

# Razvoj metodologije za izravno izotermno kalorimetrijsko određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju

---

Šplajt, Robert

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:217:076275>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Robert Šplajt

**RAZVOJ METODOLOGIJE ZA IZRAVNO  
IZOTERMNO KALORIMETRIJSKO  
ODREĐIVANJE REAKCIJSKIH ENTALPIJA  
PROCESA U ČVRSTOM STANJU**

**Diplomski rad**

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

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Nikole Bregovića i neposrednim voditeljstvom Marije Cvetnić, mag. chem..

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta koji financira Hrvatska zaklada za znanost pod nazivom MacroSol (IP-2019-04-9560).

## Zahvale

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Nikoli Bregoviću za neprocjenjivo vodstvo i podršku tijekom mog putovanja u postizanju magisterija. Bili ste izvor inspiracije, motivacije i ohrabrenja, gurajući me da ostvarim svoj veliki potencijal. Isto tako ste mi pokazali kako istraživanje nije mali podvig - to je vrlo izazovan i zahtjevan proces koji traži puno vremena, truda, pažnje i upornosti. Htio bih se zahvaliti asistentici Mariji Cvetnić, mag. za izvanrednu podršku, strpljenje i izuzetno veliki doprinos tijekom ovog istraživanja. Tvoja predanost našem projektu bila je doista izvanredna i stalno sam impresioniran tvojim marljivim radom, novim idejama i dobrom organiziranošću. Tvoj optimizam i suradnički pristup pomogli su u stvaranju poticajnog i produktivnog radnog okruženja. Također se zahvaljujem obitelji za veliku podršku tijekom studiranja. Želim izraziti svoju veliku zahvalnost i duboko poštovanje za sve što ste učinili. Zahvalan sam na tome što vas imam u životu i na ljubavi i podršci koju ste mi pružali tijekom godina. Zahvaljujem se prijateljima za izvor radosti, smijeha i sreće. Uz vas je studiranje bilo znatno lakše i zabavnije te se radujem našem daljnjem prijateljstvu.

Na kraju bih se htio posebno zahvaliti Ivani za nepokolebljivu podršku, strpljenje i veliku ljubav koju si mi pružila tijekom studiranja. Hvala ti što si uvijek bila uz mene i kad je bilo najteže i kad ti nisam uzvrćao ljubav. Tvoj veliki osmijeh, velika radost i pozitivan stav bili su stalni izvor inspiracije i utjehe tijekom mog putovanja. Hvala ti što si dio mog života.



# Sadržaj

SAŽETAK.....	VII
ABSTRACT .....	IX
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Karakterizacija reakcija u čvrstom stanju .....	1
1.2. Cilj i opseg rada.....	4
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>	<b>5</b>
2.1. Metode sinteze u čvrstom stanju.....	5
2.2. Visokotemperaturna sinteza .....	5
2.3. Teorija nukleacije kristala .....	7
2.4. Ultrazvučno miješanje .....	10
2.5. Mehanosinteza.....	11
2.6. Kristalno inženjerstvo.....	14
2.7. Termodinamika kokristalizacije.....	16
2.7.1. Neposredno određivanje reakcijske Gibbsove energije kokristalizacije.....	17
2.7.2. Potpuna eksperimentalna termodinamička karakterizacija procesa kokristalizacije.....	18
2.7.3. Termodinamička karakterizacija procesa kokristalizacije preko termodinamičkih parametara taljenja i sublimacije pod uvjetom kada postoje strukturne sličnosti između kokristala i njegovih čistih komponenti. ....	20
2.8. Termodinamika procesa prijenosa protona u čvrstom stanju.....	25
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>29</b>
3.1. Materijali .....	29
3.2. Priprava višekomponentnih kristala i eutektika .....	30
3.3. Mikrokolorimetrijske titracije.....	32
3.4. Kalorimetrija otapanja.....	33
3.5. Kalorimetrija reakcija u čvrstom stanju .....	33
3.6. Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku .....	38
3.7. Difrakcija rentgenskog zračenja na monokristalu.....	38
3.8. Pretraga baze strukturnih podataka.....	39
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>40</b>
4.1. Rezultati pretrage baze strukturnih podataka.....	40
4.2. Procesi otapanja 4-dimetilaminopiridina, salicilne kiseline, benzojeve kiseline te njihovih višekomponentnih kristala .....	41

