

# Binarne krutine N-(2-karboksifenil)glicina i derivata piridina - vodikove veze i prijenos protona

---

**Bedeković, Nikola**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:217:446162>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



Nikola Bedeković

**BINARNE KRUTINE *N*-(2-KARBOKSIFENIL)GLICINA I  
DERIVATÂ PIRIDINA – VODIKOVE VEZE I  
PRIJENOS PROTONA**

**Diplomski rad**

Predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja zvanja magistra kemije

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za opću i anorgansku kemiju, Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Vladimira Stilinovića.

*Veliko hvala mojem mentoru, doc. dr. sc. Vladimiru Stilinoviću, što mi je još kao studentu preddiplomskog studija omogućio da kročim u svijet znanosti i znanstvenog rada. Hvala mu na nesebičnom prenošenju svojeg velikog znanja, iznimnoj strpljivosti, savjetima, iskrenosti i poticanju te vremenu kojeg je utrošio na mene. Siguran sam da će mi naša suradnja, kao i izrada te pisanje ovog diplomskog rada ostati u lijepom sjećanju.*

*Veliko hvala doc. dr. sc. Dominiku Cinčiću na vječitoj pozitivni i mudrim životnim savjetima (bilo stručne, bilo privatne prirode) koji su uvelike utjecali na mene kao osobu. Hvala mu što je, unatoč prezaposlenosti, uvijek pronašao vremena za razgovor i bio mi na raspolaganju. Iznimna osoba, veliki čovjek, znanstvenik i nastavnik.*

*Hvala prof. dr. sc. Marini Cindrić, predstojnici Zavoda za opću i anorgansku kemiju, što je imala povjerenja i dozvolila mi samostalan rad na uređajima, čime sam stekao veliko iskustvo i neprocjenjivo znanje.*

*Hvala dr. sc. Mariji Zbačnik na pomoći pri savladavanju software-a i uređaja za difrakciju na prahu te Vinku Nemecu, mag. chem., na pomoći pri izvođenju termičke analize i što je spretno odgovarao na sva moja pitanja.*

*Hvala Piteši, dobrom prijatelju i kolegi, na obavljenom kvantno-kemijskom refleksiranju ( $\hat{H}\Psi = E\Psi$ ).*

*Hvala svim bivšim i sadašnjim stoosmičarima na ugodnoj radnoj atmosferi i dobroj suradnji, unatoč ograničenom broju kristalizirki i pipeta u omiljenom nam labosu.*

*Hvala Natali na temeljitom čitanju i ispravicima prve verzije ovog rada te što me je znala smiriti i motivirati u „onim” trenucima.*

*Hvala burazima i šogoricama na podršci, a Emmi, Tiji, Ziti i Tinu na veselim vikendima u Varaždinu – klinci, voli vas stric!*

*Hvala teti Miciki, tetku Zvonku, kumi Romani i ostaloj bližoj i daljoj rodbini na podršci, poticanju i dobrim željama.*

*Na kraju, Veliko hvala mojim roditeljima – mami Verici i tati Zlatanu – kojima na početku mog školovanja nije bilo lako, no hvala im što su mi vjerovali, što su u svakom trneutku bili tu za mene i što su mi, svojim velikim odricanjem, omogućili toliko željeni studij u Zagrebu. Bez njih i njihove pomoći ništa od ovog ne bi bilo ispunjeno, stoga ovaj rad posvećujem njima.*

*Nikola Bedeković,  
Zagreb, rujan 2016.*

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Kemijски odsjek

Diplomski rad

## **Binarne krutine *N*-(2-karboksifenil)glicina i derivatâ piridina - vodikove veze i prijenos protona**

Nikola Bedeković

Zavod za opću i anorgansku kemiju, Kemijски odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Za potrebe ovoga rada pripravljen je *N*-(2-karboksifenil)glicin – dikiselina s karboksilnim skupinama na aromatskom i alifatskom dijelu molekule, a kristalizacijom iz otopine pripravljeni su kristali binarnih krutina dikiseline s petnaest piridinskih derivata. Dobivene su krutine strukturno i termički okarakterizirane difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu, difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku, razlikovnom pretražnom kalorimetrijom i termogravimetrijskom analizom. U jedanaest krutina uočeno je preferencijalno povezivanje piridina i alifatske karboksilne skupine. Analizom geometrija vodikovih veza te izračunatih naboja i elektrostatskih potencijala pronađeno je da je alifatska karboksilna skupina bolji donor vodikove veze od aromatske. Sve duljine vodikovih veza u kojima sudjeluje alifatska karboksilna skupina uglavnom slijede empirijsko pravilo temeljeno na razlici vrijednosti  $pK_a$  odgovarajućih piridinskih derivata i karboksilne skupine. Prijenos protona s karboksilne kiseline na piridinski dušik uočen je u jedanaest struktura (pri čemu su nastale soli), dok su preostale četiri krutine kokristali. Uočeno je da prijenos protona ima bitan utjecaj na pakiranje u kristalu: u kokristalima molekule su povezane u diskretne molekulske komplekse, dok su u solima pronađeni lanci monoaniona kao glavni motiv povezivanja.

(92 stranice, 84 slika, 24 tablica, 41 literaturnih izvora, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijскоj knjižnici, Kemijски odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

**Ključne riječi:** karboksilne kiseline, piridinski derivati, vodikova veza, prijenos protona u čvrstom stanju.

Mentor: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović  
Ocjenjivači rada: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović  
prof. dr. sc. Hrvoj Vančik  
doc. dr. sc. Josip Požar  
Zamjena: doc. dr. sc. Dominik Cinčić

Rad prihvaćen: 07.09.2016.

# BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Chemistry

Master thesis

## Binary solids of *N*-(2-carboxyphenyl)glycine and pyridine derivatives – hydrogen bonding and proton transfer

Nikola Bedeković

Laboratory of General and Inorganic Chemistry, Department of Chemistry,  
Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia

Within this master thesis, *N*-(2-carboxyphenyl)glycine – a carboxylic acid with carboxyl groups on aromatic and aliphatic part of the molecule has been synthesized. Its binary solids single crystals with fifteen pyridine derivatives have been prepared by crystallization from solution. Obtained compounds were structurally and thermally characterized by single crystal and powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis. In eleven obtained compounds preferential binding of pyridine nitrogen and aliphatic carboxyl group has observed and it was found that this carboxyl group is a better hydrogen bond donor than aromatic carboxyl group, what is explained by hydrogen bond geometries and calculated NBO charges and electrostatic potentials of carboxyl hydrogen atoms. All noticed hydrogen bond lengths on aliphatic carboxyl group follows empirical „ $\Delta pK_a$  rule”. Proton transfer from carboxyl group to pyridine nitrogen was observed in eleven compounds leading to formation of salts, while the remaining four are co-crystals. It was also observed that the proton transfer has considerable effect on the crystal packing: in co-crystals molecules are linked into a discrete molecular complexes, while in salts chains of monoanions are observed as the main packing motif.

(92 pages, 84 figures, 24 tables, 41 references, original is written 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:** carboxylic acids, pyridine derivatives, hydrogen bond, solid state proton transfer.

Supervisor: Assistant professor Vladimir Stilinović

Reviewers: Assistant professor Vladimir Stilinović

Full professor Hrvoj Vančik

Assistant professor Josip Požar

Substitute: Assistant professor Dominik Cinčić

Thesis accepted: 7<sup>th</sup> september 2016.

# Sadržaj

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....	IV
BASIC DOCUMENTATION CARD .....	V
1. Uvod .....	1
2. Literaturni pregled .....	2
2.1. Vodikova veza .....	2
2.2. Motivi povezivanja vodikovim vezama i <i>graph-set</i> notacija.....	3
2.3. Hijerarhija povezivanja funkcionalnih skupina .....	4
2.3.1. Pravilo temeljeno na razlici vrijednosti $pK_a$ .....	5
2.3.2. Pravilo temeljeno na razlici vrijednosti protonskih afiniteta.....	6
2.3.3. Pravilo temeljeno na vrijednostima $pK_{HB}$ .....	7
2.3.4. Naboji atomâ u molekulama – računski pristup .....	8
2.4. Ciljana sinteza kokristala i soli .....	10
2.5. Pretraživanje baze strukturnih podataka .....	12
3. Eksperimentalni dio.....	16
3.1. Priprava polaznih i istraživanih tvari.....	16
3.1.1. Priprava <i>N</i> -(2-karboksifenil)glicina; ( $H_2Cin$ ).....	16
3.1.2. Priprava binarnih krutina <i>N</i> -(2-karboksifenil)glicina i piridinskih derivata.....	16
3.2. Strukturna analiza .....	17
3.2.1. Pokusi difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu .....	17
3.2.2. Termička analiza .....	23
3.2.3. Računski pristup.....	23
4. Rezultati i rasprava .....	24
4.1. Fazna čistoća pripremljenih spojeva.....	24
4.2. Rentgenska strukturna analiza .....	24
4.2.1. Kristalna struktura <i>N</i> -(2-karboksifenil)glicina ( $H_2Cin$ ).....	25
4.2.2. Diskretni molekularni kompleksi.....	26
4.2.3. Lanci monoaniona s piridinijevim kationima.....	29
4.2.4. Strukture s derivatima 2-aminopiridina.....	33
4.2.5. Ostali motivi.....	35
4.3. Preferencijalno povezivanje piridinâ na alifatsku karboksilnu skupinu .....	38
4.4. Prijenos protona.....	41
4.4.1. Prijenos protona na alifatskoj karboksilnoj skupini .....	41
4.4.2. Prijenos protona na aromatskoj karboksilnoj skupini .....	43
4.4.3. Primjenjivost pravila „ $\Delta pK_a$ šiber” na opažene duljine vodikovih veza .....	44
4.5. Utjecaj prijenosa protona na strukturu i pakiranje dobivenih krutina.....	44

4.6. Termička analiza.....	46
5. Zaključak .....	49
6. Literaturna vrela .....	50
7. Dodatak.....	VIII
8. Životopis.....	XIX



## **1. Uvod**

## UVOD

Kristalno inženjerstvo područje je kemije čvrstog stanja u kojemu se, korištenjem jakih i usmjerenih nekovalentnih interakcija, nastoje pripremiti krutine ugodivih fizikalnih i kemijskih svojstava. Građevne jedinice takovih krutina mogu biti organskog ili anorganskog porijekla, ovisno o željenom sastavu ciljnog materijala. Te molekule često sadrže više potencijalnih donora/akceptora spomenutih vrsta interakcija, stoga je za uspješnu sintezu neophodno poznavati hijerarhiju povezivanja funkcionalnih skupina prisutnih u polaznim molekulama.<sup>[1]</sup> Poznat je određeni broj empirijskih pravila koja, više ili manje uspješno, predviđaju nastajanje određenih sintona u konačnom produktu, a neka od njih su ispitana u ovome radu.

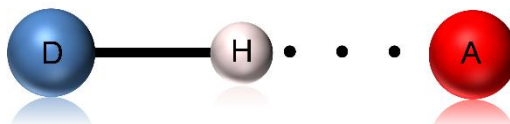
Organske se molekule najčešće kombiniraju u višekomponentne molekulske krutine koje, između ostaloga, mogu postojati kao kokristali i soli. Uspješno predviđanje nastajanja tih vrsta od posebne je važnosti za kristalno inženjerstvo, a posebice za farmaceutsku industriju (proizvodnja farmakološki aktivnih tvari). Protonacijom, odnosno deprotonacijom odgovarajućih funkcionalnih skupina u nekoj aktivnoj tvari može doći do promjene fizikalno-kemijskih svojstava koja zatim utječu i na samu kvalitetu lijeka (topljivost, brzina otapanja, brzina i način adsorpcije i slično). Osim toga, različite soli iste aktivne tvari smatraju se različitim kemijskim spojevima (koji se, pravno gledano, smiju proizvoditi i patentirati), dok kokristali to nisu.<sup>[2]</sup> Iz takovih je razloga vrlo važno moći predvidjeti hoće li kombinacija odabranih molekula rezultirati nastajanjem soli ili kokristala.

U svrhu proučavanja vodikovih veza i prijenosa protona u čvrstom stanju istraživani su veliki broj sustava s različitim donorima i akceptorima vodika. Zbog svojih su svojstava karboksilne kiseline i derivati piridina vrlo često bili modelnim spojevima za takova istraživanja, a od provedenih se istraživanja tek mali broj odnosi na proučavanje sustava s asimetričnim dikiselinama. Stoga je u ovome radu provedeno istraživanje na *N*-(2-karboksifenil)glicinu – karboksilnoj kiselini s karboksilnim skupinama na alifatskom i aromatskom dijelu molekule. Ta je dikiselina kristalizirana s petnaest piridinskih derivata različitih kiselobaznih svojstava, radi određivanja hijerarhije povezivanja piridinâ s karboksilnim skupinama (preferencije piridinskog dušika prema alifatskoj ili aromatskoj skupini) te ispitivanja primjenjivosti empirijskog pravila temeljenog na razlici vrijednosti  $pK_a$  na izmjerene duljine vodikovih veza.<sup>[3]</sup> Uz to, u dobivenim je krutinama izučeni prijenos protona između karboksilne kiseline i piridinskog dušika te utjecaj prijenosa protona na kristalno pakiranje u solima i kokristalima.

## **2. Literaturni pregled**

## 2.1. Vodikova veza

Vodikova veza privlačna je interakcija koja se ostvaruje između vodikovog atoma vezanog na donorni atom D i atoma akceptora – A, pri čemu su atomi D i A elektronegativniji od atoma vodika (slika 2.1).<sup>[4]</sup> U slučaju da se atom A nalazi u istoj molekuli s donorom vodikove veze tada govorimo o unutarmolekulskoj, a ako je dio druge molekule, o međumolekulskoj vodikovoj vezi. Akceptor A može biti atom, anion ili pak dio neutralne molekule, odnosno molekuloskog iona.



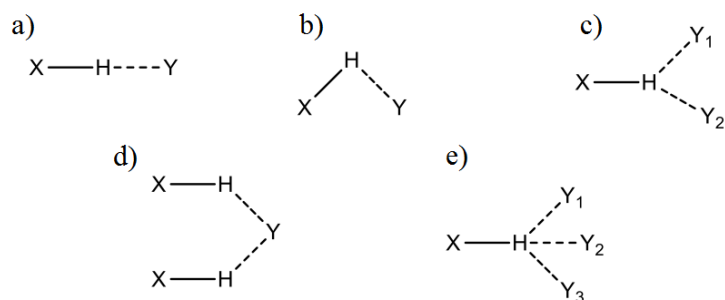
**Slika 2.1** Shematski prikaz vodikove veze. D–H je donor, A je akceptor. Dogovorno je prihvaćeno označavanje vodikove veze trima točkama između atoma vodika i akceptora.

Vodikove se veze dijele na jake, srednje jake te slabe, a parametri kojima su određene jesu duljina  $d(D\cdots A)$  i vezni kut  $\angle(D-H\cdots A)$ . Njihova podjela prikazana je u tablici 2.4.<sup>[5]</sup> Prema podacima iz tablice vodikova veza jača je što je duljina kraća, a kut bliži  $180^\circ$ . U posebnim slučajevima, za jednake atome D i A te jednake udaljenosti  $d(D-H)$  i  $d(H-A)$  govorimo o najjačoj simetričnoj vodikovoj vezi (pr. veza u  $HF_2^-$  u kojoj kut veze iznosi nešto manje od  $180^\circ$ ). Srednje jakim vodikovim vezama smatraju se one prisutne između biomolekula (šećeri, amino-kiseline, proteini) ili pak između molekula vode, alkohola i karboskilnih kiselina (pr.  $O-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots O$ ,  $O-H\cdots N$  vrste veza). Sve vodikove veze kojima je energija manja od energije srednje jakih veza jesu slabe ( $C-H\cdots A$ ,  $D-H\cdots \pi$  i sl.). U supramolekulskoj kemiji (pa tako i u kristalnom inženjerstvu) primjenu pronalaze jake i srednje jake vodikove veze, dok je slabe podosta teško predvidjeti, a samim time i iskoristiti u ciljanoj sintezi supramolekula, odnosno kristala.

**Tablica 2.1** Klasifikacija vodikove veze prema Jeffreyu.<sup>[5]</sup>

	jaka	srednje jaka	slaba
energija veze / $\text{kJ mol}^{-1}$	62,8 – 167	17 – 62,8	< 17
vezni kut / $^\circ$	170 – 180	> 130	> 90
$d(D\cdots A)$ / Å	2,2 – 2,5	2,5 – 3,2	> 3,2
$d(D-H)$ vs. $d(H-A)$	$D-H \approx H-A$	$D-H < H-A$	$D-H \ll H-A$
dominantna interakcija	djelomično kovalentna	elektrostatska	disperzna

Vodikova veza najčešće povezuje dva atoma te može biti linearna i nelinearna. U nekim slučajevima postoji mogućnost povezivanja i tri atoma u bifurkiranim vodikovim vezama, gdje mogu sudjelovati dva donora ili akceptora. Isto tako može postojati i trifurkirana vodikova veza, no nastajanje takove interakcije ograničeno je steričkim faktorima. Spomenuti slučajevi povezivanja vodikovom vezom shematski su prikazani na slici 2.2.

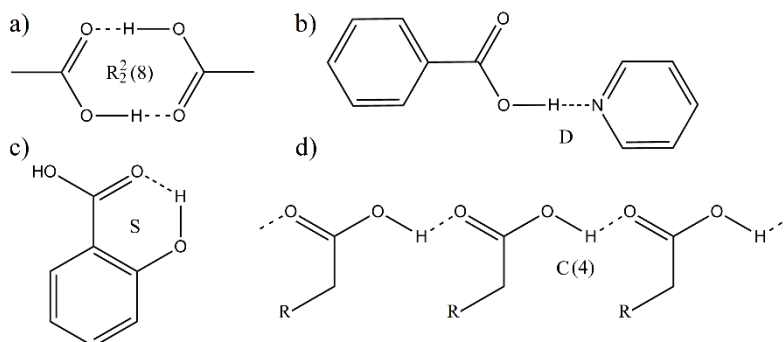


**Slika 2.2** Shematski prikaz a) linearne; b) nelinearne; c), d) bifurkirane; i e) trifurkirane vodikove veze.

## 2.2. Motivi povezivanja vodikovim vezama i *graph-set* notacija

Nerijetko se, radi pojednostavljenja, složene molekulske mreže razdijele na manje dijelove koji su sastavljeni od jednostavnijih motiva. Motiv je skup atoma povezanih istom vrstom vodikove veze koji sadrži određenu topologiju.<sup>[6]</sup> Najčešći motivi pri povezivanju molekula vodikovim vezama jesu prstenovi, lanci, diskretni motivi (dimeri, odnosno parovi najčešće različitih molekula) te intramolekulske veze. Svaki od tih pak ima svoju oznaku u notaciji supramolekulskih grafova – lanac **C** (eng. *chain*), prsten **R** (eng. *ring*), intramolekulska veza **S** te diskretni motivi **D**. Kako bi se pojedini motiv precizno opisao, u indeks i eksponent *graph set* oznake motiva dodaje se broj donora i akceptora, a u zagradu pored ukupni broj atoma koji sudjeluju u motivu, što rezultira konačnom *graph set* oznakom  $G_d^a(n)$ . Na slici 2.3 prikazani su primjeri navedena četiri motiva s pripadajućim *graph set* oznakama. U slučaju motiva prstena postoje dva atoma donora i dva akceptora, a u motiv ukupno tvori osam atoma (atomi obje karboksilne skupine) što rezultira oznakom  $R_2^2(8)$ . Intramolekulska vodikova veza i povezane diskretne molekule se u ovome slučaju opisuju jednostavnim oznakama **S**, odnosno **D**. Lanac molekula sastoji se od četiri atoma (nakon čega se ponavlja), a u molekuli je sadržan jedan atom donora i akceptora,

stoga je *graph set* oznaka tog motiva C(4). Vrijedi uočiti da se u slučaju jednog atoma donora i akceptora, pripadajući brojevi ne pišu.<sup>i</sup>



**Slika 2.3** Primjeri motiva nastalih povezivanjem molekula vodikovim vezama s pripadajućim *graph set* oznakama.

### 2.3. Hijerarhija povezivanja funkcionalnih skupina

Prema definiciji, molekulske su krutine tvari čiju strukturu čine jedna ili više različitih vrsta molekula povezanih nekom interakcijom. U kristalnom inženjerstvu primjenu ponajviše pronalaze, već spomenute, vodikova i halogenska veza, kojima se molekule povezuju na unaprijed određen način.

U nekim sustavima duž nastale vodikove veze može doći do prijenosa protona pa shodno tome mogu nastati kokristali ili soli. Glavnu razliku između tih dviju vrsta krutina čine građevne jedinice – soli su građene od suprotno nabijenih molekula (iona), međusobno povezanih nabojem potpomognutom vodikovom vezom (eng. *Charge Assisted Hydrogen Bond – CHAB*), dok kokristale čine neutralne molekule. Općenita definicija kokristala je svojevrsni kamen spoticanja u suvremenom kristalnom inženjerstvu. Prema G. R. Desiraju-u,<sup>[7]</sup> kokristali su zapravo molekulski kompleksi, dok J. D. Dunitz<sup>[8]</sup> takvu definiciju smatra nepotpunom jer molekulski kompleks, kao takav, može postojati i u otopini, a dobro je poznato da je „kokristal” pojam vezan isključivo uz čvrsto stanje. C. B. Aakeroy<sup>[9]</sup> pak tvrdi kako su kokristali krutine građene od neutralnih molekula pri čemu su tvari koje ih čine pri sobnoj temperaturi u čvrstom stanju. Takova je definicija nejednoznačna i neprecizna iz razloga što jedna tvar na različitim geografskim položajima može biti u različitim agregacijskim stanjima.

<sup>i</sup> Ukoliko je  $d = 1$  i  $a \neq 1$  (ili obrnuto), pripadajući se broj piše na odgovarajuće mjesto u *graph set* oznaci.

U odnosu na klasičnu organsku sintezu, supramolekulska je sinteza u većini slučajeva nepredvidiva i sam put od početnih molekula do konačne supramolekule (kristala) puno je zamršeniji i kompliciraniji. Česti razlog tome jesu molekule s dva ili više relativno jaka donora/akceptora vodikove ili halogenske veze. Kompeticijom mogućih sintona pri kristalizaciji mogu nastati različiti produkti, stoga je za ciljanu supramolekulsku sintezu važno poznavati hijerarhiju povezivanja funkcionalnih skupina te na taj način predvidjeti koji će produkt zaista i nastati. Opće je poznato pravilo da će se molekule s više funkcionalnih skupina međusobno povezati preko onih koje pokazuju najbolja donorska i akceptorska svojstva. U svrhu rangiranja skupina prema jakosti donorskih i akceptorskih svojstava, predloženo je nekoliko pristupa.

### 2.3.1. Pravilo temeljeno na razlici vrijednosti $pK_a$

Prvi takav pristup temelji se na kiselobaznim svojstvima interagirajućih molekula, odnosno na pripadajućoj razlici vrijednosti  $pK_a$  (jednadžba 2.1). U literaturi je ovo empirijsko pravilo poznato kao „ $\Delta pK_a$  šiber” (eng. „ $pK_a$  slide rule”).<sup>[3], [10–13]</sup>

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{BH}^+) - pK_a(\text{HA}) \quad (2.1)$$

Molekule koje sudjeluju u vodikovoj vezi promatraju se kao kiselina (HA) i baza (B), a za mjeru jakosti vodikove veze uzima se odgovarajuća vrijednost  $\Delta pK_a$  – što je ona bliža nuli to je vodikova veza jača. Naime, za jednake vrijednosti  $pK_a$  ( $\Delta pK_a = 0$ ) obje vrste imaju podjednak afinitet prema protonu (on biva jednako privučen prema donoru i akceptoru) i nalazi se na polovici udaljenosti  $d(\text{H}\cdots\text{B})$ , što je ujedno i slučaj najjače (simetrične) vodikove veze koja je u literaturi poznata kao trocentrična-četveroelektronska kovalentna veza.<sup>[13]</sup> U literaturi su poznati primjeri u kojima spomenuto pravilo dobro opisuje proučavani sustav, ali i oni u kojima to nije slučaj. Na primjer, najjača opažena vodikova veza (u  $\text{HF}_2^-$ ) pokorava se navedenom pravilu i vrijednost  $\Delta pK_a$  jednaka je nuli (kao i za ostale homomolekulske vodikove veze). Kod heteromolekulskih jakih vodikovih veza pak dolazi do većih ili manjih odstupanja od navedenog pravila, odnosno, u takovim sustavima vrijednost  $\Delta pK_a$  vrlo rijetko iznosi nula (češći su slučajevi kombiniranja donora i akceptora vodikove veze s različitim vrijednostima  $pK_a$ ). Još vrijedi napomenuti kako se navedeno pravilo ne može primijeniti na unutarmolekulske vodikove veze u konjugiranim sustavima (RAHBs – eng. *Resonance Assisted Hydrogen Bonds*), koje se javljaju u enolnim oblicima, primjerice,  $\beta$ -diketonata,  $\beta$ -diestera,  $\beta$ -ketoestera i sl.<sup>[14]</sup>

Trend smanjenja duljine vodikovih veza s približavanjem vrijednosti  $\Delta pK_a$  nuli može se opaziti u sustavima s jednom vrstom donora, odnosno akceptora, uz minimalne strukturne

promjene jedne od tih vrsta (primjerice različito supstituirani piridinski derivati s odabranom karboksilnom kiselinom), što je i pokazano u eksperimentalnom dijelu ovoga rada.

### 2.3.2. Pravilo temeljeno na razlici vrijednosti protonskih afiniteta

Druga veličina primjenjivana za predviđanje jakosti vodikovih veza jest protonski afinitet molekule ( $PA_g$ ) u vakuumu.<sup>[12]</sup> Po definiciji, protonski afinitet je energija oslobođena u procesima prikazanima jednadžbama 2.2 i 2.3 pri čemu je proton na beskonačnoj udaljenosti od odgovarajućih baza ( $A^-$  i B). Iz definicije se jasno vidi da je, za razliku od vrijednosti  $pK_a$ , u iznos protonskog afiniteta uključen samo entalpijski doprinos.



Kako je protonski afinitet eksperimentalno teško mjerljiv, njegove se vrijednosti najčešće dobivaju kvantno-kemijskim računima, a one pak odražavaju intrinzično svojstvo istraživane molekule (afinitet prema protonu molekule kao takve, u vakuumu i bez sudjelovanja otapala). Nasuprot tome, vrijednosti  $pK_a$  su određene u odgovarajućem otapalu koje i samo sudjeluje u (de)protonacijskim reakcijama te solvatira molekule i ione. S obzirom na spomenutu prirodu vrijednosti  $PA_g$  i  $pK_a$ , očito je da su prvospomenute bliže vrijednostima protonskog afiniteta u čvrstom stanju ( $PA_s$ ), no njihove su vrijednosti zakinite za doprinos lokalnih interakcija u kristalu. Taj se doprinos za odabranu tvar ne može jednoznačno i pouzdano odrediti jer isti ovisi o kristalnoj strukturi koja je predmetom proučavanja.

Samo pravilo protonskog afiniteta jest identično onomu s vrijednostima  $pK_a$  – što su molekule bliže u vrijednostima protonskih afiniteta, vodikova veza je jača:

$$\Delta PA_g = PA(BH^+)_g - PA(HA)_g \quad (2.4)$$

Iz definicije  $PA_g$  slijedi da donor i akceptor vodika moraju biti na beskonačnoj udaljenosti jedan od drugoga, što u realnim situacijama nije slučaj (kako je poznato, donor i akceptor su na nekoj konačnoj udaljenosti  $d$ ). Korekcija kojom se taj problem nastoji razriješiti uključuje dodatnu energiju za približavanje donora i akceptora na udaljenost  $d$ , što nakon rješavanja daje izraz 2.5.

$$\Delta PA_g' = \Delta PA_g + z_d z_a \frac{e^2}{d} \quad (2.5)$$

Za vodikove veze u kojima su donor i/ili akceptor nenabijene vrste ( $z_d$  ili  $z_a = 0$ ) vrijedi  $\Delta PA_g' = \Delta PA_g$ , dok u slučajevima u kojima dolazi do razdvajanja naboja (pr. simetrične vodikove



veze) navedena korekcija ne daje rezultate zbog nemogućnosti određivanja udaljenosti  $d$ , a samim time ni  $\Delta PA_g$ .<sup>[3]</sup> Iz ove je analize vidljivo kako vrijednosti  $PA_g$  nisu primjenjive na sve vrste vodikovih veza pa se u svrhu rangiranja po jakosti češće koriste vrijednosti  $pK_a$ .<sup>[3]</sup> Kako bilo, pri korištenju  $PA_g$  ili  $pK_a$  vrijednosti potrebno je imati na umu da one ne opisuju promatrani sustav u kristalu već u plinovitoj fazi, odnosno otopini i biti svjestan mogućnosti većeg ili manjeg odstupanja od očekivanih rezultata.

### 2.3.3. Pravilo temeljeno na vrijednostima $pK_{HB}$

Drugi pristup temelji se na vrijednostima  $pK_{HB}$ <sup>[15]</sup> koje su pridružene ravnotežnim reakcijama nastajanja molekulskog para povezanog vodikovom vezom, kako prikazuje jednadžba:



gdje su  $XH$  i  $Y$  molekule donora i akceptora vodikove veze, dok je  $XH \cdots Y$  dimer nastao njihovim povezivanjem. Pripadajuća konstanta ravnoteže gore prikazane ravnotežne reakcije dana je jednadžbom 2.7, dok je vrijednost  $pK_{HB}$  definirana kao  $pK_{HB} = \log_{10} K_f$ .

$$K_f = \frac{[XH \cdots Y]}{[XH] \cdot [Y]} \quad (2.7)$$

Vrijedi uočiti da je vrijednost  $pK_{HB}$  definirana suprotnim logaritmom konstante disocijacije kompleksa  $XH \cdots Y$ , baš kao što su i  $pK_a$  vrijednosti definirane konstantom disocijacije protona s neke molekule  $X$ . Iz ovog razmatranja slijedi da su molekule s visokim vrijednostima  $pK_{HB}$  dobri akceptori, a one s niskim vrijednostima  $pK_{HB}$  dobri donori vodikove veze.

Skala  $pK_{HB}$  jest skala bazičnosti (eng. *hydrogen bond basicity scale*) pa se pri mjerenju konstanti ravnoteže (odnosno, pripadajućih  $p$ -vrijednosti) koristi jedan donor te širi spektar baza čija se bazičnost želi odrediti. Donor vodikove veze jest uvijek 4-fluorfenol, a ravnotežne koncentracije najčešće se određuju infracrvenom spektroskopijom (preko apsorpcije istežanja veze O–H u molekuli donora). Do danas su, u tetraklormetanu pri 25 °C, određene vrijednosti  $pK_{HB}$  mnogih vrsta organskih spojeva – amida, aldehida, ketona, piridina, nitrila, nitro spojeva te ostalih.<sup>[16]</sup>

Usprkos sličnostima, skale  $pK_a$  i  $pK_{HB}$  razlikuju se u predviđanju jakosti vodikovih veza, što se može i očekivati s obzirom na procese kojima su te vrijednosti pridružene. Biološki važne molekule i lijekovi sadrže veći broj potencijalnih donora i akceptora vodikovih veza te je važno moći predvidjeti koji će od njih u njima sudjelovati pri povezivanju s nekom ciljanom molekulom ili funkcionalnom skupinom. Primjerice, molekule dimetilacetamida, dimetilsulfoksida te

heksametilfosfamida jesu slabije baze (niže vrijednosti  $pK_a$ ), ali jači akceptori vodikove veze (više vrijednosti  $pK_{HB}$ ) u odnosu na piridin i trietilamin. Primjena pravila temeljenog na razlici vrijednosti  $pK_a$  u tim bi slučajevima rezultirala posve pogrešnim predviđanjem povezivanja tih vrsta s odgovarajućim donatorom. Iz navedenih primjera slijedi da najbazičniji atom u molekuli ne mora biti i najbolji akceptor, odnosno da najkiseliji vodikov atom ne mora biti i najbolji donor vodikove veze. Takav je trend i dokazan na sustavnom proučavanju jakosti vodikovih veza između 4-fluorfenola i 65 različitih heterocikličkih spojeva.<sup>[16]</sup>

Iz gornjih je razmatranja jasno kako se pravilo temeljeno na vrijednostima  $pK_{HB}$  pokazuje boljim u predviđanju jakosti vodikovih veza nego li ono temeljeno na vrijednostima  $pK_a$ . Vrijednosti  $pK_{HB}$  odnose se na disocijaciju kompleksa molekula povezanih vodikovom vezom, a ne na disocijaciju protona (kao  $pK_a$  vrijednosti) što čini presudnu razliku između tih dviju skala. Zajedničko im je pak to da su obje skale definirane u otopini pa primjena ijedne od njih na modeliranje sustava u čvrstom stanju već sama po sebi uzrokuje pogrešku. Isto tako vrijedi uočiti kako su oba pravila primjenjiva u sustavima s istovrsnim akceptorima (pr. piridinski dušik, amino ili amidna skupina i sl.) uz moguće male strukturne promjene (pri čemu ne smiju postojati sterički utjecaji na „dostupnost” akceptorskog atoma).

