

**Stipe Lukin**

**Istraživanje mehanokemijske sinteze kokristala *in situ*  
Ramanovom spektroskopijom**

**Diplomski rad**

Zagreb, 2016.

**Stipe Lukin**

**Istraživanje mehanokemijske sinteze kokristala *in situ*  
Ramanovom spektroskopijom**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog stupnja  
*magistra kemije*

Zagreb, 2016.

*Ovaj rad je izrađen u Laboratoriju za zelenu sintezu pri Zavodu za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Ivana Halasza. Nastavnik: doc. dr. sc. Josip Požar, Zavod za fizikalnu kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu.*

*Iako ti mlaci, nažalost, ne shvaćaju da je u većini slučajeva žrtvovanje života možda i najlakša od svih žrtava i da, primjerice, žrtvovati pet – šest godina svoje vatrene mladosti za mukotrpno, tegobno učenje, za znanost, makar samo da udesetorostruči svoje snage radi služenja toj istini i tom istom pothvatu, koji je zavolio i koji je nakanio izvršiti – takva žrtva ponajčešće gotovo sasvim premašuje snagu mnogih od njih.*

F. M. Dostojevski, Braća Karamazovi

*Najviše hvala mojim roditeljima, Lidiji i Šimi, na nevjerojatnom skupu gena kojeg su mi podarili. Hvala im za sve žrtve koje su u životu podnijeli kako mi ne bi ništa nedostajalo i na podršci koju mi pružaju kroz život. Nadam se da ću njihov rad i trud uspjeti opravdati u nadolazećim desetljećima. Ovaj rad posvećen je njima.*

*Posebno hvala Lovri, Lari, Sandri i Danijeli što su dio mog života i za sve što su za mene u životu napravili. Njihova podrška ulijeva sigurnost i radost. Nema veće sreće od velike obitelji.*

*Hvala Peri i Žiću na svim nezaboravnim godinama prijateljstva. Hvala Špaci na dalmatinskom duhu, Stoli na disciplini, Dr. Leonardu na klipovima, Barbari, Mrkiju i Dubi na ženskoj perspektivi, Sermeku na trijeznim večerima, Valentini, Sladi, Dajani, Mateju, Frigici i svim ostalim likovima iz Knjige na svim radosnim, zabavnim i nezaboravnim poglavljima i trenucima od kojih se nekih i ne sjećam. Mnoga neispisana još nas očekuju.*

*Hvala i svim onim dragim osobama koje su bile dio mog života i promijenile me zauvijek, nadam se da će pronaći sreću i radost u svojim životima.*

*Hvala svim dobrim profesorima, asistentima i djelatnicima Kemijskog odsjeka PMF-a koji su uspješno i inspirativno prenijeli svoje znanje i iskustvo te studiranje učinili privilegijom. Također hvala i svim onim lošima jer su mi pokazali koliko se moraju cijeniti ovi prvi.*

*Hvala doc. dr. sc. Josipu Požaru što je bio nastavnik ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se prof. dr. sc. Matku Milinu jer je primjer ljudskih vrijednosti, prava inspiracija i jedan od najboljih profesora od kojih sam imao priliku učiti u životu.*

*Posebno hvala cijelom Laboratoriju za zelenu sintezu Instituta Ruđer Bošković što su mi omogućili rad, iskustvo i razvoj, kako znanstveni tako i onaj ljudski. Hvala Kruni, Marini, Mandi, Martini, Tomislavu i Ivanu poimenice.*

*Zahvaljujem se i svim ostalim djelatnicima Instituta Ruđer Bošković od kojim sam imao prilike učiti.*

*Na kraju, neizmjereno hvala mom mentoru dr. sc. Ivanu Halaszu na prilici, dosadašnjem vodstvu i vremenu kojeg je izdvojio za mene. Motivacija je i inspiracija za rad, a znanje i iskustvo koje mi je prenio neprocjenjivi su.*

# Sadržaj

Sažetak .....	II
Abstract .....	III
Popis kratica .....	IV
1. Uvod.....	1
2. Literaturni pregled .....	3
2.1. Mehanokemijska sinteza.....	3
2.2. <i>In situ</i> mehanokemija.....	5
2.3. Kokristali .....	7
2.4. Ramanova spektroskopija.....	9
2.5. Difrakcija rendgenskog zračenja .....	9
3. Eksperimentalni dio .....	12
3.1 Materijali .....	12
3.2. Priprava kokristala.....	12
3.3. Instrumentne metode .....	12
3.3.1. <i>In situ</i> Ramanova spektroskopija .....	12
3.3.2. Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku .....	13
3.4. Rješavanje kristalne strukture iz podataka difrakcije na prahu .....	13
4. Rezultati i rasprava .....	15
4.1. Kokristal salicilne kiseline i nikotinamida .....	15
4.2. Kokristal antranilne kiseline i nikotinamida.....	22
4.3. Kokristali benzojeve kiseline i nikotinamida .....	28
4.3.1. Polimorfija kokristala.....	28
4.3.2. <i>In situ</i> Ramanova spektroskopija .....	32
5. Zaključak.....	38
6. Literaturna vrela.....	39
7. Prilozi.....	V
8. Životopis .....	VIII

## Sažetak

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Kemijski odsjek

Diplomski rad

### Istraživanje mehanokemijske sinteze kokristala *in situ* Ramanovom spektroskopijom

*Stipe Lukin*

Laboratorij za zelenu sintezu, Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Hrvatska  
Zavod za fizikalnu kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu  
Horvatovac 102A, 10000 Zagreb, Hrvatska

U ovom radu mehanokemijskom sintezom u suhim uvjetima i tekućinom potpomognutim mljevenjem dobiveni su kokristali nikotinamida s benzojevom, antranilnom ili salicilnom kiselinom. Kokristali s antranilnom i benzojevom kiselinom dosad nisu bili poznati u literaturi i okarakterizirani su uz pomoć difrakcije rendgenskih zraka na praškastim uzorcima i uz pomoć Ramanove spektroskopije. Kristalne strukture dosad nepoznatih kokristala određene su iz difrakcijskih podataka. *In situ* Ramanovom spektroskopijom praćene su sve reakcije, a istražio se i utjecaj dodatka male količine primarnih alkohola na brzinu i tijek reakcije.

(52 stranice, 32 slike, 5 tablica, 55 literaturnih navoda, jezik izvornika: Hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska.

Ključne riječi: kokristali, *in situ* Ramanova spektroskopija, suho mljevenje, nikotinamid, benzojeva kiselina, antranilna kiselina, salicilna kiselina

Mentor: dr. sc. Ivan Halasz  
Nastavnik: doc. dr. sc. Josip Požar  
Ocjenjivači: doc. dr. sc. Josip Požar  
doc. dr. sc. Ivica Đilović  
doc. dr. sc. Marko Močibob  
Zamjena: izv. prof. dr. sc. Branimir Bertoša  
Rad je prihvaćen: 1. srpnja 2016.

## Abstract

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Chemistry

Diploma thesis

### **Mechanochemical cocrystal formation studied by *in situ* Raman spectroscopy**

*Stipe Lukin*

Laboratory for Green Synthesis, Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Hrvatska  
Division of Physical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac  
102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

In this thesis neat grinding and liquid-assisted grinding procedures for mechanochemical synthesis of cocrystals of nicotinamide with benzoic, anthranillic or salicylic acid were investigated. Obtained cocrystals of nicotinamide with benzoic or anthranillic acid were not previously known in the literature and were characterized using powder X-ray diffraction and Raman spectroscopy. Crystal structures were solved using powder X-ray diffraction data. *In situ* Raman spectroscopy was used to gain insights into the course of the reaction including the influence of small quantities of added alcohols.

(52 pages, 32 figures, 5 tables, 55 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia

Key words: cocrystal, *in situ* Raman spectroscopy, neat grinding, nicotinamide, benzoic acid, anthranilic acid, salicylic acid

Mentor: Dr. Ivan Halasz  
Instructor: Dr. Josip Požar, Assist. Prof.  
Reviewers: Dr. Josip Požar, Assist. Prof.  
Dr. Ivica Đilović, Assist. Prof.  
Dr. Marko Močibob, Assist. Prof.  
Replacement: Dr. Branimir Bertoša, Assoc. Prof.  
Thesis accepted: 1<sup>st</sup> July 2016

## Popis kratica

CSD – Cambridge Structural Database

LAG – tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *liquid-assisted grinding*)

ILAG – ionima i tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *ion- and liquid-assisted grinding*)

PMMA – polimetilmetakrilat

PXRD – difrakcija na praškastom uzorku (eng. *powder X-ray diffraction*)

DNA – Deoksiribonukleinska kiselina (eng. *deoxyribonucleic acid*)

$\nu(\text{XY})$  – istežanje veze X–Y

$\delta(\text{XY})$  – istežanje veze X–Y u ravnini

Z – brojnost formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji



*Our doubts are traitors  
And make us lose the good we oft might win  
By fearing to attempt.*

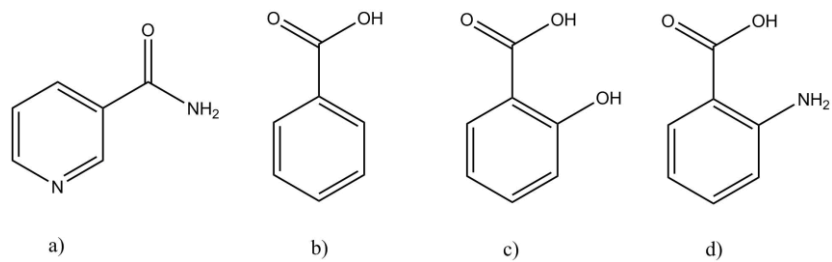
W. Shakespeare, Measure for Measure

## 1. Uvod

Potreba za ekološki prihvatljivijim metodama pripreme materijala i smanjenjem otpadnih organskih otapala oživjela je ideju mehanokemije u posljednja dva desetljeća. Mehanosinteza, poticanje kemijskih reakcija primjenom mehaničke energije, zahtjeva jako malo ili nimalo otapala naspram klasične otopinske sinteze i pokazala se vrlo uspješna kod pripreme novih materijala poput kokristala, supramolekularnih i organskih „mekih“ materijala i metalo-organskih mreža.<sup>1</sup> Razvojem novih metoda koje omogućuju *in situ* praćenje bez potrebe za zaustavljanjem kemijske reakcije dobivaju se uvidi u molekularne mehanizme koji se odvijaju tijekom reakcije. Metode su razvijene za sinkrotronsko zračenje, Ramanovu spektroskopiju i praćenje temperature reakcijske smjese.<sup>2-6</sup>

Ne postoji jednoznačna definicija kokristala, no može se reći da su kokristali višekomponentne molekulske krutine koje nastaju iz dviju ili više različitih kemijskih vrsta od kojih svaka posjeduje stabilnu čvrstu formu pri standardnom tlaku i sobnoj temperaturi.<sup>7</sup> Ova definicija isključila bi solvate i hidrate, koje neki autori uključuju, ali ne i solvate i hidrate kokristala.<sup>1</sup> U farmaceutskoj industriji kokristali pokazuju veliki potencijal za razvoj i poboljšanje fizikalno-kemijskih svojstava lijekova,<sup>8</sup> a pokazali su se i kao dobri modelni sustavi u proučavanju reakcija u čvrstom stanju.

Cilj ovog rada bio je mehanokemijski pripremiti kokristale nikotinamida s benzojevom kiselinom, antranilnom kiselinom i salicilnom kiselinom koje su prikazane na slici 1. Tijek reakcije pratio se *in situ* Ramanovom spektroskopijom. Pretragom baze podataka Cambridge Structural Database (CSD) za kokristale nikotinamida i navedenih kiselina pronađeno je da postoji samo jedna poznata kristalna struktura i to kokristala nikotinamida i salicilne kiseline (CSD oznaka: SODDOF). Kristalne strukture ostalih kokristala određene su iz podataka difrakcije rendgenskih zraka na praškastim uzorcima. Ispitao se i utjecaj dodatka male količine primarnih alkohola na kinetiku reakcije mljevenja.



Slika 1. Strukture početnih spojeva. a) nikotinamid, b) benzojeva kiselina, c) salicilna kiselina i d) antranilna kiselina

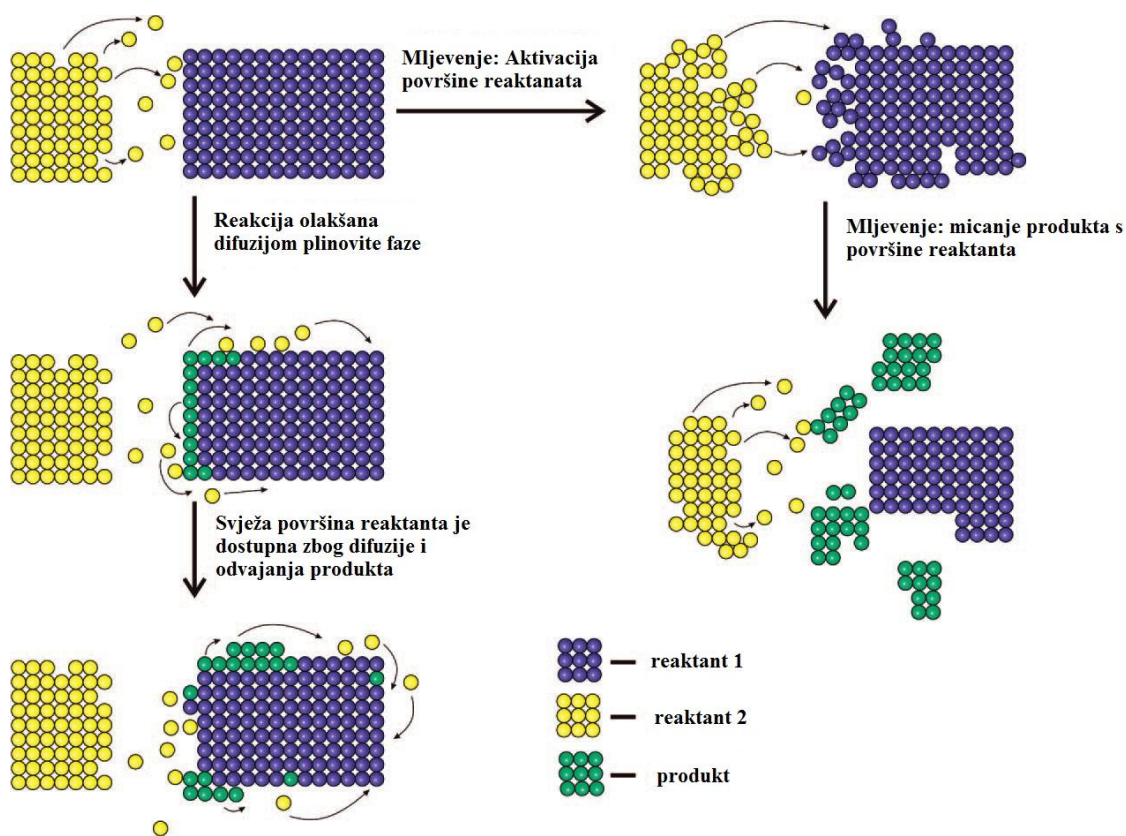
## 2. Literaturni pregled

### 2.1. Mehanokemijska sinteza

Posljednih godina mehanokemija postaje alternativni pristup sintezi raznih supramolekularnih, organskih, anorganskih i koordinacijskih spojeva.<sup>1</sup> Povijesno, mehanokemija je jedan od prvih razvijenih načina obrade materijala dok su prva sustavna istraživanja mehanokemije započela krajem 19. stoljeća.<sup>9</sup> Najranija dokumentirana mehanokemijska reakcija najvjerojatnije je mljevenje minerala cinabarita s octenom kiselinom u bakrenom tarioniku čime se dobiva elementarna živa.<sup>9</sup> Danas je opće prihvaćena definicija mehanokemije ona koju je postavio Heinicke: „Mehanokemija je grana kemije koja proučava kemijske i fizikalno-kemijske transformacije supstancija u svim agregacijskim stanjima nastale pod utjecajem mehaničke energije.“<sup>10</sup> Mehanokemijske reakcije odvijaju se primjenom mehaničke sile na reakcijsku smjesu u tarioniku ili češće, u vibracijskim ili planetarnim mlinovima koji omogućavaju bolju kontrolu uvjeta mljevenja i bolju reproducibilnost sintetskih postupaka.

Reakcije u mlinovima odvijaju se u čeličnim, teflonskim ili prozirnim polimetilmetakrilatnim (PMMA) posudicama u koje se stavlja jedna do nekoliko čeličnih kuglica različitih promjera. Posudica oscilira (u slučaju vibracijskog mlina) frekvencijama od 25–30 Hz čime dolazi do miješanja reaktanata. Osim miješanja, dolazi i do struganja reaktanata o površinu posudice, a s obzirom na veliku brzinu kuglica, udarci o stijenke dovode do raspršenja energije i postupnog zagrijavanja posudice. Na sudarima kuglica, uslijed kojih dolazi do mikrolokalnog zagrijavanja na vrlo visoke temperature koje prema nekim autorima iznose i do 1000 K na površini od svega  $1 \mu\text{m}^2$  u vremenima od  $10^{-3} - 10^{-4}$  sekundi, temelji se teorija vruće točke (eng. *hot-spot theory*) i magma–plazma model objašnjenja mehanizma reakcija.<sup>11</sup> Prva se temelji na trenju između reaktanata koje pri tim uvjetima dovodi do deformacija u strukturi materijala i kemijske reakcije. Drugi model se oslanja na visoke temperature koje nastaju direktnim sudarom kuglica ili kuglice o stijenku pri čemu dolazi do nastajanja plazme i oslobađanja visokoenergetskih slobodnih elektrona. Ovakvi mehanizmi ne predstavljaju dobro objašnjenje za reakcije organskih i koordinacijskih materijala gdje su procesi koji se odvijaju na većim površinama (otprilike  $1 \text{ mm}^2$ ) značajniji. Postoje tri općenita mehanizma: 1) molekularni prijenos na površinama kristala (slika 2)<sup>12</sup> 2) nastajanje tekuće eutektičke međufaze<sup>13</sup> i 3) reakcije koje se odvijaju preko amorfne

međufaze.<sup>14</sup> Prvi se odnosi na materijale koje imaju visoki tlak para poput naftalena, drugi na materijale s niskim talištem ili spojeve čije smjese stvaraju tekuću eutektičku fazu, a treći na materijale koji su u kristalu povezani jakim vodikovim vezama ili nekim drugim interakcijama pa uslijed mljevenja dolazi do usitnjavanja kristalnih čestica i amorfizacije. Osim usitnjavanja čestica koje dovodi do veće specifične površine, mljevenje olakšava miješanje i difuziju reaktanata te stvara deformacije na površinama što ima utjecaj na brzinu reakcije (slika 2). Realan prikaz ukupnog procesa koji se odvija u reakcijskoj smjesi ne može se točno opisati samo jednim molekularnim mehanizmom, već je najvjerojatnije istovremeni doprinos njih nekoliko ovisno o korištenim materijalima i specifičnim uvjetima reakcije.