<b>4.3. Reakcija prijenosa protona između salicilne/benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u metanolu.....</b>	<b>48</b>
<b>4.4. Reakcije prijenosa protona i kokristalizacije između salicilne /benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju.....</b>	<b>50</b>
4.4.1. <i>Reakcija 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u suvišku .....</i>	<i>50</i>
4.4.2. <i>Reakcija salicilne kiseline s 4-dimetilaminopiridinom u suvišku.....</i>	<i>55</i>
4.4.3. <i>Reakcija 4-dimetilaminopiridina s benzojevom kiselinom u suvišku.....</i>	<i>56</i>
4.4.4. <i>Kokristalizacije <math>DmapH^+ - Sal^- - SalH</math> i <math>DmapH^+ - Bz^- - BzH</math> iz soli i kiseline .....</i>	<i>60</i>
4.4.5. <i>Kokristalizacija stabilizirana heterokonjugacijom.....</i>	<i>65</i>
<b>4.5. Procesi otapanja benzofenona, difenilamina, njihovog eutektika te kokristala .....</b>	<b>69</b>
<b>4.6. Interakcija benzofenona i difenilamina u acetonitrilu.....</b>	<b>73</b>
<b>4.7. Reakcije benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju .....</b>	<b>74</b>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>80</b>
<b>§ 6. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>82</b>
<b>§ 7. DODATAK.....</b>	<b>XV</b>
<b>§ 8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XX</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### RAZVOJ METODOLOGIJE ZA IZRAVNO IZOTERMNO KALORIMETRIJSKO ODREĐIVANJE REAKCIJSKIH ENTALPIJA PROCESA U ČVRSTOM STANJU

Robert Šplajt

U ovom radu istražene su mogućnosti korištenja Calvetovog kalorimetra za izravno izotermno kalorimetrijsko određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju.

Reakcije karboksilnih kiselina i 4-*N,N*-dimetilaminopiridina provedene su uz značajan suvišak kiselina te su potpomognute dodatkom male količine metanola pri čemu dolazi do nastajanja kokristala soli pridinijevog karboksilata s karboksilnom kiselinom. Određene su odgovarajuće reakcijske entalpije, a izmjerene su i reakcije stvaranja kokristala iz prethodno dobivenih soli. Dobivene vrijednosti reakcijskih entalpija i reaktivnost istraživanih sustava diskutirani su s obzirom na strukturu korištenih kiselina, njihove kiselosti i mogućnosti ostvarivanja vodikovih veza.

Neposrednom izotermnom kalorimetrijom određene su i reakcijske entalpije taljenja ekvimolarne smjese benzofenona i difenilamina pri 25 °C te nastajanja kokristala iz metastabilne tekućine uslijed dodatka klice kokristala.

Produkti svih istraženih reakcija identificirani su na temelju difraktograma praškastih uzoraka. Reakcijske entalpije izmjerene neposredno izotermnom kalorimetrijom uspoređene su s onima određenim na temelju termodinamičkih ciklusa. U tu svrhu kalorimetrijski su određene entalpije otapanja krutih reaktanata i produkata te entalpije odgovarajućih reakcija u otopini. Rezultati dobiveni pomoću obje metode vrlo dobro se slažu čime je potvrđena pouzdanost razvijene metode izravnog izoternog kalorimetrijskog određivanja entalpija reakcija u čvrstom stanju.

