto kapljevinom toluena u omjeru 2:1, snimljenog tehnikom ATR na FT-IR spektrometru u području od 4000 do 450  $\text{cm}^{-1}$



**Slika D18.** TG krivulja spoja **3** dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom etanola u omjeru 2:1

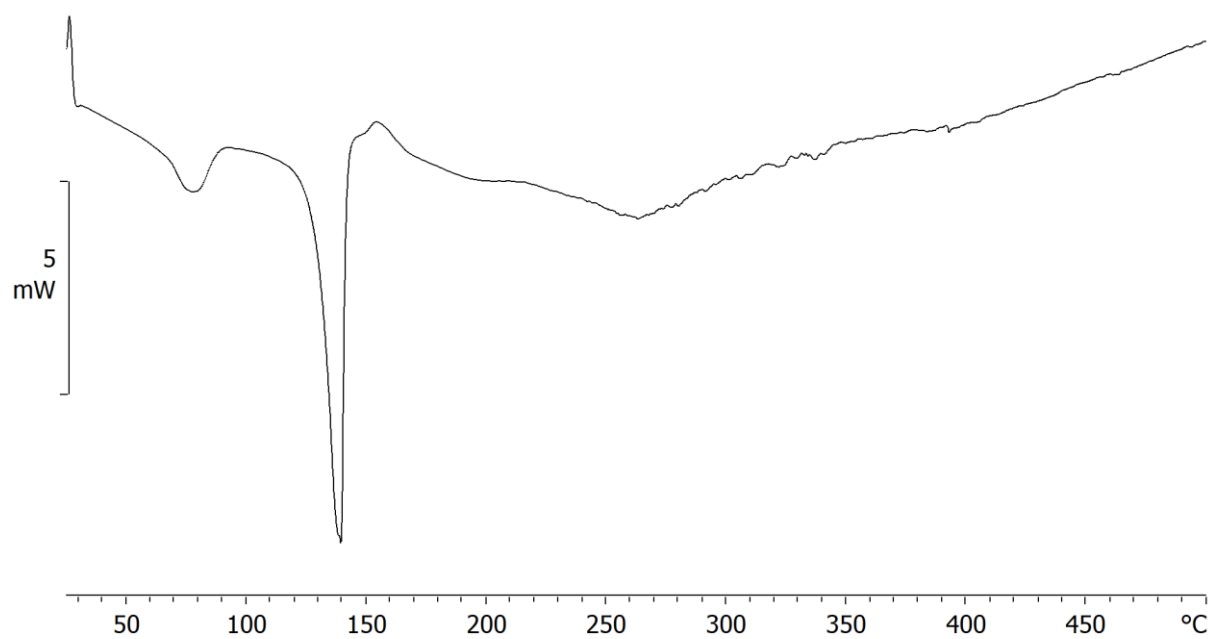


