

Kokristalizacija donepezila i njegove kloridne soli s perflouriranim donorima halogenske veze

Vitasović, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:217:703406>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-14**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Toni Vitasović

**KOKRISTALIZACIJA DONEPEZILA I
NJEGOVE KLORIDNE SOLI S
PERFLUORIRANIM DONORIMA
HALOGENSKE VEZE**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr.sc. Dominika Cinčića i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Vinka Nemeca.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom *Kristalno inženjerstvo višekomponentnih metaloorganskih materijala povezanih halogenskom vezom: ususret supramolekulskom ugađanju strukture i svojstava* (IP-2014-09-7367).

Zahvale

Hvala mentoru, izv. prof. dr. sc. Dominiku Cinčiću, na pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Zahvalan sam na svom strpljenju, entuzijazmu, motivaciji i brojnim lekcijama koje su mi pomogle tijekom mog visokog obrazovanja. Od Vas sam puno naučio. Također, hvala na ukazanoj prilici i povjerenju za sudjelovanje u Vašoj istraživačkoj grupi.

Hvala gospodinu dr. sc. Želimiru Jelčiću i tvrtki PLIVA Hrvatska Ltd./TEVA Ltd. što su mi omogućili korištenje pretražnog elektronskog mikroskopa prilikom izrade mog diplomskog rada i dodatnom iskustvu koje sam stekao u tom okruženju.

Iskreno hvala neposrednom voditelju, dr. sc. Vinku Nemecu, na pomoći prilikom izrade diplomskog rada i tijekom mog rada unutar istraživačke grupe. Hvala na velikom strpljenju i danim savjetima.

Iskreno hvala tati i iskreno hvala mami, na podršci i na svemu što su mi omogućili tijekom svih ovih godina. Također, veliko hvala mojoj sestri, mom didi, babi i noni koji su me uvijek slušali i podupirali.

Volim vas.

Iskreno i veliko hvala mojoj curi te mojim dragim prijateljima na podršci i ohrabrenjima, na druženjima, razgovorima, malim lijepim trenucima i smijehu. Sve znate.

Hvala kolegama iz labosa 108 na ugodnoj radnoj atmosferi i druženjima.

Hvala svim ostalim ljudima s kojima sam imao prilike surađivati i nešto novo naučiti.

Toni

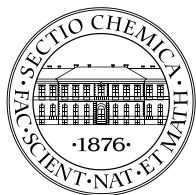
“Education is what remains after one has forgotten what one has learned in school.”

-Albert Einstein-

Sadržaj

SAŽETAK	IX
ABSTRACT.....	XI
§ 1. UVOD	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Molekulski kristali i međumolekulsko povezivanje	3
2.2. Halogenska veza	5
2.3. Kokristali farmaceutski aktivnih tvari.....	8
2.3.1. Farmaceutski aktivne tvari.....	8
2.3.2. Definicija i klasifikacija kokristala farmaceutski aktivnih tvari.....	9
2.3.3. Metode sinteze kokristala	11
2.4. Donepezil	12
2.4.1. Pretraga baze patenata i citatnih baza	14
2.5. Pretraga baze strukturnih podataka <i>Cambridge Structural Database</i>	14
2.5.1. Pretraga prema motivu donepezila.....	15
2.5.2. Pretraga prema motivu odabranih jod-supstituiranih donora halogenske veze	17
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	23
3.1. Opis polaznog materijala.....	23
3.2. Postupak pripreme spojeva.....	24
3.2.2. Mehanokemijska sinteza.....	24
3.2.3. Sinteza kristalizacijom iz otopine.....	26
3.3. Instrumentne metode.....	27
3.3.1. Difrakcija rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku	28
3.3.2. Difrakcija rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu	28
3.3.3. Metode termičke analize.....	29
3.3.4. Pretražna elektronska mikroskopija	30
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA.....	31
4.1. Rezultati mehanokemijske sinteze i sinteze iz otopine	31
4.2. Rezultati difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima	34
4.2.1. Kokristal (dpz)(13tfib)	35
4.2.2. Kokristal (dpz)(14tfib) ₂	36
4.2.3. Kokristal (dpz)(135tfib).....	39
4.2.4. Acetonitrilni solvat kokristala soli (dpzHCl) ₂ (14tfib) ₅ (ACN) ₂	41

4.2.5. Usporedba kristalnih struktura priređenih kokristala	45
4.3. Rezultati termičke analize	48
4.4. Rezultati pretražne elektronske mikroskopije.....	51
§ 5. ZAKLJUČAK.....	53
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	55
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	57
§ 8. DODATAK	XV
8.1. Difraktogrami polikristalnih uzoraka	xix
8.2. Opći i kristalografski podaci jediničnih kristala	xxvii
8.3. Rezultati termičke analize	xxxiii
8.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	xxxiii
8.3.2. Termogravimetrijska analiza.....	xxxvi
8.3.3. Hot-stage mikroskopija	xxxvi
8.4. Rezultati pretražne elektronske mikroskopije.....	xxxix
§ 9. ŽIVOTOPIS	XLI



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

KOKRISTALIZACIJA DONEPEZILA I NJEGOVE KLORIDNE SOLI S PERFLUORIRANIM DONORIMA HALOGENSKE VEZE

Toni Vitasović

U sklopu ovog diplomskog rada izučavana je mogućnost pripreme kokristala farmaceutski aktivne tvari, donepezila i njegove kloridne soli, s odabranim perfluoriranim donorima halogenske veze različite topičnosti i geometrije: jodpentafluorbenzenom, dijod-1,2-tetrafluorbenzenom, dijod-1,3-tetrafluorbenzenom, dijod-1,4-tetrafluorbenzenom i trijod-1,3,5-trifluorbenzenom. Sa stajališta kristalnog inženjerstva, navedene molekule zanimljive su zbog prisutnosti funkcijskih skupina koje su potencijalni akceptori i donori halogenskih ili vodikovih veza. Mehanokemijskom sintezom i konvencionalnim sintezama iz otopine pripravljena su tri nova kokristala i jedan solvat kokristala soli. Dobiveni produkti okarakterizirani su difrakcijom rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku i jediničnom kristalu, metodama termičke analize te pretražne elektronske mikroskopije. Prema rezultatima strukturne analize utvrđeno je da su dominantne međumolekulske interakcije u priređenim kokristalima halogenske veze $I \cdots N$ i $I \cdots O$, gdje su akceptorski atomi halogenskih veza piperidilni dušikov i karbonilni kisikov atom.

(62 stranice, 24 slike, 18 tablica, 108 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: donepezil, halogenska veza, kokristal, kristalizacija, mehanokemijska sinteza

Mentor: izv. prof. dr.sc. Dominik Cinčić

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr.sc. Dominik Cinčić
 2. doc. dr. sc. Ivana Biljan
 3. doc. dr. sc. Josip Požar
- Zamjena: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović

Datum diplomskog ispita: 24. rujna 2019.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

COCRYSTALLIZATION OF DONEPEZIL AND ITS CHLORIDE SALT WITH PERFLUORATED HALOGEN BOND DONORS

Toni Vitasović

Within this diploma thesis, an active pharmaceutical ingredient, donepezil, and its chloride salt have been studied in cocrystallization experiments with selected perfluorinated halogen bond donors of different topicity and geometry: iodopentafluorobenzene, 1,2-diiodotetrafluorobenzene, 1,3-diiodotetrafluorobenzene, 1,4-diiodotetrafluorobenzene and 1,3,5-triiodotrifluorobenzene. From a crystal engineering standpoint, the compounds are interesting due to the presence of various potential halogen and hydrogen bond donor and acceptor species. Mechanochemical synthesis and conventional solution-based crystallization experiments resulted in three new cocrystals and one cocrystal salt solvate. The obtained products were characterized by powder X-ray diffraction and single crystal X-ray diffraction, by thermal methods and scanning electron microscopy. The structural analysis of the cocrystals reveals that the dominant supramolecular interactions are halogen bonds $I \cdots N$ and $I \cdots O$, where acceptor atoms of halogen bonds are piperidinyl nitrogen and carbonyl oxygen atoms.

(62 pages, 24 figures, 18 tables, 108 references, original in Croatian)

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

Keywords: cocrystal, crystallization, donepezil, halogen bond, mechanochemical synthesis

Mentor: Dr. Dominik Cinčić., Associate Professor

Reviewers:

1. Dr. Dominik Cinčić, Associate Professor
 2. Dr. Ivana Biljan, Assistant Professor
 3. Dr. Josip Požar, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor

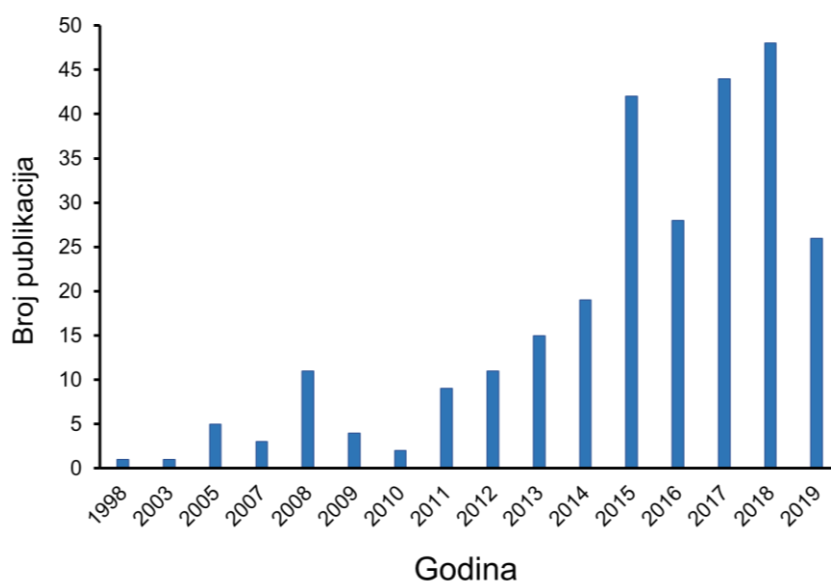
Date of exam: 24th September 2019

Toni Vitasović

Diplomski rad

§ 1. UVOD

Posljednjih desetak godina jedan od vrlo važnih smjerova u kristalnom inženjerstvu jest istraživanje višekomponentnih molekulskih kristala, kokristala, ponajviše radi pripreme novih kristalnih oblika farmaceutski aktivnih tvari i izučavanja novih materijala ugodivih svojstava.¹ U sintezi kokristala važno je poznavanje međumolekulskih interakcija koje imaju izravan utjecaj na način povezivanja molekula u kristalu tj. proces kristalizacije, a najveći utjecaj na proces kristalizacije i njegov ishod imaju najjače među njima.^{2,3} Iz tog razloga, od višekomponentnih sustava najviše su istraženi oni u kojima su molekule povezane vodikovim vezama, no zadnjih dvadesetak godina sve se više istražuju i sustavi s halogenskim vezama (slika 1). S obzirom na to da se halogenska veza, kao i vodikova, odlikuje usmjerenošću i definiranom geometrijom moguće je predvidjeti takve interakcije između molekula u kristalu.^{4,5} Po predvidivosti supramolekulskih sintona, halogenska veza je pouzdanija za kristalno inženjerstvo od vodikovih veza, budući da se na molekuli donora halogenske veze manjak elektronske gustoće nalazi u relativno uskom području na kovalentno vezanom atomu halogena (σ -šupljina).⁶ Posljedično, jedan od glavnih zadataka kristalnog inženjerstva supramolekulskih sustava s halogenskom vezom jest proučavanje kompeticije različitih donora i akceptora, čije je razumijevanje presudno za ciljanu sintezu novih materijala s halogenskom vezom.



Slika 1. Dijagram ovisnosti broja publikacija, čiji je glavni cilj istraživanja priprema kokristala s halogenskom vezom, o godini izdanja. Pretraga je izvršena korištenjem citatne baze podataka *Web of Science v.5.32*⁷ (uvjeti pretrage: sve godine, sve baze podataka; ključne riječi: „halogenska veza“ i „kokristal“)

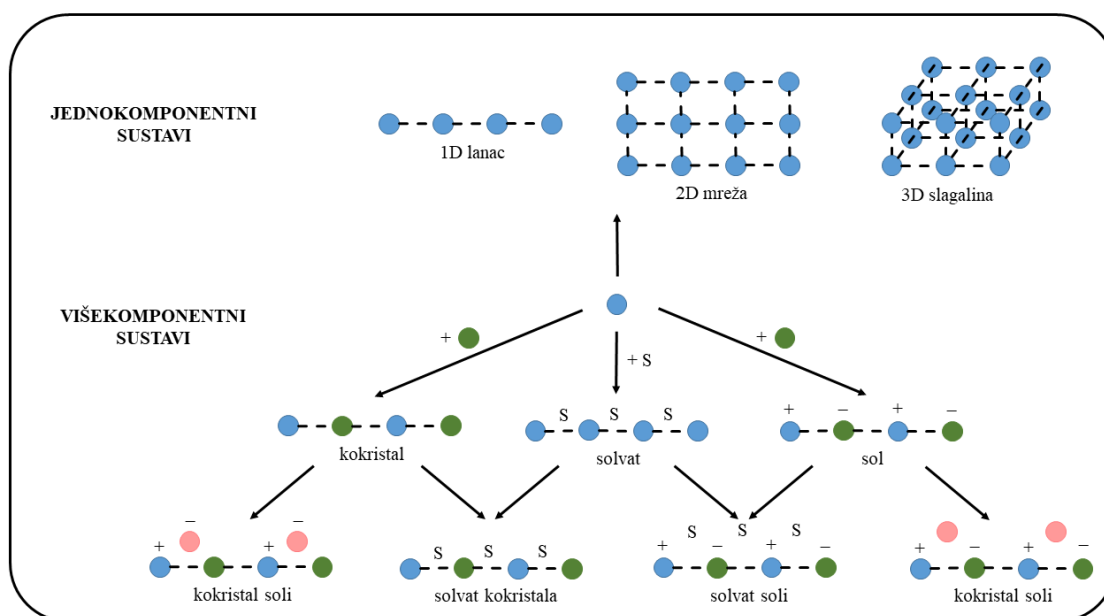
Primarni cilj ovog diplomskog rada jest mehanokemijskom sintezom i sintezom iz otopine izučiti mogućnost nastanka kokristala farmaceutski aktivne tvari, donepezila i njegove kloridne soli, s odabranim jod-supstituiranim perfluoriranim donorima halogenske veze: tetrafluor-1,2-dijodbenzenom, tetrafluor-1,3-dijodbenzenom, tetrafluor-1,4-dijodbenzenom, trifluor-1,3,5-trijodbenzenom i jodpentafluorbenzenom.⁸ Sa stajališta kristalnog inženjerstva, donepezil i njegova kloridna sol zanimljivi su zbog prisutnosti funkcijskih skupina koje su potencijalni akceptori vodikove ili halogenske veze: kisikovih atoma metoksilne i karbonilne skupine, dušikovog atoma piperidilnog prstena te u slučaju soli, kloridnog aniona.⁹ Navedenih pet donora izabrano je zbog njihovog različitog potencijala kao donora halogenske veze, a razlikuju se po broju atoma joda koji mogu ostvarivati halogenske veze, odnosno topičnosti, i geometriji. To može dovesti do razlika u načinu vezanja molekula donora na odgovarajuće mjesto akceptora i posljedično tome do različitog pakiranja molekula u kokristalu što direktno može utjecati na fizikalna svojstva kokristala kao npr. na termičku stabilnost.⁵ Pretpostavljeno je da će se akceptorskim mjestima pokazati prethodno navedene funkcijske skupine donepezila ostvarujući $C-I \cdots A^*$ halogenske veze s molekulama donora. Zbog toga, poseban naglasak u ovom radu stavljen je na proučavanje kompeticije atoma $N_{\text{piperidil}}$, O_{karbonil} , O_{metoksi} i aniona Cl^- kao akceptora halogenske veze te na koegzistenciju opaženih halogenskih veza u kokristalima. Kako bi se utvrdila navedena pretpostavka, kokristalima kojima su uspješno priređeni jedinični kristali određene su kristalne i molekulske strukture difrakcijom rentgenskih zraka u jediničnom kristalu.

* A = atom akceptor.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Molekulski kristali i međumolekulsko povezivanje

Molekulski kristali prema Kitajgorodskom su tvari u čvrstom agregatnom stanju čija uređenost kristalne strukture i svojstva ovise o nekovalentnim interakcijama između molekula koje ulaze u njihov sastav. Kako kristal nastaje uslijed supramolekulskog povezivanja molekula, molekulski kristali, i kristali općenito, mogu se opisati kao zasebne „suprastrukture“. Detaljniji opis u dostupnoj literaturi povlači poveznicu između odnosa kovalentne veze i međumolekulske interakcije, te molekule i „supramolekule“. Polazište za takvo stajalište jest činjenica da molekule nastaju povezivanjem atoma kovalentnim vezama dok „supramolekula“ nastaje povezivanjem molekulskih jedinica u prostoru pomoću međumolekulskih interakcija.^{10,12,14}



Slika 2. Podjela molekulskih kristala prema molekulskom sastavu (slika izrađena prema ref. 13)

Najčešća podjela molekulskih kristala jest podjela prema molekulskom sastavu i prema načinu povezivanja molekula u kristalu.¹¹ Prema sastavu, molekulski kristali se dijele na jednokomponentne i višekomponentne kristalne sustave (slika 2). Višekomponentni kristalni sustavi dalje se dijele po vrsti molekula od kojih se sastoje. Tako se razlikuju kristalni oblici kao što su soli, solvati, kokristali i njihovi derivati. Iako je sol najzastupljeniji višekomponentni kristalni oblik u farmaceutskoj industriji, velika pozornost u zadnjih dvadesetak godina usmjerena je prema sintezi kokristala zbog potrebe razvoja novog pristupa kojim bi se moglo

utjecati na svojstva farmaceutski aktivnih tvari u čvrstom stanju te djelomično zbog razloga u svezi intelektualnog vlasništva.^{14,15} Osim navedenih kristalnih oblika, i kod jednokomponentnih i kod višekomponentnih kristalnih sustava postoji mogućnost pojave polimorfije. Polimorfizam (grč. *polys* – višestruko, *morfé* – oblik) označava pojam kristalizacije čvrste tvari u više kristalnih formi, odnosno polimorfa. Postoji nekoliko vrsta polimorfije, a kod farmaceutski aktivnih tvari najčešće se javljaju tautomerna polimorfija, konformacijska polimorfija i polimorfija pakiranja. Jedan od bitnih zadataka znanstvenika jest upravo istraživanje polimorfnih formi kristalnih materijala jer različiti polimorfi mogu posjedovati različita fizikalna i kemijska svojstva.^{10,16,17}

Nadalje, prema načinu međumolekulskog povezivanja molekularni kristali se dijele na 5 razreda¹⁸:

- ◆ neutralne i nepolarne molekule
- ◆ polarne molekule ili molekule sa stalnim dipolnim momentom
- ◆ molekule s kiselo-baznim funkcijskim skupinama
- ◆ molekule s elektron donorskim i elektron akceptorskim skupinama
- ◆ hidrofobne molekule u vodi

U svakom razredu, između molekula dominiraju različite međumolekulske interakcije uglavnom privlačne prirode. One imaju važnu ulogu prilikom slaganja molekula u kristalu, a njihov energetska doprinos kristalnoj strukturi usko je povezan s fizikalnim svojstvima poput tališta, vrelišta, topljivosti, tlaka para, hlapljivosti, viskoznosti i napetosti površine. U tablici 1 navedena je energetska podjela nekovalentnih, odnosno međumolekulskih interakcija.¹⁹

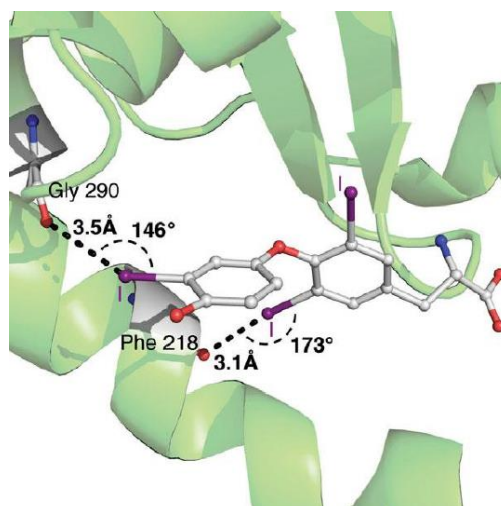
Tablica 1. Podjela međumolekulskih interakcija (tablica izrađena prema ref. 19)

Vrsta interakcije	Opis interakcije	E / kJ mol ⁻¹
ion–dipol	ionski naboj–dipolni naboj	40–600
vodikova veza	polarna veza s vodikom–dipolni naboj	5–200
halogenska veza	polarna veza s halogenom–dipolni naboj	5–150
dipol–dipol	dipolni naboji	5–25
ion–inducirani dipol	ionski naboj–polarizabilni elektronski oblak	3–15
dipol–inducirani dipol	dipolni naboj–polarizabilni elektronski oblak	2–10
Londonove (disperzne) sile	polarizabilni elektronski oblaci	0,05–40

Neutralne i nepolarne molekule povezuju se van der Waalsovima silama, čiji su sastavni dio i Londonove (disperzne) sile, te se u kristalu slažu na najgušći mogući način s obzirom na to da su navedene sile kratkog doseg. S druge strane, polarne molekule ili molekule sa stalnim dipolnim momentom povezuju se, osim van der Waalsovima silama, i različitim elektrostatskim interakcijama koje imaju veći doseg: ion–ion, ion–dipol i dipol–dipol. Hidrofobne (nepolarne) molekule u polarnom otapalu, kao npr. u vodi, povezuju se u nakupine okružene molekulama otapala djelovanjem hidrofobnih sila, koje se karakteriziraju kao nespecifične interakcije jer ne ovise o intrinzičnim svojstvima otopljenih tvari, već o otapalu. Nasuprot neusmjerenim interakcijama, usmjerene interakcije su vodikova i halogenska veza. Molekule s kiselobaznim funkcijskim skupinama, odnosno Brønstedove kiseline i baze, povezuju se dijeljenjem protona tj. vodikovim vezama, dok se molekule s elektron donorskim i akceptorskim skupinama, odnosno Lewisove kiseline i baze, povezuju dijeljenjem elektronskog para ili prijenosom naboja.^{19,20} Sljedeće poglavlje posvećeno je detaljnom opisu halogenske veze koja spada u skupinu interakcija između molekula s elektron donorskim i akceptorskim skupinama.

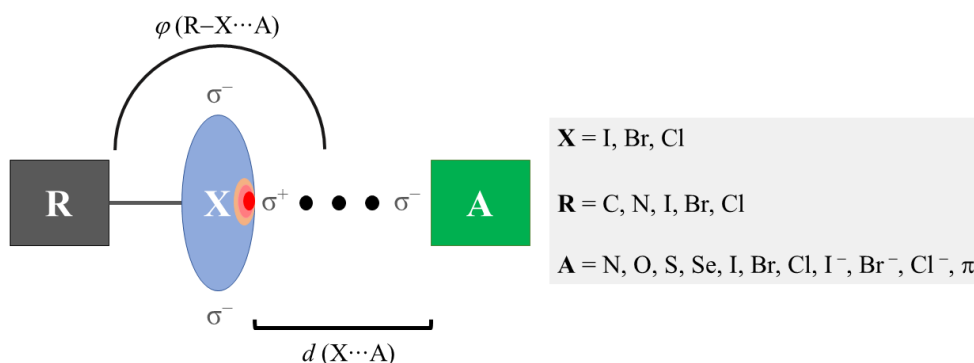
2.2. Halogenska veza

Vodikova i halogenska veza zauzimaju mjesto među najjačim međumolekulskim interakcijama. U kontekstu kristalnog inženjerstva, vodikova veza proučava se već skoro cijelo stoljeće,^{2,3} no u zadnjih nekoliko desetljeća intenzivno se proučava i halogenska veza. Znanstvenim radovima Legona,^{21,22} Metrangola i Resnati^{23–25} 90-tih godina prošlog stoljeća privukla se pozornost na kristalno inženjerstvo supramolekulskih sustava s halogenskim vezama. U njihovim radovima dan je širok pregled interakcija između različitih Lewisovih baza, odnosno akceptora halogenske veze i halogen-supstituiranih perfluoriranih donora, posebice jod-supstituiranih, koji danas spadaju u skupinu klasičnih donora halogenske veze. Tako danas halogenska veza svoju primjenu nalazi u dizajnu tekućih kristala, organskih poluvodiča, gelova i paramagnetskih materijala,²⁶ ali i u biokemiji i medicini (slika 3).²⁷

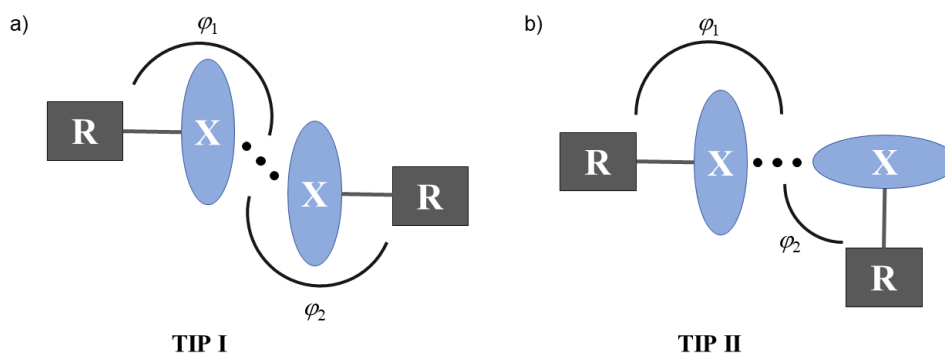


Slika 3. Prepoznavanje 3,5,3'-trijodotiroksina (T3) od strane receptora ljudskog tiroidnog hormona. Ostvaruju se dvije halogenske veze: $I \cdots O$ i $I \cdots \pi$, gdje su akceptori karbonilni kisikov atom glicina i π -sustav fenilalanina (slika preuzeta iz ref. 28)

Halogenska veza definira se kao privlačna interakcija koja ima elektrostatski karakter. Ostvaruje se između elektrofilnog dijela atoma halogena u molekuli donora i nukleofilnog područja druge ili iste molekule akceptora.²⁹ Odlikuje se usmjerenošću (linearnošću) i definiranom geometrijom što proizlazi iz specifične elektronske raspodjele oko atoma donora i akceptora (slika 4). Atomi donora su polarizabilni halogeni (I, Br, Cl) koji su kovalentno vezani na molekule s elektron-odvlačećim skupinama čime dolazi do preraspodjele elektronske gustoće na atomu halogena i nastanka tzv. " σ -šupljine".^{30–32} S druge strane, akceptori halogenske veze su Lewisove baze, tj. atomi ili područja molekula bogati elektronima kao npr. drugi halogeni atomi ili ioni, atomi kisika, sumpora, selenija, dušika, fosfora, antimona, arsena i π -sustavi.^{33,34} Iako je to rjeđi slučaj, halogenske veze također mogu nastati između atoma halogena. Interakcije koje uključuju samo halogene atome dijele se na dva tipa (tip I i tip II) od kojih se jedino tip II smatra halogenskom vezom (slika 5).³⁵



Slika 4. Shematski prikaz halogenske veze na kojoj su prikazani geometrijski parametri i pojednostavljeni prikaz anizotropne raspodjele elektronske gustoće halogenog atoma (R = ostatak molekule donora, X = atom halogena, A = atom akceptor)



Slika 5. Prikaz interhalogenih interakcija: a) tipa I ($\varphi_1 \approx \varphi_2$) i b) tipa II ($\varphi_1 \approx 180^\circ$, $\varphi_2 \approx 90^\circ$). Interakcije tipa I su rezultat umanjivanja učinka odbijanja naboja prilikom gustog slaganja molekula, a interakcije tipa II smatraju se halogenskim vezama (supramolekulski kontakti prikazani su \cdots , **R** = ostatak molekule donora, **X** = atom halogena)

Vrijednosti energija halogenske veze kreću se u rasponu 5–150 kJ mol⁻¹, od slabih do vrlo jakih.³⁴ Na primjeru kokristalizacije dijod-1,4-tetrafluorbenzena i dibrom-1,4-dibromfluorbenzena s istim molekulama akceptora halogenske veze, pokazan je utjecaj izmjene atom halogena tj. promjene jakosti halogenske veze na svojstvo termičke stabilnosti izostrukturalnih kokristala.^{36,37} Posljedično tome postavljen je jasan poredak među ekvivalentnim halogenskim vezama. Najjače su one u kojima je donor atom joda, a zatim slijede one u kojima je donor atom broma i, na kraju, klora.⁴ To se očituje usporedbom geometrijskih parametara, prema kojoj vrijedi da su jače halogenske veze kraće i linearnije (kut R–X \cdots A teži 180°). Osim o vrsti i polarizabilnosti halogenog atoma, jakost halogenske veze ovisi i o Lewisovoj bazičnosti atoma akceptora, na koju bitno utječe njegova okolina.³⁴ Zbog toga je uveden dodatni parametar koji omogućuje vjerodostojnije uspoređivanje jakosti veze, relativno skraćenje (*R.S.*), čija formula glasi:

$$R.S.(X\cdots A) = \frac{[r_{vdW}(X) + r_{vdW}(A)] - d(X\cdots A)}{r_{vdW}(X) + r_{vdW}(A)}$$

gdje A akceptorski atom, X predstavlja atom halogena, r_{vdW} su njihovi van der Waalovi radijusi,³⁸ dok vrijednost d predstavlja eksperimentalno određenu udaljenost atoma donora i akceptora u kristalnoj strukturi. Uz to, na navedene parametre halogenske veze utječe i geometrija donora i akceptora te ostale interakcije u kojima oni sudjeluju u sustavu.

Zahvaljujući svemu tome moguće je predvidjeti položaje takvih interakcija unutar kristala,³⁹ no u obzir je potrebno uzeti i ostale interakcije koje mogu ostvariti molekule akceptora i donora halogenske veze.

2.3. Kokristali farmaceutski aktivnih tvari

Do danas su literaturno poznata dva istraživanja u kojima se prikazala mogućnost pripreme kokristala farmaceutski aktivnih tvari u kojima je dominantna međumolekulska interakcija halogenska veza. U prvom istraživanju prikazala se mogućnost kokristalizacije fungicida i algicida, 3-jod-2-propinil-*N*-butilkarbamata (IPBC), s farmaceutski prihvatljivim koforimerima. Kao krajnji rezultat dobivena su četiri nova kokristalna produkta.⁴⁰ Drugo istraživanje usredotočilo se na ispitivanje mogućnosti pripreme kokristala triju modelnih farmaceutski aktivnih tvari (pirazinamid, lidokain i pentoksifilin) s linearnim ditopičnim donorima halogenske veze: dijod-1,4-tetrafluorbenzenom i dibrom-1,4-tetrafluorbenzenom. Mehanokemijskom sintezom i kristalizacijom iz otopine priređeno je šest novih izostrukturalnih kokristalnih produkta.⁴¹ Rezultati navedenih i novijih istraživanja^{42,43} ukazuju na obećavajuće mogućnosti sinteze novih oblika farmaceutski aktivnih tvari s funkcijskim skupinama koje su potencijalni donori ili akceptor halogenske veze.