(100 stranica, 70 slika, 40 tablica, 72 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: reakcije u čvrstom stanju, izotermna kalorimetrija, kokristali, prijenos protona, reakcijska entalpija, termodinamički ciklusi

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Bregović  
Neposredni voditelj: Marija Cvetnić, mag. chem.



Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Nikola Bregović.
  2. izv. prof. dr. sc. Dominik Cinčić
  3. prof. dr. sc. Snežana Miljanić
- Zamjena: izv. prof. dr. sc. Josip Požar

Datum diplomskog ispita: 24. veljače 2023.



University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### METHODOLOGY DEVELOPMENT FOR DIRECT ISOTHERMIC CALORIMETRIC DETERMINATION OF REACTION ENTHALPIES OF PROCESSES IN SOLID STATE

Robert Šplajt

The potential of using a Calvet calorimeter for direct determination of reaction enthalpies for processes between solid reactants at isothermal conditions was investigated in this work.

The reactions of carboxylic acids with 4-*N,N*-dimethylaminopyridine were carried out using a significant excess of the acid and assisted by addition of methanol. Co-crystals of protonated carboxylic acids with the corresponding salts were the favoured products at the conditions used. The reaction enthalpies related to formation of the co-crystals from either free base or previously prepared salts were determined. The obtained results were discussed with respect to the molecular structures and  $pK_a$  values of the studied acids and their potential to form hydrogen bonds.

The enthalpy changes related to the melting of benzophenone and diphenylamine mixed in equimolar ratio and subsequent co-crystal formation from the metastable melt by addition of a crystalline seed were measured.

The reaction products were identified by powder X-ray diffraction which also enabled the determination of reaction extent. The results of direct calorimetric measurements were validated by correlation with those based on Hess's law. This yielded an excellent data agreement, confirming the reliability of the herein developed methodology.

(100 pages, 70 figures, 40 tables, 72 references, original in Croatian)

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

Keywords: solid-state reactions, isothermal calorimetry, co-crystals, proton transfer, reaction enthalpy, thermodynamic cycles

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Bregović  
Assistant mentor: Marija Cvetnić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Nikola Bregović, Assistant Professor
  2. Dr. Dominik Cinčić, Associate Professor
  3. Dr. Snežana Miljanić, Professor
- Substitute: Dr. Josip Požar, Associate Professor

Date of exam: February 24<sup>th</sup> 2023



## § 1. UVOD

### 1.1. Karakterizacija reakcija u čvrstom stanju

Povećani interes za reakcijama u čvrstom stanju javio se posljednjih desetljeća u različitim područjima kemije.<sup>1-9</sup> Važan razlog povećanja broja istraživanja sintetskih reakcija u čvrstom stanju je opažanje njihove bolje učinkovitosti i selektivnosti u odnosu na reakcije u otopini.<sup>10,11</sup> Prednosti poput reducirane upotrebe otapala, niskih energetske troškova, jednostavnosti i sigurnosti u rukovanju, čine reakcije u čvrstom stanju ekološki i ekonomski značajno prihvatljivijima od reakcija u otopini.<sup>12</sup> S druge strane, planiranje sinteza u čvrstom stanju je ograničeno nepotpunim razumijevanjem termodinamike i kinetike njihova odvijanja.