Slika 2. Shematski prikaz molekularnih događaja prilikom mljevenja.<sup>14</sup>

Osim reaktanata u reakcijsku smjesu može se dodati mala količina tekućine i ovakav pristup naziva se tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *Liquid-Assisted Grinding*, LAG). Ako je jedan od reaktanata hidrat tad i suho mljevenje može predstavljati reakciju u uvjetima LAG jer se tijekom reakcije oslobađaju molekule vode i sudjeluje u reakciji.<sup>6</sup> U reakcijsku smjesu može se dodati i katalitička količina soli te se taj pristup naziva ionima i tekućinski

potpomognuto mljevenje (eng. *Ion- and Liquid-Assisted Grinding*, ILAG). Dodatak različitih soli rezultira drukčijim produktima što omogućava selektivnu i usmjerenu sintezu.<sup>1</sup>

## 2.2. *In situ* mehanokemija

Nedostatak prilikom istraživanja mehanokemijskih reakcija bio je što se zbivaju u čeličnim posudicama u uvjetima bez mogućnosti praćenja kako temperature i tlaka tako i bez mogućnosti snimanja vremenski razlučenih difraktograma praha ili spektroskopskih metoda kvalitativne analize kao npr. Ramanova vibracijska spektroskopija, bez zaustavljanja reakcije i *ex situ* analize.<sup>15</sup> Ovakav pristup ima svoja ograničenja jer se fizikalno–kemijske transformacije mogu nastaviti i nakon što mehanokemijska reakcija prestane<sup>5,16</sup> i na tome se zasnivaju reakcije starenja koje se odvijaju sa ili bez mehanokemijske aktivacije.<sup>17</sup> Pokazano je da atmosfera ima veliki utjecaj na ishod reakcije i njena promjena uslijed *ex situ* analize može rezultirati različitim konačnim produktima.<sup>18</sup>

Korištenjem sinkrotronskog rendgenskog zračenja kratke valne duljine i visoke energije te posebno modificiranih vibracijskih mlinova omogućeno je praćenje difrakcijom na prahu u realnom vremenu.<sup>3,4</sup> Pokazalo se da u reakciji cinkovog oksida (ZnO) i 2–etilimidazola (HEtIm) u ILAG uvjetima dolazi prvo do nastajanja Zn(EtIm)<sub>2</sub> mreže koja ima zeolitnu topologiju male gustoće, RHO iz koje se prelazi u topologiju ANA veće gustoće te na kraju nastaje gusto pakirana mreža topologije qtz. Količina dodane tekućine utjecala je na vrijeme nastanja međufaza i prvi puta je pokazana njezina direktna uloga u mehanizmu reakcije od one da samo „podmazuje“ reakcijsku smjesu.

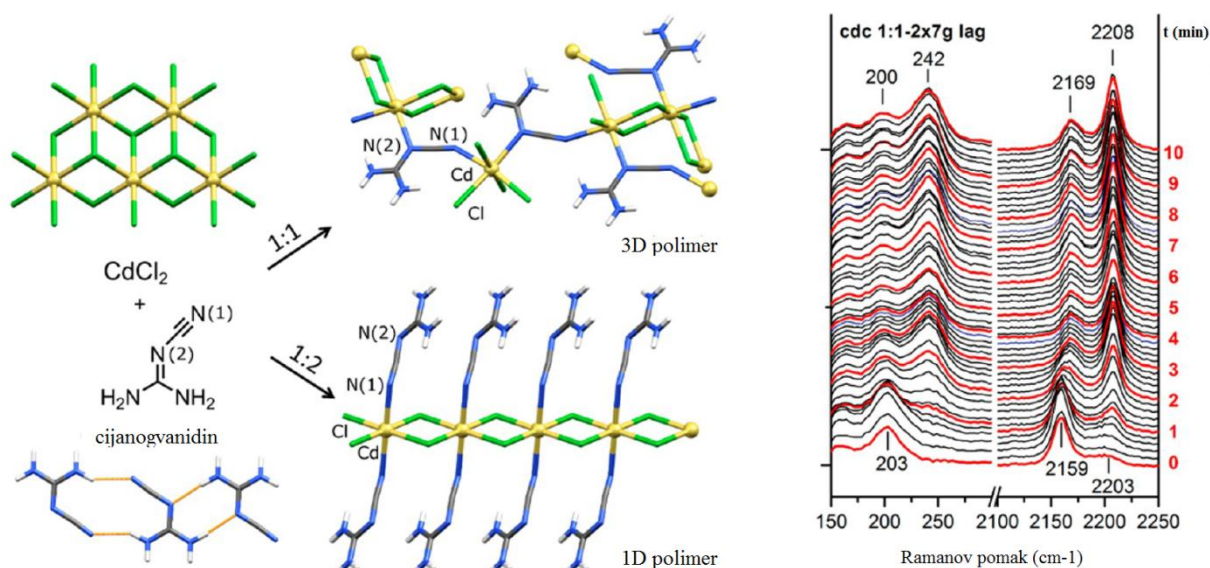
Dodatkom praškastog silicija omogućila se kvantifikacija amorfne faze u reakcijskoj posudici koja može doseći i do 35 % masenog udjela što je puno više nego oko 12 % koje se dobivalo *ex situ* analizom što ukazuje na važnost *in situ* analize i moguće promjene koje se događaju u vremenu između zaustavljanja reakcije i analize.<sup>19</sup>

Nedostaci *in situ* PXRD metode su potreba za sinkrotronskim zračenjem i činjenica da difrakcija na prahu daje informacije samo o kristalnoj fazi u reakcijskoj smjesi, što je ne čini prikladnom za istraživanje amorfne i tekuće faze. Razvoj malih prijenosnih spektrometara i lasera doveo je do razvoja *in situ* Ramanove spektroskopije u kojoj se koriste prozirne PMMA posudice.<sup>5,20</sup> Ramanova spektroskopija može dati uvid u neposrednu molekulsku okolinu neovisno o kristaliničnosti materijala čime se ove dvije metode nadopunjuju. Kao modelni sustav mehanokemijske reakcije u čvrstom stanju proučavano je nastajanje koordinacijskog

spoja kadmijeva klorida ( $\text{CdCl}_2$ ) s cijanogvanidinom (cnge) i kokristala nikotinamida (nik) i oktanske (suberinske) dikiseline (sub).

U prvom slučaju *ex situ* analizom uočeno je da nastajanju 1D polimera  $\text{Cd}(\text{cnge})_2\text{Cl}_2$  koji ima stehiometrijski omjer 1:2 prethodi nastajanje kinetičkog međuproducta 3D polimera  $\text{Cd}(\text{cnge})\text{Cl}_2$ .<sup>21</sup> *In situ* pokus pokazao je direktno nastajanje 1D polimera  $\text{Cd}(\text{cnge})_2\text{Cl}_2$ ,<sup>(5)</sup> čime je dana još jedna potvrda o razlici *in situ* i *ex situ* pokusa. (slika 3.) Proučavan je i utjecaj dodatka tekućine na stvaranje polimera i brzinu reakcije. Dodatkom metanola došlo je do značajnog ubrzanja reakcije, ali nije uočen pomak vrpce koje odgovaraju  $\text{C}=\text{O}$  i  $\text{C}-\text{H}$  istežanju pri  $1034\text{ cm}^{-1}$  i  $2841\text{ cm}^{-1}$  čime se zaključuje da metanol ne sudjeluje direktno u nastajanju produkta.

U slučaju kokristala, ovisno o početnom sastavu reaktanata, dva su produkta moguća 1:1 (na)·(sub) i 2:1 (na)<sub>2</sub>·(sub). Iz *in situ* PXRD pokusa pronađeno je da iz 1:1 smjese reaktanata nastaje (na)·(sub) produkt, a iz 2:1 smjese, (na)<sub>2</sub>·(sub) čijem nastanku prethodi stvaranje (na)·(sub) međuproducta.<sup>2</sup> S obzirom na sličan uzorak vodikovih veza u krutinama, Ramanovi spektri dva kokristala su jako slični i njihova analiza je izazovna. *In situ* Ramanova spektroskopija je potvrdila nastajanje (na)·(sub) kokristala iz 1:1 smjese reaktanata i nastanak (na)<sub>2</sub>·(sub) kokristala iz smjese reaktanata 2:1, ali nije bilo moguće jednoznačno potvrditi i nastanak (na)·(sub) kokristala kao međuproducta.



Slika 3. Lijevo na slici je prikaz nastajanja dva stehiometrijski različita polimera, a s desno je dan prikaz vremenski razlučenih Ramanovih spektara u području od  $150 - 300\text{ cm}^{-1}$  i  $2100 - 2250\text{ cm}^{-1}$ .<sup>15</sup>

Nedavno su uspješno kombinirana *in situ* PXRD i Ramanova spektroskopija čime je dobiven jedinstven uvid u reakcijsku smjesu.<sup>22</sup> Praćeno je nastajanje metalo-organske mreže kobaltova(II) fosfonata. Na temelju rezultata vidjelo se kako reakcija napreduje preko slojevitog međuprodukta koji se pojavljuje 1 minutu nakon početka mljevenja iz kojeg nakon približno 3 minute nastaje konačni produkt. Iz *in situ* analize reakcijske smjese Ramanovom spektroskopijom moglo se vidjeti kako između slojeva međuprodukta ulazi kao molekula gost neizreagirana benzenfosfonska kiselina čime je potvrđena komplementarnost ove dvije metode.

### 2.3. Kokristali

Kokristalizacijom se mogu izmijeniti fizikalna i kemijska svojstva.<sup>7</sup> Zato i ne čudi veliki interes farmaceutske industrije za pripravom kokristala već postojećih farmaceutskih aktivnih tvari (eng. *active pharmaceutical ingredient*, API). Farmaceutski kokristali sastoje se uobičajeno od API-ja i pomoćnih molekula – tzv. koformera koji je poželjno molekula s popisa GRAS (eng. *Generally Recognized As Safe*) molekula.<sup>7</sup>

Otopinska sinteza kokristala najčešće se odvija metodom sporog isparavanja otapala. Upravo otapalo nameće ograničenja kod sinteze jer uspješnost jako ovisi o topljivosti kokristala i zasebnih komponenti u odabranom otapalu. To je jedan od razloga zašto je mehanokemijski pristup sintezi svestraniji i privlačniji od otopinskog. Iz topljivosti je relativno lako pretpostaviti hoće li nastati kokristal, ali je jako teško predvidjeti hoće li biti stabilniji od samih komponenti. Razvoj i primjena računalnog modeliranja i kvantno-mehaničkih izračuna za predviđanje stabilnosti kristalnih struktura i polimorfa postaje sve važnija u kemiji čvrstog stanja, a samim time i u mehanokemiji.<sup>23–25</sup>

Fumio Toda je sa suradnicima prvi mehanokemijski pripremio kristalinične materijale, domaćin-gost inkluzijske spojeve,<sup>26</sup> a Keiko Kuroda je sa suradnicima prva pripremila tri-komponentni kokristal bis- $\beta$ -naftola, benzokinona i antracena čija se struktura odredila iz podataka difrakcije na prahu jer se kokristal nije mogao pripremiti klasičnom sintezom iz otopine što je onemogućilo dobivanje dovoljno kvalitetnih kristala za difrakciju na jediničnom kristalu.<sup>27</sup> Prvi primjer kokristala koji je uključivao biološki aktivne tvari napravila je Margaret Etter. Njezin pokušaj sparivanja DNA baza u čvrstom stanju rezultirao je Hoogsteenovim sparivanjem 9–metiladenina i 1–metiltimina.<sup>28</sup> Etter je pokazala i kako mljevenjem dolazi do prijelaza između termički stabilnijeg polimorfa III antranilne kiseline u

polimorf I.<sup>29</sup> Mino Caira i suradnici pripravili su kokristale sulfadimizina s benzojevom, antranilnom (ant), salicilnom (sal) i acetilsalicilnom kiselinom i pokazali da su isti kao i kokristali pripremljeni iz otopine. Također, pokazali su relativnu stabilnost kokristala (sulfodinamin)·(ant) tako što su mljeli kokristal (sulfodinamin)·(sal) s antranilnom kiselinom i pratili izmjenu kiseline.<sup>30</sup> Koristeći uvjete LAG Madusanka i suradnici pripravili su 11 kristalnih formi kokristala kafeina i antranilne kiseline (polimorfi, hidrati i solvati) dok je jednaka serija pokusa s teobrominom, molekulom strukturno sličnom kafeinu, rezultirala sa samo jednom kristalnom formom kokristala.<sup>31</sup> Metoda LAG pokazala se superiorniom naspram suhog mljevenja reaktanata, a neki kokristali mogu se pripremiti jedino na taj način. Primjeri su kokristali piroksikama<sup>32</sup> i karbamazepina<sup>33</sup> s karboksilnim kiselinama.

Mljevenje istih komponenti može rezultirati kokristalima različitog stehiometrijskog omjera ovisno o početnim količinama reaktanata.<sup>5,34</sup> Kristalizacija kafeina (caf) i octene kiseline (AcOH) daje kokristal (caf)·(AcOH)<sub>2</sub>, isti produkt koji se dobije i mehanokemijskim mljevenjem u omjerima 1:2, no kad se reaktanti melju u omjerima 1:1 nastaje kokristal (caf)·(AcOH) koji se ne može pripremiti otopinskom sintezom.

Metastabilni polimorf paracetamola se u usporedbi s termodinamički stabilnijim polimorfom lakše komprimira u tablete zbog svoje slojevite strukture. LAG s paracetamolom dao je četiri nova kokristala koji pokazuju slojevit kristalnu strukturu, a time i poboljšana svojstva komprimiranja u tablete.<sup>35</sup>

Ionski kokristali uključuju organsku molekulu i anorgansku sol alkalijskih ili zemnoalkalijskih metala. Stabilnost kokristala ovisi o doprinosima intermolekularnih interakcija koje se razlikuju po svojoj prirodi (elektrostatske interakcije, vodikove veze, disperzije itd.) uključujući i interakcije između molekulskih iona suprotnih naboja ili permanentnih dipola.<sup>7</sup>

Primjer ionskog kokristala je kokristal piracetama (poznati i kao lijek Nootropil<sup>®36</sup>) s litijevim kloridom (LiCl) i litijevim bromidom (LiBr). Piracetam je lijek koji se koristi za liječenje raznih psihosomatskih poremećaja, a soli litija koriste se u liječenju bipolarnog poremećaja<sup>37</sup> čime su u jednom kokristalu kombinirana dva API-ja.<sup>38</sup>

Kokristal nikotinamida s kalcijevim kloridom (CaCl<sub>2</sub>), (nik)·(CaCl<sub>2</sub>)·H<sub>2</sub>O pokazuje bolju termičku stabilnost od samog nikotinamida. Talište nikotinamida je pri 132 °C, a kokristala pri 142 °C pri čemu kokristal prelazi u svoj bezvodni oblik (nik)·(CaCl<sub>2</sub>) koji je stabilan do 240 °C.<sup>39</sup>



## 2.4. Ramanova spektroskopija

Zračenje je oblik prijenosa energije kroz medij. Prilikom pada elektromagnetskog zračenja na neko tijelo dolazi do pojave apsorpcije, refleksije i transmisije. Ako se zanemari refleksija na molekulama, upadni intenzitet dijeli se na dva dijela:  $I_{aps}$  i  $I_{trans}$ . Njihovi omjeri daju nove faktore: apsorptanciju  $\alpha$  i transmitanciju  $\tau$  dane sljedećim izrazima:

$$\alpha = \frac{I_{aps}}{I_0}, \quad \tau = \frac{I_{trans}}{I_0} \quad (1.1)$$

Njihov zbroj nije nikad jednak jedinici zbog pojave raspršenja zračenja. Pri prolazu zračenja čak i kroz idealno čisti medij i kad nema apsorpcije dolazi do gubitaka zbog raspršenja zračenja. Detektor se uobičajeno nalazi okomito na monokromatski izvor zračenja određene valne duljine. Najveći dio raspršenog zračenja odgovarat će upadnoj frekvenciji, ali jedan mali dio bit će otklonjen za diskretne vrijednosti od upadne. Indijski fizičar Chandrasekhara Venkata Raman prvi je opazio i opisao to zračenje za što je 1930. dobio Nobelovu nagradu za fiziku, a njemu u čast naziva se Ramanovo raspršenje.<sup>40</sup>

Proces raspršenja može se zamisliti ako zračenje promatramo kao veliki broj fotona energije  $h\nu$ . Pri elastičnom sudaru s molekulom neće doći do izmjene energije i raspršeni foton imat će istu energiju te to odgovara procesu Rayleighova raspršenja. Kod neelastičnog sudara doći će do izmjene energije i molekula može primiti dio energije fotona i prijeći u stanje više energije. U tom slučaju raspršeni foton imat će za jednaki iznos manju energiju. Obrnuti proces u kojem molekula preda dio energije fotonu također je moguć i tada će raspršeni foton imati veću energiju.<sup>40</sup>

Uvjet da molekula ima Ramanov spektar je da se tijekom molekularne vibracije mijenja polarizabilnost molekule. Višeatomna nelinearna molekula od  $N$  atoma ima  $3N-6$  načina vibriranja. Neke od tih vibracija dovest će do promjene polarizabilnosti, koje je redovito anizotropno svojstvo, i te će vibracije dati signal u Ramanovom spektru.<sup>41</sup>

## 2.5. Difrakcija rendgenskog zračenja

Kristal se sastoji od strukturnih motiva koje tvore atomi, molekule, grupe atoma, molekula ili ioni koji se pravilno periodički ponavljaju u prostoru. Idealni kristal može se zamisliti kao beskonačna translacija zamišljenog paralelopipeda koji sadrži strukturne motive.

