

Dizajn višekomponentnih kristala organskih spojeva

Mendeš, Davor

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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:217:565879>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Davor Mendeš

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Dizajn višekomponentnih kristala organskih spojeva

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

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

Neposredni voditelj: dr. sc. Vinko Nemeč

Zagreb, 2021 godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 20. rujna 2021.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 28. rujna 2021

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

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. DIZAJN VIŠEKOMPONENTNIH KRISTALA ORGANSKIH SPOJEVA.....	2
2.1. Kristalno inženjerstvo.....	2
2.2. Međumolekulske interakcije.....	3
2.2.1. Vodikova veza.....	3
2.2.2. Halogenska veza.....	5
2.3. Polimorfija.....	6
2.4. Podjela višekomponentnih kristala.....	7
2.5. Supramolekulska kemija.....	9
2.6. Dizajn kristala.....	9
2.6.1. Supramolekulski sintoni.....	10
2.6.2. Strategije dizajna kristala organskih spojeva i primjene istih.....	13
2.7. Priprava kristala.....	18
2.7.1. Mehanokemijska sinteza.....	18
2.8. Kristalizacija.....	21
§ 3. ZAKLJUČAK.....	XXIII
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XXIV

§ Sažetak

Višekomponentni kristali organskih spojeva od izuzetne su važnosti zbog raznovrsnih primjena i svojstava. Dizajn, sinteza i karakterizacija višekomponentnih kristalnih sustava podrazumijevaju interdisciplinarni pristup. Pri dizajnu koriste se metode kristalnog inženjerstva, koncepti iz supramolekulske kemije te razne eksperimentalne metode mehanokemije, kristalografije i kemije čvrstog stanja. U fokusu kristalnog inženjerstva leži razumijevanje međumolekulskih interakcija i mehanizma kristalizacije. Međumolekulske interakcije omogućuju dizajn višekomponentnih kristala željenih svojstava. Među najbitnijim međumolekulskim interakcijama u dizajnu kristala organskih spojeva su usmjerene međumolekulske interakcije poput halogenske i vodikove veze, gdje je halogenska veza usmjerenija interakcija od vodikove veze. Kombinacijom tih usmjerenih interakcija i metoda dizajna kristala moguće je dobiti kristale željenih svojstava. Racionalno korištenje usmjerenosti međumolekulskih interakcija, daljnje razvijanje strategija dizajna kristala, i daljnje razumijevanje mehanizma kristalizacije može pomoći u otkrivanju novih materijala boljih svojstava.

§ 1. UVOD

Kristalno inženjerstvo područje je znanosti koje se bavi sintezom funkcionalnih čvrstih tvari željenih fizikalnih i kemijskih korištenjem usmjerenih međumolekulskih interakcija kao strategiju ciljanog dizajna.¹ Osoba koja je ponajviše doprinijela razvoju, a i definiciji kristalnog inženjerstva je G. R. Desiraju čija definicija kristalnog inženjerstva glasi da je kristalno inženjerstvo razumijevanje međumolekulskih interakcija u kontekstu pakiranja molekula u kristalu, i korištenje tog znanja za dizajn novih čvrstih tvari sa željenim fizikalnim i kemijskim svojstvima.² Ciljanim dizajnom sintetizirani su kristali organskih spojeva sa željenim fizikalnim i kemijskim svojstvima poput: elastičnih kristala³, optičkih vodova s visokim indeksom refrakcije⁴ i samoizlječivih⁵ kristala.

Usmjerene međumolekulske interakcije koje omogućuju takav dizajn su vodikova i halogenska veza. Vodikova veza je međumolekulska interakcija između kovalentno vezanog atoma vodika i drugog elektronegativnog atoma ili iona. Elektronegativni atomi koji sudjeluju u vodikovoj vezi mogu biti kisik, dušik, sumpor, i halogeni atomi.⁶ Halogenska veza je međumolekulska interakcija između kovalentno vezanog halogenog atoma i atoma bogatog elektronima, ili iona.⁷

§ 2. DIZAJN VIŠEKOMPONENTNIH KRISTALA ORGANSKIH SPOJEVA

Višekomponentni kristali organskih spojeva u zadnjih trideset godina od značajnog su interesa u znanstvenoj zajednici zbog primjene u farmaceutskoj industriji⁸, industriji polimera i agroindustriji⁹ te optici¹⁰. Višekomponentni kristal podrazumijeva kristal koji je sačinjen od dvije ili više vrsta neutralnih molekula. Neutralne molekule u višekomponentnim kristalima povezane su usmjerenim privlačnim interakcijama kao što su vodikova i halogenska veza. Pomoću njih, moguće je dobiti jednodimenzionalne lance ili dvodimenzionalne mreže koja pokazuju određena svojstva.¹¹

2.1. Kristalno inženjerstvo

Ciljevi kristalnog inženjerstva uključuju tri različite aktivnosti; 1) proučavanje međumolekulskih interakcija; 2) proučavanje pakiranja molekula u kristalu u kontekstu međumolekulskih interakcija te kako ih iskoristiti pri dizajnu čvrstih tvari; 3) izučavanje svojstava čvrste tvari.¹

Kristalno je inženjerstvo proizašlo iz fotosintetske organske kemije gdje je G. Schmidt¹² prvi iskoristio termin kristalnog inženjerstva. U svom radu je pokazao da je moguće dobiti željeno pakiranje čvrste tvari koristeći pogodne međumolekulske interakcije početnih komponenata u reakciji. Robson¹³ je koristio termin kristalnog inženjerstva u kontekstu metaloorganskih koordinacijskih polimera. Kristalno se inženjerstvo razvila u dva smjera: jedan proučava kristale organskih spojeva, a drugi proučava kristale metaloorganskih koordinacijskih spojeva.¹

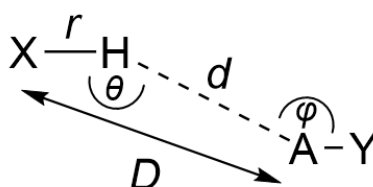
Kristalno inženjerstvo je interdisciplinarna grana kemije koja koristi znanja iz rendgenske difraktometrije, supramolekulske kemije, kemije materijala i kemije čvrstog stanja, no svejedno se smatra zasebnom znanosti. Kristalno inženjerstvo nije moguće svrstati pod anorgansku kemiju, fizikalnu kemiju ili organsku kemiju jer se koristi eksperimentalnim metodama i teorijom iz sve tri grane kemije.¹

2.2. Međumolekulske interakcije

Međumolekulske interakcije su privlačne i odbojne interakcije između molekula. Kod neutralnih molekula javljaju se uvijek disperzijske interakcije koje su posljedica fluktuacija u elektronskoj gustoći molekule.¹⁴ Molekule mogu imati stalni ili inducirani dipol pri čemu se razlikuju: permanentni dipol-dipol interakcije i inducirani dipol-dipol interakcije. Navedene interakcije smatraju se interakcijama fizičke prirode.⁶ U kristalnom inženjerstvu najbitnije su interakcije kemijske prirode i usmjerene interakcije poput vodikove i halogenske veze.

2.2.1. Vodikova veza

Vodikova veza privlačna je interakcija između vodika kovalentno vezanog na elektronegativni atom (kao što je kisik, dušik, sumpor, fluor, klor, brom ili jod) i drugog elektronegativnog atoma, ili iona, sa slobodnim elektronskim parom.⁶ Vodikova se veza može prikazati shematski $X-H\cdots A$, gdje je A elektronegativni atom te se naziva akceptor vodikove veze, a X-H je donor vodikove veze. Pri opisu vodikove veze koriste se parametri: d koji označava duljinu između vodika i elektronegativnog atoma A, akceptorski kut φ i donorski kut θ , te dodatni parametar D koji označava udaljenost između teških atoma (Slika 1.).¹⁵



Slika 1. Shematski prikaz vodikove veze i parametara vodikove veze.

Vodikove veze moguće je podijeliti prema: jakosti, kemijskoj simetriji, konektivnosti, topologiji, usmjerenosti (vrijednost kuta $X-H\cdots A$) i položaju protona.⁶ Prema Jeffreyju, vodikova veza dijeli se prema jakosti: jaka, umjereno jaka i slaba.¹⁶ Podjela prema jakosti je u ovisnosti energije koju vodikova veza ima. Jaka vodikova veza je u rasponu od 15 do 40 kcal mol⁻¹, umjereno jaka vodikova veza je u rasponu od 4 do 15 kcal mol⁻¹, a slaba vodikova veza je manja od 4 kcal mol⁻¹. S obzirom na kemijsku simetriju, vodikove veze mogu biti homonuklearne ili heteronuklearne. Homonuklearna vodikova veza ostvaruje se između dva ista atoma, odnosno $X-H\cdots X$, dok se heteronuklearna vodikova veza ostvaruje između dva

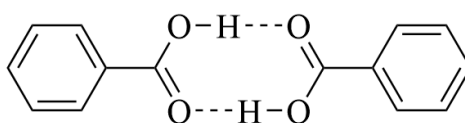
različita atoma. Prema konektivnosti, vodikove veze mogu se podijeliti na: monofurkirane, bifurkirane i trifurkirane. Konektivnost se odnosi na broj akceptorskih atoma s kojima se ostvaruje vodikova veza. S obzirom na topologiju, vodikove veze mogu biti unutarmolekulske ili međumolekulske. Prema vrijednosti kuta $X-H\cdots A$, one mogu biti linearne ili nelinearne, a obzirom na položaj protona mogu biti simetrične ili asimetrične.⁶

Jakost vodikove veze povezana je s geometrijom vodikove veze. Jake vodikove veze su homonuklearne, linearne, simetrične i kratke. Jake se vodikove veze mogu gledati kao trocentrične četveroelektronske interakcije kovalentnog karaktera, dok su slabe vodikove veze elektrostatskog karaktera. Obilježja slabe i umjereno jake vodikove veze su: heteronuklearnost, nelinearnost, asimetričnost i duge veze.⁶ Svojstva i vrste vodikovih veza tablično su prikazani (Tablica 1).