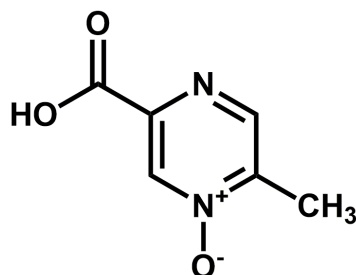
2.3.1. Farmaceutski aktivne tvari

Farmaceutski aktivne tvari ili tzv. djelatne tvari, API (eng. *Active Pharmaceutical Ingredients*), čine komponentu svakog lijeka koja ciljano djeluje na određeno mjesto u organizmu. Većinom su to male organske molekule koje sadrže specifične funkcijske skupine pomoću kojih ostvaruju interakcije s malim molekulama ili većim markosustavima imunološkog, probavnog, živčanog, limfnog ili dišnog sustava, krvotoka ili neke vrsta tkiva (mišići, kosti, koža). Reakcije i rezultati djelovanja različitih djelatnih tvari razlikuju se ovisno o sastavu i dozi lijeka, te o aktivnom mjestu djelovanja djelatne tvari.^{16,44}

Prema informacijama u bazi podataka o lijekovima *DrugBank v5.1.4*^{†45} registrirano je 11 926 lijekova, a 86 % djelatnih tvari čine male organske molekule. Na američkom i europskom tržištu odobreno je 3 732 lijekova, a njih 2 538 kao djelatnu tvar sadrže malu organsku molekulu (primjer na slici 6). Ostatak čine genetski modificirani lijekovi i nutraceutici.⁴⁵ U literaturi postoji puno različitih načina klasifikacije lijekova, a u informativne svrhe odabrana je klasifikacija lijekova prema ref. 46. Prema izvoru, lijekovi se dijele u razrede prema: kemijskoj strukturi (6), mehanizmu djelovanja (14), utjecaju na funkciju i anatomiju

[†] Opsežna bioinformatička i kemijska online baza podataka o lijekovima (farmaceutski aktivnim tvarima) i ciljanim mjestima djelovanja (aktivnim mjestima); besplatna za upotrebu.

organizma (5), terapijskoj namjeni (10) te prema pravnoj osnovi (3). Najčešća podjela lijekova, koja se koristi prilikom njihovog opisa, je ona prema terapijskoj namjeni pa tako postoje: analgetici, antibiotici, antikoagulanti, antidepresivi, antidijabetici, antiepileptici, antipsihotici, antivirusni, citostatici (antitumorski) te sedativi.⁴⁶



Slika 6. Molekulska struktura farmaceutski aktivne tvari acipimox (slika prema ref. 47). Spada u skupinu nikotinske kiseline i njezinih derivata, a koristi se u tretmanu hiperlipidemije (prevelike razine lipida i/ili lipoproteina u krvi)

Iako djelatne tvari mogu postojati u obliku krutine, tekućine ili aerosola, u farmaceutskoj industriji od posebnog interesa su krute djelatne tvari pri normalnim uvjetima, posebice one koje kristaliziraju. Jedan od najčešćih razloga tomu je populacijska prihvatljivost uzimanja lijeka u obliku tableta ili kapsula. Drugi je razlog uglavnom stabilnost djelatne tvari u čvrstom stanju.^{15,48} Iz tog razloga, jedan od glavnih ciljeva farmaceutske industrije je razvoj novih metoda kojima bi se moglo utjecati na svojstva djelatnih tvari u čvrstom stanju. To se može postići modificiranjem prostornog rasporeda i povezanosti molekula u kristalu, odnosno pripremom novih amorfnih materijala, soli, solvata, kokristala te njihovih derivata i polimorfa.^{14,15}

2.3.2. Definicija i klasifikacija kokristala farmaceutski aktivnih tvari

U današnje vrijeme većina farmaceutskih tvrtki aktivno se bavi istraživanjem dobivanja kokristala farmaceutski aktivnih tvari te ispitivanjem njihovih fizikalnih svojstava. To se može primijetiti porastom broja patenata u zadnjih nekoliko godina koji zaštićuju upotrebu kokristala kao optimalnog kristalnog oblika lijeka.^{49,50} Iako je to slučaj, na svjetskoj razini još uvijek nije dogovorena jednoznačna definicija kokristala. U dostupnoj literaturi postoji nekoliko definicija kokristala (tablica 2),^{15,49} no usprkos navedenim definicijama, postoje i primjeri u kojima kokristal grade komponentne koje su tekućine pri sobnim uvjetima kao npr. salicilaldehid ili jodpentafluorbenzen.⁵¹

Tablica 2. Pregled definicija kokristala (tablica izrađena prema ref. 15)

Autor	Definicija kokristala	Broj reference
G. P. Stahly	„molekulski kompleks koji sadrži dvije ili više različitih molekula u istoj kristalnoj rešetci“	52
A. Nagia	„višekomponentni sustav dviju ili više komponenata u čvrstom stanju koje se međusobno povezuju bilo kojom vrstom međumolekulskih interakcija“	53
D. L. Childs	„kristalni materijal koji je građen od dvije ili više komponenata u određenom stehiometrijskom omjeru, gdje komponente mogu biti atomi, ioni ili molekule“	54
C. B. Aakeröy	„kristalne tvari definirane stehiometrije sastavljene od dviju ili više neutralnih molekula koje su u čvrstom agregacijskom stanju pri sobnim uvjetima“	55
A. Bond	„sinonim za višekomponentni molekulski kristal“	56
W. Jones	„kristalni kompleks od dvije ili više neutralnih molekula međusobno povezanih nekovalentnim interakcijama, najčešće vodikovim vezama, u kristalnoj strukturi“	57
M. J. Zaworotko	„formiraju ga neutralna ili nabijena farmaceutski aktivna tvar s koformerom koji je pri sobnim uvjetima krutina“	58

U prosincu 2011. godine agencija za hranu i lijekove, FDA (eng. *Food and Drug Administration*), objavila je prijedlog definicije i klasifikacije kokristala farmaceutski aktivnih tvari.⁴⁹ Prema FDA, kokristali se definiraju kao višekomponentni supramolekulski sustavi u kojima su molekule povezane nekovalentnim interakcijama, najčešće vodikovim ili halogenskim vezama. Važno je da njihove nenabijene komponente zasebno kristaliziraju, što obilježava kokristal kao vrstu kristalnog oblika. Specifično, kokristali farmaceutski aktivnih tvari su kristalni kompleksi građeni od molekula farmaceutski aktivne tvari s drugom farmaceutski prihvatljivom (GRAS, eng. *Generally Regarded As Safe*) molekulom. U skupinu dobrih i prihvatljivih kokristalnih sučinitelja ili koformera (CCF, eng. *co-crystal formers*) pripadaju prehrambeni dodaci, konzervansi, vitamini, minerali, aminokiseline, biomolekule ili neke druge farmaceutski aktivne molekule.^{15,50} Nadalje, zbog prirode višekomponentnih molekulskih kristala, postoji značajno preklapanje definicija kokristala, soli i jednostavnih hidrata što uzrokuje probleme u njihovoj podjeli. Polazeći od te činjenice, neki autori smatraju

da prema definiciji kokristali trebaju biti povezani sa solima zbog sličnosti u definiranju područja prijenosa protona, određene stehiometrije te nekih mjerljivih fizikalnih svojstava u otopini kao što su konstanta topljivosti (K_s) i raspon pH vrijednosti pri kojima je kokristal stabilan.^{49,50} Zbog lakše klasifikacije, FDA je stvorila kriterije koji se moraju poštovati kako bi se novi kristalni oblik lijeka definirao kao kokristal farmaceutski aktivne tvari:

- ◆ Kokristal farmaceutski aktivne tvari predstavlja kemijski analog fizičke smjese farmaceutski aktivne tvari i koformera
- ◆ Kokristal se ne smatra novom farmaceutski aktivnom tvari
- ◆ Kokristali moraju disocirati *in vivo* prije dolaska farmaceutski aktivne tvari u aktivno mjesto
- ◆ Kako bi se razlikovale kokristali i soli, novi kristalni oblici lijeka moraju imati definirano područje prijenosa protona

2.3.3. Metode sinteze kokristala

Literaturno je poznato osam različitih metoda sinteze kokristala: kristalizacija iz otopine, mljevenje reaktanata u čvrstom stanju, ubrzano starenje, kristalizacija iz taljevine, kristalizacija potpomognuta parama otapala, sublimacija te kristalizacija iz suspenzije.⁵⁹ Najkorištenije metode pripreme kokristala su metoda kristalizacije iz otopine i mehanokemijska sinteza.^{60,61}

U zadnjih dvadesetak godina primijećen je značajan porast mehanokemijske sinteze u svrhu dobivanja kokristala farmaceutski aktivnih tvari.^{60,62} Razlog korištenja metoda mehanokemijske sinteze, kao što su mljevenje uz dodatak male količine tekućine (LAG) i suho mljevenje (NG) jest taj što su pokazale obećavajuće rezultate prilikom istraživanja novih polimorfa, soli i kokristala djelatnih tvari, ali i zbog jednostavnosti skaliranja metode kontinuiranim procesiranjem ili procesiranjem u serijama (eng. *continuous or batch processing*). LAG je obično bolja metoda sinteze u usporedbi sa suhim mljevenjem jer su sintetizirani produkti veće kristalnosti.⁶¹ Prednost ovih načina dobivanja kristalnih materijala nije jedino zbog mogućnosti sinteze reaktivnih materijala ili materijala koje je teško ili gotovo nemoguće dobiti iz otopine, nego zbog toga što oni odgovaraju na zahtjev farmaceutske industrije za čišću i efikasniju sintezu. To podrazumijeva smanjenje kemijskog otpada i uklanjanje nekoliko postupaka pročišćavanja. Sljedeća prednost proizlazi iz mogućnosti kontrole ishoda mljevenja što je vrlo korisno u istraživanju polimorfa. To se može postići mijenjanjem pojedinih parametara mljevenja, kao npr. vrijeme mljevenja, množinski omjer

reaktanata, veličina kuglica korištenih za vrijeme mljevenja, količine dodanog otapala, uvjeta relativne vlažnosti itd.⁶⁰

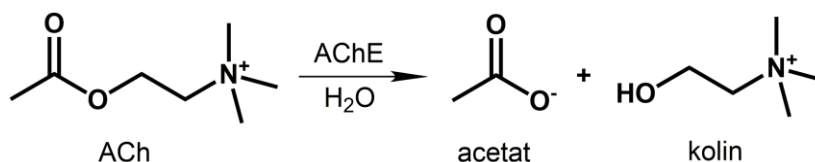
Najkorištenija metoda za dobivanje jediničnih kristala kokristala je metoda kristalizacije iz otopine. Nastajanje jediničnih kristala pomoću ove metode ovisi o odabiru otapala, odnosno bolje rečeno o topljivosti reaktanata. Velik izazov u sintezi kokristalnih produkata navedenom metodom predstavlja značajna razlika u topljivosti reaktanata. Često je slučaj da u otopini dolazi do izdvajanja samih reaktanata ili neželjenih produkata. Također, postoje i slučajevi kada se iz otapala izdvaja kristalni prah, a ne željeni jedinični kristali. Najčešći razlog tomu jest taj što otapalo hlapi velikom brzinom, kao npr. kloroform, pa prebrzo dolazi do postizanja prezasićenja otopine. U takvim je slučajevima na ishod sinteze moguće utjecati promjenom uvjeta kao npr. dodatkom klice (polikristalni uzorak produkta) ili drugih aditiva u otopinu, promjenom temperature otopine, promjenom oblika i veličine kristalizacijske posude, korištenjem smjesa otapala ili provođenjem difuzije otopina pojedinih reaktanata.^{63,64}

2.4. Donepezil

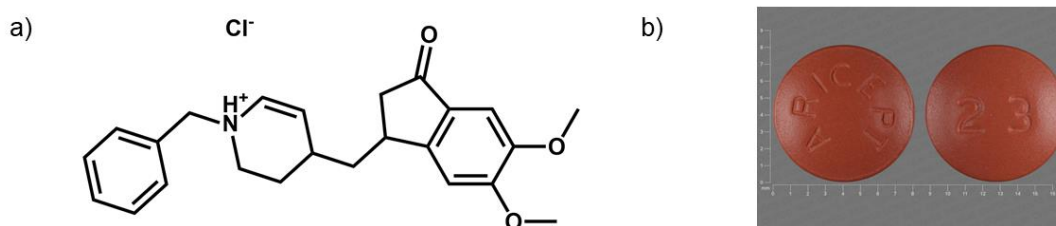
Farmaceutski aktivna tvar, sustavnog imena (*R,S*)-2-[(1-benzil-4-piperidin)metil]-5,6-dimetoksi-2,3-dihidroindan-1-on, poznata je pod imenom donepezil. Riječ je o reverzibilnom piperidilnom inhibitoru acetilkolinesteraze koji utječe na središnji živčani sustav gdje selektivno inhibira enzim koji hidrolitički razlaže i deaktivira acetilkolin (slika 7).⁶⁵ To za posljedicu ima poboljšani prijenos acetilkolina u središnjem živčanom sustavu. Na taj način poboljšavaju se kognitivni i bihevioralni simptomi Alzheimerove bolesti koje uključuju gubitak pamćenja, apatiju, agresiju, zbunjenost i psihozu.^{66,67} Također, postoje istraživanja koja tvrde da donepezil utječe i na sedam drugih proteina. Tako na primjer, donepezil djeluje kao regulator amiloidnih proteina i NMDR (*N*-metil-*D*-aspartat) receptora čime se gasi signalni prijenos izazvan glutamatom.^{68,69}

Na svjetskom tržištu poznat je pod imenom Aricept[®] i prisutan je u obliku kloridne soli kao racemična smjesa dvaju enantiomera koji posjeduju gotovo identična farmakodinamička svojstva (slika 8).⁷⁰ Lijek se kompletno, ali sporo apsorbira u gastrointestinalnom traktu nakon oralne upotrebe. Stoga je gotovo 100%-tna bioraspodivnost donepezila uzetog oralno u obliku tablete. Prema FDA regulativi, biološko vrijeme poluraspada lijeka je 70 sati te se uzima jednom dnevno.^{67,70} U organizmu se 95% donepezila veže za proteine krvne plazme, a od toga

~75% za albumin.^{67,71} Maksimalna koncentracija donepezila u krvi postiže se u roku od 3–4 sata, a iz organizma se izlučuje urinom.^{67,70}



Slika 7. Hidrolitičko razlaganje acetilkolina (ACh) uzrokovano djelovanjem acetilkolinesteraza (AChE)



Slika 8. a) Molekulska struktura donepezilovog klorida, b) Izgled tablete Aricept[®] od 23 mg (slika preuzeta iz ref. 70)

Godine 2016. objavljen je podatak o broju ljudi oboljelih od nekog oblika demencije koji je iznosio 43,8 milijuna što predstavlja značajan skok od brojke objavljene 1990. godine od 20,2 milijuna.^{70,72} Kao jedan od četiri moguća inhibitora acetilkolinesteraze jedino je donepezil odobren od strane FDA. Prvi puta je odobren 1996. godine i od tada se koristi za ublažavanje simptoma najtežeg oblika demencije, Alzheimerove bolesti, te u nekim slučajevima za ublažavanje simptoma ostalih demencija.⁷⁰ Osamnaest godina kasnije odobren je i nadograđeni oblik donepezila u kombinaciji s memantinom za ublažavanje simptoma umjerene i uznapredovale Alzheimerove bolesti.⁷³ Rezultati istraživanja upućuju kako je bolest povezana sa stvaranjem nakupina peptida (plaka) u mozgu te da je bolest uzrokovana smanjenom sintezom acetilkolina. Zbog toga, bolest se uglavnom dijagnosticira snimanjem mozga pacijenta pomoću metoda magnetne rezonance, pozitronske emisijske tomografije (PET), računalne tomografije (CT) te raznim jednostavnim testovima pamćenja.⁷⁴

2.4.1. Pretraga baze patenata i citatnih baza

Najkorištenije baze patenata su USPTO (eng. *The United States Patent and Trademark Office*)⁷⁵, EPO (eng. *European Patent Office*)⁷⁶ i JPO (eng. *Japan Patent Office*).⁷⁷ Pretragom prema ključnoj riječi „donepezil“ u tražilici patentne baze USPTO dobiven je rezultat od 4 478 registriranih patenata, dok su pretrage u patentnim bazama EPO i JPO rezultirale s 947, odnosno 12 registriranih patenata. Većina patenata odnosi se na ispitivanje svojstava donepezilovog klorida ili nastanka novih soli donepezila s organskim kiselinama.⁷⁸ Zanimljivo, pretragom prema ključnim riječima „kokristal donepezila“ u tražilicama svih patentnih baza nije pronađen niti jedan rezultat.

Za pretragu broja publikacija korištene su citatne baze podataka *Science Direct*⁷⁹ i *Web of Science v.5.32*.⁷ Pretraživanje prema pojmu „donepezil“ u bazi *Science Direct* rezultiralo je s 8 921 publikacija u svim mogućim područjima, a isti način pretraživanja u bazi *Web of Science* rezultirao je sa 5 595 publikacija. Kao i u patentima, u publikacijama se najviše usmjerila pažnja na istraživanje kloridne soli donepezila i njegovih polimorfa, ispitivanje njihovih farmakoloških svojstva, na klinička ispitivanja i pripravu novih oblika soli s organskim kiselinama.^{81,82} Dodatna pretraga navedenih baza prema pojmu „kokristal donepezila“ rezultirala je sa po jednim rezultatom u svakoj bazi. U bazi *Web of Science v.5.32* pronađen je nedavno objavljen rad koji se usredotočio na ispitivanje mogućnosti kokristalizacije kloridne soli donepezila, i solvata donepezila, s *p*-aminobenzojevom i salicilnom kiselinom.⁸³ Dok je u bazi *Science Direct* pronađen također nedavno objavljen rad koji je ispitao mogućnost kokristalizacije donepezila i njegove kloridne soli s *L*-glutaminskom kiselinom, dopamin hidrokloridom, γ -aminomaslačnom kiselinom i derivatima kumarina u stehiometrijskom omjeru 1:1.⁸⁴

2.5. Pretraga baze strukturnih podataka *Cambridge Structural Database*

Baza strukturnih podataka CSD, *Cambridge Structural Database*⁸⁵ (verzija 5.40 s nadopunom iz studenog 2018.), 3. srpnja 2019. godine sadržavala je 994 439 skupova podataka o kristalnim i molekulskim strukturama organskih te metaloorganskih spojeva. Podatci o kristalnim i molekulskim strukturama prikupljeni su difrakcijom rentgenskog i neutronske zračenja na jediničnim kristalima uzoraka, te difrakcijom na praškastim uzorcima. Baza podataka CSD pretraživana je programom *ConQuest v2.0.2*⁸⁶ u svrhu dobivanja informacije o učestalosti motiva halogenske veze u višekomponentnim sustavima koji se potencijalno mogu ostvariti između molekula odabranih perfluoriranih donora halogenske veze i funkcijskih skupina donepezila.

2.5.1. Pretraga prema motivu donepezila

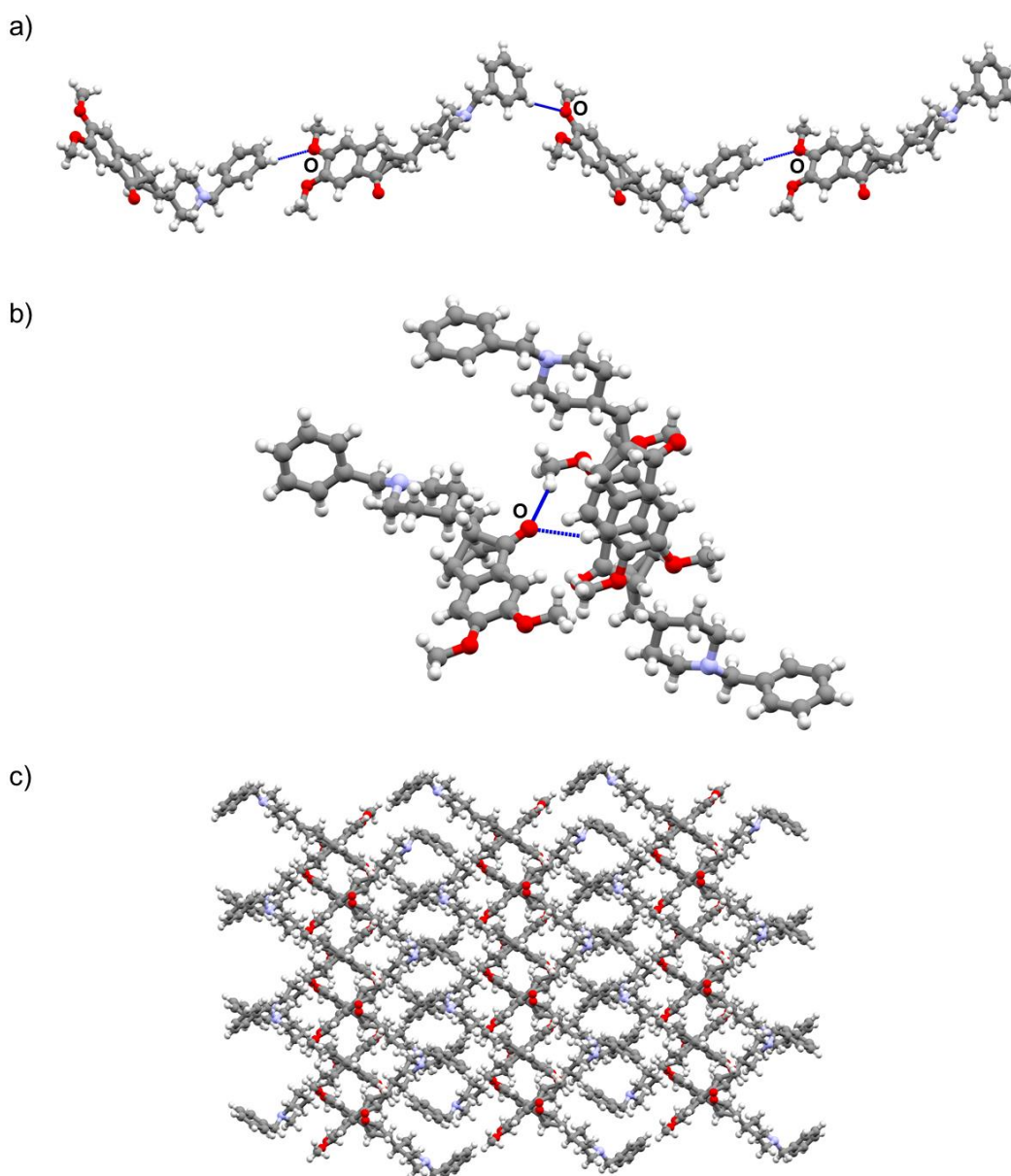
Pretraživanjem baze podataka CSD upisom riječi „donepezil“, bez filtera, dobiveno je sedam rezultata čiji refkodovi glase: EKOKEW, SUBTIS01, SUBTIS02, SUBTIS03, SUBTIS04, SUBTIS i XETKEN. Prvih šest rezultata odnosi se na šest različitih polimorfa neutralne molekule donepezila, dok se XETKEN odnosi na trihidrat oksalne soli donepezila. Podaci o molekulskoj i kristalnoj strukturi dostupni su za sve spojeve, osim za neutralnu molekulu donepezila SUBTIS, za koju su pohranjeni jedino podaci o parametrima jedinične ćelije bez podataka o koordinatama atoma. Prema podacima u tablici 3, vidljivo je da se polimorfi međusobno razlikuju prema parametrima jedinične ćelije i kristalnom sustavu u kojem kristaliziraju (tablica 3). Iako se ti podaci najmanje razlikuju za spojeve EKOKEW i SUBTIS01, analiza njihovih kristalnih struktura ukazuje na razliku načina slaganja molekula u kristalu.^{87,88}

Tablica 3. Osnovni kristalografski podaci u bazi podataka CSD (verzija 5.40, studeni 2018) o različitim polimorfima donepezila (tablica izrađena prema podacima iz ref. 87 i 88)

	EKOKEW	SUBTIS01	SUBTIS02	SUBTIS03	SUBTIS04
Molekulska formula	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃
Relativna molekulska masa, M_r	379,49	379,49	379,49	379,49	379,49
Kristalni sustav	triklinski	triklinski	triklinski	ortorompski	monoklinski
Prostorna grupa	$P \bar{1}$	$P \bar{1}$	$P \bar{1}$	$P bca$	$P 2_1/c$
$a / \text{Å}$	5,7888(3)	5,9523(8)	10,365(6)	10,408(2)	16,610(14)
$b / \text{Å}$	12,9301(8)	11,8173(18)	14,306(8)	11,342(2)	9,549(8)
$c / \text{Å}$	14,5967(9)	15,072(2)	16,199(9)	35,927(7)	14,357(12)
$\alpha / ^\circ$	111,899(5)	79,253(3)	67,375(10)	90	90
$\beta / ^\circ$	95,370(2)	84,287(2)	79,079(7)	90	112,545(12)
$\gamma / ^\circ$	90,725(1)	75,924(2)	71,988(7)	90	90
$V / \text{Å}^3$	1007,94	1008,66	2101,69	4241,09	2103,13
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	2	2	4	8	4
Faktor nepouzdanosti, $R(F_o^2)$	4,77	4,39	4,57	4,00	6,55

U ovom radu korišten je uzorak donepezila za koji je utvrđeno da odgovara polimorfu SUBTIS04 (slika D6, u dodatku). Stoga, u nastavku slijedi detaljniji opis njegove kristalne

strukture. Molekule donepezila, u kristalnoj strukturi SUBTIS04, povezuju se slabim vodikovim vezama $C_{ph}-H\cdots O_{metkosi}$ u *zig-zag* lance, u kojima je kisikov atom metoksilne skupine akceptor vodikove veze. Zatim se lanci međusobno povezuju u tri dimenzije pomoću karbonilnih kisikovih atoma koji djeluju kao bifurkirani akceptori vodikovih veza $C_{metil}-H\cdots O_{karbonil}$ i $C_{ph}-H\cdots O_{karbonil}$. Prikaz povezivanja molekula donepezila i opisane trodimenzionalne strukture nalazi se na slici 9, a u tablici 4 navedeni su geometrijski parametri prisutnih vodikovih veza.



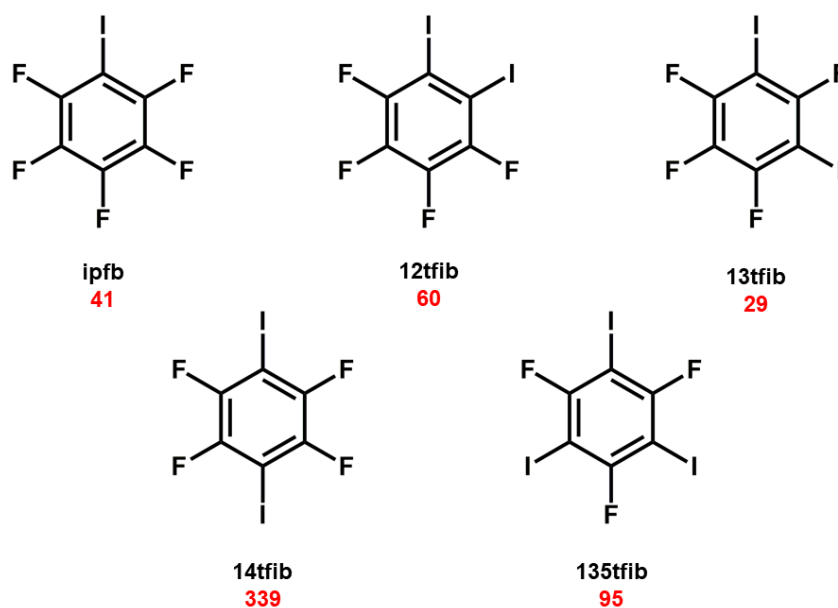
Slika 9. Opis kristalne strukture donepezila SUBTIS04: a) Prikaz dijela strukture *zig-zag* lanca nastalog povezivanjem molekula vodikovim vezama $C_{ph}-H\cdots O_{metkosi}$, b) Povezivanje molekula vodikovim vezama $C_{metil}-H\cdots O_{karbonil}$ i $C_{ph}-H\cdots O_{karbonil}$, c) Prikaz dijela trodimenzionalne strukture nastale povezivanjem susjednih lanaca pomoću vodikovih veza $C_{metil}-H\cdots O_{karbonil}$ i $C_{ph}-H\cdots O_{karbonil}$ (vodikove veze prikazane su plavom isprekidanom linijom; slika izrađena prema ref. 88)

Tablica 4. Geometrija intermolekulskih vodikovih veza u kristalu donepezila SUBTIS04; **D** = atom donor, **A** = atom akceptor (tablica izrađena prema ref. 88)

D–H···A	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\varphi(\text{D–H}\cdots\text{A}) / ^\circ$
C _{ph} –H···O _{metkosi}	3,514	155,25
C _{metil} –H···O _{karbonil}	3,509	160,28
C _{ph} –H···O _{karbonil}	3,286	147,05

2.5.2. Pretraga prema motivu odabranih jod-supstituiranih donora halogenske veze

U sklopu ovog diplomskog rada korišteni su sljedeći jod-supstituirani donori halogenske veze: jodpentafluorbenzen (**ipfb**), dijod-1,2-tetrafluorbenzen (**12tfib**), dijod-1,3-tetrafluorbenzen (**13tfib**), dijod-1,4-tetrafluorbenzen (**14tfib**) i trijod-1,3,5-trifluorbenzen (**135tfib**). Njihove molekulske strukture prikazane su na slici 10. U sljedećim slučajevima, baza podataka CSD pretražena je samo za organske molekule.

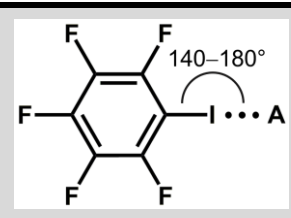
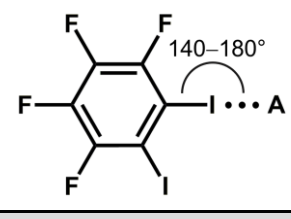
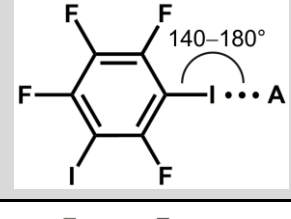
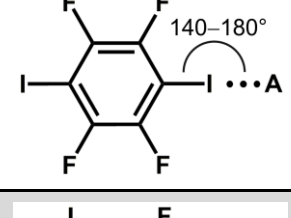
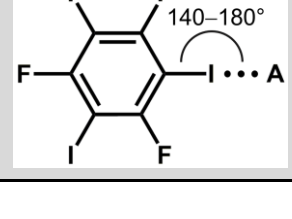


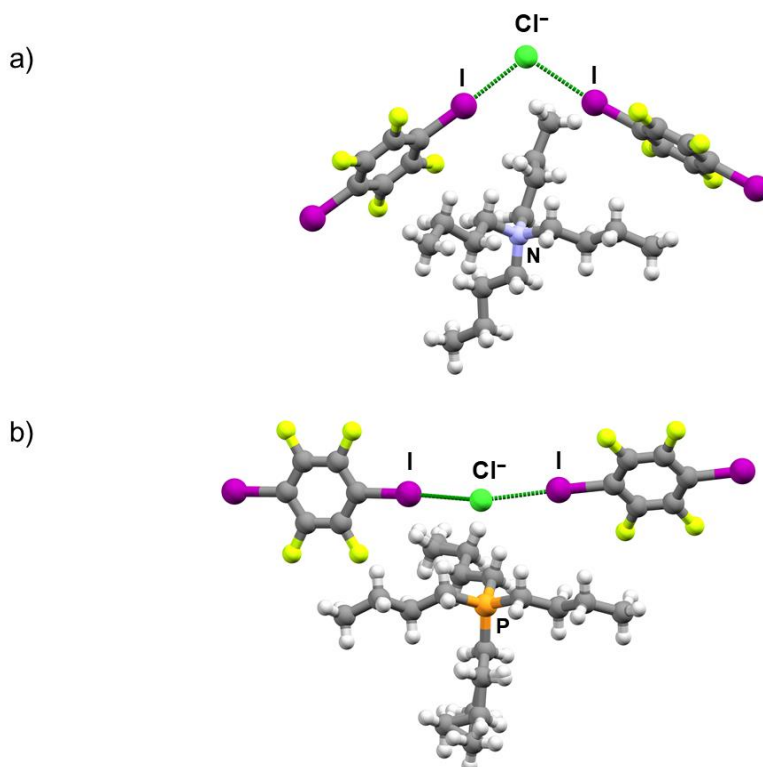
Slika 10. Molekulske strukture jod-supstituiranih donora halogenske veze (crvenom bojom označen je broj strukturnih podataka dobiven pretragom baze podataka CSD prema motivu molekule)

Pretraživanjem baze, najveći broj strukturnih podataka dobiven je za motiv molekule **14tfib**, a najmanji za motiv molekule **13tfib**. Između se nalaze rezultati za motiv molekule **135tfib**, nakon čega slijede rezultati pretrage za motiv molekule **12tfib** i **ipfb** (slika 10). Nadalje, u tablici 5 prikazani su brojevi pronađenih skupova podataka za motive halogenske veze između molekula jod-supstituiranih donora halogenske veze i potencijalnih atoma akceptora donepezila i njegove kloridne soli, te njihova učestalost. Utvrđeno je kako su

najzastupljeniji motivi halogenske veze s dušikovim atomima. Zatim slijede motivi s kisikovim atomima i na kraju s kloridnim ionima. Učestalost motiva halogenske veze pritom je definirana kao omjer broja pronađenih skupova podataka za određeni motiv kako je prikazano u tablici (s naznačenim geometrijskim parametrima međumolekulskih interakcija) i broja svih struktura koje sadrže motiv molekule donora halogenske veze. Zanimljivo, utvrđeno je kako se najveći broj struktura koje sadrže halogensku vezu $I \cdots Cl^-$ odnosi na rezultate pretrage s motivom linearnog ditopičnog donora halogenske veze **14tfib** (primjeri na slici 11).

Tablica 5. Rezultati pretrage baze podataka CSD (verzija 5.40, studeni 2018) za supramolekulske motive halogenske veze s različitim akceptorskim skupinama. Tijekom pretrage udaljenost $I \cdots A$ definirana je kao manja ili jednaka zbroju van der Waalsovih radijusa atoma I i A (tri točkice predstavljaju intermolekulski kontakt; **A** = atom akceptor)

Motiv	broj podataka gdje je A = O i učestalost	broj podataka gdje je A = N i učestalost	broj podataka gdje je A = Cl⁻ i učestalost
	1 (2,4 %)	26 (63,4 %)	0 (0 %)
	16 (26,7 %)	33 (55,0 %)	4 (6,7 %)
	6 (20,7 %)	23 (79,3 %)	1 (3,4 %)
	71 (20,9 %)	193 (56,9 %)	7 (2,1 %)
	10 (10,5 %)	50 (52,6 %)	4 (4,2 %)

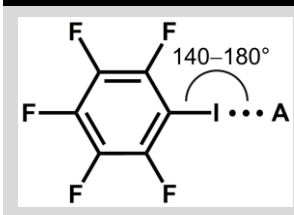
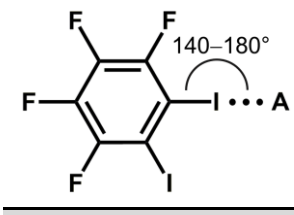
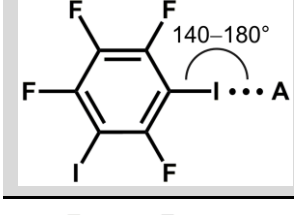
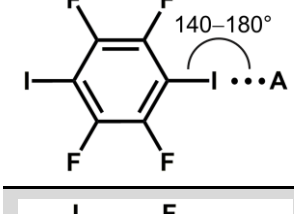
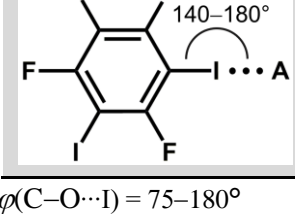


Slika 11. Prikaz povezivanja molekula **14tfib** i formulske jedinice kvaterne amonijeve ili fosfonijeve kloridne soli halogenskom vezom $I\cdots Cl^-$: a) OHOVUD i b) PESRUC (halogenske veze prikazane su zelenom isprekidanom linijom; slika izrađena prema podacima iz ref. 89 i 90)

Sužavanjem motiva pretrage na motiv halogenske veze između molekula donora i točno određenih funkcijskih skupina koje sadrži molekula donepezila i njegova kloridna sol, rezultirajući broj podataka znatno se smanjio (tablica 6). Suprotno rezultatima prethodne pretrage, najmanji broj podataka (1) pronađen je za motiv halogenske veze s piperidinskim dušikovim atomom i to jedino s molekulom **14tfib** (slika 12). Zatim slijede skupovi podataka za motiv metoksilne skupine, a najveći broj strukturnih podataka pronađen je za motiv halogenske veze s karbonilnim kisikovim atomom, i to za sve molekule perfluoriranih donora halogenske veze. Samo u tri slučaja pronađeno je da kisikov atom djeluje kao bifurkirani akceptor halogenske veze: VETXOK, FEQVON (strukture s molekulom **14tfib**) i XIJYEX (strukture s molekulom **135tfib**) (slika 12). Zanimljivo, u rezultatima pretrage za motiv halogenske veze između molekula donora i metoksilne skupine utvrđeno je da ne postoji ni jedna struktura u kojoj atom joda djeluje kao bifurkirani donor s metoksilnim skupinama u *ortho*- položaju. U svim slučajevima u kojima se ostvaruje halogenska veza $I\cdots(O)_2$, akceptorska molekula sadrži metoksilnu i alkoholnu skupinu u *ortho*- položaju. Nadalje, jasno se ističe broj struktura koji sadrži motiv halogenske veze između molekule **14tfib** i navedenih akceptorskih skupina, a posebice karbonilnog kisikovog atoma koji je za red veličine veći od

ostalnih rezultata. Najmanji broj struktura utvrđen je za motiv halogenske veze između monotopičnog donora **ipfb** te tritopičnog donora **135tfib**, i akceptorskih skupina. U većini slučajeva, molekule politopičnih donora ostvaruju maksimalan broj halogenskih veza s navedenim akceptorskim skupinama, no postoje i primjeri gdje to nije slučaj (tablica 7). U slučajevima u kojima donori ostvaruju maksimalan broj halogenskih veza, najčešće vrste atoma akceptora s kojima ostvaruju veze su kombinacije s kisicima i dušik-kisik kombinacije.

