

Dizajn organskih kristala

Petrović Hađar, Emilija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:217:410384>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Emilija Petrović Hađar

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

DIZAJN ORGANSKIH KRISTALA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

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

Neposredni voditelj rada: Nea Baus Topić, mag. chem.

Zagreb, 2022.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

3. srpnja 2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

23. rujna 2022.

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

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. DIZAJN ORGANSKIH KRISTALA.....	2
2.1. Kristalno inženjerstvo i međumolekulske interakcije	2
2.1.1. <i>Kristalno inženjerstvo</i>	<i>2</i>
2.1.2. <i>Međumolekulske interakcije.....</i>	<i>3</i>
2.2. Organski kristali	5
2.2.1. <i>Višekomponentni organski kristali.....</i>	<i>5</i>
2.2.1.1. <i>Kokristali.....</i>	<i>6</i>
2.2.1.2. <i>Soli.....</i>	<i>8</i>
2.2.1.3. <i>Solvati.....</i>	<i>9</i>
2.3. Metode pripreve.....	9
2.3.1. <i>Kristalizacija iz otopine</i>	<i>10</i>
2.3.2. <i>Mehanokemijska sinteza</i>	<i>11</i>
2.4. Primjeri organskih kristala i njihova primjena	15
2.4.1. <i>Dizajnirani materijali za baterije poboljšanih svojstava</i>	<i>15</i>
2.4.2. <i>Organski tranzistori s efektom polja (OFET – Organic field-effect transistors).....</i>	<i>16</i>
2.4.3. <i>Vodljivi i magnetski materijali.....</i>	<i>17</i>
2.4.4. <i>Lijekovi i farmakološki aktivne tvari.....</i>	<i>19</i>
2.4.5. <i>Pigmenti.....</i>	<i>20</i>
§ 3. ZAKLJUČAK	22
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	23

§ Sažetak

Dizajn organskih kristala uključuje brojna područja kemije i zahtijeva njihovo razumijevanje. Prije samog eksperimentalnog izvođenja pripreme kristala, važno je odgovoriti na pitanja: kakav organski kristal želimo dobiti, koja svojstva treba imati, kako to postići s obzirom na poznavanje međumolekulskih interakcija, u kojim uvjetima sintetizirati kristal, koje metode i eksperimentalni postav koristiti, kako izbjeći stvaranje nekog drugog neželjenog oblika. Ovaj rad obuhvaća teoretske odgovore na dana pitanja. Također, u radu je opisano kristalno inženjerstvo u čijem su fokusu međumolekulske interakcije. Među najznačajnijima su vodikova i halogenska veza koje odlikuju jakost i usmjerenost. One omogućuju međumolekulsko prepoznavanje i nastanak određene kristalne vrste. Organski kristali mogu biti građeni od neutralnih ili nabijenih molekula međusobno povezanih nekovalentnim interakcijama. Prema broju komponenti dijelimo ih na jednokomponente i višekomponentne. Kod višekomponentnih postoji dodatna podjela na kokristale, solvate i soli. Iako su po definiciji njihove razlike jasne, u praksi ih je često teško razlikovati i precizno okarakterizirati. Postoje razne metode pripreme organskih kristala, a najistaknutije su kristalizacija iz otopine i mehanokemijska sinteza. Obje metode su vrlo često upotrebljavane, ali njihovi mehanizmi još nisu jednoznačno okarakterizirani. Razumijevanje njihovih mehanizama je u fokusu kemičara jer im to omogućuje uspješnije predviđanje tijeka reakcije i nastalih produkata što rezultira usmjeravanjem reakcija prema nastanku željenih kristala. Dizajn i priprava organskih kristala su u današnjem vremenu ponajviše u fokusu farmaceutske industrije, elektroničke industrije te pri proizvodnji boja i agrokemikalija.

§ 1. UVOD

Organski kristali sačinjeni su od organskih molekula organiziranih u kristalnu strukturu. Kristalna struktura određena je međumolekulskim interakcijama. Pri njenom analiziranju u obzir bi trebalo uzeti sve privlačne i odbojne sile koje rezultiraju brojnim interakcijama. U praksi to nije moguće, ali se nastoji što više približiti realnom slučaju. Ukoliko u kristalu pri međumolekulskom prepoznavanju prevladavaju jake vodikove i halogenske veze, ostale interakcije postaju gotovo zanemarive, što uvelike olakšava analizu. Pakiranje molekula u kristalu uvjetuje svojstva kristala poput specifične vodljivosti, fotoaktivnosti, temperature taljenja itd. Dizajn organskih kristala podrazumijeva pripremu novih kristalnih vrsta sa željenim svojstvima. Kako bi to bilo moguće potrebno je na temelju već poznatih, izučavanih kristala odrediti odnose između molekulske i kristalne strukture te odnose između kristalne strukture i svojstava kristala. Potrebno je uočiti pravilnosti i tipična ponašanja pojedine vrste kristala pri, primjerice, promjenama temperature ili tlaka. Pomoću analiza postojećih organskih kristala i sistemom pokušaj-pogreška u praksi, potencijalno će se sintetizirati organski kristal željenih svojstava. Sintetizirani kristal ne mora nužno biti najstabilniji polimorf, što uključuje mogućnost pretvorbe iz jednog kristalnog oblika u drugi. Nastali kristal spontano će težiti prelasku u svoju najstabilniju formu pri određenim uvjetima tlaka i temperature, a prije bilo kakve primjene potrebno je proučiti uvjete pri kojima dolazi do pretvorbe. Također, od sintetiziranog kristala mogu se dalje pripremiti nove vrste poput kokristala ili soli. Dobivene produkte potrebno je izučiti, ugoditi svojstva koja omogućuju primjenu i eventualno od njih ponovno dobiti neke nove vrste.

§ 2. DIZAJN ORGANSKIH KRISTALA

2.1. Kristalno inženjerstvo i međumolekulske interakcije

2.1.1. Kristalno inženjerstvo

Načini sinteze kristala organskih spojeva su u zadnjim desetljećima jako napredovali i omogućili pripremu novih vrsta. Međutim, u današnje vrijeme, često nije dovoljno sintetizirati neki kristal samo zato da bi dokazali da postoji, već je cilj pripremiti novi organski materijal željenih svojstava koji će potencijalno biti primjenjiv. Željena svojstva su, primjerice, specifična vodljivost, termokromizam, fotoaktivnost, temperatura taljenja i njihove kombinacije, a određena su kristalnom strukturom i interakcijama unutar kristala.¹ Pri istraživanjima često se ne uspijeva pripremiti kristal željenih specifičnih svojstava, a razlog može biti nedostatak teoretskog znanja i razumijevanja interakcija te nemogućnost kontrole svih bitnih čimbenika koji uvjetuju nastanak određene kristalne strukture. Također, nije nužno da će kristal željenih svojstava biti stabilan pri određenim okolnostima (najčešće pri sobnim uvjetima tlaka i temperature).²

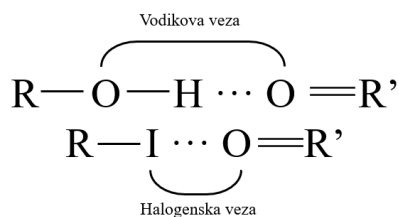
Kristalno inženjerstvo interdisciplinarno je znanstveno područje koje uključuje dizajn i pripremu kristalnih materijala određenih fizikalnih i kemijskih svojstava.³ Glavni cilj kristalnog inženjerstva je razumijevanje međumolekulskih interakcija, njihove prirode, jakosti i selektivnosti te načina povezivanja molekula u kristalu.⁴ Međumolekulske interakcije podrazumijevaju brojne privlačne i odbojne sile koje djeluju među molekulama, a u obzir se najviše uzimaju vodikove i halogenske veze te ostale manje prostorno usmjerene interakcije. Glavni izazov kristalnog inženjerstva je na temelju molekulske strukture predvidjeti kristalnu strukturu. Na temelju mogućih interakcija predviđa se pakiranje molekula u kristalu, odnosno prepoznaju se funkcionalne skupine u molekulama i predviđaju mogući motivi koji bi se mogli samoudružiti u jednodimenzionalne ili višedimenzionalne motive. Također, proučavaju se i svojstva novosintetiziranih kristala kako bi se istražio odnos između molekulske i kristalne strukture, ali i odnos između kristalne strukture i specifičnih svojstava.^{5,6}