Tablica 1. Svojstva i vrste vodikovih veza. Preuzeto i preuređeno s ref. 16

Vrsta vodikove veze	Jaka	Umjereno jaka	Slaba
Energija veze / kcal mol ⁻¹	15-40	4-15	<4
Duljina veze	$X-H \approx A-Y$	$H\cdots A > X-H$	$H\cdots A \gg X-H$
Raspon kuta $\angle(X-H\cdots A) / ^\circ$	175-180	130-180	90-180
Primjeri	$[F\cdots H\cdots F]$	$O-H\cdots O=C$	$C-H\cdots O$
	$[N\cdots H\cdots N]^+$	$O-H\cdots O-H$	$C-H\cdots \pi$

Motiv vodikove veze opisali su Etter i suradnici¹⁷ pomoću teorije grafova (graph-set). Motiv vodikove veze opisana je izrazom $G_d^a(\mathbf{r})$ gdje slovo G predstavlja vrstu vodikove veze; S (eng. *Self*) je intramolekulska vodikova veza, C (eng. *Chain*) je beskonačni lanac vodikovih veza, R (eng. *Ring*) je prsten vodikovih veza, D je dimer molekula ili bilo koji konačni slijed vodikovih veza. Slovo a je broj akceptora vodikove veze, a slovo d je broj donora vodikove veze. Naposljetku slovo \mathbf{r} predstavlja broj atoma u motivu. Primjerice u dimeru benzojeve kiseline izraz je $R_2^2(\mathbf{8})$ (Slika 1.).



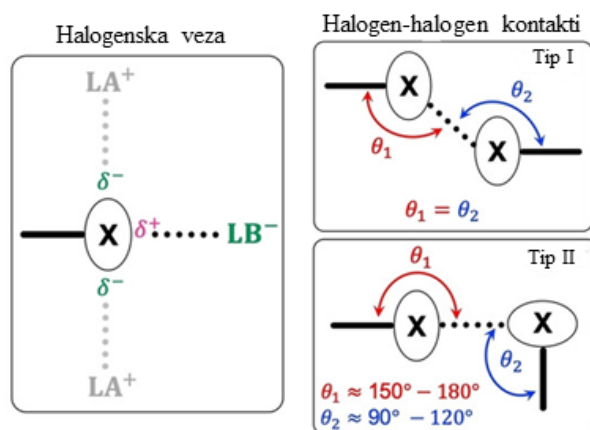
Slika 1. Prikaz dimera karboksilne kiseline

2.2.2. Halogenska veza

Halogenska veza je privlačna interakcija halogenog atoma i atoma bogatog elektronima. Shematski se halogenska veza prikazuje $R-X \cdots Y$, gdje je $R-X$ donor halogenske veze, R je skupina na koju je vezan halogeni atom X, a Y je akceptor halogenske veze. Akceptor halogenske veze je donor elektronske gustoće, a akceptor može biti anion (npr. halogenidi) ili neutralni atom bogat elektronima poput kisika, dušika, sumpora.⁷

Kada je halogeni atom vezan na skupinu R (poput ugljika, halogenog atoma, dušika ili drugih atoma) dolazi do neravnomjerne (anizotropne) raspodjele elektronske gustoće na halogenom atomu.⁷ Na halogenom atomu duž $R-X$ veze nalazi se područje osiromašeno elektronskom gustoćom, ono se naziva σ -šupljinom. Okomito na vezu $R-X$ na halogenom atomu je područje obogaćeno elektronskom gustoćom (Slika 2.).

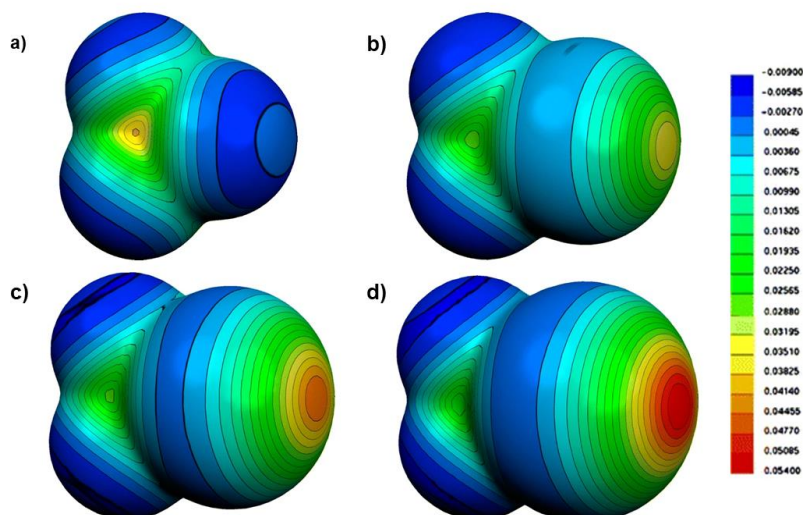
Donor i akceptor halogenske veze može biti halogeni element gdje onda razlikujemo halogen-halogen kontakte: tip I i II (Slika 2.). Halogen-halogen kontakt tipa I rezultat je pakiranja molekula u kristalu i ne smatra se halogenskom vezom⁷, tip II smatra se halogenskom vezom zbog interakcija elektrofilnog područja jednog halogenog atoma i nukleofilnog područja drugog atoma.



Slika 2. Shematski prikaz halogenske veze i tipovi halogen-halogen interakcija. LB^- je Lewisova baza, a LA^+ Lewisova kiselina. Preuzeto i preuređeno s ref. 18

Jakost halogene veze ovisit će o kojem se halogenom atomu radi, odnosno koji halogeni atom je donor halogenske veze. Jakost halogenske veze raste u nizu $F \ll Cl < Br < I$.¹⁹ Razlog porasta jakosti niz skupinu je veća polarizabilnost težih atoma, to jest veća mogućnost deformacije elektronskog oblaka većeg atoma. Fluor je slabo polarizabilan zbog malog radijusa

i velike elektronegativnosti, a može biti donor jedino kada je vezan na vrlo elektron-odvlačećim skupinama²⁰. Na Slika 3. prikazan je elektrostatski potencijal mapiran na izoplohu elektronske gustoće fluoriranih spojeva metana niz skupinu²¹.

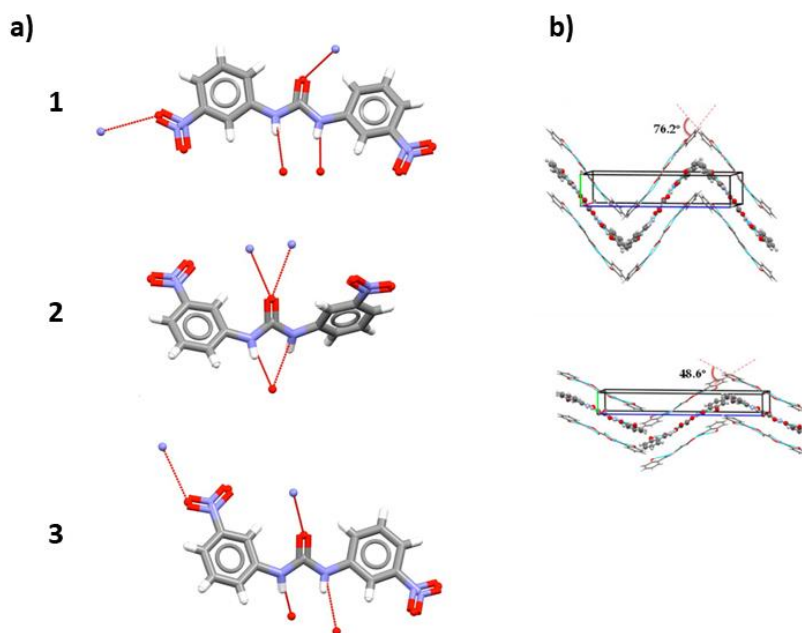


Slika 3. Elektrostatski potencijal (ESP) na izoplohi elektronske gustoće a) tetrafluormetana b) trifluorklormetana c) bromtrifluormetana d) trifluorjodmetana u Hartreeima pri rezoluciji $0,001 \text{ Bohr}^{-3}$. Preuzeto s ref. 21

Halogenska veza vrlo je usmjerena međumolekulska interakcija, usmjerijenija od vodikove veze, zbog položaja σ -šupljine duž R–X kovalentne veze. Jakost halogenske veze s obzirom na energiju seže od oko 2 kcal mol^{-1} (slabe halogenske veze) do 35 kcal mol^{-1} (vrlo jake halogenske veze).⁷ Moguće je izmijeniti atom donora halogenske, npr. izmjena broma jodom ili obratno, veze pri čemu se mijenjaju svojstva čvrste tvari.²² Takva promjena nije moguća kod vodikovih veza jer one zahtijevaju veće promjene funkcionalnih skupina, što ujedno može uključivati i kompleksniju sintezu organskih spojeva za supramolekulska sintezu.