#### 2.3.4. Naboji atomâ u molekulama – računski pristup

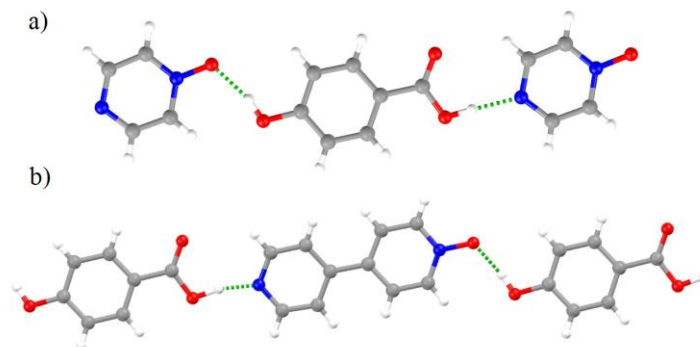
Općenitiji pristup rangiranja jakosti vodikovih veza jest baziran na naboju pojedinih atoma u molekuli. Takav se pristup temelji na računanju elektronske gustoće promatrane molekule te mapiranja elektrostatskog potencijala na određenoj konturnoj razini ili pak na računanju NBO naboja atoma koji sudjeluju (ili bi mogli sudjelovati) u povezivanju vodikovom vezom. Raspodjela i iznosi naboja u molekuli zatim upućuju koji bi od prisutnih atoma mogli biti najbolji donori, odnosno akceptori vodikove veze.<sup>[17]</sup>

Kako bi ispitali primjenjivost navedenog pristupa, Aakeröy i suradnici<sup>[18]</sup> kristalizirali su 3- i 4-hidroksibenzojevu kiselinu sa serijom ditopičnih molekula koje sadrže dva akceptora vodikove veze različitih jakosti. Kako u molekuli kiseline postoje dva donora vodika (karboksilna i hidroksilna skupina), koji se razlikuju po kiselosti ( $pK_{a,1} = 4,38$ ,  $pK_{a,2} = 9,32$ ), cilj je bio proučiti koji će donor sudjelovati u vodikovoj vezi s jačim akceptorom. Predviđanja s obzirom na vrijednosti  $pK_a$  i računati mapirani elektrostatski potencijal su upravo suprotna. Karboksilna skupna jest kiselija, no mapirani elektrostatski potencijal ukazuje na hidroksilnu sku-

## LITERATURNI PREGLED

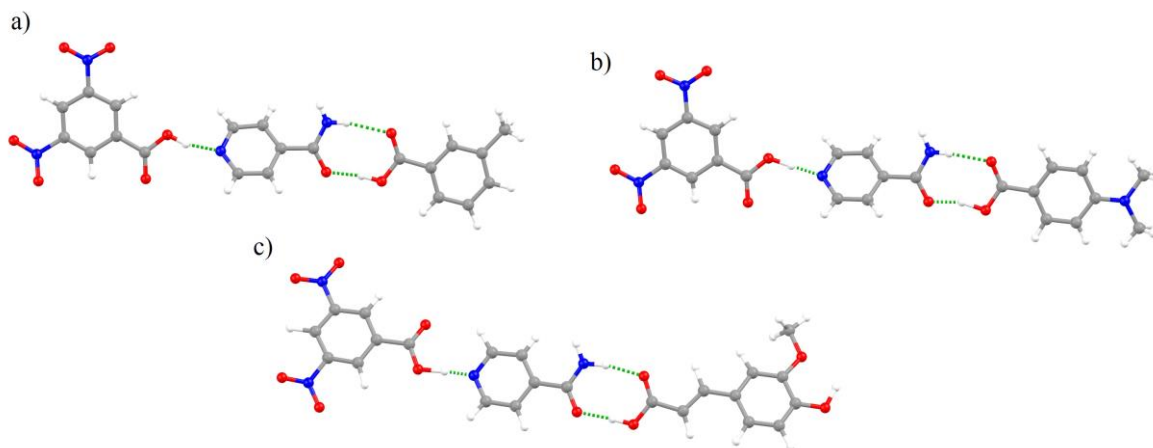
pinu kao jači donor vodika. U svih šest dobivenih struktura uočeno je da najbolji akceptor vodikove veze uvijek sudjeluje u interakciji s hidroksilnom skupinom (slika 2.4), što ide u prilog gore iskazanoj tvrdnji da najkiselija skupina ujedno nije i najbolji donor vodikove veze.

Podatci prisutni u kristalografskoj bazi podataka (CSD) pokazuju isti rezultat; od 31 strukture koja sadrži karboksilnu i hidroksilnu skupinu, u 44% slučajeva najbolji je akceptor povezan s hidroksilnom skupinom, u 41% slučajeva na isti su akceptor vezane obje skupine, dok u samo 15% slučajeva najbolji akceptor veže karboksilna skupina.



**Slika 2.4.** Molekulski kompleksi 4-hidroksibenzojeve kiseline s a) pirazin-*N*-oksidom te b) 4,4'-bipiridil-*N*-oksidom. U oba se slučaja *N*-oksidni dio molekule povezuje s hidroksilnom skupinom.

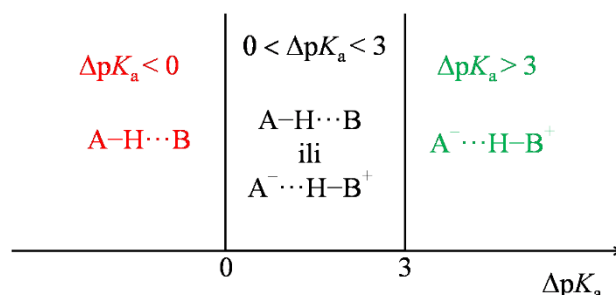
Slični su eksperimenti izvedeni i na sustavima benzenkarboksilnih kiselina i izonikotinamida.<sup>[1]</sup> U 1:1 kokristalu benzojeve kiseline i izonikotinamida piridinski dušik je vodikovom vezom vezan na karboksilnu skupinu benzojeve kiseline, dok se lanac nastavlja povezivanjem amidnih skupina. I ovdje se može prepoznati hijerarhija povezivanja vodikovom vezom; najbolji donor (karboksilna skupina) vezan je s najboljim akceptorom (piridinski dušik), dok se drugi najbolji donor (amidni vodik) povezuje s drugim najboljim akceptorom (kisik amidne skupine). Na tom je principu postavljen cilj sinteze trokomponentne krutine građene od dvije kiseline različitih jakosti i izonikotinamida, tako da se piridinski dušik veže na karboksilnu skupinu jače kiseline, a amidna skupina na slabiju. To je i ostvareno u sustavima 3,5-dinitrobenzojeve kiseline s *m*-metilbenzojevom, *p*-*N,N'*-dimetilaminbenzojevom i 4-hidroksi-3-metoksicimetnom kiselinom s izonikotinamidom (slika 2.5). Dakle, preferencijalnim povezivanjem jakog donora s jakim akceptorom sintetizirana je ciljana supramolekula (kokristal) sa željenom, unaprijed određenim i predviđenim međumolekulskim povezivanjem.



**Slika 2.5.** Ternarne strukture 3,5-dinitrobenzojeve kiseline i izonikotinamida s a) *m*-metilbenzojevom kiselinom; b) *p*-*N,N'*-dimetilaminobenzojevom kiselinom te c) 4-hidroksi-3-metoksicimetnom kiselinom.

#### 2.4. Ciljana sinteza kokristala i soli

Osim za predviđanje jakosti vodikovih veza, pravilo temeljeno na razlici vrijednosti  $pK_a$  koristi se i za predviđanje prijenosa protona u čvrstom stanju. Za točno opisivanje spomenutog procesa u krutini potrebno je poznavanje protonskog afiniteta tvari koje sačinjavaju kristal. Kiselo stanje neke tvari u čvrstom stanju ovisi od kristala do kristala (zbog specifičnih interakcija u kristalnoj strukturi) pa nije moguće određivanje stalnog, jedinstvenog i dobro definiranog protonskog afiniteta tvari u čvrstom stanju. Da bi se zaobišao taj problem, u svrhu opisa prijenosa protona koriste se vrijednosti  $pK_a$  mjerene u nekom otapalu pri nekoj temperaturi ili pak računate vrijednosti protonskih afiniteta u vakuumu. One na neki način odražavaju vrijednosti protonskih afiniteta za čvrsto stanje, što pak donekle i opravdava njihovo korištenje. Eksperimentima vezanim uz navedenu problematiku pokazano je da za vrijednosti  $\Delta pK_a < 0$  do prijenosa protona ne dolazi, za  $\Delta pK_a > 3$  dolazi, a za interval  $0 < \Delta pK_a < 3$  nije moguće točno definirati hoće li do prijenosa protona doći ili ne (slika 2.6).



**Slika 2.6.** Shematski prikaz empirijskog pravila temeljenog na razlici vrijednosti  $pK_a$  za predviđanje nastajanja soli i kokristalâ.

A. Lemmerer i suradnici<sup>[19]</sup> su, u svrhu ispitivanja navedenog empirijskog pravila, kristalizirali 2-klor-4-benzojevu kiselinu s devet piridinskih derivata čije su vrijednosti  $pK_a$  bile u rasponu od 0,79 do 6,67 (vrijednosti su računane u vodi pri 25 °C). Dobiveni su rezultati u izvrsnom slaganju s izloženim pravilom; sve kombinacije s  $\Delta pK_a < 0$  rezultirale su nastajanjem kokristala (dvije strukture), u kombinacijama s  $\Delta pK_a > 3$  nastale su soli (jedna struktura), dok je u intervalu  $0 < \Delta pK_a < 3$  omjer soli i kokristala 1:1 (tri soli i tri kokristala). Nadalje, na skupu od 109 struktura iz baze strukturnih podataka, koje su sadržavale sinton  $N_{py} \cdots HOOC$ , pokazali su da pri  $\Delta pK_a \approx 0$  nema izražene tendencije češćeg stvaranja kokristalâ, odnosno pri  $\Delta pK_a \approx 3$  češćeg stvaranja soli. Općenito vrijedi, ako za neku kombinaciju polaznih spojeva vrijednost  $\Delta pK_a$  iznosi 0,05, tad nema razloga očekivati da će vjerojatnije nastati kokristal nego sol.

Bhogala i suradnici<sup>[20]</sup> proveli su slično istraživanje koristeći di- i trikarboksilne kiseline s 4,4'-bipiridinima i izonikotinamidom. Rezultati su, kao i u prethodnom slučaju, bili u skladu s pravilom – za negativne  $\Delta pK_a$  vrijednosti nastaju kokristali, a za vrijednosti  $\Delta pK_a > 3,75$  uvijek nastaju soli. Gornja je granica (iznad koje sigurno nastaje sol) u ovim sustavima podignuta za 0,75  $pK_a$  jedinica u odnosu na općenito pravilo.

Kristalizacijom gentisinske kiseline (2,5-dihidroksibenzojeve kiseline) s 22 piridinska derivata dobiveno je isto toliko krutina s rasponom (eksperimentalno mjerenih)  $\Delta pK_a$  vrijednosti od  $-0,7$  do  $4,7$ .<sup>[21]</sup> U tim je sustavima uočeno da do prijenosa protona s kiseline na piridin uvijek dolazi za  $\Delta pK_a > 2,5$ , a ne dolazi za  $\Delta pK_a < 2$ , što daje uski raspon od 0,5  $pK_a$  jedinica unutar kojeg mogu nastati kokristali i soli. To je ujedno i najuži takav literaturno poznati interval.

Navedena tri primjera ukazuju da ishodi ovakvih eksperimenata mogu varirati ovisno o izabranim sustavima, otapalu, temperaturi, ali i o okruženju molekula u kristalnoj strukturi. Upravo je srednji interval, u kojemu mogu nastati i kokristali i soli, posljedica lokalnih interakcija u kristalu, koje (u pravilu) mijenjaju kiselost molekula u odnosu na otopinu. Naime, u otopini su molekule i odgovarajući ioni solvatirani molekulama otapala koje „pomažu” deprotonaciju kiseline, dok tog efekta u kristalu nema – molekule su u direktnom kontaktu i posljedica je takva da vrijednost  $pK_a$  mora biti za nekoliko redova veličine manja od one u otopini, kako bi se molekula mogla deprotonirati.<sup>[22]</sup>

Izuzev opisanog eksperimentalnog pristupa kojim se nastoji predvidjeti prijenos protona, u tu se svrhu vrlo često koriste i računalne metode. Takova se istraživanja temelje na računanju energija rešetke i predviđanju stabilnosti strukture kokristala, odnosno soli koje bi

mogle rezultirati kao produkti supramolekulske sinteze.<sup>[23]</sup> Ako je energija jedne od tih dviju vrsta niža, ona je očekivani produkt i obrnuto. Ovakav pristup u načelu nije primjenjiv na sustave u kojima se proton nalazi na nekom položaju između donora i akceptora jer je razlika energija tih dviju vrsta izrazito mala pa nije moguće točno i pouzdano predvidjeti koja je od njih stabilnija.

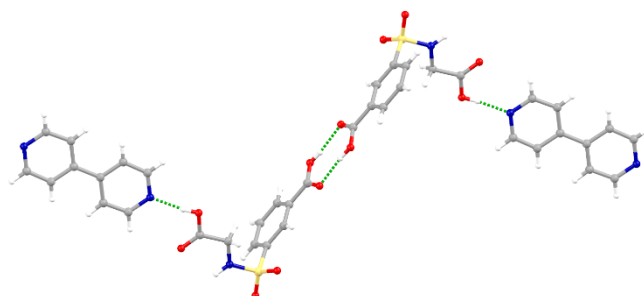
## 2.5. Pretraživanje baze strukturnih podataka

U tablici 2.2 prikazani su rezultati pretraživanja baze strukturnih podataka (CSD – eng. *Cambridge Structural Database*)<sup>[24]</sup> za sustave piridina i karboksilnih kiselina. Ukupno u bazi postoje 4092 objavljene kristalne strukture koje sadrže piridinski prsten i karboksilnu skupinu, a od toga je samo njih sedam dobiveno kombinacijom aromatsko-alifatskih dikiselina s piridinskim derivatima.

**Tablica 2.2.** Rezultati pretraživanja baze strukturnih podataka (CSD).

fragment	broj podataka
aromske kiseline + piridin	1612
alifatske kiseline + piridin	1811
aromatsko-alifatske dikiseline + piridin	7

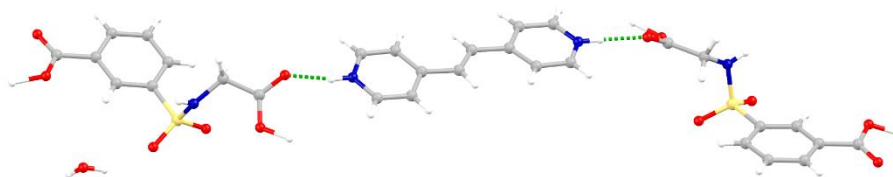
Dikiseline strukturno slične onoj korištenoj u ovome radu pronađene su u krutinama s 4,4'-bipiridinom i 1,2-bis(4-piridil)etilenom, dobivenim hidrotermalnom sintezom. U kokristalu 3-(sulfonilglicin)benzojeve kiseline s 4,4'-bipiridinom piridinski je dušik vezan na alifatsku karboksilnu skupinu ( $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}) = 2,667 \text{ \AA}$ ), dok aromatske skupine čine ciklički motiv  $\mathbf{R}_2^2(8)$  (slika 2.7).<sup>[25]</sup> Formulske se jedinice povezuju u *cik-cak* lance karakteristične za kokristale 4,4'-bipiridina i ditopičnih donora vodikove veze.



**Slika 2.7.** Motiv povezivanja molekula u kokristalu 3-(sulfonilglicin)benzojeve kiseline i 4,4'-bipiridina.

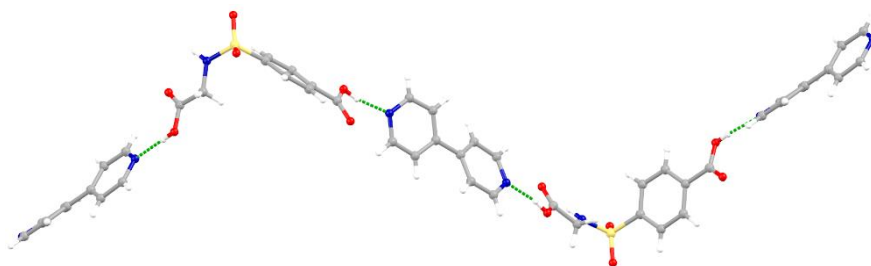
## LITERATURNI PREGLED

U soli te iste karboksilne kiseline s 1,2-bis(4-pridil)etilenom oba su piridinska dušika protonirana i vezana na alifatsku skupinu dikiseline ( $d(\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}) = 2,669 \text{ \AA}$ ), a formulske jedinice soli su povezane u lance vodikovim vezama  $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$  (slika 2.8).<sup>[26]</sup>

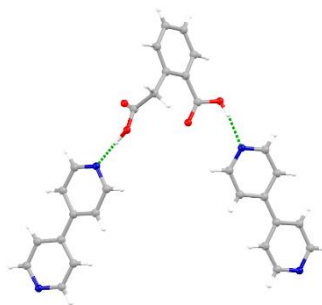


**Slika 2.8.** Motiv povezivanja ionâ u strukturi soli 1,2-bis(4-pridil)etilena i 3-(sulfonilglicin)benzojeve kiseline.

U kokristalu 4,4'-bipiridina i 4-(sulfonilglicin)benzojeve kiseline piridinski je derivat vezan na obje karboksilne skupine (slika 2.9) pri čemu je vodikova veza na aromatskoj skupini kraća od one na alifatskoj ( $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N})_{\text{Ar}} = 2,593 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N})_{\text{Al}} = 2,625 \text{ \AA}$ ).<sup>[27]</sup> Formulske su jedinice povezane u *cik-cak* lance. Sličan način povezivanja uočen je i u kokristalu homoftalne kiseline s 4,4'-bipiridinom (slika 2.10).<sup>[28]</sup> I u ovom je slučaju vodikova veza u kojoj sudjeluje aromatska karboksilna skupina kraća ( $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N})_{\text{Ar}} = 2,667 \text{ \AA}$ ) od one u kojoj sudjeluje karboksilna skupina iz alifatskog ogranka ( $d(\text{O}-\text{H}\cdots\text{N})_{\text{Al}} = 2,672 \text{ \AA}$ ).



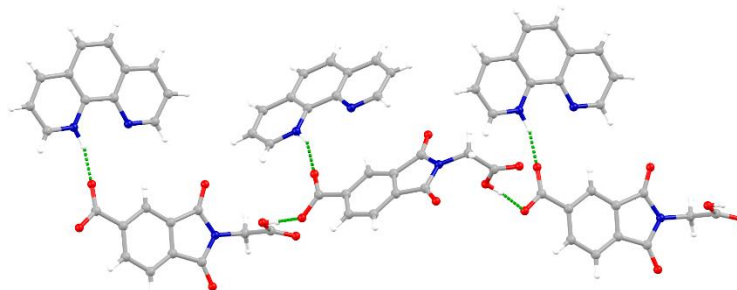
**Slika 2.9.** Motiv povezivanja molekula u kokristalu 4-(sulfonilglicin)benzojeve kiseline i 4,4'-bipiridina.



**Slika 2.10.** Motiv povezivanja molekula u kokristalu homoftalne kiseline i 4,4'-bipiridina.

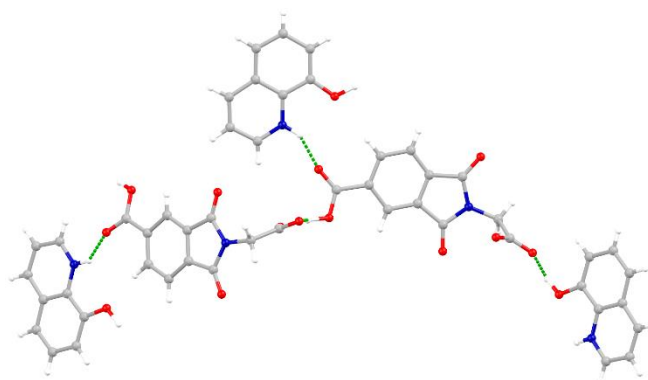
## LITERATURNI PREGLED

U binarnoj krutini fenantrolina i *N*-(karboksimetil)-7-karboksiftalimida, protonirani fenantrolinski dušikov atom vezan je na aromatsku karboksilnu skupinu, dok alifatska sudjeluje u O–H···O vodikovoj vezi s aromatskom skupinom druge molekule kiseline.<sup>[29]</sup> Formulske su jedinice povezane u lanac (slika 2.11).

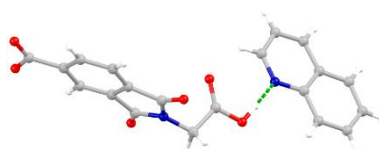


**Slika 2.11.** Motiv povezivanja ionâ u strukturi soli *N*-(karboksimetil)-7-karboksiftalimida i fenantrolina. Molekule kiseline povezane su u lanac O–H···O vodikovim vezama, a fenantrolinijev kation vezan je na aromatske karboksilne skupine N–H···O vodikovim vezama.

Ista karboksilna kiselina tvori sol s 8-hidroksikinolinom, te kokristal s kinolinom. U prvoj je strukturi hidroksilna skupina vezana na alifatsku karboksilnu skupinu, dok je protonirani kinolinski dušik vezan na aromatsku (slika 2.12). U strukturi kokristala s kinolinom, kinolinski je dušikov atom povezan s alifatskom karboksilnom skupinom (slika 2.13).



**Slika 2.12.** Motiv povezivanja ionâ u strukturi soli 8-hidroksikinolina i *N*-(karboksimetil)-7-karboksiftalimida.



**Slika 2.13.** Motiv povezivanja molekula u kokristalu kinolina i *N*-(karboksimetil)-7-karboksiftalimida.



## LITERATURNI PREGLED

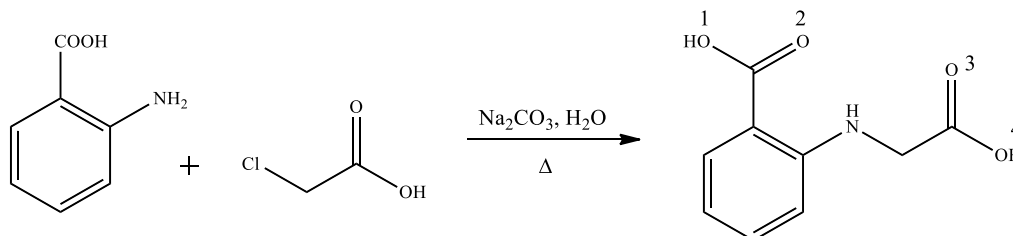
Iz prikazanih rezultata pretraživanja baze strukturnih podataka jasno je da su asimetrične karboksilne dikiseline dosta slabo istražene kao moguće polazne molekule u kristalnom inženjstvu. Na malom skupu podataka (svega sedam struktura) aromatska karboksilna skupina pokazala se boljim donorom vodikove veze u odnosu na alifatsku skupinu (u tri strukture piridini su vezani preferencijalno na alifatsku, a u četiri na aromatsku karboksilnu skupinu). Detaljnije proučavanje ciljane sinteze kokristalâ i soli te jakosti donorsko-akceptorskih svojstava karboksilnih skupina nije moguće zbog premalog broja objavljenih kristalnih struktura.

### **3. Eksperimentalni dio**

### 3.1. Priprava polaznih i istraživanih tvari

#### 3.1.1. Priprava *N*-(2-karboksifenil)glicina; ( $H_2Cin$ )

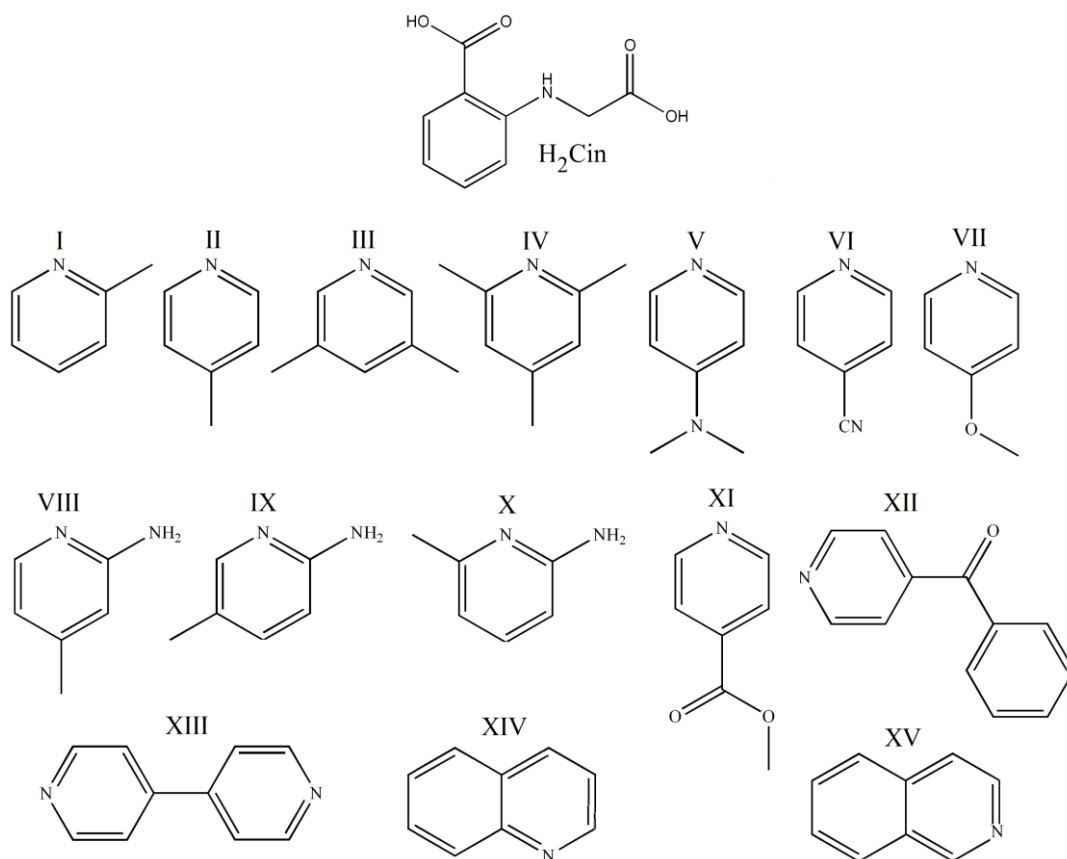
U okrugloj tikvici volumena 250 cm<sup>3</sup> pomiješano je 6,40 g antranilne i 4,40 g kloroctene kiseline sa 110 cm<sup>3</sup> vode. U tu je smjesu u obrocima dodano 11 g natrijevog karbonata, nakon čega je dobivena otopina refluksirana 3 sata i ohlađena na sobnu temperaturu. U ohlađenu je otopinu potom, uz miješanje, dodano 18,5 cm<sup>3</sup> koncentrirane klorovodične kiseline što je bilo popraćeno nastajanjem žutog taloga. Produkt je profiltriran preko Büchnerovog lijevka, prekrystaliziran iz vode (uz dodatak aktivnog ugljena) i osušen u sušioniku na 110 °C. Dio dobivenog polikristalnog uzorka dikiseline potom je prekrystaliziran iz etanola, dobiveni su kristali profiltrirani, a produkt je strukturno i termički okarakteriziran difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku i jediničnom kristalu, odnosno razlikovnom pretražnom kalorimetrijom i termogravimetrijskom analizom.



**Slika 3.1.** Jednadžba reakcije dobivanja *N*-(2-karboksifenil)glicina. Navedena numeracija kisikovih atoma karboksilnih skupina bit će korištena u cijelome radu.

#### 3.1.2. Priprava binarnih krutina *N*-(2-karboksifenil)glicina i piridinskih derivata

Ekvivalentne množine *N*-(2-karboksifenil)glicina i odgovarajućeg piridinskog derivata (slika 3.2) otopljene su u zasebnim epruvetama (kristalizirkama) u vrućem etanolu. Otopine su potom pomiješane i nakon tri do pet dana dobiveni su kristali spojeva kojima su riješene i utočnjene molekulske te kristalne strukture metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu.



**Slika 3.2.** Piridinski derivati korišteni u sintezi proučavanih krutina; 2-metilpiridin, 4-metilpiridin, 3,5-dimetilpiridin, 2,4,6-trimetilpiridin, 4-*N,N'*-dimetilpiridin, 4-cijanopiridin, 4-metoksipiridin, 2-amino-4-metilpiridin, 2-amino-5-metilpiridin, 2-amino-6-metilpiridin, metil-izonikotinat, 4-benzoilpiridin, 4,4'-bipiridin, kinolin i izokinolin.

### 3.2. Strukturna analiza

#### 3.2.1. Pokusi difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu

Difrakcijski podatci za određivanje molekulske i kristalne strukture pripremljenih spojeva prikupljeni su pri 25 °C. Eksperimenti su provedeni na Oxford Diffraction Xcalibur 3 Kappa CCD četverokružnom difraktometru s monokromatskim  $\text{MoK}\alpha$  zračenjem (grafitni monokromator,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Radni napon cijevi iznosio je  $U = 50 \text{ kV}$ , a anoda je grijana strujom jakosti  $I = 40 \text{ mA}$ . Radom difraktometra upravljano je programskim paketom *CrysAlis CCD 171.26*,<sup>[30]</sup> a jedinične ćelije određivane su programskim paketom *CrysAlis RED 171.32.29*<sup>[31]</sup> na temelju 15 difrakcijskih slika. Nakon određivanja parametara jediničnih ćelija, programskim paketom *CrysAlis RED 171.32.29* optimiziran je difrakcijski pokus. Prikupljeni podatci obrađeni su programom *CrysAlis RED 171.32.29*, molekulske i kristalne strukture rješavane su direktnim metodama pomoću programa *SHELXS97*,<sup>[32]</sup> a utočnjene metodom najmanjih kvadrata

## EKSPERIMENTALNI DIO

pomoću programa *SHELXL97*. Svi proračuni te slike molekulskih i kristalnih struktura izvedeni su programima iz kristalografskog programskog paketa *WINGX*.<sup>[33]</sup>

Vodikovi atomi koji ne sudjeluju u vodikovim vezama postavljeni su na računane položaje, teški atomi (N, C, O) utočnjeni su anizotropno, dok su svi vodikovi atomi utočnjeni izotropno.