**Slika D19.** TG krivulja produkta 7 dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom toluena u omjeru 2:1

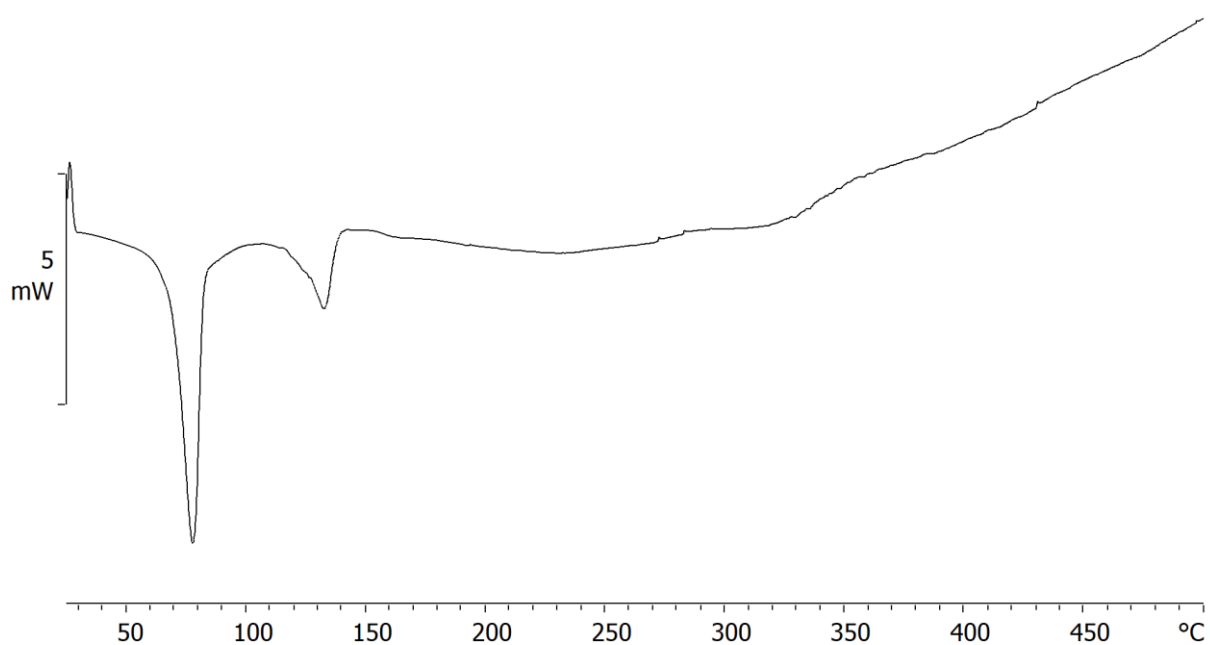


**Slika D20.** DSC krivulja 4-aminopiridina

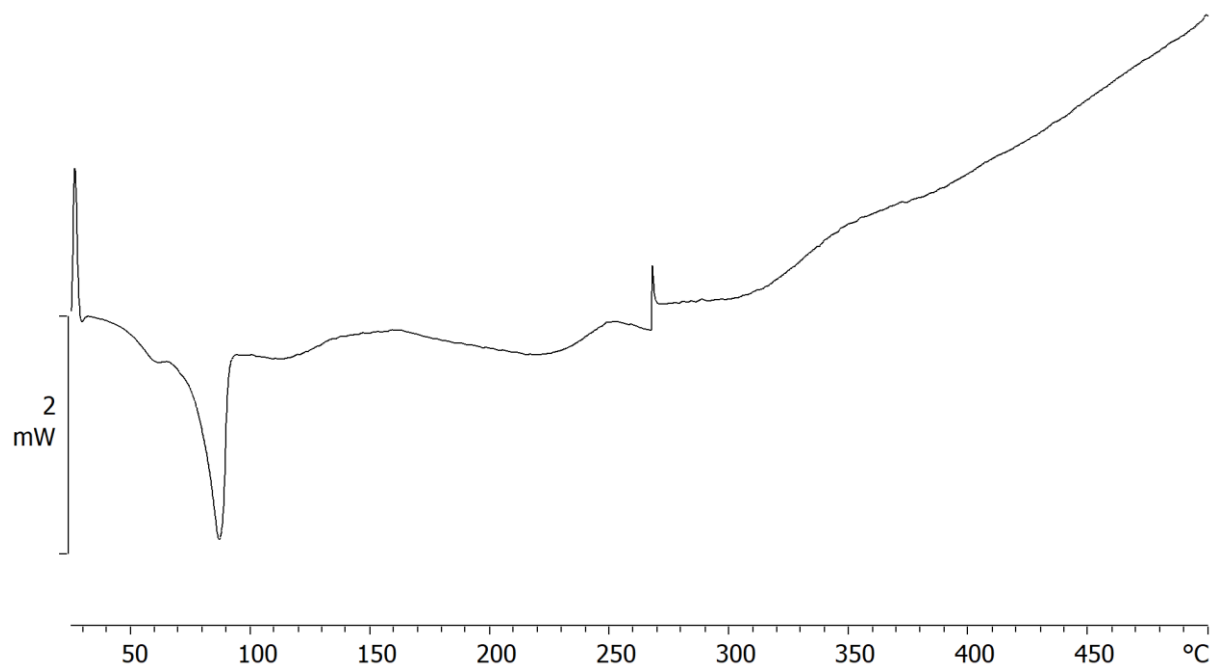