2.3. Polimorfija

Polimorfija je pojava u kojoj se čvrsta tvar javlja u više kristalnih formi. Razlikuju se dvije vrste polimorfije: konformacijska polimorfija i polimorfija pakiranja. Konformacijska polimorfija posljedica je slobodnih rotacija jednostrukih veza molekula u kristalu, dok polimorfija pakiranja posljedica je drugačijeg povezivanja međumolekulskim interakcijama istog konformera.²³ Vrste polimorfije prikazane su na Slika 4.



Slika 4. Vrste polimorfa: a) konformacijski polimorfi 1,3-bis(*m*-nitrofenil)uree označeni su brojevima **1-3**; b) polimorfija pakiranja kokristala salicilamida i oksoloacetata. Preuzeto s ref 24. i 25.

Polimorfi su od velike važnosti u kristalnom inženjerstvu, kemiji čvrstog stanja i kemiji materijala, a ponajviše u farmaceutskoj industriji.⁸ Njihova važnost pripisuje se činjenici da se polimorfi međusobno razlikuju po kemijskim i fizikalnim svojstvima.²⁶ Neka od svojstava koja se mogu razlikovati su: gustoća, indeks refrakcije, talište, brzina otapanja, termodinamička stabilnost, kemijska reaktivnost, fotokemijska reaktivnost i druga svojstva.²³ Ilustracija različitosti polimorfa može se vidjeti na primjeru 5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenekarbonitrila koji ima šest različitih polimorfa, a svaki od njih je različite boje i temperature tališta koji se protežu od 94 do 115 °C.²⁷ *Ritonavir* je antiretroviralni lijek za liječenje infekcije HIV-om. Tijekom istraživanja pokazano je da *Ritonavir* dolazi u dvije kristalne forme: forma I i II. Forma I je više topljiv od forme II ali je termodinamički manje stabilan.²⁸

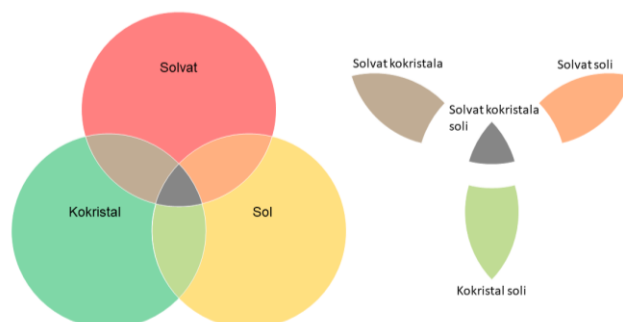
2.4. Podjela višekomponentnih kristala

Razvitkom kristalnog inženjerstva i kemije čvrstog stanja porasla je potreba za sistematizacijom višekomponentnih kristalnih tvari poput kokristala, solvata i soli. Sistematizaciju predstavili su E. Grothe i suradnici: soli su kristali od barem dvije vrste iona; solvat je kristal od dvije vrste iona i molekule otapala ili neutralne molekule i molekule otapala;

kokristal je kristal od dvije vrste neutralnih molekula. Zatim su podijelili kristale u sedam kategorija²⁹:

- solvat – jedno ili više otapala i samo jedna vrsta molekule,
- sol – samo ioni
- kokristal – dvije ili više vrsta neutralnih molekula,
- solvat soli – jedna ili više vrsta molekula otapala i dvije ili više vrsta iona
- solvat kokristala – jedna ili više vrsta molekula otapala i dvije ili više vrsta iona
- kokristal soli – jedna ili više vrsta neutralnih molekula, dvije ili više vrsta iona
- solvat kokristala soli – jedna ili više vrsta molekula otapala, dvije ili više vrsta iona, jedna ili više vrsta neutralnih molekula

Navedenih sedam kategorija prikazano je dijagramom na Slika 5.



Slika 5. Dijagram kategorizacije višekomponentnih kristala organskih spojeva. Preuzeto s ref. 29

E. Grothe i suradnici²⁹ pretražili su i analizirali su Cambridgeovu strukturnu bazu podataka CSD (eng. *Cambridge Structural Database*) te tablično prikazali učestalost kristala ovisno o broju molekula ili formulskih jedinica u jediničnoj ćeliji Z^R . Učestalost kristala za dani skup podataka od 54.505 kristala je analizirano te tablično prikazano u tablici 2.

Tablica 1. Kategorizacija višekomponentnih kristala u CSD-u, sve jedinice su u postocima. Preuzeto i preuređeno s ref. 29

	Solvat	Sol	Kokristal	Solvat soli	Solvat kokristala	Kokristal soli	Solvat kokristala soli	Ukupno
$Z^R=2$	33,4	33,8	10,4					77,6
$Z^R=3$	1,7	1,2	0,2	13,1	1,7	2,0		20,0
$Z^R>3$	0,1	0,0	0,0	0,9	0,2	0,1	1,1	2,4
Ukupno	35,2	35,1	10,6	14,1	1,9	2,1	1,1	100,0

Kristali sa $Z^R = 2$ su daleko najčešći višekomponentni kristali, od kojih su najučestaliji solvati i soli sa postotkom 67,2%. Za kristale sa $Z^R \geq 3$ solvati soli su najčešći.²⁹

2.5. Supramolekulska kemija

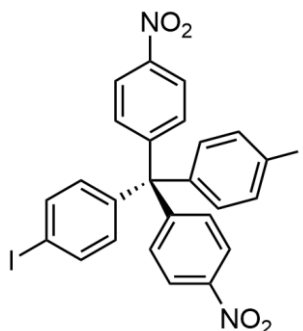
Nobelovac J.-M. Lehn³⁰ definirao je supramolekulsku kemiju kao kemiju međumolekulskih veza, strukture i uloge molekulskih nakupina dobivenim udruživanjem dviju ili više kemijskih vrsta. Molekulska nakupina naziva se „Übermolekül“, odnosno supermolekula.³¹ Supramolekulska kemija temelji se na molekulskom prepoznavanju, samoudruživanju i samoorganizaciji. Molekulsko prepoznavanje je proces u kojem dolazi do ostvarivanja međumolekulskih interakcija komplementarnih molekulskih vrsta.³² Molekulski kristal je supermolekula *par excellence*, jer dolazi do molekulskog prepoznavanja na temelju već poznatih međumolekulskih interakcija, samoudruživanja i samoorganizacije molekulskih vrsta u kristalu.³³

Kristalno inženjerstvo i supramolekulska kemija su grane kemije koje imaju više dodirnih točaka. Obje grane kemije koriste pojmove poput supramolekulskog sintona, molekulskog prepoznavanja i samoudruživanja. Supramolekulski sinton definirao je G. R. Desiraju³⁴ kao strukturnu jedinicu koja obuhvaća temeljne karakteristike ili jezgru strukture kristala na temelju molekulskog poznavanja. Supramolekulski sinton sastoji se od molekulskih fragmenata i međumolekulskih interakcija između molekulskih fragmenata. Pouzdanost supramolekulskih sintona omogućava dizajn kristala željenih svojstava. Prema vrsti molekulskih fragmenata u sintonu, sintoni se mogu podijeliti na: homosintone i heterosintone.³⁵ Homosinton sastoji se od istih molekulskih fragmenata i međumolekulskih interakcija između njih, dok se heterosinton sastoji od različitih molekulskih fragmenata i međumolekulskih interakcija između njih.

2.6. Dizajn kristala

Pri dizajnu kristala, moguće je iz različitih molekulskih vrsta stvoriti iste kristalne strukture. Takva strukturna homologija javlja se kod: kokristala urotropina (1,3,5,7-tetraaadamantan) i tetrabrommetana³⁴; kristala adamantan-1,3,5,7-tetrakarboksilne kiseline³⁶ i kristala derivata tetrafenilmetana³⁷ (Slika 6.). Naravno, priređeni su mnogi drugi kristali iz takvih vrsta molekula. Navedeni spojevi čine tzv. dijamantoidne mreže^{1,34}. Nedostatak takvih molekulskih

vrsta u je funkcijska sličnost u svim smjerovima što otežava ciljano ostvarivanje usmjerenih međumolekulskih interakcija. Slučaj gdje to moguće je u polarnom kristalu derivata tetrafenilmetana.