Bolji uvid u načine odvijanja reakcija u čvrstom stanju, koje se odvijaju mljevenjem (mehanokemijske reakcije), omogućen je razvojem i primjenom raznih tehnika praćenja reakcija u čvrstom stanju. Izvedba tehnika praćenja mehanokemijskih reakcija može se podijeliti na dva pristupa „*ex situ*“ i „*in situ*“. U „*ex situ*“ pristupu, praćenje mehanokemijskih reakcija se svodi na zaustavljanje mehanokemijske reakcije (bez znanja da li je reakcija slijedila potpuni doseg), uzorkovanje i analizu produkta izvan reakcijskog sustava, dok „*in situ*“ pristup omogućuje neometano i izravno praćenje tijekom reakcije u reakcijskom sustavu. Metode koje se pri tome koriste za karakterizaciju produkata uključuju spektroskopske tehnike (spektroskopija IR, Ramanova spektroskopija, spektroskopija NMR), difrakcijske tehnike (rendgenska difrakcija, neutronska difrakcija) te metode termičke analize. „*Ex situ*“ tehnike imaju izraženiju problematiku praćenja tijekom reakcije za niz specifičnih mehanokemijskih procesa, npr. autokatalitičke reakcije, reakcije u kojima su prisutni hlapljivi spojevi te procesi u kojima dolazi do nastajanja metastabilnog kristalnog ili amornog produkta.<sup>13</sup> „*In situ*“ tehnike praćenja reakcija u čvrstom stanju stoga su neizbježne za bolje razjašnjavanje mehanizama mehanokemijskih reakcija. Ovim pristupom osigurao se izvor novih i vrijednih informacija bez obzira na to što su neke tehnike osjetljive na vrstu ispitivane faze. Primjerice metoda rendgenske difrakcije na prahu nije prikladna za karakterizaciju reakcijskih mehanizama koji uključuju amorfne faze. Ramanova spektroskopija pruža informacije o mehanizmu reakcije neovisno o tome je li faza kristalna, amorfna, plinovita ili tekuća. Međutim, i Ramanova spektroskopija ima negativnih karakteristika: jaki intenzitet luminiscencije može zasititi detektor, potreba za korištenjem prozirne posude za mljevenje, destruktivni efekt laserske zrake

koja može izazvati degradaciju spojeva itd.<sup>14</sup> Ipak izdvojene metode neometano funkcioniraju u tandemu te nude detaljne kvantitativne informacije upotrebom multivarijatne linearne regresije Ramanovih spektara i Rietveldove metode analize difraktograma. Nadalje, metoda izotopnog obilježavanja reaktanata u čvrstom stanju može otkriti brzu atomsku i molekularnu izmjenu u mehanokemijskim reakcijama nastajanja kokristala.<sup>15</sup> Posljedice su uočljive Ramanovom spektroskopijom u obliku promjene valnog broja za pojedine modove vibracija koje su zahvaćene izotopnom zamjenom atoma vodika s deuterijem.

Uz razne spektroskopske i difrakcijske tehnike za karakterizaciju reakcija u čvrstom stanju neizostavna su termodinamička istraživanja koja još nisu dobila odgovarajuću pozornost. Nekoliko znanstvenih radova se fokusira na termodinamiku čvrstog stanja te jasno pokazuje da je takav pristup neophodan za sustavno napredovanje ovog područja. Beleguer i suradnici demonstrirali su reverzibilnost i termodinamičku kontrolu mehanosinteze u kojoj se kovalentno izmjenjuju molekularni fragmenti između dvaju različitih homodimernih aromatskih disulfida.<sup>16,17</sup> Dodatno, za istraživane sustave, utvrđeno je kako je uzrok razlike u produktu otopinske sinteze u odnosu na mehanokemijsku također termodinamičke, a ne kinetičke prirode.