**Tablica 3.1.** Osnovni i kristalografski podatci proučavanih spojeva.

	(IIH)(HCin)	(IIIH)(HCin)	(IIIIH)(HCin)	(IVH)(HCin)
Kemijska formula	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
$M / \text{g mol}^{-1}$	288,17	288,17	302,18	316,19
Kristalni sustav	Triklinski	Triklinski	Monoklinski	Triklinski
Prostorna grupa	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$
$a / \text{Å}$	8,7171(10)	8,7945(7)	8,4465(7)	8,2719(5)
$b / \text{Å}$	10,8692(21)	9,6630(9)	21,7385(13)	8,8133(6)
$c / \text{Å}$	14,1812(15)	22,2616(22)	8,5651(4)	12,7053(7)
$\alpha$	105,983(11)	85,237(8)	90,000	71,438(6)
$\beta$	98,997(9)	87,901(7)	99,843(6)	74,697(5)
$\gamma$	111,461(4)	83,672(7)	90,000	78,427(5)
$V / \text{Å}^3$	1151,43	1873,08(19)	1549,52(16)	840,02(20)
$Z$	2	2	4	2
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,39	1,37	1,28	1,25
$\mu (\text{Mo-K}\alpha) / \text{mm}^{-1}$	0,106	0,103	0,094	0,09
Raspon difrakcijskih kuteva	$3,8 \leq \theta \leq 27,0$	$3,8 \leq \theta \leq 27,0$	$4,2 \leq \theta \leq 25$	$4,1 \leq \theta \leq 27$
Raspon Millerovih indeksâ	$-10 \leq h \leq 10$ $-13 \leq k \leq 13$ $-10 \leq l \leq 18$	$-10 \leq h \leq 11$ $-12 \leq k \leq 7$ $-28 \leq l \leq 28$	$-10 \leq h \leq 8$ $-25 \leq k \leq 25$ $-10 \leq l \leq 10$	$-10 \leq h \leq 10$ $-11 \leq k \leq 10$ $-14 \leq l \leq 16$
$F(000)$	508	812	640	336
Broj izmjerenih refleksâ	7437	12207	7811	6999
Broj neovisnih refleksâ	4734	7657	2654	3647
Broj opaženih refleksâ	1887	2156	1558	2248
$R_{\text{int}}$	0,041	0,068	0,031	0,02
Broj parametara	341	531	236	223
$R[F^2 > 2\sigma F^2]$	0,049	0,049	0,054	0,043
$wR(F^2)$	0,145	0,128	0,158	0,123
$S$	0,750	0,649	0,939	0,714
$\Delta\rho_{\text{max}} / \text{e Å}^{-3}$	0,196	0,180	0,435	0,167
$\Delta\rho_{\text{min}} / \text{e Å}^{-3}$	-0,227	-0,185	-0,192	-0,209

Tablica 3.1. Nastavak

	(VH)(HCin)	(VI)(H <sub>2</sub> Cin)	(VIIH)(HCin)	(VIIIH)(HCin)
Kemijska formula	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
$M / \text{g mol}^{-1}$	317,19	299,18	304,24	303,25
Kristalni sustav	Monoklinski	Triklinski	Monoklinski	Monoklinski
Prostorna grupa	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$C2/c$	$P2_1/c$
$a / \text{Å}$	9,7187(18)	6,9825(5)	15,8357(20)	8,8062(5)
$b / \text{Å}$	29,7963(38)	7,9327(7)	7,3610(9)	18,7631(12)
$c / \text{Å}$	11,5185(21)	18,5356(12)	26,0988(34)	9,2898(6)
$\alpha$	90	84,539(6)	90	90
$\beta$	109,941(22)	84,143(5)	101,752(14)	96,572(6)
$\gamma$	90	82,153(6)	90	90
$V / \text{Å}^3$	3135,56	1008,32(11)	2978,48	1524,88
$Z$	4	2	8	4
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,3	1,26	1,36	1,32
$\mu (\text{Mo-K}\alpha) / \text{mm}^{-1}$	0,063	0,092	0,103	0,098
Raspon difrakcijskih kuteva	$3,7 \leq \theta \leq 27,0$	$4,0 \leq \theta \leq 27$	$4,0 \leq \theta \leq 27,0$	$3,9 \leq \theta \leq 27,0$
Raspon Millerovih indeksâ	$-12 \leq h \leq 12$ $-38 \leq k \leq 38$ $-14 \leq l \leq 14$	$-7 \leq h \leq 8$ $-10 \leq k \leq 10$ $-23 \leq l \leq 23$	$-11 \leq h \leq 20$ $-4 \leq k \leq 9$ $-33 \leq l \leq 30$	$-10 \leq h \leq 10$ $-23 \leq k \leq 23$ $-11 \leq l \leq 10$
$F(000)$	908	418	1280	640
Broj izmjerenih refleksâ	26365	6661	6304	7848
Broj neovisnih refleksâ	6811	4243	3121	3224
Broj opaženih refleksâ	1300	2199	1284	1553
$R_{\text{int}}$	0,126	0,043	0,091	0,03
Broj parametara	422	283	229	220
$R[F^2 > 2\sigma F^2]$	0,036	0,069	0,065	0,032
$wR(F^2)$	0,059	0,213	0,168	0,072
$S$	0,514	0,929	0,768	0,704
$\Delta\rho_{\text{max}} / \text{e Å}^{-3}$	0,103	0,196	0,291	0,087
$\Delta\rho_{\text{min}} / \text{e Å}^{-3}$	-0,144	-0,187	-0,238	-0,140

Tablica 3.1. Nastavak

	(IXH)(HCin)	(XH)(HCin)	(XI)(H <sub>2</sub> Cin)	(XII)(H <sub>2</sub> Cin)
Kemijska formula	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
$M / \text{g mol}^{-1}$	303,25	303,25	469,45	378,23
Kristalni sustav	Monoklinski	Monoklinski	Triklinski	Monoklinski
Prostorna grupa	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
$a / \text{Å}$	6,8873(38)	7,1835(8)	8,1940(3)	14,7955(11)
$b / \text{Å}$	12,7843(42)	12,3800(9)	8,2736(3)	15,4706(8)
$c / \text{Å}$	169406(50)	16,6162(19)	17,5654(7)	32,0521(20)
$\alpha$	89,998(25)	90	96,539(3)	90
$\beta$	94,446(34)	94,938(11)	93,358(3)	100,150(6)
$\gamma$	90,119(36)	90	105,953(3)	90
$V / \text{Å}^3$	1487,12(41)	1472,22	1132,47(8)	7447,07(82)
$Z$	4	4	2	16
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,35	1,37	1,32	1,35
$\mu (\text{Mo-K}\alpha) / \text{mm}^{-1}$	0,1	0,101	0,107	0,098
Raspon difrakcijskih kuteva	$4,0 \leq \theta \leq 27,0$	$4 \leq \theta \leq 25$	$27 \leq \theta \leq 25$	$4,1 \leq \theta \leq 27$
Raspon Millerovih indeksâ	$-8 \leq h \leq 7$ $-5 \leq k \leq 16$ $-21 \leq l \leq 15$	$-8 \leq h \leq 8$ $-14 \leq k \leq 14$ $-19 \leq l \leq 19$	$-9 \leq h \leq 9$ $-10 \leq k \leq 10$ $-22 \leq l \leq 22$	$-18 \leq h \leq 18$ $-19 \leq k \leq 19$ $-42 \leq l \leq 36$
$F(000)$	640	640	450	3168
Broj izmjerenih refleksâ	5675	10922	10333	15717
Broj neovisnih refleksâ	3196	2567	4677	7865
Broj opaženih refleksâ	1179	551	3030	2934
$R_{\text{int}}$	0,054	0,178	0,0581	0,041
Broj parametara	208	200	321	529
$R[F^2 > 2\sigma F^2]$	0,06	0,077	0,0367	0,041
$wR(F^2)$	0,184	0,207	0,1062	0,096
$S$	0,602	0,661	0,758	0,618
$\Delta\rho_{\text{max}} / \text{e Å}^{-3}$	0,198	0,232	0,159	0,139
$\Delta\rho_{\text{min}} / \text{e Å}^{-3}$	-0,254	-0,261	-0,176	-0,155



Tablica 3.1. Nastavak

	(XIII)(H <sub>2</sub> Cin)	(XIVH)(HCin)	(XVH)(HCin)	(H <sub>2</sub> Cin)
Kemijska formula	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>
$M / \text{g mol}^{-1}$	351,22	324,2	324,2	195,17
Kristalni sustav	Monoklinski	Monoklinski	Triklinski	Triklinski
Prostorna grupa	$P2_1/c$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
$a / \text{Å}$	15,5703(24)	8,6939(6)	7,8705	7,6062(4)
$b / \text{Å}$	8,0896(13)	10,0397(8)	8,7584	7,6138(3)
$c / \text{Å}$	27,6746(40)	18,3920(16)	17,1429	15,4528(7)
$\alpha$	90	90	87,855	86,721(3)
$\beta$	102,211(13)	103,013(8)	78,968	83,384(4)
$\gamma$	90	90	78,567	88,916(4)
$V / \text{Å}^3$	3406,92(99)	1564,1	1136,86	887,42
$Z$	8	4	2	4
$\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,37	1,38	1,257	1,46
$\mu (\text{Mo-K}\alpha) / \text{mm}^{-1}$	0,098	0,099	0,088	0,117
Raspon difrakcijskih kuteva	$4 \leq \theta \leq 27$	$4 \leq \theta \leq 27$	$4 \leq \theta \leq 27$	$3,8 \leq \theta \leq 27$
Raspon Millerovih indeksâ	$-17 \leq h \leq 19$ $-10 \leq k \leq 7$ $-34 \leq l \leq 32$	$-11 \leq h \leq 11$ $-11 \leq k \leq 12$ $-23 \leq l \leq 23$	$-10 \leq h \leq 10$ $-11 \leq k \leq 10$ $-21 \leq l \leq 18$	$-9 \leq h \leq 9$ $-9 \leq k \leq 9$ $-19 \leq l \leq 19$
$F(000)$	1472	680	430	408
Broj izmjerenih refleksâ	10755	10418	7800	9930
Broj neovisnih refleksâ	6880	3312	4800	3847
Broj opaženih refleksâ	3805	1928	1700	2521
$R_{\text{int}}$	0,054	0,031	0,138	0,02
Broj parametara	493	229	316	277
$R[F^2 > 2\sigma F^2]$	0,039	0,04	0,05	0,036
$wR(F^2)$	0,094	0,096	0,131	0,095
$S$	0,997	0,821	0,714	0,917
$\Delta\rho_{\text{max}} / \text{e Å}^{-3}$	0,201	0,148	0,404	0,195
$\Delta\rho_{\text{min}} / \text{e Å}^{-3}$	-0,231	-0,176	-0,317	-0,156

### 3.2.2. Termička analiza

Diferencijalna pretražna kalorimetrija DSC (engl. *differential scanning calorimetry*) provedena je na kalorimetru Mettler-Toledo DSC823, pri čemu su rabljene aluminijske posudice volumena 40  $\mu\text{L}$ . Pokusi su izvođeni u struji dušika u temperaturnom intervalu od 25 do 300  $^{\circ}\text{C}$  uz brzinu zagrijavanja 7  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . Rezultati mjerenja obrađeni su programom Mettler STARe 9.01.

Termogravimetrijske analize provedene su na instrumentu Mettler-Toledo TGA/SDTA851e, pri čemu su rabljene aluminijske posudice volumena 40  $\mu\text{L}$ . Pokusi su izvođeni u struji dušika, u temperaturnom intervalu od 25  $^{\circ}\text{C}$  do 300  $^{\circ}\text{C}$  uz brzinu zagrijavanja 7  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . Rezultati mjerenja obrađeni su programom Mettler STARe9.01.

### 3.2.3. Računski pristup

Svi kvantno-kemijski izračuni provedeni su programom Gaussian 09 (D.01)<sup>[34]</sup> koristeći M06-2X<sup>[35]</sup> /6-311G(d,p) razinu teorije uz ultrafinu integracijsku mrežu (int=ultrafine). Optimizirane su geometrije svih molekula i iona, a uspješno lociranje minimuma u svakoj optimizaciji potvrđeno izračunom vibracijskih frekvencija. Na optimiziranim geometrijama provedena je NBO populacijska analiza.<sup>[36]</sup> Programom GaussView 5.0.9. vizualizirana je molekula *N*-(2-karboksifenil)glicina (u optimiziranoj geometriji) te je prikazana izoploha elektronske gustoće s mapiranim elektrostatskim potencijalom.

## **4. Rezultati i rasprava**

#### 4.1. Fazna čistoća pripremljenih spojeva

Od svih je dobivenih spojeva pripremljen praškasti uzorak koji je analiziran difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku. Izmjereni su difraktogrami uspoređeni s onim dobivenima iz riješenih kristalnih struktura pojedinih spojeva radi utvrđivanja njihove fazne čistoće. Uočeno je da su svi spojevi fazno čisti izuzev [(VH)<sub>2</sub>(HCin)(H<sub>2</sub>O)] i [(VIII)(HCin)(H<sub>2</sub>O)] za koje se snimljeni difraktogrami ne poklapaju s onima generiranim iz pripadajućih kristalnih struktura. Oba spomenuta spoja u strukturi sadrže molekule vode, što može uzrokovati raspad istih nakon uklanjanja kristala iz matičnice i rezultirati nepoklapanjem difraktograma. Odgovarajući difraktogrami praškastih uzoraka prikazani su slikama 7.1 – 7.14 u dodatku.

#### 4.2. Rentgenska strukturna analiza

Od ukupno petnaest pripremljenih krutina *N*-(2-karboksifenil)glicina i piridinskih derivata njih jedanaest su soli, a četiri kokristali. Korišteni piridini, njihove vrijednosti  $pK_a$  te dobiveni produkti dani su u tablici 4.1. Sve vrijednosti konstanti disocijacije piridinskih derivata preuzete su iz literature, a mjerene u vodi pri 25°C.<sup>[37–39]</sup> Isto tako, iz baze podataka preuzete su i vrijednosti  $pK_{a1,2}$  za *N*-(2-karboksifenil)glicin, koje iznose 4,90 za karboksilnu skupinu na alifatskom i 3,30 na aromatskom ogranku.<sup>[40]</sup> Odgovarajućoj karboksilnoj skupini vrijednosti su pripisane na temelju otprije poznatih konstanti disocijacije strukturno sličnih molekula (pr. anilin-*N,N'*-dioctene kiseline,  $pK_{a,1} = 4,96$ ), dok detaljnija asignacija (primjerice NMR titracijom) nije provedena.

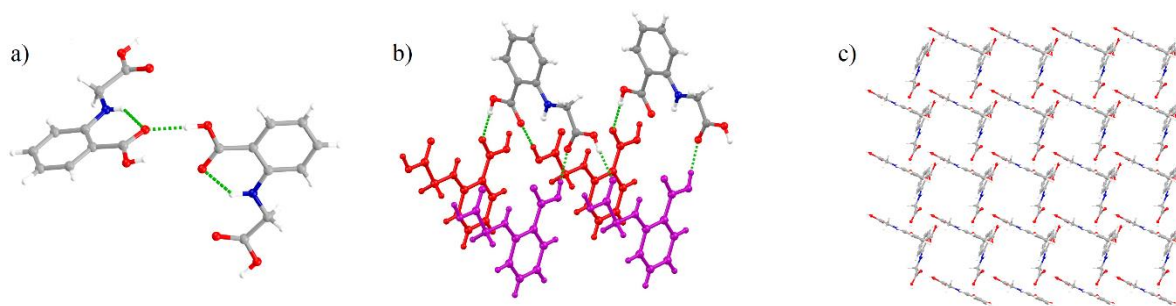
**Tablica 4.1.** Korišteni piridinski derivati poredani prema rastućim vrijednostima  $pK_a$ , pripadajuće vrijednosti  $\Delta pK_a$  s obzirom na aromatsku i alifatsku karboksilnu skupinu te opće karakteristike dobivenih spojeva (**ar** – aromatska karboksilna skupina; **al** – alifatska karboksilna skupina).

piridinski derivat	$pK_a$	$\Delta pK_a$		povezivanje		prijenos protona	
		<b>ar</b>	<b>al</b>	<b>ar</b>	<b>al</b>	<b>ar</b>	<b>al</b>
4-cijanopiridin (VI)	2,1	-1,20	-2,80	+	+	-	-
4,4'-bipiridin (XIII)	2,69	-0,61	-2,21	+	+	-	-
4-benzoilpiridin (XII)	3,35	0,05	-1,55	-	+		-
kinolin (XIV)	4,85	1,55	-0,05	-	+		+
izokinolin (XV)	5,14	1,24	0,24	-	+		+
2- metilpiridin (I)	5,97	2,67	1	-	+		+
4-metilpiridin (II)	6,02	2,72	1,12	+	-	+	
3,5-dimetilpiridin (III)	6,24	2,94	1,34	+	-	+	
4-metoksipiridin (VII)	6,42	3,12	1,52	+	-	+	
metil-izonikotinat (XI)	6,8	3,5	1,9	+	+	-	-
2-amino-5-metilpiridin (IX)	7,19	3,89	2,29	-	+		+
2-amino-4-metilpiridin (VIII)	7,38	4,08	2,48	-	+		+
2,4,6-trimetilpiridin (IV)	7,48	4,18	2,58	-	+		+
2-amino-6-metilpiridin (X)	7,6	4,3	2,7	-	+		+
4- <i>N,N'</i> -dimetilaminopiridin (V)	9,5	6,2	4,6	-	+		+

Krutine pripravljene u ovome radu podijeljene su u četiri skupine prema motivima po kojima su građevne jedinice povezane u kristalu. Tako su u odgovarajućim kristalnim strukturama opaženi diskretni molekularni kompleksi, lanci monoaniona s piridinijevim kationima, motivi karakteristični 2-aminopiridinskim derivatima te ostali motivi, koji nemaju strukturnih sličnosti ni s jednim prethodno navedenim.

#### 4.2.1. Kristalna struktura *N*-(2-karboksifenil)glicina ( $H_2Cin$ )

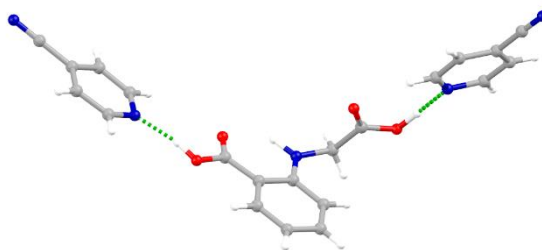
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu dobiveni su žuti kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, nakon kojeg je, određivanjem kristalne strukture, ustanovljeno da se radi o *N*-(2-karboksifenil)glicinu. Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s četiri molekule u jediničnoj ćeliji (slika 4.1 a). Povezivanje molekula u 2D strukturu prikazano je slikama 4.1 b) i c). Zanimljivo je da uzastopne molekule u lancu (dvije crvene, odnosno ljubičaste molekule na slici 4.1 b) nisu u istoj ravnini (svaka sljedeća pomaknuta je za 3,232 Å van ravnine prethodne) te da nisu izravno vodikovim vezama povezane u lanac, već preko treće molekule kiseline. Opisani se lanci povezuju u drugu dimenziju tvoreći tako 2D mrežu.



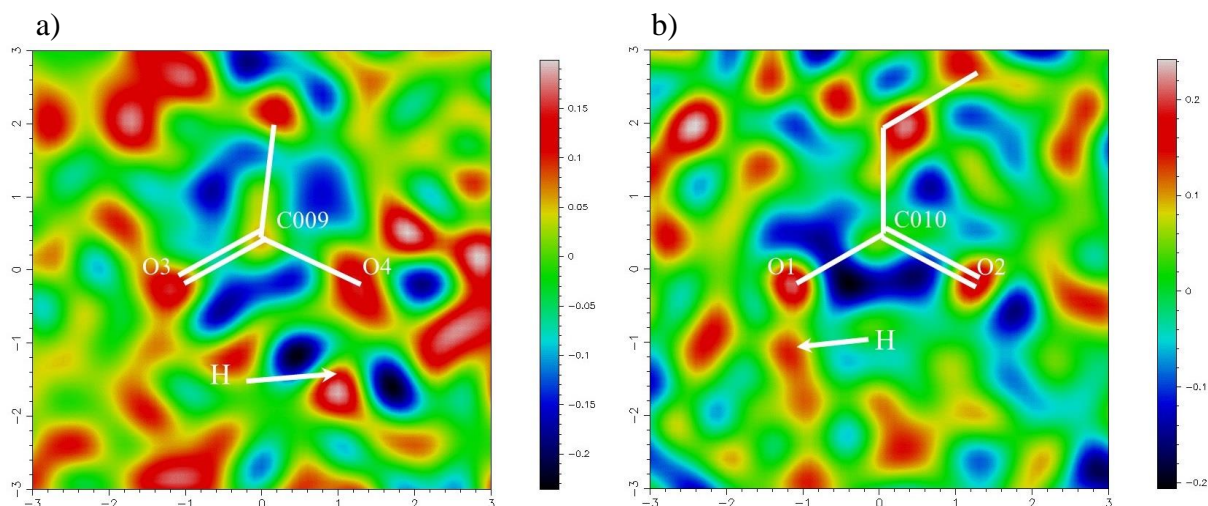
**Slika 4.1.** a) Asimetrična jedinica kristalne strukture *N*-(2-karboksifenil)glicina; b) Povezivanje molekula u dva lanca (ljubičasto i crveno) preko premošćujuće molekule kiseline; c) Molekule kiseline povezane u 2D mrežu.

#### 4.2.2. Diskretni molekulski kompleksi

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 4-cijanopiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kokristalu 4-cijanopiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina,  $(VI)_2(H_2Cin)$ . Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Na molekulu *N*-(2-karboksifenil)glicina vezane su dvije molekule 4-cijanopiridina vodikovim vezama  $O1-H\cdots N$  te  $O4-H\cdots N$ . Vodikova veza na aromatskoj karboksilnoj skupini kraća je od one na alifatskoj  $d_{O1-H\cdots N} = 2,674 \text{ \AA}$  i  $d_{O4-H\cdots N} = 2,705 \text{ \AA}$ , što ukazuje na preferencijalno povezivanje piridinskog derivata na aromatsku karboksilnu skupinu. Formulska jedinica kokristala prikazana je slikom 4.2, dok su mape razlikovne elektronske gustoće na alifatskoj i aromatskoj skupini prikazane slikom 4.3, s naznačenim maksimumima koji odgovaraju položajima vodikovih atoma.

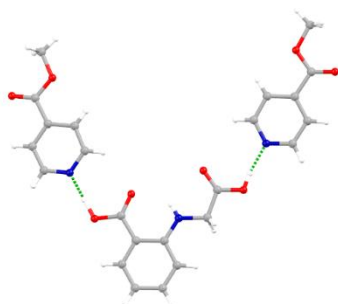


**Slika 4.2.** Dvije molekule 4-cijanopiridina vezane na aromatsku i alifatsku karboksilnu skupinu.



**Slika 4.3.** a) Mapa razlikovne elektronske gustoće za alifatsku karboksilnu skupinu u kokristalu [(VI)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>Cin)] s naznačenim položajem atoma vodika; b) mapa razlikovne elektronske gustoće za aromatsku karboksilnu skupinu u kokristalu [(VI)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>Cin)] s naznačenim položajem atoma vodika.

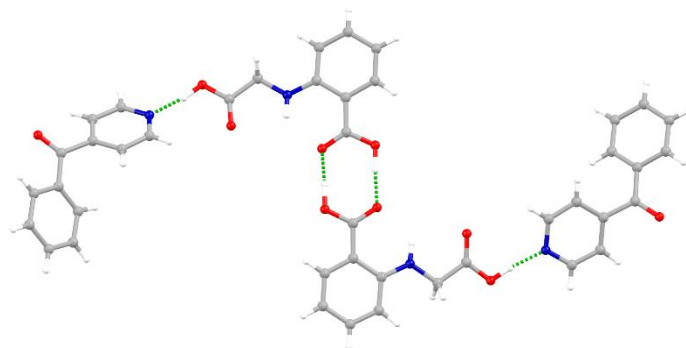
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i metil-izonikotinatu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kokristalu metil-izonikotinata i *N*-(2-karboksifenil)glicina, (XI)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>Cin). Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi *P* $\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Kao i u kokristalu s 4-cijanopiridinom, na jednu molekulu kiseline vezane su dvije molekule metil-izonikotinata vodikovim vezama O1–H $\cdots$ N i O4–H $\cdots$ N, pri čemu je vodikova veza na alifatskoj karboksilnoj skupini kraća od one na aromatskoj ( $d_{\text{O1-H}\cdots\text{N}} = 2,704 \text{ \AA}$ ;  $d_{\text{O4-H}\cdots\text{N}} = 2,613 \text{ \AA}$ ). Slika 4.4 prikazuje opisanu formulsku jedinku kokristala [(Me-*inic*)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>Cin)].



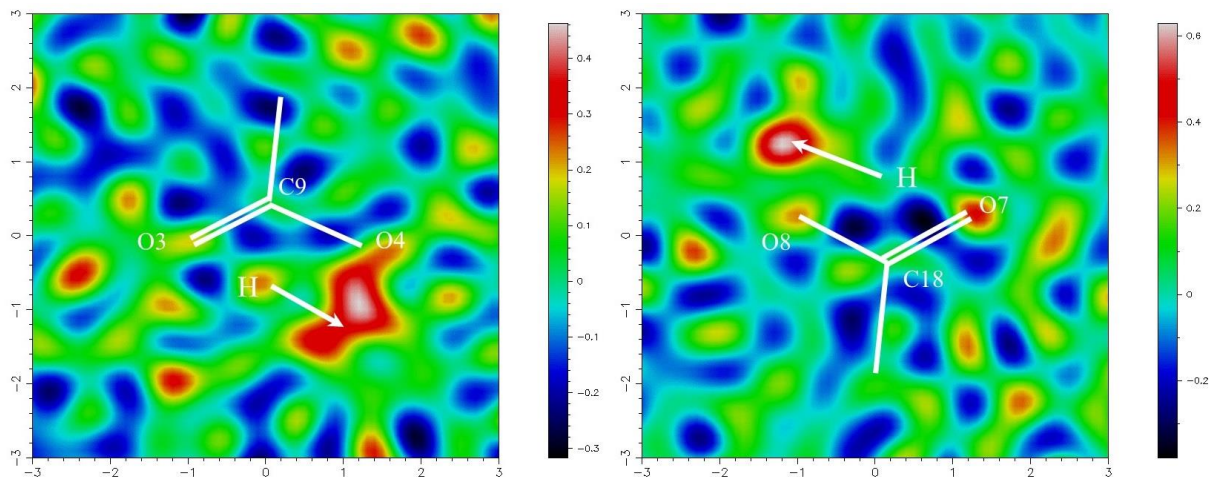
**Slika 4.4.** Dvije molekule metil-izonikotinata vezane na aromatsku i alifatsku karboksilnu skupinu *N*-(2-karboksifenil)glicina.

## REZULTATI I RASPRAVA

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 4-benzoilpiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kokristalu 4-benzoilpiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina, (XII)(H<sub>2</sub>Cin). Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s šesnaest formulačkih jedinica u jediničnoj ćeliji. Molekule kiseline su aromatskim karboksilnim skupinama povezane u centrosimetrične dimere vodikovim vezama O–H···O (motiv  $R_2^2(8)$ ), a na alifatske su karboksilne skupine vezane molekule 4-benzoilpiridina. Opisani supramolekulski kompleks prikazan je slikom 4.5. Karboksilne skupine su protonirane, odnosno nije došlo do prijenosa protona s kiseline na piridinski dušikov atom, što je i vidljivo na mapi razlikovne elektronske gustoće (slika 4.6).



**Slika 4.5.** Centrosimetrični dimer kokristala 4-benzoilpiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina.

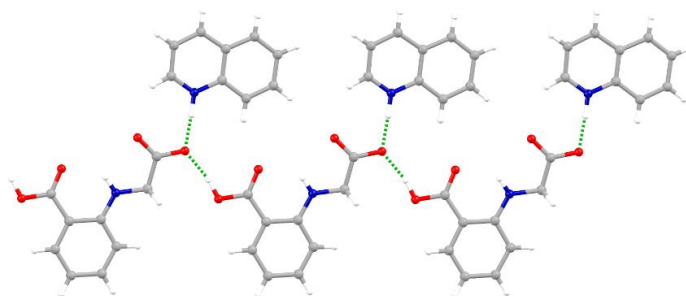


**Slika 4.6.** Mape razlikovne elektronske gustoće za obje alifatske karboksilne skupine u centrosimetričnom dimeru kokristala [(XII)(H<sub>2</sub>Cin)] s naznačenim položajima atoma vodika.



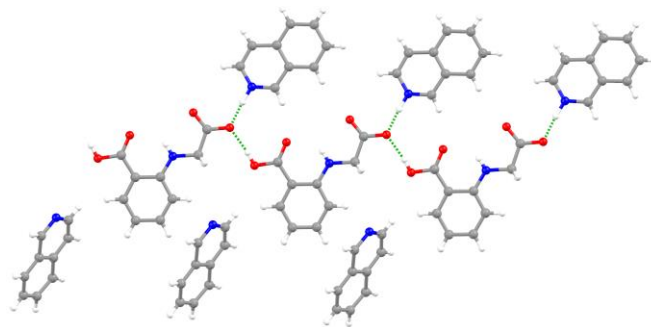
#### 4.2.3. Lanci monoaniona s piridinijevim kationima

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i kinolinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kinolinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(XIVH)(HCin)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/n$  s četiri formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatni anioni povezani su u lanac vodikovim vezama O4–H···O1, a kinolinijev kation je vodikovom vezom N–H···O4 vezan na alifatsku karboksilnu skupinu. Opisani lanac formulskih jediniki prikazan je slikom 4.7.



**Slika 4.7.** Lanac *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatnih aniona s kinolinijevim kationima vezanima na alifatsku karboksilnu skupinu.

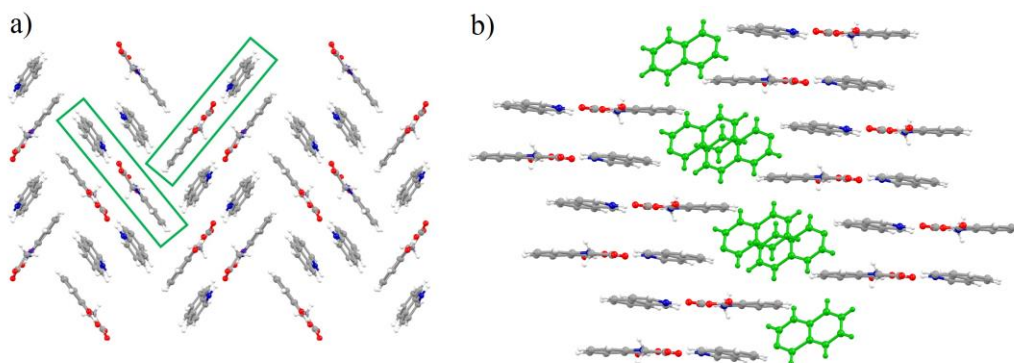
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i izokinolinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o izokinolinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(XVH)(HCin)(XV)]. Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatni anioni povezani su u lanac vodikovim vezama O4–H···O1, a izokinolinijev kation je vodikovom vezom N–H···O4 vezan na alifatsku karboksilnu skupinu (slika 4.8).



**Slika 4.8.** Lanac formulskih jediniki soli izokinolinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata.

## REZULTATI I RASPRAVA

Pored navedenog, lanci formulskih jedinki izokinolinijeve soli pakiraju se na takav način da omogućuju molekuli izokinolina ulazak u šupljinu između dva lanca, koja se sa susjednim lancima povezuje slabim C–H $\cdots$  $\pi$  vodikovim vezama. Takovih šupljina u strukturi kinolinijeve soli nema, što čini glavnu razliku u njihovim strukturama (slika 4.9).



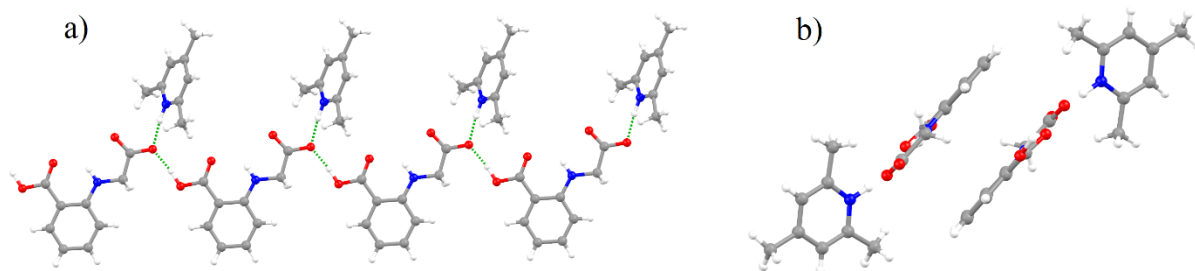
**Slika 4.9.** a) Pakiranje lanaca formulskih jedinki u [(XIVH)(HCin)]. Lanci su shematski uokvireni zelenom bojom, a smjer širenja je okomito na ravninu papira. b) Pakiranje lanaca formulskih jedinki u [(XVH)(HCin)], s molekulama izokinolina (zeleno) u nastalim šupljinama.

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i 2,4,6-trimetilpiridinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 2,4,6-trimetilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(IVH)(HCin)]. Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatni anioni povezani su u lance vodikovim vezama O1–H $\cdots$ O4, dok su 2,4,6-trimetilpiridinijevi kationi vezani na alifatsku karboksilnu skupinu vodikovom vezom N–H $\cdots$ O4. Susjedni se lanci pakiraju jedan iznad drugoga i to tako da su piridinijevi kationi vezani sa suprotnih strana dvaju lanaca, radi lakšeg ostvarivanja slabih interakcija između okosnica tih lanaca (glicinatnih aniona). Opisani način pakiranja prikazan je slikama 4.10 a i b.

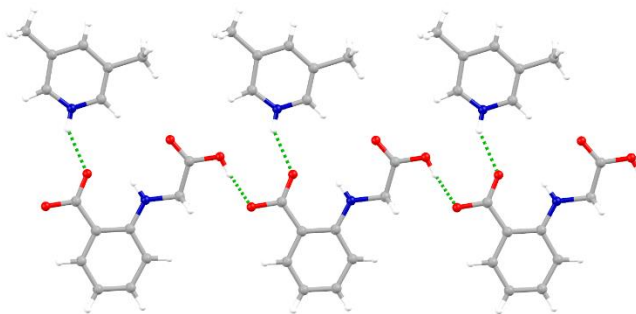
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i 3,5-dimetilpiridinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 3,5-dimetilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(IIIH)(HCin)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/n$  s četiri formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Strukturu čine lanci *N*-(2-karboksifenil)hid-

## REZULTATI I RASPRAVA

rogenglicinatnih aniona povezanih O4–H···O1 vodikovim vezama, dok su 3,5-dimetilpiridinijevi kationi vezani na aromatsku karboksilnu skupinu vodikovim vezama N–H···O2. Slika 4.11 prikazuje opisani lanac formulskih jedinki.

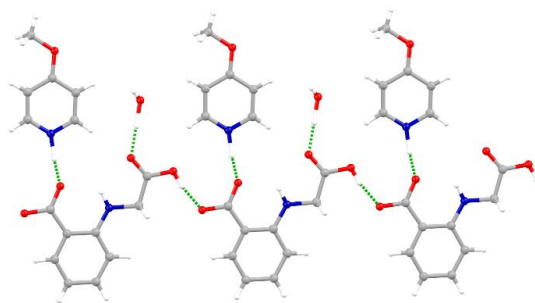


**Slika 4.10.** a) Lanac formulskih jedinki 2,4,6-trimetilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; b) Pakiranje lanaca u kristalnu strukturu gledano duž kristalografske osi *b*. Vidljivo je slaganje lanaca na način koji omogućuje lakše ostvarivanje slabih interakcija između okosnica dvaju lanaca.



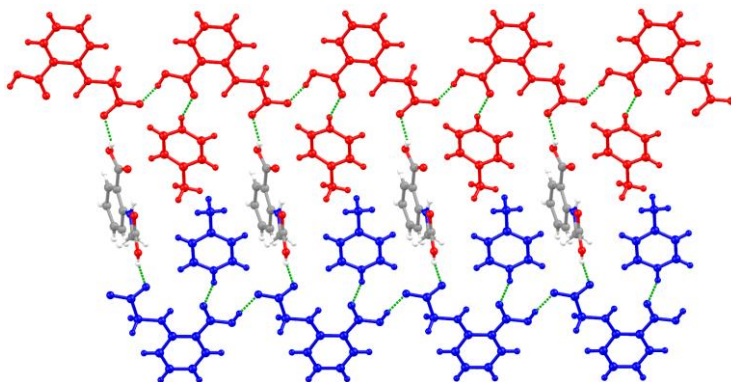
**Slika 4.11.** Lanac formulskih jedinki 3,5-dimetilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i 4-metoksipiridinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 4-metoksipiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu monohidratu, [(VIII)(HCin)(H<sub>2</sub>O)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi *C2/c* s osam formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji. Strukturu čine lanci *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatnih aniona povezanih vodikovim vezama O4–H···O1, dok su 4-metoksipiridinijevi kationi vezani na aromatsku karboksilnu skupinu vodikovim vezama N–H···O2. Na O3 atom alifatske karboksilne skupine vezane su molekule vode. Slika 4.12 prikazuje opisani lanac formulskih jedinki.



**Slika 4.12.** Lanac formulskih jediniki 4-metoksipiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata monohidrata.

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i 4-metilpiridinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kokristalu 4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata i *N*-(2-karboksifenil)glicina, [(**IIH**)(**HCin**)]<sub>2</sub>(**H<sub>2</sub>Cin**). Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Strukturu čine dva lanca *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatnih aniona povezanih vodikovim vezama O4–H···O1, na koje su vodikovim vezama N–H···O2 vezani 4-metilpiridinijevi kationi. Takova su dva lanca povezana premošćujućim molekulama kiseline vezanima na atome O3 aromatskih karboksilnih skupina (slika 4.13).



**Slika 4.13.** Dva lanca formulskih jediniki soli 4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata (plavo i crveno) premoštena molekulom kiseline.