Kristalno inženjerstvo dijeli se na tri usko povezana područja: proučavanje međumolekulskih interakcija, proučavanje pakiranja molekula u kontekstu navedenih interakcija, izučavanje svojstava kristala te ugađanje svojstava kristala s obzirom na poznate međumolekulske interakcije u njemu. S obzirom na navedeno, važnu ulogu u kristalnom inženjerstvu imaju različita područja znanosti, poput rentgenske kristalografije, supramolekulske kemije, kemije materijala i kemije čvrstog stanja.⁵

2.1.2. Međumolekulske interakcije

Međumolekulske interakcije su nekovalentne interakcije koje povezuju molekule. U pravilu su slabije od kovalentnih veza i dalekog su dometa. Njihovo nastajanje uvjetovano je međumolekulskim silama određenima prirodom atoma i/ili molekula. Svojstva koja ih opisuju su jačina (većinom u intervalu od 3 do 180 kJ mol⁻¹)⁷, i geometrija (usmjerenost). Prema geometriji međumolekulske interakcije dijele se na izotropne i anizotropne. Izotropne interakcije su neusmjerene te su one odgovorne za gusto pakiranje molekula. To su, primjerice, van der Waalsove i ionske interakcije. S druge strane, anizotropne interakcije su usmjerene interakcije, imaju definiranu geometriju i jače su od izotropnih. U ovu skupinu pripadaju vodikova⁸ i halogenska⁹ veza. Međumolekulske interakcije izrazito su bitne u kristalnom inženjerstvu te je potrebno dobro poznavati i razumjeti njihovu prirodu i jakost. Nadalje, dizajn kristalne strukture uključuje točnu procjenu energija i geometrije svih uključenih međumolekulskih interakcija.^{10,11}

Vodikova i halogenska veza (slika 1.) su među najjačim međumolekulskim interakcijama te ih odlikuju usmjerenost i definirana geometrija. Što je njihov utjecaj jači, to je utjecaj drugih interakcija manji.



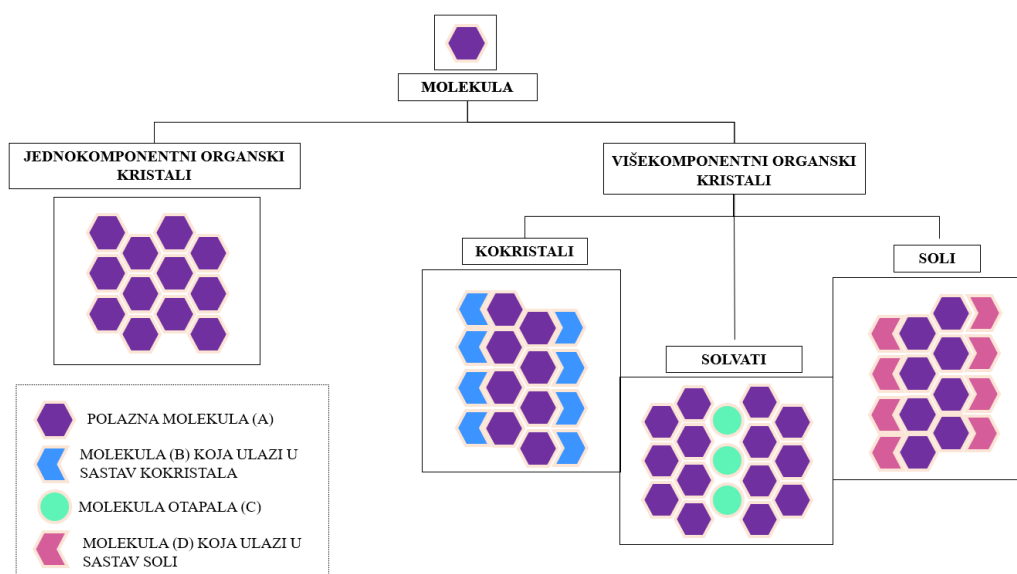
Slika 1. Shematski prikaz primjera vodikove veze O-H⋯O i halogenske veze I⋯O.

Vodikova veza je međumolekulska interakcija između elektronegativnog atoma i vodikovog atoma, kovaletno vezanog na drugi elektronegativni atom. Pri tome je atom na koji je vezan vodik donor vodikove veze, a atom s kojim se stvara interakcija (nema vezan vodik) akceptor je vodikove veze. Elektronegativni atomi među kojima se uspostavlja vodikova veza su fluor, klor, kisik, dušik, sumpor, a ponekad akceptor može biti i π -sustav. Vodikove veze međusobno se razlikuju prema jakosti, konektivnosti, položaju protona, kemijskoj simetriji, vrijednosti kuta i topologiji.¹² Stoga postoje i različite podjele, primjerice prema položaju protona dijele se na simetrične i asimetrične, prema kemijskoj simetriji na homonuklearne i heteronuklearne, prema kutu na linearne i nelinearne. Zbog navedenih se svojstava vodikova veza smatra jednom od najvažnijih interakcija u kristalnom inženjerstvu¹³.

Halogenska veza je nekovalentna interakcija koja nastaje između atoma halogenog elementa anizotropne raspodjele elektronske gustoće i atoma bogatog elektronima. Elektronegativni halogeni elementi mogu se ponašati kao nukleofilna (elektronima bogata) mjesta koja interagiraju s elektrofilnim (elektronima osiromašenim) partnerima. S druge strane, halogeni mogu funkcionirati kao elektrofilna mjesta koja se uparuju s nukleofilnim parovima. Donor halogenske veze uvijek je Lewisova kiselina, dok je akceptor Lewisova baza. Dolazi do prijenosa naboja između donora halogenske veze (pozitivno polarizirani halogeni atom, tzv. σ -šupljina) i akceptora (atom velike elektronske gustoće). σ -šupljina predstavlja područje osiromašeno elektronima, dakle pozitivnog elektrostatskog potencijala koje nastaje na produžetku veze s atomom halogena.¹⁴ Halogeni je atom najčešće vezan na atom dušika ili ugljika, a akceptorski atom sadrži jedan ili više nevezanih elektronskih parova. Halogensku vezu karakteriziraju jakost, usmjerenost, kut i mogućnost variranja jakosti s obzirom na prirodu halogenog elementa.¹⁵ Prema jakosti, halogenske se veze mogu podijeliti na jake, umjereno jake i slabe. Usmjerenost je posljedica specifične raspodjele elektronske gustoće oko atoma donora pa kut halogenske veze ima tendenciju biti 180° . Jakost halogenske veze mijenja se promjenom elektronegativnosti akceptora. Povećanjem elektronegativnosti jakost opada. Također, jakost halogenske veze mijenja se promjenom donora, veći polarizabilniji atomi su bolji donori zbog čega je veza jača.^{14,16} Halogenska veza zadnjih je godina sve više u fokusu kristalnog inženjerstva i dizajna kristala zbog svoje uloge u povezivanju molekula u kristale i mogućnosti kontrole u ciljanoj sintezi.