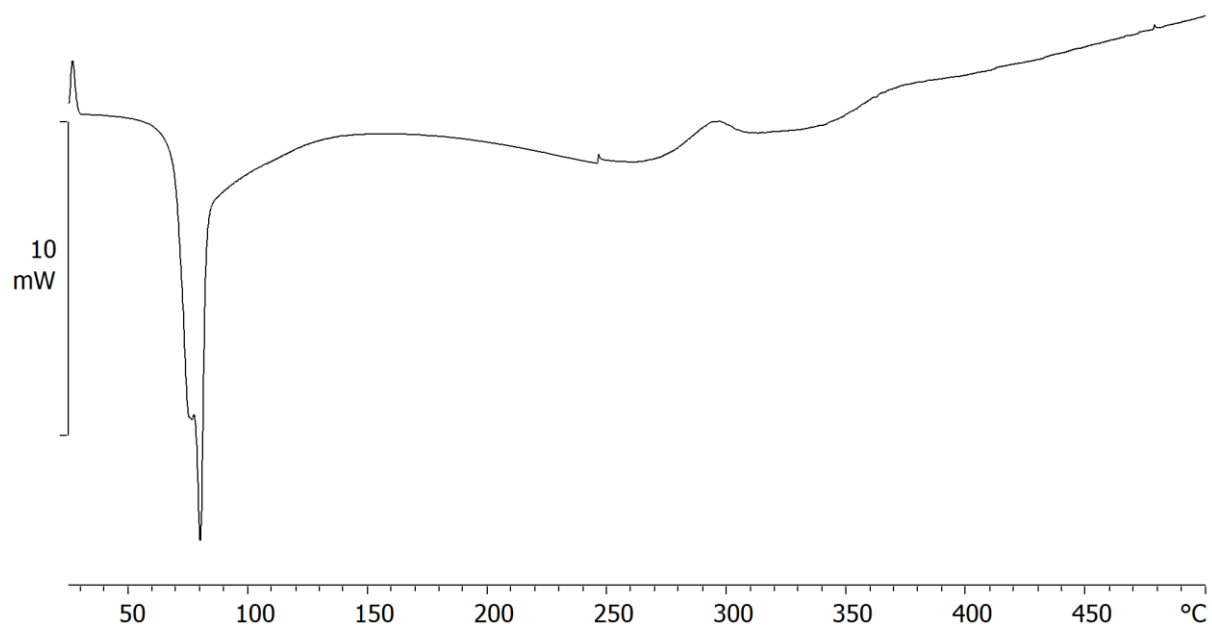
**Slika D21.** DSC krivulja produkta **6** dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom etanola u omjeru 1:1



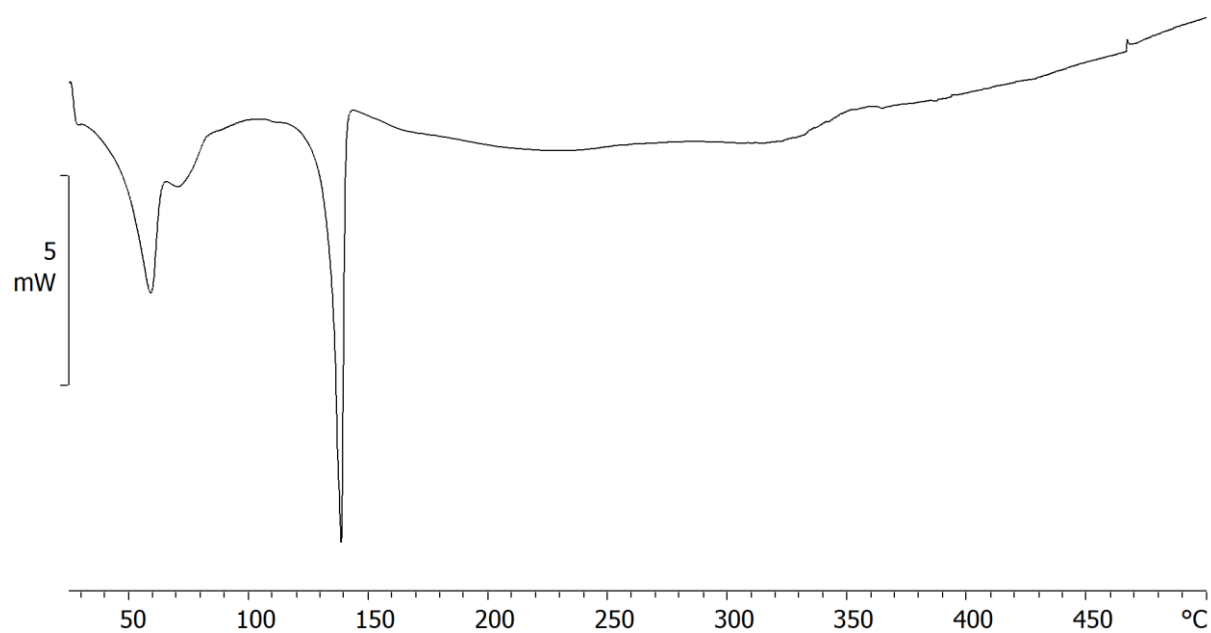
**Slika D22.** DSC krivulja spoja **3** dobivenog suhim mljevenjem u omjeru 1:1