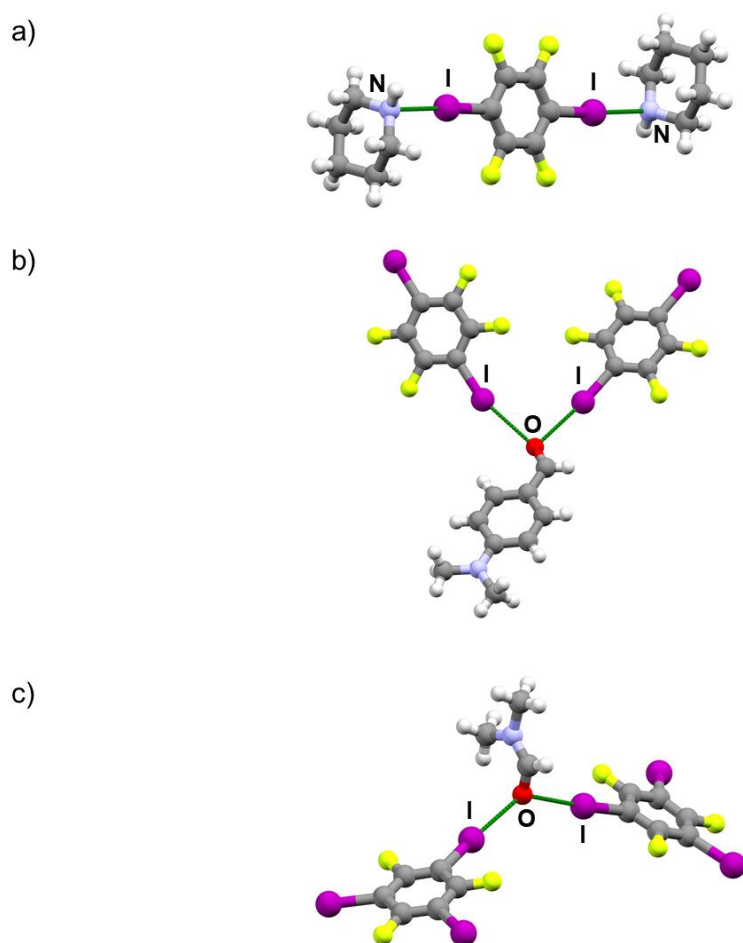
Tablica 6. Rezultati pretrage baze podataka CSD (verzija 5.40, studeni 2018) za supramolekulske motive halogenske veze s različitim akceptorskim skupinama koje sadrži molekula donepezila. Tijekom pretrage udaljenost $I \cdots A$ definirana je kao manja ili jednaka zbroju van der Waalsovih radijusa atoma I i A (tri točkice predstavljaju intermolekulski kontakt; **A** = akceptorska skupina)

Motiv	broj podataka gdje je A = O_{karbonil} fragment	broj podataka gdje je A = O_{metoksi} fragment*	broj podataka gdje je A = N_{piperidi} fragment
	1	0	0
	7	3	0
	2	2	0
	24	8	1
	1	1	0

* $\varphi(C-O \cdots I) = 75-180^\circ$

Tablica 7. Rezultati pretrage baze podataka CSD (verzija 5.40, studeni 2018) za strukture u kojima barem jedna molekula donora halogenske veze ne ostvaruje maksimalni broj halogenskih veza s različitim akceptorskim skupinama koje sadrži molekula donepezila

Donor	Broj struktura	Ref kod
12tfib	5	CEQKOB, CEQLIV, HISZEQ, UCASOJ, WOHMIR
13tfib	1	WOHLUC
14tfib	1	XIJYEX
135tfib	1	VETXOK

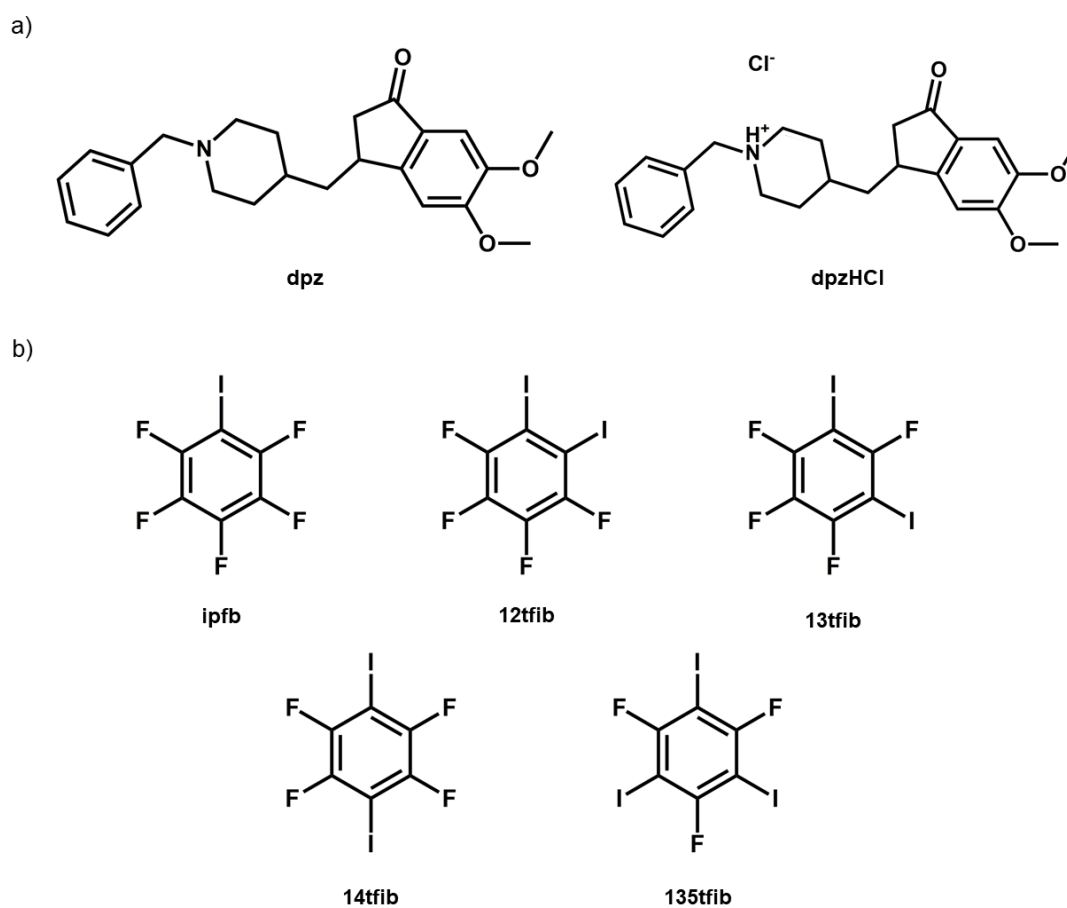


Slika 12. Prikaz povezivanja molekula odabranih perfluoriranih donora i molekula s akceptorskim skupinama halogenskim vezama $I \cdots N_{\text{pip}}$ u strukturi a) AHEVOZ te $(I)_2 \cdots O_{\text{karbonil}}$ u slučajevima b) XIJYEX i c) VETXOK (halogenske veze prikazane su zelenom isprekidanom linijom; slika izrađena prema podacima iz ref. 91–93)

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opis polaznog materijala

Svi polazni spojevi i otapala za sintezu korišteni su bez prethodnog pročišćavanja. Popis korištenih reagensa, otapala i njihovih proizvođača naveden je u dodatku (tablica D1), a molekulske strukture reaktanata prikazane su na slici 13. Nadalje, popis korištenih kratica i akronima nalazi se u poglavlju 6.



Slika 13. Molekulske strukture: a) akceptora i b) donora halogenske veze (objašnjenje kratica nalazi se u poglavlju 6)

3.2. Postupak pripreve spojeva

Kokristalizacijski pokusi donepezila i njegove kloridne soli s perfluoriranih donorima halogenske veze prvotno su provedeni mehanokemijskom putem. U slučaju nastajanja novih mehanokemijskih produkata naknadno su provedeni kristalizacijski pokusi iz otopine s ciljem sinteze jediničnih kristala povoljnih za eksperimente difrakcije rentgenskog zračenja.

3.2.1. Priprava donepezila

Kao polazni materijal za pripravu kristala neutralne molekulske jedinice **dpz** korištena je njegova kloridna sol. U Erlenmeyerovoj tikvici od 50 mL otopljeno je 1,0 g **dpzHCl** u 20 mL etanola (96%). Nastala bijela suspenzija zagrijavana je do nastanka bistre otopine, a zatim je u otopinu dodano 10 mL amonijaka (konc.). Dobivena gumasta smjesa isprala se destiliranom vodom te je naknadno otopljena u 10 mL etanola (96%). Takva otopina ostavljena je na sobnoj temperaturi preko noći u tikvici obloženom parafilmom. Zaostali bijeli igličasti kristali profilirani su pod sniženim tlakom te ostavljeni na sobnoj temperaturi da se suše.

3.2.2. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemijska sinteza provedena je mljevenjem **dpz** ili **dpzHCl** s odabranim donorima halogenske veze (**12tfib**, **13tfib**, **14tfib**, **ipfb** i **135tfib**) u različitim stehiometrijskim omjerima uz dodatak male količine tekućine. U tablici 8 dan je pregled eksperimentalnih podataka svih provedenih mehanokemijskih pokusa. Mehanokemijski pokusi provedeni su u kugličnom mlinu Retsch MM 200 pri frekvenciji 25 Hz, uz vrijeme mljevenja 20–60 min i u normalnim laboratorijskim uvjetima (~25 °C, 40–60 % relativne vlažnosti). Korištene su čelične posudice zapremnine 10 mL te dvije čelične kuglice promjera 7 mm.

Tablica 8. Uvjeti mljevenja donepezila i njegove kloridne soli (x) s odabranim donorima halogenske veze (y)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	Tekućina	$V / \mu\text{L}$	t / min
(dpz) : (12tfib)	1 : 1	29,1	30,9 mg	ACN	15,0	25
	1 : 2	19,2	40,8 mg	ACN	15,0	25

Tablica 8. (Nastavak)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	Tekućina	$V / \mu\text{L}$	t / min
(dpz) : (13tfib)	1 : 1	29,1	11,6 μL	ACN	15,0	20
	1 : 2	19,2	15,3 μL	ACN	15,0	20
(dpz) : (14tfib)	1 : 1	38,9	41,1 mg	ACN	25,0	20
	1 : 2	29,1	30,9 mg	ace	20,0	60
	3 : 2	31,3	37,1 mg	ACN	25,0	20
(dpz) : (135tfib)	1 : 1	25,6	34,4 mg	ACN	15,0	20
	2 : 1	35,9	24,1 mg	ACN	15,0	20
(dpz) : (ipfb)	1 : 1	45,1	15,9 μL	ACN	15,0	20
	1 : 2	31,4	22,1 μL	ACN	25,0	20
	1 : 3	18,1	19,0 μL	—	—	20
(dpzHCl) : (12tfib)	1 : 1	30,5	29,5 mg	ACN	15,0	20
	1 : 2	20,5	39,5 mg	ACN	15,0	25
	1 : 3	15,4	44,6 mg	ACN	15,0	20
(dpzHCl) : (13tfib)	1 : 1	30,5	11,1 μL	ACN	15,0	20
	1 : 2	20,5	14,8 μL	ACN	15,0	20
(dpzHCl) : (14tfib)	1 : 1	40,7	39,3 mg	ACN	25,0	20
	1 : 1	40,7	39,3 mg	ace	25,0	60
	1 : 2	20,5	39,5 mg	ACN	15,0	25
	2 : 1	53,9	26,1 mg	ACN	25,0	20
	2 : 5	17,6	42,4 mg	ACN	15,0	20
(dpzHCl) : (135tfib)	1 : 1	27,0	33,0 mg	ACN	15,0	20
	2 : 1	37,2	22,8 mg	ACN	15,0	20
(dpzHCl) : (ipfb)	1 : 1	46,9	15,1 μL	ace	20,0	20
	1 : 2	22,2	17,2 μL	ace	15,0	20
	1 : 3	19,2	18,6 μL	—	—	20

3.2.3. *Sinteza kristalizacijom iz otopine*

Sinteza kristalizacijom iz otopine provedena je na dva načina: metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi te metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi uz dodatak male količine kristala dobivenih mljevenjem – klice.

Gotovo svi kristalizacijski pokusi izvršeni metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi provedeni su prema istom općem postupku. U epruvete za kristalizaciju s okruglim dnom zapremnine 10 mL dodana je ukupna količina reakcijske smjese od 30 mg. Određene količine **dpz** (ili **dpzHCl**) i perfluoriranih donora halogenske veze prethodno su zasebno otopljene u odabranim otapalima ili smjesi otapala, a zatim su dodane u epruvetu za kristalizaciju. U slučaju potrebe, smjesa u epruvetama dodatno je promiješana u vrtložnoj miješalici, zagrijavana i/ili je uronjena u ultrazvučnu kupelj. Na kraju je bistra otopina u epruveti za kristalizaciju, pokrivena parafilmom s probušenim rupicama, ostavljena na sobnoj temperaturi do kristalizacije produkta. Dodatno, u svrhu pripreve kokristala **dpz** i **dpzHCl** s **14tfib** provedeni su pokusi kristalizacije tako da je ~20 mg produkta dobivenog mehanokemijskom sintezom dodano u epruvetu za kristalizaciju te naknadno otopljeno u određenom volumenu otapala (1–2 mL).

Kristalizacijski pokusi izvršeni putem metode isparavanja otapala na sobnoj temperaturi uz dodatak klice provedeni su prema sljedećem postupku. U epruvete za kristalizaciju s okruglim dnom zapremnine 10 mL dodana je ukupna količina od 30 mg reakcijske smjese reaktanata prema postupku opisanom u prethodnom odlomku. U trenutku kada su se otopine reaktanata pomiješale počelo se mjeriti vrijeme. U različite epruvete za kristalizaciju koje su sadržavale reakcijsku otopinu, u različitim vremenskim razmacima (podaci u tablici D3, u dodatku) dodane su odgovarajuće klice. Kao klice poslužili su okarakterizirani polikristalni uzorci priređeni mehanokemijskom sintezom. Zatim su otopine s klicom u epruvetama za kristalizaciju, pokrivena parafilmom s probušenim rupicama, ostavljene na sobnoj temperaturi do kristalizacije produkta.

Budući da su **13tfib** i **ipfb** tekućine pri sobnoj temperaturi, sinteza kokristala iz otopine provedena je na način da se određeni volumen tekućeg reaktanta dodao u epruvetu za kristalizaciju bez prethodnog otapanja u odgovarajućem otapalu ili smjesi otapala. Popis eksperimenata koji su rezultirali jediničnim kristalima nalazi se u produžetku, a popis svih izvršenih eksperimenata priložen je u dodatku (tablice D2 i D3).

◆ (dpz)(13tfib)

9,6 mg **dpz** otopljeno je u 1,0 mL acetonitrila, a zatim je dodano 7,7 μ L **13tfib**. Nakon 2 minute u otopinu je dodana odgovarajuća klica te je rezultirajuća otopina ostavljena na sobnoj temperaturi.

◆ (dpz)(14tfib)₂

20,0 mg produkta dobivenog mehanokemijskom sintezom **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2 otopljeno je u 2,0 mL acetona te je rezultirajuća otopina ostavljena na sobnoj temperaturi.

◆ (dpz)(135tfib)

18,0 mg **dpz** otopljeno je u 0,5 mL acetonitrila. 12,0 mg **135tfib** također je otopljeno u 0,5 mL acetonitrila, a zatim su navedene otopine pomiješane. Nakon 6 minuta u otopinu je dodana odgovarajuća klica te je rezultirajuća otopina ostavljena na sobnoj temperaturi.

◆ (dpzHCl)₂(14tfib)₅(ACN)₂

10,2 mg **dpzHCl** otopljeno je u 0,5 mL acetonitrila i 0,5 mL etanola uz zagrijavanje i dodatno miješanje u vrtložnoj miješalici. 19,8 mg **14tfib** također je otopljeno u 0,5 mL acetonitrila (ACN) i 0,5 mL etanola. Navedene otopine su pomiješane te je rezultirajuća otopina ostavljena na sobnoj temperaturi.

3.3. Instrumentne metode

Polazni materijali i dobiveni mehanokemijski produkti okarakterizirani su difrakcijom rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku. Molekulske i kristalne strukture uzoraka za koje su pripremljeni jedinični kristali određene su obradom strukturnih podataka dobivenih metodom difrakcije rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu. Zatim su međusobno uspoređeni difraktogrami reaktanata, produkata mehanokemijske sinteze te difraktogrami izračunati iz podataka o kristalnoj i molekulskoj strukturi, kako bi se utvrdilo dolazi li do nastajanja nove faze.⁹³ Ako je usporedbom difraktograma potvrđeno nastajanje nove faze, dobiveni materijal dodatno je okarakteriziran metodama razlikovne pretražne kalorimetrije (DSC), *hot-stage* mikroskopije (HS) i pretražne elektronske mikroskopije (SEM). Uzorci donepezila i njegove kloridne soli također su okarakterizirani navedenim metodama u svrhu procjene kvalitete materijala te zbog usporedbe s konačnim produktima.

3.3.1. Difrakcija rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku

Difraktogrami svih praškastih uzoraka snimljeni su na rentgenskom difraktometru PHILIPS PW 1840. Za upravljanje difraktometrom i prikupljanje podataka korišten je programski paket Philips X'Pert Data Collector© 1.3e.⁹⁴

Kruti produkti mehanokemijske sinteze nanoseni su na stakleni nosač i poravnati predmetnim stakalcem kako bi se dobila što ravnija površina. Kao izvor zračenja korištena je rentgenska cijev s bakrenom anodom i valnim duljinama izlaznog snopa rentgenskog zračenja $\lambda(K_{\alpha 1}) = 1,54056 \text{ \AA}$ i $\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$. Omjer intenziteta $K_{\alpha 1}/K_{\alpha 2}$ iznosio je 0,5. Radni napon cijevi iznosio je 40 kV, a struja je bila jakosti 40 mA. Difrakcijski maksimumi bilježeni su u području 2θ od 5° do 45° . Korak pomicanja brojača iznosio je $0,02^\circ$ uz vrijeme zadržavanja i zapisivanja intenziteta na pojedinom koraku u trajanju 0,15 s. Po završetku snimanja iz difraktograma je uklonjena $K_{\alpha 2}$ komponenta izlaznog snopa zračenja te su pretraženi položaji difrakcijskih maksimuma, odnosno pripisane su im vrijednosti položajnih kutova i pripadajući intenziteti. Za kraj, postupci obrade i usporedbe dobivenih difraktograma provedeni su uporabom programa Philips X'Pert HighScore Plus.⁹⁵

3.3.2. Difrakcija rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu

Molekulske i kristalne strukture produkata određene su iz podataka prikupljenih u eksperimentima difrakcije rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu pri sobnoj temperaturi. Svi uspješno pripremljeni jedinični kristali snimljeni su pomoću četverokružnog rentgenskog difraktometra Xcalibur 3 Kappa CCD, tvrtke Oxford Diffraction.^{96,97}

Odabrao se prikladan jedinični kristal (veličine 0,5–1,0 mm) koji se pričvrstio na staklenu nit nosača za uzorke bezbojnim lakom. Zatim se nosač zajedno s uzorkom instalirao na goniometarsku glavu difraktometra tako da je uzorak bio centriran s obzirom na upadni snop zračenja. Kao izvor zračenja korištena je rentgenska cijev s molibdenskom anodom, valne duljine izlaznog snopa rentgenskog zračenja $\lambda(K_{\alpha 1}) = 0,71073 \text{ nm}$ filtrirane pomoću grafitnog monokromatora, radnog napona od 50 kV i jakosti struje 40 mA. Difraktirano zračenje detektirano je Sapphire3 CCD detektorom. Programski paket CrysAlis CCD 171.34⁹⁸ poslužio je za upravljanje radom uređaja, a pomoću programskog paketa CrysAlis RED 171.34⁹⁹ određivani su preliminarni parametri jedinične ćelije na temelju 15 difrakcijskih slika. Također, pomoću istog programskog paketa optimiziran je postupak prikupljanja podataka s obzirom na izračunate parametre jedinične ćelije te su tako prikupljeni podaci automatski obrađeni.

Kristalne strukture rješavane su direktnim metodama uporabom kristalografskog programa SHELXS i SHELXT, a njihovi osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa SHELXL2018.^{98,99} Dobiveni podatci obrađeni su programskim paketima WinGX 1.80.05¹⁰⁰ i CrystalExplorer17,¹⁰¹ a za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni je program Mercury v3.10.1.¹⁰² Iz dobivenih kristalnih struktura generirani su izračunati difraktogrami korišteni za usporedbu s eksperimentalnim difraktogramima polikristalnih uzoraka u svrhu potvrde uspješnosti mehanokemijske sinteze.

3.3.3. Metode termičke analize

Ispitivanja termičke stabilnosti provedena su na polikristalnim uzorcima produkata, prethodno okarakteriziranim difrakcijom rentgenskih zraka. Termički eksperimenti provedeni su uporabom razlikovnog pretražnog kalorimetra Mettler-Toledo DSC823e,¹⁰³ uređaja za termogravimetrijsku analizu Mettler Toledo TGA/SDTA 851e te uporabom sustava termalne ili *hot-stage* mikroskopije Mettler Toledo HS82 s HS1 sustavom za kontrolu temperature.¹⁰⁴

Svi eksperimenti na DSC uređaju provedeni su na identičan način. Polikristalni uzorak mase 4–12 mg, prethodno dobiven mehanokemijskom sintezom, unio se u aluminijsku posudicu volumena 40 μL . Zatim je posudica hermetički zatvorena poklopcem u kojem su neposredno prije početka eksperimenta probušene tri rupice na poklopcu. Sva su istraživanja provedena u temperaturnom rasponu od 25 do 500 °C, brzinom zagrijavanja uzorka od 10 °C min^{-1} te u atmosferi dušika uz protok 200 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je program STARe Software v15.00.¹⁰³

Uzorci kojima je uspješno priređen jedinični kristal, uz DSC eksperimente, podvrgnuti su i termičkom eksperimentu uz vizualno praćenje kamerom pomoću sustava HS mikroskopije. Kristalni materijal dobiven u epruvetama za kristalizaciju nanio se na predmetno stakalce, poklopio pokrovnim stakalcem te unio unutar sustava kojem se kontrolira temperatura. Taj se sustav s uzorkom postavio na stolić svjetlosnog mikroskopa. Svi eksperimenti provedeni su u temperaturnom rasponu od 30 do 300 °C, brzinom zagrijavanja uzorka od 10 °C min^{-1} . Za prikupljanje i obradu podataka korišten je program TCapture.¹⁰⁴

Dodatno, TG analiza provedena je na uzorku kristala iz otopine koja je sadržavala **dpzHCl** i **14tifb**, te za koje je potvrđeno difrakcijom rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku da su identični mehanokemijskom produktu. Uzorak mase 8,830 mg zagrijavan je u

alumijskoj posudici zapremnine 40 μL . Eksperiment se provodio u temperaturnom rasponu od 25 do 100 $^{\circ}\text{C}$ uz izotermalni korak na temperaturi od 100 $^{\circ}\text{C}$ u trajanju od 15 min te u atmosferi dušika uz protok 200 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$. Brzina zagrijavanja uzorka iznosila je 10 $^{\circ}\text{C} \text{min}^{-1}$. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je program STARe Default DB v.14.00.¹⁰⁵

3.3.4. Pretražna elektronska mikroskopija

Svi pripravljeni jedinični kristali, uzorci donepezila i njegove kloridne soli analizirani su pomoću pretražnog elektronskog mikroskopa Jeol JSM-5800.¹⁰⁶ Odabrani uzorci bili su podvrgnuti postupku napanjanja zlatom pri visokom vakuumu. U tu svrhu koristio se automatski uređaj za napanjanje zlatom JEC S150.¹⁰⁷ Postupak napanjanja uzoraka proveo se u uvjetima za stvaranje plazme; pod tlakom od 10^{-1} Torr, u atmosferi argona i uz jakost struje od 0,4 mA, u vremenu od 15 minuta tako da se postigne sloj zlata debljine ~ 2 nm. Nakon uspješne pripreme uzoraka, uzorci su se prenijeli u komoru elektronskog mikroskopa na posebnom nosaču koji se pričvrstio na za to predviđeno mjesto unutar instrumenta.

Prije postupka razvijanja slika, kroz cijelu izvedbu mikroskopa postigao se uvjet vrlo visokog vakuuma. Radna udaljenost između elektronskog topa i uzorka iznosila je 20 mm, a radni napon zagrijavanja volframske niti elektronskog topa iznosio je 10 kV. Uz to, instrumentacija je cijelo vrijeme hlađena pomoću hladne vode zbog generiranja velike topline prilikom rada. Elektronske slike generirane su pomoću kontrolnog računala nakon postizanja svih uvjeta za uspješno snimanje uzorka, a za obradu podataka i uređivanje slika koristio se programski paket Aztec.¹⁰⁸

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati mehanokemijske sinteze i sinteze iz otopine

U ovom radu ispitivana je mogućnost pripreve kokristala donepezila i njegove kloridne soli s odabranim perfluoriranim donorima halogenske veze (**12tfib**, **13tfib**, **14tfib**, **135tfib** i **ipfb**). U tu svrhu prvotno su provedeni mehanokemijski pokusi uz dodatak male količine tekućine, a zatim i kristalizacijski pokusi iz otopine na način opisan u poglavlju 3. Stehiometrijski omjeri u pokusima mehanokemijske sinteze odabrani su ovisno o topičnosti donora halogenske veze jer se navedeni donori razlikuju po geometriji, vrsti i broju atoma halogena.

Tablica 9. Rezultati sinteze kokristala donepezila i njegove kloridne soli s odabranim donorima halogenske veze. Znakom "✓" označeni su pokusi u kojima je u mehanokemijskim eksperimentima došlo do nastajanja nove faze, znakom "*" pokusi u kojima je određena kristalna i molekulska struktura metodom difrakcije rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu, a znakom "X" pokusi u kojima nije došlo do nastajanja novog kristalnog produkta

		AKCEPTORI	
		dpz	dpzHCl
DONORI	12tfib	X	X
	13tfib	✓*	✓
	14tfib	✓*	✓*
	135tfib	✓*	✓
	ipfb	✓	✓

Najčešća upotreba tehnike difrakcije rentgenskog zračenja u polikristalnim uzorcima jest njihova identifikacija i karakterizacija zbog jedinstvenosti difrakcijskog obrasca svakog polikristalnog uzorka.⁶¹ Naime, položaji i relativni intenziteti difrakcijskih maksimuma u difraktogramu određeni su kristalnom strukturom. Upravo iz tog razloga ishod mehanokemijske sinteze pratio se usporedbom difraktograma polikristalnih uzoraka reaktanata i produkata. Dodatno, produkti su utvrđeni usporedbom difraktograma polikristalnih uzoraka dobivenih mehanokemijskom sintezom i izračunatih difraktograma na temelju strukturnih podataka dobivenih metodom difrakcije rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu. Za kokristale neutralne molekule donepezila utvrđene su molekulske formule (**dpz**)(**13tfib**), (**dpz**)(**14tfib**)₂ i

(dpz)(135tfib), dok je za produkt kokristalizacije kloridne soli i 14tfib utvrđeno da je acetonitrilni solvat, molekulske formule $(dpzHCl)_2(13tfib)_5(ACN)_2$. Broj molekula acetonitrila po formulskoj jedinki spoja određen je analizom volumena šupljine i slobodne elektronske gustoće po jediničnoj ćeliji. Svi pojedinačni difraktogrami polaznih polikristalnih uzoraka te usporedbe difraktograma reaktanata i krutih produkata nalaze se u dodatku (slika D1–15). U tablici 9 dan je sažeti prikaz rezultata svih pokusa sinteze kokristala, a detaljniji opis mehanokemijske sinteze i njeni rezultati dani su u tablici 10.

Tablica 10. Pregled rezultata mehanokemijskih pokusa sinteze kokristala donepezila i njegove kloridne soli (x) s odabranim donorima halogenske veze (y)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	Tekućina	Ishod
(dpz) : (12tfib)	1 : 1	ACN	smola
	1 : 2	ACN	smola
(dpz) : (13tfib)	1 : 1	ACN	kokristal (dpz)(13tfib)
	1 : 2	ACN	kokristal (dpz)(13tfib)
(dpz) : (14tfib)	1 : 1	ACN	kokristal (dpz)(14tfib) ₂ + dpz
	1 : 2	ace	kokristal (dpz)(14tfib) ₂
	3 : 2	ACN	kokristal (dpz)(14tfib) ₂ + dpz
(dpz) : (135tfib)	1 : 1	ACN	novi kristalni produkt
	2 : 1	ACN	novi kristalni produkt + smjesa reaktanata
(dpz) : (ipfb)	1 : 1	ACN	amorfnu produkt
	1 : 2	ACN	novi kristalni produkt
	1 : 3	—	smola
(dpzHCl) : (12tfib)	1 : 1	ACN	amorfnu produkt
	1 : 2	ACN	amorfnu produkt
	1 : 3	ACN	smola
(dpzHCl) : (13tfib)	1 : 1	ACN	novi kristalni produkt + dpzHCl
	1 : 2	ACN	novi kristalni produkt + dpzHCl
(dpzHCl) : (14tfib)	1 : 1	ACN	produkt $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$ + smjesa reaktanata
	1 : 1	ace	novi kristalni produkt + smjesa reaktanata
	1 : 2	ACN	produkt $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$ + smjesa reaktanata
	2 : 1	ACN	produkt $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$ + smjesa reaktanata
	2 : 5	ACN	produkt $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$

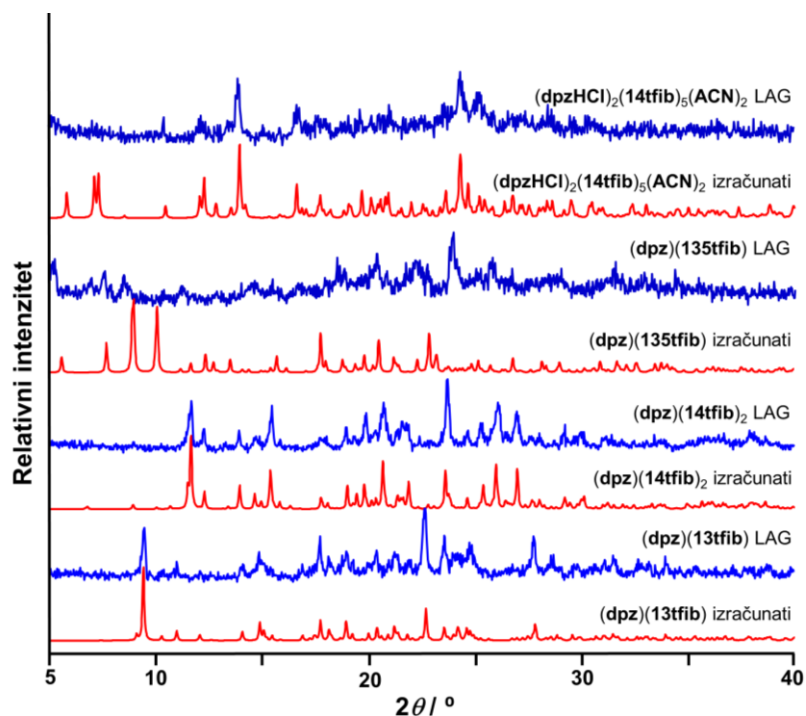
Tablica 10. (Nastavak)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	Tekućina	Ishod
(dpzHCl) : (135tfib)	1 : 1	ACN	novi kristalni produkt + smjesa reaktanata
	2 : 1	ACN	novi kristalni produkt + smjesa reaktanata
(dpzHCl) : (ipfb)	1 : 1	ace	amorfni produkt + dpzHCl
	1 : 2	ace	novi kristalni produkt + dpzHCl
	1 : 3	—	smola

Usporedbom difraktograma priređenog uzorka **dpz** te difraktograma **dpz** izračunatih prema podacima o molekulskoj i kristalnoj strukturi dostupnim u CSD bazi podataka, utvrđeno je da priređeni uzorak **dpz** odgovara jednom od polimorfa (refkod SUBTIS04, opisan u poglavlju 2). Prikaz usporedbe difraktograma nalazi se u dodatku (slika D6). Svi mehanokemijski pokusi kokristalizacije izvedeni su prema gotovo istom općem postupku sinteze (mljevenje reaktanata i male količine tekućine). Navedeni postupak pokazao se vrlo učinkovitim za ispitivanje mogućnosti pripreve kokristala te za određivanje stehiometrijskog omjera reaktanata koji rezultiraju željenim produktom. Prema usporedbi difraktograma kokristalnih produkata mehanokemijske sinteze s izračunatim difraktogramima na temelju određenih kristalnih struktura kokristala uočljivo je većinom izvrsno slaganje (slika 14), osim u slučaju kokristalizacije **dpz** i **135tfib** gdje je mehanokemijskom sintezom nastao kristalni produkt drugačiji od produkta dobivenog kristalizacijom iz otopine. Sve reakcije koje su rezultirale nastankom nove faze prilikom procesa mljevenja, provedene su i kristalizacijom iz otopine.

Tijekom brojnih pokušaja dobivanja jediničnih kristala metodom kristalizacije iz otopine isprobana su različita otapala ili smjese otapala, te dvije kristalizacijske metode (dodatak, tablice D2 i D3). Krajnji rezultat tih pokusa su četiri nova kristalna produkta. Izazov odabira otapala pojavio se tijekom pokusa kristalizacije **dpzHCl** s **14tfib**. Korišteno je 12 različitih otapala i 14 smjesa otapala, a većina pokusa kristalizacije rezultirala je izdvajanjem **dpzHCl**. Glavnu poteškoću predstavljala je slaba topljivost **dpzHCl** u većini korištenih organskih otapala. Stoga se proces otapanja **dpzHCl** dodatno potaknuo miješanjem u vrtložnoj miješalici, zagrijavanjem te korištenjem ultrazvučne kupelji. Za razliku od **dpzHCl**, **14tfib** je vrlo dobro topljiv u većini korištenih otapala, kao i ostali perfluorirani donori halogenske veze te **dpz**. Upravo iz tog razloga, u pokusima kristalizacije u kojima su korištene količine otapala

≥ 1 mL uglavnom je dolazilo do nastajanja kristalnog praha. Kako bi se taj ishod promijenio, isprobani su pokusi kristalizacije metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi uz dodatak klice u prezasićenu otopinu reaktanata koji su rezultirali dobivanjem jediničnih kristala kokristala **(dpz)(13tfib)** i **(dpz)(135tfib)**. Detaljniji opis eksperimenata koji su rezultirali jediničnim kristalima nalazi se u poglavlju 3.