2.2. Organski kristali

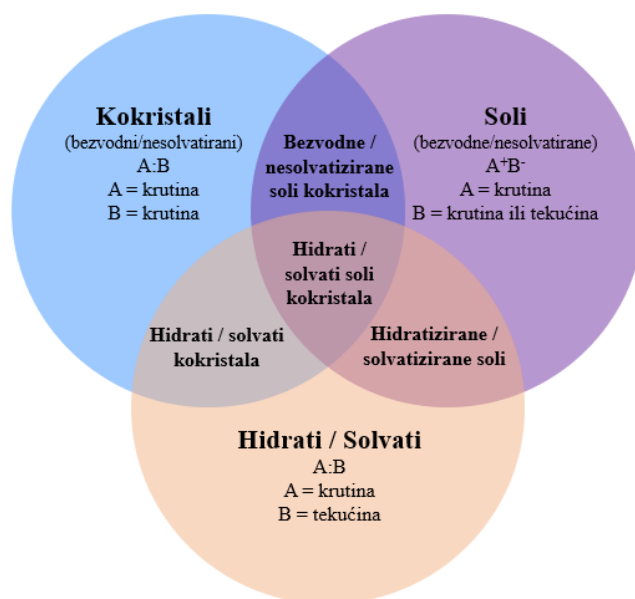
Organski kristali građeni su od neutralnih ili nabijenih organskih molekula međusobno povezanih nekovalentnim interakcijama koje uvjetuju njihovu strukturu i stabilnost. Možemo ih podijeliti prema broju i vrstama komponenti kako je prikazano na slici 2. Jednokomponentni organski kristali sastoje se od istih molekula, dok se višekomponentni organski kristali sastoje od dvije ili više različitih sastavnica.



Slika 2. Pojednostavljeni shematski prikaz podjele organskih kristala prema broju i vrstama komponenti.

2.2.1. Višekomponentni organski kristali

Višekomponentni organski sustavi mogu se podijeliti u tri glavne skupine: kokristale, solvate ili soli. Dodatna skupina su hidrati, solvati u kojima je otapalo voda. Preklapanjem tih skupina mogu nastati kompleksniji sustavi pri čemu može doći i do problema u klasifikaciji (slika 3.). Na primjer, ugradnjom molekula otapala u kristalnu strukturu kokristala nastaje solvat (ili hidrat) kokristala, analogno ugradnjom molekula otapala u kristalnu strukturu soli nastaje solvat (ili hidrat) soli. Interakcijom soli i neutralne molekule nastaje kokristal soli. Posljednja vrsta je kombinacija svih triju glavnih skupina, a to je solvatirana (ili hidratizirana) sol kristala. Izazovno je odrediti točne definicije navedenih pojmova, stoga u literaturi postoje brojni prijedlozi koji ih nastoje što bolje opisati.^{2,17,18}



Slika 3. Podjela višekomponentnih sustava.

Općenito, klasifikacija višekomponentnih organskih spojeva postala je bitna u zadnjih nekoliko desetljeća zbog njihove primjene u različitim područjima. Osim što su predmet izučavanja kristalnog inženjerstva, svoju primjenu nalaze u industriji pigmenata, agrokemikalija i organskih poluvodiča te u farmaceutskoj industriji. Njihova fizikalna i kemijska svojstva mogu se ugađati, što omogućava njihovu široku upotrebu, ali i daljnja istraživanja u svrhu pronalaska materijala poboljšanih svojstava.²

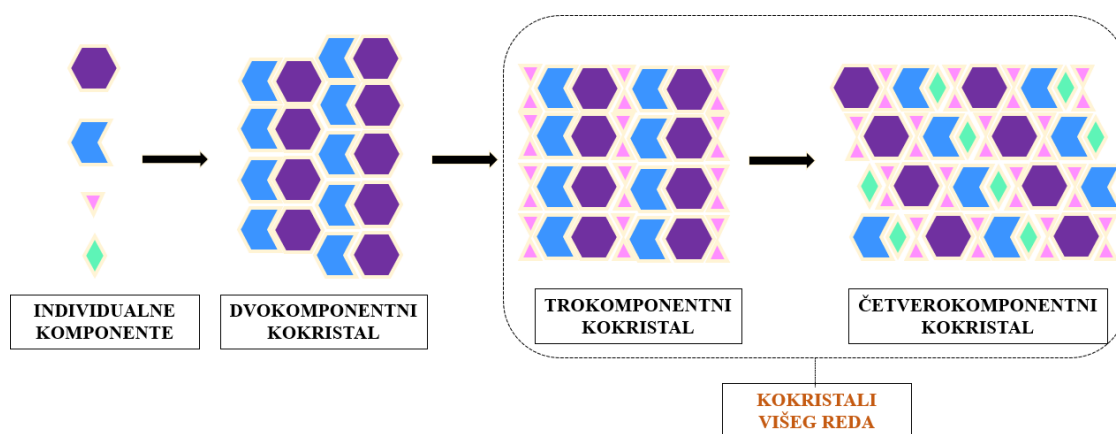
2.2.1.1. Kokristali

M. C. Etter i njeni suradnici 90ih godina prošlog stoljeća uvode pojam „kokristal“ koji označava višekomponentni kristal sastavljen od različitih jedinki.¹⁹ Vremenom ta je definicija postala preopćenita i zahtijevala je određena ograničenja, kako bi, između ostalog, jasno razdvojila značenje pojma „kokristal“ od pojmova „sol“ i „solvat“. Danas postoje brojne definicije kokristala. Primjerice, Desiraju za višekomponentne molekulske kristale preferira izraz molekulski kompleks, a kokristalom smatra dvije spojene kristalne vrste.²⁰ Bond smatra da ime kokristal treba biti zadržano, ali korišteno kao sinonim za višekomponentne molekulske

kristale.²¹ Jedna od suvremenijih definicija kokristala glasi: kokristali su kristalne krutine sastavljene od dvije ili više različitih molekula u istoj kristalnoj rešetci i u određenom stehiometrijskom omjeru koji ne karakterizira solvate ni jednostavne soli.¹⁷

Prvi poznati kokristal bio je kokristal kinona i hidrokinona u omjeru 1:1, a sintetizirao ga je Friedrich Wöhler još 1844. godine. U zadnjih nekoliko desetljeća interes za kokristale raste zbog mogućnosti ugađanja svojstava tvari poput topljivosti, termičke stabilnosti, električnih i magnetskih svojstava. Posebno su bitni postali u farmaceutskoj industriji jer se mogu kontrolirati i njihova fizičko kemijska svojstva poput stabilnosti, toksičnosti, higroskopnosti i slično, a da se pritom zadrže svojstva farmakološki aktivne komponente.

Definirano je da se kokristali sastoje od dvije ili više različitih kemijskih vrsta (slika 4.), no u praksi su kokristali višeg reda (s više od dvije komponente) vrlo slabo istraženi. Prva je prepreka njihova sinteza. Ako govorimo o sintezi iz otopine, izbor otapala u kojem su topljive sve komponente je vrlo ograničen. S druge strane potrebno je onemogućiti ulazak molekula otapala u kristalnu rešetku. Kako bi se sintetizirale željene vrste desetljećima su se razvijale različite strategije koje će to omogućiti.



Slika 4. Shematski prikaz vrsta kokristala s obzirom na broj komponenti.

Prva strategija kao temelj koristi međumolekulske interakcije, pretežno vodikovu i halogensku vezu. Primjerice, tercijski kokristal X-Y-Z nastaje kada dođe do pucanja vodikove

veze između Z-Z, a nastane vodikova veza između (X-)Y-Z. Nastala vodikova veza je termodinamički stabilnija te pri tome nastaje terciarni kokristal kao najstabilniji produkt kokristalizacije. Z može predstavljati *para*-supstituiranu benzojevu kiselinu, dok Y može predstavljati izonikotinamid. Vodikova veza nastala između amidne skupine izonikotinamida i karboksilne skupine benzojeve kiseline jača je od vodikove veze između dvije karboksilne skupine.²²

Druga strategija temeljena je na djelomičnoj zamjeni komponenti između supramolekula. Kokristal višeg reda nastaje kada se jedna komponenta dvokomponentnog kokristala zamjeni sa strukturno sličnom komponentom. U novonastalom kokristalu broj komponenata uvećan je za jedan te je moguća daljnja supstitucija i nastajanje kokristala višeg reda. Nakon zamjene u kokristalu opstaju samo jake međumolekulske interakcije (jake vodikove i halogenske veze) i one stabiliziraju nastali kokristal.^{23–25}

Treća strategija pokazala se učinkovitom za kompleksnije spojeve među kojima dominiraju dalekosežne jake međumolekulske interakcije (halogenske i vodikove veze) koje su međusobno ortogonalne. Zbog svoje ortogonalnosti one ne utječu jedna na drugu, ne ometaju se niti slabe. Dakle, do stvaranja kokristala višeg reda dolazi uslijed snažne tendencije za stvaranjem međumolekulskih veza između različitih komponenti. Na ovaj način pripremljeni su, na primjer, terciarni kokristali od različitih krunastih etera, tiouree i perflouriranih donora halogenske veze.^{26,27}