Drugi vrijedni primjer stjecanja uvida u termodinamiku čvrstog stanja je istraživanje različitih metaloorganskih struktura (MOF).<sup>18-21</sup> Rezultati istraživanja Novendra i suradnika pridonijeli su detaljnom razumijevanju utjecaja modifikacije liganada, poroznosti te polimorfije na stabilnost i reaktivnost MOF-ova.<sup>19</sup> Pritom je korištena izotermna kalorimetrija za konstrukciju termodinamičkih ciklusa te kvantno-mehanički računi, temeljeni na teoriji funkcionala gustoće (DFT), za određivanje Hammettovih parametara. Rezultati pojedinih metoda potom su uspješno prikazani kao linearne korelacije Hammettovih  $\sigma$ -meta i  $\sigma$ -para konstanti za odgovarajuće supstituente na korištenim ligandom s pripadajućim reakcijskim entalpijama formiranja metaloorganskih struktura. Navedeno istraživanje je pokazatelj tipičnog eksperimentalnog alata za proučavanje termodinamike reakcija u čvrstom stanju. Kombinacija izotermne kalorimetrije otapanja sudionika reakcije te izotermne titracijske kalorimetrije reakcija u otopini (ITC) omogućuje konstrukciju termodinamičkih ciklusa primjenom Hessovog zakona. Pritom je potrebno posvetiti pažnju u odabiru dobrog otapala za termodinamički ciklus jer mala topljivost sudionika reakcije te spora kinetika reakcije u otopini mogu onemogućiti primjenu ovog pristupa za izračun reakcijske entalpije reakcije u čvrstom stanju.

Izotermnim načinom rada kalorimetra može se mjeriti toplinski efekt same reakcije te iz njega izračunati reakcijsku entalpiju uz poznavanje doseg reakcije. Dok je izotermna (mikro)kalorimetrija ustaljena praksa za određivanje reakcijskih entalpija u otopinskoj kemiji, izravno određivanje reakcijskih entalpija za procese između dviju ili više krutina koje se miješaju primjenom iste metode nije napravljeno prema dosadašnjim saznanjima. Izvještaji koji raspravljaju o toplinskim učincima tijekom mehanokemijskih reakcija uglavnom su usmjereni na mehaničke aspekte promjene temperature, a ne na njihove termodinamičke implikacije.<sup>22-25</sup> Međutim, istraživanjem toplinskih efekata mehanokemijskih reakcija od strane Užarevića i suradnika., uočeno je kako postepena promjena temperature u ćeliji tijekom mehanosinteze prvenstveno ovisi o toplinskom kapacitetu mljevenog materijala.<sup>26</sup> Toplina nastala samom reakcijom imala je zanemariv utjecaj na izmjerenu temperaturu, a reakcijska entalpija se primijenjenom metodom nije mogla niti približno odrediti. Navedena saznanja impliciraju nužnost izotermnih uvjeta za kalorimetrijsko praćenje reakcija u čvrstom stanju.<sup>27</sup> Premda postoje istraživanja koja uključuju izotermne kalorimetrijske studije specifičnih reakcija čvrstog stanja (sinteriranja,<sup>28</sup> oksidacije askorbinske kiseline,<sup>29</sup> polimorfni prijelazi,<sup>30</sup> relaksacija amorfno stanja u kristalno stanje<sup>31</sup> i drugih modifikacija kristalnosti uzorka<sup>32,33</sup>), niti jedno od njih ne uključuje miješanje krutih reaktanata koje je nužno za većinu reakcija u čvrstom stanju. Za izravnu termodinamičku karakterizaciju većeg broja reakcija u čvrstom stanju stoga je potrebno primijeniti i optimizirati metodu i tehnologiju izotermne kalorimetrije.

## 1.2. Cilj i opseg rada

Glavni cilj ovog rada je ispitati mogućnost korištenja Setaram-Calvetovog kalorimetra za izravno izotermno određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju koristeći kalorimetrijsku ćeliju dizajniranu za proučavanje procesa otapanja pri temperaturi od 25 °C. U tu svrhu odabrana su dva tipa reakcija u čvrstom stanju: prijenos protona i kokristalizacija. Za kalorimetrijsko istraživanje prijenosa protona u čvrstom stanju, uloga baze dodijeljena je 4-(dimetilamino)piridinu (Dmap;  $pK_a = 9,58$ ), dok su kao kiseline korištene salicilna (SalH,  $pK_a = 2,98$ ) i benzojeva (BzH,  $pK_a = 4,20$ ) kiselina.<sup>34</sup> Odabir navedenih kiselina i baza temeljen je na zadovoljavanju nužnog uvjeta za nastajanje soli s velikom vjerojatnošću:  $\Delta pK_a > 4$ .<sup>35</sup> Jedan od reaktanata (većinom kiselina) korišten je u suvišku kako bi se osigurao maksimalni mogući doseg reakcije. Također je korištena relativno mala količina otapala radi ubrzavanja reakcija u čvrstom stanju.