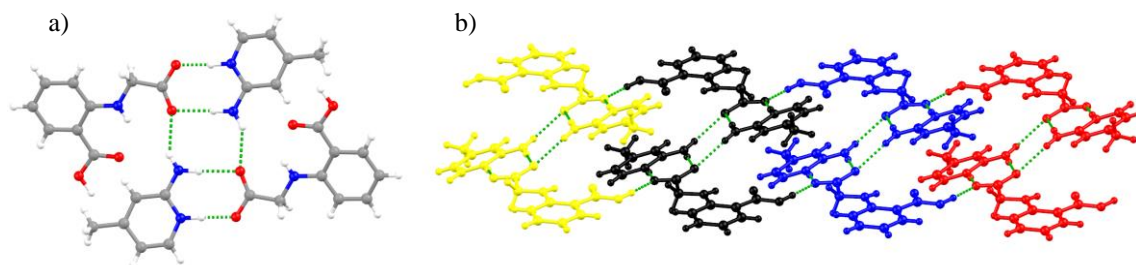
U zadnja dva primjera vidljivo je kako i mala promjena veličine supstituenta u molekuli može utjecati na kristalno pakiranje. U potonjoj strukturi se dva lanca povezuju premošćujućom molekulom kiseline dok u prvoj takovog povezivanja nema, no na isti je karboksilni kisikov atom O3 vezana molekula vode. Takova se razlika pripisuje različitim veličinama metilne i metoksi

skupine u *para* položajima u piridinskom derivatu. Naime, nešto veće metoksi skupine uzrokuju i veće steričke smetnje između dva nasuprotna lanca pa ih premošćujuća molekula kiseline ne može povezati kao što to čini u slučaju 4-metil piridina. Umjesto molekule kiseline u tom se slučaju na atome O3 vežu molekule vode, a lanci se u kristalnu strukturu pakiraju slabim interakcijama.

#### 4.2.4. Strukture s derivatima 2-aminopiridina

U zadnjim dvjema opisanim strukturama svi atomi iz obje karboksilne skupine sudjeluju u vodikovim vezama, što ukazuje da i karbonilni kisikovi atomi tih skupina imaju tendenciju biti akceptorima vodikove veze. Osim što su dobri akseptori, derivati 2-aminopiridina ujedno posjeduju i amino skupinu koja je dobar donor vodikove veze, a zbog povoljne bi geometrije akceptor te interakcije u sustavima 2-aminopiridin-karboksilna kiselina mogao biti upravo karbonilni kisikov atom. Iznešena je teza ispitana pripremom binarnih krutina *N*-(2-karboksifenil)glicina i tri derivata 2-aminopiridina.

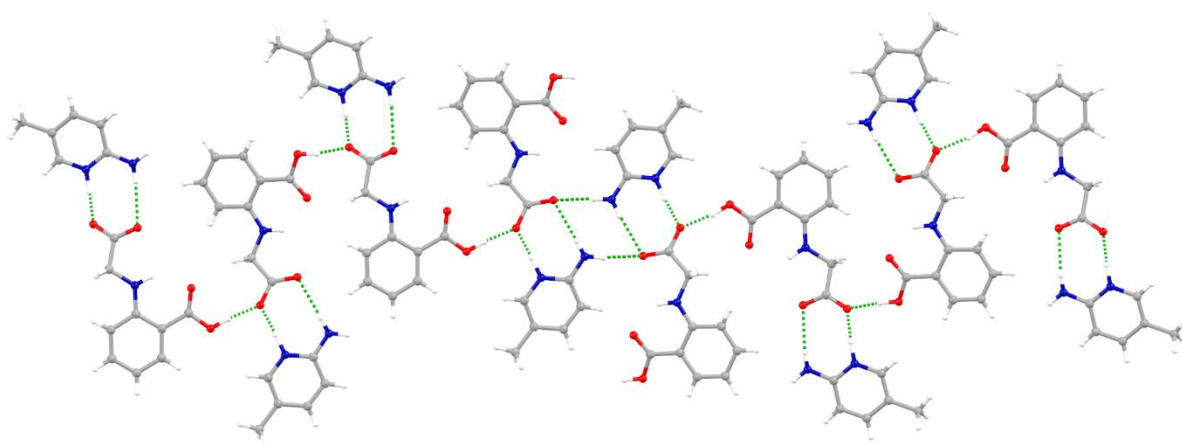
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 2-amino-4-metilpiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 2-amino-4-metilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(VIIIH)(HCin)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/c$  s četiri formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Formulske jedinice soli sastoje se od piridinijevih kationa vezanih na alifatsku karboksilnu skupinu dvjema vodikovim vezama  $N-H\cdots O$  čineći tako motiv  $R_2^2(8)$ . Takove formulske jedinice povezane su u centrosimetrični dimer dvjema vodikovim vezama  $N3-H\cdots O3$  (gdje je N3 dušikov atom amino skupine), a ti se dimeri pakiraju u lance povezani vodikovim vezama  $O1-H\cdots O4$ . Opisani centrosimetrični dimer te njegovo pakiranje u lanac prikazani su slikom 4.14.



**Slika 4.14.** a) Centrosimetrični dimer formulskih jedinica soli 2-amino-4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; b) Pakiranje takovih dimera u lanac.

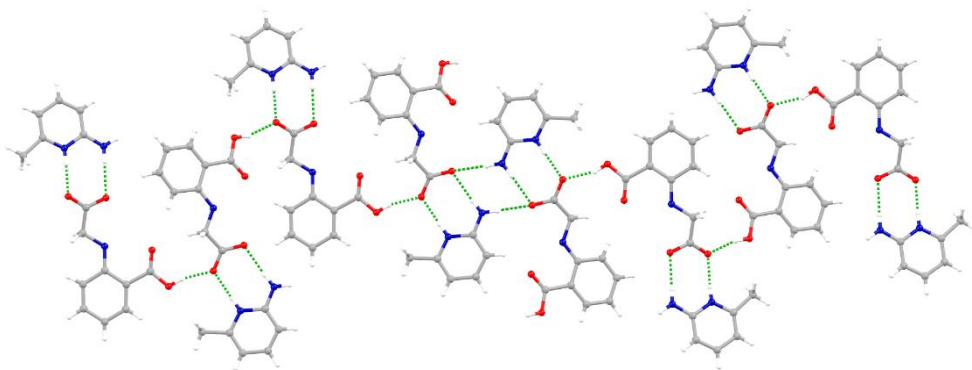
## REZULTATI I RASPRAVA

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 2-amino-5-metilpiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 2-amino-5-metilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(**IXH**)(**H<sub>2</sub>Cin**)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/n$  s četiri formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Piridinijev kation vezan je na alifatsku karboksilnu skupinu dvjema N–H···O vodikovim vezama čineći tako motiv  $\mathbf{R}_2^2(8)$ , karakterističan za supramolekulske komplekse 2-aminopiridinskih derivata i karboksilnih kiselina. Formulske jedinice povezane su u centrosimetrični lanac vodikovim vezama O1–H···O4, kako je prikazano slikom 4.15.



**Slika 4.15.** Centrosimetrični lanac ionskih parova 2-amino-5-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata.

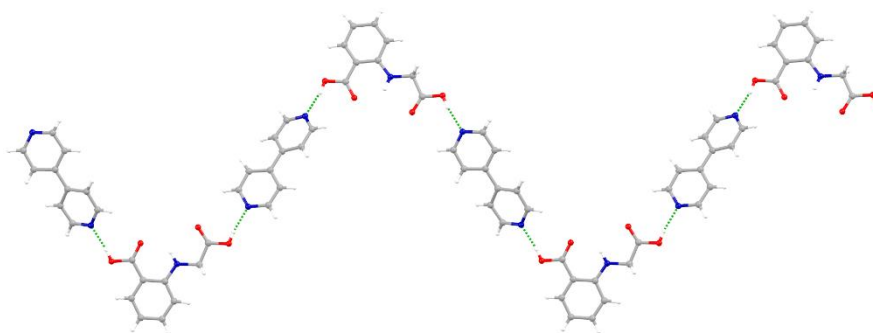
Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 2-amino-6-metilpiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 2-amino-6-metilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(**XH**)(**HCin**)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/n$  s četiri formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Piridinijev kation vezan je na alifatsku karboksilnu skupinu dvjema N–H···O vodikovim vezama čineći tako motiv  $\mathbf{R}_2^2(8)$  karakterističan za supramolekulske komplekse 2-aminopiridinskih derivata i karboksilnih kiselina. Formulske jedinice zatim su povezane u centrosimetrični lanac vodikovim vezama O1–H···O4 kako je prikazano slikom 4.16.



**Slika 4.16.** Centrosimetrični lanac ionskih parova 2-amino-6-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata.

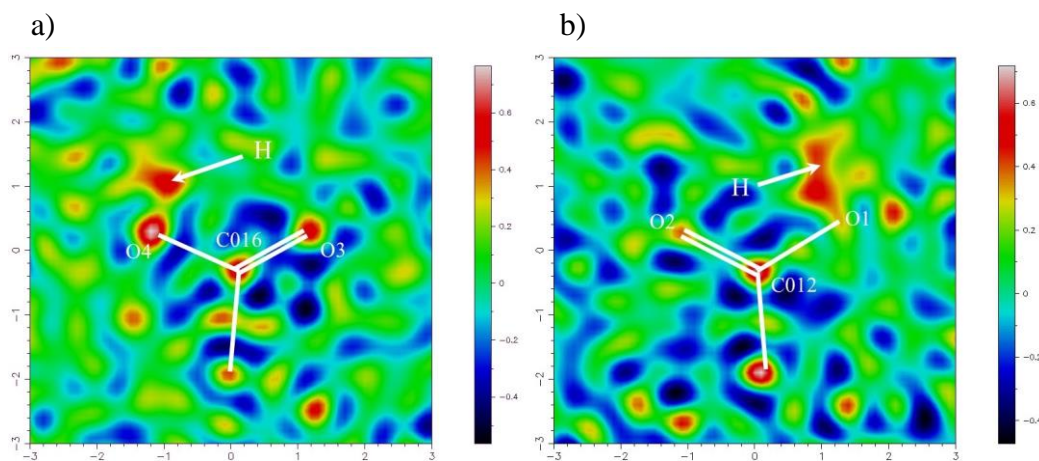
#### 4.2.5. Ostali motivi

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 4,4'-bipiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o kokristalu 4,4'-bipiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina, [(**XIII**)(H<sub>2</sub>Cin)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi *P*2<sub>1</sub>/*c* s osam formulskih jedinica u jediničnoj ćeliji. Molekule 4,4'-bipiridina vezane su na obje karboksilne skupine dikiseline, a formulske jedinice vodikovim vezama O1–H···N i O4–H···N tvore *cik-cak* lance (slika 4.17). U ovom je kokristalu duljina vodikove veze na alifatskoj karboksilnoj skupini kraća od one na aromatskoj;  $d_{\text{O1-H}\cdots\text{N}} = 2,679 \text{ \AA}$  i  $d_{\text{O4-H}\cdots\text{N}} = 2,653 \text{ \AA}$ , što ukazuje na preferencijalno povezivanje piridinskog derivata na alifatsku karboksilnu skupinu.



**Slika 4.17.** *Cik-cak* lanac formulskih jedinica kokristala 4,4'-bipiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina.

Obje karboksilne skupine dikiseline su protonirane, što je dokazano mapama razlikovne elektronske gustoće na kojima su vidljivi maksimumi koji odgovaraju atomima vodika (slika 4.18).



**Slika 4.18.** a) Mapa razlikovne elektronske gustoće za alifatsku karboksilnu skupinu u kokristalu [(XIII)(H<sub>2</sub>Cin)] s naznačenim položajem atoma vodika; b) mapa razlikovne elektronske gustoće za aromatsku karboksilnu skupinu u kokristalu [(XIII)(H<sub>2</sub>Cin)] s naznačenim položajem atoma vodika.

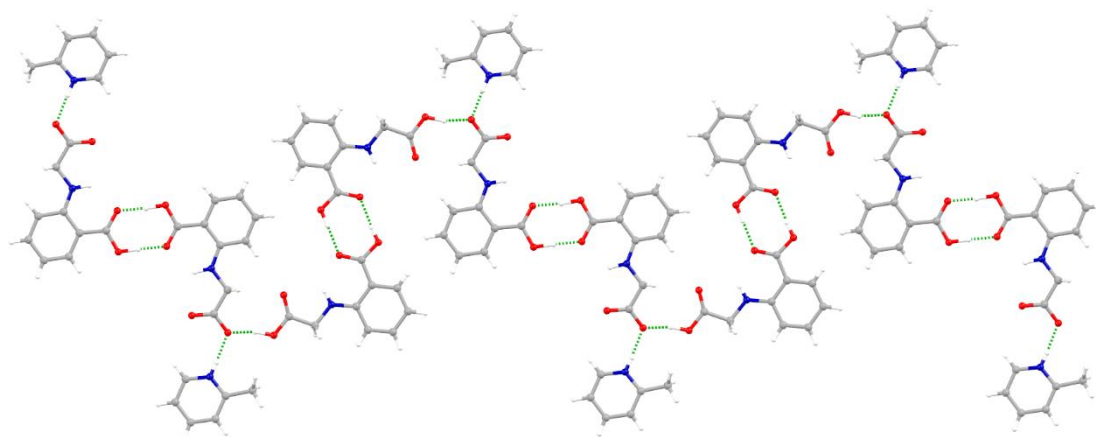
Upravo su lanci najčešći motivi u kristalnim strukturama 4,4'-bipiridina s dikarboksilnim kiselinama. Oni mogu biti linearni ili *cik-cak* tipa, ovisno o geometriji karboksilne kiseline. Tako strukturu kokristala *trans*-1,4-cikloheksandikarboksilne kiseline i 4,4'-bipiridina čini linearni lanac (py)⋯(kis)⋯(py)⋯(kis), dok je on *cik-cak* tipa u kokristalu izoftalne kiseline i 4,4'-bipiridina.<sup>[20]</sup> U slučaju alifatskih dikiselina s tri ili više ugljikovih atoma češći je *cik-cak* tip lanca, upravo zbog veće konformacijske slobode (fleksibilnosti) molekula kiseline.<sup>[41]</sup>

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina u etanolu i 2-metilpiridinu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno je da se radi o 2-metilpiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinatu, [(IH)(HCin)(H<sub>2</sub>Cin)<sub>2</sub>]. Ista je krutina dobivena i u prisutnosti velikog suviška piridina (kristalizacijom iz 2-metilpiridina). Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi *P* $\bar{1}$  s dvije formulske jedinice u jediničnoj ćeliji. Strukturu tvore centrosimetrični dimeri karboksilatnih aniona povezanih preko aromatskih skupina u motiv  $\mathbf{R}_2^2(8)$ , na čije su alifatske skupine vezani 2-metilpiridinijevi kationi vodikovom vezom N–H⋯O1. Na iste su karboksilatne anione O4–H⋯O4 vodikovim vezama vezani i centrosimetrični dimeri protoniranih molekula kiseline, što u konačnici rezultira *cik-cak* lancem oblika ⋯(H<sub>2</sub>Cin)<sub>2</sub>⋯[(py)<sub>2</sub>(HCin)<sub>2</sub>]⋯(H<sub>2</sub>Cin)<sub>2</sub>⋯. Sličan je način povezivanja nađen i u kokristalu 4-benzoilpiridina [(XII)(H<sub>2</sub>Cin)], s tim razlikama što su na dimer molekula kiseline vezane molekule piridina (a ne formulske jedinice soli) i što se



## REZULTATI I RASPRAVA

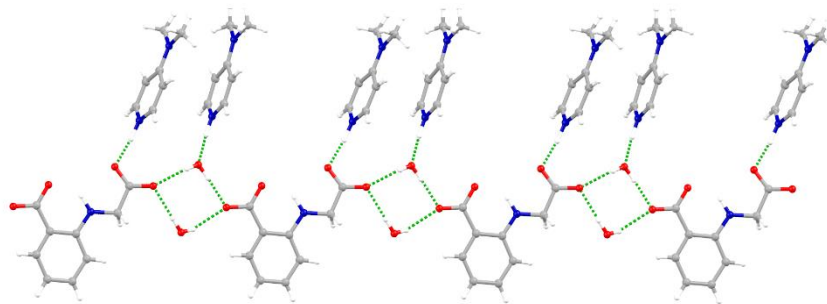
molekulski kompleksi u kristalnu strukturu ne povezuju vodikovim vezama, već slabim interakcijama. Struktura opisanih lanaca prikazana je na slici 4.19.



**Slika 4.19.** Cik-cak lanac formulskih jedinica soli 2-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidroglicinata i centrosimetričnih parova molekula kiseline.

Iz prezasićene otopine *N*-(2-karboksifenil)glicina i 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina u etanolu dobiveni su kristali prikladni za difrakcijski pokus na jediničnom kristalu, a nakon određivanja kristalne strukture ustanovljeno da se radi o 4-*N,N'*-dimetilaminopiridinijevom *N*-(2-karboksifenil)glicinatu monohidratu, [(VH)<sub>2</sub>(HCin)(H<sub>2</sub>O)]. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi *P*2<sub>1</sub>/*n* s četiri formulске jedinice u jediničnoj ćeliji. U dobivenoj su soli obje karboksilne skupine kiseline deprotonirane, a takovi dvostruko deprotonirani anioni povezani su u lance O1–H···O1 vodikovim vezama (H je vodikov atom molekule vode). Piridinijevi kationi vezani su na kisikov atom O3 alifatske karboksilne skupine i na kisikov atom molekule vode.

Od korištenih piridinskih derivata, 4-*N,N'*-dimetilaminopiridin je najjača baza ( $pK_a = 9,5$ ) što je najvjerojatnije uzrokovalo deprotonaciju obje karboksilnih skupina kiseline. Takovi se dianioni ne mogu vodikovim vezama povezivati u lance pa je ono omogućeno molekulama vode (slika 4.20).



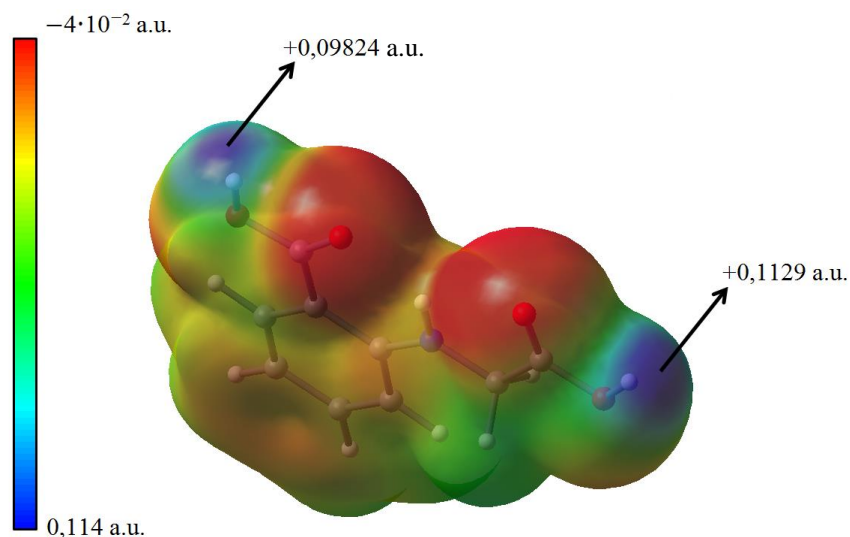
**Slika 4.20.** Povezivanje formulskih jedin的角度 4-*N,N'*-dimetilaminopiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata u lanac vodikovim vezama.

### 4.3. Preferencijalno povezivanje piridinâ na alifatsku karboksilnu skupinu

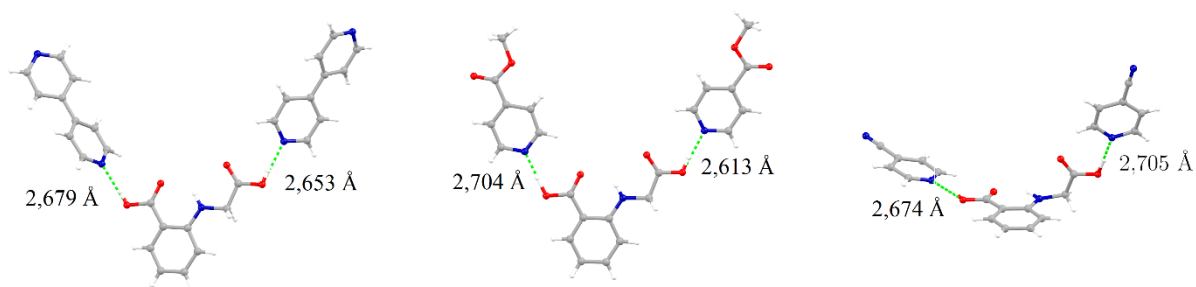
Kako je već spomenuto, istraživana dikiselina sadrži dvije kemijski neekvivalentne karboksilne skupine koje su u kompeticiji za isti akceptor vodikove veze (piridinski derivat). Stoga je potrebno istražiti hoće li se piridinski derivati preferencijalno vezati samo na jednu od prisutnih karboksilnih skupina te da li je takovo ponašanje moguće predvidjeti.

Aromatska karboksilna skupina ( $pK_a = 3,30$ ) je kiselija od alifatske ( $pK_a = 4,90$ ) pa je sasvim opravdano za očekivati kako će ista biti bolji donor vodikove veze. S druge pak strane, interpretacija izračunatih vrijednosti elektrostatskih potencijala i NBO naboja atomâ vodika na obje karboksilne skupine dovodi do potpuno suprotnog predviđanja jakosti donorskih svojstava. Naime, elektrostatski potencijal i NBO naboj vodikovog atoma alifatske skupine ( $q_{\text{NBO}} = 0,489$ ) pozitivniji je od onog na aromatskoj skupini ( $q_{\text{NBO}} = 0,487$ ), što vodi do zaključka da je alifatska skupina (unatoč slabijoj kiselosti) ipak bolji donor vodikove veze od aromatske. Mapa elektrostatskog potencijala na plohi ukupne elektronske gustoće prikazana je slikom 4.21.

Od petnaest pripremljenih krutina, u njih devet piridin je vezan na alifatsku karboksilnu skupinu (**al** serija), u tri na aromatsku karboksilnu skupinu (**ar** serija), dok su u posljednje tri, molekule piridina vezane na obje karboksilne skupine (**ar·al** serija). Iz ovakovog se razmatranja daje zaključiti kako se piridinski derivati preferencijalno vežu na alifatsku karboksilnu skupinu (dvanaest vodikovih veza prema alifatskoj skupini i šest prema aromatskoj). Nadalje, u (**ar·al**) seriji spojeva opaženo je da su duljine vodikovih veza između alifatske skupine i piridina kraće kod [(**XIII**)(**H<sub>2</sub>Cin**)] i [(**XI**)<sub>2</sub>(**H<sub>2</sub>Cin**)], dok je u [(**VI**)<sub>2</sub>(**H<sub>2</sub>Cin**)] spomenuta vodikova veza dulja od one prema aromatskoj karboksilnoj skupini (slika 4.22). Stoga je ukupno dobiveno jedanaest krutina u kojima su piridinski derivati preferencijalno vezani na alifatsku karboksilnu skupinu.



**Slika 4.21.** Mapa elektrostatskog potencijala na ukupnoj elektronskoj gustoći *N*-(2-karboksifenil)glicina konturane razine  $2 \cdot 10^{-3} \text{ e } \text{Å}^{-3}$ . Na slici su naznačene vrijednosti elektrostatskog potencijala na vodikovim atomima karboksilnih skupina.

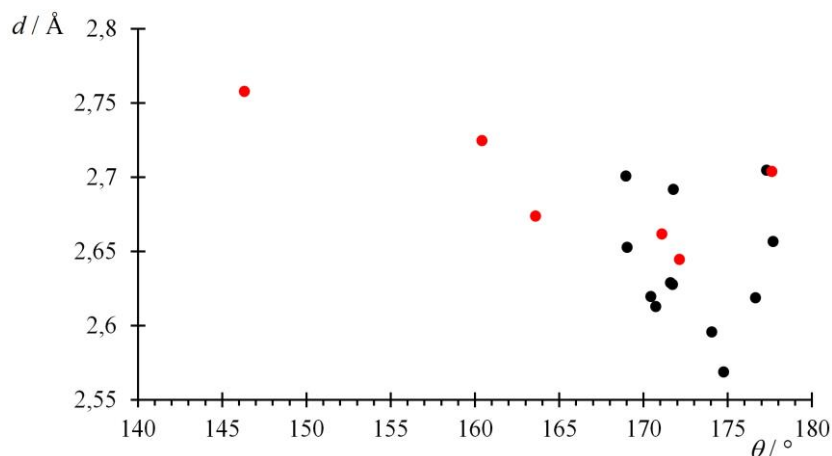


**Slika 4.22.** Duljine vodikovih veza prema aromatskoj i alifatskoj karboksilnoj skupini u (*ar-al*) seriji krutina.

Osim načina povezivanja piridinskih derivata s karboksilnom dikiselinom, ispitana je i geometrija ostvarenih vodikovih veza između obje karboksilne skupine i piridinskih derivata u dobitnim spojevima. Rezultati analize prikazani su u tablici 4.2 te slikom 4.23.

**Tablica 4.2.** Srednje duljine i kutevi vodikovih veza s pripadajućim standardnim nepouzdanostima i srednjom  $\Delta pK_a$  vrijednosti.

skupina	$\langle d(\text{NO}) \rangle / \text{Å}$	$\langle \sigma_d \rangle / \text{Å}$	$\langle \theta(\text{NHO}) \rangle / ^\circ$	$\langle \sigma_\theta \rangle / ^\circ$	$\langle \Delta pK_a \rangle$
<b>al</b>	2,637	$2,3 \cdot 10^{-3}$	174	2	1,67
<b>ar</b>	2,702	$3,7 \cdot 10^{-3}$	162	4	2,93



**Slika 4.23.** Ovisnost duljine vodikove veze  $O \cdots H \cdots N$  o kutu za alifatsku (crno) i aromatsku karboksilnu skupinu (crveno).

Poznato je da su, u pravilu, vodikove veze jače što su im duljine kraće, a kutevi bliži  $180^\circ$ . Iz priloženih je podataka vidljivo kako je srednja duljina vodikovih veza u (**al**) seriji kraća od iste u (**ar**) seriji, dok je srednja vrijednost kuta u (**al**) seriji veća od one u (**ar**) seriji. Najkraća duljina vodikove veze prema alifatskoj karboksilnoj skupini iznosi  $d_{al,min} = 2,569 \text{ \AA}$ , dok je ista na aromatskoj duljine  $d_{ar,min} = 2,645 \text{ \AA}$ . Nadalje, na slici 4.23 vidljivo je da su vrijednosti kuteva vodikovih veza  $\theta(NHO)$  prema alifatskoj karboksilnoj skupini unutar intervala  $169 < \theta < 177$ , dok su te iste vrijednosti za aromatsku skupinu na znatno širem rasponu.

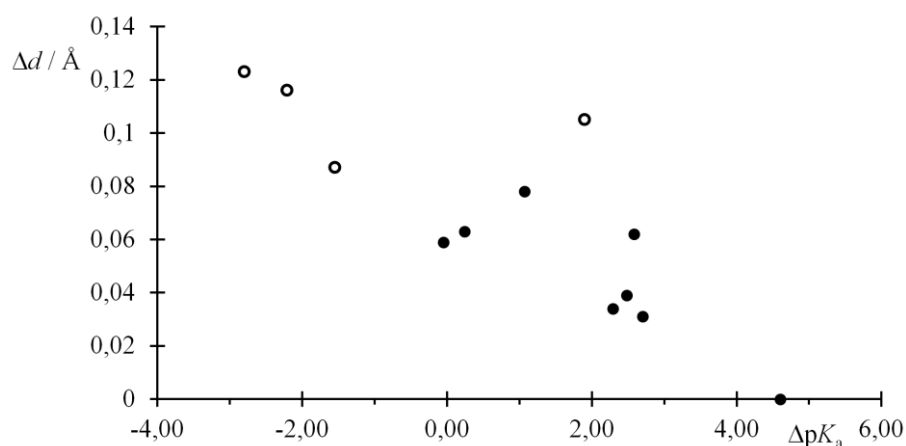
Prosječna vrijednost  $\Delta pK_a$  za alifatsku skupinu manja od one za aromatsku. Prema pravilu temeljenom na razlici vrijednosti  $pK_a$ , jače vodikove veze su one s manjim vrijednostima  $\Delta pK_a$ , a u ovome su slučaju to veze u kojima sudjeluje alifatska karboksilna skupina što potvrđuje i gornja analiza njihovih geometrija.

Iz ovih je razmatranja moguće uočiti nekoliko pravilnosti. Prvo, unatoč tomu što je aromatska karboksilna skupina kiselija (i to za 1,6 jedinica  $pK_a$ ), alifatska je skupina ipak bolji donor vodikove veze. Drugo, uz pomoć izračunatih NBO naboja i elektrostatskih potencijala karboksilnih vodikovih atoma moguće je točnije rangirati funkcionalne skupine u molekuli prema donorskim svojstvima vodikove veze, što je već pokazano u slučaju dvije različite funkcionalnosti,<sup>[18]</sup> a sada i u slučaju istih funkcionalnosti u različitim okruženjima unutar molekule. Na kraju, prosječna geometrija proučavanih vodikovih veza doista ukazuje da se za manje vrijednosti  $\Delta pK_a$  ostvaruju kraće vodikove veze.

#### 4.4. Prijenos protona

##### 4.4.1. Prijenos protona na alifatskoj karboksilnoj skupini

Određivanje točnog položaja vodikovog atoma metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu je otežano zbog njegovog iznimno malog atomskog faktora raspršenja. Stoga kao indikatori prijenosa protona mogu poslužiti geometrijski parametri molekule odgovarajućeg piridina i/ili kiseline, koji su funkcije točnije određenih položaja težih atoma (ugljik, dušik, kisik). Pri deprotonaciji karboksilne skupine dolazi do skraćivanja C–O i produženja C=O veze pa će razlika duljina tih veza ( $\Delta d = d(\text{C–O}) - d(\text{C=O})$ ) biti bliža nuli u karboksilatnom anionu (u solima), a bliska 0,1 Å u slučaju protonirane karboksilne skupine (u kokristalima). Osim toga, u piridinijevim solima iznos kuta CNC redovito je veći od istog u kokristalima pa se i promjena spomenute geometrije može iskoristiti u svrhu indikacije prijenosa protona u krutini. Od petnaest dobivenih krutina, prijenos protona dogodio se u njih jedanaest, dok su njih četiri iskristalizirale u obliku kokristala. Ovisnost parametra  $\Delta d$  o razlici vrijednosti  $pK_a$  piridinâ i alifatske karboksilne skupine grafički je prikazana na slici 4.24.



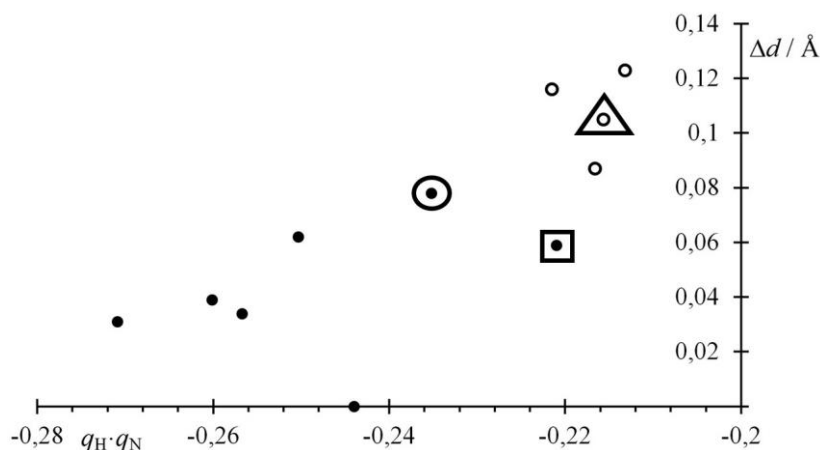
**Slika 4.24.** Grafički prikaz ovisnosti parametra  $\Delta d$  o razlici  $pK_a$  vrijednosti piridinskih derivata i alifatske karboksilne skupine. Kokristali su prikazani praznim, a soli punim kružićima. U prikaz su uključene i strukture iz serije spojeva (*ar-al*).

Prijenos protona ukupno se dogodio u osam krutina, a izostao u njih četiri. Tri od četiri strukture u kojima nije došlo do prijenosa protona (prazni kružići) nalaze se u negativnom području vrijednosti  $\Delta pK_a$ , dok su jedan kokristal i sve soli u području pozitivnih vrijednosti  $\Delta pK_a$ . Iznad  $\Delta pK_a = 1,90$  ne dolazi do nastajanja kokristala, dok je  $\Delta pK_a = -0,05$  vrijednost ispod koje ne nastaju soli. Tim su vrijednostima definirane granice raspona unutar kojega mogu nastati i soli

i kokristali. Dakle, unutar ovog skupa istraženih spojeva na alifatskoj karboksilnoj skupini kokristali nastaju uvijek za  $\Delta pK_a < -0,05$ , soli za  $\Delta pK_a > 1,90$ , dok u rasponu od  $-0,05 < \Delta pK_a < 1,90$  konačan ishod sinteze nije moguće predvidjeti.

Vrsta nastalih krutina na rubovima gore opisanog intervala i u ovim sustavima, na prvi pogled, može biti iznenađujuća. Naime, može se primijetiti kako su kod vrijednosti  $\Delta pK_a = -0,05$  nastale isključivo soli, dok je krutina čije se vrijednosti  $pK_a$  razlikuju za 1,90 jedinica kokristal. S obzirom na interpretaciju i značenje vrijednosti  $\Delta pK_a$  očekivanje je potpuno suprotno (za veće vrijednosti  $\Delta pK_a$  očekivalo bi se češće nastajanje soli i obratno). No kako je već spomenuto u literaturnom pregledu, struktura krutina koje nastaju unutar cijelog središnjeg intervala ne može se točno predvidjeti temeljem vrijednosti  $pK_a$  pa samim time nema smisla predviđati ni vrstu krutine koja nastaje na njegovim granicama, što je ovdje i pokazano.

Ovisnost vrijednosti  $\Delta d$  o umnošku naboja vodikovog atoma alifatske karboksilne skupine i odgovarajućeg piridinskog dušika prikazana je slikom 4.25.