2.2.1.2. *Soli*

Soli su višekomponentni kristalni sustavi građeni od iona, odnosno nabijenih atoma ili molekula. Prema definiciji, razlika između organskih soli i kokristala je položaj protona između kiseline i baze. U slučaju soli prijenos protona s kiseline na bazu je potpun, dok kod kokristala ne dolazi do prijenosa. Navedeno je intuitivno jasno, međutim, kada se kristal sastoji od molekula koje imaju potencijal postati nabijene, teško je razlučiti je li kristal sačinjen od neutralnih molekula ili iona. Metode kojima se relativno uspješno može odrediti položaj protona su NMR spektroskopija u čvrstom stanju te difrakcija neutronske ili rentgenske zračenja na jediničnom kristalu. Također, moguće je pretpostaviti položaj protona i samim time

razlikovati sol od kokristala, pomoću pK_a vrijednosti.²⁸ Prema nekim literaturnim podacima smatra se da sol nastaje ako je ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_a$ (protonirana baza) - ΔpK_a (kiselina)) u reakciji kiseline s bazom veća od 2 ili 3. Utvrđeno je da će ΔpK_a veći od 3 zasigurno rezultirati nastankom soli, a ΔpK_a manji od 0 nastankom kokristala. Međutim, ova pretpostavka nije prikladna za određivanje soli/kokristala za koje je ΔpK_a između 0 i 3.^{29,30}

2.2.1.3. Solvati

Solvati se definiraju kao kristalne tvari sastavljene od barem jedne komponente koja je u čvrstom stanju pri sobnoj temperaturi i jedne komponente koja je u tekućem stanju pri sobnoj temperaturi. Ukoliko je komponenta u tekućem stanju voda, solvate nazivamo hidratima. Građeni su od neutralnih molekula, a u mnogim solvatima molekule otapala pune šupljine kristalne strukture. One mogu biti vrlo slabo povezane tako da i pri minimalnoj promjeni temperature mogu napustiti kristal. Za razliku od kokristala s tekućom komponentom, do kristalizacije solvata dolazi kad je tekuća komponenta u velikom suvišku u odnosu na komponentu u čvrstom stanju.^{17,20}

Solvati često imaju drukčija svojstva u odnosu na svoje nesolvatizirane prekursore. Samim ulaskom molekule otapala, kristalna struktura je promijenjena. Od jedne vrste otapala može nastati više solvata s različitim brojem vezanih molekula otapala. Nadalje, pokusima desolvatacije moguće je doći do novih kristalnih formi koje sadrže manji udio otapala ili ga ne sadrže uopće. Ti postupci često se odvijaju pri povišenim temperaturama te su često reverzibilni pa se stajanjem u određenim uvjetima kristal može vratiti u svoj solvatizirani oblik.³¹

2.3. Metode priprave

Osnovne metode sinteze organskih kristala podrazumijevaju kristalizaciju iz otopine, taline ili suspenzije, sublimaciju, ubrzano starenje i mehanokemijsku sintezu. Metoda sinteze najčešće se odabire s obzirom na svojstva željenog kristalnog produkta te svojstva reaktanata i njihovu dostupnost i količinu. Također, bitnu ulogu ima dostupnost posuđa i instrumenata te raspoloživo vrijeme.³² U nastavku će biti detaljnije obrađene dvije najčešće metode, a to su kristalizacija iz otopine i mehanokemijska sinteza.

2.3.1. Kristalizacija iz otopine

Pokus kristalizacije iz otopine podrazumijeva dobivanje željenog kristala prezasićenjem otopine.³³ S obzirom na način postizanja prezasićenja razlikujemo tri najčešće metode:

- Hlađenje otopine

Do prezasićenja otopine dolazi jer se smanjenjem temperature smanjuje topljivost otopljenih komponenti.

- Isparavanje otapala

Do prezasićenja otopine dolazi jer se isparavanjem otapala povećava koncentracija otopljene tvari.

- Dodatak protuotapala

Dodatkom protuotapala smanjuje se topljivost otopljenih komponenti u nastaloj smjesi otapala.

Kod svake od navedenih metoda kristalizacija se može dodatno potaknuti dodatkom klice koja služi kao nukleacijski centar.³⁴

Proces kristalizacije iz otopine dijeli se na dva glavna događaja: proces nukleacije i rast kristala. Proces nukleacije podrazumijeva spajanje molekula otopljenih tvari u klastere, nakon čega slijedi spontan rast kristala. Nukleaciju dijelimo na primarnu i sekundarnu. Primarna nukleacija događa se ako u sustavu nema čvrstih tvari, dok su za sekundarnu potrebni kristali u prezasićenoj otopini. Nadalje, važnu ulogu stvaranju produkta ima broj nukleusa u sustavu. Mali broj nukleusa rezultirat će nastankom velikih kristala, dok će veliki broj nukleusa rezultirati nastankom puno sitnih kristala. Nakon nukleacije slijedi rast kristala koji ovisi o temperaturi, tlaku, koncentraciji otopine.³⁵

Jedan je od ciljeva kristalnog inženjerstva utvrđivanje i bolje razumijevanje mehanizma nukleacije i kristalnog rasta. To može omogućiti učinkovitiju kontrolu dobivanja kristala i njegove strukture, a samim tim i uspješniji dizajn kristala. Općenito, kristalizacija je neravnotežni proces koji se odvija u uvjetima prezasićenja otopine ili pothlađivanja otopine.

Stoga je gotovo nemoguće „uhvatiti“ prijelazno stanje, koje bi moglo predstavljati nukleus. Na početku kristalizacije postoji otopina koja sadrži otopljene komponente željenog kristala, a na kraju reakcije kao produkt nastaje neki kristalni oblik. Kristalna jezgra–nukleus mora biti negdje između ta dva stanja na reakcijskom putu, no nije dokazano da je ona nužno najviše energetska stanje (prijelazno stanje).⁵

Pretpostavljeni mehanizam nalaže da se u otopini stvori klaster otopljena tvar–otapalo. Stvaranjem povoljnih međumolekulskih sila između otopljenih tvari dolazi do nagle zamjene otopljene tvari i otapala. Iz klastera izlazi otapalo, a ulazi otopljena tvar, što makroskopski vidimo kao nastanak kristala. Na mehanizam kristalizacije utječe odabir otapala te ovisno o otapalu može doći do nastanka različitih kristalnih oblika.⁵

Kako bismo izbjegli nastanak neželjenih kristalnih oblika, potrebno je kontrolirati kristalizacijske uvjete poput: temperature, brzine hlađenja, vlažnosti, veličine posudica za kristalizaciju, prezasićenosti, brzine miješanja itd.

Sintetizirani organski kristal može se okarakterizirati metodama za analizu tvari u čvrstom stanju. S obzirom da je kristalizacijom iz otopine moguće dobiti dovoljno veliki i čisti jedinični kristal, pogodna metoda je difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Nadalje, moguća je analiza metodama difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku i NMR spektroskopija u čvrstom stanju.

2.3.2. *Mehanokemijska sinteza*

Izraz mehanokemija uobičajno se povezuje s pucanjem i nastajanjem kovalentnih veza metodama koje ne sadrže otapalo. Razvojem supramolekulske kemije dolazi do proširivanja značenja te suvremena mehanokemija uključuje pucanje i nastajanje nekovalentnih interakcija među molekulama.³⁶ Mehanokemijske reakcije su reakcije inducirane izravnom upotrebom mehaničke sile. Provode se ručno, u tarioniku ili u mlinu.³⁷ Najpouzdanijom i najučinkovitijom metodom smatra se mljevenje u mlinu. Pri tome se koriste kuglice različite mase, veličine i materijala koje prenose mehaničku energiju udaranjem o stijenke posude u kojoj je reakcijska smjesa, a u nekim slučajevima i kataliziraju samu reakciju. Osim kuglica, može se mijenjati

veličina i materijal posude, frekvencija, vrijeme mljevenja, temperatura i (u slučaju reakcija potpomognutih otapalom) otapalo. Noviji mlinovi uključuju i uređaj za Ramanovu spektroskopiju te je moguće pratiti napredak reakcije u realnom vremenu^{38,39}.