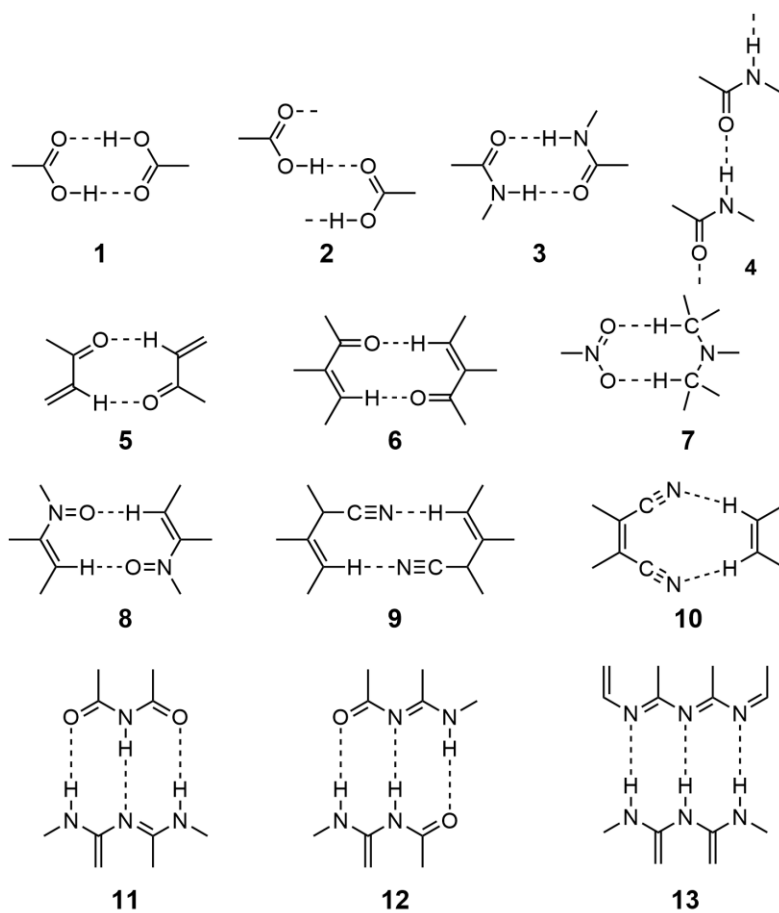


Slika 6. Strukturna formula dinitro dijodo derivata tetrafenilmetana

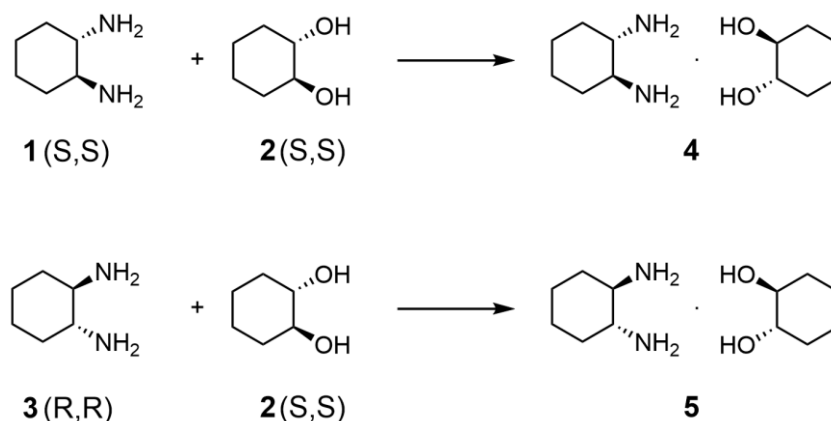
U kristalu dinitro dijodo derivata tetrafenilmetana korišten je supramolekulski sinton $I \cdots O_2N$ kako bi se utvrdila pouzdanost tog sintona. Otkriveno je da sinton pouzdan ali problem je bio u sintezi takvog derivata tetrafenilmetana gdje se priprava spoja odvijala u 6 koraka pri niskom iskorištenju čineći ovakvu metodu nepraktičnu u svrhu kristalnog inženjerstva.³⁷

2.6.1. Supramolekulski sintoni

Često korišteni sintoni u kristalnom inženjerstvu su vodikove veze između karboksilnih skupina **1** (Slika 7.), već navedena adamantan-1,3,5,7-tetrakarboksilna kiselina koristi takav sinton. Kod karboksilne skupine moguće je i povezivanje kao što je prikazano na primjeru **2**. Slično funkcioniraju i amidne skupine, koji mogu tvoriti ciklički motiv vodikovih veza, a mogu i stvarati lance u primjerima **3** i **4**.

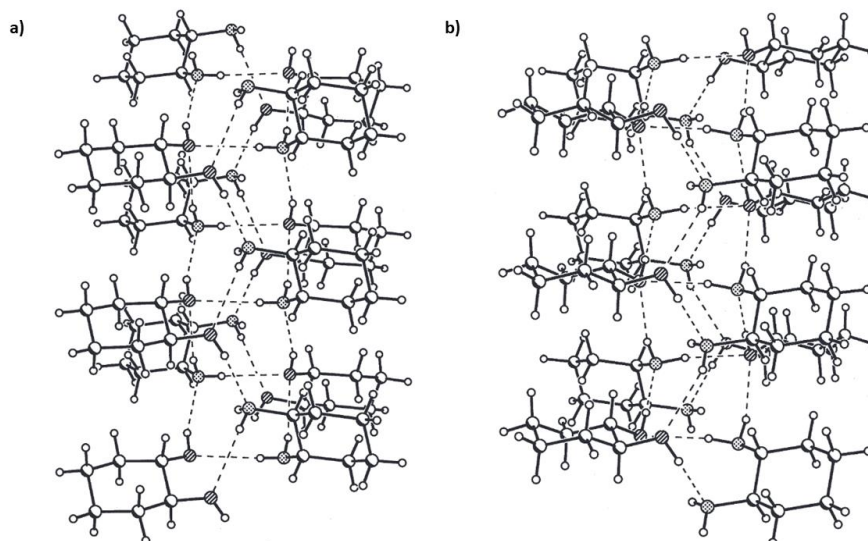


Slika 7. Primjeri sintona korištenih u kristalnom inženjerstvu. Preuzeto s ref. 38



Slika 8. Shematski prikaz reakcija diamina i diola cikloheksana. Preuzeto s ref. 38

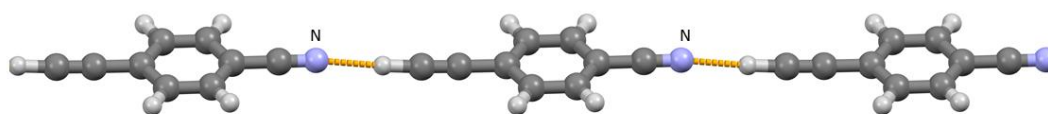
Kokristali **4** i **5** prikazani su na Slika 9., opaža se sinton **2** sa slike 8., a ujedno se može opaziti kako mala promjena u konfiguraciji molekule može promijeniti kristalnu strukturu.³⁸



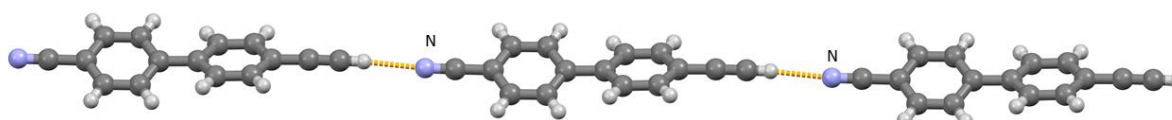
Slika 9. Prikaz a) kompleksa SS,SS **4** i b) kompleksa SS,RR **5**. Preuzeto s ref. 38.

Predviđanje strukture 4-etinilbenzonitrila koji sadrži sinton $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}\equiv\text{C}-$ ne predstavlja velik problem zbog poznavanja kristalnih strukture cijanovodika u čvrstom stanju, 4-etinil-4'-cijanobifenila i cijanoacetilena. Prikazane se strukture 4-etinilbenzonitrila i 4-etinil-4'-cijanobifenila na Slika 10. Sinton $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}\equiv\text{C}-$ naziva se robusnim sinton jer se javlja u više kristalnih struktura.¹

a)



b)

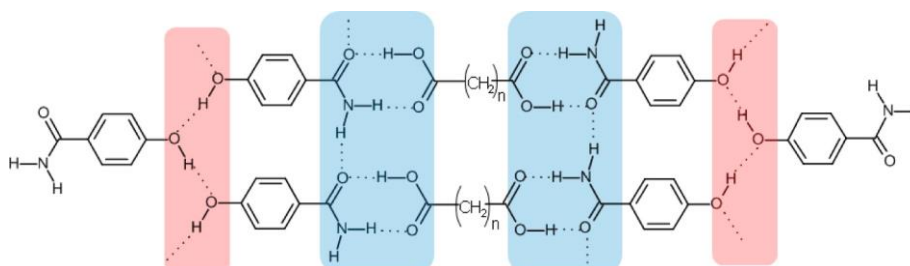


Slika 10. Prikaz vodikove veze $-C\equiv C-H\cdots N\equiv C-$ narančastom bojom a) 4-etinilbenzotrila (IQUHUY01) i b) 4-etinil-4'-cijanobifenila (JOQSEN).