Slika 14. Usporedba difraktograma produkata mehanokemijske sinteze kokristala donepezila i njegove kloridne soli (prema tablici 10) s odabranim donorima, te difraktograma izračunatih iz podataka o kristalnoj i molekulskoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu

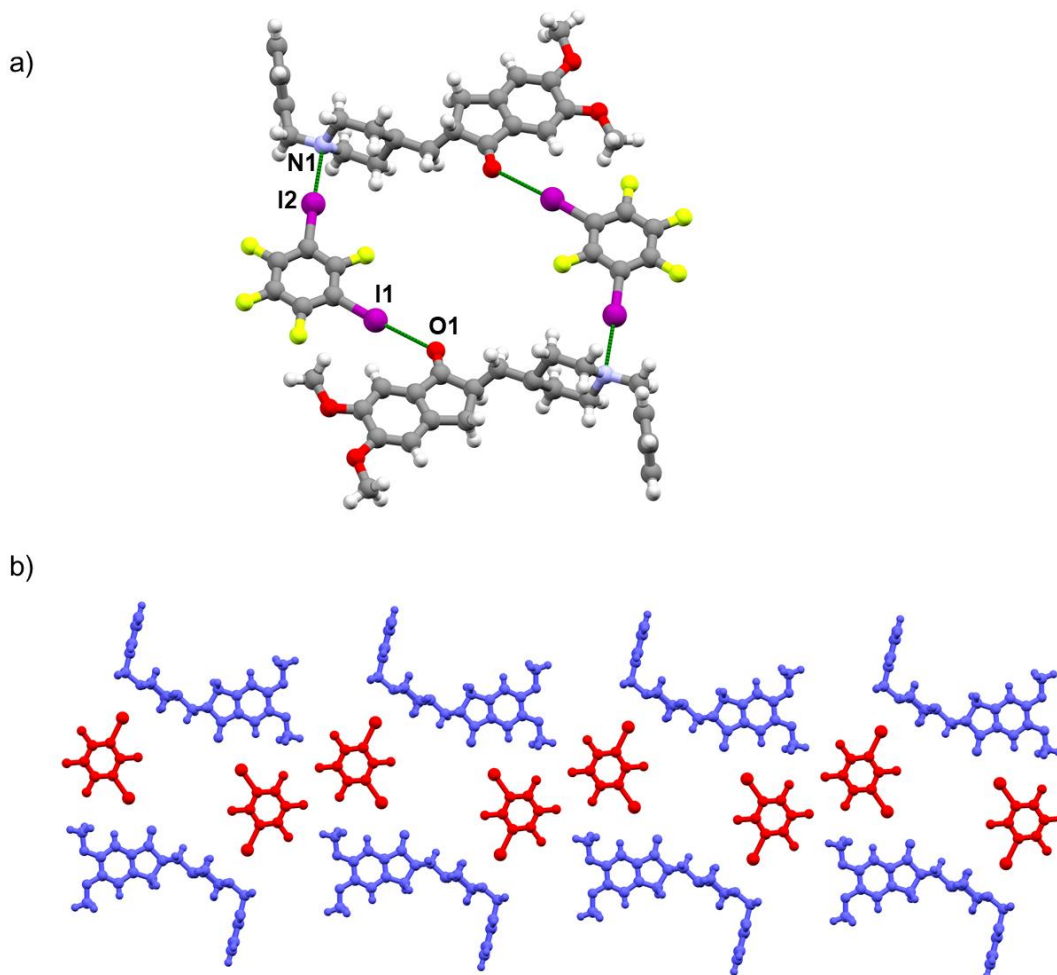
4.2. Rezultati difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima

Prilikom sinteze kokristala iz otopine uspješno su priređena četiri različita jedinična kristala odgovarajuće kvalitete. Kristalne i molekulske strukture kokristala određene su difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu pri sobnoj temperaturi. Tijekom rješavanja kristalnih struktura vodikovi atomi fiksirani su na svoje geometrijski izračunate položaje. Osnovni kristalografski podaci za priređene kokristale nalaze se u dodatku (tablice D4–D7), kao i ORTEP prikazi struktura (slike D16–D19). Nadalje, u svrhu potvrde stehiometrijskog omjera akceptora (**dpz** ili **dpzHCl**) i perfluoriranih donora halogenske veze uspoređeni su izračunati difraktogrami prema podacima dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnim kristalima te difraktogrami polikristalnih uzoraka pripremljenih mehanokemijskom

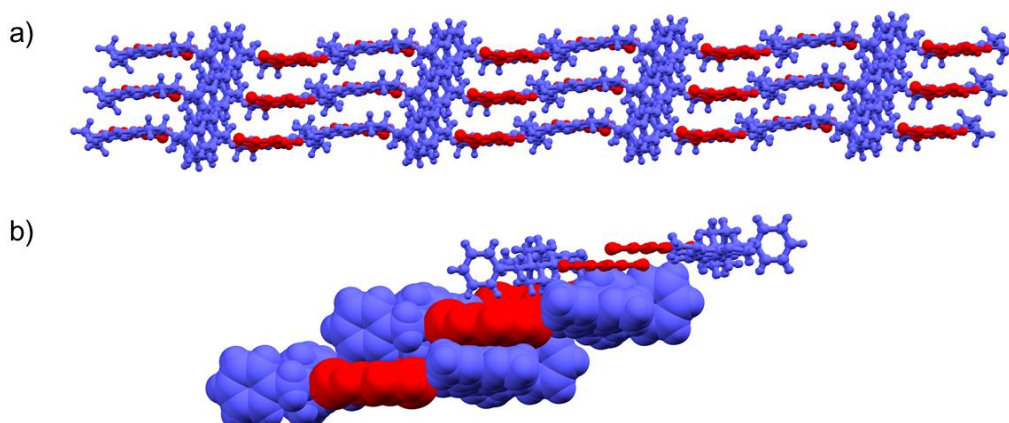
sinтезом. U sljedećim poglavljima kristalne strukture priređenih kokristala detaljnije su opisane.

4.2.1. Kokristal (**dpz**)(**13tfib**)

U kristalnoj strukturi kokristala (**dpz**)(**13tfib**) molekule se povezuju halogenskim vezama $I \cdots N_{\text{piperidil}}$ i $I \cdots O_{\text{karbonil}}$ u diskretni molekularni kompleks u kojem molekula **13tfib** djeluje kao bifurkirani donor halogenske veze. Nadalje, takvi supramolekularni kompleksi nastavljaju se povezivati u ravnini pomoću $C-H \cdots F$ kontakata tvoreći sloj (slika 15). Konačnu trodimenzionalnu strukturu tvore slojevi povezani $C-H \cdots F$ kontaktima kojoj dodatno doprinose $\pi-\pi$ interakcije između aromatskih molekula (slika 16).



Slika 15. a) Povezivanje molekula halogenskim vezama (zelena isprekidana linija) u kristalnoj strukturi kokristala (**dpz**)(**13tfib**), b) Prikaz dijela sloja nastalog povezivanjem supramolekularnih kompleksa pomoću $C-H \cdots F$ kontakata u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**) (plavom bojom su označene molekule **dpz**, a crvenom molekule donora)



Slika 16. a) i b) Prikaz dijelova slojevite trodimenzionalne strukture u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**) iz dvije različite perspektive. Molekule u susjednim slojevima povezane su C–H...F kontaktima (plavom bojom su označene molekule **dpz**, a crvenom molekule **13tfib**)

Vrijednosti duljina i kuteva prisutnih halogenskih veza, te relativnog skraćenja u odnosu na zbroj van der Waalsovih radijusa donorskog i akceptorskog atoma prikazane su u tablici 11. Halogenska veza najvećeg relativnog skraćenja u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**) očekivano se ostvaruje između atoma joda i atoma dušika, koji je bolji akceptor halogenske veze od atoma kisika. Vrijednost relativnog skraćenja za I...N_{piperidil} halogensku vezu je za 5,2 % veća nego li za halogensku vezu I...O_{karbonil}, te uz to, vrijednosti duljina i kuteva halogenske veze I...N_{piperidil} ukazuju na njenu izraženiju usmjerenost u usporedbi s halogenskom vezom I...O_{karbonil}.

Tablica 11. Geometrija intermolekulskih halogenskih veza u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**); A = atom akceptor

I...A	$d(\text{I}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\varphi(\text{C}-\text{I}\cdots\text{A}) / ^\circ$	$R.S.(\text{I}\cdots\text{A})$
I1...O1	2,990	173,51	14,6 %
I2...N1	2,830	177,71	19,8 %

4.2.2. Kokristal (**dpz**)(**14tfib**)₂

U kristalnoj strukturi kokristala (**dpz**)(**14tfib**)₂ molekule su povezane halogenskim i vodikovim vezama u složenu trodimenzionalnu strukturu. Molekule **dpz** međusobno su povezane C–H...(O_{metoksi})₂ vodikovim vezama čime stvaraju R₂⁴(12) dimere. Dimeri su nadalje povezani u sloj I...O_{karbonil} halogenskim vezama koje se ostvaruju između premošćujuće molekule **14tfib** i karbonilnih kisikovih atoma molekula **dpz**. Tako stvoreni slojevi povezani su u stepenastu trodimenzionalnu strukturu pomoću molekula **14tfib** koje premošćuju dva piperidilna dušikova atoma. Osim toga, karbonilni kisikov atom povezan je halogenskom vezom s dodatnom

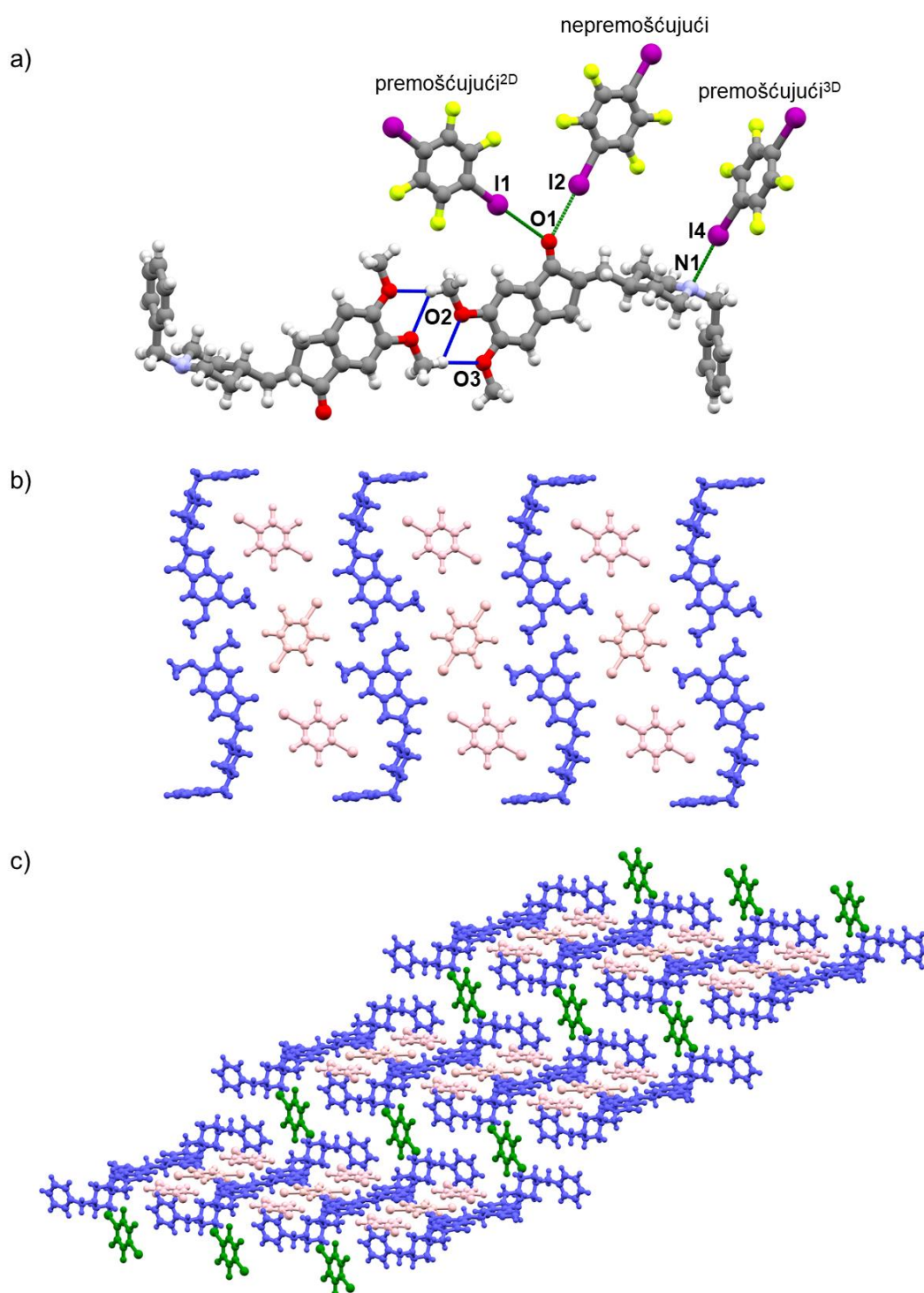
molekulom **14tfib** koja ne premošćuje molekule **dpz** već popunjavanja prazan prostor uzrokovan konformacijskim promjenama **dpz** (slika 17). Takve trodimenzionalne strukture međusobno se povezuje C–H...F kontaktima uz dodatan doprinos π – π interakcija između aromatskih molekula (slika 18). Valja napomenuti kako su slojevi unutar susjednih stepenastih trodimenzionalnih struktura suprotnih orijentacija, čime je omogućeno gušće pakiranje.

Vrijednosti duljina i kuteva prisutnih halogenskih i vodikovih veza, te relativnog skraćenja u odnosu na zbroj van der Waalsovih radijusa donorskog i akceptorskog atoma halogenskih veza prikazane su u tablici 12. Halogenska veza najvećeg relativnog skraćenja u kokristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂ ostvaruje se između atoma joda i piperidilnog dušika, kao što je i očekivano. Relativno skraćenje I...O_{karbonil} u slučaju premošćujuće molekule **14tfib** dvostruko je manje od relativnog skraćenja I...O_{karbonil} u slučaju nepremošćujuće molekule **14tfib**. To se može pripisati zbroju utjecaja bifurkiranog karaktera akceptorskog atoma kisika te premošćujuće uloge molekule donora. Uz to, najveća vrijednost kuta halogenske veze ostvaruje se između karbonilnog kisikovog atoma i nepremošćujuće molekule donora.

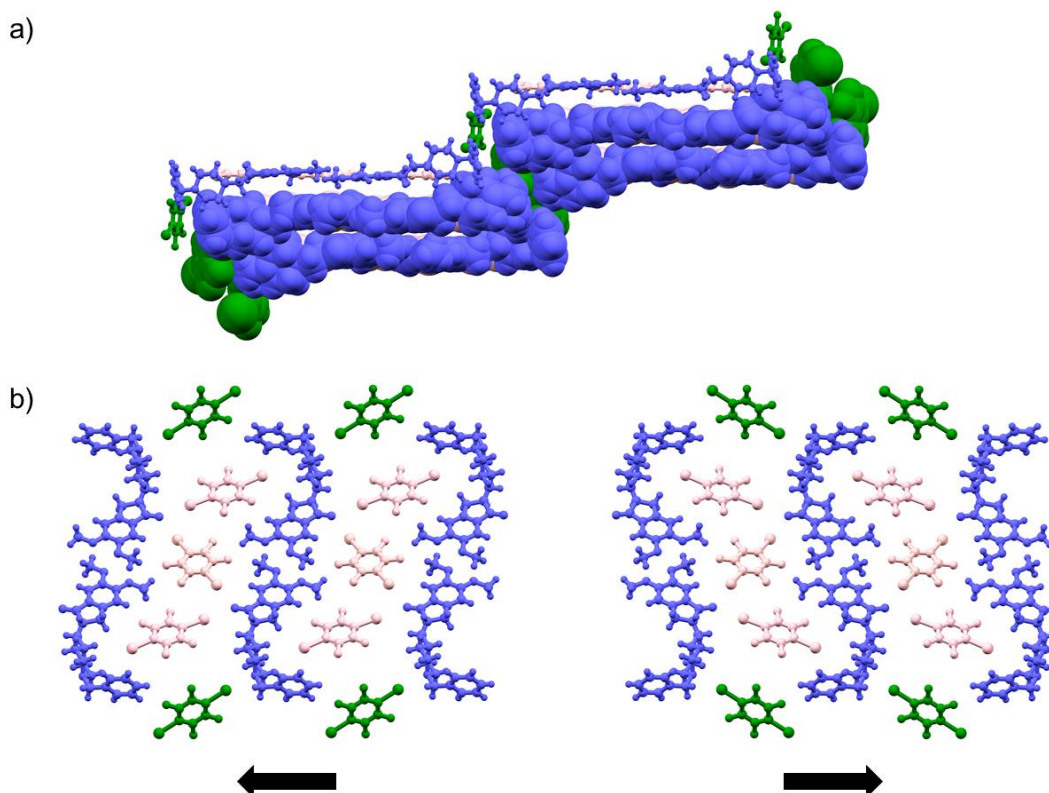
Tablica 12. Geometrija intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza u kokristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂; **D** = atom donor, **A** = atom akceptor

I...A	$d(\text{I}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\varphi(\text{C}-\text{I}\cdots\text{A}) / ^\circ$	R.S.(I...A)
I1...O1	3,243	174,72	7,3 %
I2...O1	2,994	178,35	14,5 %
I4...N1	2,908	174,51	17,6 %

D–H...A	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\varphi(\text{D}-\text{H}\cdots\text{A}) / ^\circ$
C35–H ...O2	3,320	126,75
C35–H ...O3	3,518	154,42



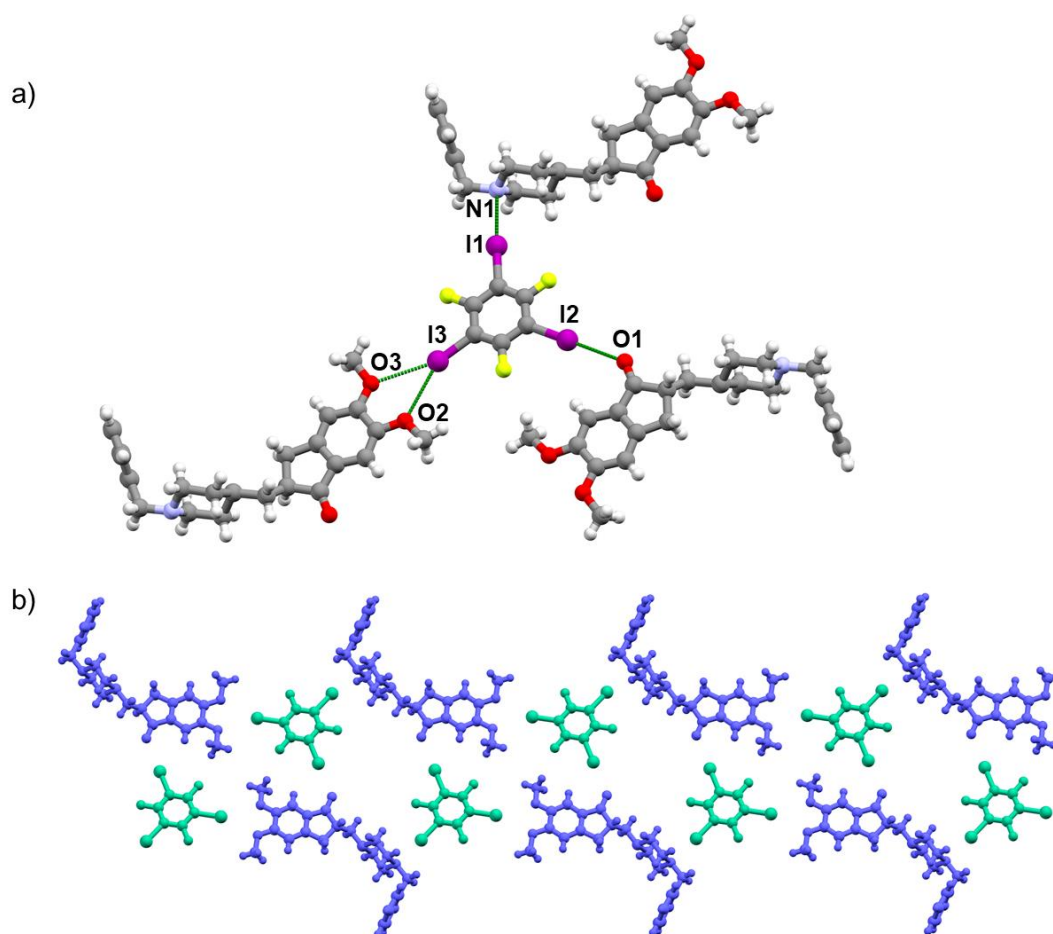
Slika 17. a) Povezivanje molekula halogenskim (zeleno isprekidana linija) i vodikovim (plava isprekidana linija) vezama u kristalnoj strukturi kokristala $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$, b) Prikaz dijela sloja nastalog povezivanjem dimera dpz , povezanih C–H...O vodikovim vezama, s premošćujućim^{2D} te nepremošćujućim 14tfib putem I...O_{karbonil} halogenskih veza u kokristalu $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$, c) Prikaz dijela stepenaste trodimenzionalne strukture nastale povezivanjem slojeva s premošćujućim^{3D} 14tfib putem I...N halogenskih veza u kokristalu $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$ (plavom bojom su označene molekule dpz , rozom molekule 14tfib u slojevima, a zelenom premošćujućim^{3D} 14tfib)



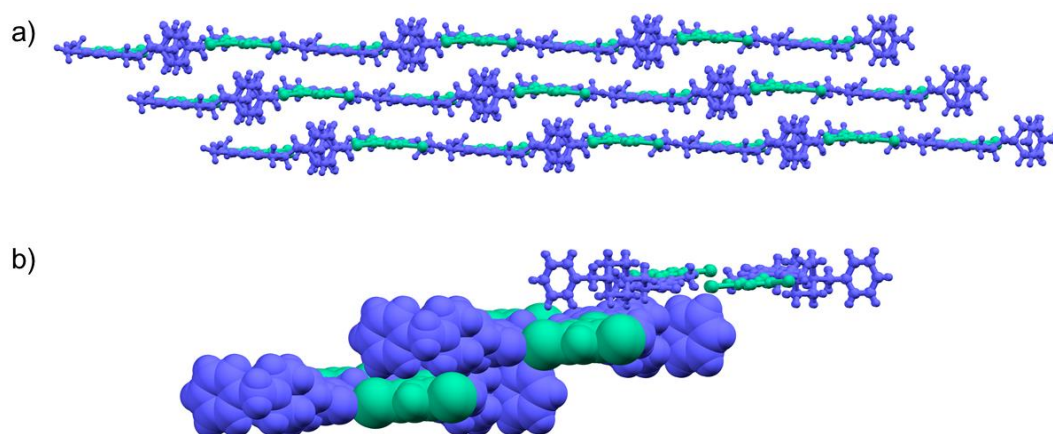
Slika 18. a) Prikaz stepenaste trodimenzionalne strukture u kokristalu $(dpz)(14tfib)_2$. Molekule u susjednim slojevima povezane su C–H...F kontaktima, b) Prikaz orijentacije susjednih slojeva u kokristalu $(dpz)(14tfib)_2$ (plavom bojom su označene molekule dpz , rozom molekule $14tfib$ u slojevima, a zelenom premošujućim^{3D} $14tfib$; strelice označuju orijentaciju susjednih slojeva)

4.2.3. Kokristal $(dpz)(135tfib)$

U kristalnoj strukturi kokristala $(dpz)(135tfib)$ molekule su povezane halogenskim vezama I...N i I...O u sloj u kojem jedna molekula $135tfib$ ostvaruje tri različite halogenske veze s atomima akceptora: karbonilnim kisikom, dva kisika metoksilne skupine i piperidilnim dušikom. Na slici 19 prikazan je motiv povezivanja jedne molekule $135tfib$ s tri molekule dpz koji se ponavlja u dvije dimenzije. Atom joda koji je povezan s atomima kisika metoksilne skupine molekule akceptora djeluje kao bifurkirani donator halogenske veze, dok su preostala dva atoma joda povezana s po jednim atomom molekule akceptora. Konačnu trodimenzionalnu strukturu tvore slojevi povezani C–H...F kontaktima kojoj dodatno doprinose π – π interakcije između aromatskih molekula (slika 20).



Slika 19. a) Povezivanje molekula halogenskim vezama (zeleno isprekidana linija) u kristalnoj strukturi kokristala (**dpz**)(**135tfib**), b) Prikaz dijela sloja nastalog povezivanjem molekula halogenskim vezama u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**) (plavom bojom su označene molekule **dpz**, a zelenom molekule donora)



Slika 20. a) i b) Prikaz dijelova slojevite trodimenzionalne strukture u kokristalu (**dpz**)(**135tfib**) iz dvije različite perspektive. Molekule u susjednim slojevima povezane su C–H...F kontaktima (plavom bojom su označene molekule **dpz**, a zelenom molekule donora halogenske veze)

Vrijednosti duljina i kuteva prisutnih halogenskih veza, te relativnog skraćenja u odnosu na zbroj van der Waalsovih radijusa donorskog i akceptorskog atoma prikazane su u tablici 13. Prema podacima u tablici, halogenska veza s najvećom vrijednosti relativnog skraćenja u kokristalu (**dpz**)(**135tfib**) ostvaruje se između piperidilnog atoma dušika i atoma joda, dok se s najmanjom ostvaruje između atoma kisika metoksilne skupine i atoma joda. Također, halogenska veza $I\cdots N_{\text{piperidil}}$ najkraća je u nizu. Halogenska veza $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ je očekivano puno kraća i usmjerenija od halogenske veze $I\cdots O_{\text{metoksi}}$ jer je karbonilni kisikov atom puno bolji akceptor halogenske veze od metoksilnog kiskovog atoma.

Tablica 13. Geometrija intermolekulskih halogenskih veza u kokristalu (**dpz**)(**135tfib**); **A** = atom akceptor

$I\cdots A$	$d(I\cdots A) / \text{Å}$	$\varphi (C-I\cdots A) / ^\circ$	$R.S.(I\cdots A)$
I1 \cdots N1	2,869	177,61	18,7 %
I2 \cdots O1	2,960	178,89	15,4 %
I3 \cdots O2	3,183	151,92	9,1 %
I3 \cdots O3	3,204	160,92	8,5 %

4.2.4. Acetonitrilni solvat kokristala soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂

Dominantne interakcije između formulskih jedinki **dpzHCl** i molekula **14tfib** u kristalnoj strukturi acetonitrilnog solvata kokristala soli, (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂, su halogenske veze $I\cdots Cl^-$ te $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ kojima su molekule povezane u zig-zag lance (slika 21). Kloridni ioni i karbonilni kiskovi atomi djeuju kao bifrukirani akseptori halogenskih veza. Ponovljivi motiv unutar lanaca grade tri molekule **14tfib** u različitim konformacijskim stanjima te jedna formula jedinka **dpzHCl**. Nadalje, dvije formulae jedinke **dpzHCl** iz susjednih lanaca povezane su vodikovim vezama $N^+-H\cdots Cl^-$ i $C-H\cdots O_{\text{metoksi}}$ tvoreći dimere koji su dodatno stabilizirani kontaktima $C-H\cdots Cl^-$ i $\pi-\pi$ interakcijama. Nadalje, takvi lanci povezani su u tri dimenzije čineći poroznu strukturu gdje su šupljine pogodne za smještaj malih molekula otapala acetonitrila ($d = 11,491 \text{ Å}$) i nevezanih molekula **14tfib**. Konačnoj trodimenzionalnoj strukturi doprinose $C-H\cdots F$ kontakti i $\pi-\pi$ interakcije između aromatskih molekula (slika 22).

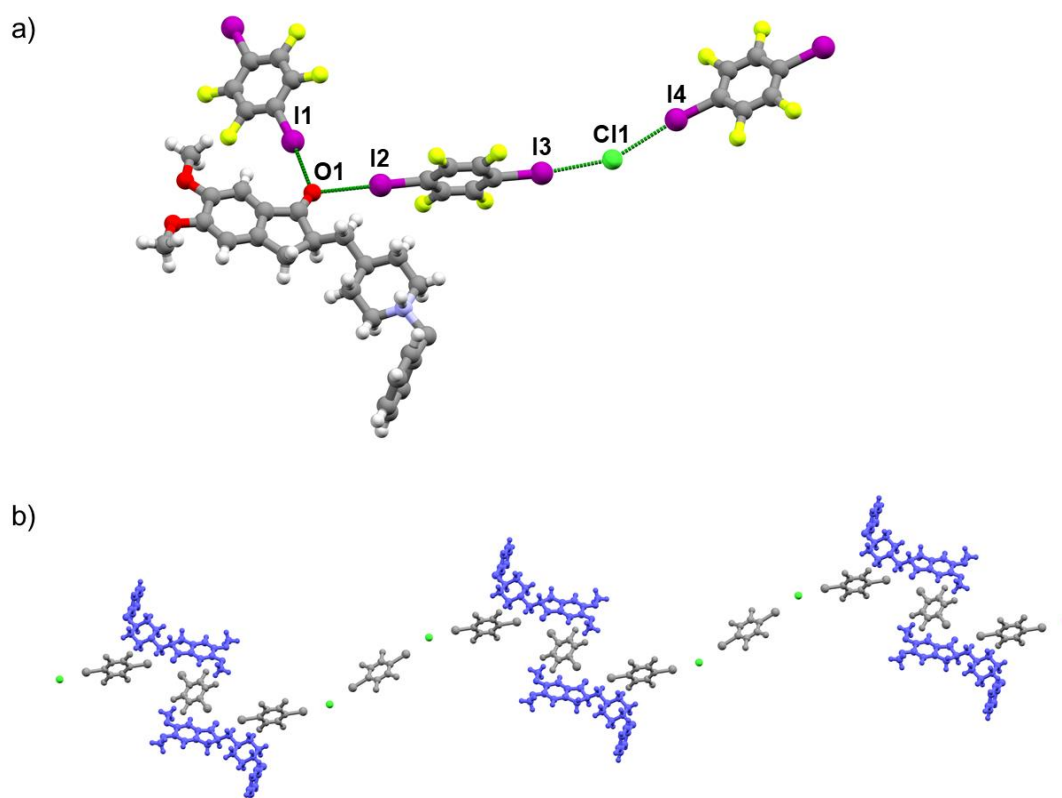
Vrijednosti duljina i kuteva prisutnih halogenskih i vodikovih veza, te relativnog skraćenja u odnosu na zbroj van der Waalsovih radijusa donorskog i akceptorskog atoma halogenskih veza prikazane su u tablici 14. Prema podacima u tablici, halogenska veza s najvećom vrijednosti relativnog skraćenja u spoju (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂ ostvaruje se

između kloridnog aniona i atoma joda. Vrijednosti geometrijskih parametara halogenskih veza $I \cdots O_{\text{karbonil}}$ su vrlo bliske čime ukazuju na simetričnost susjednih veza koje ostvaruje bifurkirani atom akceptora, što nije slučaj za halogenske veze $I \cdots Cl^-$. Uz to, usporedba geometrijskih parametara halogenskih i vodikovih veza ukazuje kako su halogenske veze usmjerenije i kraće međumolekulske interakcije, no u slučaju $N^+ - H \cdots Cl^-$ vodikove veze ta razlika je manja jer je potpomognuta nabojem.

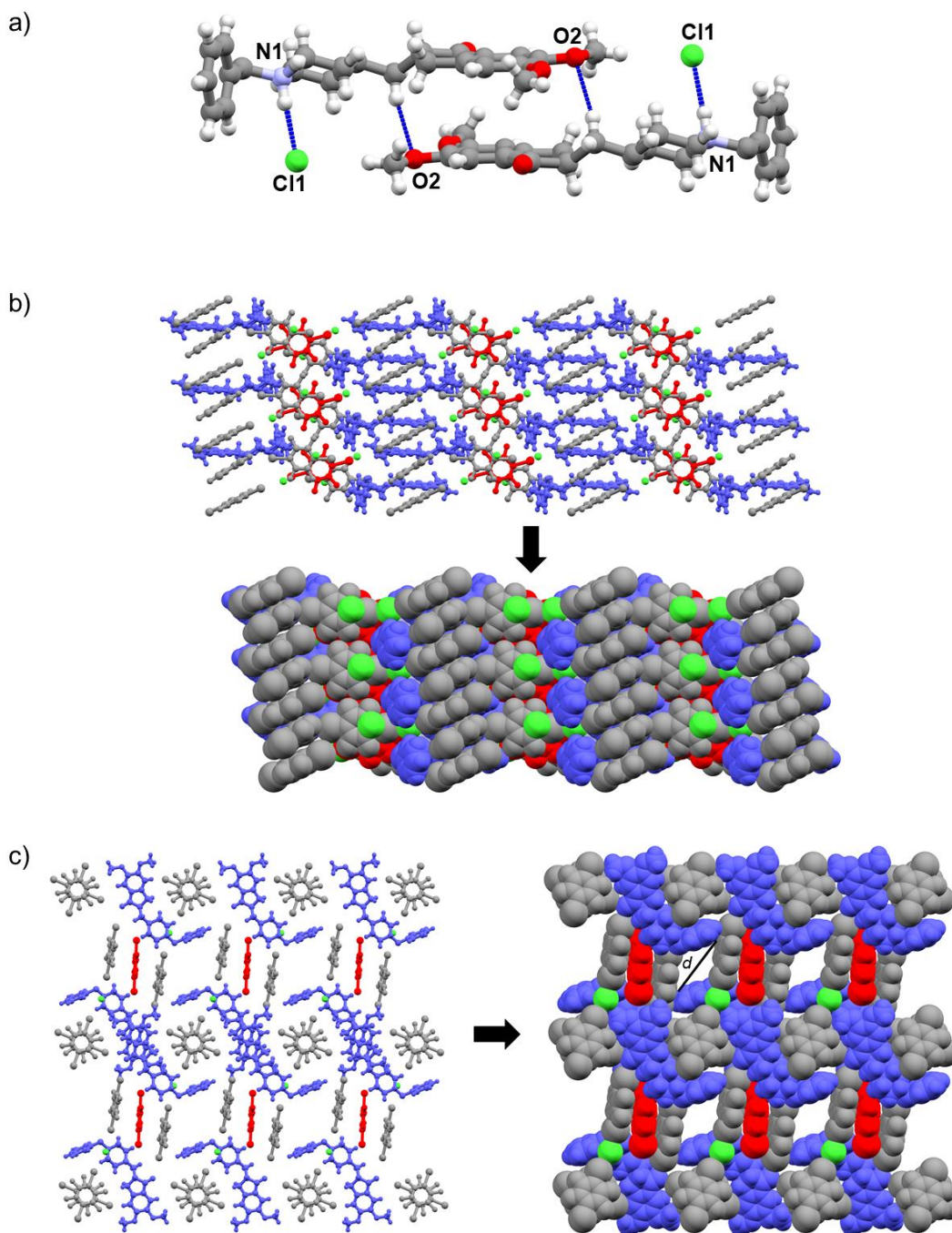
Tablica 14. Geometrija intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza u acetonitrilnom solvatu kokristala soli $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$; **D** = atom donor, **A** = atom akceptor

I...A	$d(I \cdots A) / \text{Å}$	$\varphi(C-I \cdots A) / ^\circ$	<i>R.S.</i>(I...A)
I1...O1	3,076	174,44	12,1 %
I2...O1	3,053	173,37	12,8 %
I3...Cl1	3,087	173,39	17,2 %
I4...Cl1	3,211	168,10	13,9 %

D-H...A	$d(D \cdots A) / \text{Å}$	$\varphi(D-H \cdots A) / ^\circ$
C28-H...O2	3,407	168,03
N1-H...Cl1	3,248	174,56



Slika 21. a) Povezivanje molekula halogenskim vezama (zelena isprekidana linija) u kristalnoj strukturi acetonitrilnog solvata kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$, b) Prikaz dijela strukture *zig-zag* lanca nastalog povezivanjem molekula halogenskim vezama u acetonitrilnom solvatu kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ (plavom bojom su označeni dpzH^+ ioni, sivom molekule donora, a zelenom kloridni ioni)



Slika 22. a) Povezivanje formulskih jedinica **dpzHCl** vodikovim vezama (plava isprekidana linija) u kristalnoj strukturi acetonitrilnog solvata kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$, b) Prikaz dijela trodimenzionalne strukture nastale povezivanjem susjednih lanaca preko formulskih jedinica **dpzHCl** u acetonitrilnom solvatu kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$; pogled duž kristalografske osi *b*, c) Prikaz dijela trodimenzionalne strukture nastale povezivanjem susjednih lanaca preko formulskih jedinica **dpzHCl** u acetonitrilnom solvatu kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$; pogled duž kristalografske osi *a*, (plavom bojom su označeni dpzH^+ ioni, sivom molekule donora halogenske veze, zelenom kloridni ioni, a crvenom molekule **14tfib** koje popunjavaju manje šupljine trodimenzionalne strukture; *d* – promjer šupljine)

4.2.5. Usporedba kristalnih struktura priređenih kokristala

Analizom kristalnih struktura pripremljenih kokristala utvrđeno je kako su dominantne međumolekulske interakcije u svim kokristalima halogenske veze $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ i $I\cdots N_{\text{piperidil}}$. Halogenska veza $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ prisutna je u svim kokristalima, dok halogenska veza $I\cdots N_{\text{piperidil}}$ nije prisutna jedino u acetonitrilnom solvatu kokristala soli $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$.