Mehanokemijska sinteza u pravilu podrazumijeva reaktante u čvrstom stanju, stoga je najjednostavnija metoda suho mljevenje (NG, eng. *neat grinding*). U toj metodi reaktanti se pomiješaju i melju bez dodatka tekućine/kapljevine. No ustanovljeno je kako se značajan broj reakcija događa brže i efikasnije ukoliko se doda nekoliko kapi tekućine.⁴⁰ S obzirom na dodane aditive mehanokemijske reakcije mogu se podijeliti na (slika 5.):

- Mljevenje potpomognuto tekućinom, LAG (eng. *liquid assisted grinding*)

U reakcijsku smjesu dodaje se mala (katalitička) količina tekućine. Tekućina uzrokuje bolje prijanjanje čestica reaktanata i difuziju ili služi kao katalizator (što ovisi o prirodi i svojstvima korištene tekućine).³⁶

- Mljevenje uz dodatak tekućine i jednostavnih ionskih spojeva, ILAG (eng. *ion and liquid assisted grinding*)

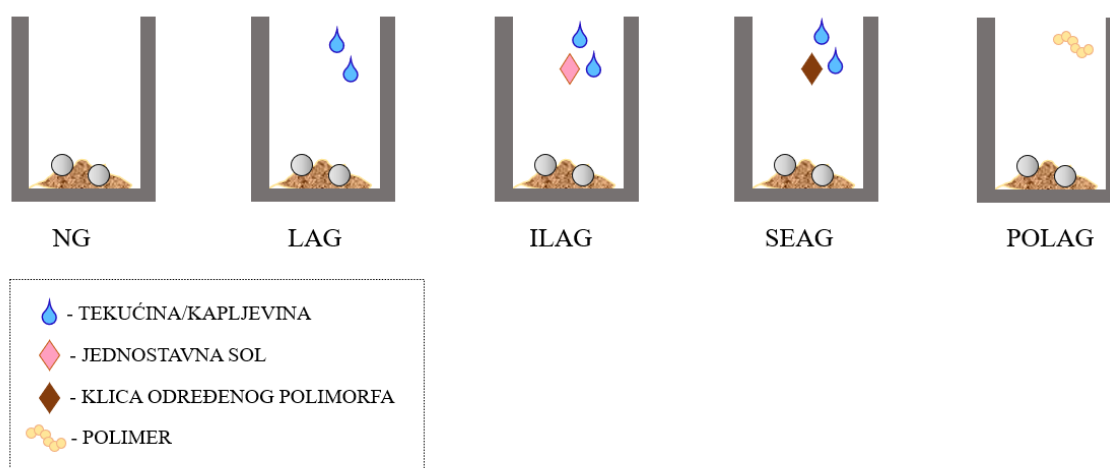
U reakcijsku smjesu se, osim tekućine, dodaje i mala (katalitička) količina jednostavnih soli. Navedeno ubrzava i usmjerava reakciju.⁴¹

- Klicom potpomognuta mehanokemijska sinteza, SEAG (eng. *seeding assisted grinding*)

U reakcijsku smjesu dodaje se klica određenog polimorfa koja usmjerava reakciju k stvaranju tog polimorfa (koji ne bi nastao mljevenjem bez klice).⁴⁰

- Mljevenje potpomognuto polimerom, POLAG (eng. *polymer assisted grinding*)

U reakcijsku smjesu dodaje se polimer koji služi kao katalizator. U navedenoj metodi ne dodaje se tekućina kako ne bi nastao neželjeni solvat. Upotrebom odgovarajućeg polimera reakcija se usmjerava k nastanku produkta željenih fizikalnih svojstava.⁴²



Slika 5. Shematski prikaz mehanokemijskih metoda.

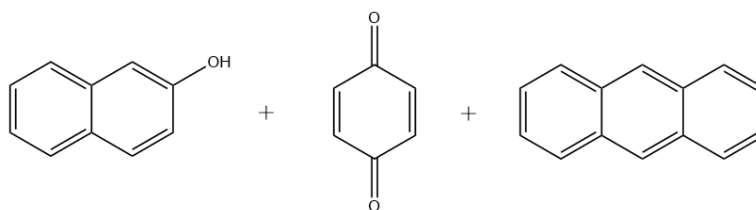
Općenito, mehanokemijske metode imaju brojne prednosti u odnosu na reakcije u otopini. One su brze i lako izvedive, a s obzirom da se događaju u čvrstom stanju utrošak otapala je minimalan (ili nikakav). Također, mehanokemijske reakcije troše manje vremena i energije, a njihova efikasnost je vrlo visoka. Dakle, ekonomične su, praktične, stvaraju minimalnu količinu (štetnog) otpada te se zato smatraju vrlo pogodnima, ekološki prihvatljivima te u skladu s načelima zelene kemije.

Mehanokemijske reakcije teže je kontrolirati zbog samog instrumentalnog postava, primjerice teže je pratiti i podešavati tlak i temperaturu. Također otežano je određivanje mehanizma same reakcije te ono zahtijeva kemijsku intuiciju i kreativnost. Metode potpomognute aditivima preferirane su u odnosu na metode koje ih ne sadrže jer su reakcije brže i produkti su češće kristalniji, a ne amorfni. S druge strane, ako reakcijska smjesa sadrži tekućinu, često nije moguće precizno kontrolirati niti sa sigurnošću tvrditi da je nastali produkt identičan onom koji bi nastao bez tekućine. Mehanizam i kinetika reakcije mogu biti promijenjeni zbog prisutnosti tekućine, a identifikacija međuprodukta otežana ili nemoguća. Također, metode potpomognute tekućinom podrazumijevaju i procese u kojima tekuća faza nije namjerno dodana, već spontano nastaje tijekom reakcije. Tijekom mljevenja može doći, primjerice, do lokalnog taljenja kristala ili područja između dva kristala gdje se događa reorganizacija veza. U tom slučaju i reaktanti i produkti bit će u krutoj fazi, ali reakcija se zapravo zbiva u tekućoj fazi jer je međuprodukt tekućina ili amorfna tvar (manje stabilna i

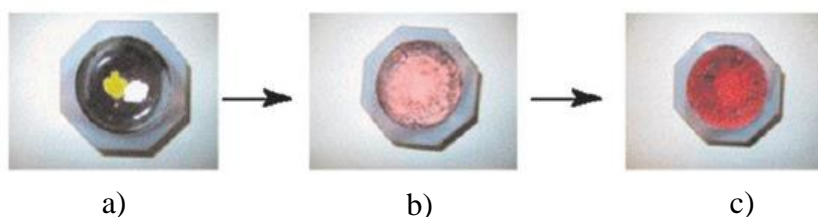
topljivija u odnosu na kristalnu). Također, bitno je koja je komponenta tekuća jer topljivost igra važnu ulogu u nastajanju pojedinog produkta, ovisno o tekućoj komponenti moguće je dobiti različite produkte (polimorfe, kokristale).⁴³

Produkt mehanokemijske sinteze potrebno je okarakterizirati nekom od metoda za izučavanje tvari u čvrstom stanju. Ukoliko je produkt kristalan pogodna analiza je difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku pomoću koje je moguće odrediti kristalnu strukturu uzorka i usporediti ju s očekivanom ili već postojećom strukturom dokumentiranoj u bazi podataka. Također, pogodno je provesti analizu termičkim metodama i NMR spektroskopijom u čvrstom stanju.⁴⁴

Mehanokemijski procesi u suhim uvjetima najjednostavniji su način sinteze novih kokristala, ali i kokristala koji su dosad bili sintetizirani metodama koje sadrže otapalo. Primjerice, na ovaj način pripremljen je trokomponentni kokristal od racemičnog bis- β -naftola, benzokinona i antracena (Slika 6. i 7.). Struktura navedenog kokristala određena je difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku te je ustanovljeno da on ne može biti pripremljen kristalizacijom iz otopine.⁴⁵



Slika 6. Reaktanti: bis- β -naftol, benzokinon i antracen prikazani strukturnim formulama.