Takav paralelopiped se naziva jedinična ćelija.<sup>41</sup> Bridovi jedinične ćelije čine kristalografsku bazu, odnosno vektore baze u trodimenzionalnom prostoru. Direktna rešetka je skup točaka definiranih vektorom  $\mathbf{r}$  kao:

$$\mathbf{r} = n_1 \mathbf{a}_1 + n_2 \mathbf{a}_2 + n_3 \mathbf{a}_3 \quad (1.2)$$

gdje su  $n_1$ ,  $n_2$  i  $n_3$  cijeli brojevi, a  $\mathbf{a}_1$ ,  $\mathbf{a}_2$  i  $\mathbf{a}_3$  vektori baze. Recipročna rešetka može se definirati uz pomoć tri nova vektora  $\mathbf{b}_1$ ,  $\mathbf{b}_2$  i  $\mathbf{b}_3$  koji su s vektorima jedinične ćelije povezani na sljedeći način:

$$\mathbf{a}_i \cdot \mathbf{b}_j = \delta_{ij} \quad (1.3)$$

gdje je  $\delta_{ij}$  Kroneckerov delta i iznosi  $\delta = 1$  za  $i = j$  i  $\delta = 0$  za  $i \neq j$ . Recipročna rešetka je skup točaka definiranih vektorom  $\mathbf{H}$  kao:

$$\mathbf{H} = h \mathbf{b}_1 + k \mathbf{b}_2 + l \mathbf{b}_3 \quad (1.4)$$

gdje su  $h$ ,  $k$  i  $l$  cijeli brojevi, a  $\mathbf{b}_1$ ,  $\mathbf{b}_2$  i  $\mathbf{b}_3$  vektori nove baze.<sup>42</sup>

Primjena elementa simetrije na neku konfiguraciju atoma ili molekula rezultira novom konfiguracijom koja se potpuno preklapa s početnom i od nje se fizički ne može razlikovati. Skup svih elemenata simetrije koji pripadaju nekoj konfiguraciji atoma ili molekula tvore točkinu grupu. Postoje 32 kristalografske točkine grupe ili klase koje se mogu podijeliti u 7 kristalnih sustava. Kad se točkinoj grupi pridoda translacijska grupa, vijčane rotacije i klizne ravnine dobije se prostorna grupa kristala. Postoji 230 prostornih grupa.<sup>43</sup>

Wilhelm Röntgen je prvi sustavno proučavao X-zrake. Max von Laue kasnije je predložio da bi prolaskom kroz kristal rendgensko zračenje moglo dati difrakcijski uzorak, a to su odmah potvrdili Walter Friedrich i Paul Knipping. Rendgensko zračenje je elektromagnetsko zračenje valne duljine otprilike  $10^{-10}$  m koje nastaje najčešće bombardiranjem metala visoko energetskim elektronima. Prolaskom kroz metal elektroni usporavaju i pritom emitiraju zračenje koje se vidi kao kontinuirani spektar elektromagnetskog zračenja. Prolaskom elektrona kroz metal može doći do izbijanja unutrašnjeg elektrona metala i relaksacije elektrona iz viših ljuski u nižu. Ti prijelazi su u spektru vidljivi kao dvije uske karakteristične vrpce,  $K\alpha$  i  $K\beta$  koje odgovaraju  $L \rightarrow K$  i  $M \rightarrow K$  elektronskim prijelazima.  $K\alpha$  komponenta se sastoji od dvije valne duljine,  $K\alpha_1$  i  $K\alpha_2$  koje odgovaraju  $2p_{1/2} \rightarrow 1s_{1/2}$  i  $2p_{3/2} \rightarrow 1s_{1/2}$  elektronskim prijelazima i razlikuju se u intenzitetima. Uporabom odgovarajućeg monokromatora u difrakcijskim pokusima koristi se zračenje u uskom području valnih duljina oko  $K\alpha_{1,2}$  pri čemu valna duljina emitiranog zračenja ovisi o korištenom metalu. Najčešće korišteni metali u laboratorijskim

difraktometrima su bakar i molibden koji daju karakteristično zračenje valne duljine 1,54 Å, odnosno 0,71 Å.<sup>44</sup>

Ako je  $\mathbf{k}_0$  vektor u smjeru upadnog rendgenskog zračenja i ima iznos  $2\pi/\lambda$  gdje je  $\lambda$  valna duljina i ako je  $\mathbf{k}$  vektor u smjeru raspršenog zračenja, onda je vektor raspršenja  $\mathbf{Q}$  definiran kao:

$$\mathbf{Q} = \mathbf{k}_0 - \mathbf{k} \quad (1.5)$$

i kut raspršenja između ta vektora  $\mathbf{k}_0$  i  $\mathbf{k}$  je definiran kao  $2\theta$ . Da bi došlo do Braggovog raspršenja iznos ta dva vektora mora biti jednak  $k_0 = k$  i tada je iznos od  $\mathbf{Q}$ :

$$Q = 4\pi(\sin\theta)/\lambda \quad (1.6.)$$

gdje je  $\theta$  određena Braggovim zakonom koji se može izraziti kao:

$$\mathbf{Q} = 2\pi\mathbf{H} \quad (1.7)$$

gdje je  $\mathbf{H}$  definirano jednadžbom 1.4. Ovo je formulacija poznatog Braggovog zakona u recipročnom prostoru.<sup>42</sup>

Amplituda rendgenske zrake koja se rasprši na kristalu proporcionalna je strukturnoj amplitudi  $F(\mathbf{Q})$  jedinične ćelije koji je definiran kao:

$$F(\mathbf{Q}) = \int \rho(\mathbf{r})\exp(i\mathbf{Q} \cdot \mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (1.8)$$

gdje je  $\rho(\mathbf{r})$  elektronska gustoća. Izražavanjem elektronske gustoće kao superpozicije elektronske gustoće pojedinih atoma i korištenjem jednadžbe 1.7 slijedi:

$$F(\mathbf{Q}) = \sum_{k=1}^n f_k(\mathbf{Q})\exp(2\pi i\mathbf{H} \cdot \mathbf{r}(\mathbf{k})) \quad (1.9)$$

Kvadrat apsolutne vrijednosti  $F(\mathbf{Q})$  naziva se strukturni faktor.<sup>44</sup>

Rezultat difrakcijskog eksperimenta je difraktogram. To je spektar ovisnosti intenziteta raspršenog rendgenskog zračenja o  $2\theta$  kutu. On predstavlja jednodimenzionalnu projekciju trodimenzionalnog recipročnog prostora. Položaji vrpca odgovaraju uočenim Braggovim refleksima definiranim parametrima jedinične ćelije. Intenziteti pojedinih refleksa ovise o sadržaju jedinične ćelije i položajima atoma unutar nje.<sup>44</sup>

### **3. Eksperimentalni dio**

#### **3.1 Materijali**

Za pripravu kokristala korišteni su sljedeći reagensi: nikotinamid (Sigma-Aldrich), benzenkarboksilna kiselina (Kemika), 2-amino-benzenkarboksilna kiselina (Sigma-Aldrich), 2-hidroksibenzenkarboksilna kiselina (Sigma-Aldrich), metanol (Kemika), etanol (Kemika), 1-propanol (Kemika) i 1-butanol (Kemika).

#### **3.2. Priprava kokristala**

Svi kokristali pripravljeni su na sljedeći način: 1 mmol svakog reaktanta stavljen je u prozirnu PMMA posudicu zajedno s dvije čelične kuglice promjera 7 mm i mase 1,27 g. Mljevenje je provedeno u Retsch MM301 mlinu pri frekvenciji od 30 Hz. Vrijeme pokusa je variralo. Kod pokusa LAG, reaktanti su izvagani u jednom kraju posudice, a neposredno prije stavljanja posudice na mlin, u drugi kraj posudice dodan je odgovarajući volumen odabrane tekućine.

#### **3.3. Instrumentne metode**

##### *3.3.1. In situ* Ramanova spektroskopija

*In situ* Ramanovi spektri snimljeni su prijenosnim Ramanovim spektrometrom tvrtke PD-LD s laserskim izvorom LS2 snage 450 mW. Korišten je spektrometar Maya tvrtke Oceanoptics. Valna duljina pobudnog lasera iznosila je približno 785 nm. Spektri su skupljani svakih 5-20 sekundi ovisno o pokusu. Valna duljina lasera kalibrirana je svakog dana prije *in situ* pokusa prema Ramanovoj liniji silicija pri  $520\text{ cm}^{-1}$ . Svi spektri obrađeni su u programu *MATLAB*.<sup>45</sup>

### 3.3.2. Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku

Difraktogrami praha za kvalitativnu analizu snimljeni su uređajem Philips PW3710 koji koristi rendgensko zračenje dobiveno bakrenom anodom pri sobnoj temperaturi. Radni napon iznosio je 40 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 40 mA. Uzorci su pripremljeni u tankom sloju na posebno rezanoj pločici od silicija u geometriji Bragg–Brentano. Difraktogrami su uobičajeno snimani u kutnom području od 4 do 40 stupnjeva u  $2\theta$  uz korak od  $0,02^\circ$  te 0,5 s po koraku.

Difraktogrami praha korišteni za rješavanje kristalne strukture i Rietveldovu analizu snimljeni su u području od 3 – 60 stupnjeva u  $2\theta$  uređajem Philips X'Pert Pro s X'Celerator detektorom koje koristi rendgensko zračenje dobiveno bakrenom anodom pri sobnoj temperaturi. Radni napon iznosio je 45 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 40 mA. Uzorci su pripremljeni na posebno rezanoj tankoj pločici od jediničnog kristala silicija. Difraktogrami su snimani uz korak od  $0,004^\circ$  te 500 s po koraku.

## 3.4. Rješavanje kristalne strukture iz podataka difrakcije na prahu

Sve kristalne strukture riješene su i utočnjene programom *TOPAS*.<sup>46</sup> Prvo je provedeno indeksiranje dobro razlučenih refleksa koje je kao rezultat dalo jediničnu ćeliju. Nakon toga uslijedilo je utočnjavanje parametara jedinične ćelije metodom po Pawleyu.<sup>47</sup> Pritom su utočnjeni i koeficijenti polinoma kojim se opisuje pozadina (eng. *background*) difraktograma te parametri koji doprinose širini i obliku difrakcijskih maksimuma. Dobro slaganje izračunatog i izmjerenog difraktograma potvrdilo je odabranu jediničnu ćeliju. Potom je napravljen model krutog tijela za obje molekule kokristala. Kristalna struktura riješena je metodom simuliranog zagrijavanja u direktnom prostoru gdje su položaji i orijentacija oba kruta tijela mijenjani neovisno jedno o drugom. U simulirano zagrijavanje su uključeni i parametri internih stupnjeva slobode: rotacija amido skupine nikotinamida i rotacije karboksilnih skupina derivata benzojevih kiselina. Time je strukturni model imao 14 stupnjeva slobode: ukupno 6 translacijskih, 6 rotacijskih i dva torzijska kuta. Rješenje kristalne strukture prepoznato je kad su se molekule u strukturi kokristala međusobno orijentirale tako da tvore kemijski smislenu mrežu vodikovih veza, a da se pritom molekule ne približavaju jedna drugoj na udaljenosti manje od odgovarajućih zbrojeva van der Waalsovih

radijusa. Na kraju, provedeno je utočnjavanje kristalne strukture metodom najmanjih kvadrata prema Rietveldu.<sup>48</sup> Kod utočnjavanja strukture, atomske koordinate utočnjavane su uz postavljena ograničenja na vrijednosti duljina veza, kutova i planarnost molekula. Kemijski smisljena kristalna struktura i odlično slaganje izračunatog i eksperimentalnog difraktograma praha potvrdili su točnost predložene kristalne strukture kokristala.

## 4. Rezultati i rasprava

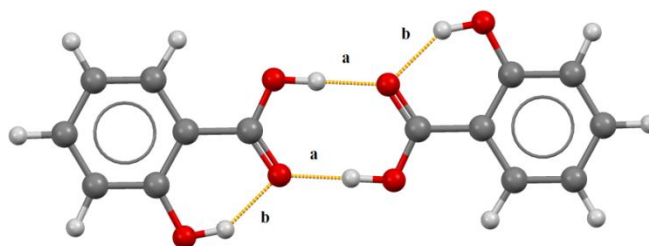
### 4.1. Kokristal salicilne kiseline i nikotinamida

U tablici 1 prikazani su pokusi s nikotinamidom (1 mmol) i salicilnom kiselinom (1 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. U svim pokusima nastao ranije poznati kokristal što se potvrdilo difrakcijom na praškastom uzorku (slika 5). Sinteza u uvjetima LAG provedena je uz dodatak 0,1 mmola tekućine.

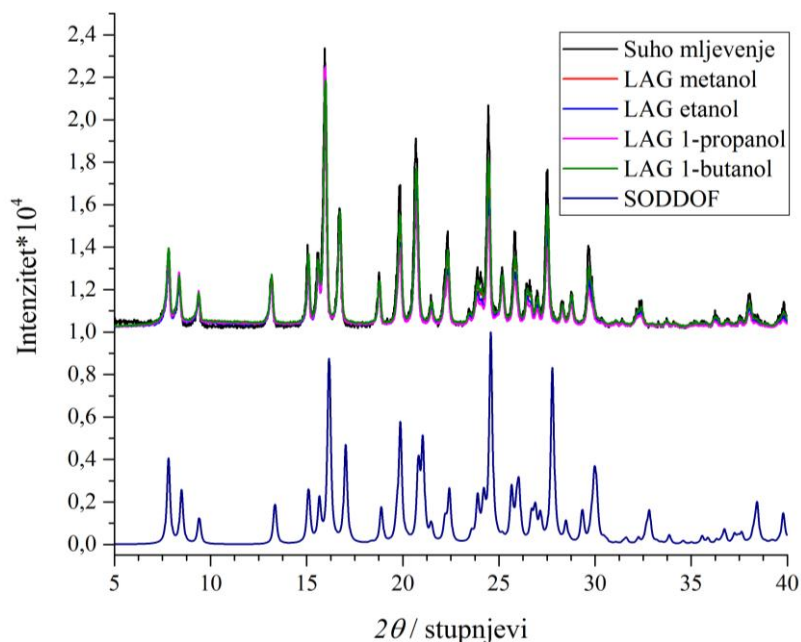
Tablica 1. Svi pokusi provedeni s nikotinamidom (1 mmol) i salicilnom kiselinom (1 mmol). Volumen dodane tekućine odgovara količini od 0,1 mmol. Vrijeme prikazano u tablici odgovara vremenu trajanja reakcije.

Nikotinamid - salicilna kiselina				
	$m(\text{Nik}) / \text{mg}$	$m(\text{Sal}) / \text{mg}$	$V(\text{alkohol}) / \mu\text{L}$	$t / \text{min}$
Suho mljevenje	122	138	–	25
MeOH	122	139	4,1	20
EtOH	122	138	6	20
1-PrOH	122	138	7,5	20
1-ButOH	124	140	9,2	20

Molekule salicilne kiseline u kristalnoj strukturi tvori dimere s dvije inter- i dvije intramolekulske vodikove veze koje stvara s hidroksilnom grupom supstituiranom u orto položaju na benzenskom prstenu (slika 4).



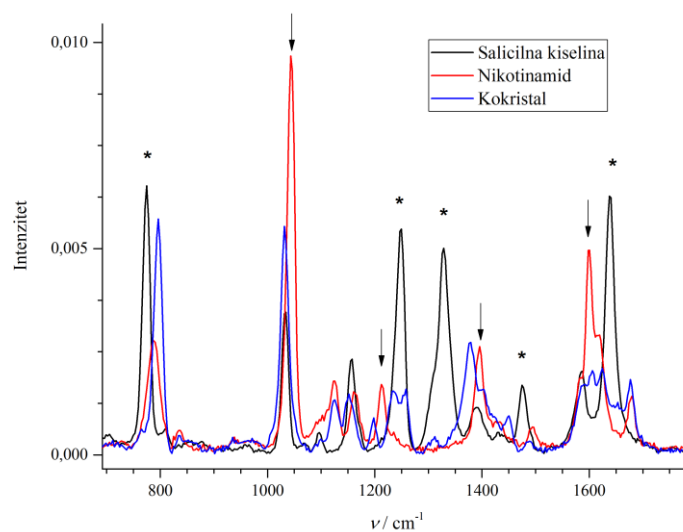
Slika 4. Dimer salicilne kiseline iz jedinične ćelije kristala.



Slika 5. Difraktogrami praha svih reakcija pokazuju difrakcijski uzorak koji odgovara poznatom kokristalu, plavom bojom prikazan je simulirani difraktogram ranije poznatog kokristala.