**Slika 4.25.** Ovisnost vrijednosti  $\Delta d$  o umnošku naboja vodikovog atoma alifatske karboksilne skupine i odgovarajućeg piridinskog dušika. Za negativnije vrijednosti  $q_H \cdot q_N$  izglednije je nastajanje soli i obrnuto.

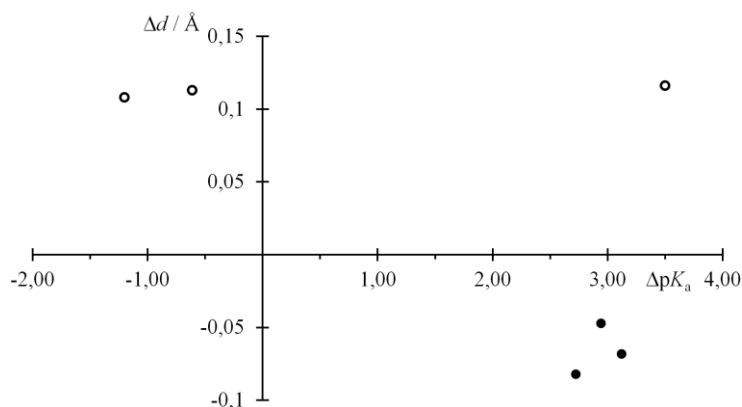
Uspoređivanjem načina predviđanja strukture krutina temeljenih na vrijednostima  $\Delta pK_a$  i računatim nabojima, mogu se uočiti neke sličnosti i razlike među njima. Kokristal [(XIH)(H<sub>2</sub>Cin)] se na slici 4.24 nalazi unutar intervala u kojemu mogu nastati i soli i kokristali ( $\Delta pK_a = 1,90$ ), dok je isti na slici 4.25 smješten u gornjem desnom dijelu grafa, odnosno pri pozitivnijim umnošcima naboja koji dobro predviđaju nastajanje kokristala (označeno trokutom). Isto tako, sol [(IH)(HCin)] (označena kvadratom na slici 4.25) nalazi se pri negativnijim umnošcima naboja koji, također, dobro predviđaju nastajanje soli. Jedina „problematična” struktura za oba pristupa

je sol [(XIVH)(HCin)] (označena krugom na slici 4.25) koja se nalazi pri pozitivnijim umnošcima naboja (dakle indicacija o postojanju kokristala) dok je ta krutina zapravo sol. Dakle, od tri točke iz središnjeg intervala vrijednosti  $\Delta pK_a$  na slici 4.24, dvije se nalaze na očekivanim položajima na prikazu 4.25. Iz ovih se razmatranja može zaključiti kako oba pristupa pokazuju određena odstupanja od očekivanog trenda, no naboji odgovarajućih atoma (računati u vakuumu) prikladniji su za predviđanje tipa strukture nego li vrijednosti  $\Delta pK_a$ .

Problem korištenja naboja i elektrostatskih potencijala u svrhu predviđanja prijenosa protona jest u činjenici da će iznos istih ovisiti o računalnoj metodi kojom su izračunati. Danas postoji iznimno velik broj računalnih metoda, što onemogućuje jednoznačno i univerzalno određivanje vrijednosti spomenutih veličina na temelju kojih se nastanak soli, odnosno kokristala nastoji predvidjeti. Tako pravilo temeljeno na vrijednostima  $\Delta pK_a$  (uz odgovarajuća ograničenja) preostaje kao jedina mogućnost za približno predviđanje nastajanja soli i kokristala, čija se ispravnost i primjenjivost naknadno provjerava eksperimentalno (rješavanjem kristalne strukture) i računalno (unutar odabrane razine teorije, odnosno metode).

#### 4.4.2. Prijenos protona na aromatskoj karboksilnoj skupini

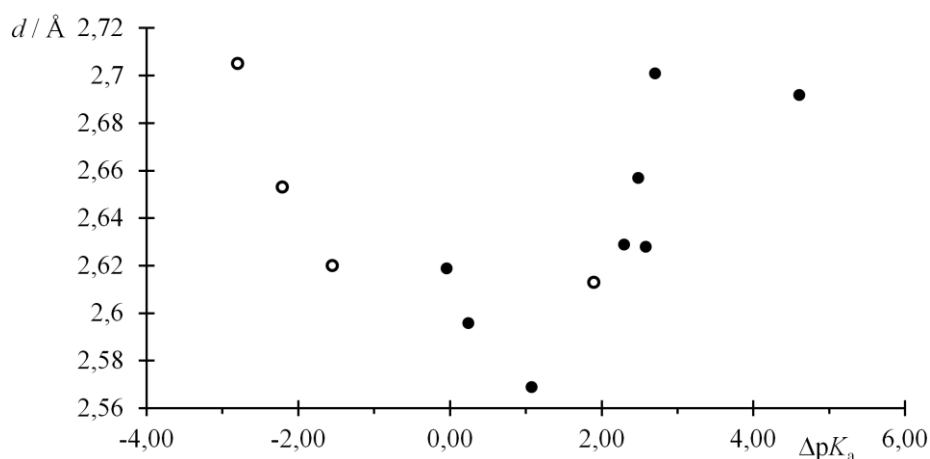
Ovisnost parametra  $\Delta d$  o razlici vrijednosti  $pK_a$  piridinâ i aromatske karboksilne skupine grafički je prikazana na slici 4.26. Dvije od tri strukture u kojima je prijenos protona izostao nalaze se u području negativnih vrijednosti  $\Delta pK_a$ , dok su sve soli (i jedan kokristal) u području pozitivnih  $\Delta pK_a$  vrijednosti. Zanimljivo je što u ovome skupu struktura najvišu vrijednost  $\Delta pK_a$  ima kokristal metil-izonikotinata, dok strukture (bilo soli bilo kokristali) s višim vrijednostima  $\Delta pK_a$  od spomenute nisu dobivene. Iz tog razloga nije moguće utvrditi točan raspon unutar kojega kao ishod sinteze mogu nastati i soli i kokristali, odnosno vrijednost  $\Delta pK_a$  iznad koje će sigurno nastati sol.



**Slika 4.26.** Ovisnost parametra  $\Delta d$  o razlici vrijednosti  $pK_a$  piridinâ i aromatske karboksilne skupine.

#### 4.4.3. Primjenjivost pravila „ $\Delta pK_a$ šiber” na opažene duljine vodikovih veza

Prema pravilu „ $\Delta pK_a$  šiber”, duljine vodikovih veza trebale bi postajati sve kraće (a vodikove veze jače) kako se vrijednosti  $\Delta pK_a$  približava nuli. To je pravilo ispitano crtanjem ovisnosti duljina vodikovih veza na alifatskoj karboksilnoj skupini o pripadajućim vrijednostima  $\Delta pK_a$ , a rezultat je prikazan slikom 4.27. Na tom je prikazu vidljivo da porastom vrijednosti  $\Delta pK_a$  (odnosno, porastom vrijednosti  $pK_a$  piridinskog derivata) dolazi do smanjivanja duljine vodikove veze do neke vrijednosti iz intervala  $0 < \Delta pK_a < 2$ . Pri toj je vrijednosti  $\Delta pK_a$  duljina vodikove veze najmanja (proton se nalazi između donora i akceptora), a sama vodikova veza najjača. Nakon te točke, daljnjim porastom vrijednosti  $\Delta pK_a$  dolazi i do povećanja duljine vodikove veze. Prikazani trend uglavnom slijedi pravilo „ $\Delta pK_a$  šiber”, no razlika u odnosu na izvorno pravilo je ta što se najkraća vodikova veza ne javlja za vrijednost  $\Delta pK_a = 0$ , već je ona pomaknuta na pozitivni dio  $\Delta pK_a$  ljestvice. Analogni prikaz za aromatsku karboksilnu skupinu nije dan zbog premalog broja dobivenih struktura.



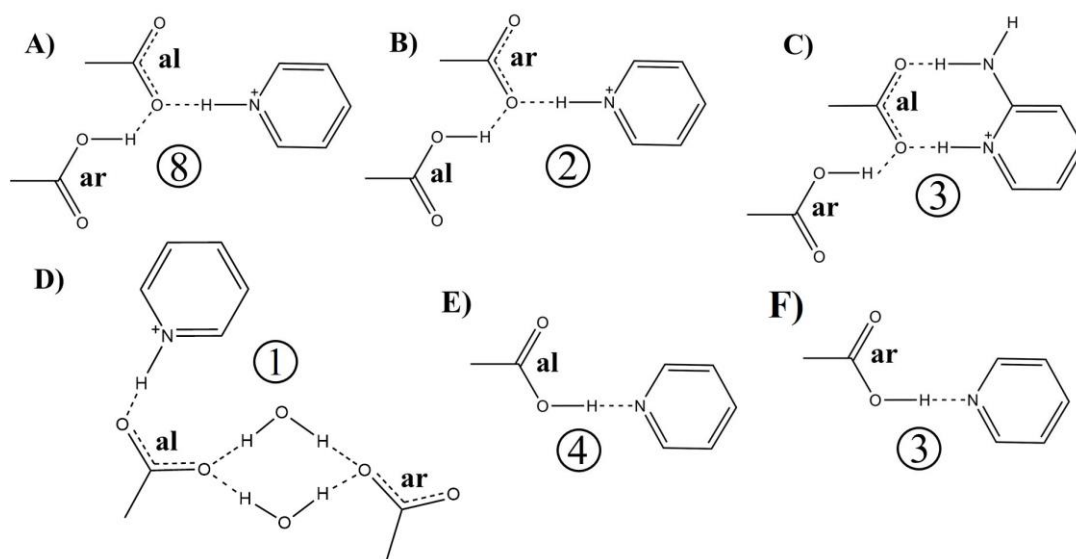
**Slika 4.27.** Grafički prikaz ovisnosti duljine vodikove veze o razlici  $pK_a$  vrijednosti piridinskih derivata i alifatske karboksilne skupine. Kokristali su prikazani praznim, a soli punim kružićima. U prikaz su uključene i strukture iz (*ar-al*) serije spojeva.

#### 4.5. Utjecaj prijenosa protona na strukturu i pakiranje dobivenih krutina

Sasvim je opravdano očekivati da će se ioni u solima i neutralne molekule u kokristalima različito pakirati u kristal. Analizom struktura određenih u ovome radu takovo se očekivanje pokazalo točnim, odnosno uočena je razlika u pakiranju formulskih jedinica solâ i molekulskih kompleksa kokristalâ u kristalnu rešetku. Slika 4.28 prikazuje postojeće sintone i njihovu uče-



stalost u ovdje određenim kristalnim strukturama. Iz tog je prikaza vidljivo da se u solima monoanioni kiseline povezuju u lance, a piridinijevi kationi su pri tome vezani na karboksilatni anion aromatske ili alifatske karboksilne skupine (sintoni A, B, C, D). U kokristalima pak takovo povezivanje molekula kiseline u lance izostaje pa nastaju diskretni molekularni kompleksi kiseline i odgovarajućeg piridina, koji se u 3D strukturu povezuje slabim interakcijama. Uočena razlika u pakiranju između kokristala i soli posljedica je prijenosa protona s karboksilne skupine na piridinski dušik, čime se poboljšavaju akceptorska svojstva karboksilne skupine. Naime, mono- i dianioni *N*-(2-karboksifenil)glicina bolji su akceptori vodikove veze od odgovarajuće kiseline pa osim s molekulom piridina, takvu vrstu interakcije mogu tvoriti i s karboksilnom skupinom druge molekule kiseline (ili vode u slučaju strukture s 4-*N,N'*-dimetilaminopiridinom) pri čemu nastaju lanci. To pak nije slučaj kod protoniranih karboksilnih skupina koje primarno imaju ulogu donora vodikovih veza, dok su akceptorska svojstva u prisutnosti boljih akceptora vodikove veze zanemariva.



**Slika 4.28.** Shematski prikaz opaženih sintona u kristalnim strukturama binarnih krutina *N*-(2-karboksifenil)glicina i piridinskih derivata te njihova učestalost.

Kako je napomenuto, u svim solima dolazi do povezivanja anionâ u lance s time da je piridin vezan na aromatsku (ar) ili alifatsku karboksilnu skupinu (al) i pri tome tvori ciklički ili diskretni motiv s tom skupinom (2-aminopikolinskih derivati – ciklički motiv; prva skupina opisanih spojeva – diskretni motiv; sintoni A, B, C). U strukturi 4-*N,N'*-dimetilaminopiridinijeve soli dianioni kiseline su u lanac povezani preko molekula vode (sinton D). Navedeni je piridinski derivat najbazičniji od svih ovdje korištenih ( $pK_a = 9,50$ ) pa je uzrokovao deprotonaciju obje

karboksilne skupine uslijed čega nije moglo doći do povezivanja u lance preko tih skupina. Kako je za kristalizacijske eksperimente korišten etanol koji nije prethodno osušen ( $w = 96\%$ ), u tu su svrhu poslužile molekule vode kao idući najbolji donori vodikove veze. U ostalim strukturama lanci su nastali povezivanjem aromatske i alifatske karboksilne skupine vodikovim vezama  $O-H\cdots O$ .

Iznimka iz skupine kokristala je isti s 4,4'-bipiridinom, koji je s molekulom kiseline vezan u *cik-cak* lanac. Takovo je ponašanje sasvim očekivano uzevši u obzir ditopičnost 4,4'-bipiridina u kombinaciji s karboksilnom dikiselinom (dva donora i dva akceptora vodikove veze).

### 4.6. Termička analiza

Fazno čisti spojevi analizirani su termogravimetrijskom analizom čime je utvrđen način njihova raspada. Soli **(VIIH)(HCin)**, **(IXH)(HCin)**, **(XH)(HCin)**, **(IIIH)(HCin)**, **(XIVH)(HCin)** i **(IVH)(HCin)** te kokristali **(XIII)(H<sub>2</sub>Cin)** i **(XII)(H<sub>2</sub>Cin)** raspadaju se u jednome koraku, dok se soli **(IH)(HCin)** i **(IIH)(HCin)** te kokristali **(VI)(H<sub>2</sub>Cin)** i **(XI)(H<sub>2</sub>Cin)** raspadaju u više njih (slike 7.14 – 7.27 u dodatku). U prvom koraku raspada 2-metilpiridinijeve soli **(IH)(HCin)** dolazi do gubitka 19,33 % mase spoja, što odgovara izlasku molekula 2-metilpiridina. Gubitak mase od 14,8 % u prvome koraku raspada 4-metilpiridinijeve soli **(IIH)(HCin)** također se može pripisati izlasku molekula 4-metilpiridina iz strukture soli, kao i u slučaju kokristala metil-izonikotinata **(XI)(H<sub>2</sub>Cin)** gdje se gubi 43,9% početne mase, odnosno dolazi do izlaska obje molekule piridina. U prvome koraku raspada kokristala 4-cijanopiridina **(VI)(H<sub>2</sub>Cin)** dolazi do gubitka od 26,8% mase što odgovara izlasku jedne molekule piridina, dok u drugome koraku dolazi do raspada kokristala stehiometrije 1:1.

Spojevima su također snimljeni i termogrami razlikovne pretražne kalorimetrije (slike 7.28 – 7.41 u dodatku). U većini se slučajeva signali dobiveni ovim pokusima podudaraju sa signalima raspada na termogravimetrijskim krivuljama, no kod **(IXH)(HCin)**, **(XIVH)(HCin)** i **(XII)(H<sub>2</sub>Cin)** za neke signale u termogramima razlikovne pretražne kalorimetrije nisu pronađeni ekvivalentni na termogravimetrijskim krivuljama. Intenzivni endotermni signali kod kinolinijeve soli **(XIVH)(HCin)**, izokinolinijeve soli **(XVH)(HCin)**, 2-amino-6-metilpiridinijeve soli **(XH)(HCin)** i kokristala s 4-benzoilpiridinom **(XII)(H<sub>2</sub>Cin)** odgovaraju taljenju odgovarajućih soli, odnosno kokristala, nakon čega dolazi do njihovog raspada. U slučaju 2-amino-6-metilpiridinijeve soli **(XH)(HCin)** prije raspada se javlja slabi endotermni signal koji bi mogao odgovarati faznom prijelazu u čvrstom stanju.

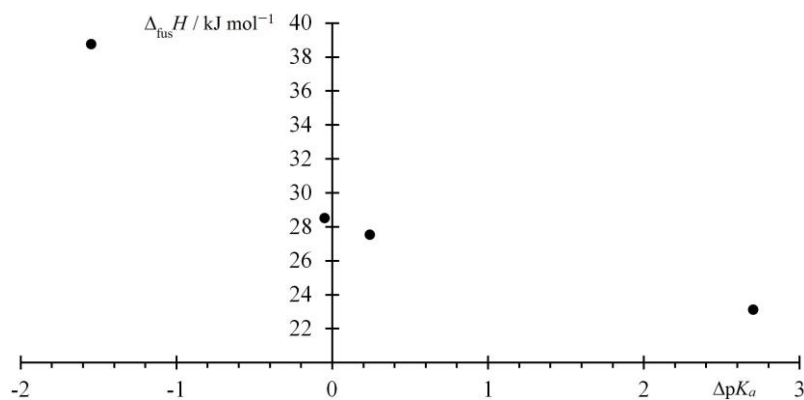
## REZULTATI I RASPRAVA

Krutinama koje su se prilikom grijanja prvo rastalile, a tek nakon toga raspale određena su tališta i entalpije taljenja pripremljenih spojeva. Rezultati su prikazani tablicom 4.3.

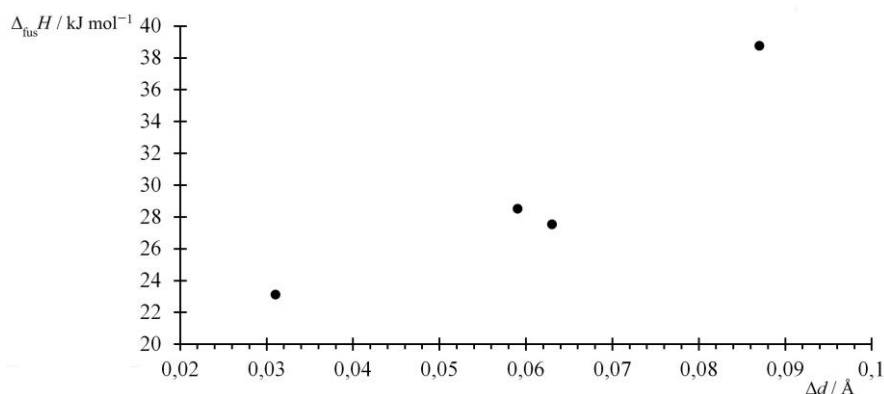
**Tablica 4.3.** *Određene entalpije i temperature taljenja nekih pripremljenih spojeva s pripadajućim vrijednostima  $\Delta pK_a$  i razlikama duljina veza C–O karboksilne skupine.*

tvar	$t_{\text{fus}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta pK_a$	$\Delta d / \text{Å}$
(XVH)(HCin)	111,26	27,56	0,24	0,063
(XIVH)(HCin)	119,88	28,54	−0,05	0,059
(XII)(H <sub>2</sub> Cin)	123,9	38,78	−1,55	0,087
(XH)(HCin)	169,82	23,13	2,70	0,031

Tališta ne pokazuju nikakovu korelaciju sa strukturama i strukturnim parametrima odgovarajućih spojeva, dok je korelacija određenih entalpija taljenja s vrijednostima  $\Delta pK_a$  i parametrom  $\Delta d = d_{\text{C–OH}} - d_{\text{C=O}}$  (vezanog uz geometriju karboksilne skupine) vidljiva na slikama 4.29 i 4.30.



**Slika 4.29.** *Ovisnost entalpije taljenja nekih pripremljenih krutina o pripadajućim vrijednostima  $\Delta pK_a$ .*



**Slika 4.30.** *Ovisnost entalpije taljenja nekih pripremljenih krutina o pripadajućim vrijednostima  $\Delta d$ .*

## REZULTATI I RASPRAVA

Iz prikaza 4.29 vidljivo je da s povećanjem vrijednosti  $\Delta pK_a$  dolazi do smanjivanja vrijednosti  $\Delta_{\text{fus}}H$ . Takovo opažanje ukazuje na činjenicu da bi kokristali ( $\Delta pK_a < 0$ ) mogli imati veće vrijednosti entalpija taljenja od soli ( $\Delta pK_a > 3$ ). Ova se tvrdnja ne može dokazati jer nije bilo moguće izmjeriti entalpiju taljenja ni jedne od struktura nastalih za vrijednosti  $\Delta pK_a > 2,90$  za koje je dokazano nastajanje soli (poglavlje 4.5). Ekvivalentni se zaključci mogu izvesti iz prikaza 4.30 – deprotonacijom karboksilne skupine dolazi do smanjenja duljine veze C–OH i produljenja veze C=O, stoga su vrijednosti  $\Delta d \approx 0 \text{ \AA}$  karakteristične za karboksilatne anione (odgovarajuće soli), dok su vrijednosti  $\Delta d \approx 0,1 \text{ \AA}$  svojstvene protoniranoj karboksilnoj skupini (odgovarajućim kokristalima). Iz toga ponovno slijedi da bi entalpije taljenja kokristalâ mogle biti veće od entalpija taljenja soli. Točniju i precizniju analizu bilo bi moguće provesti u slučaju većeg broja mjerenih podataka.

## **5. Zaključak**

## ZAKLJUČAK

Pripravljena je te strukturno i termički okarakterizirana karboksilna dikiselina *N*-(2-karboksifenil)glicin. U jedanaest binarnih krutina pripravljene karboksilne dikiseline i piridinskih derivata uočeno je preferencijalno povezivanje piridinâ na alifatsku karboksilnu skupinu. Spomenuta je ujedno i bolji donor vodikove veze od aromatske karboksilne skupine, što je i potvrđeno analizom geometrije opaženih vodikovih veza u dobivenim krutinama. Računati naboji NBO i elektrostatski potencijali karboksilnih vodikovih atoma u skladu su s opaženim kristalnim strukturama i daju bolji relativni odnos jakosti donorskih svojstava tih dviju karboksilnih skupina nego vrijednosti  $pK_a$ .

Prijenos protona s kiseline na piridin uočen je u jedanaest struktura i to u osam (**al**) te tri (**ar**) strukture. Pokazano je kako približavanje vrijednosti  $\Delta pK_a$  graničnim vrijednostima intervala unutar kojeg nastaju i soli i kokristali, ne povećava vjerojatnost nastajanja ijedne od tih vrsta. Uočena je korelacija umnoška naboja NBO alifatskog karboksilnog vodika i piridinskih dušikovih atoma s razlikom duljina veza C–O karboksilne skupine te je pokazano kako izračunati naboji točnije opisuju opaženo stanje u kristalu od vrijednosti  $\Delta pK_a$ . Pokazano je da za vrijednost  $\Delta pK_a \approx 1$  alifatska karboksilna skupina sudjeluje u najkraćoj vodikovoj vezi, dok za vrijednosti veće od 2 ili manje od 1, duljine veza rastu. Uočeni trend upućuje na zaključak da su duljine vodikovih veza dobrim dijelom u skladu s pravilom temeljenim na vrijednostima  $\Delta pK_a$ , s tom razlikom što se minimalna udaljenost ne javlja za  $\Delta pK_a = 0$ , već za pozitivnu vrijednost blizu jedinici.

Način pakiranja molekula u kristalnu strukturu ovisi o vrsti nastale krutine (kokristal ili sol). Sve dobivene soli građene su od lanaca mono-, odnosno dianiona kiseline na koje su vezani piridinijevi kationi. Kokristali su nastali udruživanjem molekula u diskretne molekulske komplekse (izuzev kokristala s 4,4'-bipiridinom, koji je lančaste strukture zbog ditopičnosti korištenog piridina). Navedena je razlika u pakiranju pripisana boljim akceptorskim svojstavima karboksilatnih aniona u odnosu na protonirane karboksilne skupine, što za posljedicu ima njihovo povezivanje u lance.

## **6. Literaturna vrela**

## LITERATURNA VRELA

- [1] C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 3240–3242.
- [2] S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, C. M.L., A. R. Choudhury, *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152.
- [3] P. Gilli, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2007**, *844-845*, 328–339.
- [4] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, et al., *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1636.
- [5] George A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [6] J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 1555–1573.
- [7] G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 466.
- [8] J. D. Dunitz, *CrystEngComm* **2003**, *5*, 505–506.
- [9] Christer B. Aakeröy and Debra J. Salmon, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2006**, *62*, s75–s75.
- [10] P. Gilli, G. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2010**, *972*, 2–10.
- [11] G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 1–15.
- [12] P. Gilli, L. Pretto, V. Bertolasi, G. Gilli, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 33–44.
- [13] P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2006**, *790*, 40–49.
- [14] G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023–1028.
- [15] C. Laurence, M. Berthelot, *Perspect. Drug Discov. Des.* **2000**, *18*, 39–60.
- [16] M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 283–290.
- [17] C. Hunter, *Angew. Chemie-International Ed.* **2004**, *43*, 5310–5324.
- [18] C. B. Aakeröy, K. Epa, S. Forbes, N. Schultheiss, J. Desper, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 14998–15003.
- [19] A. Lemmerer, S. Govindraj, M. Johnston, X. Motloun, K. L. Savig, *CrystEngComm* **2015**, *17*, 3591–3595.
- [20] B. R. Bhogala, S. Basavoju, A. Nangia, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 551.
- [21] V. Stilinović, B. Kaitner, *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5763–5772.
- [22] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, C. F. Macrae, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 389–397.
- [23] S. Mohamed, D. A. Tocher, S. L. Price, *Int. J. Pharm.* **2011**, *418*, 187–198.
- [24] F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2002**, *58*, 380–388.

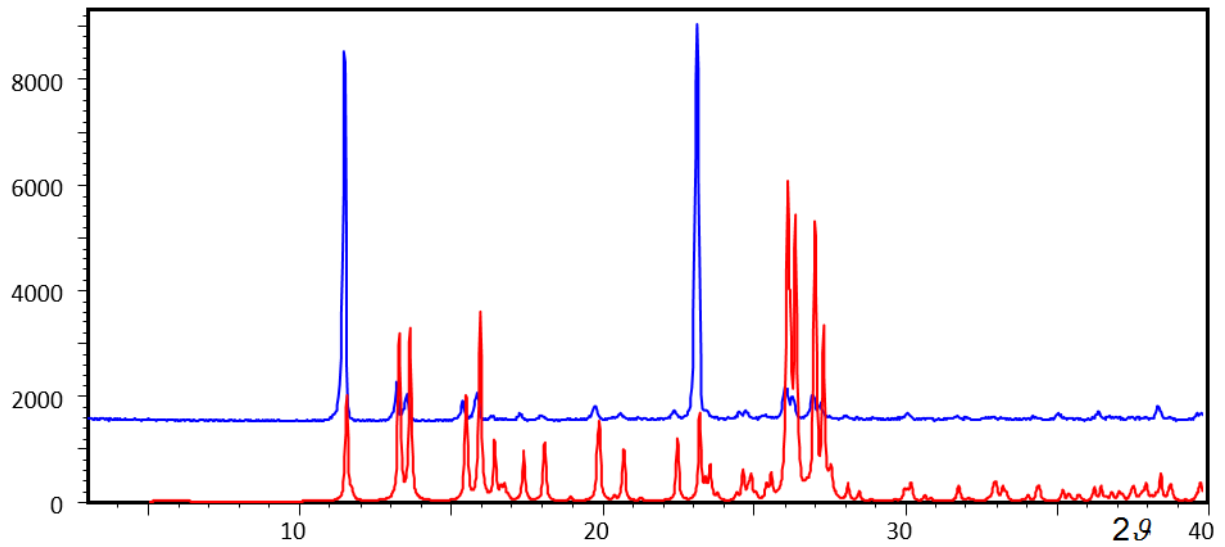


## LITERATURNA VRELA

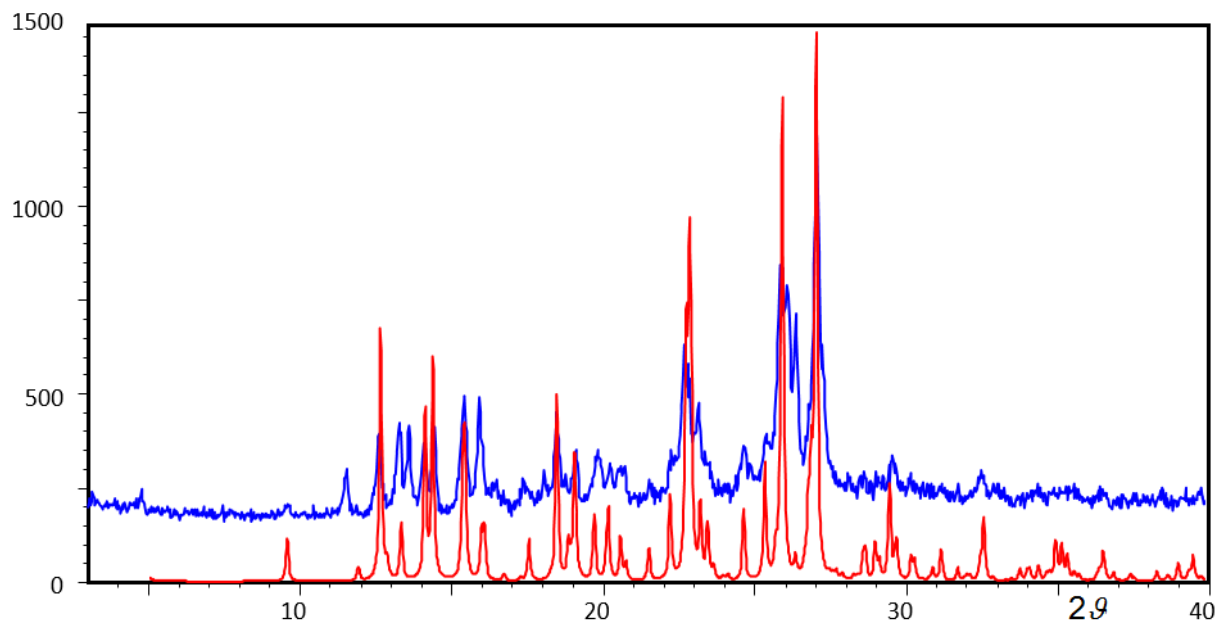
- [25] X. Guo, H; Liu, J; Lu, *Zeitschrift Fur Krist. Cryst. Struct.* **2007**, 222, 437–438.
- [26] Z.-L. Yu, S.-W. Wang, *Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct.* **2008**, 223, 465–467.
- [27] Z.-L. Yu, X.-D. Li, *Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct.* **2008**, 223, 271–272.
- [28] X. S. T. and L. L. Liu, *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 45, 905–909.
- [29] N. Barooah, W. M. Singh, J. B. Baruah, *J. Mol. Struct.* **2008**, 875, 329–338.
- [30] CrysAllis CCD v171.26, Oxford Diffraction (2003.) Oxford Diffraction LTD., Abingdon, Oxfordshire
- [31] CrysAllis RED v171.26, Oxford Diffraction (2003.) Oxford Diffraction LTD., Abingdon, Oxfordshire
- [32] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, 64, 112–122.
- [33] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837–838.
- [34] Frisch, M. J., Trucks, G. W., et.al., Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT
- [35] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
- [36] D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter and F. W. NBO Version 3.1.
- [37] W. M. Haynes, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, **2014**.
- [38] G. D. Fasman, *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, CRC Press, **1975**.
- [39] G. Ramon, K. Davies, L. R. Nassimbeni, *CrystEngComm* **2014**, 16, 5802–5810.
- [40] Prof. Dr. E. Uhlig and D. Walther, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1973**, 397, 187–197.
- [41] I. Halasz, M. Rubčić, K. Užarević, I. Đilović, E. Meštrović, *New J. Chem.* **2011**, 35, 24.