2.6.2. Strategije dizajna kristala organskih spojeva i primjene istih

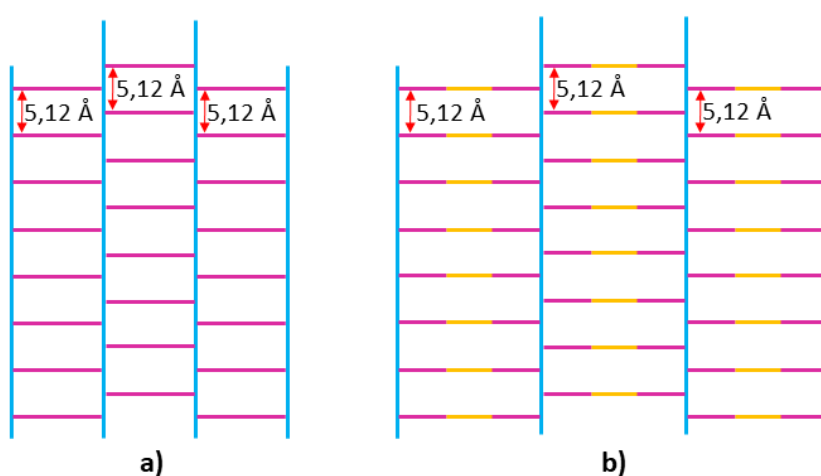
Pri dizajnu kristala može se koristiti metoda izolacije molekulskih funkcijskih skupina.³⁹ S. Tothadi i G. R. Desiraju⁴⁰ su opisali metodu na sljedeći način: oznaka M je funkcionalna skupina, za neke funkcijske skupine M_1 , M_2 , M_3 i M_4 dolazi do uspostavljanja međumolekulskih interakcija između njih, pri čemu se dobiva sinton S. Povezivanje funkcijskih skupina M_1 i M_2 međumolekulskim interakcijama čine sinton S_1 ($M_1\cdots M_2$). Ostali sintoni u sustavu mogu biti S_2 ($M_1\cdots M_3$), S_3 ($M_2\cdots M_4$) i S_4 ($M_3\cdots M_4$). Uz ovu metodu moguće je dizajnirati kristal sa sintonima S_1 i S_4 bez ometanja sintona S_2 i S_3 .

Jedan od primjera korištenja metode izolacije molekulskih funkcionalnih skupina je pri dizajnu kokristala 4-hidroksibenzamida i alifatske karboksilne dikiseline (od oksalne kiseline do dekanske kiseline).⁴⁰ Kokristal prikazan je na Slika 11.



Slika 11. Prikaz kokristala 4-hidroksibenzamida i alifatske karboksilne dikiseline. Sinton fenol \cdots fenol naglašen je crvenom bojom, a sinton kiselina \cdots amid naglašen je plavom bojom. Preuzeto s ref. 41.

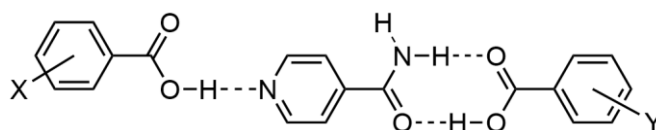
Poznato je da će jednokomponentni kristali organskih spojeva poput γ -kinola⁴², 4,4'-bifenola⁴³ i 4-hidroksibenzojeve kiseline⁴⁴ stvarati lanac O-H...O-H... vodikovih veza. Nadalje, proučavani su polimorfi 4-hidroksibenzamida, u kojem je prisutan sinton N-H...O-H...O=C, uz prisutnost O-H...O-H... vodikove veze. U sustavima gdje je prisutna takva vodikova veza postoji razmak od 5,12 Å između aromatskih prstenova te se stvara struktura ljestvi. Zatim je uzeto u obzir stvaranje kokristala između karboksilnih kiselina i amida koji sadrže kiselina...amid heterosinton^{33,45}. Takav heterosinton oslobađa fenolnu skupinu 4-hidroksibenzamida koja stvara lanac O-H...O-H... vodikovih veza.⁴⁰ Shematski prikaz ljestava koji čini kokristal prikazan je na Slika 12.



Slika 12. Shematski prikaz ljestava koji čini a) jednokomponentni sustav poput γ -kinola ili 4-hidroksibenzojeve kiseline b) kokristal 4-hidroksibenzamida i karboksilne dikiseline. Plava boja označava sinton O-H...O-H, roza boja označava aromatske prstenove, a narančasta boja označava alifatsku karboksilnu dikiselinu. Preuzeto i preuređeno s ref. 40.

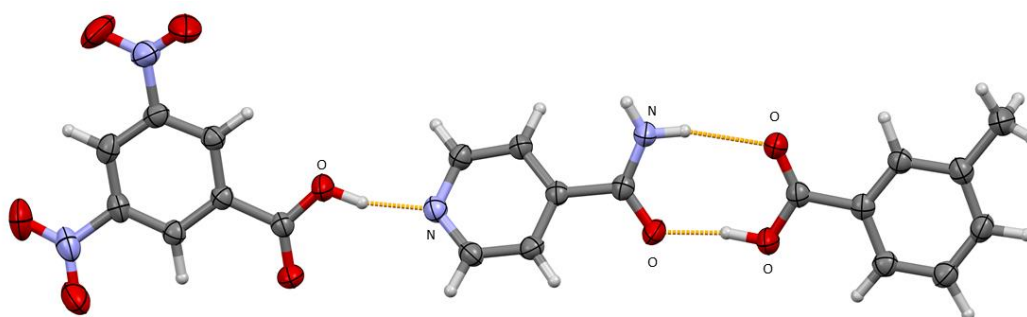
Metodom izolacije funkcijskih skupina sintetiziran je trokomponentni kristal od 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, izonikotinamida i 3-metilbenzojeve kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:1:1.⁴⁶ Ideja dizajna ovakvog kristala počiva u ideji različite jakosti akceptora i donora vodikovih veza. 3,5-dinitrobenzojeva kiselina povezuje se s dušikom piridinskog prstena izonikotinamida. Amidna skupina izonikotinamida povezuje se vodikovim vezama s 3-metilbenzojevom kiselinom. pK_a vrijednosti kiselina su: 2,8 za 3,5-dinitrobenzojevu kiselinu i 4,3 za 3-metilbenzojevu kiselinu. Vrijedi da je 3,5-dinitrobenzojeva kiselina bolji donor vodikove veze i da će se povezati s dušikom iz piridinskog prsta koji je najbolji akceptor vodikove veze u ovom trokomponentnom kristalu.⁴⁶

Shematski je prikazana konstrukcija trokomponentnog kristala 3,5 dinitrobenzojeve kiseline, izonikotinamida i 3-metilbenzojeve kiseline na Slika 13.



Slika 13. Shematski prikaz konstrukcije trokomponentnog kristala. Preuzeto s ref 46.

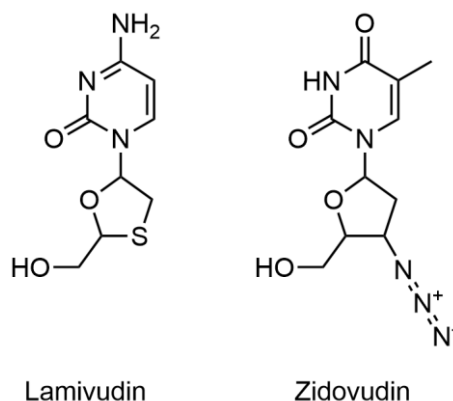
ORTEP dijagramom prikazan je trokomponentni kristal 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, izonikotinamida i 3-metilbenzojeve kiseline na Slika 14.



Slika 14. ORTEP prikaz ternarnog kokristala 3,5-dinitrobenzojeve kiseline, izonikotinamida i 3-metilbenzojeve kiseline (BUDZUV)

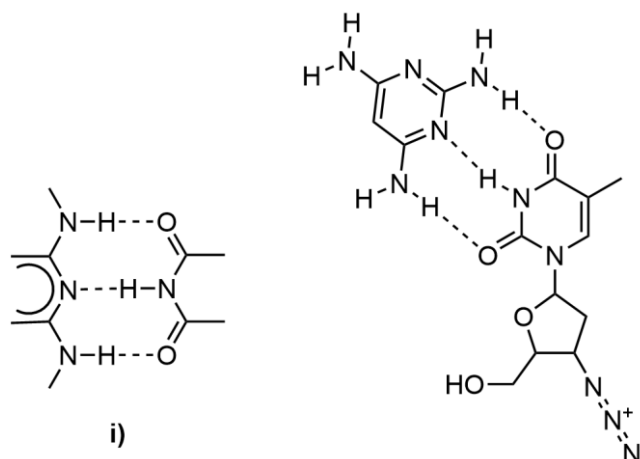
Farmakološki kokristali vrsta su kokristala koji se sastoje od farmakološki aktivne tvari (eng. Active pharmaceutical ingredient) i farmakološki dopuštene ili GRAS (eng. *Generally Regarded As Safe*) molekule. Svojstva farmakološki aktivne tvari u farmakološkom kokristalu mogu se mijenjati ovisno o korištenoj farmakološki dopuštenoj ili GRAS molekuli.⁸ To omogućava ugađanja svojstava poput: topljivosti, stabilnosti pri gubitku vlažnosti, tvrdoće i lomljivosti te bioraspoloživosti.⁴¹

Na taj se način odrede željeni sintoni za usmjerene međumolekulske interakcije (vodikova veze i halogenska veza) te se na temelju sintona sintetiziraju organski spojevi koji sadrže željene funkcionalne skupine koje ostvaruju interakcije. Retrosintetski pristup iskorišten je pri dizajniranju kokristala čije se komponentne, lamivudin i zidovudin, koriste za liječenje infekcije HIV-om.⁴⁷ Strukture organskih spojeva lamivudina i zidovudina prikazane su na Slika 15.