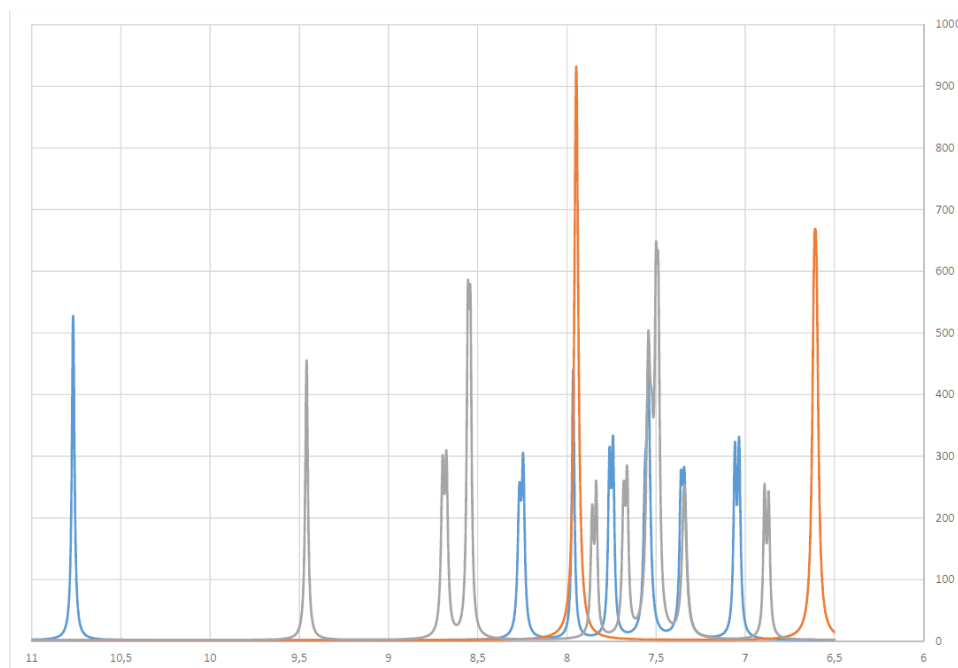
**Slika D23.** DSC krivulja spoja **3** dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom etanola u omjeru 2:1



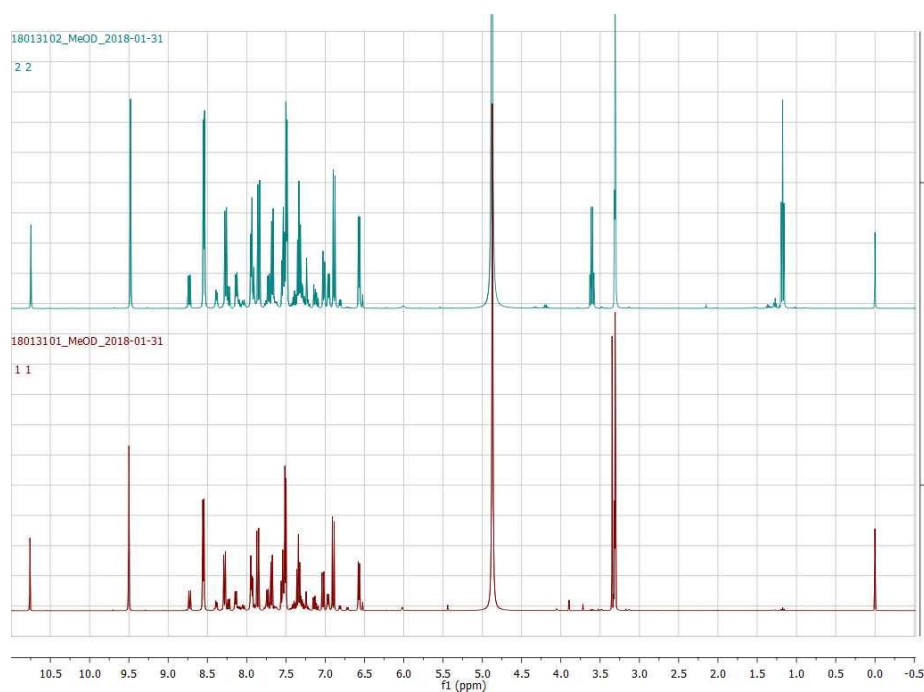
**Slika D24.** DSC krivulja produkta **7** dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom toluena u omjeru 2:1



**Slika D25.** DSC krivulja spoja **3** dobivenog mljevenjem potpomognuto kapljevinom toluena u omjeru 1:1



**Slika D26.** Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra produkta mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 bez dodatka tekućine. Signali pripisani 2-hidroksi-1-naftaldehidu obojani su plavom bojom, 4-aminopiridina narančastom bojom te signali koji pripadaju iminu obojani su sivom bojom



**Slika D27.**  $^1\text{H}$  NMR spektri produkata mljevenja reaktanata u množinskom omjeru 1:1 uz dodatak male količine metanola (zeleno) i etanola (crveno)

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Martina Ivković

Datum rođenja: 08. prosinca 1988.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

1995.–2003. Osnovna škola Šimuna Kozičića-Benje, Zadar

2003.–2007. Gimnazija Vladimira Nazora, Zadar

2007.–2013. Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu, Zagreb