## **7. Dodatak**

## DODATAK

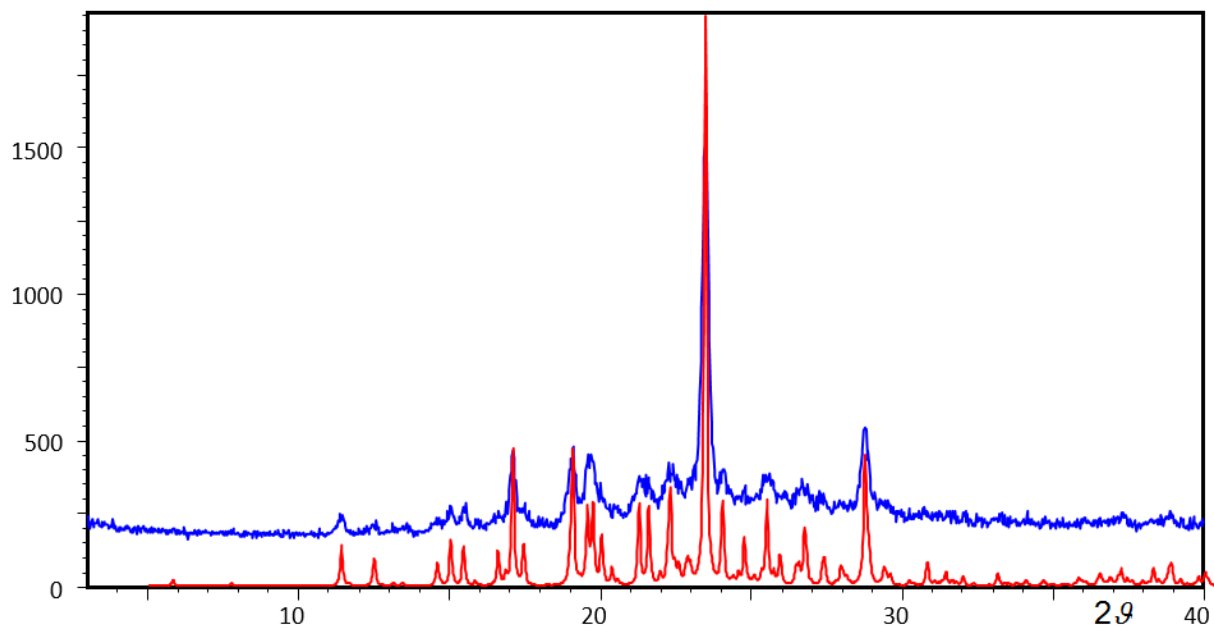


**Slika 7.1.** Difraktogrami praškastog uzorka *N*-(2-karboksifenil)glicina; plavo – izmjereni, crveno – računati.

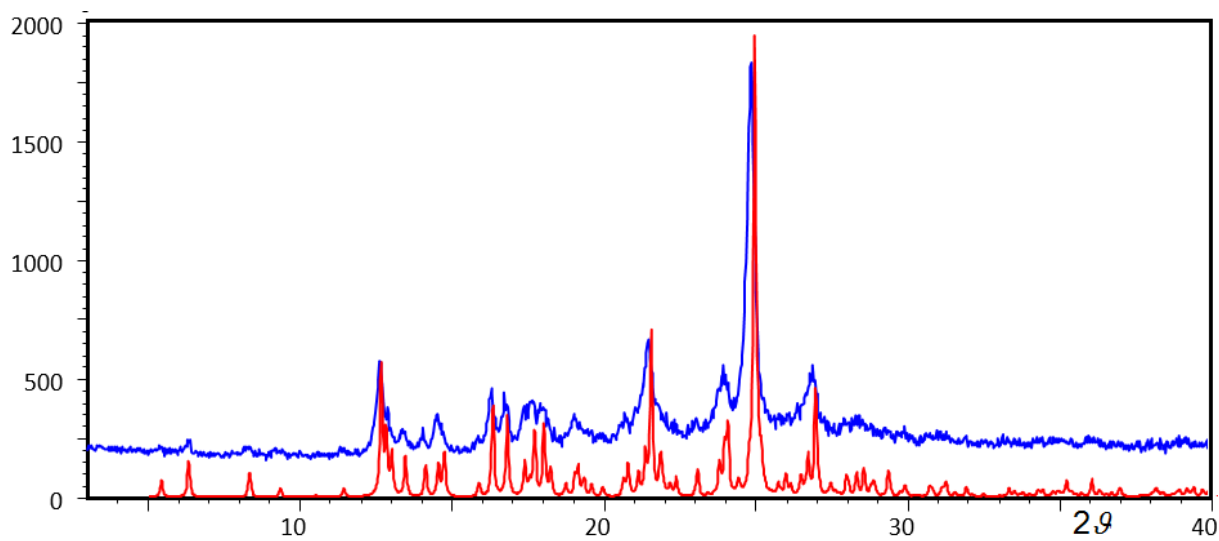


**Slika 7.2.** Difraktogrami praškastog uzorka kokristala 4-cijanopiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina; plavo – izmjereni, crveno – računati.

## DODATAK

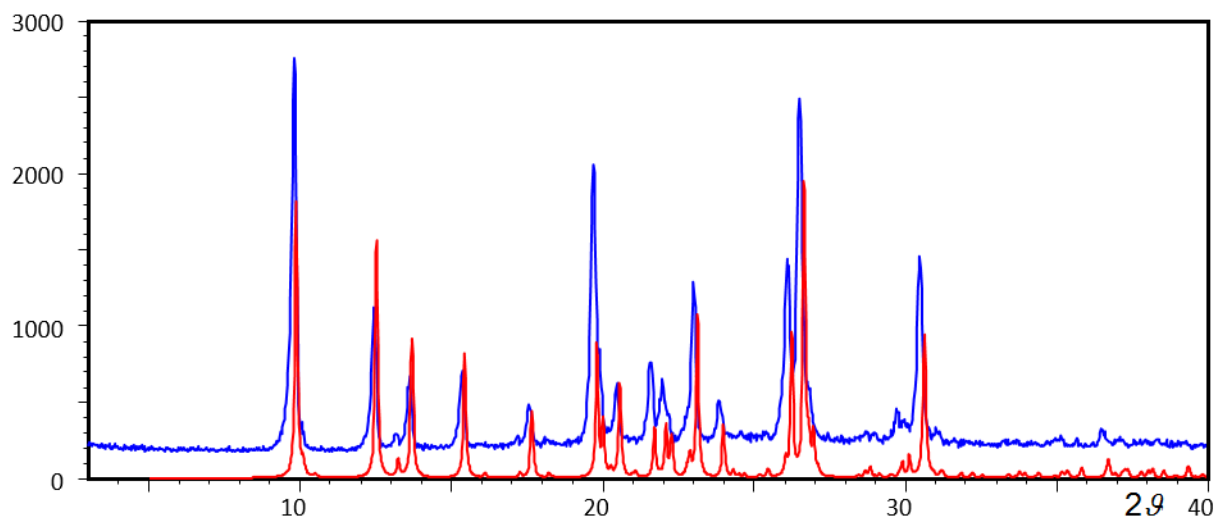


**Slika 7.3.** Difraktogrami praškastog uzorka kokristala 4,4'-bipiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina; plavo – izmjereni, crveno – računati.

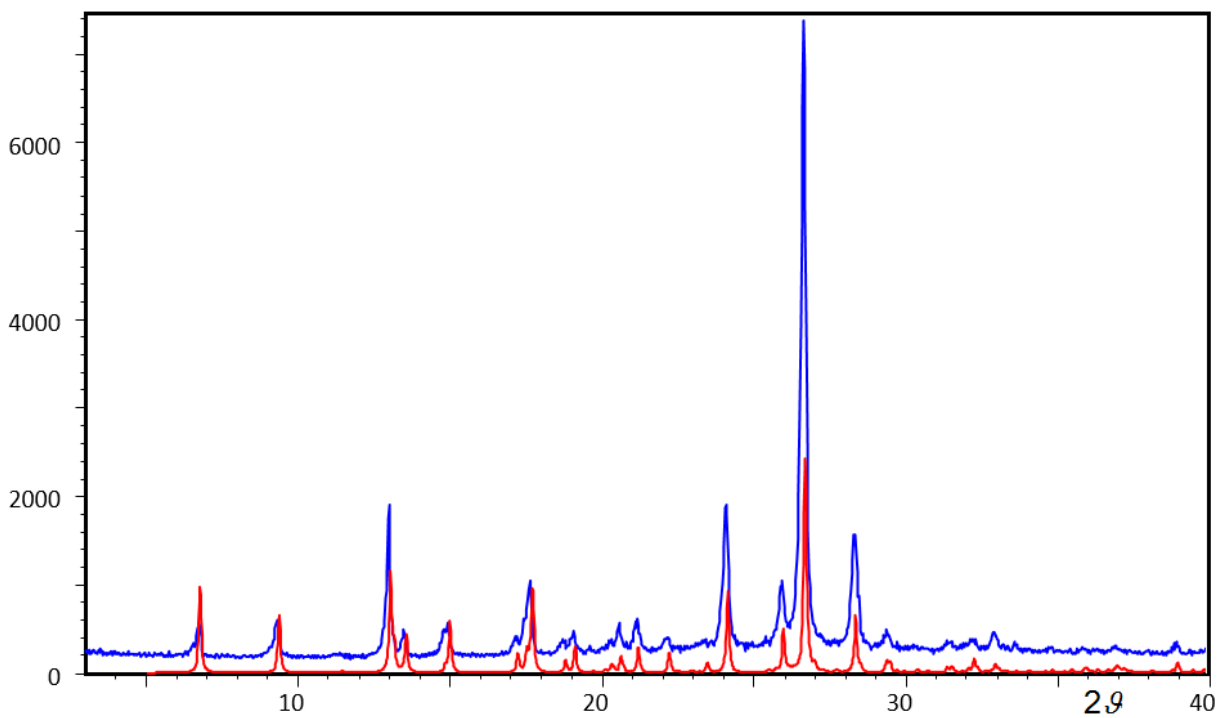


**Slika 7.4.** Difraktogrami praškastog uzorka kokristala 4-benzoilpiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina; plavo – izmjereni, crveno – računati.

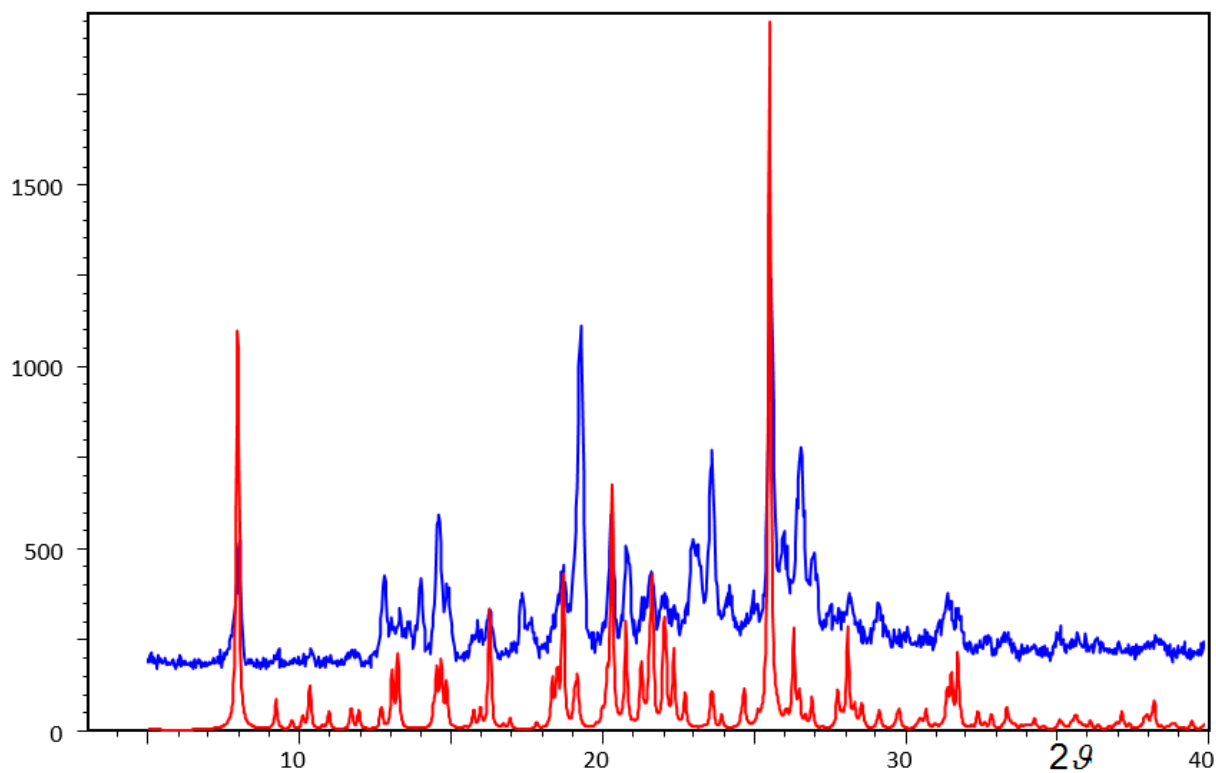
## DODATAK



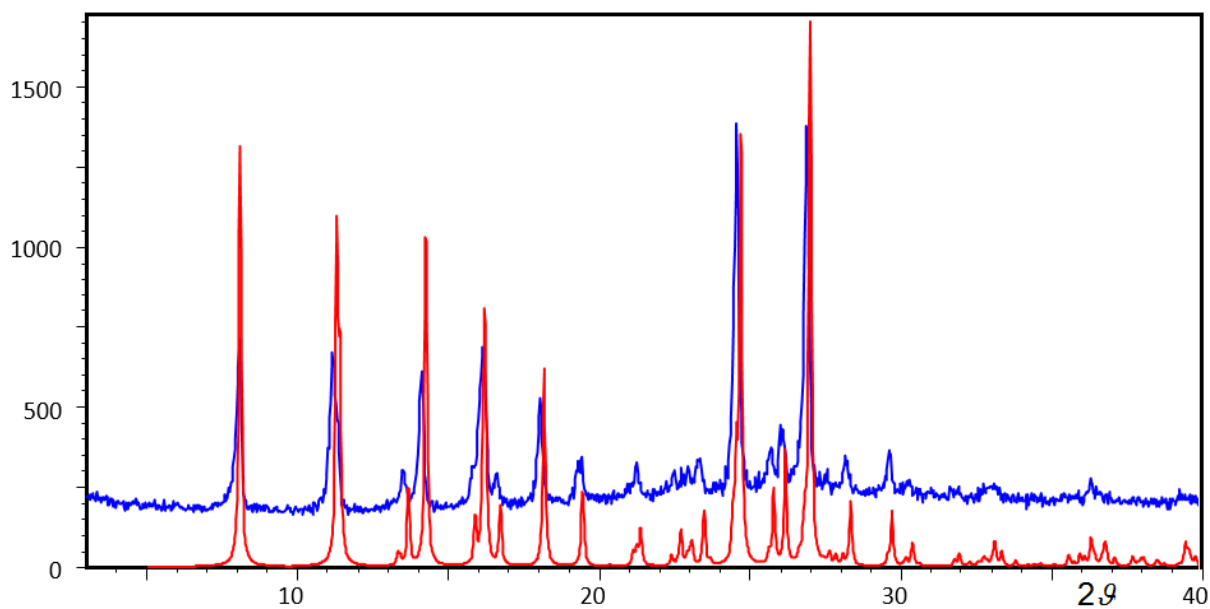
**Slika 7.5.** Difraktogrami praškastog uzorka kinolinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.



**Slika 7.6.** Difraktogrami praškastog uzorka 2-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.

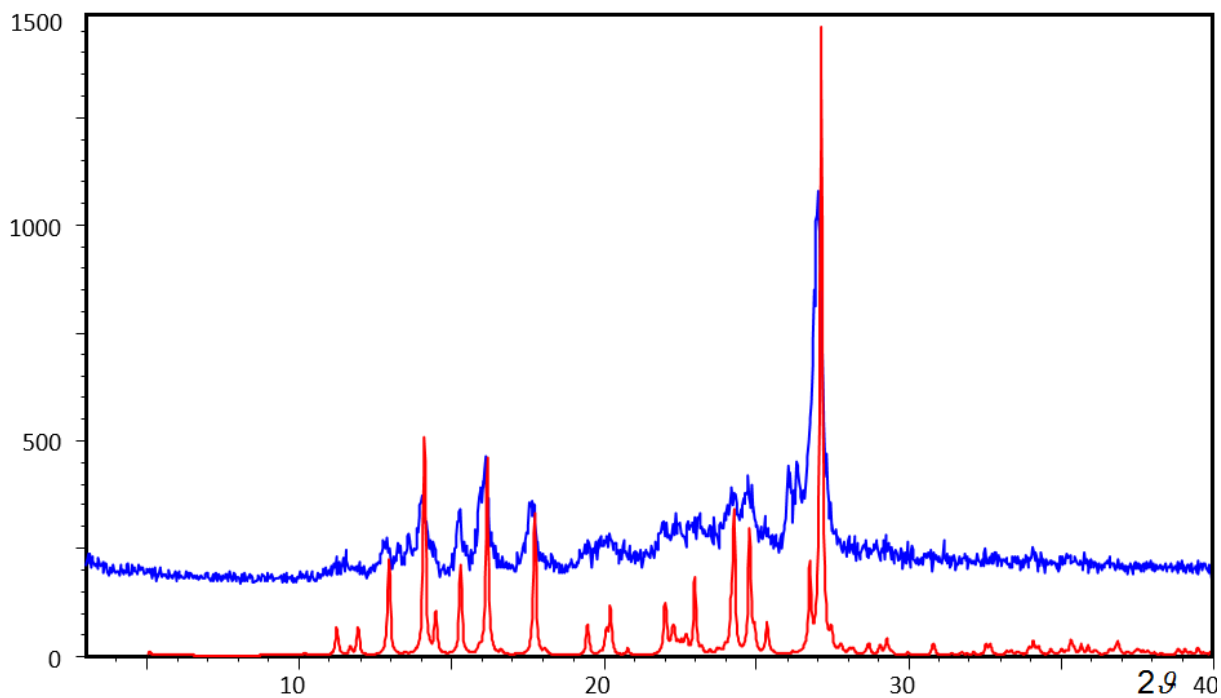


**Slika 7.7.** Difraktogrami praškastog uzorka 4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogen-glicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.

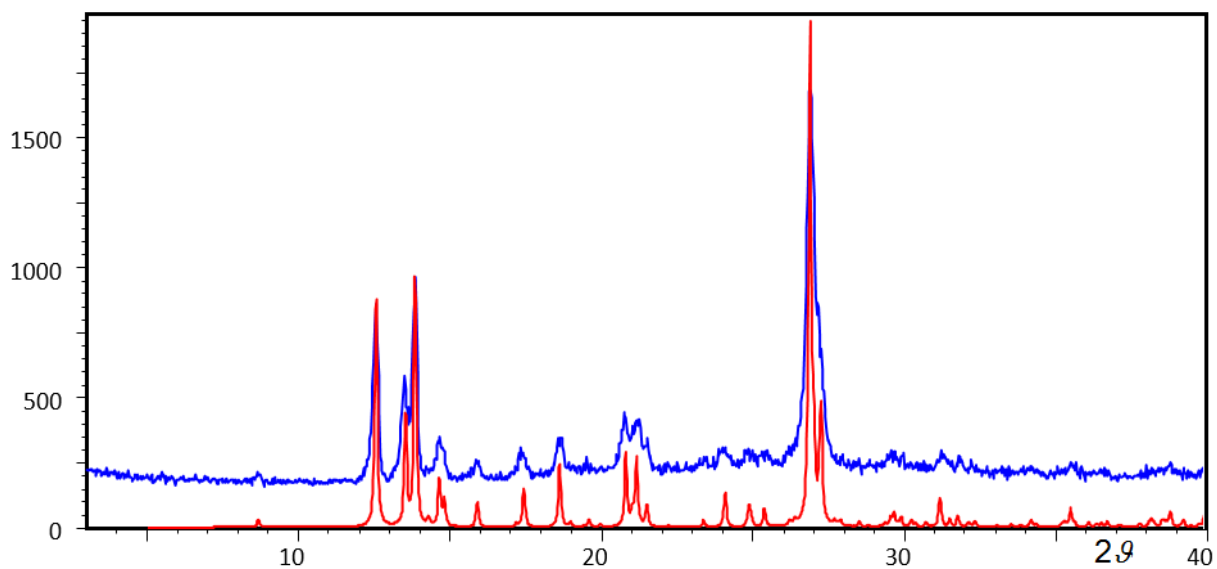


**Slika 7.8.** Difraktogrami praškastog uzorka 3,5-dimetilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogen-glicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.

## DODATAK

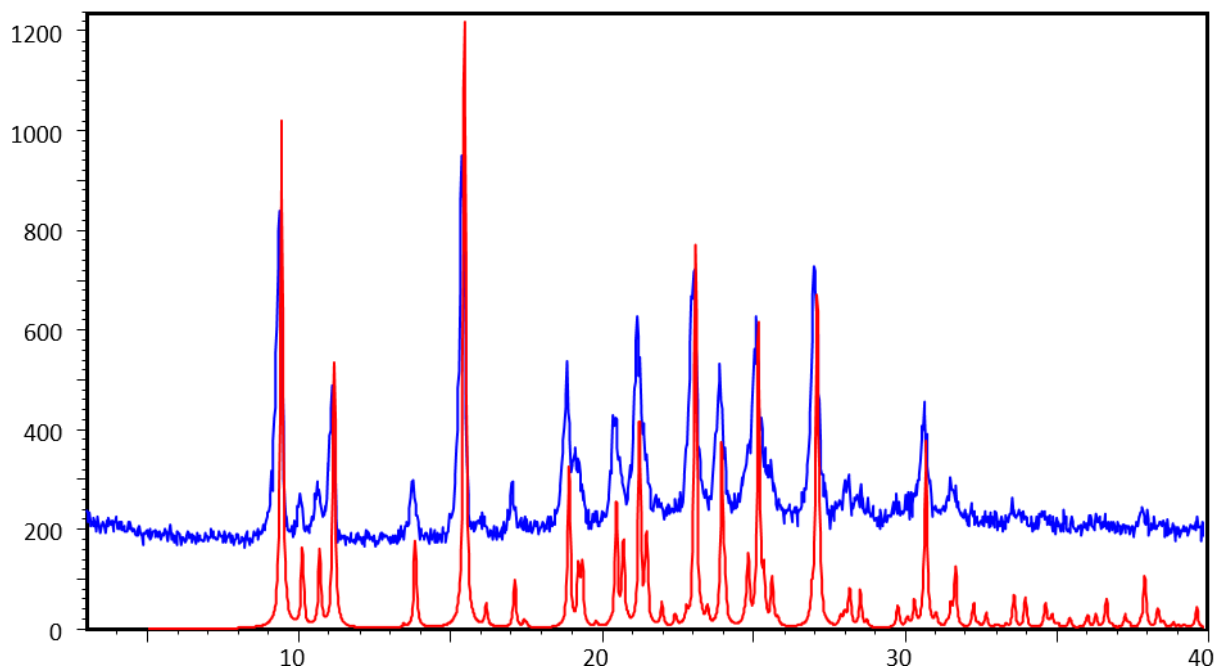


**Slika 7.9.** Difraktogrami praškastog uzorka kokristala metil-izonikotinata i *N*-(2-karboksifenil)glicina; plavo – izmjereni, crveno – računati.

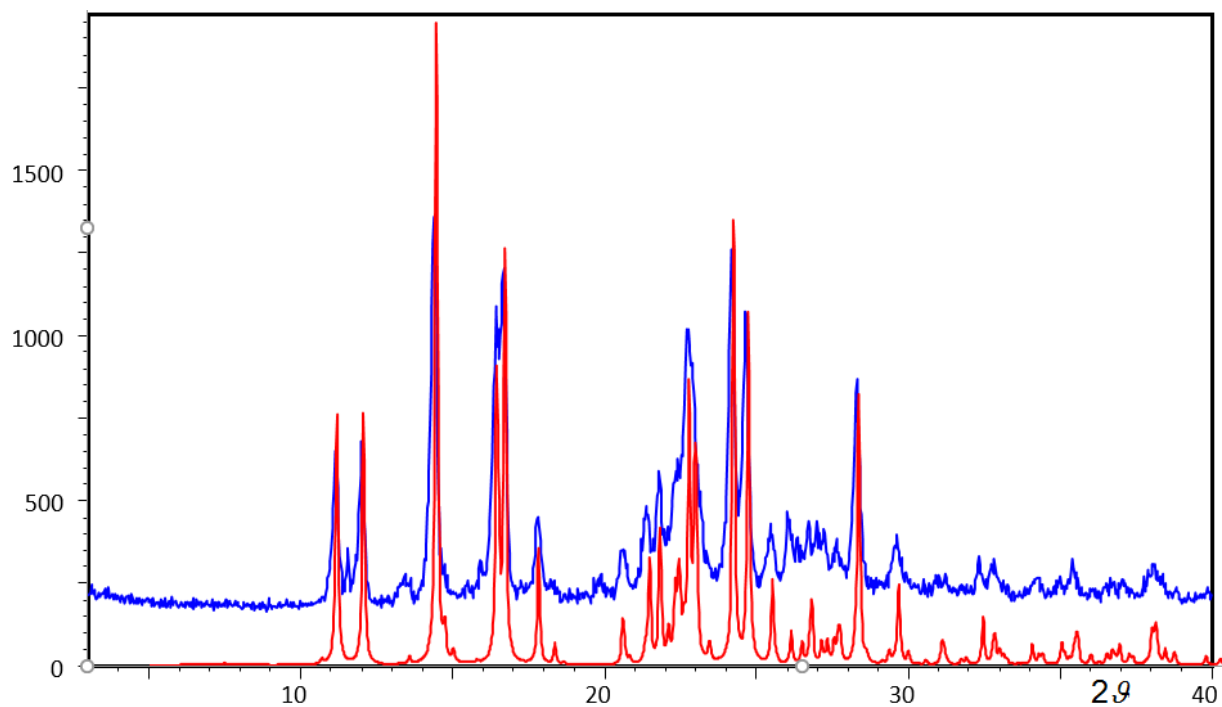


**Slika 7.10.** Difraktogrami praškastog uzorka 2-amino-5-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.

DODATAK



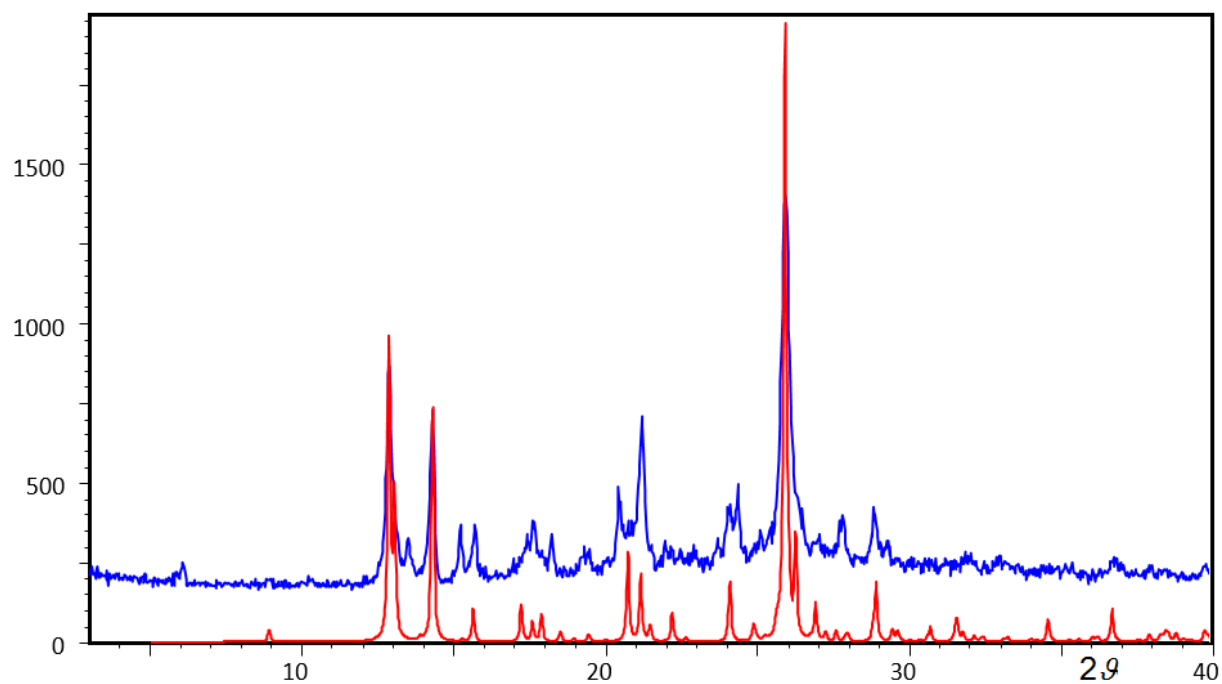
**Slika 7.11.** Difraktogrami praškastog uzorka 2-amino-4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidroglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.



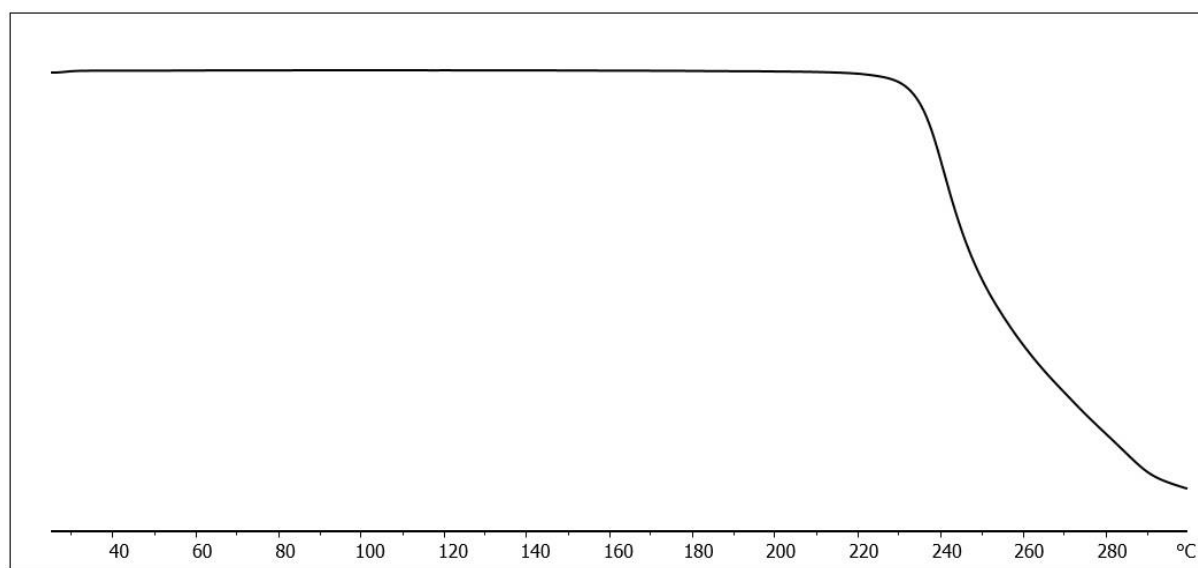
**Slika 7.12.** Difraktogrami praškastog uzorka 2,4,6-trimetilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidroglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.



## DODATAK

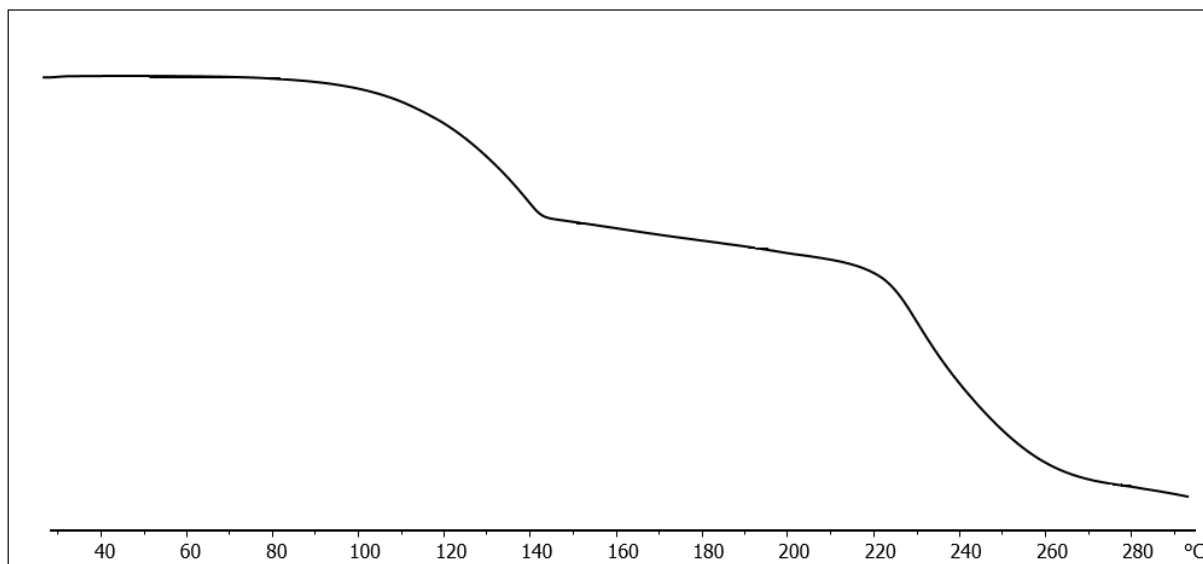


**Slika 7.13.** Difraktogrami praškastog uzorka 2-amino-6-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidrogenglicinata; plavo – izmjereni, crveno – računati.