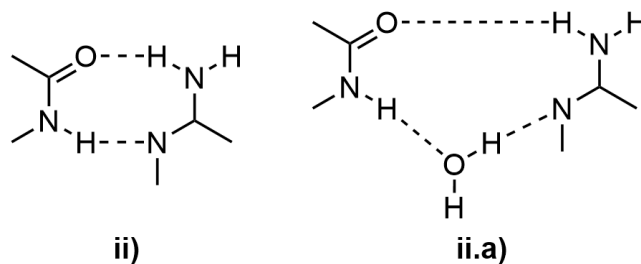
Slika 15. Strukture lamivudina i zidovudina.

Za dizajn kokristala zidovudina i 2,4,6-triaminopirimidina korišten je sinton **i**) prikazan na Slika 16.

Slika 16. Trocentrični sinton **i**) te vodikove veze zidovudina i 2,4,6-triaminpirimidina.

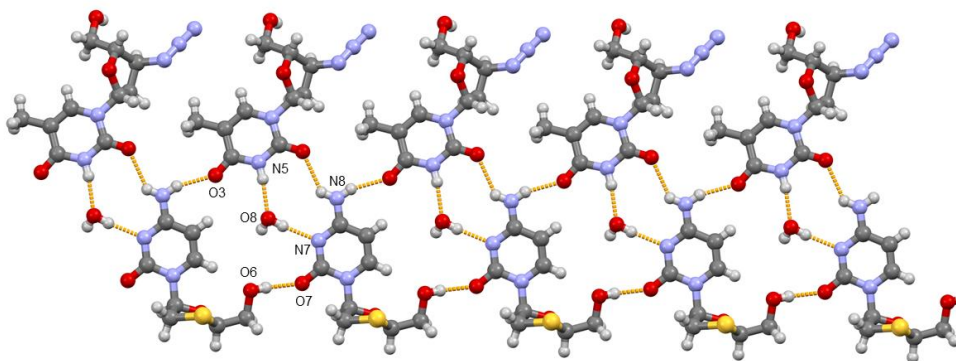
Zidovudin i 2,4,6-triaminoprimidin kristaliziraju u stehiometrijskom omjeru 2:1. Oko svakog 2,4,6-triaminopirimidina vežu se dvije molekule zidovudina pri čemu se osigurava 2:1 stehiometrijski omjer koji je eksperimentalno opažen.⁴⁷

Kombinacijom lijekova zidovudina i lamivudina dobiven je lijek *Combivr*. Predviđeni sinton između zidovudina i lamivudina je prikazan na Slika 17.



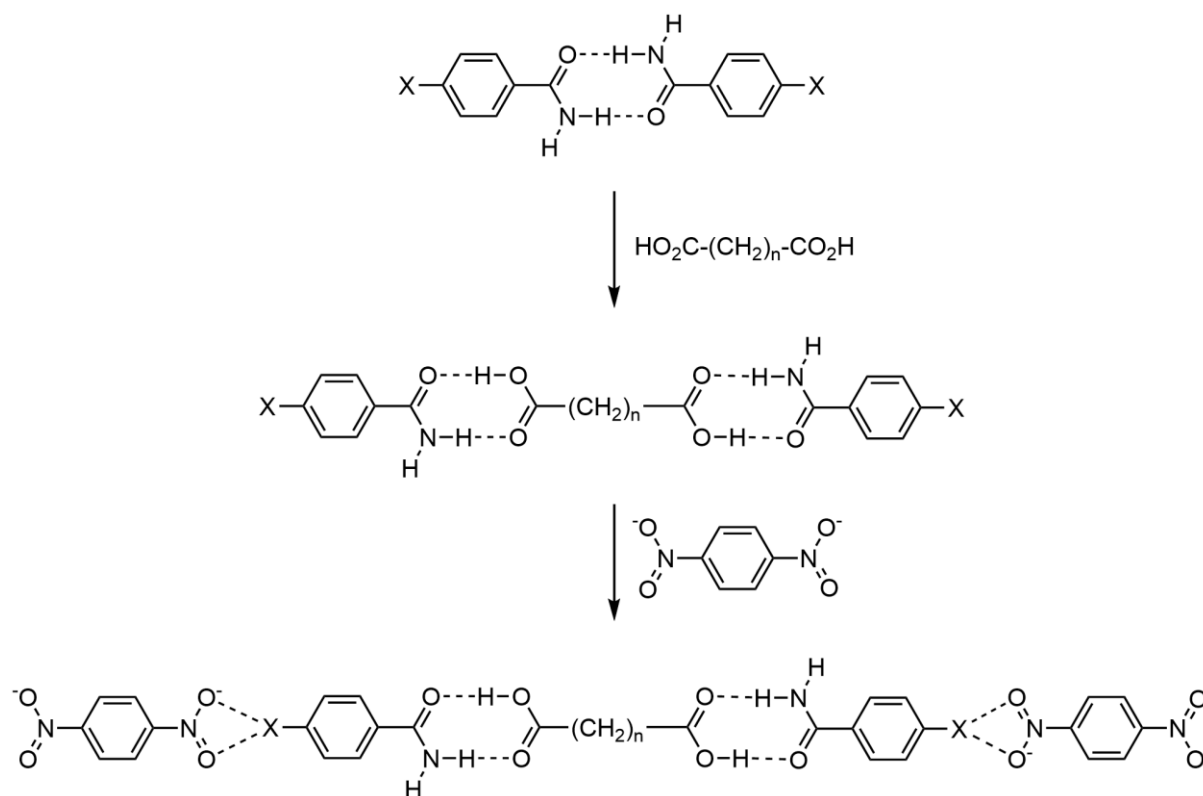
Slika 17. Predviđeni sinton **ii)** za kokristal lamivudina i zidovudina i **ii.a)** opaženi sinton u hidratu kokristala.

Eksperimentalno je opažen sinton **ii.a)**, odnosno opažen je hidrat kokristala zidovudina i lamivudina. Razlog tome je odbijanje karbonylnih skupina zidovudina i lamivudina, voda povezuje karbonylne skupine vodikovim vezama.⁴⁷ Hidrat kokristala prikazan je na Slika 18.



Slika 18. Prikaz hidrata kokristala (lamivudin)(zidovudin)H₂O (WOMHEM), vodikeve veze označene su narančastom bojom.

U literaturi su dizajnirani mnogi višekomponentni kristali organskih spojeva pomoću halogenske veze. Jedan od kokristala je ternarni kokristal opće formule; 4-nitrobenzamid: karboksilna dikiselina: 1,4-dihalogenirani benzen koji kokristalizira u stehiometrijskom omjeru 2:1:1. Dizajn je prikazan shematski na Slika 19. Ternarni kokristal dodatno je stabilizirani amid···kiselina heterosintonima i I···O₂N halogenskim vezama.⁴⁸



Slika 19. Shematski prikaz dizajna trokomponentnog kokristala uz kombinaciju vodikove i halogenske veze. X = Br, I

2.7. Priprava kristala

Višekomponentne kristale moguće je dobiti na više načina: kristalizacijom iz otopine, kristalizacijom iz taljevine, i mljevenjem čvrstih tvari. U zadnjih nekoliko godina porastao je interes u mehanokemijske sinteze zbog čistoće i brzine takvih sintetskih metoda.⁴⁹ Ostale metode koje se koriste za dobivanje višekomponentnih kristala su: ubrzano starenje i sinteza potpomognuta parama.⁵⁰

2.7.1. Mehanokemijska sinteza

Sinteze potpomognute mehaničkom energijom kao što su mljevenje nazivaju se mehanokemijskim sintezama. Mehanokemijske sinteze mogu se provoditi bez tekućine ili s tekućinom. Metoda koja ne koristi tekućinu naziva se suho mljevenje⁵¹ (eng. *Neat Grinding*, NG), a uz minimalnu količinu tekućine metoda se naziva mljevenje potpomognuto tekućinom⁵²