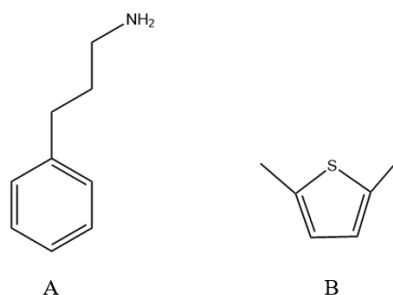


Slika 7. Promjena boje pri nastanku trokomponentnog kokristala (reaktanti: racemični bis- β -naftol, benzokinon i antracen) mehanokemijskom metodom; a) prije mljevenja, b) tokom mljevenja, c) krajnji produkt nakon mljevenja³⁶.

2.4. Primjeri organskih kristala i njihova primjena

2.4.1. Dizajnirani materijali za baterije poboljšanih svojstava

Jedan od istraživanih sustava su baterije cinkovih iona u vodenom mediju (eng. *AZIB – aqueous zinc-ion batteries*). One se sastoje od katode, anode, separatora i elektrolita.⁴⁶ Upotreba jednokomponentnih organskih kristala u sastavu katode pokazala se uspješnom. Primjerice, katoda od slojeva 3-fenilpropilamin i vanadijeva(V) oksida pokazala je bolja svojstva u odnosu na katodu od vanadijeva(V) oksida. Općenito, katoda se sastojala od slojeva vanadijeva(V) oksida, bila je funkcionalna, ali je kapacitet baterije bio slab. Umetanjem 3-fenilpropilamina među slojeve vanadijeva(V) oksida došlo je do povećanja razmaka među slojevima domaćina. Navedeno je omogućilo bolja kinetička svojstva. Povećan je kapacitet baterije, produljeno vrijeme upotrebe i dostignuta visoka reverzibilnost reakcije. Isto je potvrđeno s malom organskom molekulom 2,5-dimetiltiofena (slika 8).⁴⁷

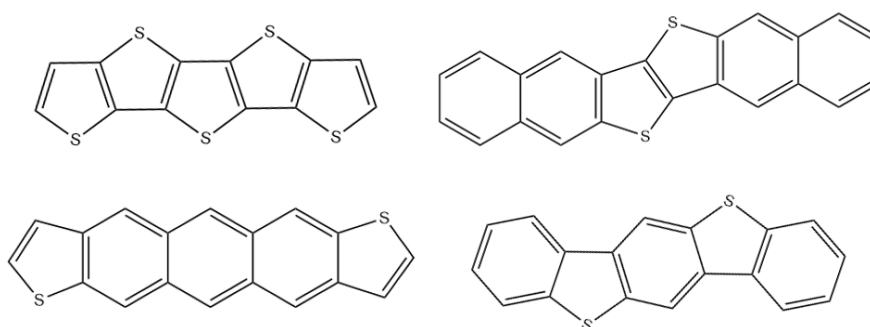


Slika 8. Jednokomponentni organski kristali korišteni u AZIB: A - 3-fenilpropilamin, B - 2,5-dimetiltiofena.

2.4.2. *Organski tranzistori s efektom polja (OFET – Organic field-effect transistors)*

Organski tranzistori s efektom polja (OFET) temelj su suvremenih elektroničnih uređaja. Koriste organske kristale čija svojstva omogućuju proizvodnju uređaja visokih performansi i cijena. Potrebno je pomno dizajnirati organske kristale, definirati njihove strukturne značajke kako bi se dobila željena svojstva i proizveli praktični poluvodiči. Neke od metoda za pripremu takvih kristala temelje se na kontroliranom centrifugiranju, printanju tintom, stvaranju mikro uzoraka s kontroliranim područjem nukleacije i isušivanjem otapala.⁴⁸

Uobičajeni OFET uređaj se sastoji od četiri komponente: dvije elektrode, sloja poluvodiča i dielektričnog sloja. Organski kristali sastavnica su sloja poluvodiča te se naboj prenosi putem konjugiranog π -sustava. S obzirom na prirodu organskih kristala i njihovu osjetljivost OFET uređaji mogu biti korišteni samo u određenom rasponu temperatura i tlakova, kako ne bi došlo do narušavanja sloja poluvodiča. Organski kristali koji se koriste u ovim uređajima su, primjerice, tienoaceni (slika 9). Tienoaceni imaju relativno jednostavnu i sličnu strukturu, sastavljeni su od tiofenskih prstenova organiziranih u ljestvičastu strukturu. Iako su njihove molekulske strukture slične, njihove elektronske strukture se uvelike razlikuju što se očituje u njihovim svojstvima. Općenito, smatra se da nastaju jake međumolekulske interakcije između π -sustava koje omogućavaju efikasan prijenos naboja. Ključnu ulogu ima geometrija molekulskih orbitala, a ne sama kristalna struktura. Izborom tienoacena pogodne strukture mogu se ugađati svojstva OFET uređaja i time konstruirati još superiorniji i praktičniji modeli.^{49–51}

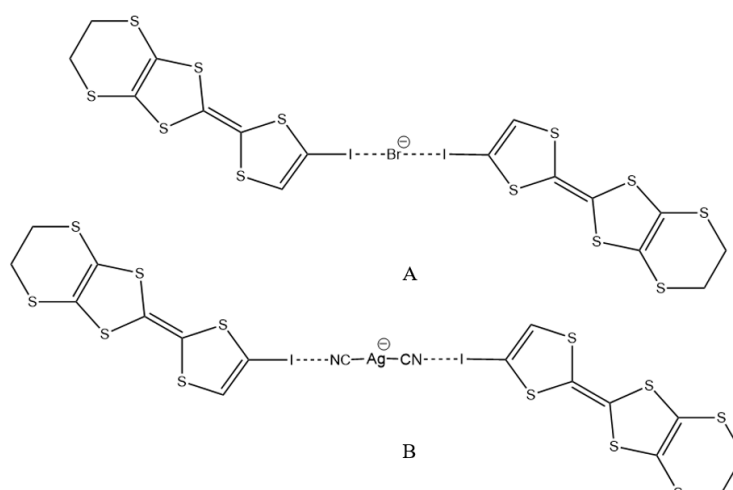


Slika 9. Strukturne formule tienoacena pogodnih za upotrebu u OFET uređajima.

2.4.3. Vodljivi i magnetski materijali

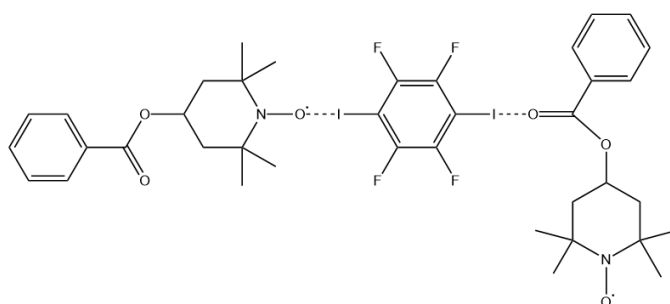
Vodljivi i magnetski materijali imaju svoju upotrebu ponajviše u elektroničkoj industriji. Koriste se, primjerice, višekomponentni sustavi s halogenskom vezom. Povoljni su jer je njihovo slaganje kompaktno, zbog čega su svojstva poput vodljivosti i magnetskih interakcija predvidljiva.

Većina vodljivih materijala s halogenskom vezom u svom sastavu ima tetratiafulvalen. On se može reverzibilno oksidirati do oksidacijskih stanja +1, +2 i mješovitih stanja, što omogućava efikasan prijenos naboja i visoku vodljivost. Djelomična oksidacija povećava sposobnost njegovih derivata da budu donori/akceptori halogenske veze. Na slici 10. prikazana je halogenska veza između djelomično oksidiranog tetratiafulvalenskog kationa i halogenog (A), odnosno cijanometalatnog (B) aniona. Navedeni primjeri su soli izraženih vodljivih svojstava.^{14,52}



Slika 10. A – sol tetratiafulvalenskog halida, B – sol tetratiafulvalenskog cijanometalata.