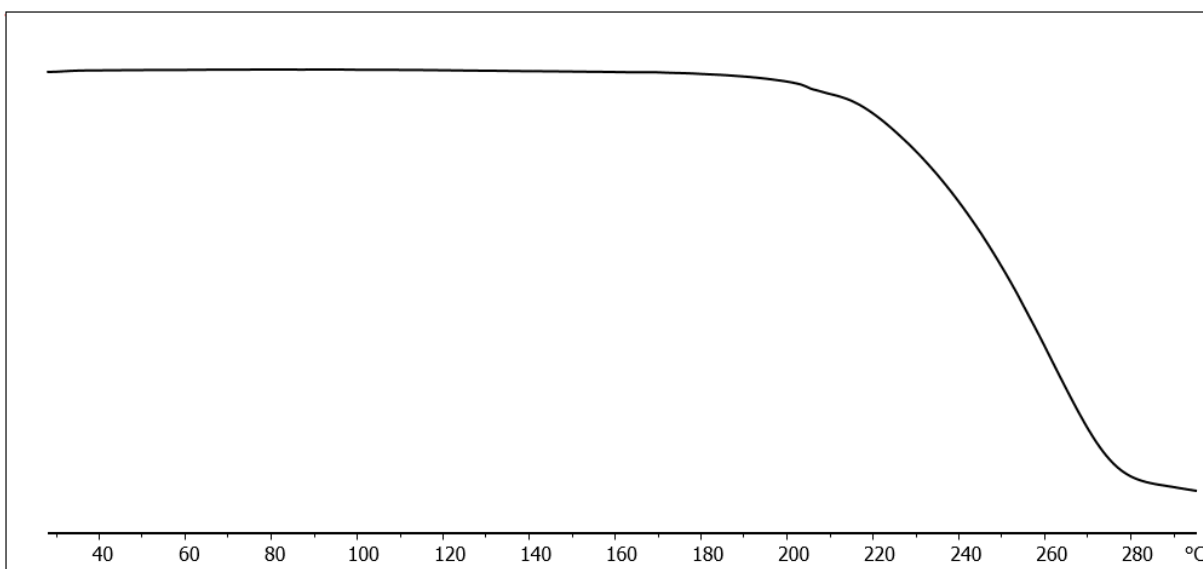


**Slika 7.14.** Termogravimetrijska krivulja *N*-(2-karboksifenil)glicina.

## DODATAK

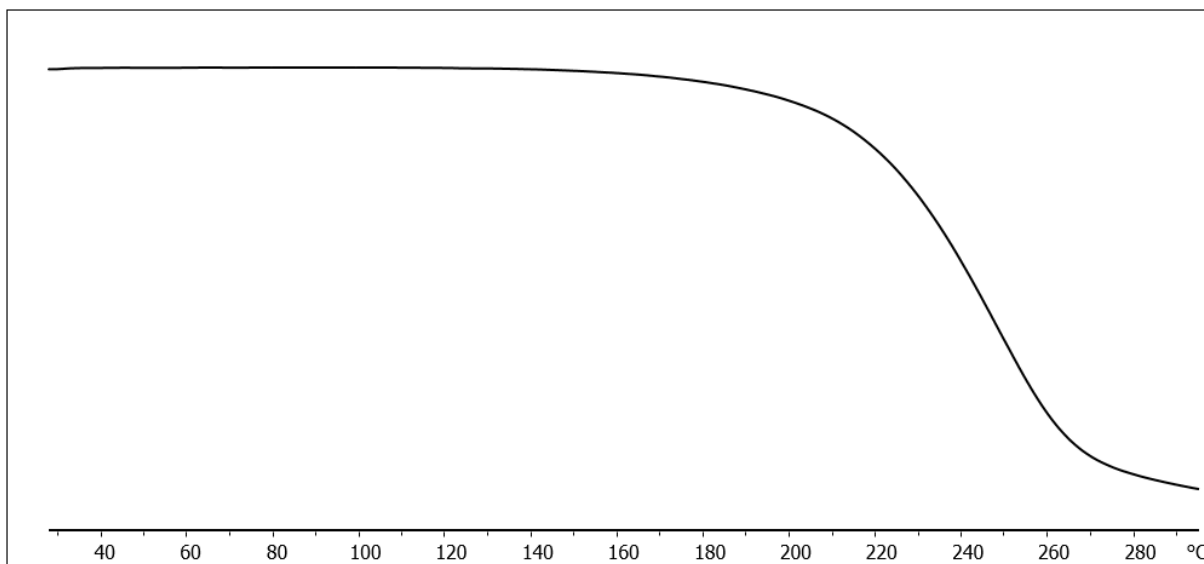


**Slika 7.15.** Termogravimetrijska krivulja kokristala 4-cijanopiridina i N-(2-karboskifenil)glicina.

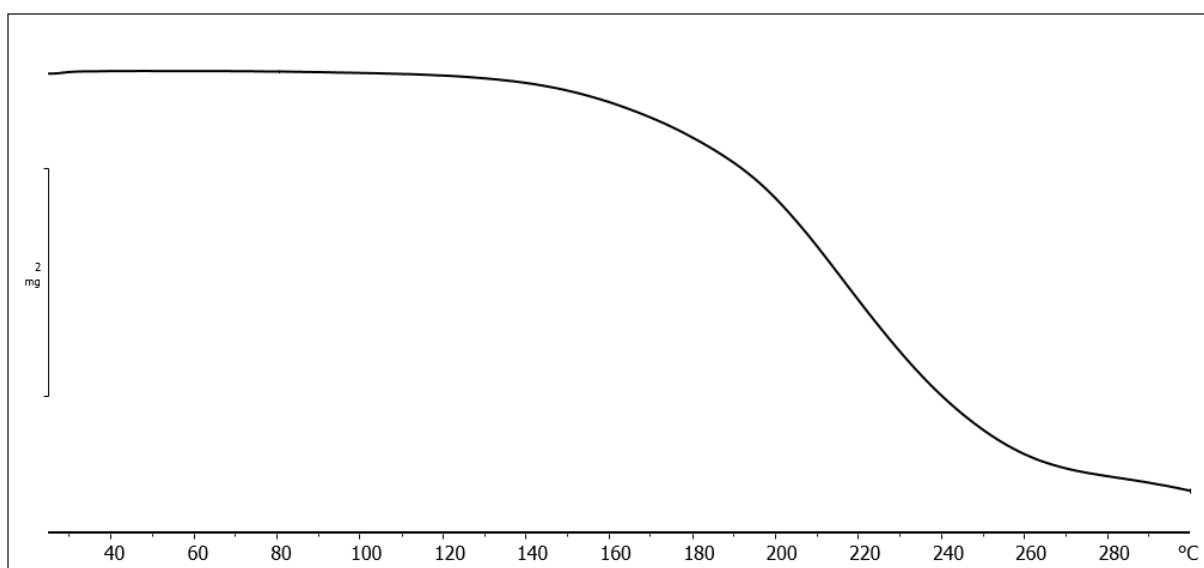


**Slika 7.16.** Termogravimetrijska krivulja kokristala 4,4'-bipiridina i N-(2-karboskifenil)glicina.

## DODATAK

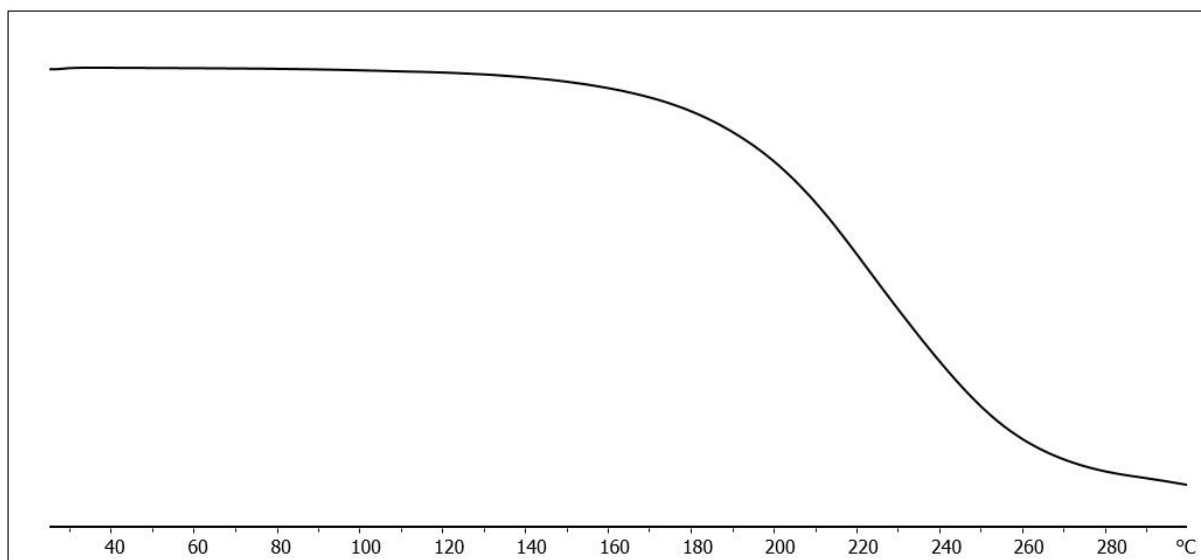


**Slika 7.17.** Termogravimetrijska krivulja kokristala 4-benzoilpiridina i *N*-(2-karboskifenil)glicina.

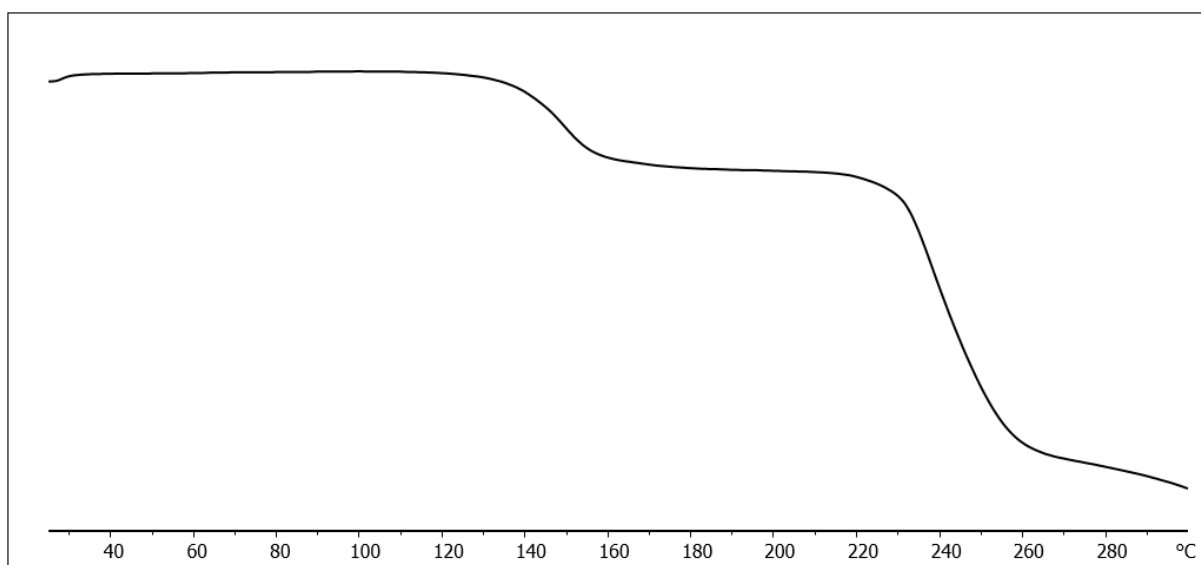


**Slika 7.18.** Termogravimetrijska krivulja kinolinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

## DODATAK

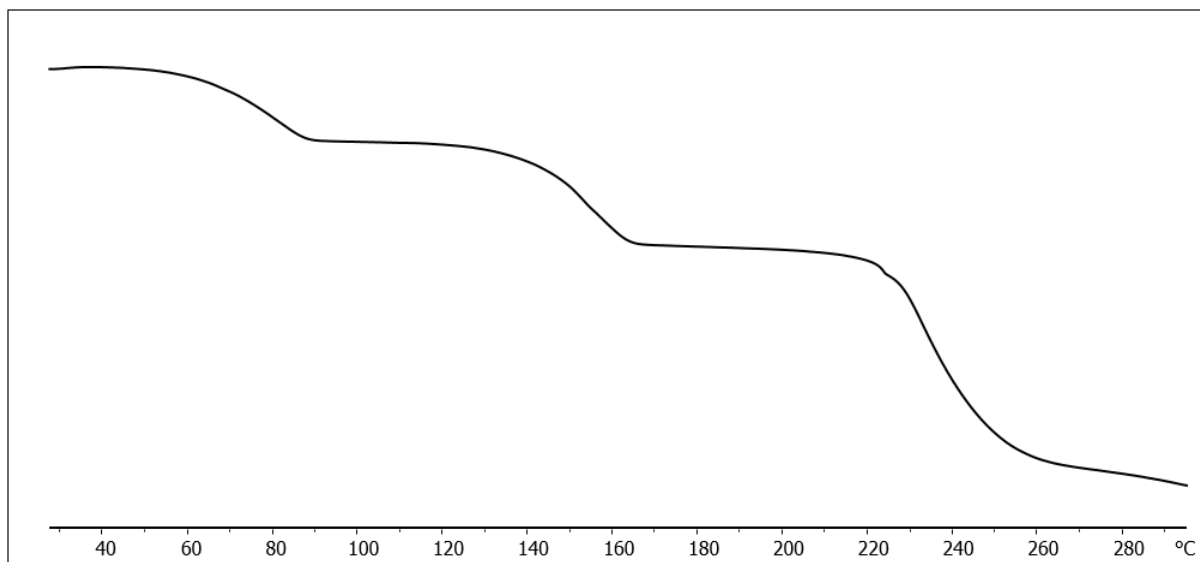


**Slika 7.19.** Termogravimetrijska krivulja izokinolinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidrogenglucinata.

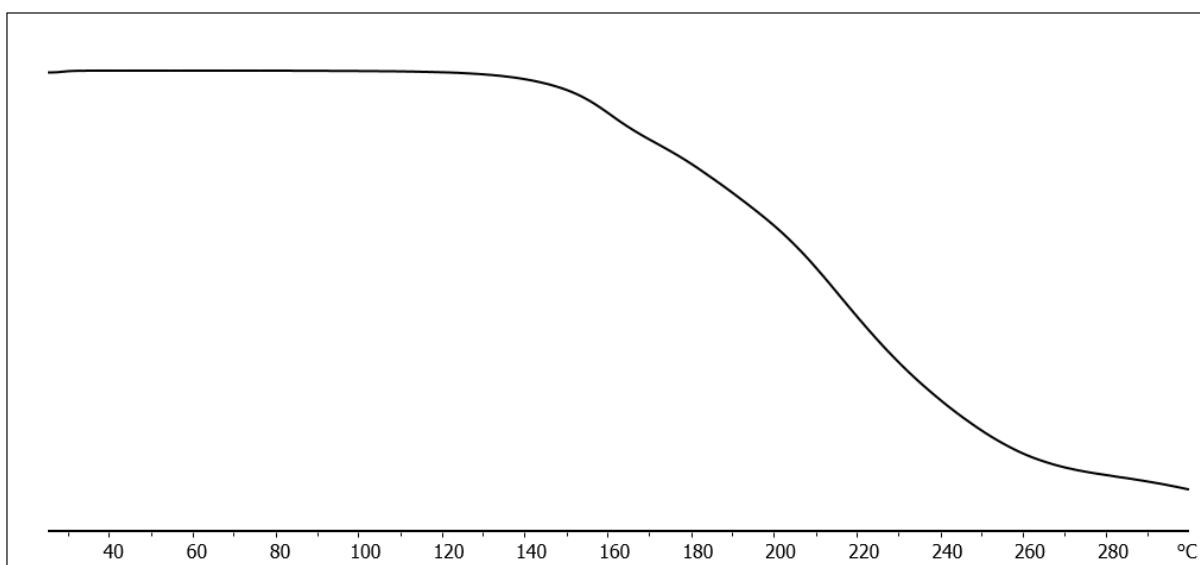


**Slika 7.20.** Termogravimetrijska krivulja 2-metilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidrogenglucinata.

## DODATAK

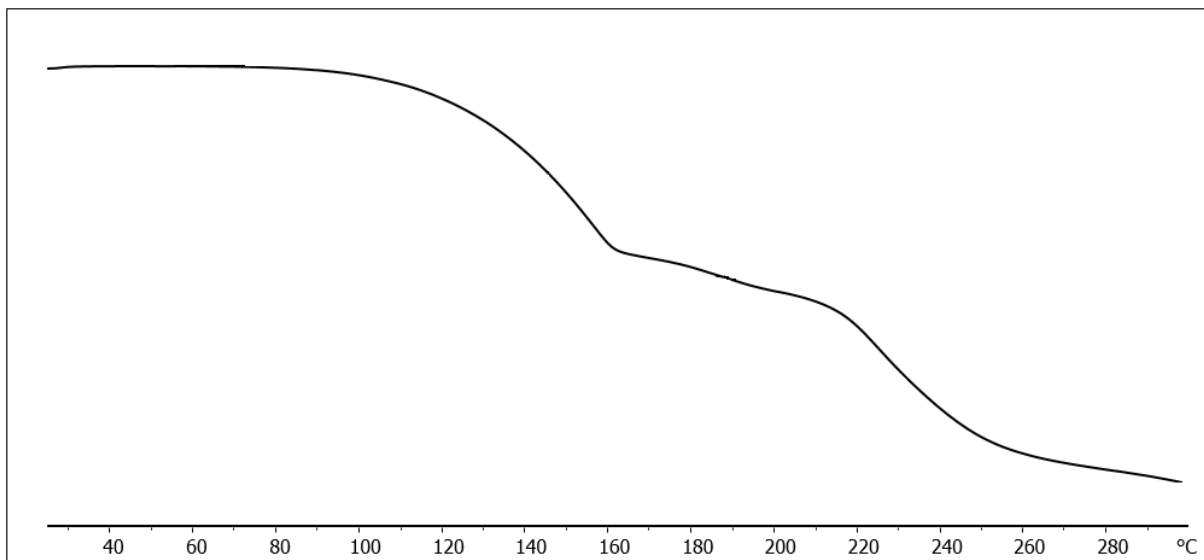


**Slika 7.21.** Termogravimetrijska krivulja 4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

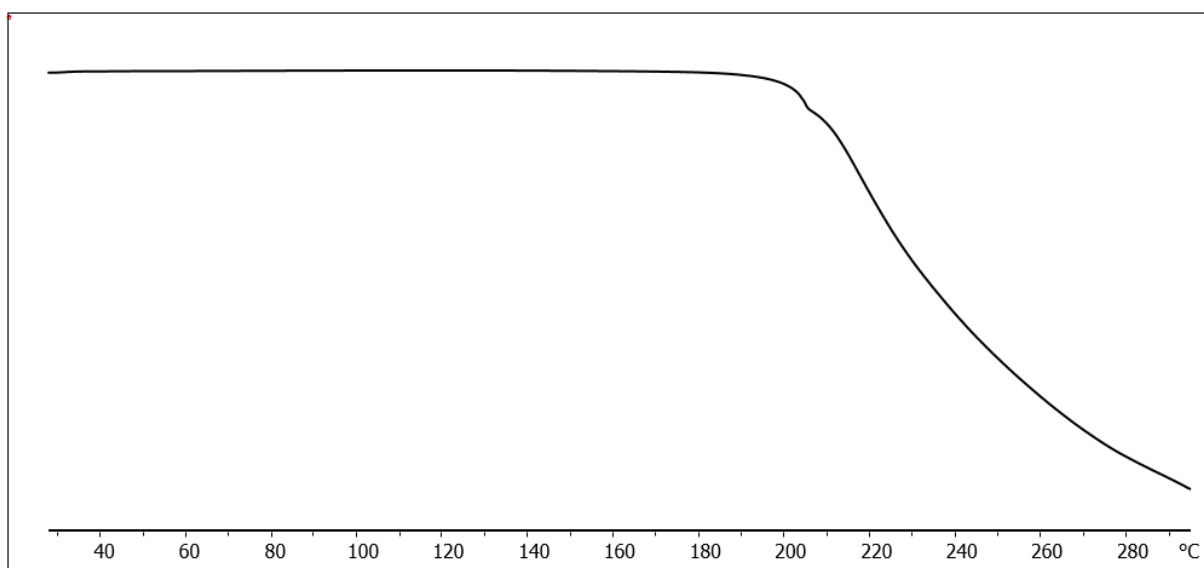


**Slika 7.22.** Termogravimetrijska krivulja 3,5-dimetilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

## DODATAK

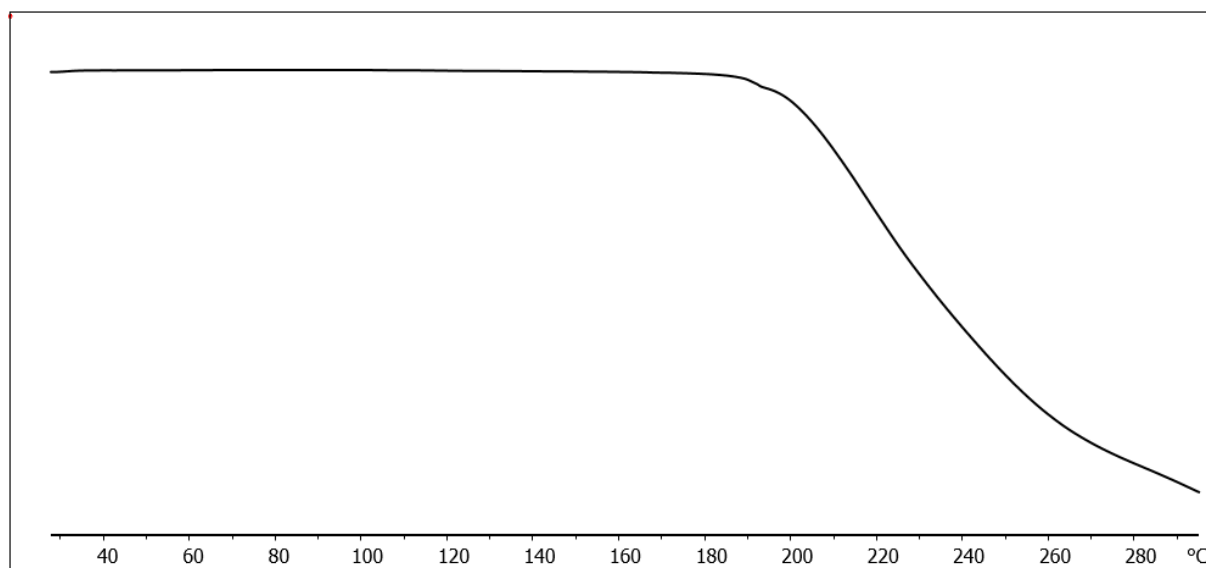


**Slika 7.23.** Termogravimetrijska krivulja kokristala metil-izonikotinata i *N*-(2-karboskifenil)glicina.

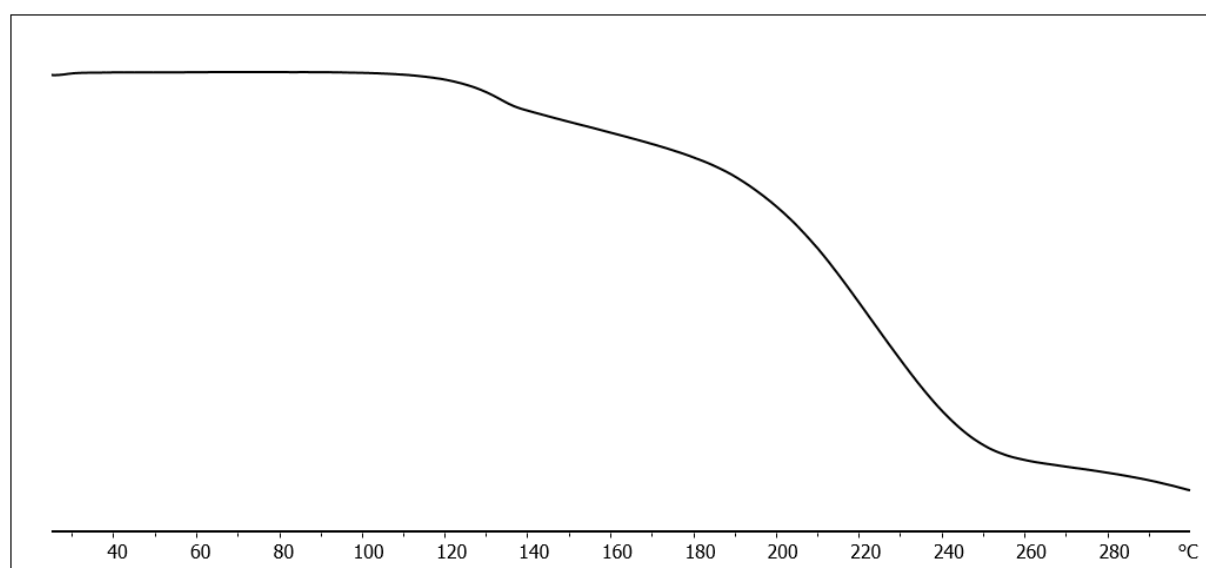


**Slika 7.24.** Termogravimetrijska krivulja 2-amino-5-metilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

## DODATAK

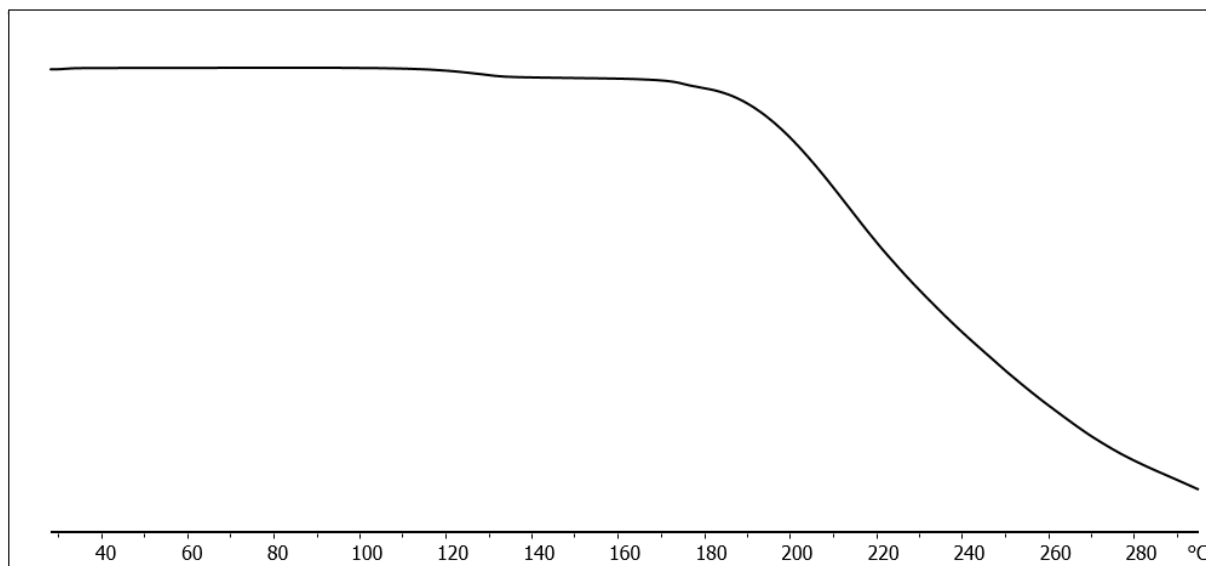


**Slika 7.25.** Termogravimetrijska krivulja 2-amino-4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

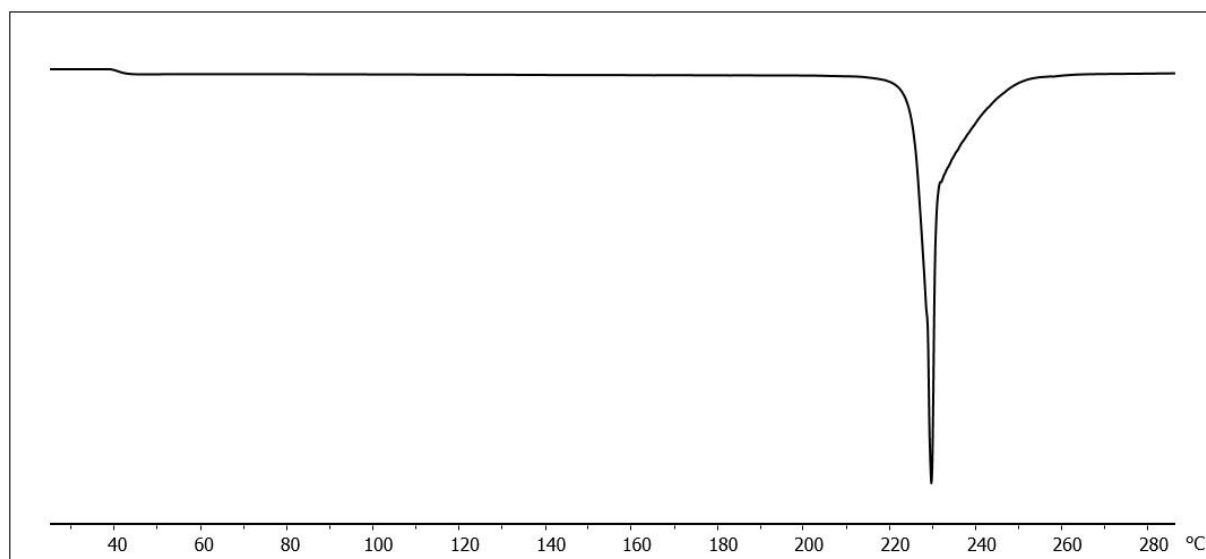


**Slika 7.26.** Termogravimetrijska krivulja 2,4,6-trimetilpiridinijevog *N*-(2-karboskifenil)hidroglicinata.

## DODATAK



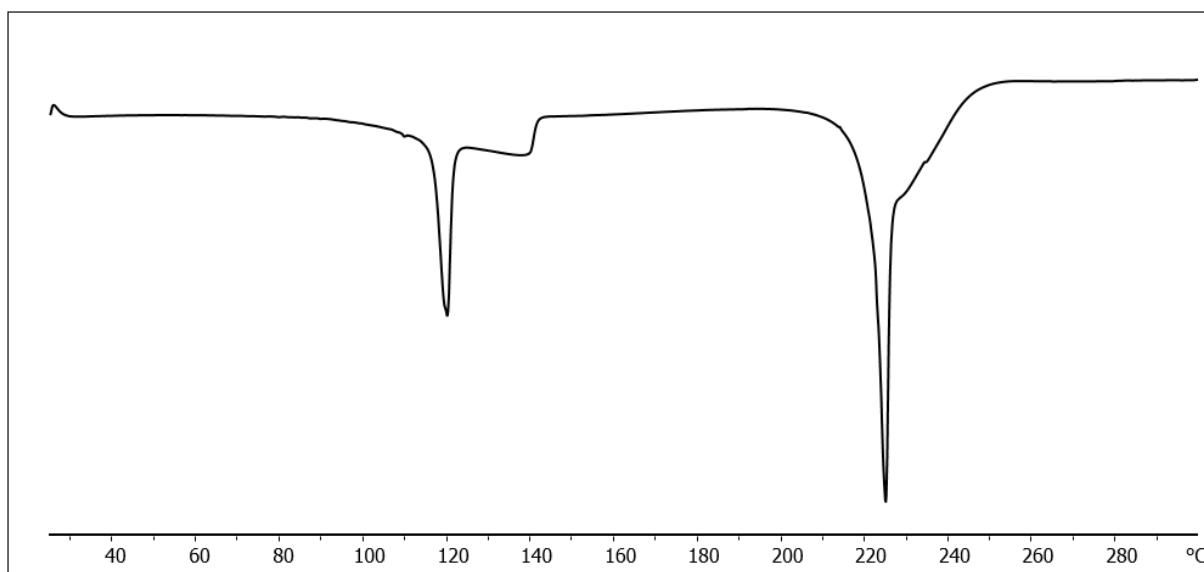
**Slika 7.27.** Termogravimetrijska krivulja 2-amino-6-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)hidroglicinata.



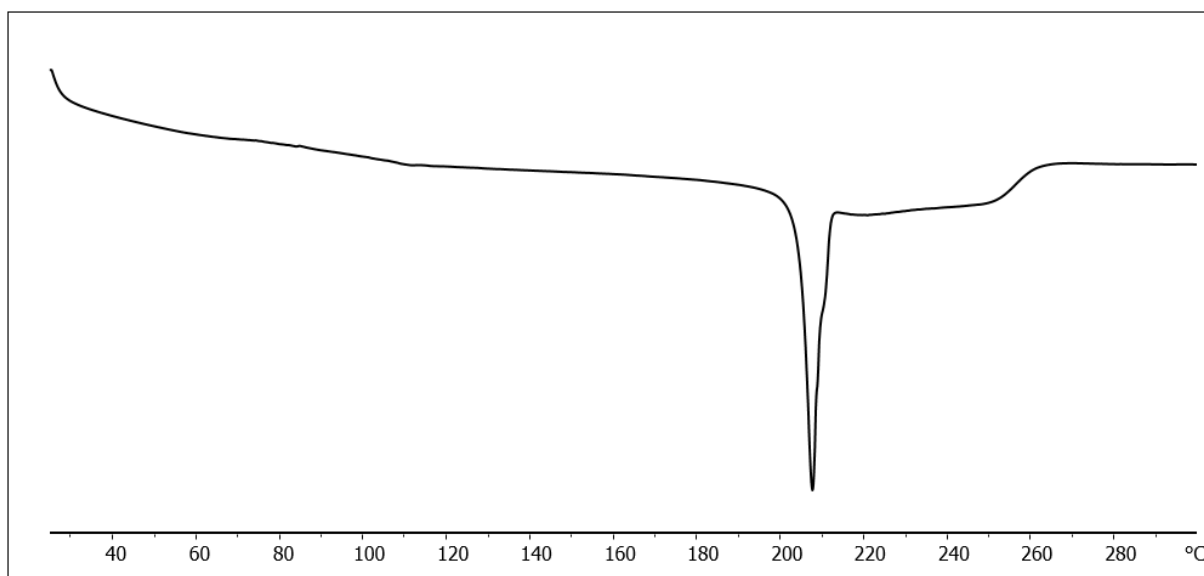
**Slika 7.28.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije *N*-(2-karboksifenil)glicina.



## DODATAK

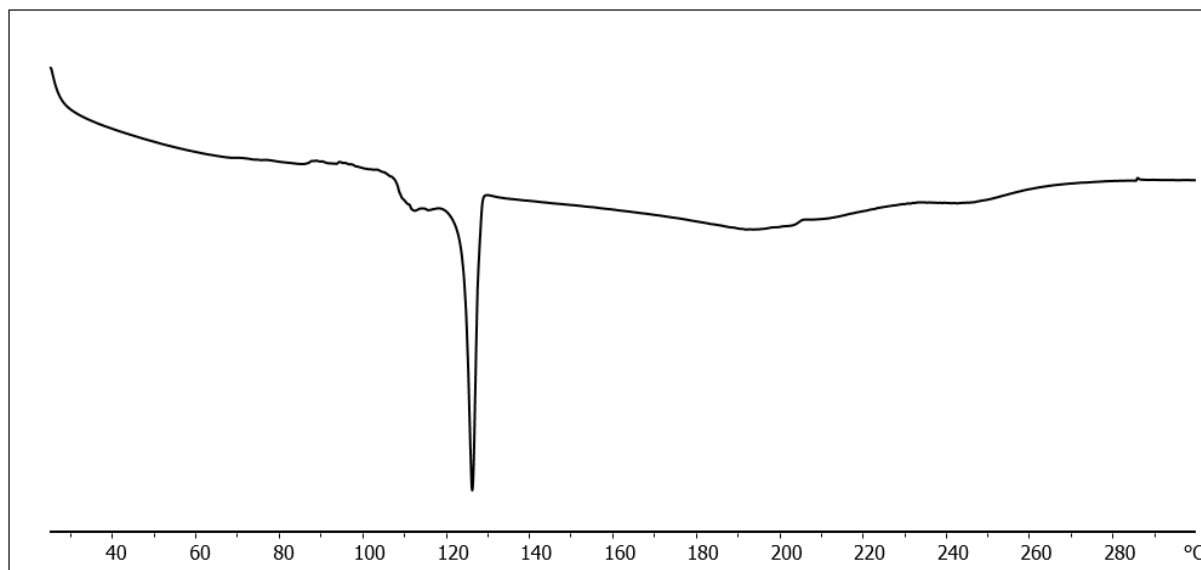


**Slika 7.29.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije kokristala 4-cijanopiridina i N-(2-karboksifenil)glicina.