Kalorimetrijsko praćenje molekularnog kompleksiranja u čvrstom stanju izvedeno je na primjeru kokristalizacije benzofenona (Bzp) i difenilamina (Dpa). Od ranije je poznato kako njihova smjesa u molarnom omjeru bliskom 1:1 daje metastabilni tekući eutektik pri sobnoj temperaturi.<sup>36,37</sup> Kinetička zakočenost metastabilne tekućine sprječava direktnu kokristalizaciju, ali i omogućava zasebne kalorimetrijske karakterizacije nastajanja tekućeg eutektika iz polaznih spojeva i kristalizacije eutektika. Vrijednosti izravno određenih reakcijskih entalpija svih istraženih reakcija uspoređene su s izračunima iz odgovarajućih termodinamičkih ciklusa. Reakcijske entalpije korištene za izgradnju navedenih termodinamičkih ciklusa određene su izotermnom titracijskom kalorimetrijom te izotermnom kalorimetrijom otapanja. Odabrana otapala za izgradnju termodinamičkih ciklusa prijenosa protona te kokristalizacije benzofenona i difenilamina su metanol i acetonitril. Produkti dobiveni iz kristalizacijskih pokusa te reakcija u kalorimetru analizirani su metodom difrakcije rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku te jediničnom kristalu.



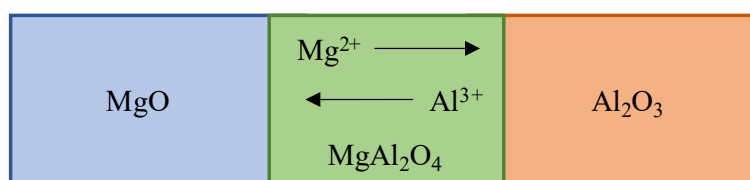
## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Metode sinteze u čvrstom stanju

Reakcije u čvrstom stanju su najučestaliji način sinteze polikristalnih materijala. Postoji nekoliko metoda pripreme raznih klasa spojeva (organskih, anorganskih i organometalnih) u čvrstom stanju: ranije spomenuta mehanosinteza, visokotlačna sinteza za pripremu materijala s visokim modulima elastičnosti i tvrdoće te visokotemperaturna sinteza.<sup>38</sup> Navedene metode izbjegavaju upotrebu otapala čime se sprječava potencijalno onečišćavanje produkta. Često se koriste u sintezi novih faza i materijala koje je nemoguće dobiti iz otopine.

### 2.2. Visokotemperaturna sinteza

Za pripremu anorganskih spojeva velika pažnja se pridodaje visokotemperaturnim sintetskim postupcima koji uključuju upotrebu toplinskih i elektrolučnih peći. Primjer visokotemperaturne sinteze u čvrstom stanju je reakcija magnezijevog oksida i aluminijevog(III) oksida uslijed koje dolazi do nastanka spinela, odnosno magnezijevog aluminata ( $\text{MgOAl}_2\text{O}_3$ ) (slika 1).<sup>39</sup>