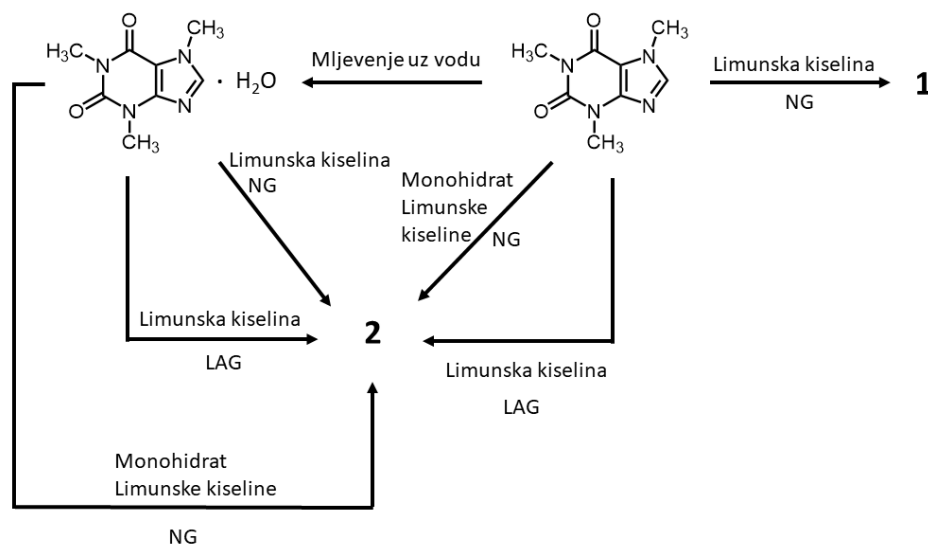
(eng. *Liquid Assisted Grinding*, LAG). Mljevenje je moguće uz pomoć tučka u tarioniku ili uz pomoć električnog mlina s metalnim kuglicama.

Mehanizmi u mehanokemijskoj sintezi kokristala istraživani su zadnjih nekoliko godina gdje su predstavljena tri općenita mehanizma⁵³: transport molekula preko površina putem plinovite faze; stvaranje tekućih, eutektičkih faza; reakcije putem amorfnе prijelazne faze.

Mehanizam transporta molekula preko površina putem plinovite faze opisan je činjenicom da su molekule slabo vezane u kristalnoj rešetki i da imaju visok tlak para.⁵⁴ Mehanokemijskom sintezom dobiveni su kokristali *p*-benzokinona i 2,2'-bifenola ili 4,4'-bifenola. Navedeni kokristali mogu se dobiti izlaganjem *p*-benzokinona parama 2,2'-bifenola ili 4,4'-bifenol. Navedeno opažanje potvrđuje da se putem plinovite faze stvaraju kokristali.⁵⁵ Mehanizam stvaranja prijelaznih tekućih, eutektičkih faza⁵⁶ odnosi se na tvari koje imaju nisko talište te dolazi do stvaranja novog eutektika nižeg tališta. Primjer u kojem je opažen takav mehanizam je u smjesi benzofenona i difenilamina⁵⁷. Mehanizam reakcije putem amorfnе prijelazne faze koristi se za molekule koje su čvrsto vezane u kristalnoj rešetki te se mljevenjem povećava kemijska reaktivnost prelaskom tvari u amorfnu formu. Ovakav mehanizam opisuje stvaranje kokristala karbamazepina i saharina.⁵⁶ Mehanizam neke mehanokemijske sinteze ne mora ići jednim od navedenih mehanizama nego može ići i kombinacijom istih.⁵³

Prednosti mehanokemijskih sinteza uključuju efikasnije i čistije dobivanje kokristala, što je bitno farmaceutskoj industriji i tijekom istraživanja. Mehanokemijska sinteza zaobilazi korištenje otapala pri čemu se smanjuju troškovi sinteze te umanjuju količinu otpadnih otapala.⁵⁸

Farmakološki hidrat kokristala teofilina i limunske kiseline koristi se za tretiranje respiratornih bolesti. Moguće je pripremiti hidrat kokristala teofilina i limunske kiseline na više načina: kristalizacijom iz vodene otopine ili mljevenjem. Mljevenje se pokazalo daleko efikasnijom metodom priprave. Metode koje se mogu koristiti za pripravu farmakološkog kokristala su LAG metoda i NG metoda. NG metoda koristiti se ako su reaktanti: monohidrat teofilina ili monohidrat limunske kiseline. LAG metoda može se koristiti u slučaju bezvodnog oblika limunske kiseline i teofilina.⁵⁹ Shematski prikaz načina dobivanja hidrata kokristala prikazan je na Slika 20.



Slika 20. Shematski prikaz dobivanja kokristala mljevenjem. **1** kokristal, **2** hidrat kokristala. Preuzeto i preuređeno s ref. 59

Nedostatak mehanokemijske sinteze je nemogućnost stvaranja jediničnog kristala za analizu strukture, zbog toga se koriste kristalizacijske metode iz otopina za dobivanje jediničnog kristala.⁶⁰

U većini slučajeva mljevenje potpomognuto tekućinom pokazalo se superiornijom metodom od suhog mljevenja. Neki od primjera gdje je moguće dobiti kokristale isključivo metodom LAG su kokristali: piroksikama i karbamazepina; teobromina i trifluorocetene kiseline ili malonske kiseline; teofilina s kiralnom ili racemičnom jabučnom kiselinom; dihidrokarbamazepina, indometacina i AMG 517.⁶⁰

Još jedna od prednosti korištenja metode LAG uključuje kontrolu stehiometrijskog omjera komponenata u kokristalu⁶¹ kao što je slučaj kod kokristala kafeina i octene kiseline. Kristalizacijom kafeina iz ledene octene kiseline daje kokristal stehiometrijskog omjera 1:2. Mljevenjem kafeina i octene kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:2 daje isti kokristal kao kristalizacijom iz tekućine.⁶¹ Međutim, u slučaju mljevenja ekvimolarne količine kafeina i octene kiseline nastaje kokristal stehiometrijskog omjera 1:1. Neke kristalizacije su konzistentno ostvarive samo mehanokemijskim putem, dok su iz otopina puno teže ostvarive kao što je priprava kokristala nikotinamida i karboksilnih dikiselina.⁶²

2.8. Kristalizacija

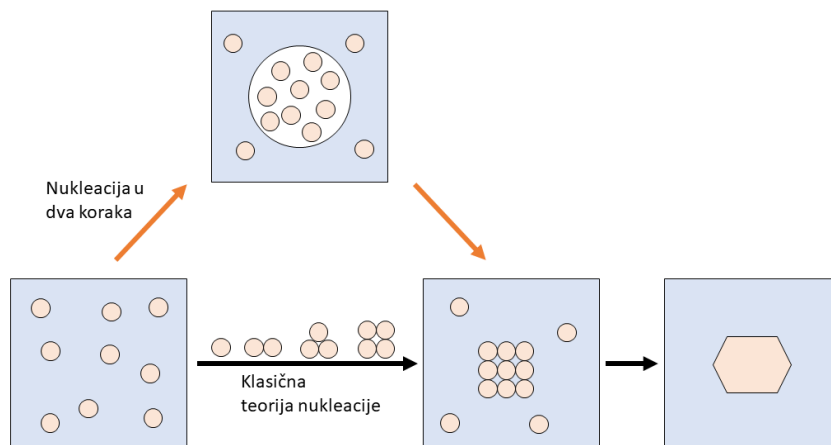
Kristalizacija je proces u kojem se atomi ili molekule prevode u uređenu kristalnu strukturu. U mehanizmu kristalizacija prvotno dolazi do nakupljanja molekula, zatim se odvija nukleacija koju prati rast kristala.¹

Nukleacija je korak koji igra veliku ulogu u određivanju kristalne strukture i raspodjeli veličine kristala. Kako bi došlo do nukleacije, molekule se moraju nakupiti do određene veličine: potrebno od 10 do 1000 molekula, a sam proces se može odvijati nekoliko sekundi do par dana. Upravo zbog toga je nukleacija zahtjevna za pratiti eksperimentalno.⁶³

Klasična teorije nukleacije (eng. *Classical Nucleation Theory*, CNT) jednostavna je i često korištena teorija nukleacije koja govori da povećanjem veličine klastera doseže se kritična veličina, svako povećanje klaster nakon kritične veličine dolazi do kontinuiranog smanjenja slobodne Gibbsove energije čineći proces spontanim.⁶³

Nedostatci klasične teorije nukleacije su: kritična veličina jezgre aproksimirana je sferom, nije prikladan opis za supermolekule i biološke makromolekule; veličina je jedini kriterij kritičnosti, nije dovoljan jedan parametar kada se kristalizacija odvija u otopini; pretpostavka adicije jedne po jedne molekule; struktura jezgre tijekom nukleacije ista je i kao i konačna struktura kristala.⁶³