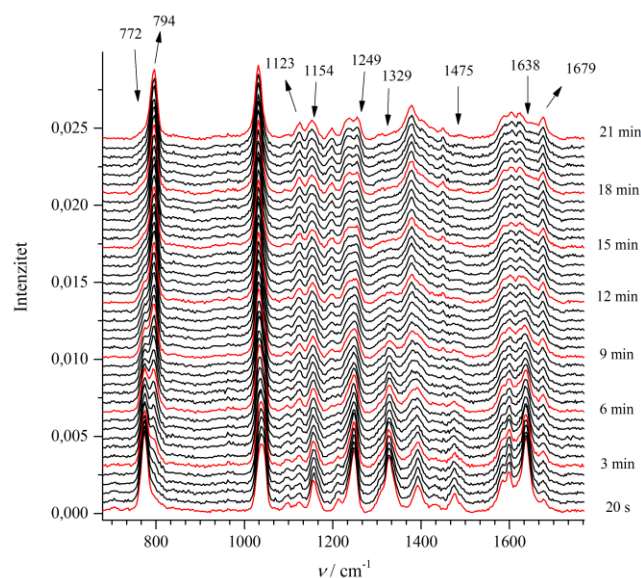
Na slici 6 prikazani su ramanovi spektri reaktanata i kokristala. Na slici su označene vrpce čiji intenziteti nestaju tijekom reakcije, kao i vrpce koje nastaju i odgovaraju kokristalu. Dolazi do nestanka intenziteta vrpce salicilne kiseline pri 1638, 1475, 1329, 1249 i 772  $\text{cm}^{-1}$ . Vrpca pri 1638  $\text{cm}^{-1}$  odgovara vibracijama  $\nu_s(\text{C}=\text{O})$  i  $\nu_s(\text{C}-\text{C})$  istežanja prstena, a vrpca pri 1475  $\text{cm}^{-1}$  vibracijama istežanja obiju hidroksilnih skupina. Pri 1329  $\text{cm}^{-1}$  je vrpca vibracija  $\nu_s(\text{C}-\text{C})$  prstena i  $\delta_s(\text{O}-\text{H})$  hidroksilne i karboksilne skupine, a na 1249  $\text{cm}^{-1}$  vrpca koja odgovara  $\nu_s(\text{C}-\text{C})$  prstena,  $\delta_s(\text{O}-\text{H})$  karboksilne skupine i  $\delta_s(\text{C}-\text{H})$  prstena. Vrpca pri 772  $\text{cm}^{-1}$  odgovara  $\delta_s(\text{COOH})$  i simetričnom disanju prstena.<sup>49</sup> Vrpce nikotinamida čiji se intenzitet smanjuje u spektru se nalaze pri 1600, 1395, 1212 i 1044  $\text{cm}^{-1}$ . Vrpca pri 1600  $\text{cm}^{-1}$  odgovara  $\delta_s(\text{NH}_2)$  i  $\nu_s(\text{C}-\text{C})$  vibracijama prstena, a pri 1395  $\text{cm}^{-1}$  vibraciji  $\nu(\text{C}-\text{N})$  amida. Vrpca pri 1212  $\text{cm}^{-1}$  odgovara  $\delta_s(\text{C}-\text{H})$  prstena, a pri 1044  $\text{cm}^{-1}$  su vibracije  $\delta_s(\text{NH}_2)$  i  $\nu_s(\text{C}-\text{C})$  prstena.<sup>50</sup>



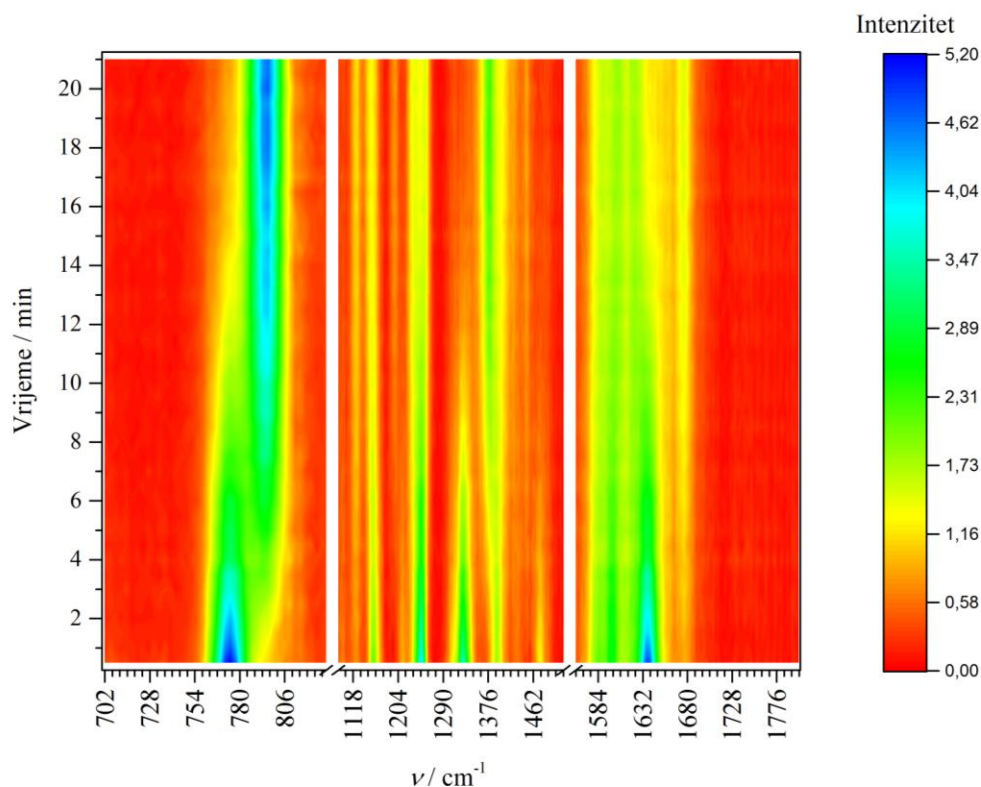


Slika 6. Spektri reaktanata i produkta u području  $700 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ . Zvijezdicom su označene vrpce koje odgovaraju smanjenju intenziteta salicilne kiseline, a strelicom vrpce koje odgovaraju nikotinamidu. Objašnjena su dana u tekstu.

Vremenski razlučeni spektri za reakciju u uvjetima suhog mljevenja dani su na slici 7, dok je 2D vremenski razlučeni spektar dan na slici 8. Vidi se da vrijeme reakcije u uvjetima suhog mljevenja traje otprilike 17 minuta. Za tijek reakcije pogodno je promatrati intenzitete vrpce pri  $1329$  i  $772 \text{ cm}^{-1}$ .

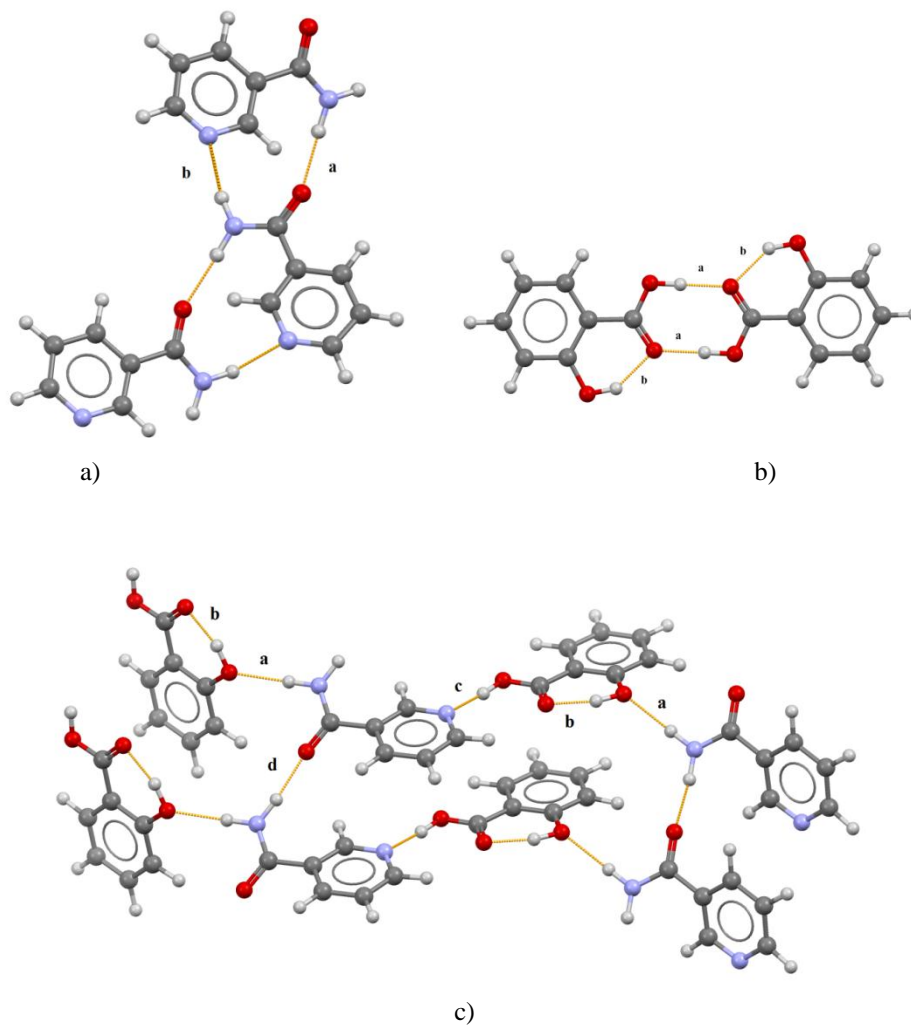


Slika 7. Vremenski razlučeni spektri reakcije u uvjetima suhog mljevenja. Na slici su naznačene vrpce koje doživljavaju promjenu intenziteta kako reakcija napreduje.



Slika 8. 2D prikaz vremenski razlučenih spektara. Intenzitet vrpce pri 1329 i 772  $\text{cm}^{-1}$  smanjuje se kako nastaje kokristal.

Promatramo li samo međumolekulske interakcije razlika između smjese reaktanata i kokristala je u različitim vodikovim vezama. Tijekom reakcije dolazi do pucanja i nastajanja vodikovih veza pa bi analiza grafova vodikovih veza koju je postavila Etter<sup>51</sup>, a proširio Bernstein<sup>52</sup> mogla pružiti pregled različitih vodikovih veza koje tvore reaktanti i produkti, a ujedno i kvalitativno objasniti neke od promjena uočene u spektrima. Različite vodikove veze imat će različite konstante sile i time će utjecati na položaje vrpce u spektrima, kako svojih tako i svih vibracija s kojima su spregnute. Ova gruba aproksimacija ne uzima u obzir potencijal koji se stvara u jediničnoj ćeliji produkta, a koji zbog utjecaja na konstante sile utječe na vibracije svih atoma i koji se razlikuje od potencijala u jediničnoj ćeliji reaktanata zbog toga što su u produktu prisutne sve kemijske vrste reaktanata. Na slici 9 prikazani su strukturni motivi čistih reaktanata i kokristala, a u tablici 2 dana je analiza grafa vodikovih veza za unitarnu razinu.



Slika 9. Prikaz strukturnih motiva nikotinamida, salicilne kiseline i kokristala. Objašnjenje oznaka na slici nalazi se u tekstu i u tablici 2.

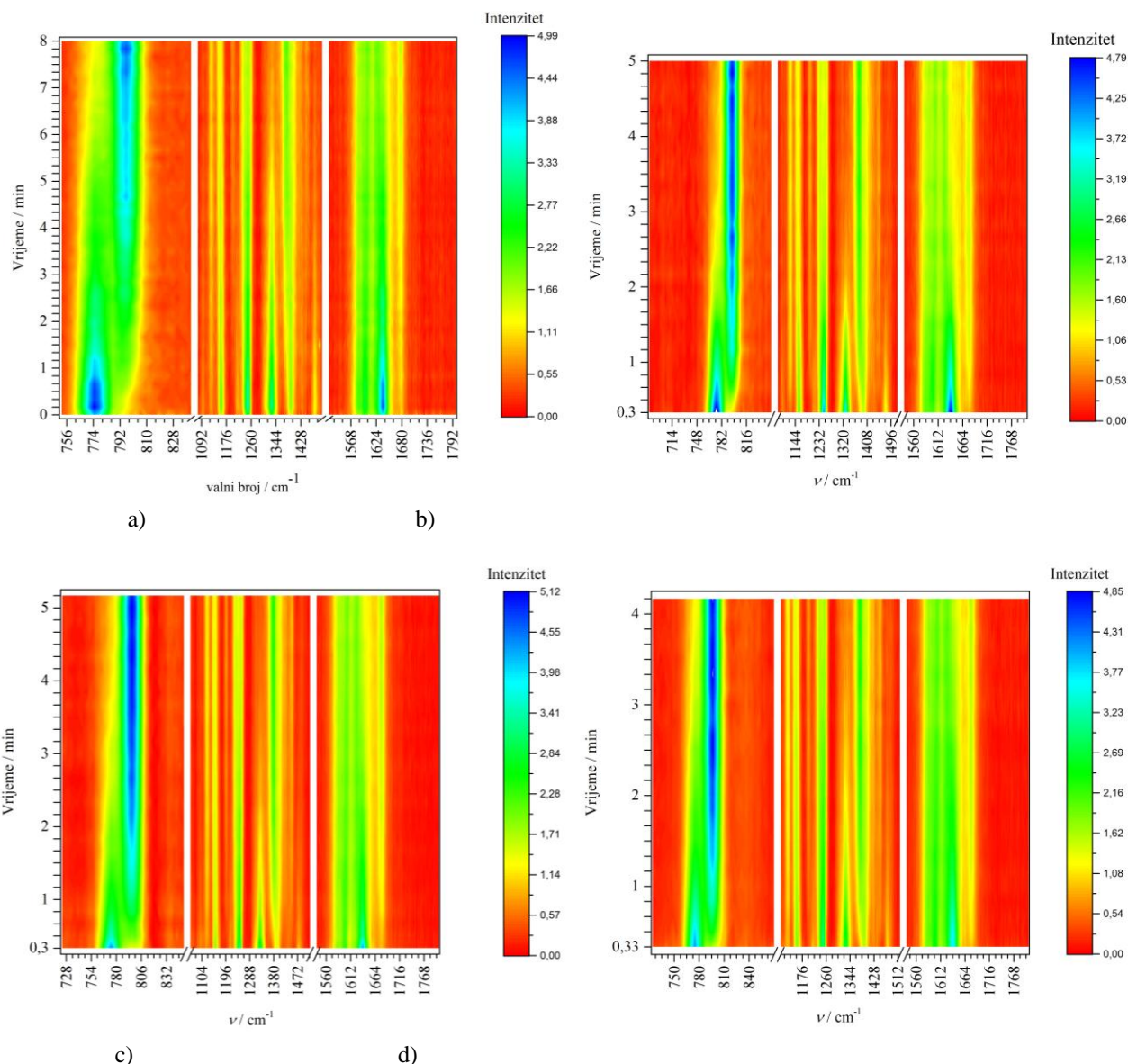
Tablica 2. Analiza grafa vodikovih veza unitarne razine za nikotinamid, salicilnu kiselinu i kokristal. U prvom stupcu dana je oznaka vodikove veze, u drugom njen deskriptor, a u trećem vrsta vodikove veze.

Nikotinamid			Kokristal		
a	$C_1^1(4)$	N–H···O	a	$D_1^1(2)$	N–H···O
b	$C_1^1(6)$	N–H···N	b	$S_1^1(6)$	O–H···O
Salicilna kiselina			c	$D_1^1(2)$	O–H···N
a	$R_2^2(8)$	O–H···O	d	$C_1^1(4)$	N–H···O
b	$S_1^1(6)$	O–H···O			

Iz tablice 2 vidi se da nestaje motiv b kod nikotinamida i motiv a kod salicilne kiseline, a nastaju motivi a i c kod kokristala. Dolazi do pucanja N–H···N vodikova veza kod nikotinamida i na tom mjestu nastaje O–H···N vodikova veza između nikotinamida i salicilne kiseline. Također pucaju i O–H···O vodikove veze kod dimera salicilne kiseline, a nastaje N–H···O vodikova veza između nikotinamida i kiseline. U kokristalu –OH skupina salicilne kiseline koja je supstituirana na prstenu stvara vodikovu vezu s amino skupinom nikotinamida i za očekivati je da će doći do pada intenziteta vrpce koje odgovaraju vibracijama u koje je ta skupina uključena. U spektrima se to vidi kao pad intenziteta vrpce pri 1324 i 1473  $\text{cm}^{-1}$ . Pucanje dimera imaće učinak na vibracije karboksilne skupine salicilne kiseline što se očituje u smanjenju intenziteta vrpce pri 1638 i 1583  $\text{cm}^{-1}$ , a osim toga dolazi i do pomaka vrpce pri 772  $\text{cm}^{-1}$  prema 794  $\text{cm}^{-1}$ .

U uvjetima LAG dolazi do promjene u brzini reakcije, ali s obzirom na malu količinu dodanih alkohola ne uočavaju se njihove vrpce u spektrima i ne dolazi ni do ikakvih specifičnih pomaka ostalih vrpce što bi upućivalo na to da molekule alkohola aktivno sudjeluju u nastanku kokristala. Ranije je poznato da mala količina tekućine može drastično ubrzati nastanak produkta i pretpostavlja se da je razlog tome ubrzanje difuzije između reaktanata kao i olakšano uklanjanje produkta s površine kristala reaktanata.<sup>53</sup> Nastajanje produkta jako će ovisiti i o nukleaciji i rastu novonastajuće faze i moguće je da tekućina ima ulogu u ubrzavanju tih procesa.

Na slici 10 prikazani su 2D vremenski razlučeni spektri za reakcije u uvjetima LAG i vidi se da dodatkom metanola reakcija traje otprilike 7 minuta dok dodatkom ostalih alkohola reakcija je gotova u vremenu od 3 minute, što odgovara ubrzanju reakcije za faktor 2,4 odnosno 5,6 u odnosu na reakciju u uvjetima suhog mljevenja.



Slika 10. 2D vremenski razlučeni spektri u reakcijskim uvjetima LAG uz dodatak a) metanola, b) etanola, c) propanola i d) butanola.

Bitno je naglasiti da s obzirom kako nije izravno uočeno aktivno sudjelovanje alkohola u procesu nastanka produkta, brzine reakcija možda i nisu usporedive zbog razlike u dodanim volumenima alkohola. Upravo iz razloga mogućeg aktivnog sudjelovanja u reakciji odabrane su iste množine tekućina umjesto istih volumena. Međutim, veći volumen alkohola mogao je odigrati bitnu ulogu u već spomenutim procesima pri nastanku produkta i time ubrzati reakciju. Kod reakcija u koje je dodan 1-propanol i 1-butanol vidljivo je da je udio produkta veći u samom početku kod 1-butanola što upućuje na malo bržu reakciju. Za točnu kvantitativnu analizu bilo bi potrebno provesti neku od kemometričkih metoda obrade podataka kao što je npr. faktorska analiza.