Poznato je da halogenska veza ima bitnu ulogu u izgradnji višekomponentnih sustava. Proučavanjem magnetskih svojstva, primjerice kokristala, s halogenskom vezom, ustanovljeno je da ona ima i bitnu ulogu u prijenosu spinske polarizacije duž same veze. Dakle, halogenska veza može uzrokovati nastanak magnetskih svojstava. To je pokazano primjerom feromagnetičnog kokristala 1,4-dijodotetrafluorobenzena i slobodnog radikala 4-benzoiloksi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksida (slika 11). Korištenjem različitih donora halogenske veze i uspoređivanjem magnetskih svojstava ustanovljeno je da različiti donori rezultiraju različitim magnetskim svojstvima. Odnosno, promjenom donora moguće je ugađati magnetska svojstva kokristala.⁵³

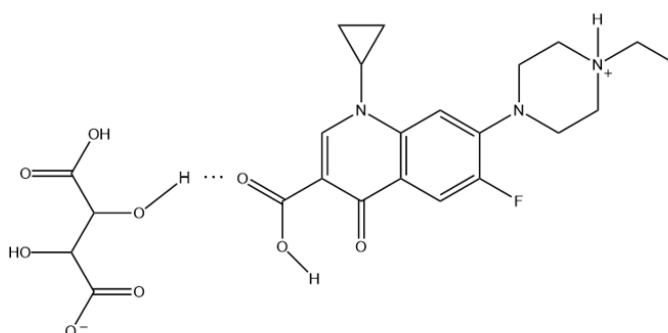


Slika 11. Kokristal 1,4-dijodotetrafluorobenzena i slobodnog radikala 4-benzoiloksi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oksida.

2.4.4. Lijekovi i farmakološki aktivne tvari

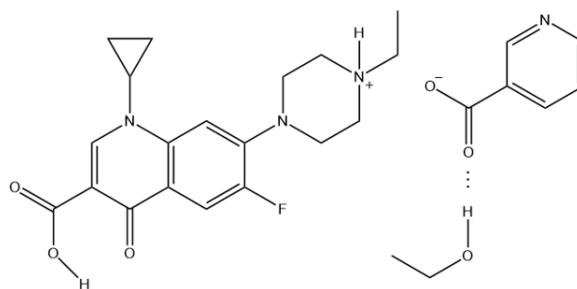
Glavni izazov farmaceutske industrije je sintetizirati spoj koji je biološki raspoloživ, netoksičan i dobro topljiv u vodi.⁵⁴ Primjerice, enrofloksacin je fluorokinolonski antibiotik sa širokim spektrom antibakterijskog djelovanja. Koristi se kod liječenja infekcija mokraćnog i dišnog sustava, infekcija vrata maternice te infekcija kože i tkiva. Međutim, enrofloksacin je slabo topljiv u vodi ($0,14 \text{ mg mL}^{-1}$)⁵⁵ što otežava njegovu upotrebu. Kako bi se povećala njegova topljivost sintetizirane su soli i soli solvata enrofloksacina i slabih organskih kiselina.

Sintetizirana je sol enrofloksacinovog tartarata trihidrata. Korištena je vinska kiselina koja je prenijela proton na enrofloksacin (na dušikov atom), pri čemu je nastao tartaratni anion i enrofloksacinski kation. Kristal je stabiliziran vodikovom vezom nastalom između karboksilne skupine enrofloksacina i kinolnog dijela vinske kiseline (slika 12.). Topljiivost navedene soli u vodi iznosi $8,53 \text{ mg mL}^{-1}$.⁵⁵



Slika 12. Strukturna formula soli enrofloksacinovog tartarata.

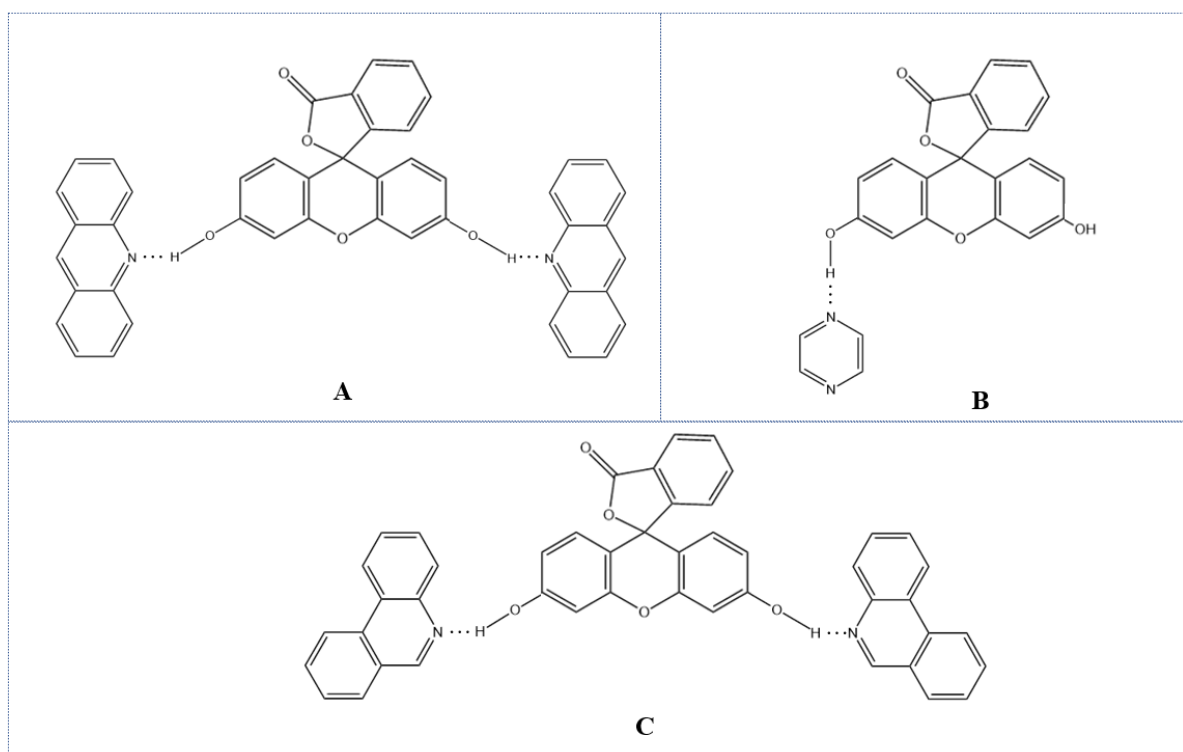
Nadalje, sintetiziran je etanolni solvat soli enrofloksacina s nikotinskom kiselinom. Nikotinska kiselina je anion, dolazi do prijenosa protona s karboksilne skupine nikotinske kiseline na dušikov atom enrofloksacina. Vodikova veza nastaje između hidroksilne skupine etanola i karboksilne skupine nikotinske kiseline (slika 13.). Topljiivost navedenog solvata soli u vodi iznosi $56,83 \text{ mg mL}^{-1}$.⁵⁵



Slika 13. Strukturna formula etanolnog solvata soli enrofloksacina s nikotinskom kiselinom.

2.4.5. Pigmenti

Pigmenti su bojila u čvrstom stanju, u pravilu netopljiva u vodi i drugim uobičajenim otapalima.⁵⁶ Njihova boja ovisi o molekularnoj i kristalnoj strukturi, veličini čestica i morfologiji. Osim estetske, oni imaju i funkcionalnu upotrebu, primjerice, u elektroničkoj industriji (pojedina boja označava određenu komponentu uređaja). Zbog svojih svojstava i mogućnosti njihova ugađanja, kokristali su dio sastava pojedinih pigmenata. Mehanokemijskom kokristalizacijom pripremljeni su kokristali fluoresceina s akridinom (u omjeru 1:2), pirazinom (u omjeru 1:1) i fenantridinom (u omjeru 1:2). Njihove strukture prikazane su na slici 14. Svaki kokristal bio je druge nijanse žute boje: A – kokristal fluoresceina i akridina oker, B – kokristal fluoresceina i pirazina intenzivno žuta, C – fluoresceina i fenantridina blijedo žuto-zelena.⁵⁷



Slika 14. Strukturne formule kokristala: A – fluoresceina i akridina (u omjeru 1:2), B – fluoresceina i pirazina (u omjeru 1:1), C – fluoresceina i fenantridina (u omjeru 1:2).