Usporedi li se navedeno s podacima iz baze podataka CSD, prisutnost halogenske veze $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ u svim kokristalima je u skladu s literaturnim podacima gdje se karbonilni kisikov atom pokazao pouzdanim akceptorom halogenske veze. U dva od četiri kokristala, karbonilni kisikov atom djeluje kao bifurkirani akceptor halogenske veze. S druge strane, neočekivana je prisutnost halogenske veze $I\cdots N_{\text{piperidil}}$ u kokristalima **dpz** jer je zastupljenost tog motiva u bazi podataka CSD s odabranim donorima halogenske veze vrlo mala (1 struktura). U skladu s dosadašnjim opažanjima kloridni ion pokazao se dobrim akceptorom halogenske veze $I\cdots \text{Cl}^-$. Iznenadjuće je nastajanje bifurkirane halogenske veze s metoksilnim skupinama u *ortho*-položaju, u kokristalu $(\text{dpz})(\text{135tfib})$, jer ne postoji ni jedan zapis u bazi podataka CSD koji sadrži navedeni motiv s odabranim donorima. Nadalje, svi atomi joda donorskih molekula ostvaruju halogenske veze, osim u kokristalu $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$ u kojem nepremošćujuće molekule **14tfib** ostvaruju samo jednu halogensku vezu s karbonilnim kisikovim atomom, te u kokristalu $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ koji sadrži nevezane molekule **14tfib**. Potrebno je posebno naglasiti nastanak triju različitih halogenskih veza koja ostvaruje jedna molekula donora u kokristalu $(\text{dpz})(\text{135tfib}) - I\cdots O_{\text{karbonil}}, I\cdots N_{\text{piperidil}}$ i $I\cdots (\text{O}_{\text{metoksi}})_2$, jer dosad takva kombinacija halogenskih veza nije zabilježena u bazi podataka CSD.

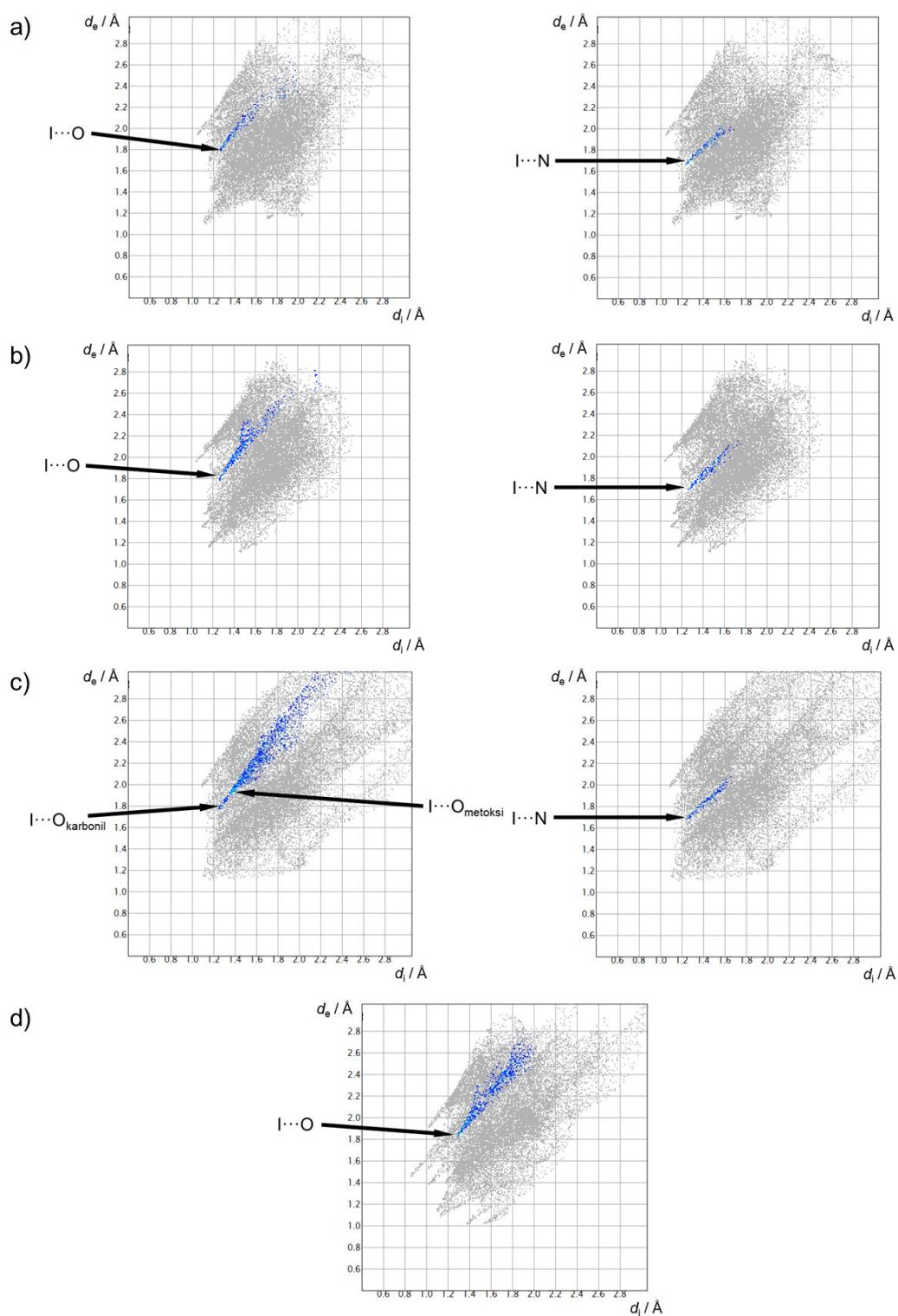
Usporedbom parametara halogenskih veza ostvarenih u priređenim kokristalima vidljivo je da su one izrazito linearne, s kutevima 152–179°. Najveća relativna skraćjenja opažena su u slučajevima kada je akceptor piperidilni dušikov atom, a zatim kad je akceptor karbonilni kisikov atom. Najmanje relativno skraćjenje veze opaženo u slučaju kada je atom akceptor metoksilni kisikov atom u kokristalu $(\text{dpz})(\text{135tfib})$. Relativno skraćjenje $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ najveće je za kokristal $(\text{dpz})(\text{135tfib})$ u danom nizu kokristala (tablica 15). U slučaju pojavljivanja bifurkiranog motiva $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ halogenske veze, u kokristalima $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ i $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$, dolazi do manjih iznosa relativnih skraćjenja u odnosu na slučajeve kada karbonilni kisik ostvaruje halogensku vezu samo s jednom molekulom perfluoriranog donora. Nadalje, u tablici se može primijetiti kako su vrijednosti

svih geometrijskih parametara bifurkiranog motiva $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ halogenske veze u kokristalu $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ bliske, što nije slučaj u kokristalu $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$.

Tablica 15. Usporedba geometrijskih parametara $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ halogenske veze u pripremljenim kokristalima

Kokristal	$d(I\cdots O_{\text{karbonil}}) / \text{Å}$	$\varphi(C-I\cdots O_{\text{karbonil}}) / ^\circ$	$R.S.(I\cdots O_{\text{karbonil}})$
$(\text{dpz})(\text{13tfib})$	2,990	173,5	14,6 %
$(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$	2,994	178,4	14,5 %
	3,243	174,7	7,3 %
$(\text{dpz})(\text{135tfib})$	2,960	178,9	15,4 %
$(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$	3,053	173,4	12,8 %
	3,076	174,4	12,1 %

Izradom dijagrama ovisnosti d_e (udaljenosti od točke na Hirshfeldovoj plohi do najbližeg atoma izvan volumena omeđenog njome) o d_i (udaljenosti od točke na Hirshfeldovoj plohi do najbližeg atoma unutar volumena omeđenog njome) zasnovanog na Hirshfeldovoj plohi za akceptorsku molekulu u kokristalima vidljivo je da se interakcije među identičnim donorskim i akceptorskim vrstama nalaze na sličnim vrijednostima (slika 23). Vrijednosti d_e i d_i za halogensku vezu $I\cdots N$ s piperidilnim dušikovim atomom iznose $\sim 1,6 \text{ Å}$ i $\sim 1,2 \text{ Å}$, dok za halogensku vezu $I\cdots O$ s karbonilnim kisikovim atomom iznose $\sim 1,8 \text{ Å}$ i $\sim 1,3 \text{ Å}$. Time je još jednom potvrđena činjenica da je halogenska veza $I\cdots N_{\text{piperidil}}$ kraća i usmjerenija od halogenska veze $I\cdots O_{\text{karbonil}}$. Dodatno, u slučaju kokristala $(\text{dpz})(\text{135tfib})$, vrijednosti d_e i d_i za halogensku vezu $I\cdots O$ s metoksilnim kisikovim atomima su očekivano malo veće i iznose $\sim 2,0 \text{ Å}$ i $\sim 1,5 \text{ Å}$. Iz tablice 16 vidljivo je kako se udio kontakata atoma akceptora halogenske veze s atomom joda u površini Hirshfeldove plohe nalazi u rasponu od 0,7–4,2 %, odnosno da je taj udio malen u usporedbi sa svim ostalim interakcijama. Stoga, to ukazuje kako, osim prirode donora i akceptorske funkcijske skupine, na ostvarivanje halogenskih veza s pojedinim akceptorskim atomima mogu utjecati i ostali parametri povezani sa slaganjem molekula u kristalu, kao što su ostvarivost povoljnih jakih i slabih vodikovih veza, doprinos ostalih slabijih međumolekulskih interakcija te geometrija donora i akceptora.



Slika 23. Dijagrami ovisnosti d_e o d_i prema Hirshfeldovim ploham kokristala: a) $(dpz)(13tfib)$, b) $(dpz)(14tfib)_2$, c) $(dpz)(135tfib)$, d) $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$

Tablica 16. Udio kontakata s atomom joda u površini Hirshfeldove plohe akceptorskih molekula kokristala

Kokristal	Kontakti	Udio kontakata u površini Hirshfeldove plohe
(dpz)(13tfib)	I...O	0,9 %
	I...N	0,8 %
(dpz)(14tfib)₂	I...O	1,8 %
	I...N	0,7 %
(dpz)(135tfib)	I...O	4,2 %
	I...N	0,7 %
(dpzHCl)₂(14tfib)₅(ACN)₂	I...O	3,1 %

4.3. Rezultati termičke analize

Ispitivanja termičke stabilnosti provedena su na uzorcima kokristala kojima je određena kristalna struktura, te na uzorcima donepezila i njegove kloridne soli. Uzorci kokristala odabrani su prema rezultatima difrakcijskih pokusa koji su ukazali na produkte najbolje fazne čistoće. Metoda HS mikroskopije poslužila je kao dopuna DSC metodi u svrhu pouzdanije interpretacije rezultata termičke analize te za vizualizaciju događaja tijekom kontinuiranog zagrijavanja uzoraka. U tablici 17 prikazani su sažeti rezultati dobiveni metodama DSC i HS mikroskopije, dok se zasebne DSC krivulje i detaljniji razvoj događaja tijekom pokusa HS mikroskopije nalaze u dodatku (slike D20–D30).

Prema izgledu termograma dobivenih metodom DSC zaključuje se kako su svi uzorci fazno čisti (slika 24). Signal tališta određen je iz pripadajućih krivulja kao prvi signal endotermne promjene. U svim slučajevima, osim u slučaju krivulje uzorka **(dpz)(135tfib)**, signal taljenja je oštar i intenzivan. Iako signal endotermne promjene koji predstavlja proces taljenja kokristala **(dpz)(135tfib)** na DSC krivulji nije intenzivan, taj proces je jasno vidljiv analizom filma snimljenog metodom HS mikroskopije. Na slici 24 također je vidljivo kako signal taljenja za kokristale **(dpzHCl)₂(14tfib)₅(ACN)₂** i **(dpz)(14tfib)₂** nije jasno definiran. Dodatna analiza uzorka **(dpzHCl)₂(14tfib)₅(ACN)₂** metodom HS mikroskopije pokazala je da prije procesa taljenja, u temperaturnom rasponu 120–155 °C, dolazi do promjene boje kristala.

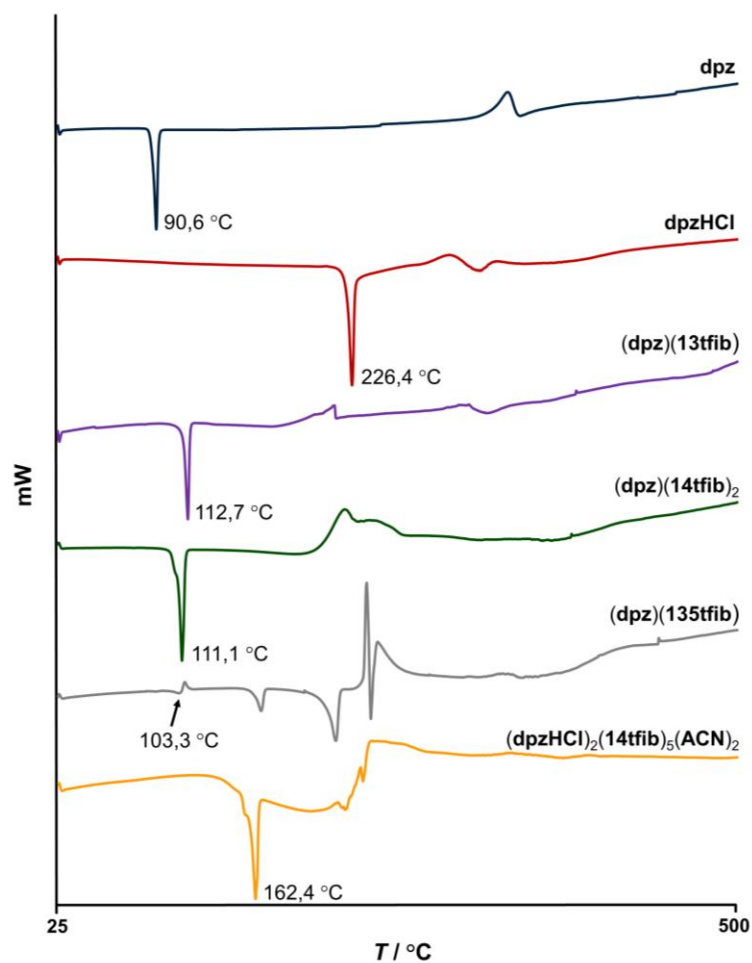
Tablica 17. Rezultati termičke analize odabranih uzoraka pomoću metoda DSC i HS mikroskopije

Spoj	$T_e / ^\circ\text{C}^a$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}^a$	$T_e / ^\circ\text{C}^b$
dpz	90,60	18,42	—
dpzHCl	226,39	62,48	—
(dpz)(13tfib)	112,71	33,88	114
(dpz)(14tfib) ₂	111,09	45,06	108
(dpz)(135tfib)	103,26	1,15	104
(dpzHCl) ₂ (14tfib) ₅ (ACN) ₂	162,40	45,08	160
13tfib ^c	23		
14tfib ^d	49–50		
135tfib ^e	151–159		

a – rezultat dobiven obradom DSC krivulje

b – procjena rezultata putem analize filma HS mikroskopije

c, d, e – podaci iz tablice D1



Slika 24. Usporedba DSC krivulja polaznih spojeva te kokristala donepezila, i njegove kloridne soli

Pregledom podataka u tablici 17 utvrđeno je kako su vrijednosti tališta određene metodama DSC i HS mikroskopije gotovo identične, te kako su izmjerena tališta uzoraka **dpz** i **dpzHCl** u skladu su s literaturnim podacima. Usporedbom vrijednosti tališta svih kokristala **dpz** i molekule akceptora, utvrđeno je da su izmjerena tališta produkata viša od tališta **dpz**. Dok je, nasuprot tome, talište acetonitrilnog solvata kokristala soli niže od tališta **dpzHCl**. Nadalje, izmjerena tališta svih produkata su viša od tališta donora, osim u slučaju kokristala (**dpz**)(**135tfib**).

Poredak izmjerenih tališta glasi: $T_t(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2 > T_t(\text{dpz})(\text{13tfib}) \approx T_t(\text{dpz})(\text{14tfib})_2 > T_t(\text{dpz})(\text{135tfib})$. Najviše talište izmjereno je za acetonitrilni solvat kokristala soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂, a najniže za kokristal (**dpz**)(**135tfib**). Međusobna usporedba tališta kokristala s **14tfib** ukazuje kako je talište kokristala (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂ znatno više od tališta kokristala (**dpz**)(**14tfib**)₂. Pretpostavka je da na takav odnos tališta utječe priroda komponenata koje grade kristal (neutralna molekula u kokristalu **dpz** i kloridna sol u kokristalu **dpzHCl**) te različit doprinos halogenskih, i vodikovih veza, energiji kristalne rešetke (u kokristalu **dpzHCl** taj doprinos je veći). Nadalje, razlika vrijednosti tališta između kokristala (**dpz**)(**13tfib**) i kokristala (**dpz**)(**14tfib**)₂ je mala i iznosi 1,6 °C u korist (**dpz**)(**13tfib**). To je pomalo neočekivano zbog manjeg broja halogenskih veza koje se ostvaruju u kokristalu **13tfib** i prisutnosti vodikovih veza između molekula **dpz** u kokristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂. Prema opaženom, može se naslutiti da prisutnost usmjerenijih i kraćih halogenskih veza ima veći doprinos termičkoj stabilnosti kokristala.

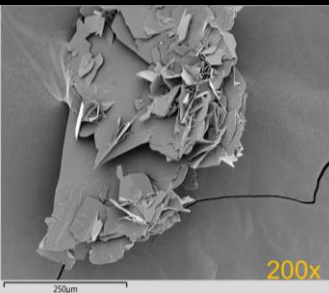
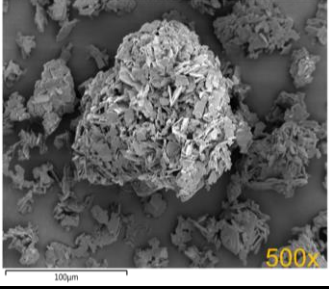
U svrhu dobivanja dodatne informacije o kristalnoj strukturi acetonitrilnog solvata kokristala (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂ provedena je i TG analiza uzorka dobivenog kristalizacijom **dpzHCl** i **14tfib**. Analizom termograma primjećeno je da ne dolazi do gubitka mase, odnosno otapala, prilikom zagrijavanja uzorka što je također potvrđeno metodom DSC. Stoga, prema opaženom, može se zaključiti kako uzorak acetonitrilnog solvata lako gubi molekule otapala iz kristalne strukture na sobnoj temperaturi.

4.4. Rezultati pretražne elektronske mikroskopije

Kako bi se utvrdio utjecaj uvjeta kristalizacije na morfologiju kokristala, provedena je analiza uzoraka[‡] kokristala dobivenih kristalizacijom iz otopine metodom SEM. Jedan od zadataka takve analize je upravo prikazati njihovu morfologiju i ukazati na veličinu čestica putem elektronskih slika.

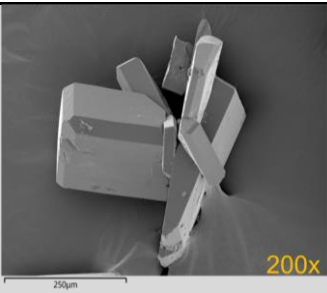
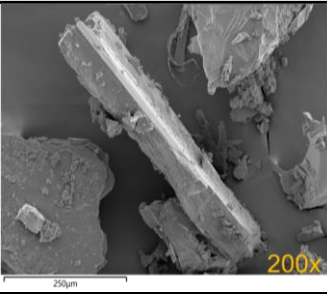
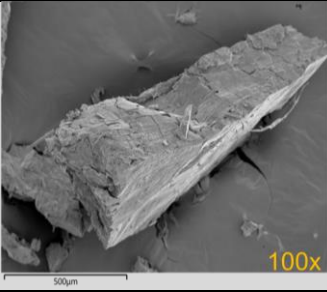
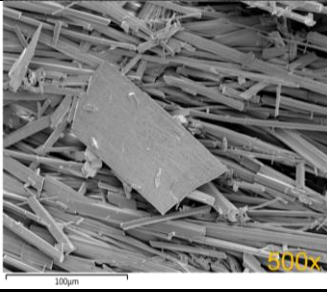
U tablici 18 prikazani su sažeti rezultati dobiveni analizom odabranih uzoraka metodom SEM, a detaljniji rezultati nalaze se u dodatku (slike D31–D36). Pregledom rezultata dobivenih navedenom metodom utvrđeno je da se morfologija odabranih uzoraka očito razlikuje, što se može povezati s različitim uvjetima kristalizacije. Također, tijekom snimanja elektronskih slika primijećeno je da se uzorci $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ i $(\text{dpz})(\text{13tfib})$ sastoje od većeg broja agregata, odnosno nakupina čestica. A uz to, ustanovljeno je da se uzorci $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$ i $(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2$ sastoje od dva morfološki različita oblika.

Tablica 18. Rezultati analize odabranih uzoraka metodom SEM

Spoj	Morfologija kristala	SEM slika uzorka
dpz	listići	
dpzHCl	listići	

[‡] Uzorci iz epruveta za kristalizaciju koji su prethodno okarakterizirani difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu.

Tablica 18. (Nastavak)

$(dpz)(13tfib)$	pločice	
$(dpz)(14tfib)_2$	pločice i blokovi	
$(dpz)(135tfib)$	blokovi	
$(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$	iglice i listići	

§ 5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog diplomskog rada ispitana je mogućnost nastajanja kokristala donepezila i njegove kloridne soli s pet odabranih perfluoriranih donora halogenske veze pomoću dvije sintetske metode: mehanokemijske sinteze i kristalizacije iz otopine. U skladu s literaturnim podacima, mehanokemijska sinteza očekivano ostvaruje prednost nad kristalizacijom iz otopine u postupku dobivanja novih spojeva. Rezultati pokusa mljevenja reaktanata uz dodatak male količine tekućine ukazuju kako je pripravljeno osam novih spojeva, od mogućih deset, dok su metodama kristalizacije iz otopine pripravljena tri jedinična kristala kokristala u kojima je **dpz** akceptor halogenskih veza, te jedan jedinični kristal acetonitrilnog solvata kokristala soli u kojem je **dpzHCl** akceptor halogenskih veza. Od svih mogućih kombinacija dobivanja novih spojeva, jedino pokusi s **12tfib** nisu rezultirali novim kristalnim produktima.

Analizom kristalnih i molekulskih struktura dobivenih kokristala utvrđeno je kako su dominantne međumolekulske interakcije u kristalima halogenske veze, a uz to potvrđena je predvidivost nastalih motiva halogenske veze. Očekivano, najzastupljeniji motiv halogenske veze je $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ koji je prisutan u svim kokristalima. Statistički neočekivano, u kokristalima **dpz** pojavljuje se motiv halogenske veze $I\cdots N$ gdje je piperidilni dušik akceptor halogenske veze, dok se u kokristalu **dpzHCl** pojavljuje motiv halogenske veze $I\cdots Cl^-$. Nadalje, pokazano je kako je metoksilna funkcijska skupina slab akceptor halogenske veze jer se takav motiv halogenske veze pojavljuje jedino u kokristalu (**dpz**)(**135tfib**). No, zato taj fragment sudjeluje u stvaranju vodikovih veza između molekula **dpz** u kokristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂ te između **dpzH⁺** iona u acetonitrilnom solvatu kokristala soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂.

Usporedbom geometrijskih parametara halogenskih veza u priređenim kokristalima pokazano je da vrijednosti najvećih relativnih skraćenja veze i linearnosti odgovaraju halogenskoj vezi $I\cdots N_{\text{piperidil}}$ (17,6–19,8 %; 174,5–177,7°). Zatim slijedi motiv halogenske veze $I\cdots Cl^-$, u kojem kloridni ion djeluje kao bifurkirani akceptor, s vrijednostima relativnog skraćenja veze od 13,9 % i 17,2%, te kuteva od 168,1° i 173,4°. Motiv halogenske veze $I\cdots O_{\text{karbonil}}$ pokazuje veći raspon relativnog skraćenja (7,3–15,4 %) , ali i izraženu linearnost (173,4–178,9°). Očekivano, najmanje vrijednosti relativnog skraćenja i kuteva utvrđene su za motiv halogenske veze $I\cdots O_{\text{metoksi}}$ (8,5 i 9,1 %; 151,9° i 160,9°) što se može pripisati geometriji motiva bifurkiranog atoma joda kao donora i Lewisovoj bazičnosti metoksilnog kisikovog

atoma. Izračunavanjem udjela kontakata atoma akceptora halogenske veze s atomom joda u površini Hirshfeldove plohe akceptorskih molekula u kokristalima dobivene su vrijednosti u rasponu od 0,7–4,2 %, pri čemu je taj udio najveći za atome kisika. Taj udio je vrlo malen u usporedbi sa svim ostalim interakcijama. Stoga, prilikom procesa kokristalizacije i predviđanja ostvarivosti željenih motiva halogenske veze, potrebno je u obzir uzeti i ostale moguće ostvarive međumolekulske interakcije, ponajprije vodikove veze, te mogućnost nastajanja povoljnog slaganja molekula u kristalnoj strukturi.

Analizom kristalnih struktura dobivenih kokristala mogu se primijetiti četiri različita strukturna motiva nastala povezivanjem simetrično neekvivalentnih molekula donora i akceptora halogenske veze: supramolekulski kompleks u kokristalu (**dpz**)(**13tfib**), sloj u kokristalu (**dpz**)(**135tfib**), trodimenzionalna stepenasta struktura u kokristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂ te motiv *zig-zag* lanca u acetonitrilnom solvatu kokristala soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂. U slučaju kokristala (**dpz**)(**14tfib**)₂ i solvata kokristala soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅, tijekom formiranja navedenih glavnih strukturnih motiva doprinose i prisutne C–H⋯O_{metoksi} i N⁺–H⋯Cl[–] vodikove veze. Također, važno je istaknuti kako u kristalnoj strukturi produkata postoji bar jedna molekula donora (ditopična ili tritopična) u kojoj svi atomi joda sudjeluju u stvaranju halogenskih veza.

Termička stabilnost ispitivana metodom DSC povezana je ponajprije s prirodom komponenata koje grade kokristal, a zatim s parametrima ostvarenih halogenskih i vodikovih veza. Utvrđeno je da značajan utjecaj na talište ima prisutnost usmjerenijih halogenskih veza s većim relativnim skraćenjima:

$$T_t(\text{dpzHCl})_2(\text{14tfib})_5(\text{ACN})_2 > T_t(\text{dpz})(\text{13tfib}) \approx T_t(\text{dpz})(\text{14tfib})_2 > T_t(\text{dpz})(\text{135tfib}).$$

Najviše talište u danom nizu ima acetonitrilni solvat soli (**dpzHCl**)₂(**14tfib**)₅(**ACN**)₂ što zbog nabijenih komponenata koje grade kristal, što zbog prisutnosti usmjerenih halogenskih i vodikovih veza. Dodatno, pomoću SEM mikroskopije utvrđeno je da se dobiveni kokristali morfološki razlikuju što se može povezati s različitim uvjetima kristalizacije, odnosno korištenjem različitih otapala i metoda prilikom sinteze kristalizacijom iz otopine.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Kako bi tekst bio što čitljiviji i pregledniji korištene su skraćenice (pronađene u *Hrvatskoj nomenklaturi anorganske kemije*, *Nomenklaturi organskih spojeva* i u ostalim izvorima) za označavanje reaktanata, produkata, otapala, raznih metoda sinteze i mjernih metoda.

No

12tfib – tetrafluor-1,2-dijodbenzen

13tfib – tetrafluor-1,3-dijodbenzen

14tfib – tetrafluor-1,4-dijodbenzen

135tfib – trifluor-1,3,5-trijodbenzen

2-ButOH – 2-butanol

2-Cl-EtOH – 2-kloretanol

2-ProOH – 2-propanol

A

ace – aceton

ACN – acetonitril

API – farmaceutski aktivne tvari (eng. *Active Pharmaceutical Ingredients*)

C

CCl₄ – tetraklormetan

CCD – vrsta detektora eng. *Charge-coupled device*

CHCl₃ – kloroform

CH₂Cl₂ – diklormetan

CSD – baza podataka *Cambridge Structural Database*

D

DSC – razlikovna pretražna kalorimetrija (eng. *differential scanning calorimetry*)

E

EtOH – etanol

F

FDA – agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

H

$\Delta_{\text{fus}}H$ – entalpija taljenja

H₂O – voda

HS – *hot-stage* ili termalna mikroskopija

I

ipfb – jodpentafluorbenzen

L

LAG – mljevenje uz dodatak male količine tekućine (eng. *liquid assisted grinding*)

M

MeOH – metanol

P

ph – benzen

py – piridin

R

r_{vdW} – van der Waalsov radijus

S

SEM – pretražna (skenirajuća) elektronska mikroskopija

T

T_e – ekstrapolirana temperatura početka signala na termogramu

TG – termogravimetrija

THF – tetrahidrofur

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. C. B. Aakeröy, D. J. Salmon, *CrystEngComm*, **7** (2005) 439–448.
2. G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 896–898.
3. C. B. Aakeroy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **22** (1993) 397–407.
4. V. Stilinović, G. Horvat, T. Hrenar, V. Nemeč, D. Cinčić, *Chem. – Eur. J.* **23** (2017) 5244–5257.
5. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 8342–8356.
6. T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 291–296.
7. <http://apps.webofknowledge.com> (datum pristupa 8. rujna 2019.)
8. G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati and G. Terraneo, *Chem. Rev.*, **116** (2016) 2478.
9. V. Nemeč, D. Cinčić, *CrystEngComm*, **18** (2016) 7425.
10. D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, *Chem. Commun.* **46** (2010) 6232–6242.
11. J. D. Wright, *Molecular Crystals*, 2. izdanje, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
12. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 2311–2327.
13. G. Bolla, A. Nangia, *Chem. Comm.* **52** (2016) 8342–8360.
14. a) J. K. Guillory, *J. Med. Chem.* **46** (2003) 1277.
b) L. D. Bighley, S. M. Berge, D. C. Monkhouse, *Salt forms of drugs and absorption. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, New York, Inc., 1996, str. 453–499.
15. N. Schultheiss, A. Newman, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 2950–2967.
16. D. Tan, L. Loots, T. Friščić, *Chem. Commun.* **52** (2016) 7760–7781.
17. S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. K. Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 2147–2152.

18. G. Gilli, P. Gilli, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Chichester, **6** (2012) 2829–2868.
19. M. S. Silberberg, *Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change*, 5th ed. McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2009.
20. V. Stilinović, *Utjecaj međudjelovanja molekulskih dipolnih momenata na kristalne strukture triacilmetana*, Doktorska disertacija, Zagreb, 2010.
21. A. C. Legon, *Chem. Eur. J.* **4** (1998) 1890–1897.
22. A. C. Legon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 2686–2714.
23. E. Corradi, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 7519–7523.
24. V. Amico, S. V. Meille, E. Corradi, M. T. Messina, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 8261–8262.
25. P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Eur. J.* **7** (2001) 2511–2519.
26. P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 6114–6127.
27. M. R. Scholfield, C. M. V. Zanden, M. Carter, P. S. Ho, *Protein Science* **22** (2013) 139–152.
28. V. Vulić, *Mehanokemijska kokritslizacija imina s donorom halogenske veze: ugađanje boje schiffove baze u čvrstom stanju*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2015, str. 5.
29. G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.* **85** (2013) 1711–1713.
30. A. C. Legon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12** (2010) 7736–7747.
31. P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12** (2010) 7748–7757.
32. T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 291–296.
33. G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **116** (2016) 2478–2601.
34. K. Lisac, F. Topić, M. Arhangelskis, S. Cepić, P. A. Julien, C. W. Nickels, A. J. Morris, T. Friščić, D. Cinčić, *Nat. Commun.* **10** (2019), članak 61.
35. L. Brammer, G. M. Espallargas, S. Libri, *CrystEngComm* **10** (2008) 1712–1727.
36. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 747–753.
37. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *Chem. Mater.* **20** (2008) 6623–6626.