## 4.2. Kokristal antranilne kiseline i nikotinamida

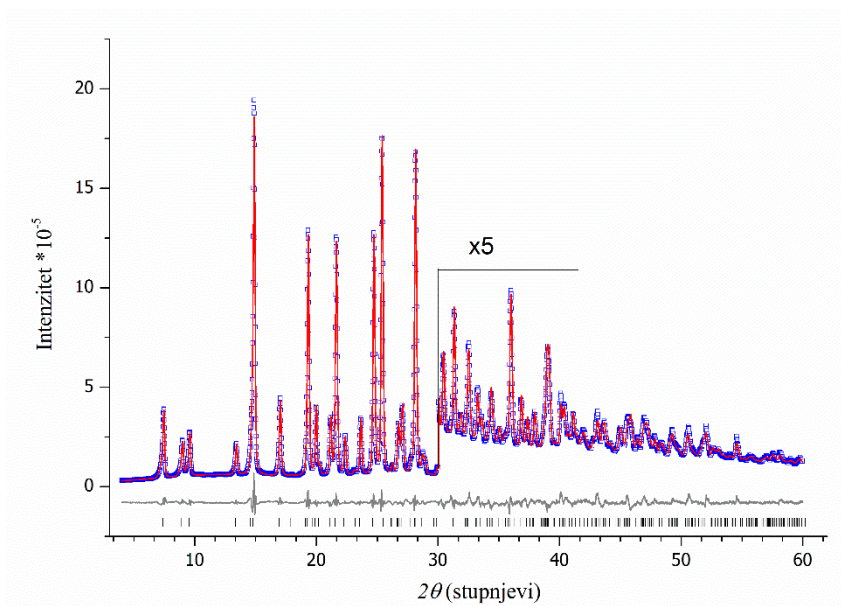
U tablici 3 dan je pregled izvedenih pokusa u kojima je istraživana reakcija antranilne kiseline i nikotinamida. Stehiometrijski omjer reaktanata u svim je pokusima bio 1:1, a kao i prije u reakcijama u uvjetima LAG dodana je množina alkohola od 0,1 mmol. Vrijeme trajanja pokusa iznosilo je između 12 i 10 minuta.

Tablica 3. Svi pokusi provedeni s nikotinamidom (1 mmol) i salicilnom kiselinom (1 mmol). Volumen dodane tekućine odgovara količini od 0,1 mmol. Vrijeme prikazano u tablici odgovara vremenu praćenja reakcije.

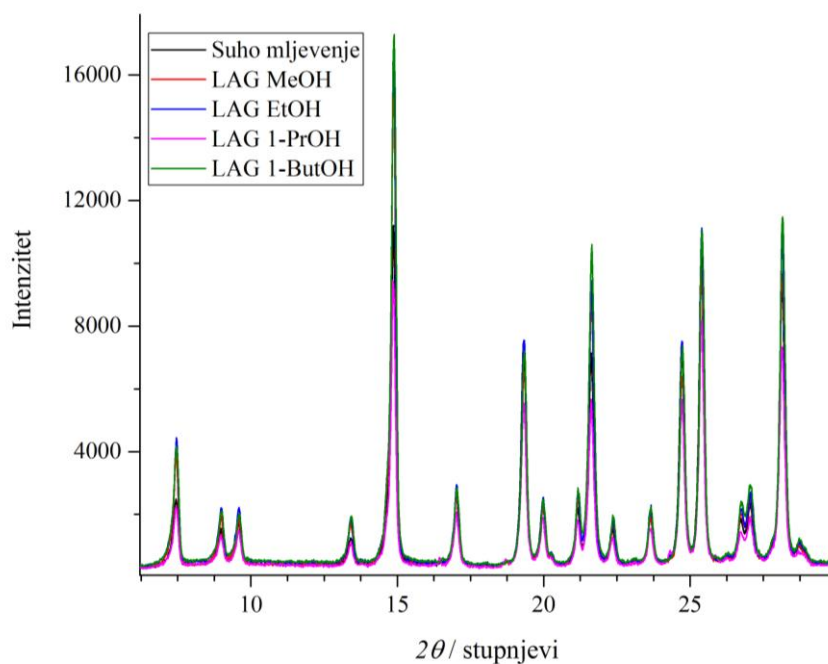
Nikotinamid - Antranilna kiselina				
	<i>m</i> (Nik) / mg	<i>m</i> (Ant) / mg	<i>V</i> (alkohol) / $\mu$ L	<i>t</i> / min
Suho mljevenje	122	137	–	12
MeOH	124	139	4,1	10
EtOH	122	137	6	10
1-PrOH	122	138	7,5	10
1-ButOH	122	137	9,2	10

Difrakcijom na praškastim uzorcima uočeno je nastajanje nove dotad nepoznate faze i iz dobivenih podataka riješila se nepoznata kristalna struktura (slika 11). Kako bi se dobili što kvalitetniji podaci snimanje se ponovilo u području od 3 – 60  $2\theta$  stupnjeva u trajanju od 4 sata. Svi pokusi rezultirali su dobivanjem iste faze što se vidi na slici 12.

Kokristal antranilne kiseline i nikotinamida kristalizira u monoklinskoj  $P2_1/c$  grupi s parametrima jedinične ćelije:  $a = 12,6664(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 4,9924(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 10,4941(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 109,291(1)^\circ$ ,  $V = 626,33 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$  i  $Z' = 1$ . Na slici 13 prikazana je jedinična ćelija duž kristalografske osi  $b$ . U asimetričnoj jedinici nalaze se dvije molekule, jedna antranilne kiseline i jedna nikotinamida.

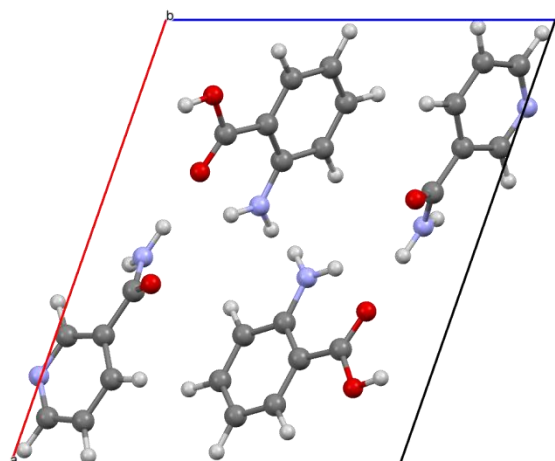


Slika 11. Difraktogram kokristala antranilne kiseline i nikotinamida. Plavo – eksperimentalni podaci, crveno – utočnjeni podaci, sivo – razlika, crne crtice – izračunati refleksi. Dio difraktograma je uvećan radi bolje preglednosti. Podaci o kristalnoj strukturi i utočnjavanju dani su u Tablici 5.



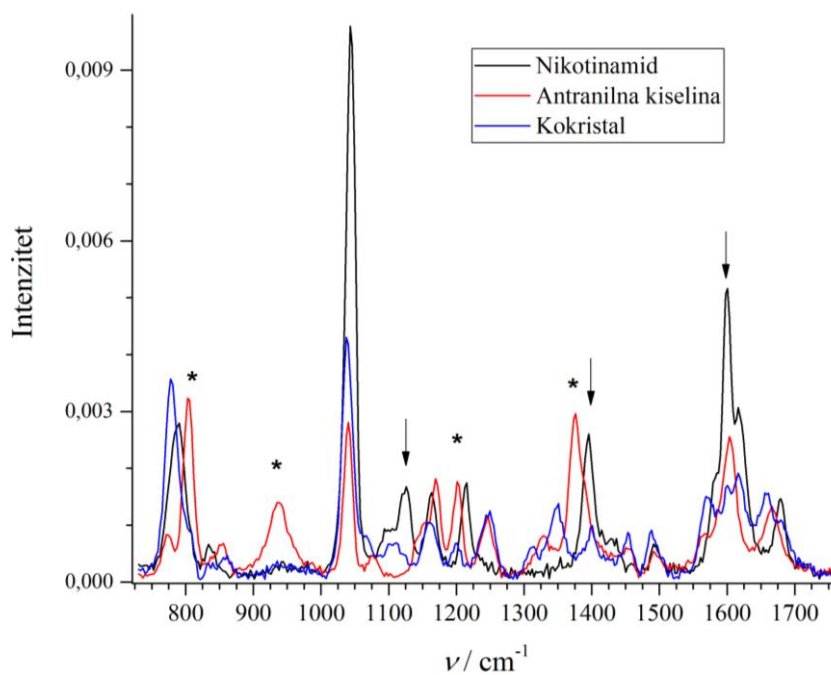
Slika 12. Difraktogrami produkta reakcije antranilne kiseline i nikotinamida u različitim reakcijskim uvjetima. U svim reakcijama nastaje kokristal kao čista faza.





Slika 13. Prikaz jedinične ćelije kokristala antranilne kiseline i nikotinamida duž kristalografske osi *b*.

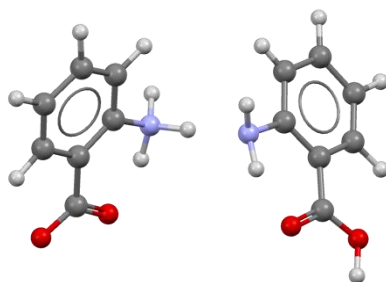
Na slici 14 mogu se vidjeti ramanovi spektri reaktanata i kokristala. Zvijezdicom su označene vrpce koje pripadaju antranilnoj kiselini, a strelicom vrpce koje pripadaju nikotinamidu. Može se vidjeti kako dolazi do promjena intenziteta vrpca pri 1600, 1374, 1200, 935 i 803  $\text{cm}^{-1}$  koje odgovaraju antranilnoj kiselini, s tim da dolazi do potpunog nestajanja intenziteta vrpca pri 935 i 1374  $\text{cm}^{-1}$  što može poslužiti pri određivanju trajanja reakcije. Vrpce pri 1125, 1395 i 1600  $\text{cm}^{-1}$  odgovaraju vibracijama nikotinamida.



Slika 14. Ramanovi spektri reaktanata i kokristala.



Antranilna kiselina u čvrstom stanju ima tri polimorfna oblika. Najstabilnija je forma I dok se fazni prijelaz u formu II odvija pri temperaturi od 81 °C. Forma I sastoji se od neutralnih i zwitterionskih molekula što je potvrđeno neutronsom difrakcijom.<sup>54</sup> Korištena antranilna kiselina je polimorf I što se potvrdilo difrakcijom na praškastom uzorku. Na slici 14 mogu se vidjeti dvije molekule koje sačinjavaju asimetričnu jedinicu polimorfa I.



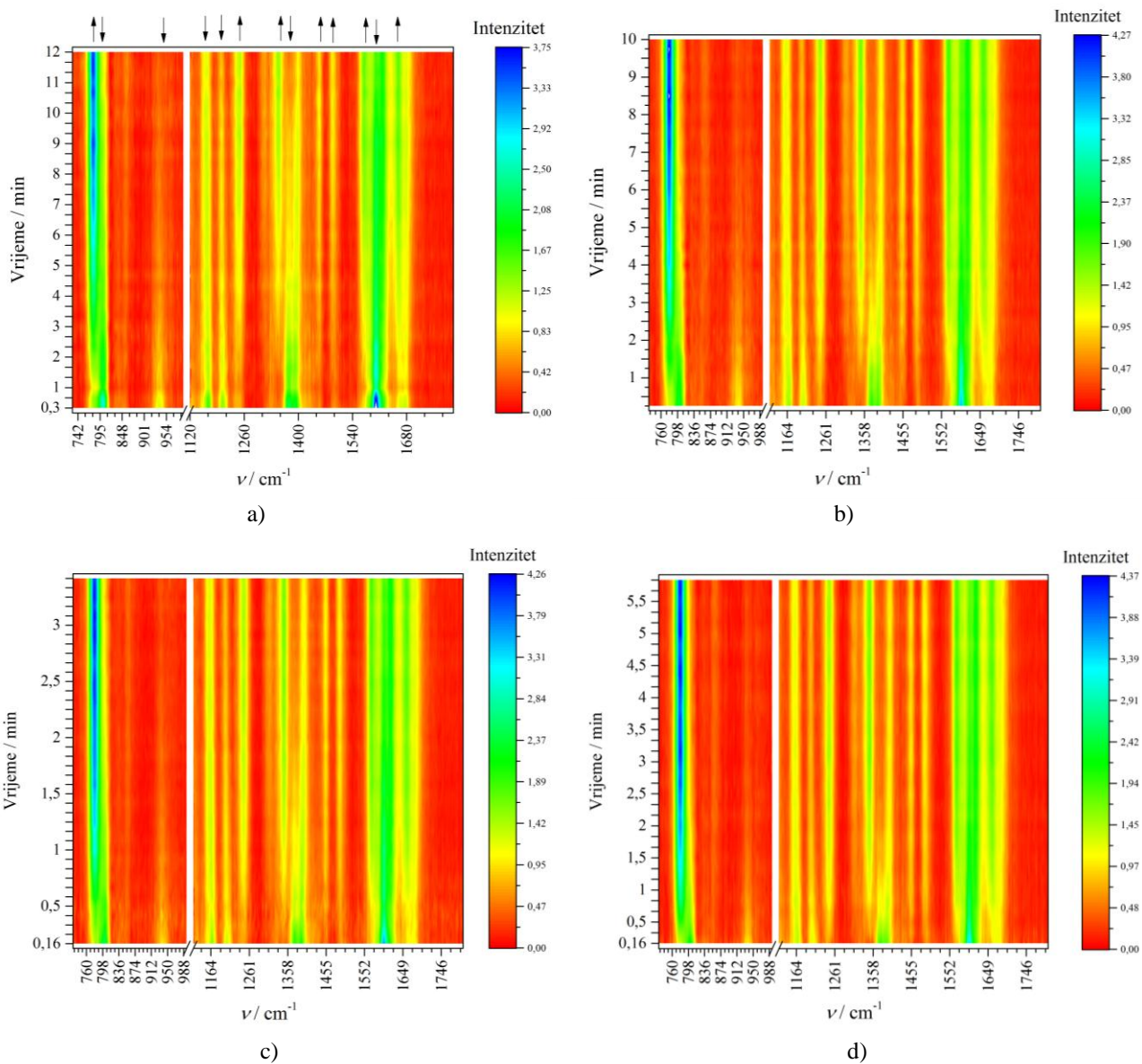
Slika 14. Neutralna molekula (desno) antranilne kiseline i njen zwitterionski oblik (lijevo) koji se nalaze u kristalnoj strukturi polimorfa I.

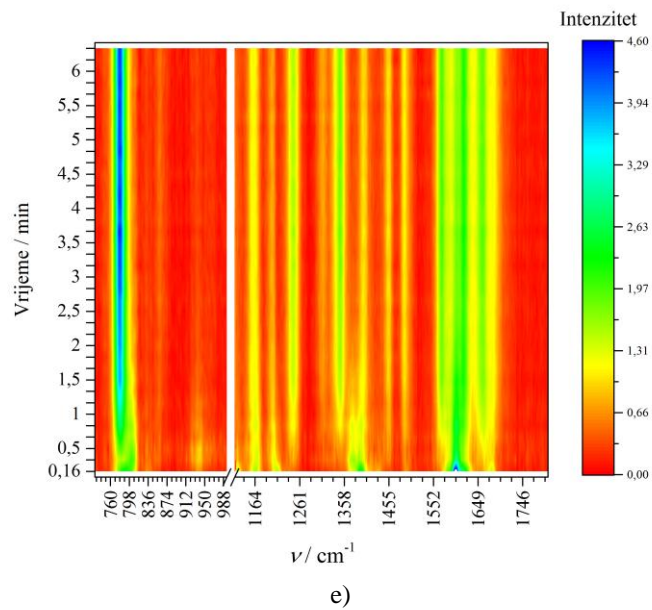
Iz slike 13 vidi se da je u kokristalu antranilna kiselina prisutna u svom neutralnom obliku. Zwitterionski oblik utjecat će na vibracije koje će se vidjeti u spektru kokristala. Neutralni oblik prisutan u strukturi kokristala upućuje i na to da se tijekom nastanka kokristala događa i tautomerna izmjena između zwitterionskog i neutralnog oblika.

Na slici 16 prikazani su 2D vremenski razlučeni spektri. Vidljivo je da dolazi do ubrzanja reakcija u uvjetima LAG u usporedbi sa suhim mljevenjem. Mljevenjem čistih reaktanata reakcija je gotovo nakon 11 minuta, a u uvjetima LAG s metanolom nakon 6 minuta što je za faktor 1,8 brže, s etanolom nakon 3 minute, 1-propanolom nakon nešto manje od 3 minute što je za faktor oko 3,6 brže i s 1-butanolom nakon manje od 2,5 minute što je za faktor 4,4 brže. Kraj reakcije označava nestanak intenziteta vrpce pri 1374 cm<sup>-1</sup>.

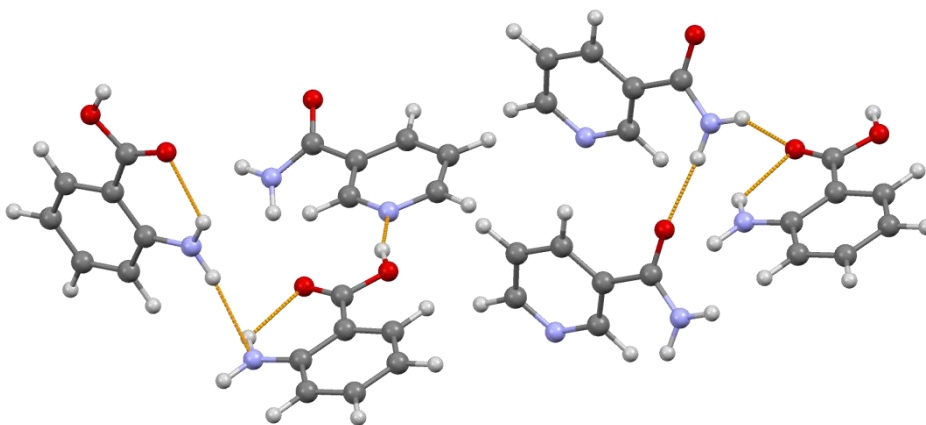
Antranilna kiselina kao i salicilna kiselina tvori jednu intramolekulsku vodikovu vezu u kojoj sudjeluje amino skupina supstituirana na benzenskom prstenu. Također je kao i kod salicilne kiseline prisutan motiv u kojem nastaje vodikova veza između karboksilne skupine kiseline i dušika u piridinskom prstenu nikotinamida koji je čest u spojevima derivata piridina i karboksilnih kiselina. Za razliku od salicilne kiseline, čista antranilne kiseline ne javljaju se dimeri u kristalnoj strukturi zbog već otprije spomenute smjese zwitterionske i neutralne molekule prisutne u kristalu. U kokristalu između molekula nikotinamida ostaju iste N-H...O

vodikove veze između –NH i karbonilnog atoma kisika amidne skupine. Kod molekula nikotinamida dolazi do nastanka sličnih vodikovih veza pa ne čudi ni to što dolazi do smanjena intenziteta sličnih vrpci koje odgovaraju vibracijama nikotinamida kao što je to slučaj i kod kokristala sa salicilnom kiselinom. Kod čiste antranilne kiseline karbonilni atom kisika stvara vodikovu vezu s amino skupinom druge molekule. Identičan motiv je prisutan i u kokristalu samo se vodikova veza stvara između –NH amidne skupine nikotinamida i karbonilnog kisika antranilne kiseline. Na slici 17 prikazane su vodikove veze koje se stvaraju u kokristalu između molekula.





e)  
Slika 16. Prikaz vremenski razlučenih spektara reakcija a) suhog mljevenja, b) LAG s metanolom, c) LAG s etanolom, d) LAG s 1-propanolom i e) LAG s 1-butanolom. Na a) su strelicama označene vrpce čiji se intenziteti mijenjaju.