Drugi pristup u teoriji nukleacije je teorija nukleacije u dva koraka koja je razvijena u kontekstu kristalizacije proteina. Teorija je razvijena direktnim promatranjem odvajanja faza tekućina-tekućina i nukleacije hemoglobina korištenjem mikroskopije s diferencijalnim kontrastom interferencije. Druge metode koje su potvrdile teoriju nukleacije u dva koraka su raspršenje statičnog i dinamičkog zračenja, raspršenje rendgenskog zračenja i pretražna diferencijalna kalorimetrija. Sva istraživanja ukazuju da se otopljene molekule nakupljaju u područje s manjom mogućnošću slobode difuzije i formiraju jezgru u početnom koraku nukleacije gdje naknadno podliježu restrukturiranju u kompaktniju strukturu. Teoriju nukleacije u dva koraka potvrđuju računalne simulacijske metode poput Monte Carlo simulacijske metode Lennard-Jonesova sustava u kojem su interakcije opisane Lennard-Jonesovim potencijalom. Simulacija potvrđuje da se oko kritične točke stvara kapljica s velikim redom neuređenosti sustava, gdje sustav prolazi kroz restrukturiranje u uređenu kristalnu strukturu. Shematski su na Slika 21. prikazane dvije teorije nukleacije.⁶³



Slika 21. Shematski prikaz teorija nukleacije. Preuzeto i preuređeno s ref. 63

Ukupna brzina nukleacije određuje drugi korak zbog rotacijske slobode koje molekule imaju, odnosno zbog konformacijske slobode molekula. Kako bi kristalna struktura došla u točku najniže energije, molekule trebaju prijeći u konformer koji ostvaruje međumolekulske interakcije. Prelaskom u konformer i ostvarivanje međumolekulskih interakcija dolazi do smanjenja energije sustava. Utvrđivanje mehanizma drugog koraka nukleacije zahtjeva osjetljivije eksperimentalne metode, i bolje parametre za simulacijske metode.⁶³

§ 3. ZAKLJUČAK

Višekomponentni kristali organskih spojeva su bitni predmeti proučavanja kristalnog inženjeringa i supramolekulske kemije. Pri tome najbitnije su međumolekulske interakcije, molekulsko prepoznavanje te poveznica kristalne strukture i svojstava kristala.¹ Vodikova i halogenska veza djeluju kao „ljepilo“ koje drži kristal na okupu i daje kristalu svojstva koje kristalni inženjer dizajnira prema potrebi istraživanja. Moguće je pripremiti kristale novih svojstava korištenjem raznih strategija pri dizajnu kristala.³⁹ Nepotpuno razumijevanje mehanizma procesa kristalizacije dovodi do neočekivanih struktura, to uključuje i nastajanje različitih polimorfa. Polimorfi su jedan od predmeta proučavanja kemije čvrstog stanja i kristalnog inženjerstva zbog promjene svojstava između različitih polimorfa.²² Farmaceutski kokristali su bitan dio farmaceutske industrije jer se mogu mijenjati svojstva API ovisno o farmakološki dopuštenoj ili GRAS molekuli s kojom kokristalizira.⁸

U ovom radu je napravljen literaturni pregled međumolekulskih interakcija, kako se one koriste u dizajnu višekomponentnih kristala organskih spojeva i primjeri višekomponentnih kristala organskih spojeva. Ukratko je objašnjena podjela višekomponentnih kristala te proces kristalizacije.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed* **46** (2007), 8342-8356.
2. G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The design of Organic Solids*, Elsevier, 1989, Amsterdam
3. S. Hayashi, T. Koizumi, T. *Angew. Chem., Int. Ed* **55** (2016), 2701-2704.
4. C. Zhang, Y. Zhao, J. Yao, *PCCP Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13** (2011), 9060.
5. Commins, P. Hara, H. Naumov, P. *Angew. Chem., Int. Ed* **55** (2016), 13028-13032.
6. P. Gilli, G. Gilli, *Supramol. Chem.: Mol. Nanomater.* **6** (2012), 2829–2868
7. G. Cavallom P. Mentrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **116** (2016), 2478-2601
8. G. Bolla, A. Nangia *Chem. Commun* **52** (2016), 8342-8360
9. B. Sandhu, A. S. Sinha, J. Desper, C. B. Aakeroy, *Chem. Commun.* **54** (2018), 4657-4660
10. J.-C. Cristopherson, F. Topić, C. J. Barret, T. Friščić, *Cryst. Growth. Des.* **18** (2018), 1245-1259
11. D. Braga, F. Grepioni, *Making crystals by design*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; str 25.
12. G. Schmidt, *Pure and Applied Chemistry* **27** (1971), 647-678.
13. R. Robson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 2000, 3735-3744
14. R. Eisenschitz, F. London, *Z. Phys.* **60** (1930), 491–527.
15. G. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond*; Oxford University Press, Oxford, 2001, str 1-13.
16. G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, Berlin, 1991, str. 17-18
17. M. Etter, J. MacDonald, J. Bernstein, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **46** (1990), 256-262.
18. J. Teyssandier, K. S. Mali, S. De Feyter, *ChemistryOpen* **9** (2020), 225-241
19. P. Mentrangolo, G. Resnati, F. Meyer, T. Pilati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008), 6114-6127
20. M. S. Pavan, K. D. Prasad, T. N. G. Row, *Chem. Commun.* **49** (2013), 7558-7560
21. T. Clark, M. Hennemann, J. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **13** (2006), 291-296.
22. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **14** (2008), 747-753

23. J.-P. Brog, C.-L. Chanez, A. Crochet, K. M. Fromm, *RSC Adv.* **3** (2013), 16905–16931.
24. AO. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, A. V. Churakov, G. L. Perlovich, M. Vener, *Cryst. Growth. Des.* **17** (2017), 1425–1437
25. AJ. Cruz-Cabeza, J. Barnstein, *Chem. Rev.* **114** (2014), 2170–2191
26. D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, *Chem Commun* **46** (2010), 6232-6242
27. G. L. Yu, G. A. Stephenson, C. A. Mitchell, C. A. Bunnell, S. V. Snorek, J. J. Bowyer, T. B. Borchardt, J. G. Stowell, S. R. Byrn, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000), 585-591
28. J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharm. Res.* **18** (2001), 859-866
29. E. Grothe, H. Meekes, E. Vlieg, J. H. ter Horst, R. de Gelder. *Cryst. Growth Des.* **16** (2016), 3237–3243
30. J.-M. Lehn, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **99** (2002), 4763-4768
31. K. L. Wolf, H. Prahm, H. Harms, *Z. Phys. Chem. (B)* **36** (1937) 237-287
32. J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **27** (1988) 89-112
33. J. D. Dunitz, *Pure Appl. Chem.* **63** (1991), 177 – 185
34. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995), 2311-2327
35. G. R. Desiraju, *J. Chem. Sci* **122** (2010), 667-675
36. O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988)
37. R. Thaimattam, C. V. K. Sharma, A. Clearfield, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **1** (2001), 103-106
38. E. Weber, *Design of organic solids*; Springer: Berlin, 1998, str. 60-70.
39. C. V. K Sharma, K. Panneerselvam, T. Pilati, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 832-833
40. S. Tothadi, P. Sanphui, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth. Des.* **14** (2014) 5293-5302
41. G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013), 9952-9967
42. K. M. Maartmann, *Acta. Cryst.* **21** (1966), 979-982
43. M. A. Jackisch, R. F. Fronczek, C. C. Geiger, P. S. Hale, W. H. Daly, L. G. Butler, *Acta. Cryst. (C)* **46** (1990), 919-922
44. E. A. Heath, P. Singh, Y. Ebisuzaki, *Acta. Cryst. (C)* **48** (1992), 1960-1965
45. C. M. Huang, L. Leiserowitz, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1973), 503-508
46. B. Aakeröy, A. B. Beatty, B. A. Helfrich, *Chem., Int. Ed* **40** (2001), 3240-3242

47. P. M. Bhatt, Y. Azim, T. S. Thakur, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009), 951-957
48. D. Douroumis, S. A. Ross, A. Nokhodchi, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **117** (2017), 178-195
49. L. Xiaozhi, *Nature* **524** (2015), 20-21
50. V. R. Pedireddi, W. Jones, A. P. Chorlton, R. Docherty, *Chem. Commun.*, 1996 987-988
51. T. Friščić, A. V. Trask, W. Jones, W. D. Motherwell, *Angew. Chem.* **118** (2006), 7708-7712
52. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009), 1621-1637
53. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem Soc. Rev.* **41** (2012), 413-447
54. R. Kuroda, K. Hihashiguchi, S. Hasabe, Y. Imai, *CrystEngComm*, **6** (2004), 463-468
55. K. Chadwick, R. J. Davej, *CrystEngComm*, **9** (2007), 732
56. Jayasankar, A. Somwangthonaraj, Z. J. Shao, N. Rodriguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23** (2006), 2381
57. Jimenez-Gonzalez, D. J. C. Constable, C. S. Ponder, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012), 1485-1489
58. S. Karki, T. Friščić, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharmaceutics.* **4** (2007), 347-354
59. Barga, F. Grepioni, *Chem. Commun.* (2005), 3635-3645
60. Barga, L. Maini, F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013), 7638-7648
61. V. Trask, J. van de Streek, W. D. Motherwell, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005), 2233-2241
62. C. Seaton, A. Parkin, C. C. Wilson, N. Blagden, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009), 47-56
63. J. Chen, B. Sarma, J. M. B. Evans, A. S. Myerson, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011), 887-895