38. <http://periodictable.com/Properties/A/VanDerWaalsRadius.v.html> (datum pristupa 27. srpnja 2019.)
39. T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 41–76.
40. D. Choquesillo-Lazarte, V. Nemeč, D. Cinčić, *CrystEngComm.* **19** (2017) 5293–5299.
41. M. Baldrighi, G. Cavallo, M. R. Chierotti, R. Gobetto, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Mol. Pharm.* **10** (2013) 1760–1772.
42. R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **56** (2013) 1363–1388.
43. J. Heidrich, L. E. Sperl, F. M. Boeckler, *Front. Chem.* **7** (2019) 805–820.
44. <https://www.sciencedaily.com/releases/2014/06/140605093305.htm> (datum pristupa 22. srpnja 2019.)
45. <https://www.drugbank.ca/> (datum pristupa 3. rujna 2019.)
46. https://en.wikipedia.org/wiki/Drug_class (datum pristupa 9. rujna 2019.)
47. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09055> (datum pristupa 14. rujna 2019.)
48. D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, *Chem. Commun.* (2005) 3635–3645.
49. S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. Guru Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. K. Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna i M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 2147–2152.
50. J. Chen, B. Sarma, J. M. B. Evans, A. S. Myerson, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 887–895.
51. C. Phurat, T. Teerawatananon, N. Muangsin, *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.*, **66** (2010) 2423.
52. G.P. Stahly, *Cryst. Growth Des.* **7** (2007) 1007–1026.
53. B. R. Bhogala, A. Nangia, *New J. Chem.* **32** (2008) 800–807.
54. S. L. Childs, K. I. Hardcastle, *Cryst. Growth Des.* **7** (2007) 1291–1304.
55. C. B. Aakeroy, D. J. Salmon, *CrystEngComm.* **7** (2005) 439–448.
56. A. B. Bond, *CrystEngComm.* **9** (2007) 833–834.

57. W. Jones, W. D. Motherwell, A. V. Trask, *MRS Bull.* **341** (2006) 875–879.
58. P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.* **95** (2006) 499–516.
59. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621–1637.
60. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddelli, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
61. V. Nemeč, L. Fotović, T. Vitasović, D. Cinčić, *CrystEngComm.* **21** (2019) 3251–3255
62. S. Karki, T. Friščić, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharm.* **4** (2007) 347–354.
63. T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3493–3510.
64. G. Bolla, A. Nangia, *Chem. Commun.* **52** (2016) 8342–8360.
65. H. Sugimoto, H. Ogura, Y. Arai, Y. Iimura and Y. Yamanishi, *Jpn. J. Pharmacol* **89** (2002) 7–20.
66. XL. Li, N. Hu, MS. Tan, JT. Yu, L. Tan, *BioMed. Res. Int.* (2014) 1–9.
67. B. Selzer, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **1** (2005) 821–834.
68. M. P. Murphy, H. LeVine, *J. of Alzheimer's Dis.* **19** (2010) 311–323.
69. H. Shen, T. Kihara, H. Hongo, X. Wu, W.R. Kem, S. Shimohama, A. Akaike, T. Niidome, H. Sugimoto, *Br J Pharmacol.* **1** (2010) 127–139.
70. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00843> (datum pristupa 13.rujna 2019.)
71. https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201612/ARICEPT_PM_E_177353_18Dec2014_R.pdf (datum pristupa 13.rujna 2019.)
72. Nepoznati autori: Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet Neurol.* **1** (2018) 88–139.
73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/> (datum pristupa 13.rujna 2019.)
74. http://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease (datum pristupa 14.rujna 2019.)
75. <http://www.uspto.gov/> (datum pristupa 12. rujna 2019.)
76. <http://www.epo.org/> (datum pristupa 12. rujna 2019.)
77. <http://www.jpo.go.jp/> (datum pristupa 12. rujna 2019.)
78. a) A. Manikowski, *et al*, *Process for the preparation of Donepezil and intermediate compounds thereof as well as hydrates of Donepezil*, US 2009/0137811 A1, (2009).

- b) T. Mezei *et al.*, *Donepezil salts suitable for the preparation of pharmaceutical compositions*, US 2008/0194628 A1, (2008).
- c) H. Zhang, *Polymorphs of Donepezil salts, preparation methods and uses thereof*, US 2010/0311793 A1, (2010).
79. <https://www.sciencedirect.com/> (datum pristupa 10. rujna 2019.)
80. T. B. Patel, T. R. Patel, BN. Suhagia, *Int. J. of Pharm. Sci. Res.* **7** (2015) 2097–2108.
81. K. Ravikumar, B. Sridhar, D. G. Sathe, A. V. Naidu, K. D. Sawant, *Acta Cryst.* **C62** (2006) 681–683.
82. W. Somphon, S. Makatan, *SCIENCEASIA* **45** (2019) 28–35.
83. W. Somphon, A. Prasertsabw, N. Jarussophon, *Materials today: proceedings* **7** (2019) 1887–1897.
84. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **B58** (2002) 380–388.
85. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst.* **B58** (2002) 389–397.
86. Y. Park, S. X. M. Boerrigter, J. Yeon, S.H. Lee, S. K. Kang, E. H. Lee, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 2552.
87. Y. Park, J. Lee, S. H. Lee, H. G. Choi, C. Mao, S. K. Kang, SE. Choi, E. H. Lee, *Cryst. Growth Des.* **13** (2013) 5450.
88. A. Abate, S. Biella, G. Cavallo, F. Meyer, H. Neukirch, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *J. Fluorine Chem.* **130** (2009) 1171.
89. J. Viger-Gravel, S. Leclerc, I. Korobkov, D. L. Bryce, *CrystEngComm* **15** (2013) 3168.
90. D. Činčić, T. Frišćić, W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7524.
91. G. Bergamaschi, L. Lascialfari, A. Pizzi, M. I. M. Espinoza, N. Demitri, A. Milani, A. Gori, P. Metrangolo, *Chem. Commun.* **54** (2018) 10718.
92. L. Dang, J. Yang, H. Liu, W. Wang, *Z. Kristallogr.-New Cryst. Struct.* **232** (2017) 937.
93. V. Nemeč, *Održivost motiva halogenske veze pri kokristalizaciji amina, imina i njihovih koordinacijskih spojevima s perhalogeniranim aromatima*, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
94. Philips X'Pert Data Collector 1.3e, Philips Analytical B. V. (2001), Nizozemska; Philips X'Pert Graphic & Identify 1.3e, Philips Analytical B. V. (2001), Nizozemska; Philips X'Pert Plus 1.0, Philips Analytical B. V. (2001), Nizozemska
95. T. Degen, M. Sadki, E. Bron, U. König, G. Nénert, *Powder Diffr.* **29** (2014) S13–S18.

96. CrysAlis CCD V171.34, Oxford Diffraction (2003), Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK
97. CrysAlis RED V171.34, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK
98. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **64** (2008) 112–122.
99. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **71** (2015) 3–8.
100. L. J. Farrugia, WinGX, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837–838.
101. M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, CrystalExplorer17 (2017), University of Western Australia
102. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **41** (2008) 466–470.
103. STARe Software v.15.00., Mettler-Toledo GmbH (2016)
104. Thermal Analysis Excellence, Mettler-Toledo AG (2014)
105. STARe Default DB v.14.00., Mettler-Toledo GmbH (2016)
106. M. N. Spilde, C. Adcock, JEOL 5800LV SCANNING ELECTRON MICROSCOPE OPERATOR'S MANUAL (2006), Department of Earth and Planetary Sciences and Institute of Meteoritics, University of New Mexico, Meksiko
107. https://www.agarscientific.com/media/import/08-Vacuum%20coating_pgs_197-214_date_17_06_10_web.pdf (datum pristupa 17. rujna 2019.)
108. <https://www.moles.washington.edu//wordpress/wp-content/uploads/2015/02/Oxford-Quantitative-EDS-Guide.pdf> (datum pristupa 17. rujna 2019.)

§ 8. DODATAK

Tablica D1. Pregled podrijetla te odabranih fizikalnih svojstava spojeva i otapala korištenih u pokusima kokristalizacije

Spoj	Proizvođač	M_r	$T_i / ^\circ\text{C}$
dpz	–	379,49	70–100
dpzHCl	Cipla Ltd.	415,96	223–227
12tfib	Sigma-Aldrich, Manchester Organics	401,87	108–110
13tfib	Sigma-Aldrich	401,87	23
14tfib	Sigma-Aldrich, Manchester Organics	401,87	49–50
135tfib	Sigma-Aldrich	501,77	151–159
ipfb	Sigma-Aldrich	293,96	–29
2-kloretanol	Sigma-Aldrich	80,52	–62
2-propanol	Merck	60,10	–89
2-butanol	Merck	74,10	–90
acetone	Gram-Mol	58,08	–94
acetonitril	J.T.Baker	41,05	–41
benzen	T.T.T.	78,11	5
diklormetan	Carlo Erba	84,93	–96
etanol	Alkali AD	46,07	–114
kloroform	Kemika	119,38	–63
metanol	Carlo Erba	32,04	–97
n-heptan	Sigma-Aldrich	100,21	–90
tetrahidrofuran	Fisher Chemical	72,11	–108
tetraklormetan	Kemika	153,82	–23
piridin	Kemika	79,10	–41

Tablica D2. Pregled uvjeta kristalizacijskih pokusa metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi za pripremu kokristala donepezila i njegove kloridne soli (**x**) s odabranim donorima halogenske veze (**y**)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	Otapalo ili smjesa otapala	V / mL
(dpz) : (13tfib)	1 : 2	9,6	7,7 μL	ACN	2,0
				EtOH	1,0
				2-ProOH / CCl_4 (1 : 1)	2,0
				ACN / ace (1 : 1)	1,0
				ACN / CCl_4 (1 : 1)	4,0
(dpz) : (14tfib)	1 : 1	14,6	15,4 mg	ace	2,0
(dpz) : (ipfb)	1 : 2	11,8	8,3 μL	MeOH	1,5
				ACN	1,0
	1 : 3	9,1	9,6 μL	ACN	1,0
(dpz) : (135tfib)	2 : 1	18,0	12,0 mg	2-ProOH	2,0
				ACN	1,0
				ace	2,0
				EtOH	2,0
				MeOH	2,0
				2-ProOH / H_2O (5 : 1)	3,0
				ACN / ace (1 : 1)	1,0
				ace / ph (1 : 1)	2,0
				EtOH / n-hept (1 : 1)	2,0
2-ProOH / CCl_4 (1 : 1)	2,0				
(dpzHCl) : (13tfib)	1 : 1	15,3	5,5 μL	ACN	1,0
				ACN / EtOH (3 : 1)	2,0
	1 : 2	10,3	7,4 μL	ACN	2,0
				CH_2Cl_2	1,5
				2-ProOH / py (1 : 1)	3,0
				ACN / CCl_4 (1 : 1)	4,0
				ACN / EtOH (1 : 1)	4,0
				ace / EtOH (1 : 1)	4,0
CHCl_3 / ph (1 : 1)	2,0				

Tablica D2. (Nastavak)

Reaktanti	$n(x) : n(y)$	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	Otapalo ili smjesa otapala	V / mL
(dpzHCl) : (14tfib)	1 : 1	15,3	14,7 mg	ace	1,1
				THF	1,1
				EtOH	1,1
				2-ProOH	1,1
				2-ButOH	1,1
				EtOH / H ₂ O (1 : 1)	3,9
				ACN	2,2
				CHCl ₃	1,1
				Ph	1,1
				CCl ₄	1,1
				CH ₂ Cl ₂	1,7
				2-Cl-EtOH	1,1
				MeOH	3,9
				MeOH / H ₂ O (1 : 1)	2,2
				ACN / CH ₂ Cl ₂ (1 : 1)	4,0
				ACN / CH ₂ Cl ₂ (5 : 4)	4,5
				ACN / MeOH (1 : 1)	2,0
				MeOH / CCl ₄ (1 : 1)	4,0
				ACN / EtOH (1 : 1)	2,0
				ACN / CCl ₄ (1 : 1)	3,0
ACN / MeOH / ph (1 : 2 : 1)	4,0				
ACN / EtOH / CHCl ₃ (2 : 1 : 1)	4,0				
1 : 2	10,2	19,8 mg	ACN / H ₂ O (1 : 1)	1,0	
			ACN / EtOH (1 : 1)	1,0	
			ACN / MeOH (1 : 1)	1,0	
			ACN / 2-ProOH (4 : 3)	3,5	
(dpzHCl) : (ipfb)	1 : 1	17,6	5,7 μL	ACN / MeOH (1 : 1)	2,0
	1 : 3	9,6 mg	9,3 μL	ACN	1,0

Tablica D2. (Nastavak)

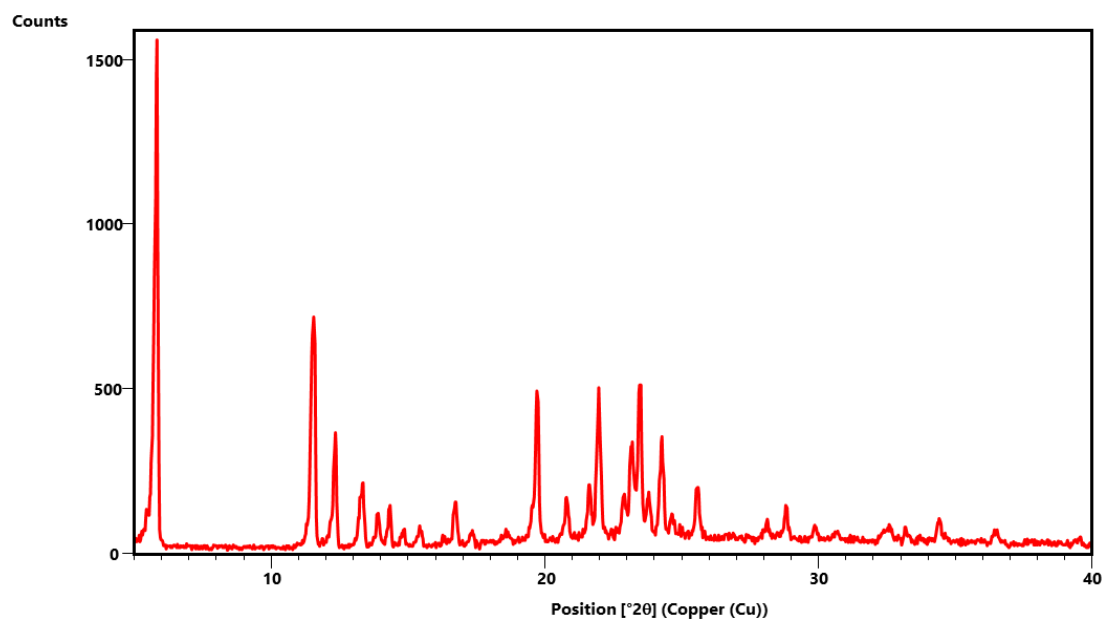
Reaktanti	$n(x) : n(y)$	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	Otapalo ili smjesa otapala	V / mL
(dpzHCl) : (135tfib)	2 : 1	18,6	11,4 mg	2-ProOH	2,0
				ACN	3,0
				ace	3,0
				EtOH	2,0
				2-ProOH / H ₂ O (1 : 1)	4,0
				2-ProOH / H ₂ O (3 : 1)	2,0
				ACN / CCl ₄ (1 : 1)	2,0
				ACN / EtOH (1 : 1)	6,0
				ace / EtOH (1 : 1)	6,0
				ace / H ₂ O (3 : 1)	2,0
				CHCl ₃ / Ph (1 : 1)	2,0
				MeOH / CCl ₄ (1 : 1)	3,0

Tablica D3. Pregled uvjeta kristalizacijskih pokusa metodom isparavanja otapala na sobnoj temperaturi uz dodatak klice za pripremu kokristala donepezila i njegove kloridne soli (x) s odabranim donorima halogenske veze (y)

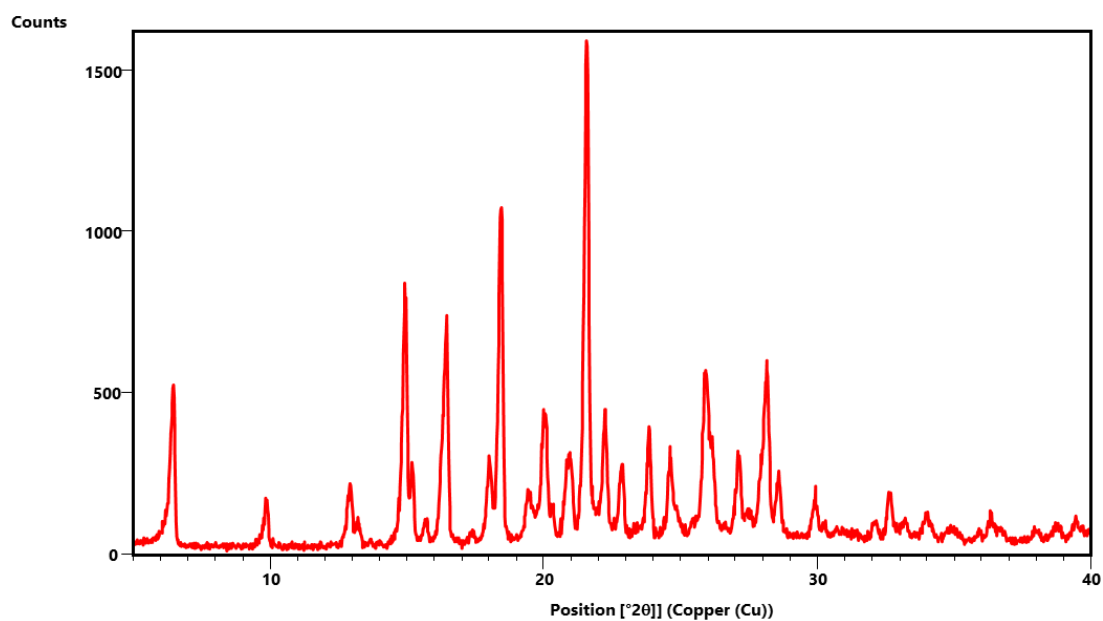
Reaktanti	$n(x) : n(y)$	Otapalo ili smjesa otapala	$m(x) / \text{mg}$	$m(y)$ ili $V(y)$	V / mL	t / min		
						2	4	6
(dpz) : (13tfib)	1 : 2	ACN	9,6	7,7 μL	1,0	2	4	6
(dpz) : (135tfib)	2 : 1	ACN	18,0	12,0 mg	1,0	2	4	6
(dpzHCl) : (13tfib)	1 : 1	ACN	15,3	5,5 μL	2,0	2	4	6
		ACN / EtOH (1 : 1)			1,0			
(dpzHCl) : (135tfib)	1 : 1	ACN	13,5	16,5 mg	2,0	2	4	6
		ACN / EtOH (1 : 1)			1,0			

t = vrijeme dodatka klice

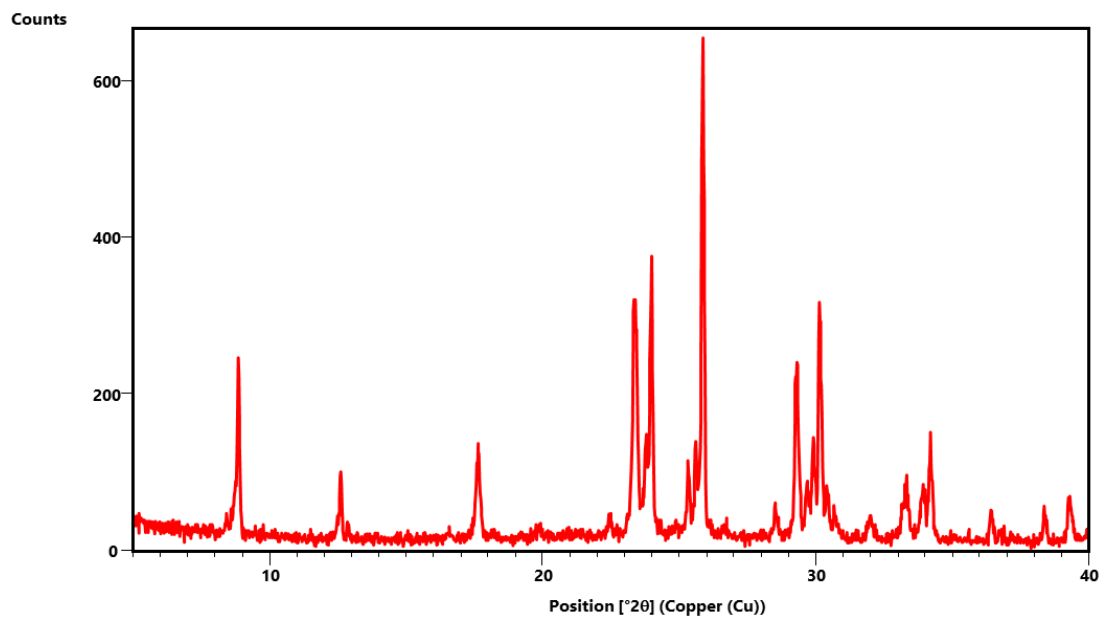
8.1. Difraktogrami polikristalnih uzoraka



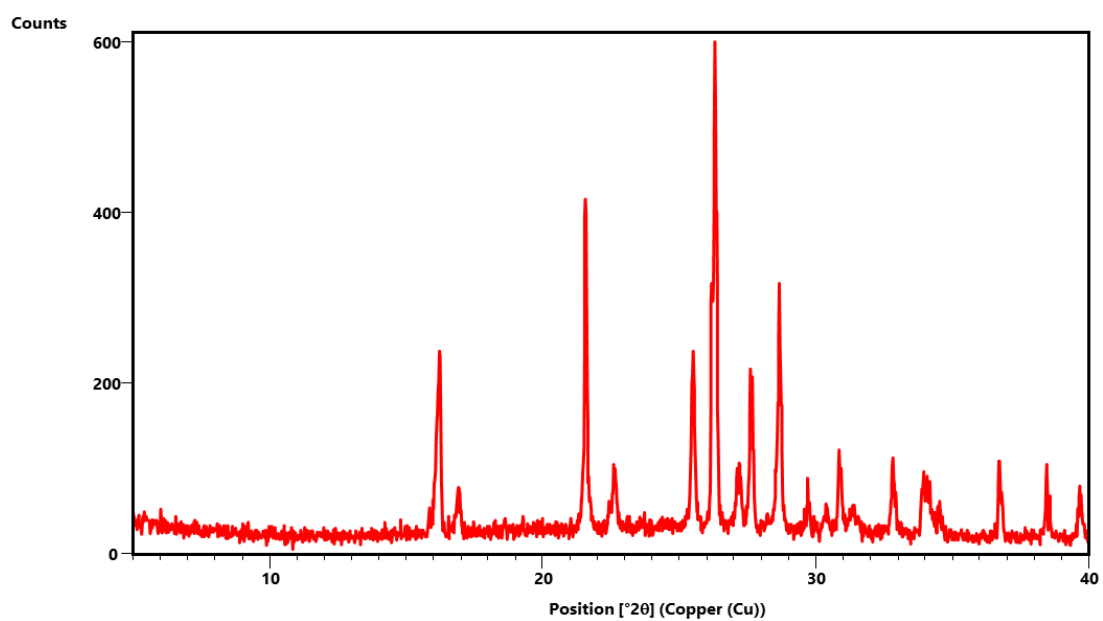
Slika D1. Difraktogram **dpz** pripremljenog iz uzorka **dpzHCl** prema postupku opisanom u poglavlju 3



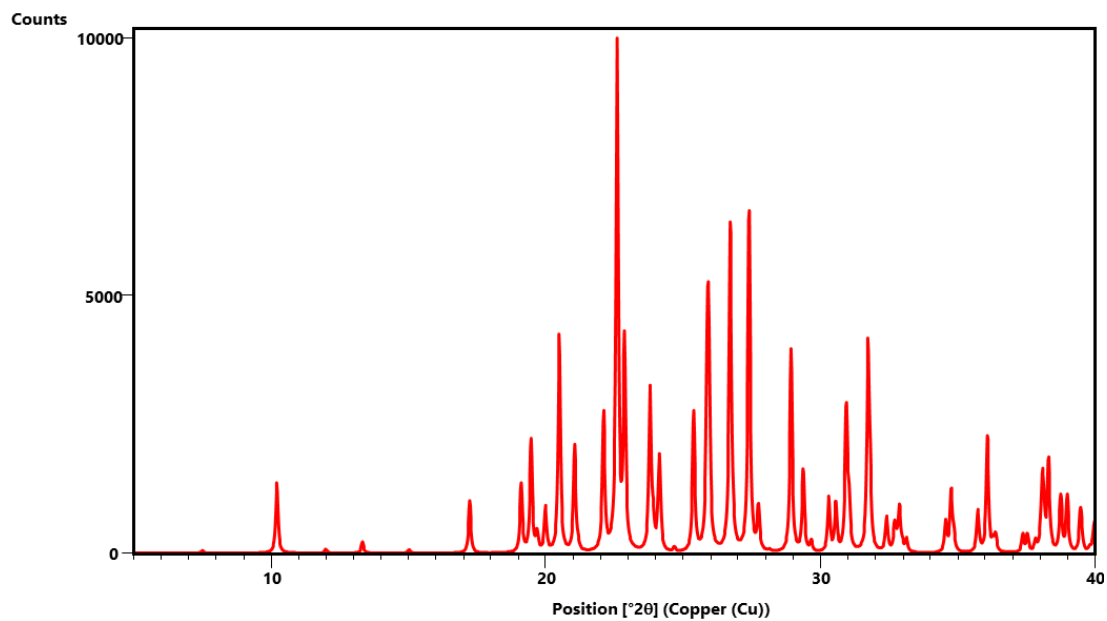
Slika D2. Difraktogram **dpzHCl**



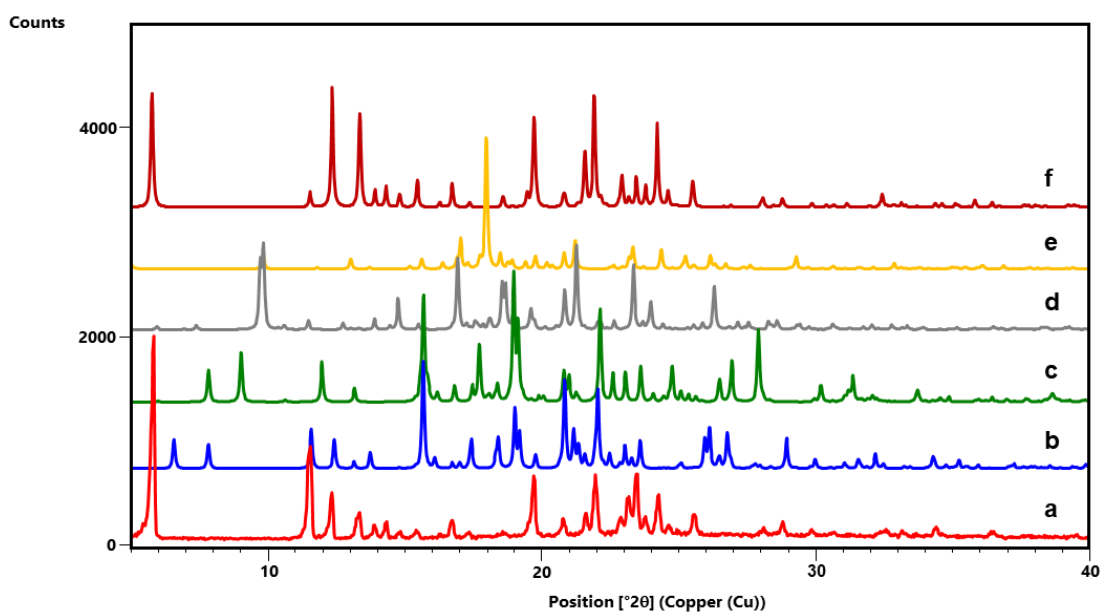
Slika D3. Difraktogram 12tfib



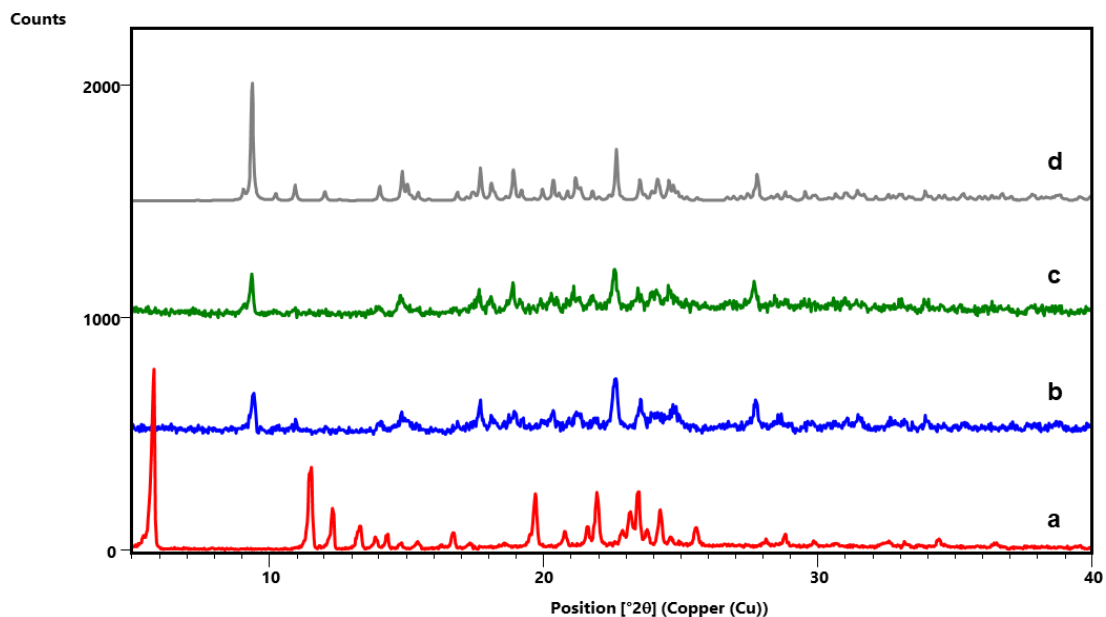
Slika D4. Difraktogram 14tfib



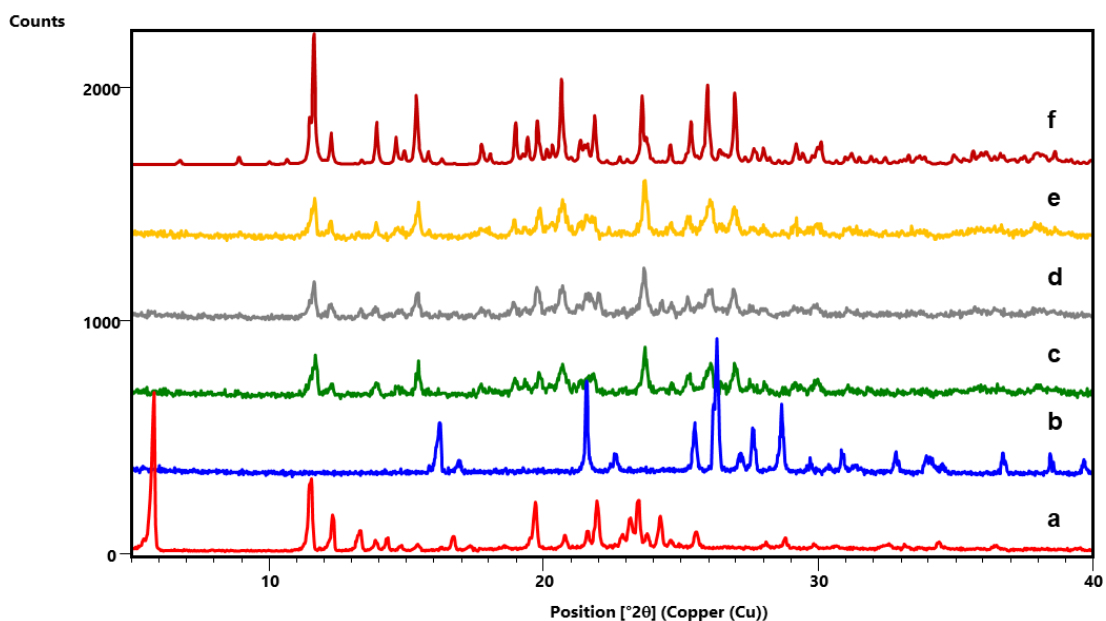
Slika D5. Difraktogram 135tfib



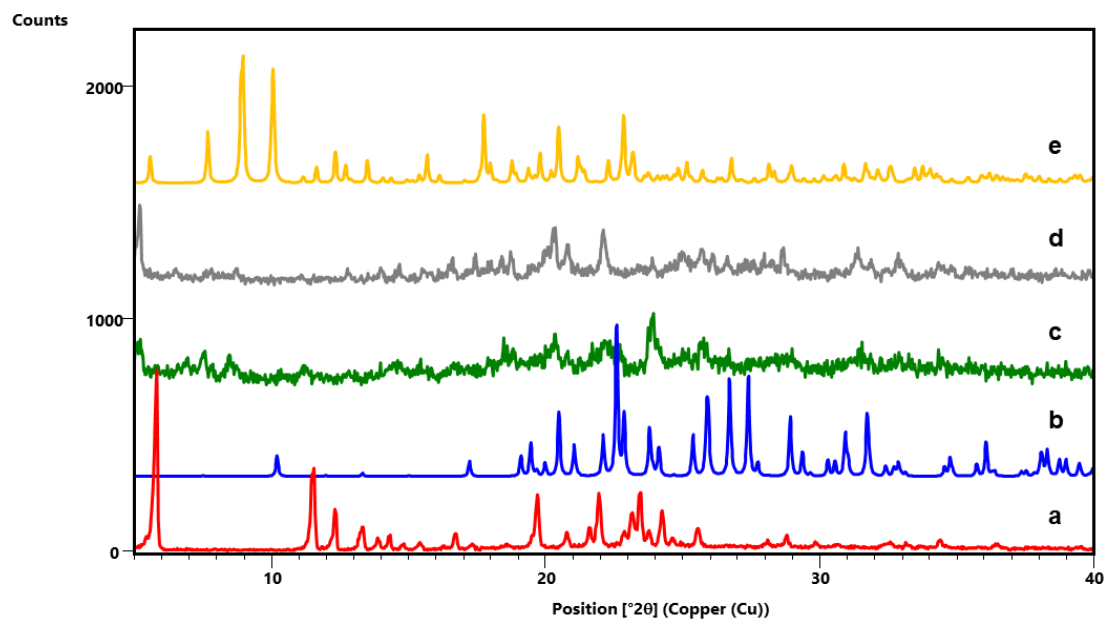
Slika D6. a) difraktogram **dpz**, b) – f) difraktogrami **dpz** izračunati iz podataka o kristalnoj i molekularnoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu dostupni u CSD bazi podataka: b) EKOKEW, c) SUBTIS01, d) SUBTIS02, e) SUBTIS03, f) SUBTIS04