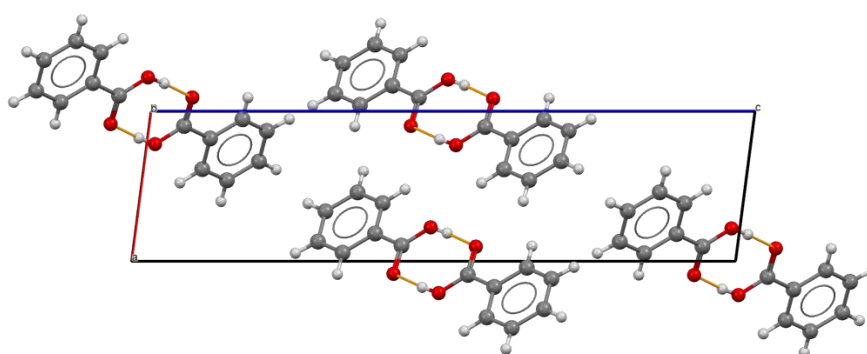


Slika 17. Vodikove veze između molekula antranilne kiseline i nikotinamida u kokristalu.

### 4.3. Kokristali benzojeve kiseline i nikotinamida

#### 4.3.1. Polimorfija kokristala

Kao i salicilna kiselina, benzojeva kiselina postoji u obliku dimera u čvrstom stanju (slika 18) i u kristalnoj strukturi dimeri su orijentirani na isti način. Benzojeva kiselina ima samo jedan donor i akceptor vodikove veze i za očekivati je da bi u kokristalu s nikotinamidom nastala vodikova veza između karboksilne skupine i dušika piridinskog prstena što je čest motiv kod kokristala piridinskih derivata i karboksilnih kiselina.



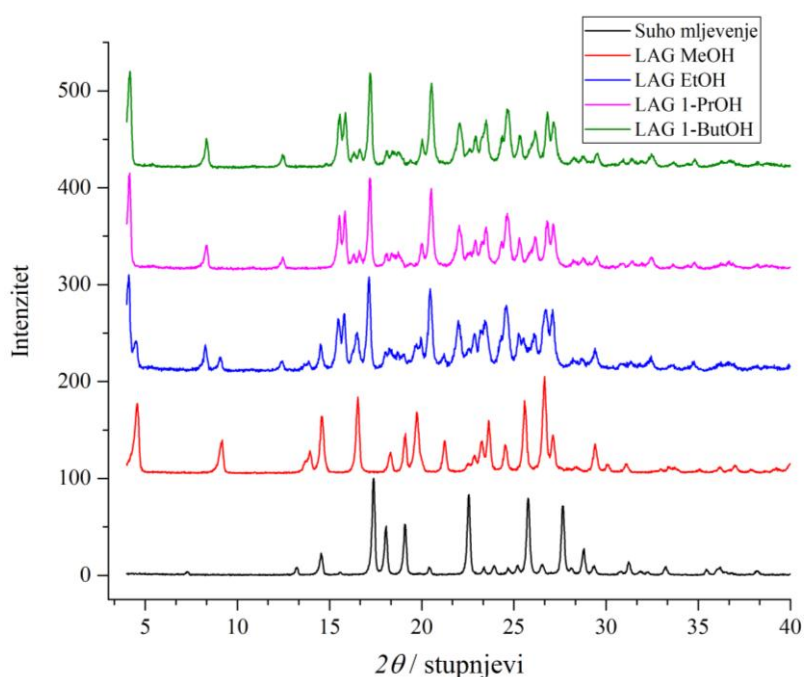
Slika 18. Jedinična ćelija kristala benzojeve kiseline.

U tablici 4 dan je pregled izvedenih pokusa sa smjesom benzojeve kiseline (1 mmol) i nikotinamida (1 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. Vrijeme trajanja reakcija bilo je 60 minuta. Kao i u svim prethodnim pokusima u uvjetima LAG dodani volumeni alkohola odgovarali su množinskoj količini od 0,1 mmol.

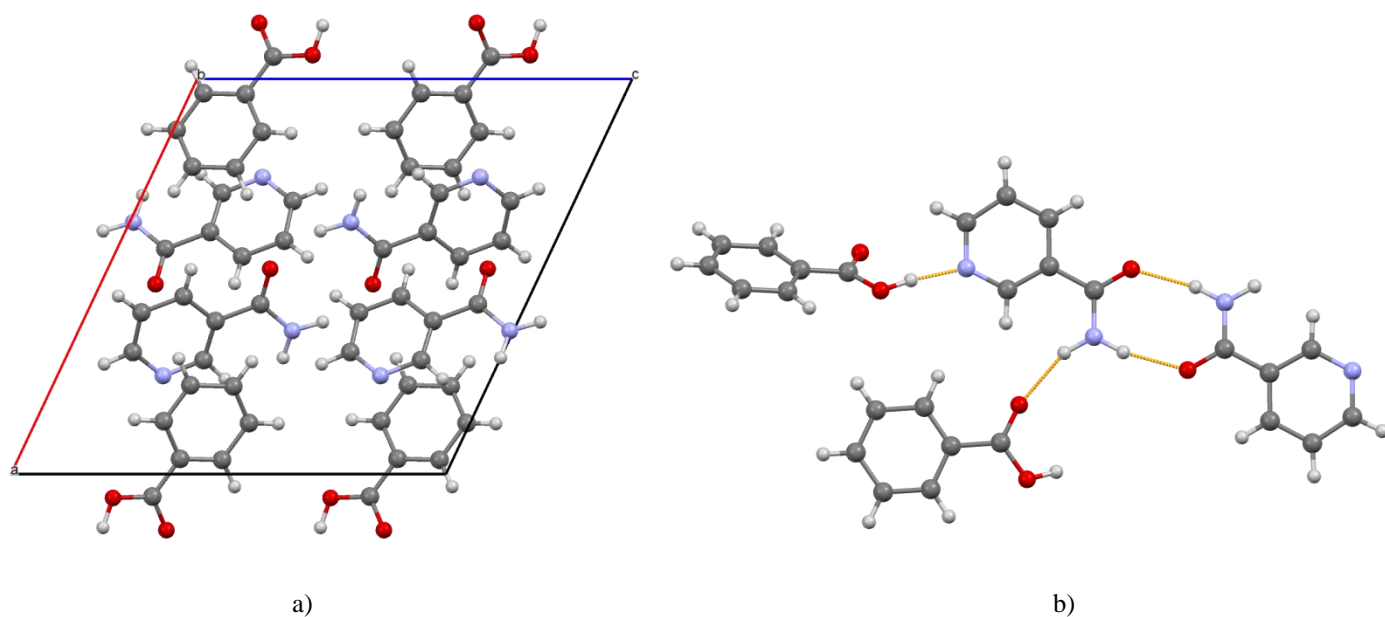
Tablica 4. Svi pokusi prevedeni s benzojevom kiselinom i nikotinamidom. Volumen dodanih alkohola odgovara množinskoj količini od 0,1 mmol. Vrijeme prikazano u tablici odgovara vremenu praćenja reakcije.

<b>Nikotinamid - Benzojeva kiselina</b>				
	<i>m</i> (Nik) / mg	<i>m</i> (Bnz) / mg	<i>V</i> (alkohol) / $\mu$ L	<i>t</i> / min
Suho mljevenje	122	122	–	60
MeOH	122	123	4,1	60
EtOH	122	122	6	60
1-PrOH	122	122	7,5	60
1-ButOH	122	122	9,2	60

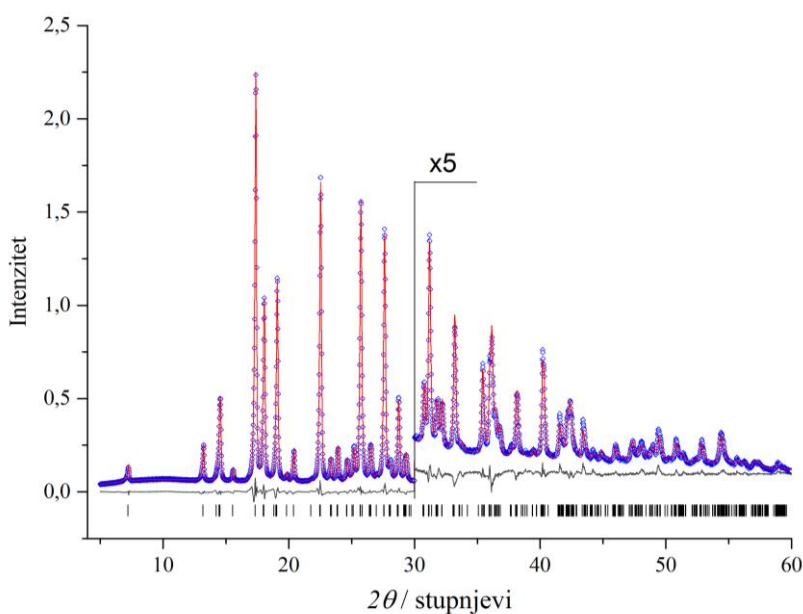
Na slici 19 prikazani su difraktogrami svih nastalih produkata. Potvrđeno je nastajanje tri nove faze, a dvjema od njih riješene su kristalne strukture. Reakcija u uvjetima suhog mljevenja i reakcije u uvjetima LAG s metanolom, 1-propanolom i 1-butanolom daju kao produkt čiste faze, dok reakcija s etanolom daje smjesu sve tri faze. U uvjetima suhog mljevenja nastaje polimorf I čija je kristalna jedinična ćelija prikazana na slici 20, a njegov difraktogram na slici 21. Polimorf I kristalizira u monoklinskoj  $P2_1/c$  prostornoj grupi, a parametri jedinične ćelije su:  $a = 13,5368(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,2271(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 13,4694(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 115,213(2)^\circ$ ,  $V = 1192,2 \text{ \AA}^3$  i  $Z = 4$ . Molekule nikotinamida stvaraju dimere, dok je karboksilna kiselina orijentirana tako da stvara vodikovu vezu s atomom dušika piridinskog prstena. Dolazi i do nastajanja vodikove veze između  $-NH$  amidne skupine i karboksilnog atoma kisika benzojeve kiseline.



Slika 19. Difraktogrami svih nastalih produkata.



Slika 20. a) prikaz jedinične ćelije polimorfa I duž kristalografske osi b i b) prikaz vodikovih veza molekula benzojeve kiseline i nikotinamida u polimorfu I.

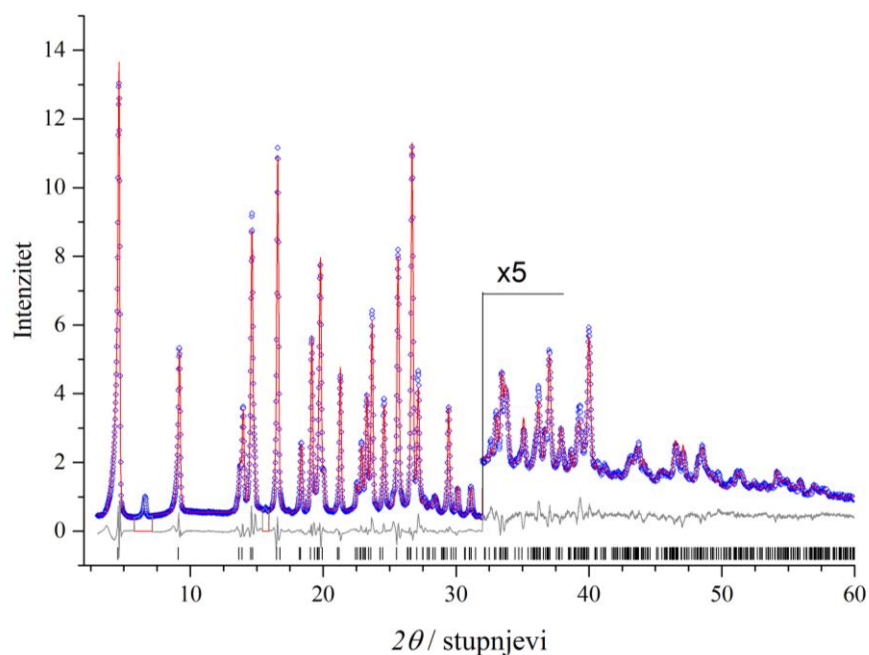


Slika 21. Difraktogram polimorfa I. Plavo – eksperimentalni podaci, crveno – utočnjeni podaci, sivo – razlika, crne crtice – izračunati refleksi. Dio difraktograma je uvećan radi bolje preglednosti. Podaci o kristalnoj strukturi i utočnjavanju dani su u Tablici 5.

Na slici 22 prikazan je difraktogram polimorfa II koji nastaje u reakciji u uvjetima LAG s metanolom. Parametri jedinične ćelije su:  $a = 19,4606(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 5,0052(2) \text{ \AA}$ ,

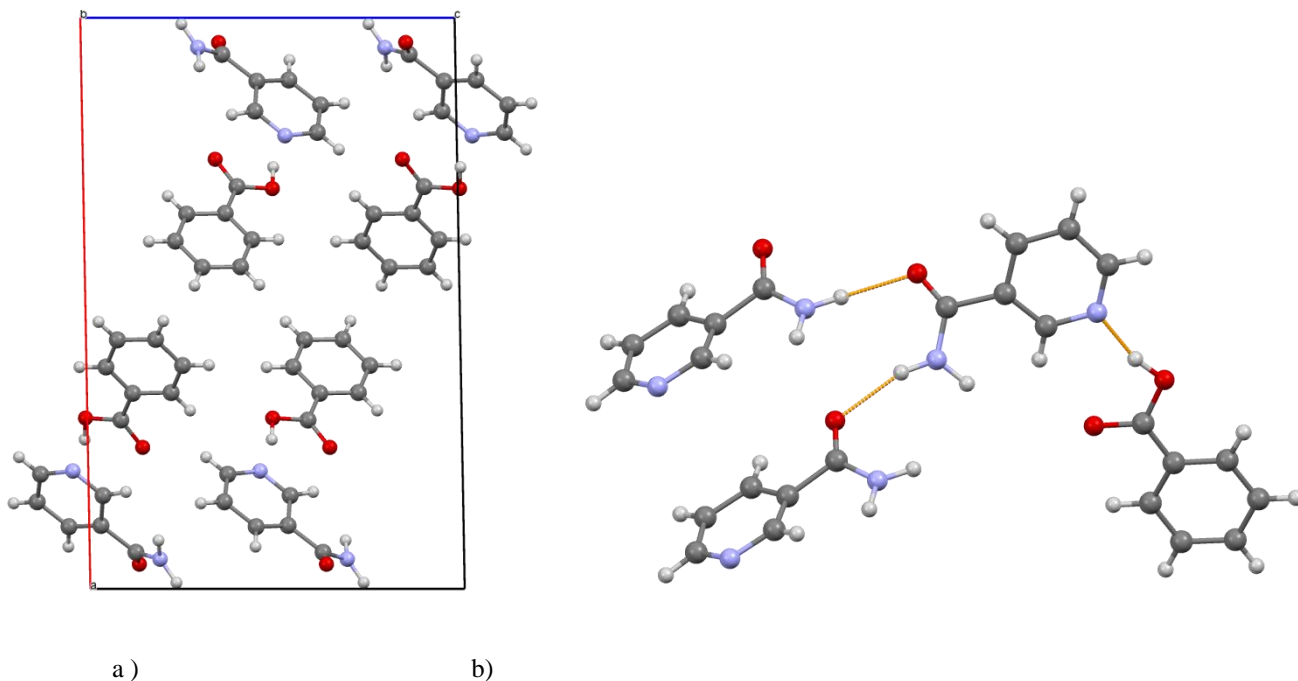
$c = 12,7528(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 88,981(2)^\circ$ ,  $V = 1241,9 \text{ \AA}^3$  i  $Z = 4$ . Prikaz jedinične ćelije i vodikovih veza dan je na slici 23. Za razliku od polimorfa I kod polimorfa II ne nastaju dimeri nikotinamida već su molekule povezane N–H $\cdots$ O vodikovom vezom između amidnih skupina. Isto kao i kod polimorfa I karboksilna skupina benzojeve kiseline stvara vodikovu vezu s atomom dušika na piridinskom prstenu, ali nema vodikove veze između –NH amidne skupine i karboksilnog atoma kisika kiseline.

Struktura polimorfa III nije se uspjela riješiti iz podataka difrakcije na praškastom uzorku pa bi pripravak jediničnog kristala ili kvalitetnijeg uzorka omogućio rješavanje strukture.



Slika 22. Difraktogram polimorfa II. Plavo – eksperimentalni podaci, crveno – utočnjeni podaci, sivo – razlika, crne crtice – izračunati refleksi. Dio difraktograma je uvećan radi bolje preglednosti. Podaci o kristalnoj strukturi i utočnjavanju dani su u Tablici 5.