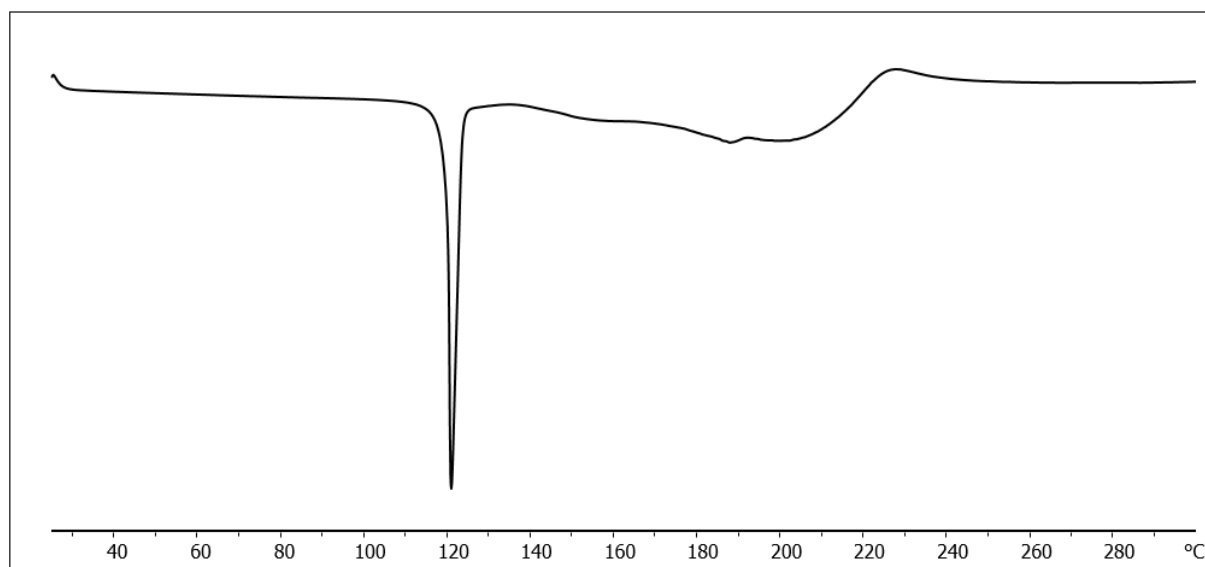


**Slika 7.30.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije kokristala 4,4'-bipiridina i N-(2-karboksifenil)glicina.

## DODATAK

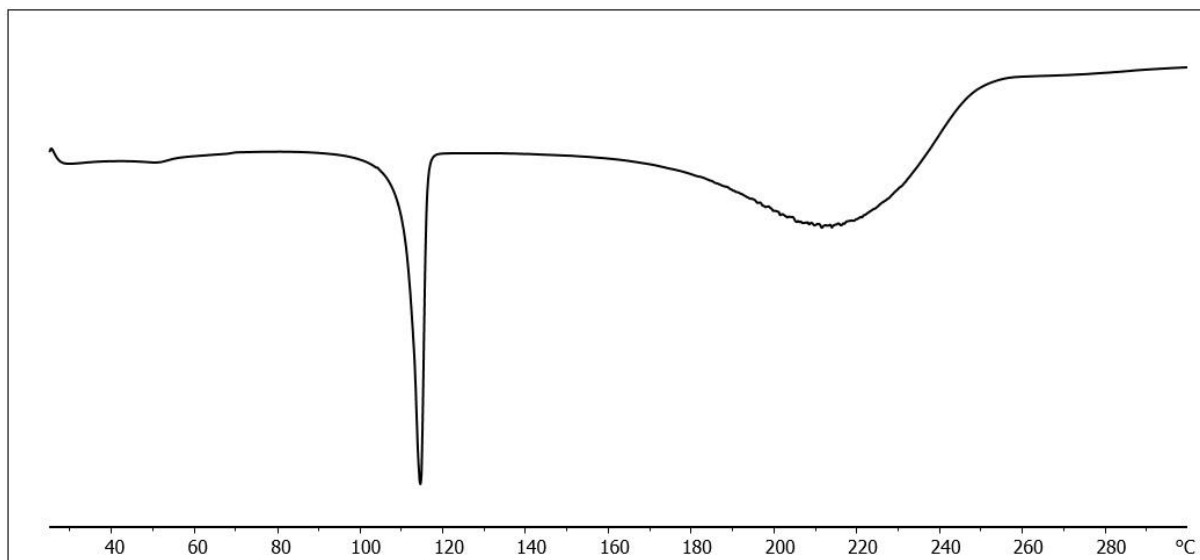


**Slika 7.31.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije kokristala 4-benzoilpiridina i *N*-(2-karboksifenil)glicina.

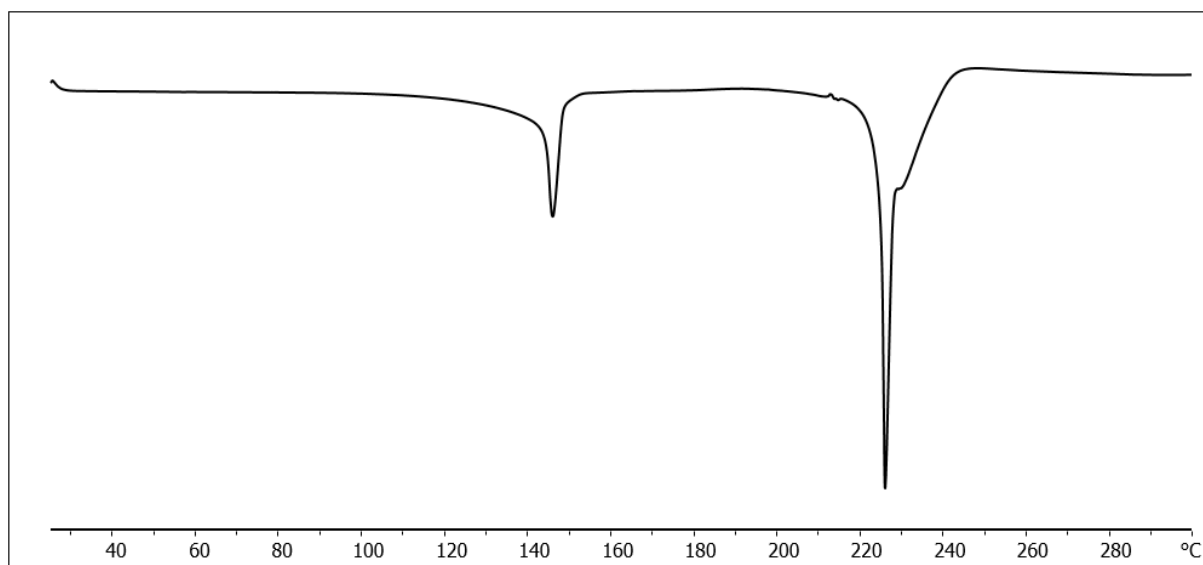


**Slika 7.32.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije kinolinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

## DODATAK

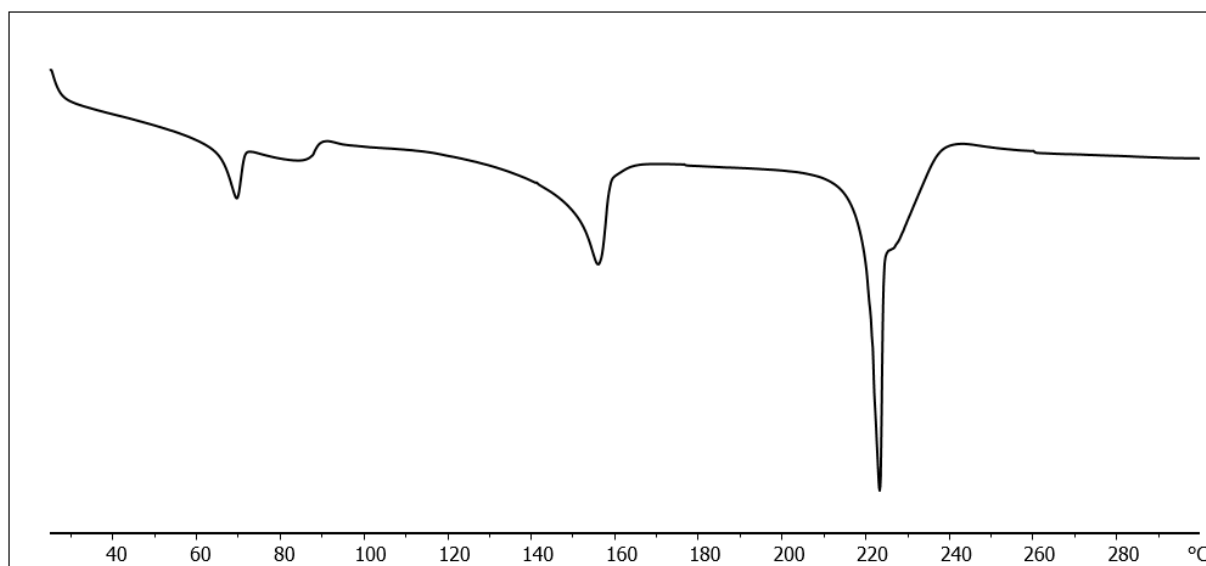


**Slika 7.33.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije izokinolinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

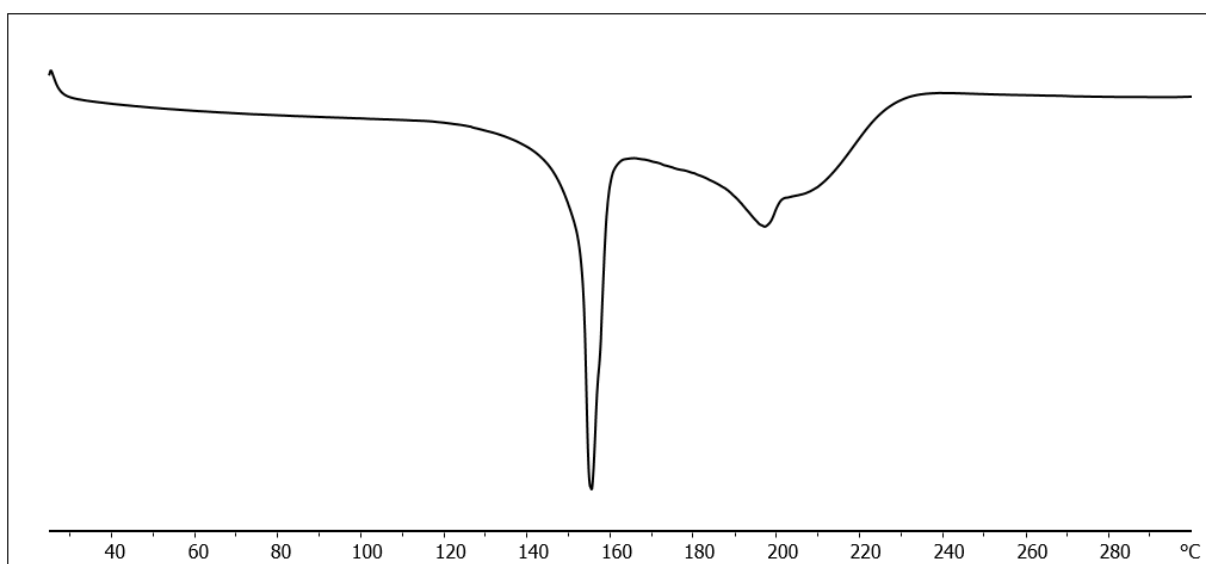


**Slika 7.34.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 2-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

## DODATAK

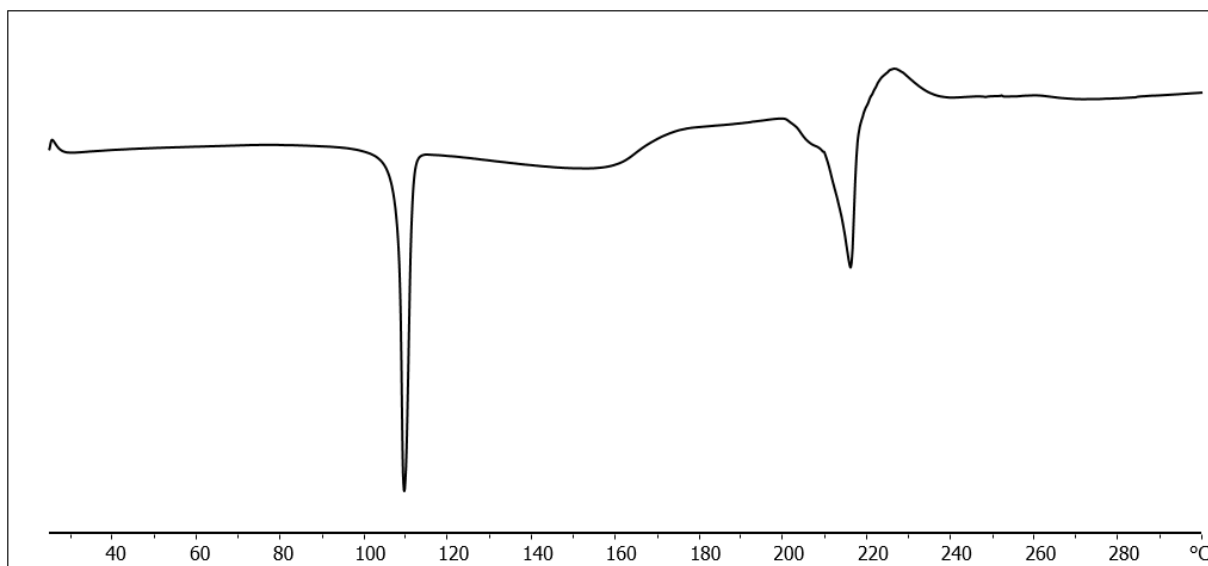


**Slika 7.35.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 4-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

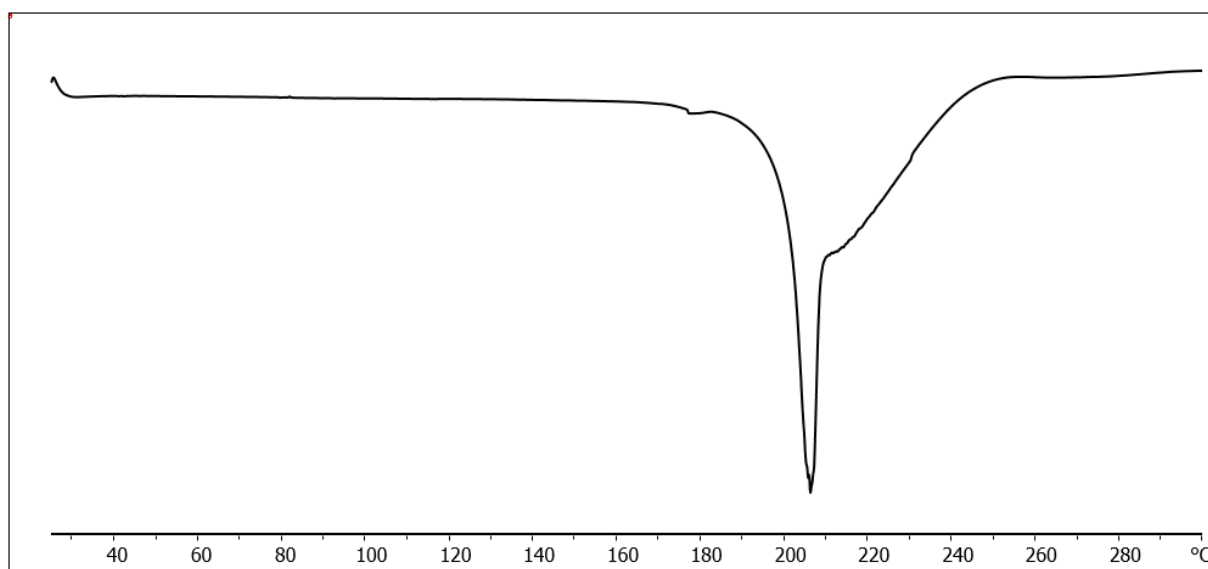


**Slika 7.36.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 3,5-dimetilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

## DODATAK

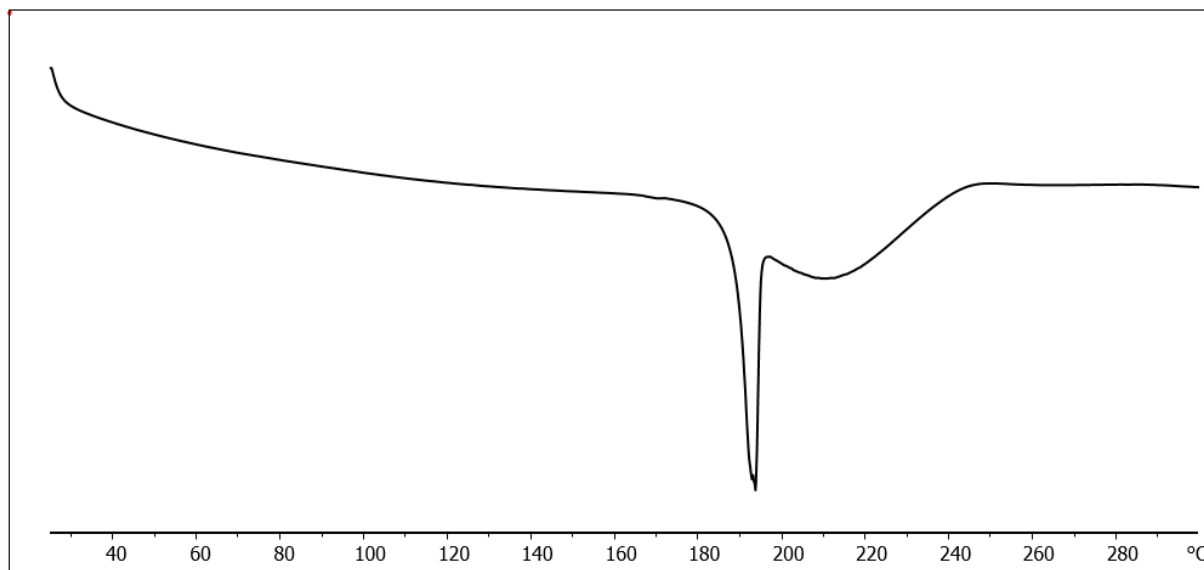


**Slika 7.37.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije kokristala metil-izonikotinata i *N*-(2-karboksifenil)glicina.

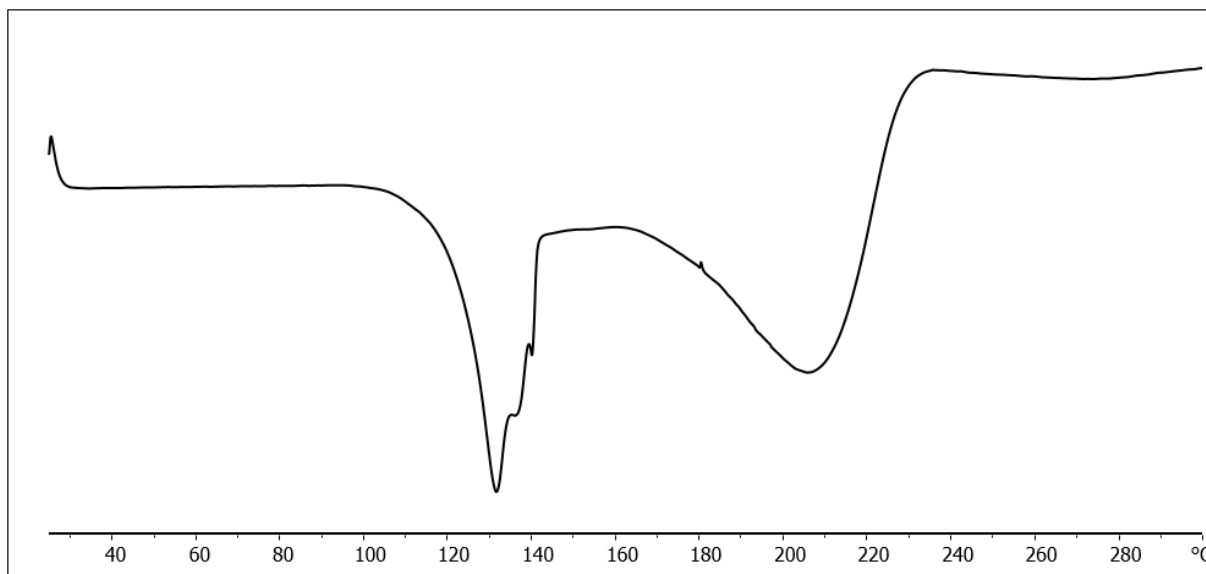


**Slika 7.38.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 2-amino-5-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

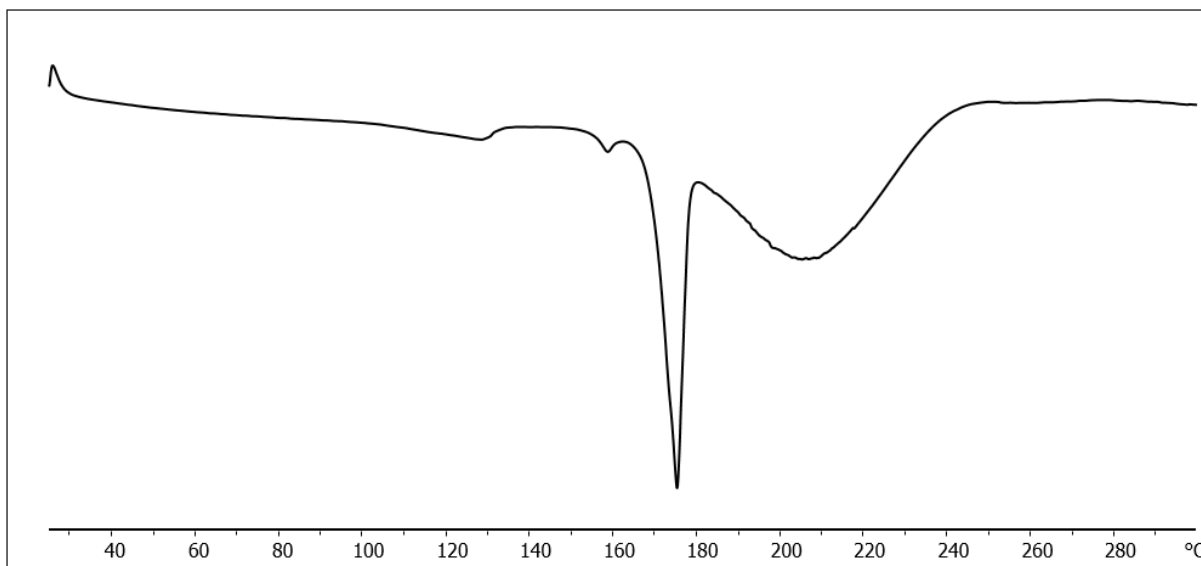
## DODATAK



**Slika 7.39.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 2-amino4-metilpiridinijevog N-(2-karboksifenil)glicinata.



**Slika 7.40.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 2,4,6-trimetilpiridinijevog N-(2-karboksifenil)glicinata.



**Slika 7.41.** Termogram razlikovne pretražne kalorimetrije 2-amino-6-metilpiridinijevog *N*-(2-karboksifenil)glicinata.

**Tablica 7.1.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(4-*cnpy*)(H<sub>2</sub>Cin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H3 $\cdots$ N4 <sup><i>i</i></sup>	0,930	2,674	1,770	164,4

*i)* 1-*x*, 1-*y*, -*z*

**Tablica 7.2.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(4,4'-*bipy*)(H<sub>2</sub>Cin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O4-H31 $\cdots$ N5 <sup><i>i</i></sup>	0,942	2,654	1,716	173,6
O1-H32 $\cdots$ N5 <sup><i>ii</i></sup>	0,927	2,65	1,763	172,4

*i)* *x*, -1+*y*, *z*; *ii)* *x*, 0,5-*y*, 0,5+*z*

**Tablica 7.3.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(4*bzpy*)(H<sub>2</sub>Cin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H10 $\cdots$ O6 <sup><i>i</i></sup>	1,090	2,617	1,530	177,0
O5-H30 $\cdots$ O2 <sup><i>ii</i></sup>	1,020	2,628	1,610	176,0
O4-H20 $\cdots$ N4 <sup><i>iii</i></sup>	0,950	2,618	1,680	172,0
O8-H40 $\cdots$ N3 <sup><i>iv</i></sup>	0,970	2,613	1,640	173,0

*i)* -0,5+*x*, -*y*, *z*; *ii)* 0,5+*x*, -*y*, *z*; *iii)* 1-*x*, -0,5+*y*, 0,5-*z*; *iv)* 1-*x*, -*y*, -*z*

**Tablica 7.4.** Parametri vodikovih veza u strukturi soli [(**kinH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N2-H2N $\cdots$ O4 <sup>i</sup>	0,994	2,619	1,627	176,6
O1-H10 $\cdots$ O4 <sup>ii</sup>	0,97	2,607	1,660	167,0

*i)*  $-x, 1-y, -z$ ; *ii)*  $1+x, y, z$

**Tablica 7.5.** Parametri vodikovih veza u strukturi soli [(**2-picH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N3-H3N $\cdots$ O4 <sup>i</sup>	0,850	2,572	1,730	174,0

*i)*  $1-x, 1-y, -z$

**Tablica 7.6.** Parametri vodikovih veza u strukturi soli [(**4-picH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N5-H5N $\cdots$ O10 <sup>i</sup>	0,840	2,725	1,920	160,0
O2-H4N $\cdots$ N4 <sup>ii</sup>	0,820	2,667	1,880	161,0

*i)*  $-x, -y, -z$ ; *ii)*  $2-x, 1-y, 1-z$

**Tablica 7.7.** Parametri vodikovih veza u strukturi soli [(**3,5-lutH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N2-H2N $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	1,240	2,764	1,520	151,0

*i)*  $1-x, -y, 1-z$

**Tablica 7.8.** Parametri vodikovih veza u strukturi soli [(**4-MeOpyH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N2-H2N $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	1,240	2,645	1,410	172,0

*i)*  $-x, 1-y, -z$

**Tablica 7.9.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(**Me-inic**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H10 $\cdots$ N2 <sup>i</sup>	1,105	2,704	1,599	177,6
O4-H20 $\cdots$ N3 <sup>i</sup>	0,900	2,613	1,721	170,7

*i)*  $1-x, 1-y, -z$



**Tablica 7.10.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(2-a-5picH)(HCin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
N2-H2B $\cdots$ O3 <sup>i</sup>	0,860	2,980	2,180	155,0
N2-H2A $\cdots$ O3 <sup>ii</sup>	0,856	3,060	2,230	163,0
O1-H1 $\cdots$ O4 <sup>iii</sup>	0,960	2,610	1,660	172,0
N3-H2 $\cdots$ O4 <sup>ii</sup>	1,070	2,638	1,570	176,0

*i)* 0,5-x, -0,5+y, 0,5-z; *ii)* 0,5+x, 0,5-y, 0,5+z; *iii)* 0,5-x, 0,5-y, 0,5+z

**Tablica 7.11.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(2-a-4picH)(HCin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H10 $\cdots$ O4 <sup>i</sup>	1,010	2,594	1,594	169,8
N2-H2N $\cdots$ O4 <sup>ii</sup>	0,990	2,657	1,668	177,7
N3-H3N $\cdots$ O3 <sup>i</sup>	0,966	2,964	1,999	177,8
N3-H4N $\cdots$ O3 <sup>iii</sup>	0,847	2,948	2,221	143,8

*i)* 1+x, y, z; *ii)* 1-x, -y, 1-z; *iii)* x, y, -1+z

**Tablica 7.12.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(2,4,6tmpyH)(HCin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H10 $\cdots$ O4 <sup>i</sup>	1,030	2,583	1,560	171,0
N2-H2N $\cdots$ O4 <sup>ii</sup>	1,002	2,628	1,632	171,7

*i)* x, -1+y, z; *ii)* 1+x, y, -1+z;

**Tablica 7.13.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(2-a-6picH)(HCin)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H1 $\cdots$ O4 <sup>i</sup>	0,820	2,643	1,850	163,0
N2-H2A $\cdots$ O4 <sup>ii</sup>	0,860	2,697	1,850	169,0
N3-H3A $\cdots$ O3 <sup>iii</sup>	0,860	3,044	2,240	156,0
N3-H3B $\cdots$ O3 <sup>ii</sup>	0,860	2,889	2,050	165,0

*i)* 0,5-x, -0,5+y, 0,5-z; *ii)* 0,5+x, 0,5-y, 0,5+z; *iii)* 0,5-x, 0,5+y, 0,5-z

## DODATAK

**Tablica 7.14.** Parametri vodikovih veza u strukturi kokristala [(4-*N,N'*-**dmapH**)(**HCin**)]

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O5-H1 $\cdots$ O4 <sup><i>i</i></sup>	0,740	2,728	2,020	161,0
N4-H2N $\cdots$ O3 <sup><i>ii</i></sup>	1,030	2,690	1,660	174,0
O5-H2 $\cdots$ O1 <sup><i>i</i></sup>	0,860	2,645	1,790	172,0
N6-H3N $\cdots$ O5 <sup><i>iii</i></sup>	0,970	2,603	1,640	171,0
O6-H3 $\cdots$ O1 <sup><i>i</i></sup>	0,700	2,806	2,130	162,0
O6-H4 $\cdots$ O4 <sup><i>i</i></sup>	0,910	2,804	1,920	165,0

*i)* 1-*x*, 1-*y*, 1-*z*; *ii)* -*x*, -*y*, 1-*z*; *iii)* -*x*, 1-*y*, -*z*; *iv)* 1-*x*, -*y*, 1-*z*

**Tablica 7.15.** Parametri vodikovih veza u strukturi (**H<sub>2</sub>Cin**)

Veza	$d(D,H) / \text{Å}$	$d(D,A) / \text{Å}$	$d(H,A) / \text{Å}$	$\sphericalangle (D,H,A) / ^\circ$
O1-H10 $\cdots$ O6 <sup><i>i</i></sup>	0,890	2,696	1,810	179,0
O4-H20 $\cdots$ O7 <sup><i>ii</i></sup>	0,870	2,664	1,800	174,0
O5-H30 $\cdots$ O3 <sup><i>iii</i></sup>	0,870	2,703	1,840	174,0
O6-H40 $\cdots$ O2 <sup><i>iv</i></sup>	0,917	2,672	1,756	177,2

*i)* 0,5-*x*, -0,5+*y*, 0,5-*z*; *ii)* 0,5+*x*, 0,5-*y*, 0,5+*z*; *iii)* 0,5-*x*, 0,5+*y*, 0,5-*z*

## **8. Životopis**

## ŽIVOTOPIS

**Ime i prezime** Nikola Bedeković

**Datum rođenja** 20. rujna 1992.

**Mjesto rođenja** Varaždin, Hrvatska

**Adresa stanovanja** Josipa Kozarca 26 A, 42 000 Varaždin, Hrvatska

**Broj telefona** +38592 3351 824

**e-mail** nbedeko2@gmail.com

### **Obrazovanje:**

1999. – 2007. Druga osnovna škola, Varaždin

2007. – 2011. Graditeljska, prirodoslovna i rudarska škola, smjer kemijski tehničar

2011. – 2014. Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb; Sveučilišni preddiplomski studij kemije, smjer – prvostupnik kemije (univ. bacc. chem.)

2014. –; Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb; Sveučilišni diplomski studij kemije, istraživački smjer – anorganska i strukturna kemija, organska kemija

**Nastavna aktivnost:** Demonstrator na kolegiju „Praktikum opće kemije“ (ak. god. 2012./2013., 2014./2015., 2015./2016.)

**Istraživačko iskustvo:** Od ak. god. 2013./2014. kao student-istraživač sudjelujem na projektu „Slabe interakcije i molekulsko prepoznavanje u sintezi materijala”, MZOS (voditelj prof. dr. sc. B. Kaitner)

Od ak. god. 2015./2016. kao student-istraživač sudjelujem na projektu „Kristalno inženjerstvo višekomponentnih metaloorganskih materijala povezanih halogenskom vezom: ususret supramolekulskom ugađanju strukture i svojstava”, HRZZ (voditelj doc. dr. sc. D. Cinčić)

**Sudjelovanja na skupovima:** X. Susret mladih kemijskih inženjera, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, Hrvatska, 20. – 21.02.2014. s posterom *Preferencija piridinskog dušika prema alifatskoj karboksilnoj skupini u binarnim krutinama izvedenim iz derivata piridina i aromatsko-alifatskih dikiselina*, autori **N. Bedeković**, V. Stilinović.

## ŽIVOTOPIS

XI. Susret mladih kemijskih inženjera, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, Hrvatska, 18. – 19.02.2016. s posterom *Vodikove veze i prijenos protona u binarnim krutinama N-(2-karboksifenil)glicina i piridinskih derivata*, autori N. **Bedeković**, V. Stilinović.

### **Nagrade:**

**2013.** Posebna Rektorova nagrada za organizaciju Otvorenog dana Kemijskog odsjeka

**2016.** Rektorova nagrada za individualni znanstveno-istraživački rad

### **Članstva:**

Hrvatsko kemijsko društvo (HKD)

Hrvatska kristalografska zajednica (HKZ)

### **Dodatne aktivnosti:**

**2012., 2013., 2014. i 2015.** godine sudjelovao sam u organizaciji i provedbi Otvorenog dana Kemijskog odsjeka

**2013.** godine sudjelovao sam na Smotri sveučilišta u Zagrebu

**2013.** godine izabran sam za potpredsjednika Studentske sekcije Hrvatskog kemijskog društva (SSHKD)

**2014., 2015., 2016.** godine sudjelovao sam u organizaciji i provedbi predstave „Čarolije u kemiji“ čiji je cilj popularizirati znanost među djecom

**2014.** godine bio sam član Organizacijskog odbora prvog Simpozija studenata kemičara (SiSK), održanog na Kemijskom odsjeku PMF-a u Zagrebu.

**2015.** godine bio sam predsjednik Organizacijskog odbora drugog Simpozija studenata kemičara (SiSK), održanog na Kemijskom odsjeku PMF-a u Zagrebu.