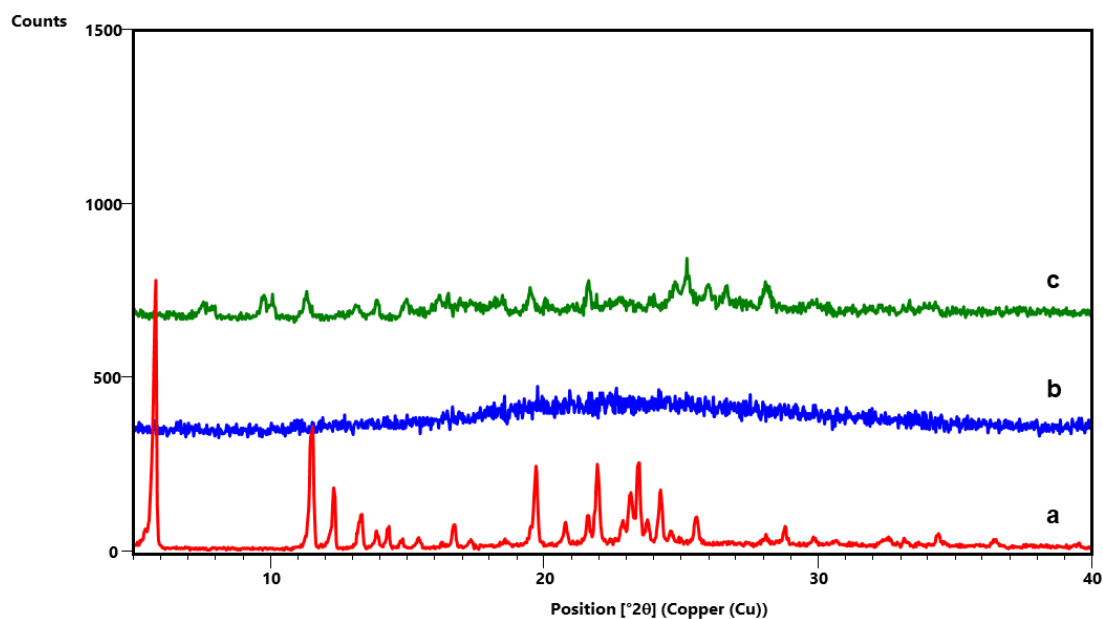
Slika D7. Difraktogrami: a) **dpz**, b) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **13tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **13tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2, d) difraktogram izračunat iz podataka o kristalnoj i molekularnoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu (**dpz**)(**13tfib**)



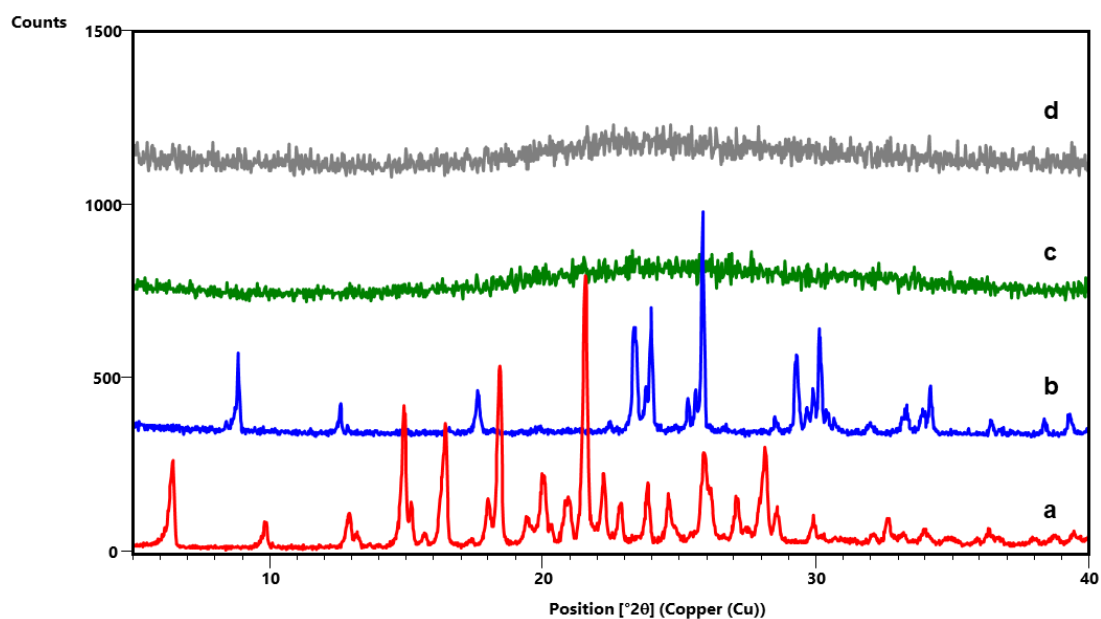
Slika D8. Difraktogrami: a) **dpz**, b) **14tfib**, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, d) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 3:2, e) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2, f) difraktogram izračunat iz podataka o kristalnoj i molekularnoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu (**dpz**)(**14tfib**)₂



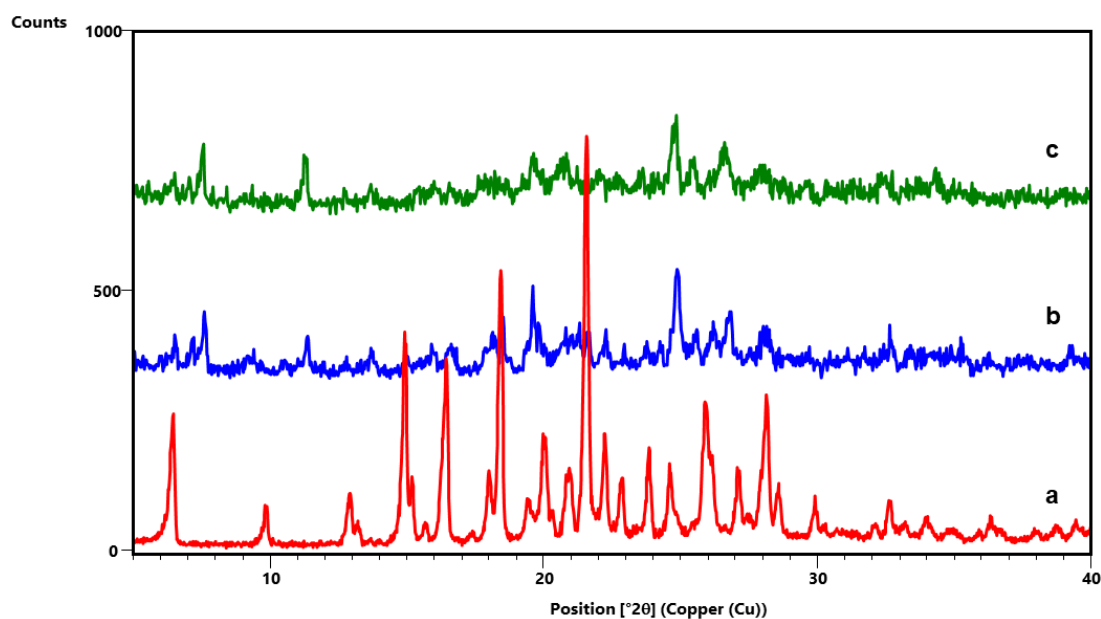
Slika D9. Difraktogrami: a) **dpz**, b) **135tfib** c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, d) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:1, e) difraktogram izračunat iz podataka o kristalnoj i molekularnoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu (**dpz**)(**135tfib**)



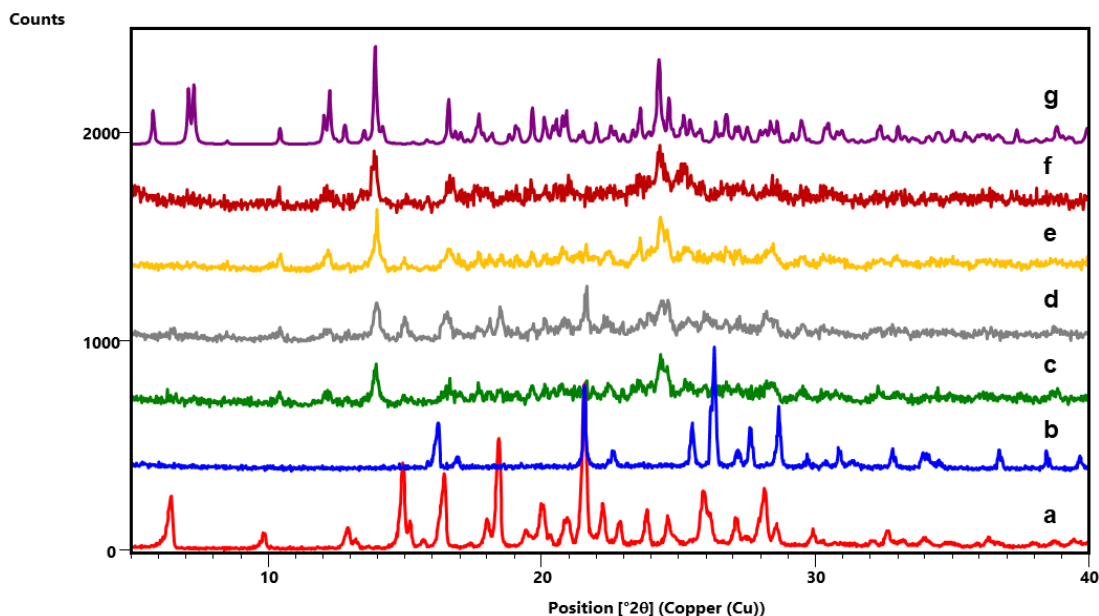
Slika D10. Difraktogrami: a) **dpz**, b) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **ipfb** u stehiometrijskom omjeru 1:1, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **ipfb** u stehiometrijskom omjeru 1:2



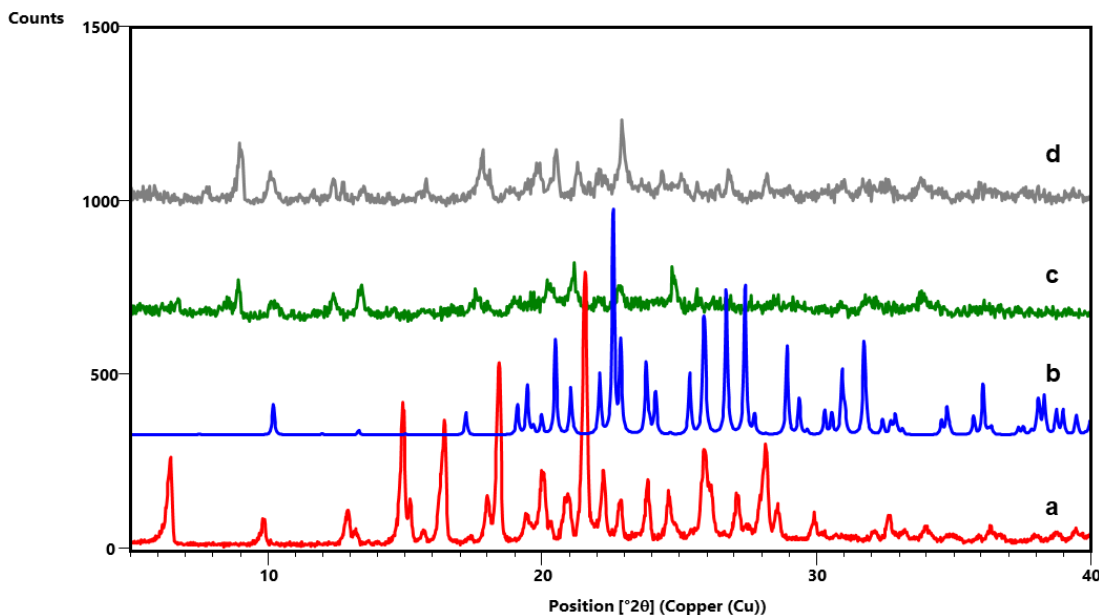
Slika D11. Difraktogrami: a) dpzHCl , b) 12tfib , c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese dpzHCl i 12tfib u stehiometrijskom omjeru 1:1, d) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese dpzHCl i 12tfib u stehiometrijskom omjeru 1:2



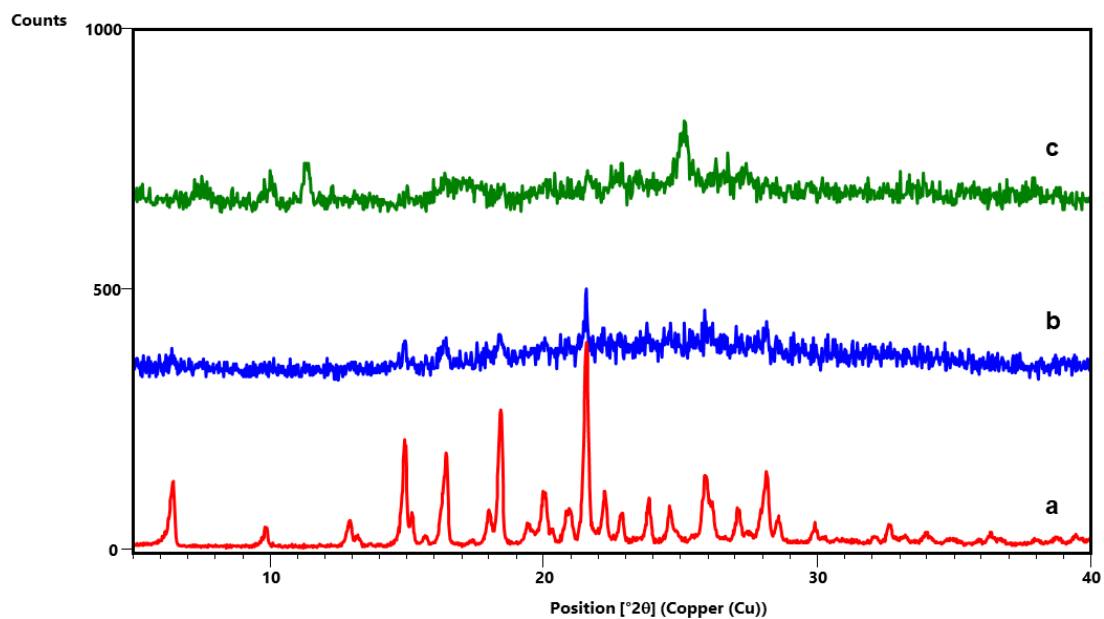
Slika D12. Difraktogrami: a) dpzHCl , b) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese dpzHCl i 13tfib u stehiometrijskom omjeru 1:1, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese dpzHCl i 13tfib u stehiometrijskom omjeru 1:2



Slika D13. Difraktogrami: a) **dpzHCl**, b) **14tfib**, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1 (ACN, 20 min), d) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:1, e) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1 (ACN, 60 min), g) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:5, f) difraktogram izračunat iz podataka o kristalnoj i molekularnoj strukturi dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$



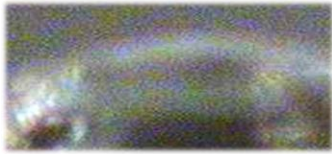
Slika D14. Difraktogrami: a) **dpzHCl**, b) **135tfib**, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, d) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:1



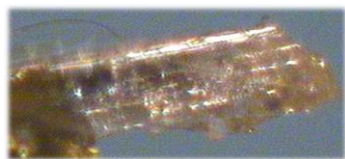
Slika D15. Difraktogrami: a) **dpzHCl**, b) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **ipfb** u stehiometrijskom omjeru 1:1, c) produkta dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpzHCl** i **ipfb** u stehiometrijskom omjeru 1:2

8.2. Opći i kristalografski podaci jediničnih kristala

Tablica D4. Opći i kristalografski podatci kokristala (dpz)(13ffb)



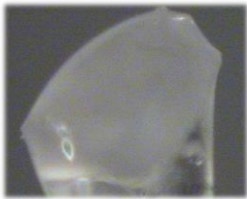
Molekulska formula	(C ₂₄ H ₂₉ NO ₃)(C ₆ F ₄ I ₂)
Relativna molekulska masa, M_r	781,36
Kristalni sustav	triklinski
Prostorna grupa	$P \bar{1}$
Parametri jedinične ćelije	
$a / \text{Å}$	9,9493(5)
$b / \text{Å}$	12,0534(9)
$c / \text{Å}$	13,0552(9)
$\alpha / ^\circ$	81,058(6)
$\beta / ^\circ$	77,842(5)
$\gamma / ^\circ$	88,370(5)
$V / \text{Å}^3$	1511,89(18)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	2
Računata gustoća, $D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,714
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{Mo } K_{\alpha 1}) / \text{Å}$	0,71073
T / K	295
Dimenzije kristala / mm	0,49×0,44×0,05
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	2,136
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$	762
Metoda pretraživanja refleksa	ω
Broj sakupljenih refleksa	6074
Broj neovisnih refleksa	2600
Broj utočnjavanih parametara	363
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0^2)$	0,0511
$wR(F^2)$	0,1150
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2 , S	0,725

Tablica D5. Opći i kristalografski podatci kokristala (dpz)(14tfib)₂


Molekulska formula	(C ₂₄ H ₂₉ NO ₃)(C ₆ F ₄ I ₂) ₂
Relativna molekulska masa, <i>M_r</i>	1183,23
Kristalni sustav	monoklinski
Prostorna grupa	<i>P</i> 2 ₁ /c

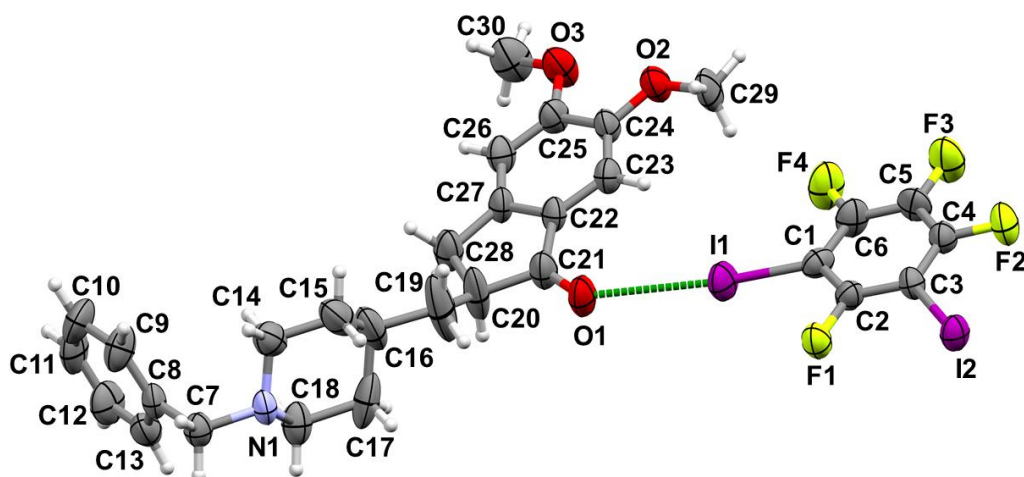
Parametri jedinične ćelije	
<i>a</i> / Å	26,638(3)
<i>b</i> / Å	14,9908(15)
<i>c</i> / Å	10,0189(12)
<i>α</i> / °	90
<i>β</i> / °	96,711(11)
<i>γ</i> / °	90
<i>V</i> / Å ³	3973,3(8)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	4
Računata gustoća, <i>D_{calc}</i> / g cm ⁻³	1,978
Valna duljina zračenja, <i>λ</i> (Mo <i>K_{α1}</i>) / Å	0,71073
<i>T</i> / K	295
Dimenzije kristala / mm	0,95×0,30×0,20
Linearni apsorpcijski koeficijent, <i>μ</i> / mm ⁻¹	3,210
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	2240
Metoda pretraživanja refleksa	<i>ω</i>
Broj sakupljenih refleksa	8621
Broj neovisnih refleksa	3177
Broj utočnjavanih parametara	471
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> ₀ ²)	0,0475
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0,0955
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,815

Tablica D6. Opći i kristalografski podatci kokristala (dpz)(135tfib)

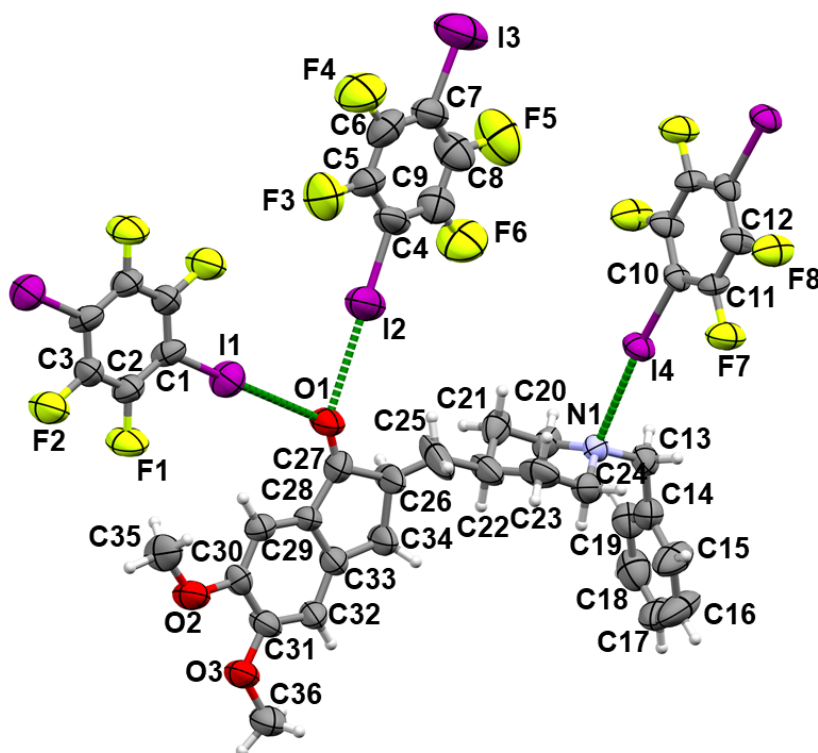
	Molekulska formula	(C ₂₄ H ₂₉ NO ₃)(C ₆ F ₃ I ₃)
	Relativna molekulska masa, M_r	889,264
	Kristalni sustav	triklinski
	Prostorna grupa	$P\bar{1}$
Parametri jedinične ćelije		
$a / \text{Å}$		9,9251(9)
$b / \text{Å}$		11,6059(11)
$c / \text{Å}$		16,0820(14)
$\alpha / ^\circ$		97,317(7)
$\beta / ^\circ$		96,469(7)
$\gamma / ^\circ$		90,825(7)
$V / \text{Å}^3$		1824,92
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z		2
Računata gustoća, $D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$		1,565
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{Mo } K_{\alpha 1}) / \text{Å}$		0,71073
T / K		295
Dimenzije kristala / mm		0,91×0,72×0,67
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}		2,609
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$		794
Metoda pretraživanja refleksa		ω
Broj sakupljenih refleksa		7333
Broj neovisnih refleksa		4188
Broj utočnjavanih parametara		363
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0^2)$		0,0515
$wR(F^2)$		0,1478
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2, S		0,932

Tablica D7. Opći i kristalografski podatci acetonitrilnog solvata kokristala $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$

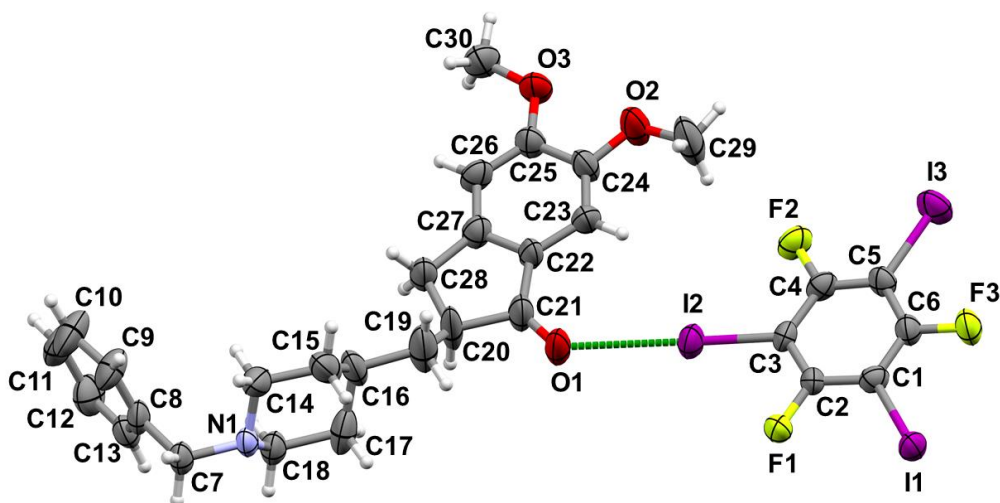
	Molekulska formula	$(C_{24}H_{30}ClNO_3)_2(C_6F_4I_2)_5(C_2H_3N)_n$
	Relativna molekulska masa, M_r	1420,64 + $n \times 41,05$
	Kristalni sustav	triklinski
	Prostorna grupa	$P \bar{1}$
Parametri jedinične ćelije		
$a / \text{Å}$		7,4975(5)
$b / \text{Å}$		15,3356(6)
$c / \text{Å}$		21,1094(3)
$\alpha / ^\circ$		87,297(5)
$\beta / ^\circ$		79,934(4)
$\gamma / ^\circ$		83,668(4)
$V / \text{Å}^3$		2374,23(19)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z		4
Računata gustoća, $D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$		2,847
Valna duljina zračenja, λ (Mo $K_{\alpha 1}$) / Å		0,71073
T / K		295
Dimenzije kristala / mm		0,78×0,10×0,09
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}		4,160
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$		1952
Metoda pretraživanja refleksa		ω
Broj sakupljenih refleksa		10310
Broj neovisnih refleksa		6160
Broj utočnjavanih parametara		543
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0^2)$		0,0536
$wR(F^2)$		0,1458
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2 , S		1,001



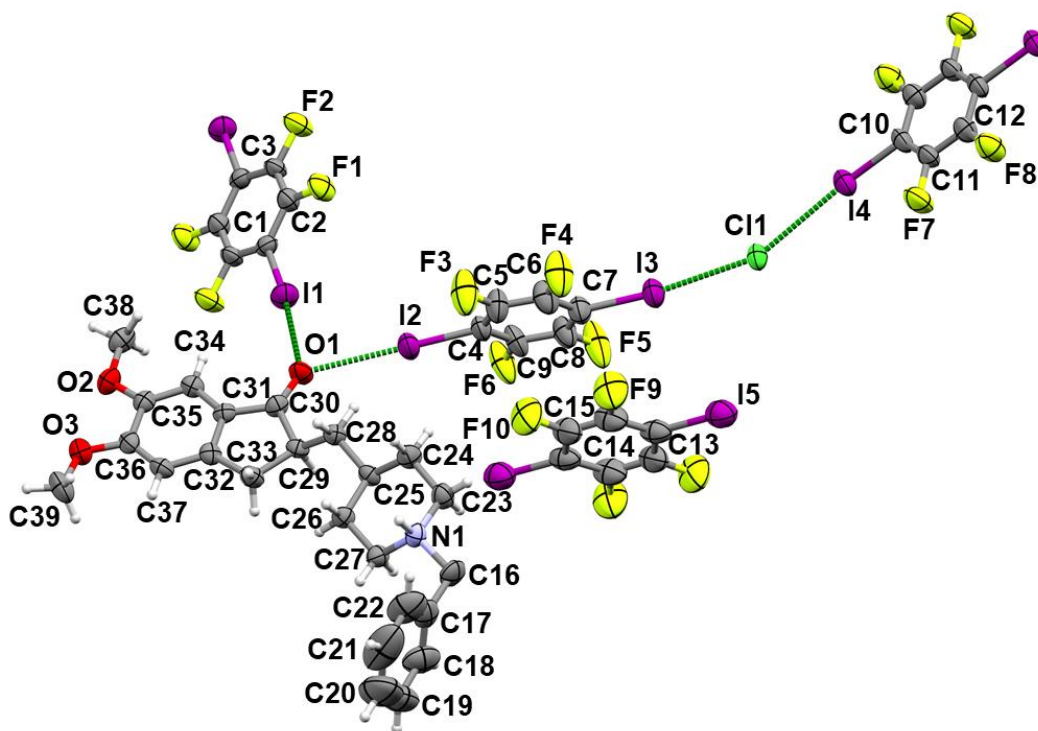
Slika D16. ORTEP prikaz strukture kokristala $(\text{dpz})(\text{13tfib})$ s označenim atomima i halogenskim vezama (zelena linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %, dok su vodikovi atomi prikazani sferama radijusa 0,15 Å



Slika D17. ORTEP prikaz strukture kokristala $(\text{dpz})(\text{14tfib})_2$ s označenim atomima i halogenskim vezama (zelena linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %, dok su vodikovi atomi prikazani sferama radijusa 0,15 Å



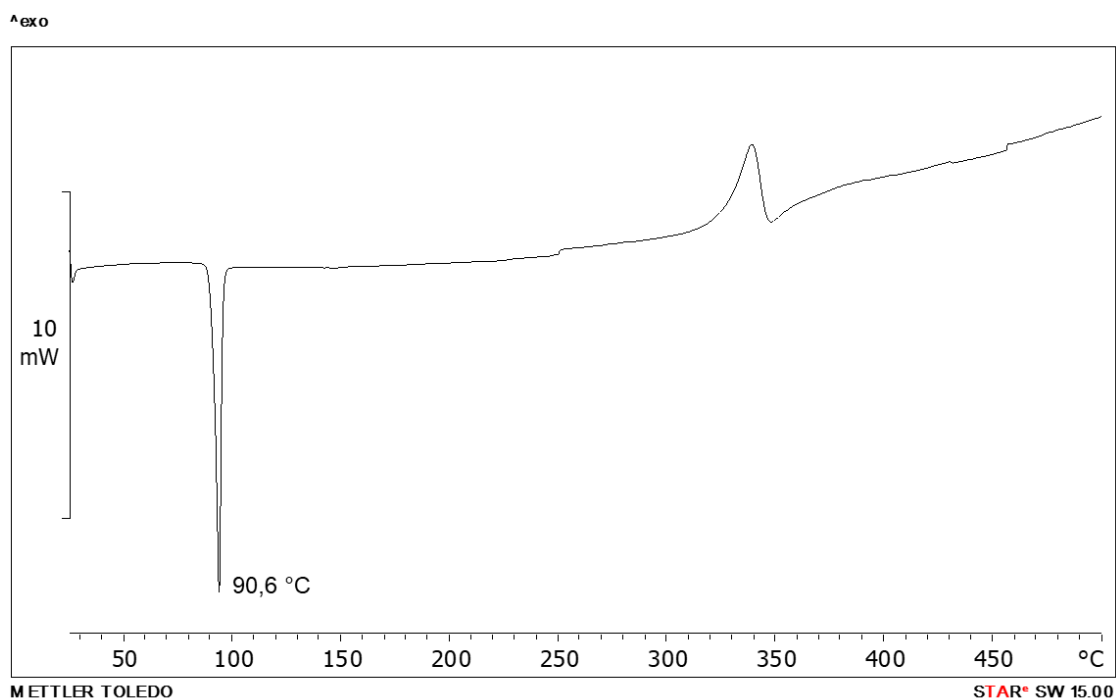
Slika D18. ORTEP prikaz strukture kokristala $(dpz)(135tfib)$ s označenim atomima i halogenskim vezama (zeleno linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %, dok su vodikovi atomi prikazani sferama radijusa 0,15 Å



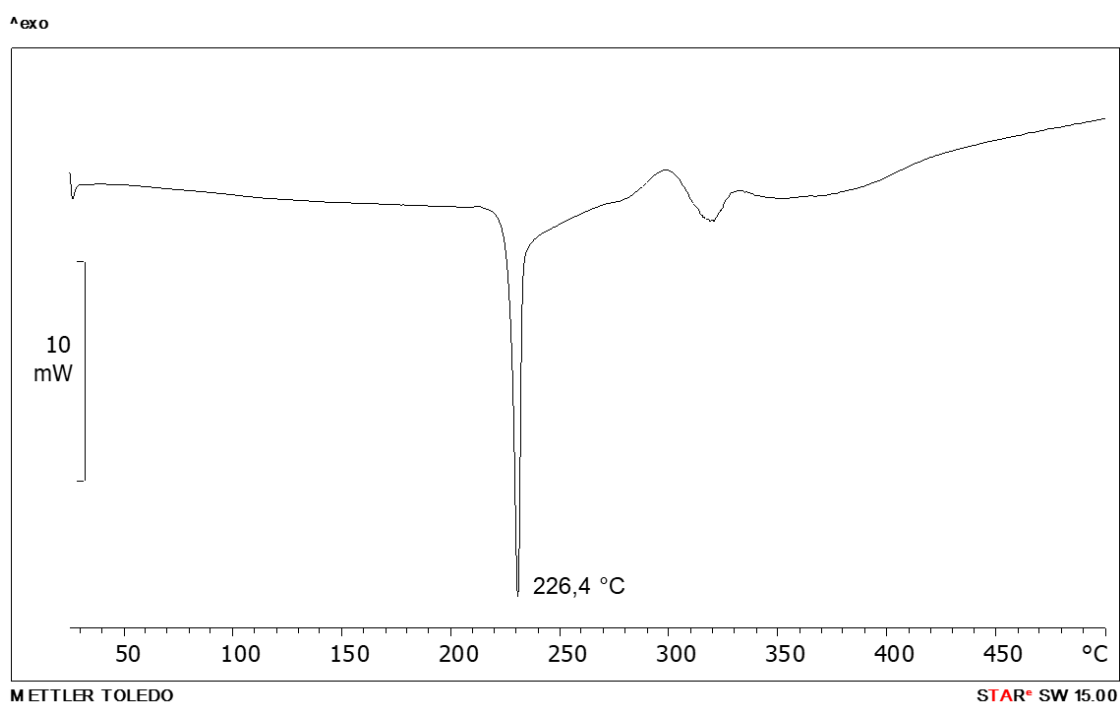
Slika D19. ORTEP prikaz strukture acetonitrilnog solvata kokristala $(dpzHCl)_2(14tfib)_5(ACN)_2$ s označenim atomima i halogenskim vezama (zeleno linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %, dok su vodikovi atomi prikazani sferama radijusa 0,15 Å

8.3. Rezultati termičke analize

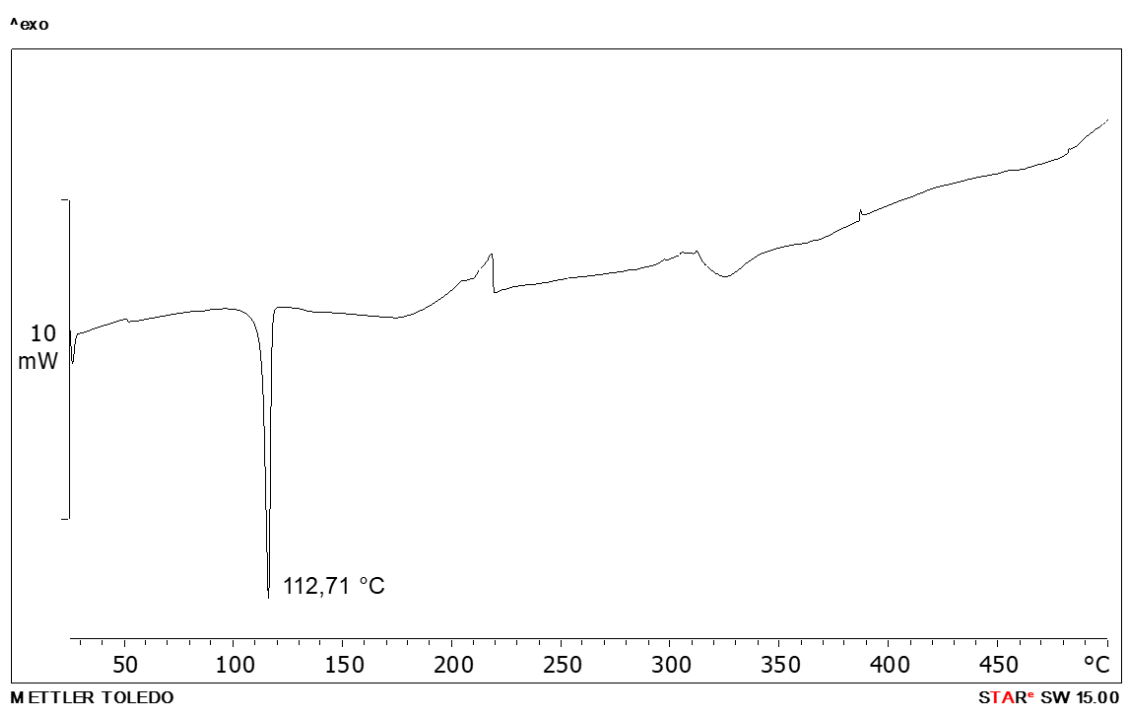
8.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija