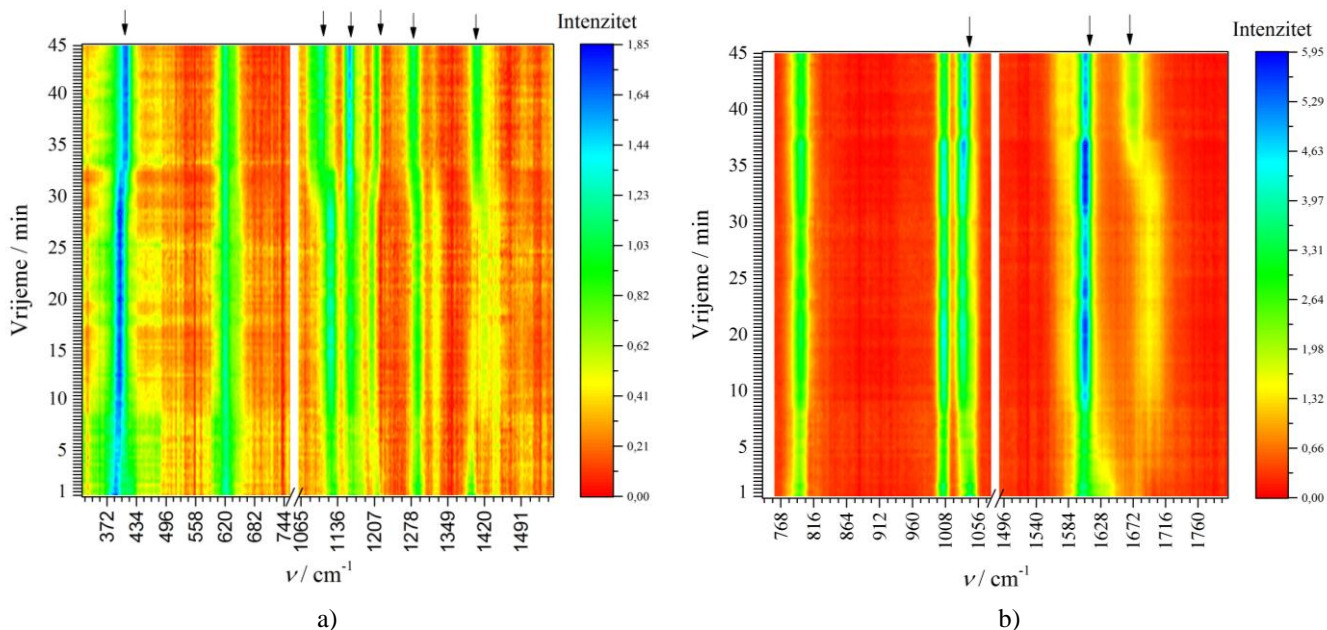
Slika 23. a) Prikaz jedinične ćelije polimorfa II i b) prikaz vodikovih veza između molekula benzojeve kiseline i nikotinamida u polimorfu II.

#### 4.3.2. *In situ* Ramanova spektroskopija

Praćenje reakcije u uvjetima suhog mljevenja otkrilo je da polimorf I nastaje iznenada nakon 33 minute mljevenja (slika 24). Osim toga može se vidjeti da unutar 10 minuta od početka reakcije dolazi do nastanka intermedijera čiji ramanov spektar odgovara ramanovom spektru polimorfa III (slika 25).

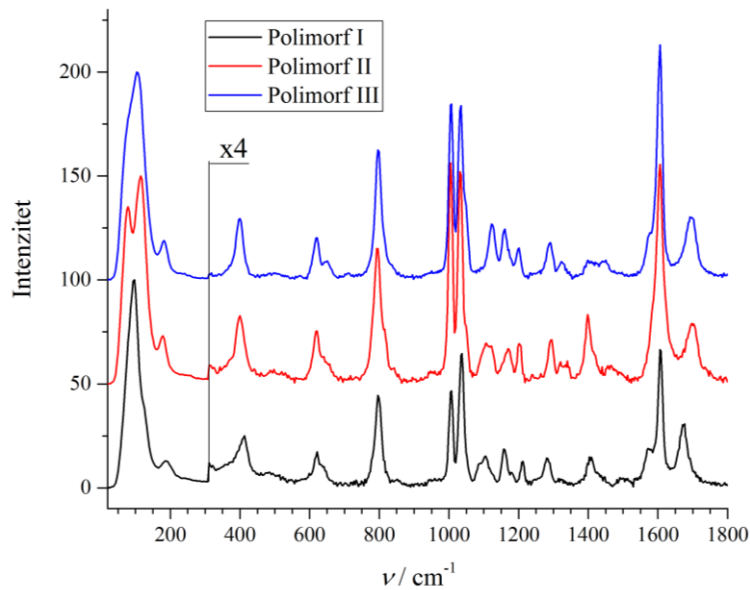
Najveće promjene mogu se opaziti u vrpcama pri 1638, 1291, 1182, 1134 i 389  $\text{cm}^{-1}$  koje odgovaraju benzojevoj kiselin<sup>55</sup> te pri 1359, 1212, 1044 i 389  $\text{cm}^{-1}$  koje odgovaraju nikotinamidu.





Slika 24. 2D vremenski razlučeni spektri za reakciju u uvjetima suhog mljevenja, a) u rasponu 320 – 750  $\text{cm}^{-1}$  i 1060 – 1550  $\text{cm}^{-1}$ , b) u rasponu 750 – 1060  $\text{cm}^{-1}$  i 1490 - 1800  $\text{cm}^{-1}$ . Strelicama su označene vrpce čiji intenziteti se mijenjaju.

Vrpca pri 1638  $\text{cm}^{-1}$  odgovara  $\nu(\text{CC})$  prstena benzojeve kiseline i dolazi do pomaka prema 1698  $\text{cm}^{-1}$  unutar deset minuta od početka reakcije kako dolazi do nastanka polimorfa III. Ta vrpca zajednička je i polimorfu II, ali je kod polimorfa I pomaknuta prema nižem valnom broju na 1674  $\text{cm}^{-1}$ . Vrpca pri 1395 odgovara  $\nu(\text{CN})$  amida nikotinamida i u slučaju polimorfa III dolazi do gubitka njenog intenziteta, a pomaka prema većem valnim brojevima kod polimorfa I. Vrpca pri 1292  $\text{cm}^{-1}$  odgovara benzojevoj kiselinu i vibracije  $\nu(\text{CC})$ ,  $\delta(\text{OH})$  i  $\delta(\text{CH})$  ostaju na istom mjestu kod polimorfa III, ali mijenjaju položaj na 1282  $\text{cm}^{-1}$  kod polimorfa I. Kod vrpce pri 1212  $\text{cm}^{-1}$  uočava se potpuno suprotno i ona odgovara  $\delta(\text{CH})$  nikotinamida i ostaje na istom mjestu kod polimorfa I, a pomiče se na 1200  $\text{cm}^{-1}$  kod polimorfa II. Vrpca jakog intenziteta pri 1044  $\text{cm}^{-1}$  koja odgovara deformacijama prstena nikotinamida doživljava pomak prema nižim valnim brojevima kod oba polimorfa I i II.

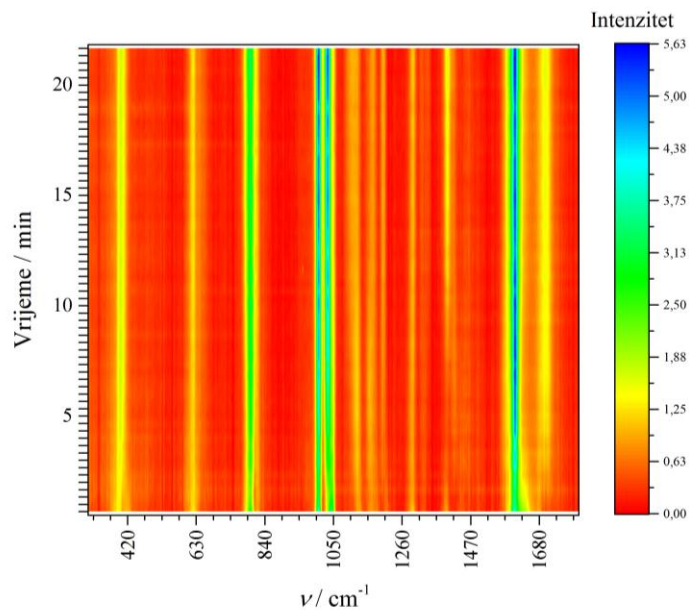


Slika 25. Usporedba ramanovih spektara za tri polimorfa kokristala benzojeve kiseline i nikotinamida. Dio spektra uvećan je radi bolje preglednosti.

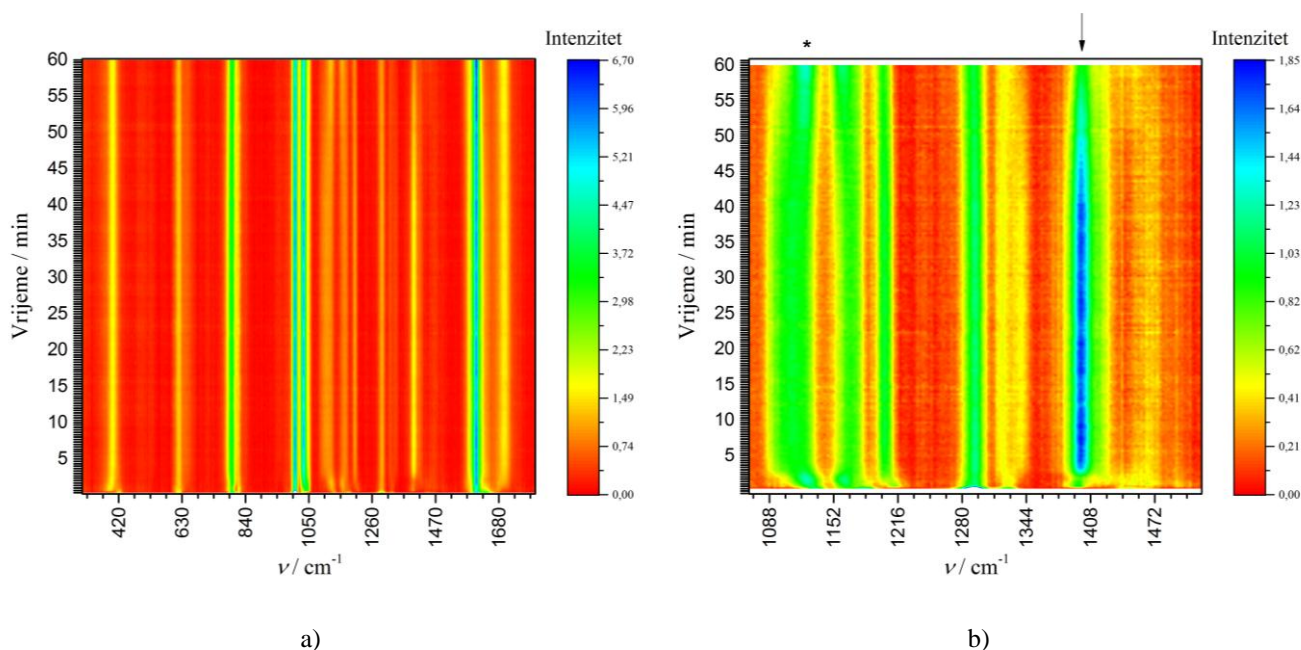
Promjene između polimorfa mogu se uočiti i pri jako niskim valnim brojevima u fononskoj regiji između  $50 - 200 \text{ cm}^{-1}$  gdje su vrpce jakog intenziteta kao što se vidi na slici 25.

Reakcija u uvjetima LAG s metanolom kao produkt je dala čisti polimorf II. Na slici 26 prikazani su 2D vremenski razlučeni spektri. Iz reaktanata direktno nastaje polimorf II unutar 10 minuta od početka reakcije. Pomak vrpce pri  $1638 \text{ cm}^{-1}$  prema  $1698 \text{ cm}^{-1}$  i nastanak vrpce na  $1400 \text{ cm}^{-1}$  koja odgovara  $\nu(\text{CN})$  amida nikotinamida to potvrđuju.

Produkti reakcije uz dodatak etanola su sva tri polimorfa (slika 19). Vremenski razlučeni spektri prikazani na slici 27 pokazuju kako unutar manje od 5 minuta od početka reakcije nastaje polimorf II i da pri kraju reakcije nakon 50 minuta dolazi i do nastanka polimorfa III. Nastanak polimorfa II vidi se iz nastanka i pomaka istih vrpce kao i u pokusu s metanolom. Nastanak polimorfa III vidi se iz pomaka vrpce pri  $1108 \text{ cm}^{-1}$  prema  $1123 \text{ cm}^{-1}$  i smanjena intenziteta vrpce pri  $1400 \text{ cm}^{-1}$ . Spomenute vrpce odgovaraju kod čistog nikotinamida. U obzir treba uzeti činjenicu da difraktogrami nisu snimljeni neposredno nakon reakcije i da je moguće da je reakcija napredovala starenjem te da je zato došlo i do nastanka polimorfa I.

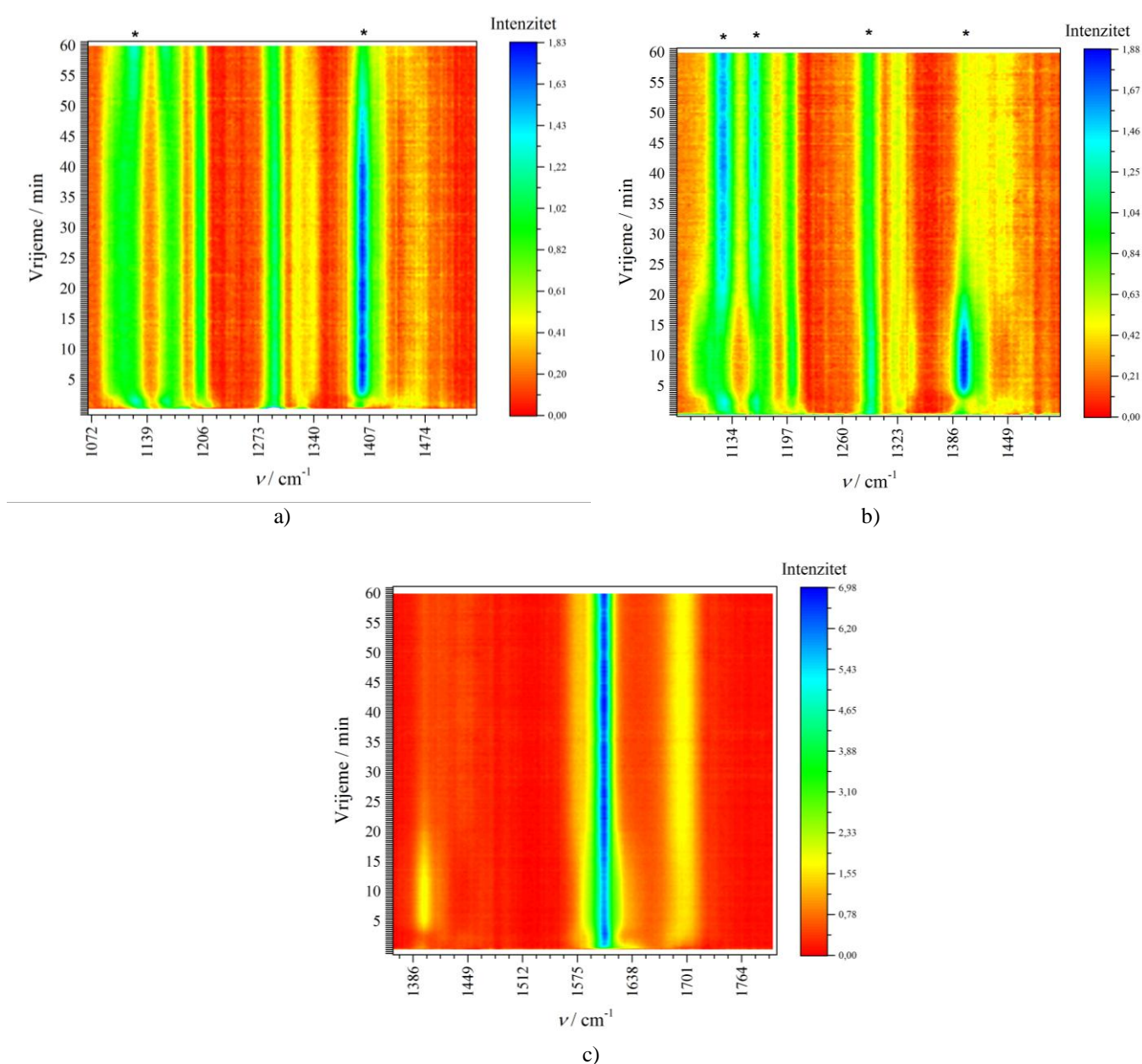


Slika 26. 2D vremenski razlučeni spektri za ekvimolarnu reakciju benzojeve kiseline i nikotinamida u uvjetima LAG s metanolom.



Slika 27. Vremenski razlučeni spektri reakcije benzojeve kiseline i nikotinamida u uvjetima LAG s etanolom. a) prikaz u rasponu 300 – 1800  $\text{cm}^{-1}$  i b) uvećani prikaz u rasponu 1070 – 1550  $\text{cm}^{-1}$ . Strelicom je označena vrpca koja pripada polimorfu II, a čiji intenzitet nestaje, a zvjezdicom vrpca koja nastaje i pripada polimorfu III.

Reakcija u uvjetima LAG s 1-propanolom i 1-butanolom kao krajnji produkt dale su polimorf III. Iz vremenski razlučenih Ramanovih spektara (slika 28) vidi se da polimorf III nastaje iz polimorfa II. Reakcije je znatno brža s 1-butanolom nego li je s 1-propanolom ili etanolom. Iako je reakcijska smjesa starila prije nego što su snimljeni difraktogrami, nastao je čisti polimorf III. Zanimljivo je da se u reakciji s 1-butanolom ni nakon 60 minuta ne vidi prelazak u polimorf I koji se događa u reakciji u uvjetima suhog mljevenja u kojoj ne dolazi do nastanka polimorfa II. Moguće je da upravo dodana tekućina usmjerava reakciju ka jednom od produkta što omogućuje ciljanu sintezu polimorfa ovisnu o reakcijskim uvjetima.



Slika 28. Vremenski razlučeni spektri za reakciju benzojeve kiseline i nikotinamida u uvjetima LAG s a) 1-propanolom u rasponu 1060 - 1550  $\text{cm}^{-1}$  i b) 1- butanolom u rasponu 1060 - 1550  $\text{cm}^{-1}$ . c) prikaz reakcije s 1- butanolom u rasponu od 1200 – 1800  $\text{cm}^{-1}$ .