§ 3. ZAKLJUČAK

Organski kristali mogu se podijeliti na jednokomponentne i višekomponentne među kojima razlikujemo kokristale, soli i solvate (hidrate). Uobičajene metode pripreve su kristalizacija iz otopine, kristalizacija iz taline, sublimacija, preparacija iz suspenzije, ubrzano starenje i mehanokemijska sinteza. U zadnjim desetljećima javlja se velik interes za mehanokemijskom sintezom jer rezultira minimalnom količinom otpada, brza je i efikasna pa je u skladu s načelima zelene kemije. Organski kristali danas svoju primjenu nalaze u industrijama poput farmaceutske i elektroničke. Jednokomponentni kristali nalaze svoju primjenu, primjerice, u sastavu suvremenih baterija i organskih tranzistora. Kokristali zbog svojih vodljivih i magnetskih svojstava nalaze primjenu u elektroničkoj industriji te su još uvijek predmet proučavanja u svrhu proizvodnje materijala specifičnih (magnetskih) svojstava. Također, kokristali izraženih boja služe kao sastav pigmenta. Višekomponentni sustavi, ponajviše soli i kokristali, bitni su u farmaceutskoj industriji jer omogućavaju veću topljivost i stabilnost farmakološki aktivnih tvari.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. D. Braga, F. Grepioni, *Chem Commun* **29** (2005) 3635-3645.
2. D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, *Chem. Commun.* **46** (2010) 6232-6242.
3. G. R. Desiraju, *J Am Chem Soc* **135** (2013) 9952-9967.
4. G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 2311-2327.
5. G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 8342-8356.
6. G. R. Desiraju, J. J. Vittal, A. Ramanan, *Crystal Engineering: A Textbook* (2011).
7. J. A. Gerlt, M. M. Kreevoy, W. W. Cleland, P. A. Frey, *Chem Biol* **4** (1997) 259-267.
8. G. R. Desiraju, *Cryst Growth Des* **11** (2011) 896-898.
9. A. Mukherjee, S. Tothadi, G.R. Desiraju, *Acc Chem Res* **47** (2014) 2514-2524.
10. K. Daze, F. Hof, in: *Encyclopedia of Physical Organic Chemistry*, 5 Volume Set, 2016.
11. E. R. T. Tiekink, J. J. Vittal, *Frontiers in Crystal Engineering*, 2006.
12. V. Bertolasi, P. Gilli, G. Gilli, *Cryst Growth Des* **12** (2012) 4758-4770.
13. E. Arunan, G. R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R.H. Crabtree, J. J. Dannenber, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1637-1641.
14. G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem Rev* **116** (2016) 2478-2601.
15. G. R. Desiraju, P. Shing Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.* **85** (2013) 1711-1713.
16. D. Cinčić, T. Friščić, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 747-753.
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. Kumar 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. P. Stahly, *Cryst Growth Des* **7** (2007) 1007–1026.
19. M. C. Etter, G. M. Frankenbach, *Chem. Mater.* **1** (1989) 10-12.
20. G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **5** (2003) 466-467.
21. A. D. Bond, *CrystEngComm* **9** (2007) 833.
22. C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **40** (2001) 3240–3242.
23. N. A. Mir, R. Dubey, G. R. Desiraju, *IUCrJ* **3** (2016) 96-101.
24. M. Paul, S. Chakraborty, G. R. Desiraju, *J Am Chem Soc* **140** (2018) 2309–2315.
25. N. A. Mir, R. Dubey, G. R. Desiraju, *Acc Chem Res* **52** (2019) 2210-2220.
26. Z. X. Ng, D. Tan, W. L. Teo, F. León, X. Shi, Y. Sim, Y. Li, R. Ganguly, Y. Zhao, S. Mohamed, F. García, *Angew. Chem., Int. Ed.* **60** (2021) 17481-17490.
27. F. Topić, K. Rissanen, *J Am Chem Soc* **138** (2016) 6610-6616.
28. K. S. Huang, D. Britton, M. C. Etter, S. R. Byrn, *J Mater Chem* **7** (1997) 713-720.
29. S. L. Childs, G. P. Stahly, A. Park, *Mol Pharm* **4** (2007) 323-338.
30. C. B. Aakeröy, M.E. Fasulo, J. Desper, *Mol Pharm* **4** (2007) 317-322.
31. D. Braga, M. Polito, E. Dichiarante, K. Rubini, F. Grepioni, *Chem. Commun.* (2007) 1594-1596.
32. T. Friščić, W. Jones, *Cryst Growth Des* **9** (2009) 1621-1637.
33. J. B. Clark, J.W. Hastie, L. H. E. Kihlberg, R. Metselaar, M. M. Thackeray, *Pure Appl. Chem.* **66** (1994) 577-594.
34. G. Coquerel, *Chem Soc Rev* **43** (2014) 2286–2300.
35. Z. Gao, S. Rohani, J. Gong, J. Wang, *Eng* **3** (2017) 343-353.
36. D. Braga, L. Maini, F. Grepioni, *Chem Soc Rev* **42** (2013) 7638-7648.
37. K. Horie, M. Barón, R. B. Fox, J. He, M. Hess, J. Kahovec, T. Kitayama, P. Kubisa, E. Maréchal, W. Mormann, R. F. T. Stepto, D. Tabak, J. Vohlídal, E. S. Wilks, W. J. Work, *Pure Appl. Chem.* **76** (2004) 889.
38. T. Friščić, C. Mottillo, H.M. Titi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **59** (2020) 1030-1041.
39. I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Nat Protoc* **8** (2013) 1718-1729.
40. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Cryst Growth Des* **12** (2012) 1119-1129.
41. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Chem Commun* **48** (2012) 11683-11685.

42. D. Hasa, G. Schneider, D. Voinovich, W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7371-7375.
43. D. Braga, S. L. Giaffreda, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, G. Palladino, M. Polito, *CrystEngComm* **9** (2007) 879-881.
44. 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.
45. R. Kuroda, Y. Imai, N. Tajima, *Chem. Commun.* **2** (2002) 2848-2849.
46. Z. Xiong, W. Jin, H. Liu, H. Liu, *Adv. Eng. Sust. Res.* **3** (2022) 2100194.
47. R. Li, H. Zhang, J. Yan, Q. Zheng, X. Li, *Fundamental Research* **1** (2021) 425-431.
48. Y. Li, H. Sun, Y. Shi, K. Tsukagoshi, *Sci Technol Adv Mater* **15** (2014).
49. Y. Wang, J. Zhang, S. Zhang, J. Huang, *Polym Int* **70** (2021) 414-425.
50. Z. Zhu, Y. Guo, Y. Liu, *Mater Chem Front* **4** (2020) 2845-2862.
51. K. Takimiya, S. Shinamura, I. Osaka, E. Miyazaki, *Adv. Mater.* **23** (2011) 4347-4370.
52. T. Imakubo, H. Sawa, R. Kato, *Synth Met* **73** (1995) 1667-1668.
53. X. Pang, X. R. Zhao, H. Wang, H. L. Sun, W.J. Jin, *Cryst Growth Des* **13** (2013) 3739-3745.
54. S. Datta, D. J.W. Grant, *Nat Rev Drug Discov* **3** (2004) 42-57.
55. H. Pang, Y. bin Sun, J. W. Zhou, M. J. Xie, H. Lin, Y. Yong, L. Z. Chen, B. H. Fang, *Crystals (Basel)* **10** (2020) 646.
56. P. Erk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 475-483.
57. D. K. Bučar, S. Filip, M. Arhangelskis, G. O. Lloyd, W. Jones, *CrystEngComm* **15** (2013) 6289-6291.