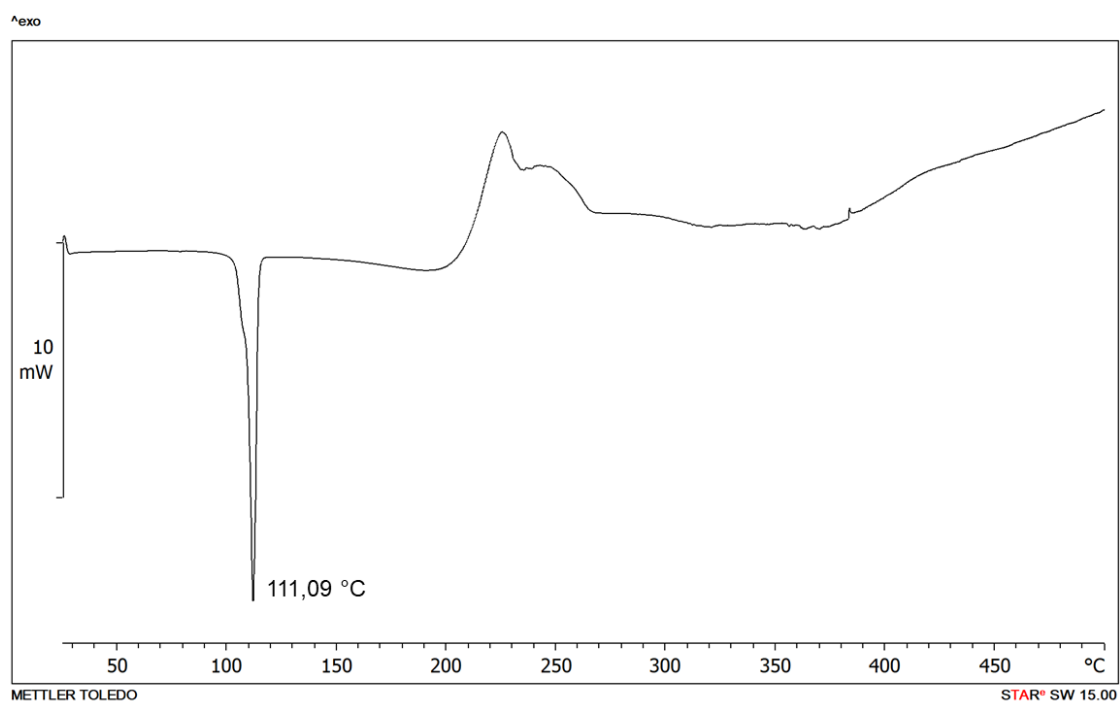
Slika D20. DSC krivulja polikristalnog uzorka **dpz** priređenog iz uzorka **dpzHCl** prema postupku opisanom u poglavlju 3 ($m_{\text{uz}} = 4,0750$ mg)



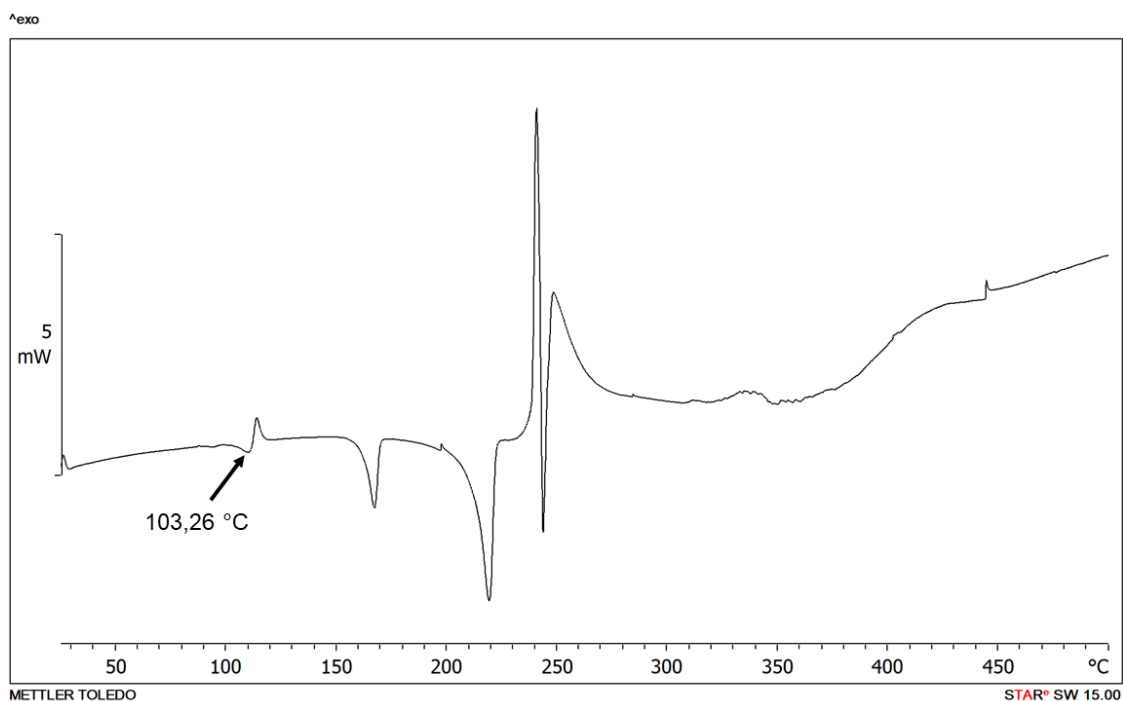
Slika D21. DSC krivulja polikristalnog uzorka **dpzHCl** ($m_{\text{uz}} = 4,4570$ mg)



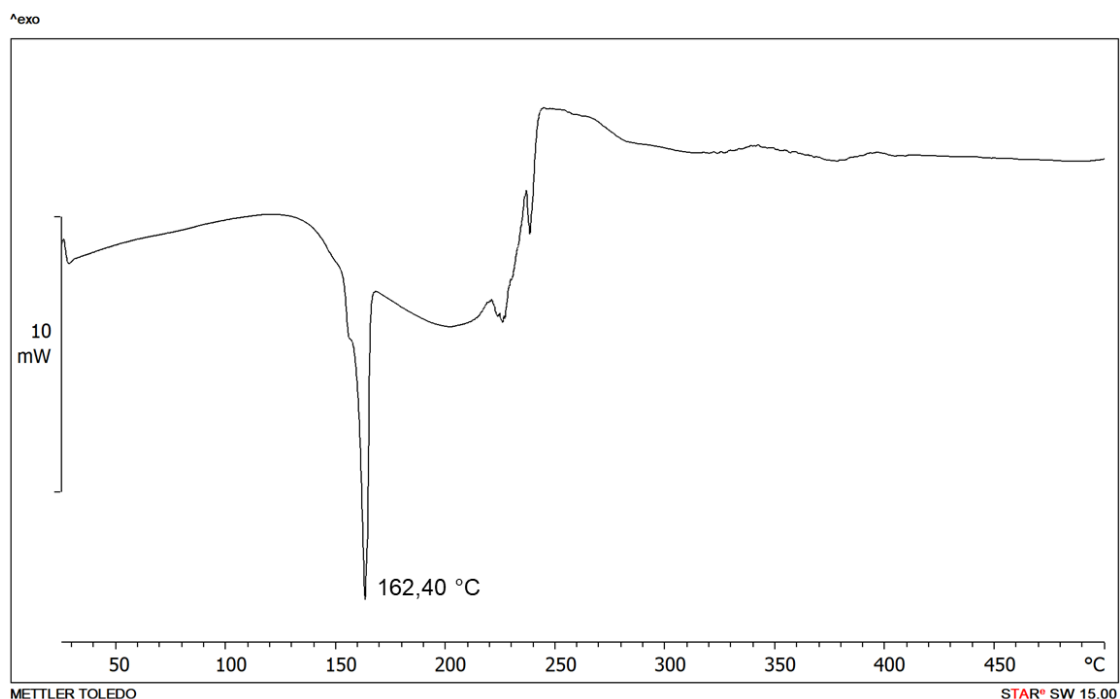
Slika D22. DSC krivulja polikristalnog uzorka dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **13tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1 ($m_{uz} = 4,1950$ mg)



Slika D23. DSC krivulja polikristalnog uzorka dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2 ($m_{uz} = 9,1660$ mg)

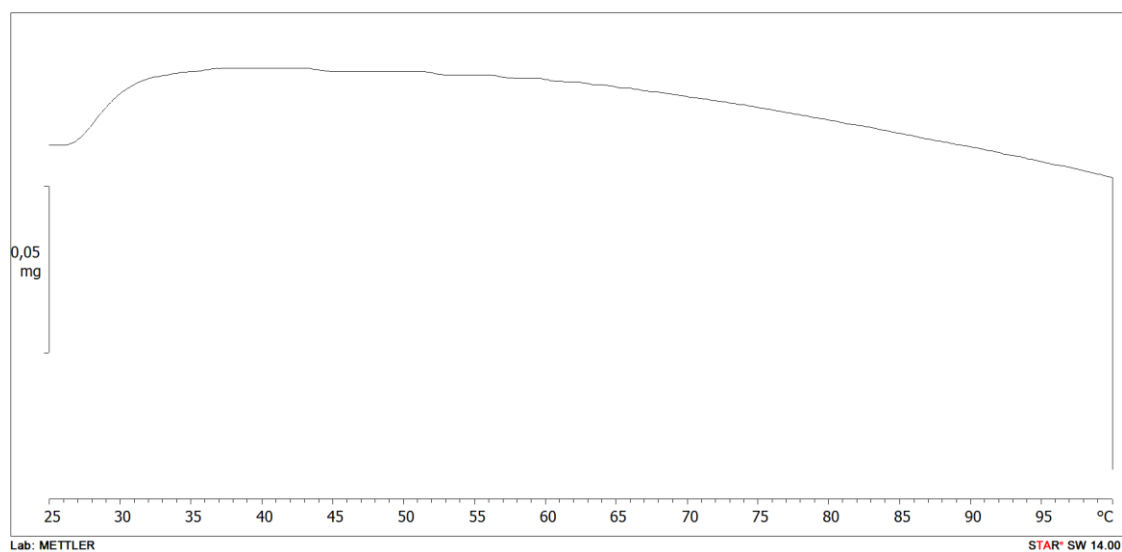


Slika D24. DSC krivulja polikristalnog uzorka dobivenog mljevenjem reakcijske smjese **dpz** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1 ($m_{uz} = 6,1680$ mg)



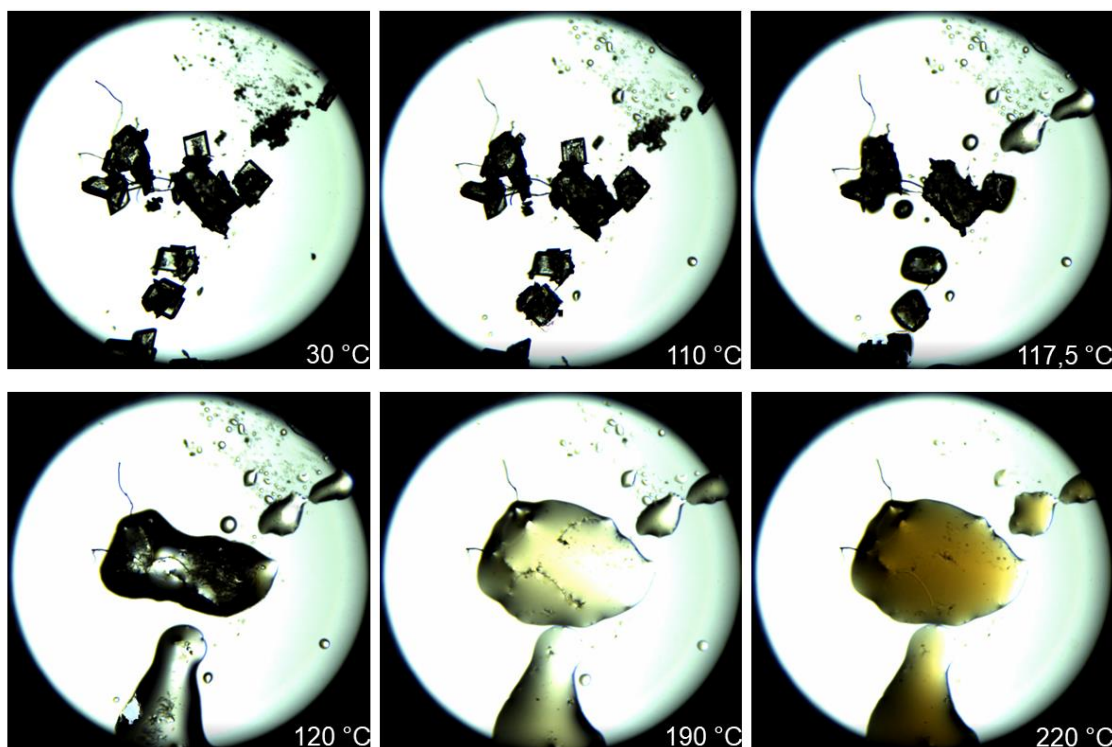
Slika D25. DSC krivulja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:5 iz otopine acetonitrila i etanola (1:1) ($m_{uz} = 12,6300$ mg)

8.3.2. Termogravimetrijska analiza

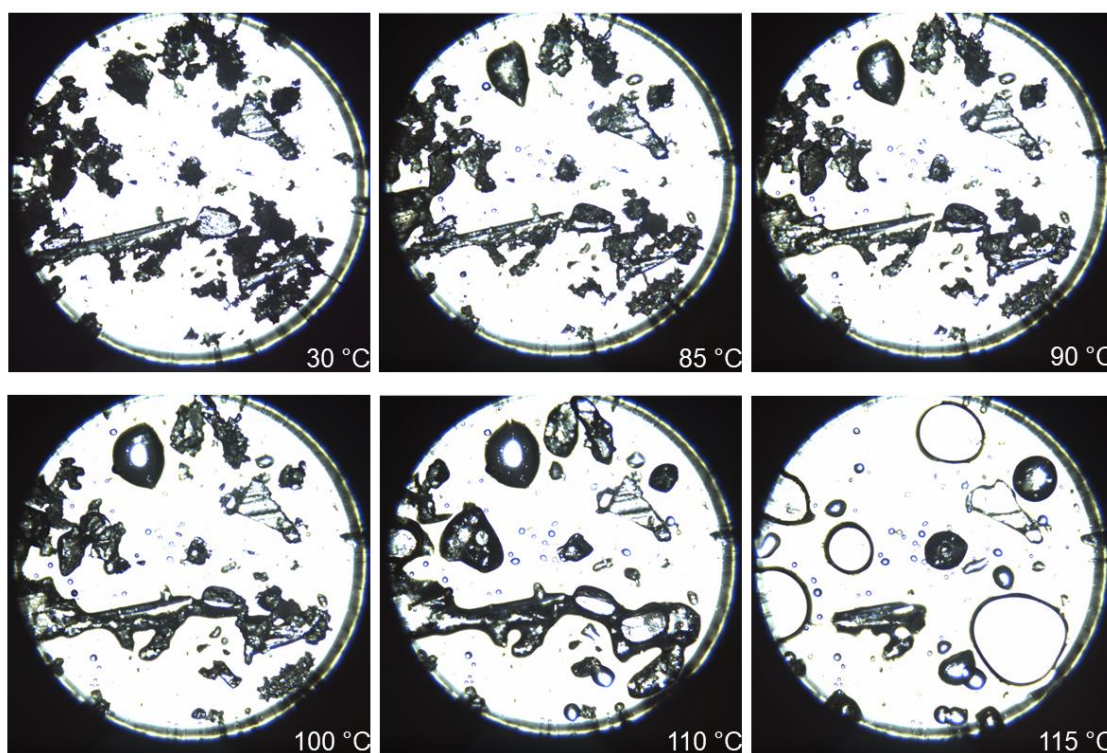


Slika D26. TG krivulja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:5 iz otopine acetonitrila i etanola (1:1) ($m_{uz} = 8,830$ mg)

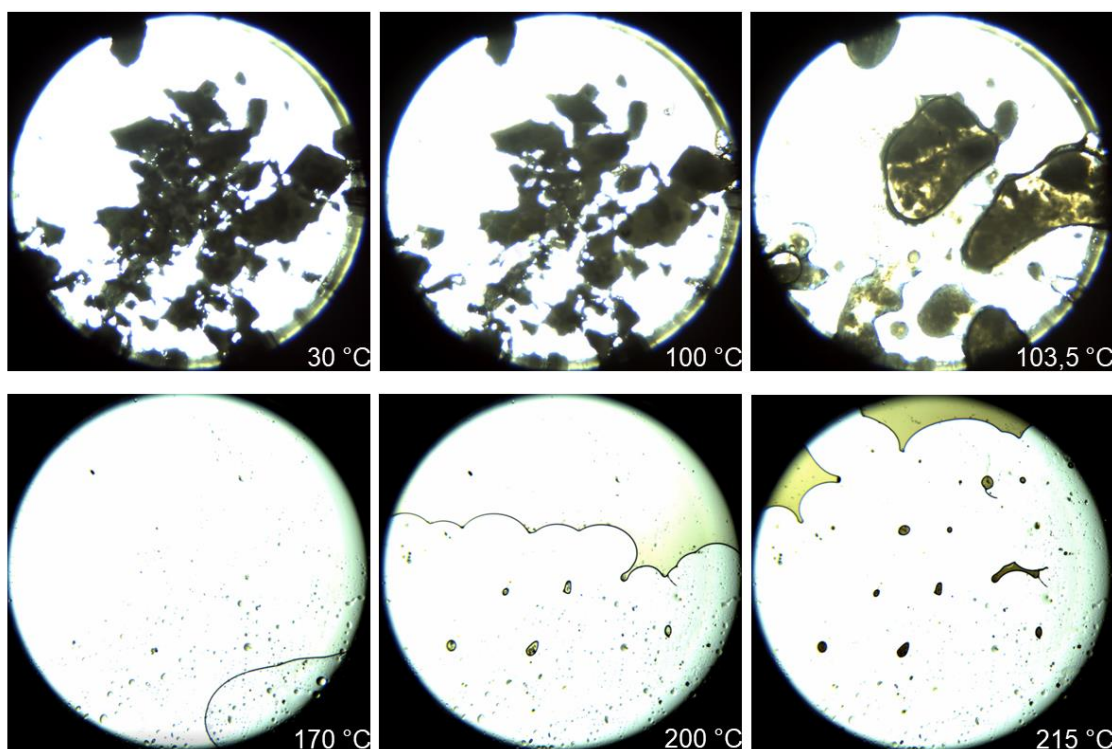
8.3.3. Hot-stage mikroskopija



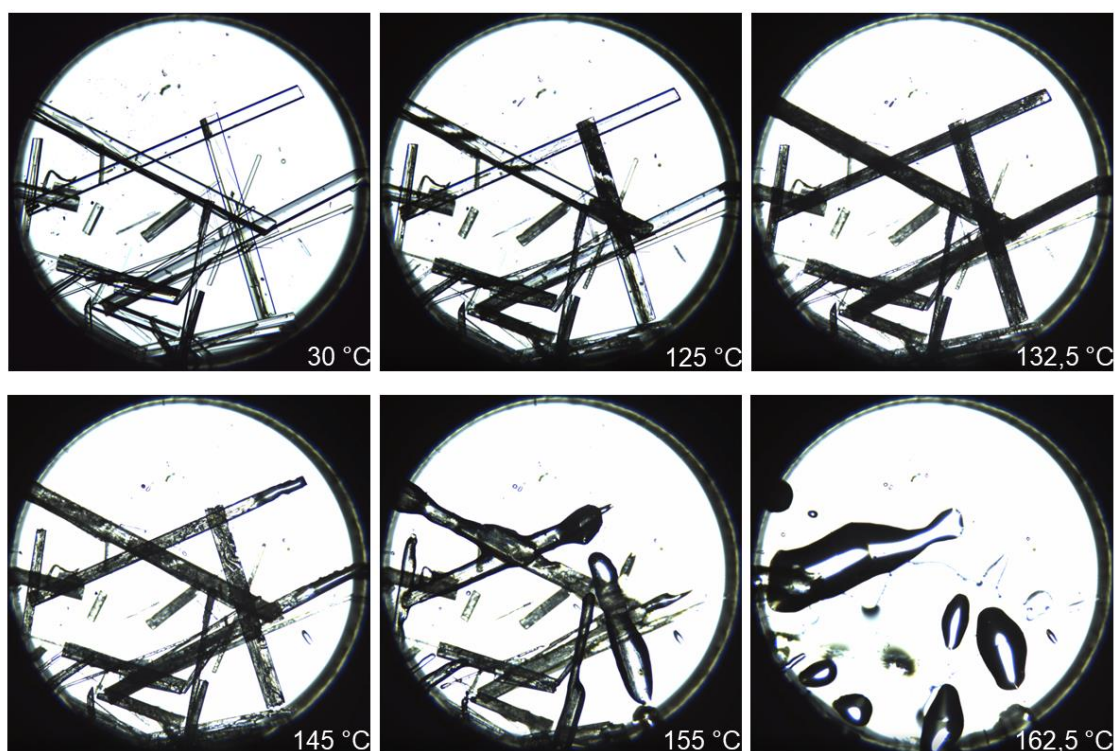
Slika D27. Rezultat proučavanja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **13tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, uz dodatak klice, iz acetonitrilne otopine putem HS mikroskopije (uvećanje 4x)



Slika D28. Rezultat proučavanja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2 iz acetonske otopine putem HS mikroskopije (uvećanje 4x)

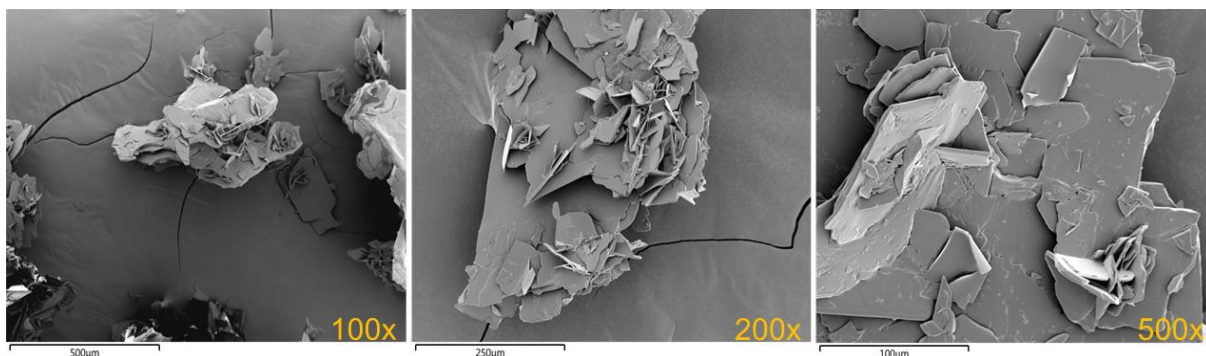


Slika D29. Rezultat proučavanja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, uz dodatak klice, iz acetonitrilne otopine putem HS mikroskopije (uvećanje 4x)

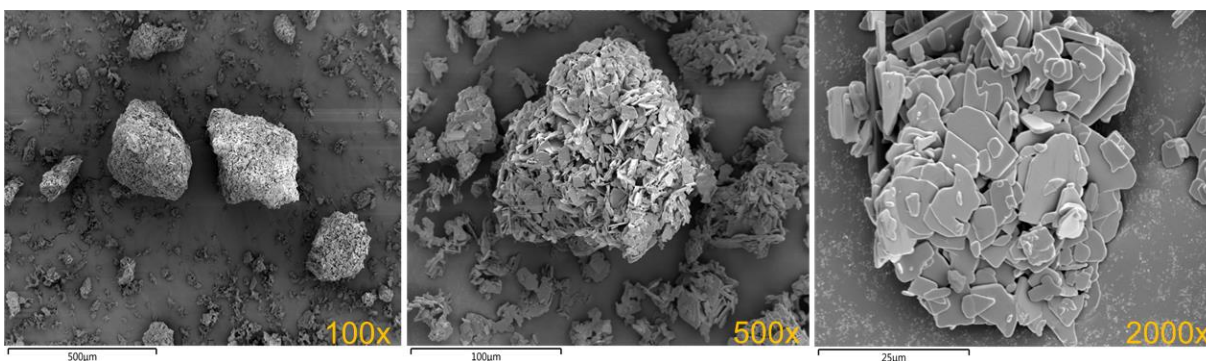


Slika D30. Rezultat proučavanja uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpzHCl** i **14fib** u stehiometrijskom omjeru 2:5 iz otopine acetonitrila i etanola (1:1) putem HS mikroskopije (uvećanje 4x)

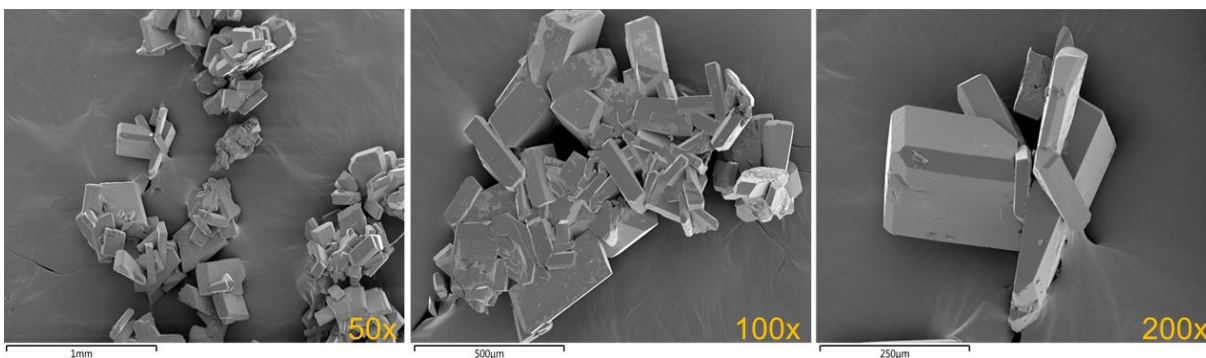
8.4. Rezultati pretražne elektronske mikroskopije



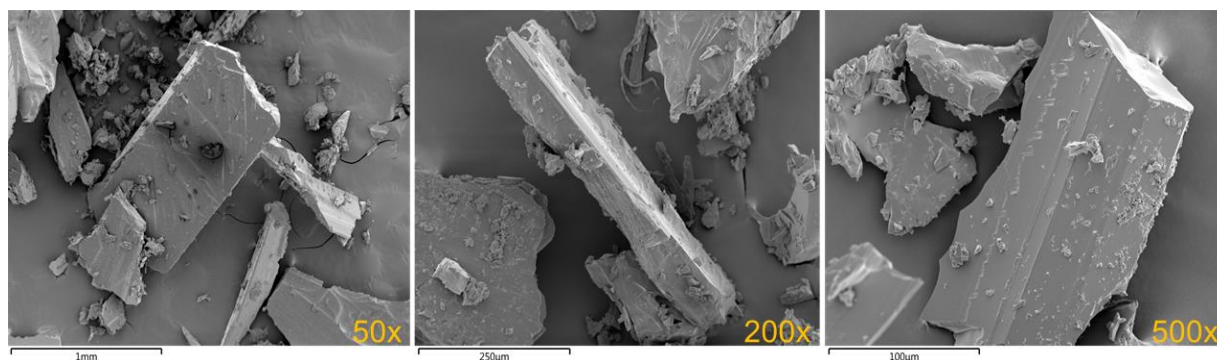
Slika D31. SEM prikaz uzorka **dpz** pripravljenog iz uzorka **dpzHCl** prema postupku opisanom u poglavlju 3



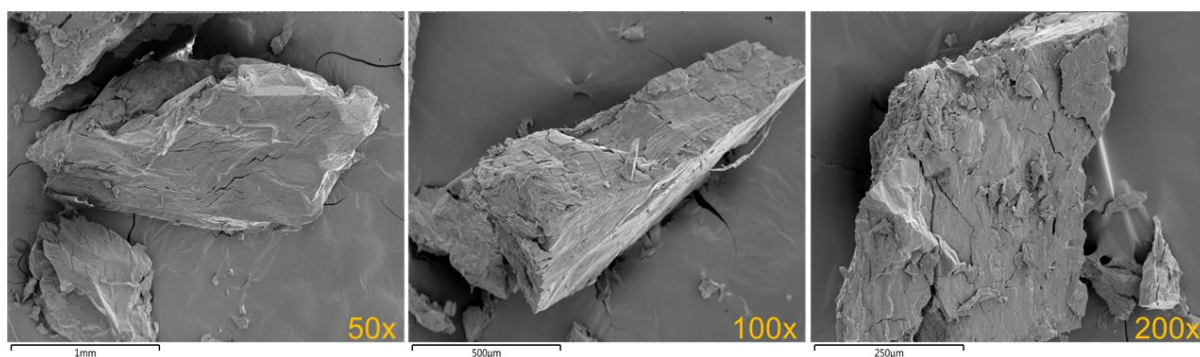
Slika D32. SEM prikaz uzorka **dpzHCl**



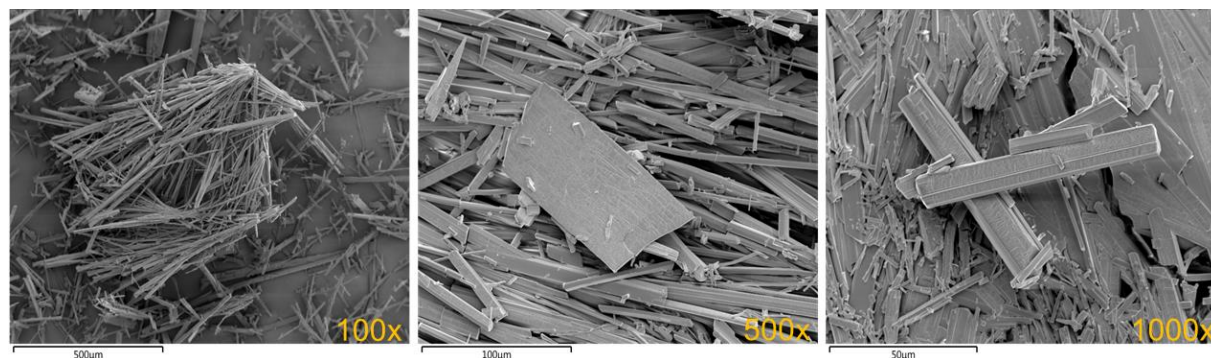
Slika D33. SEM prikaz uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **13fib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, uz dodatak klice, iz acetonitrilne otopine



Slika D34. SEM prikaz uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:2 iz acetonske otopine



Slika D35. SEM prikaz uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpz** i **135tfib** u stehiometrijskom omjeru 1:1, uz dodatak klice, iz acetonitrilne otopine



Slika D36. SEM prikaz uzorka dobivenog kristalizacijom reakcijske smjese **dpzHCl** i **14tfib** u stehiometrijskom omjeru 2:5 iz otopine acetonitrila i etanola (1:1)

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Toni Vitasović
Datum rođenja: 30. ožujka 1995.
Mjesto rođenja: Pula, Hrvatska
Državljanstvo: Hrvatsko
Mobitel: (+385) 99 787 94 51
E-mail: tvitasovic@gmail.com

Obrazovanje

2019. Međunarodna studentska razmjena:
Erasmus+ stručna praksa (SMP)
CEITEC – Central European Institute of Technology (Brno, Češka)
Grupa: *Materials Characterization and Advanced Coatings*

2016. – 2019. Diplomski studij – istraživački smjer:
Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek,
Sveučilište u Zagrebu (Zagreb, Hrvatska)
Grane: Anorganska kemija i biokemija

2016. **Sveučilišni prvostupnik Kemije** (univ. bacc. chem.)

2013. – 2016. Preddiplomski studij:
Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek,
Sveučilište u Zagrebu (Zagreb, Hrvatska)

2009. – 2013. Srednja škola Gimnazija Pula – prirodoslovno-matematički modul (Pula, Hrvatska)

2001. – 2009. Osnovna škola Šijana (Pula, Hrvatska)

Poznavanje jezika

Materinji Hrvatski
Aktivno Engleski
Pasivno Talijanski

Članstva u strukovnim udrugama

Hrvatska Kristalografska Zajednica (2016/2017)

Nagrade i stipendije

2019. Nagrada Prirodoslovno-matematičkog fakulteta:
Medalja Kemijskog odsjeka za izvrstan uspjeh na studiju
2019. Erasmus+ stipendist
2018. – 2019. Stipendist Istarske županije
2014. – 2017. Stipendist Grada Pule

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2014. – 2018. Pet uzastopnih godina aktivnog sudjelovanja kao prezentator pokusa u jednoj od "ulica" i pomoć u organizaciji na **Otvorenom danu Kemijskog Odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta**
2017. Pomoć u organizaciji **Solid-State Science & Research** konferencije u Zagrebu na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima i natjecanjima

1. T. Vitasović, V. Nemeč, D. Cinčić, *Synthesis and structure of a halogen-bonded donepezil co-crystal*, **24. Hrvatsko-Slovenski kristalografski skup**, Bol, 2016.
2. T. Vitasović, V. Nemeč, D. Cinčić, Sinteza i struktura kokristala donepezila s donorem halogenske veze, **3. Simpozij studenata kemičara**, Zagreb, 2016.
3. L. Fotović, T. Vitasović, V. Nemeč, D. Cinčić, *Novel halogen-bonded cocrystals of aromatic aldehydes with 1,4-diodotetrafluorobenzenone*, **Solid-State Science & Research**, Zagreb, 2017.
4. G. Kolar, K. Orešković, T. Vitasović, *BIT Bandage*, Edukativno studentsko natjecanje **SmartUp** (6. mjesto), Zagreb, 2018.
5. T. Vitasović, V. Nemeč, D. Cinčić, *Kokristalizacija donepezilovog klorida s 1,4-dijodtetrafluorobenzenom*, **5. Simpozij studenata kemičara**, Zagreb, 2018.

Publikacije

1. V. Nemeč, L. Fotović, T. Vitasović, D. Cinčić, *CrystEngComm*, **21** (2019) 3251–3255.