Utjecaj dodanih alkohola na brzinu nastanka polimorfa III iz polimorfa II može biti dvojak. Opaža se porast u brzini reakcije u smjeru etanol < 1-propanol < 1-butanol no nije jednoznačno da li je to utjecaj međumolekulskih interakcija između alkohola koji imaju različita fizikalna i kemijska svojstva (npr. dipolni moment) i reaktanata ili utjecaj većih dodanih volumena alkohola. Daljnji pokusi trebali bi odgovoriti na to pitanje.

*Proučio sam mudroslovlje  
I liječništvo, pa još i pravo,  
K tom na žalost i bogoslovlje,  
I sve sam s marom proučavo.  
A jedna ostadoh budala  
Što zna koliko je i znala.*

J. W. Goethe, Faust

## 5. Zaključak

Mehanokemijska reakcija salicilne kiseline i nikotinamida u uvjetima suhog mljevenja i tekućinski potpomognutog mljevenja daje kao produkt poznati kokristal. *In situ* Ramanova spektroskopija pokazala je da kokristal nastaje izravno iz reaktanata. Vrijeme reakcije ubrzava se dodatkom male količine alkohola i brzina reakcije raste u poretku suho mljevenje < metanol < etanol  $\approx$  1-propanol  $\approx$  1-butanol.

Reakcijom antranilne kiseline i nikotinamida u svim reakcijskim uvjetima nastaje dosad nepoznati kokristal čija je struktura riješena iz podataka difrakcije na praškastom uzorku. Kokristal kristalizira u monoklinskoj  $P2_1/c$  grupi s 4 molekule nikotinamida i antranilne kiseline u jediničnoj ćeliji. *In situ* Ramanova spektroskopija pokazala je, kao i prethodni sustav, porast brzine reakcije s obzirom na dodanu tekućinu u poretku suho mljevenje < metanol < etanol  $\approx$  1-propanol  $\approx$  1-butanol.

Reakcija benzojeve kiseline i nikotinamida rezultira trima polimorfima ovisno o reakcijskim uvjetima. Za polimorf I i polimorf II određene su kristalne strukture iz podataka difrakcije rendgenskih zraka na praškastom uzorku, dok za fazu III to nije bilo moguće. Polimorf I i II kristaliziraju u monoklinskoj  $P2_1/c$  prostornoj grupi. U uvjetima suhog mljevenja prvo nastaje polimorf III koji prelazi u polimorf I. U uvjetima LAG s metanolom nastaje čisti polimorf II, dok pak s etanolom, 1-propanolom i 1-butanolom prvo nastaje polimorf II koji prelazi u fazu III. U reakciji s etanolom u difraktogramu se uočava smjesa sva tri polimorfa, ali uzrok tome može biti i nastavak reakcije i pretvorbe starenjem nakon što je reakcija završena s obzirom da difraktogram nije snimljen neposredno nakon zaustavljanja reakcije. Brzina prelaska polimorfa II u polimorf III raste u poretku etanol < 1-propanol < 1-butanol.

## 6. Literaturna vrela

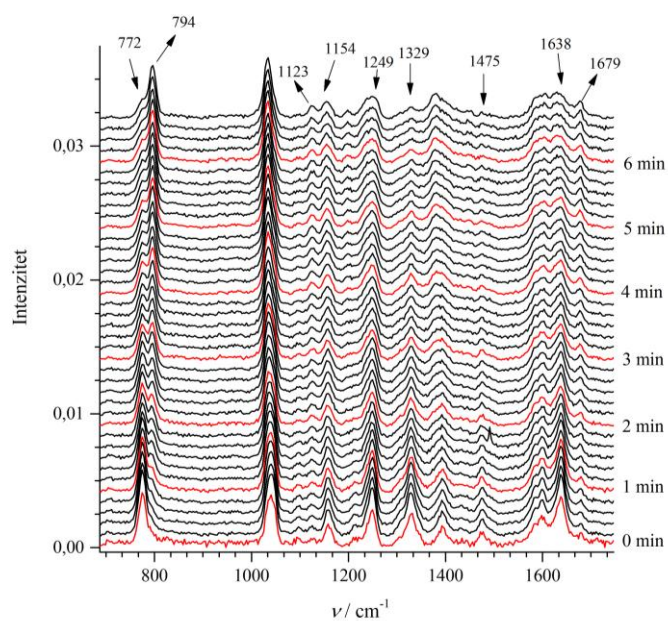
1. S. L. James, C.J. Adams, C. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K.D.M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A.G. Orpen, I.P. Parkin, W.C. Shearouse, J.W. Steed, D.C. Waddel, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
2. I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 11538–11541.
3. I Halasz Kimber, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Nat. Protoc.* **8** (2013) 1718–1729.
4. T. Friščić; I.Halasz, P. J. Beldon, A. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimaeki, R. E: Dinnebier, *Nature Chem.* **5** (2013) 66–73.
5. D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz, K. Užarević, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 6913–6917.
6. K. Užarević; V. Štrukil, C. Mottillo, P. A. Julien, A. Puškarić, T. Friščić, I. Halasz, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 2342–2347.
7. D. Braga, L. Maini, F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev.* **42**, (2013), 7638–7648.
8. N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, G. Trappit, *Int. J. Pharm.* **419** (2011) 1–11.
9. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649–7659.
10. G. Heinicke, *Tribochemistry*, Akademie-Verlag, Berlin, 1986.
11. P. Balaž, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008.
12. R. P. Rastogi, N. B. Singh, *J. Phys. Chem.* **72** (1968) 4446–4449.
13. K. Chadwick, R. Davey, W. Cross, *CrystEngComm* **9** (2007) 732–734.
14. A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, N. Rodriguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23** (2006) 2381–2392.
15. K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140.
16. L. Carlier, M. Baron, A. Chamayou, G. Couarraze, *Powder Technol.* **240** (2013) 41–47.
17. M. Juribašić, I. Halasz, D. Babić, D. Cinčić, J. Plavec, M. Čurić, *Organometallics* **33** (2014) 1227–1234.
18. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11683–11685.
19. I. Halasz, T. Friščić, S. A. J. Kimber, K. Užarević, A. Puškarić, C. Mottillo, P. Julien, V. Štrukil, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 203–221.
20. M. Tireli, M. Juribašić Kulcsar, N. Cindro, D. Gracin, N. Biliškov, M. Borovina, M. Čurić, I. Halasz, K. Užarević, *Chem. Commun.* **51** (2015) 8058–8061.
21. V. Štrukil, L. Fábíán, D. G. Reid, M. J. Duer, G. J. Jackson, M. Eckert-Maksić, T. Friščić, *Chem. Commun.* **46** (2010) 9191–9193.
22. L. Batzdorf, F. Fischer, M. Wilke, K–J. Wenzel, F. Emmerling, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015) 1799–1802.
23. N. Issa, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 442–453.
24. P. G. Karamertzanis *et al.*, *J. Chem. Theory Comput.* **5** (2009) 1432–1448.
25. P. Y. Bygrave, D. H. Case, G. M. Day, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 41–57.



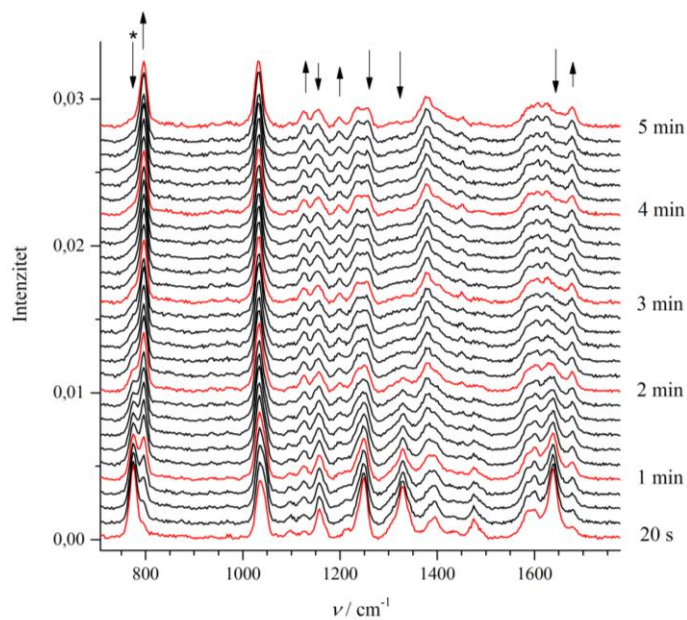
26. F. Toda, K. Tanaka, A. Sekikawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 279–280.
27. E. Y. Cheung, S. J. Kitchin, K. D. M. Harris, Y. Imai, N. Tajima, R. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 14658–14659.
28. M. C. Etter, S. M. Reutzel, C. G. Choo, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 4411–4412.
29. W. H. Ojala, M. C. Etter, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 10288–10293.
30. M. R. Caira, L. R. Nassimbeni, A. F. Wildervanck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1995) 2213–2216.
31. N. Madusanka, M. D. Eddleston, M. Arhangel'skis, W. Jones, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **70** (2013) 72–80.
32. S. L. Childs, K. I. Hardcastle, *Crys. Growth Des.* **7** (2007) 1291–1304.
33. S. L. Childs, N. Rodriguez–Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland, B. C. Stahly, *CrystEngComm* **10** (2008) 856–864.
34. A. V. Trask, J. van de Streek, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) 2233–2241.
35. S. Karki, T. Friscic, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day, W. Jones, *Adv. Mater.* **21** (2009) 3905–3909.
36. J. Wouters, A. Tilborg, L. Quere, *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, The Royal Society of Chemistry, London, 2012.
37. P. Grof, B. Muller-Oerlinghausen, *Bipolar Disord.* **11** (2009) 10–19.
38. D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, D. Capucci, S. Nanna, J. Wouters, L. Aerts, L. Quere, *Chem. Commun.* **48** (2012) 8219–8221.
39. D. Braga, F. Grepioni, G. I. Lampronti, L. Maini, A. Turrina, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 5621–5627.
40. T. Cvitaš, *Fizikalna Kemija*, nedovršeni rukopis, Zagreb, 2010.
41. P. Atkins, J. De Paula, *Physical Chemistry* 9. izdanje, W. H. Freeman and company, Hong Kong, 2010.
42. B. T. M. Willis, A. W. Pryor, *Thermal Vibrations in Crystallography*, Cambridge University Press, London 1975.
43. D. S. Schonland, *Molecular Symmetry*, D. Van Nostrand company LTD, London, 1965.
44. V. K. Pecharsky, P. Y. Zavalij, *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* 2. izdanje, New York, 2009.
45. *MATLAB*, verzija 2012b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States.
46. *TOPAS*, verzija 4.2; Bruker-AXS: Karlsruhe, Germany, 2009.
47. G. S. Pawley, *J. Appl. Cryst.* **14** (1981) 357–361.
48. H. M. Rietveld, *J. Appl. Cryst.* **2** (1969) 65–71.
49. M. Boczar, L. Boda, M. J. Wójcik, *J. Chem. Phys.* **124** (2006) 1–12.
50. E. Akalin, S. Akyuz, *Vib. Spectrosc.* **42** (2006) 333–340.
51. M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) 120–126.
52. J. Bernestein, R. E. Davis, L. Shimoni, N. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 1555–1573.
53. T. Frišćić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621–1637.
54. S. P. Delaney, E. M. Witko, T. M. Smith, T. M. Korter, *J. Phys. Chem. A* **116** (2012) 8051–8057.
55. M. Boczara, K. Szczeponka, M. J. Wojcika, C. Paluszkiwicz, *J. Mol. Struct.* **700** (2004) 39–48.



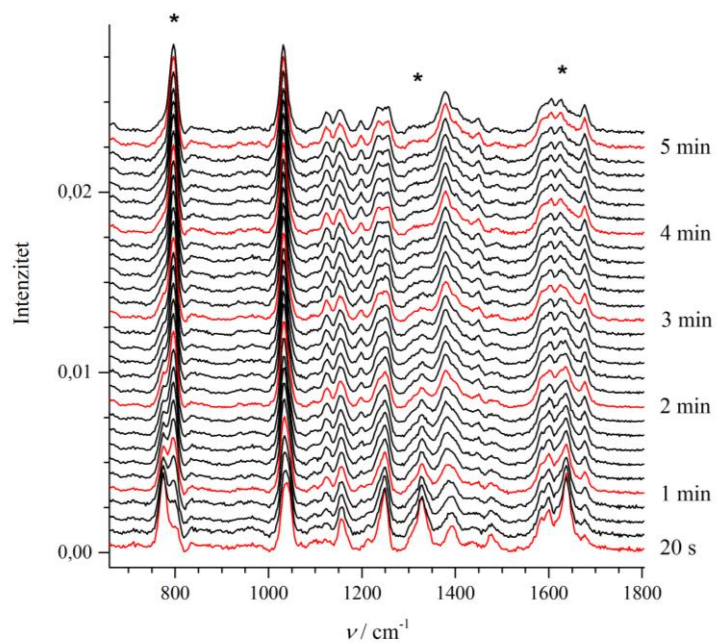
## 7. Prilozi



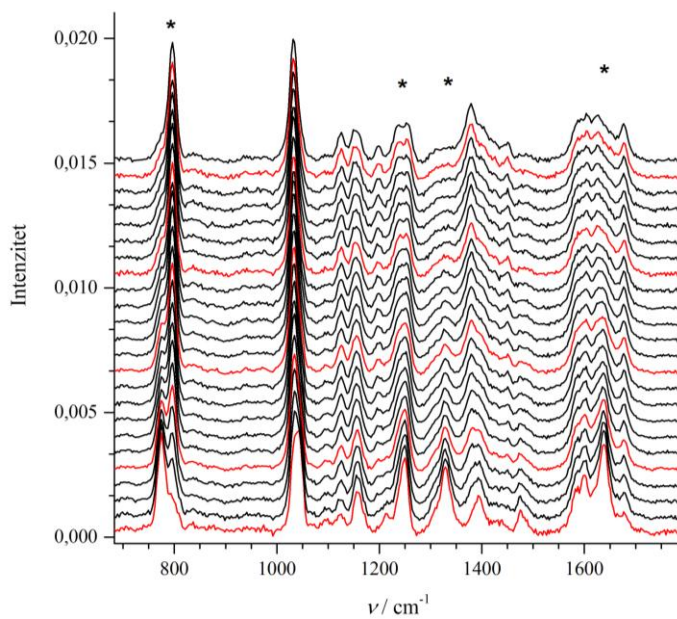
Slika 29. Vremenski razlučeni spektri za reakciju salicilne kiseline i nikotinamida u reakcijskim uvjetima LAG uz dodatak metanola.



Slika 30. Vremenski razlučeni spektri za reakciju salicilne kiseline i nikotinamida u reakcijskim uvjetima LAG uz dodatak etanola.



Slika 31. Vremenski razlučeni spektri za reakciju salicilne kiseline i nikotinamida u reakcijskim uvjetima LAG uz dodatak 1–propanola.



Slika 32. Vremenski razlučeni spektri za reakciju salicilne kiseline i nikotinamida u reakcijskim uvjetima LAG uz dodatak 1–butanola.

Tablica 5. Opći i kristalografski podaci za riješene kristalne strukture kokristala.

<b>Spoj</b>	<b>Ant:Nik</b>	<b>Bnz:Nik I</b>	<b>Bnz:Nik II</b>
Molekulska formula	$C_{13}O_3N_3H_{13}$	$C_{13}O_3N_2H_{12}$	$C_{13}O_3N_2H_{12}$
Molekulska težina	259,204	244,196	244,196
Prostorna grupa	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/c$
$a$ (Å)	12,6664(4)	13,5368(5)	19,4606(8)
$b$ (Å)	4,9924(1)	7,2271(2)	5,0052(2)
$c$ (Å)	10,4941(3)	13,4694(6)	12,7528(5)
$\beta$ (°)	109,291(1)	115,213(2)	88,981(2)
$V$ (Å <sup>3</sup> )	626,33	1192,2	1241,9
$Z$	4	4	4
Izračunata gustoća (g cm <sup>-3</sup> )	1.375	1,361	1,306
Temperatura (K)	297	297	297
Valna duljina (Å)	1,54	1,54	1,54
$R_{exp}$ (%)	0.980	0,993	1,037
$R_p$ (%)	3.130	3,040	4,200
$R_{wp}$ (%)	4.065	4,057	5,710
$Gof$	4.15	4,08	5,51
$R(F^2)$ (%)	0.875	1,285	1,94
Početni kut (° $2\theta$ )	3	3	3
Konačni kut (° $2\theta$ )	60	60	60
Korak (° $2\theta$ )	0,017	0,017	0,017
Vrijeme snimanja (h)	4	4	4
Broj varijabli	63	102	132

## 8. Životopis

Ime i prezime: Stipe Lukin

Datum i mjesto rođenja: 31.12.1991. Zadar

Obrazovanje:

2014. – 2016. Sveučilišni diplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, istraživački smjer, grane: Fizikalna kemija i Biokemija
2010. – 2014. Sveučilišni preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb
2006. – 2010. Gimnazija Franje Petrića, Zadar
1998. – 2006. Osnovna škola Stanovi, Zadar

Sudjelovanja i priznanja:

2013. 6. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka
2014. 7. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka
2015. 8. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka
2013. Posebna rektorova nagrada za sudjelovanje u organiziranju 6. Otvorenog dana Kemijskog odsjeka
2014. Rektorova nagrada za studentski istraživački rad pod naslovom „Mehanokemijska sinteza poroznih metalo–organskih mreža“ u koautorstvu s Tomislavom Stolarom
2014. priznanje Kemijskog odsjeka za izvannastavni istraživački rad

Objavljeni znanstveni radovi:

T. Stolar, S. Lukin, J. Požar, M. Rubčić, G. M. Day, I. Biljan, D. Š. Jung, G. Horvat, K. Užarević, E. Meštrović, I. Halasz, Solid-State Chemistry and Polymorphism of the Nucleobase Adenine, *Cryst. Growth Des.*, **16** (2016) 3262–3270.

Izvannastavna aktivnost:

Svibanj 2013. – danas            Institut Ruđer Bošković, Zagreb - sudjelovanje u istraživanju  
reakcija u čvrstom stanju pod vodstvom dr. sc. Ivana Halasza

Boravak i rad u inozemstvu:

Srpanj 2015. – listopad 2015.            Institut za istraživanja u biomedicini (IRB), Barcelona,  
Španjolska