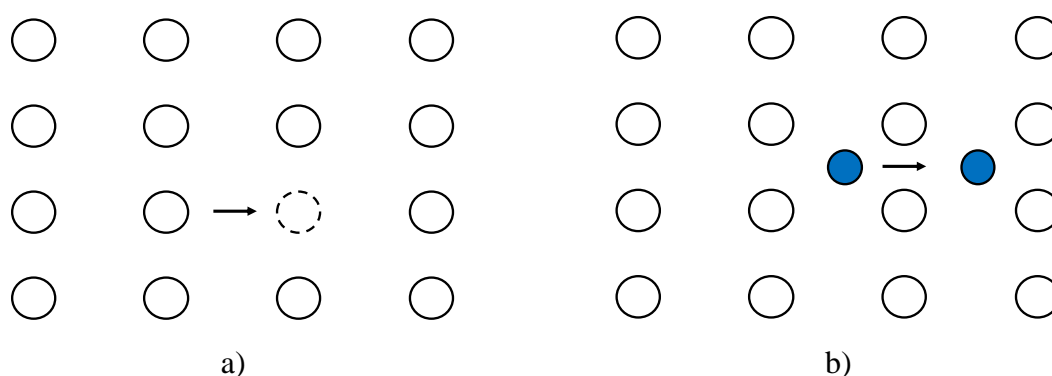


**Slika 1.** Shematski prikaz formiranja sloja spinela (zeleno) na granici polikristala MgO (plavo) i polikristala Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (crveno).

Metodom visokotemperaturne sinteze u čvrstom stanju moguće je pripremiti širok raspon materijala pri čemu se primjenjuju temperature nešto niže od tališta reaktanata (obično od 500 °C do 2000 °C). Ovakvi temperaturni ekstremi su prijeko potrebni u prevladavanju energije kristalne rešetke i iniciranju reakcije, u smislu postizanja difuzije iona prema nukleacijskim mjestima. Shodno tome, brzina reakcije je ograničena brzinom difuzije iona te većinom (uz uvjet odsutnosti tekuće faze) slijedi prvi Fickov zakon:

$$J = -D \left( \frac{dc}{dx} \right), \quad (1)$$

gdje  $J$  predstavlja difuzijski tok, odnosno količinu tvari koja prolazi kroz jediničnu površinu u jedinici vremena,  $D$  označava difuzijski koeficijent (ovisan o temperaturi, tlaku i kemijskim tvarima prisutnim u reakcijskom sustavu), dok je  $(dc/dx)$  gradijent koncentracije. Smjer odvijanja difuzijskih procesa praćen je smanjenjem Gibbsove energije ili razlike kemijskih potencijala, što u većini slučajeva prati negativni gradijent koncentracije, ali postoje slučajevi kada to nije tako.<sup>40</sup> Kako su u realnim kristalnim rešetkama prisutni razni strukturni defekti tako se javljaju i razni mehanizmi difuzije (slika 2). Jedan od strukturnih defekata su šupljine koje omogućuju atomima ili ionima unutar kristalne rešetke pomicanje na mjesto šupljine mehanizmom supstitucije. Drugi mehanizam difuzije opisuje se kao kretanje manjih atoma ili iona kroz međuprostor kristalne rešetke građene od većih atoma ili iona.



**Slika 2.** Mehanizmi difuzije unutar kristalne rešetke: a) Mehanizam supstitucije atoma ili iona sa šupljinom, b) Mehanizam kretanja atoma ili iona kroz međuprostor kristalne rešetke.

Temperatura izvedbe visokotemperaturne sinteze u čvrstom stanju obično je definirana Tammanovim pravilom - oko dvije trećine temperature taljenja reaktanta s nižim talištem. Na učinkovitost i brzinu visokotemperaturne sinteze u čvrstom stanju utječu i sljedeći čimbenici: strukturne modifikacije i defekti anorganskih kristala, njihova međusobna prostorna orijentacija, specifična površina, prisutnost aditiva, homogenost reakcijske smjese itd. Osim iniciranja difuzije iona potrebno je postići optimalan odnos između brzine difuzije i broja stabilnih nukleusa. Treba napomenuti kako je nukleacija u čvrstom stanju otežana zbog uvjeta okupljanja velikog broja iona u ispravnom prostornom rasporedu. Ako se formiranje nukleusa produkta odvija na površini postojeće strukture reaktanta sa sličnom kristalnom strukturom, nukleacija je znatno pospješena.

### 2.3. Teorija nukleacije kristala

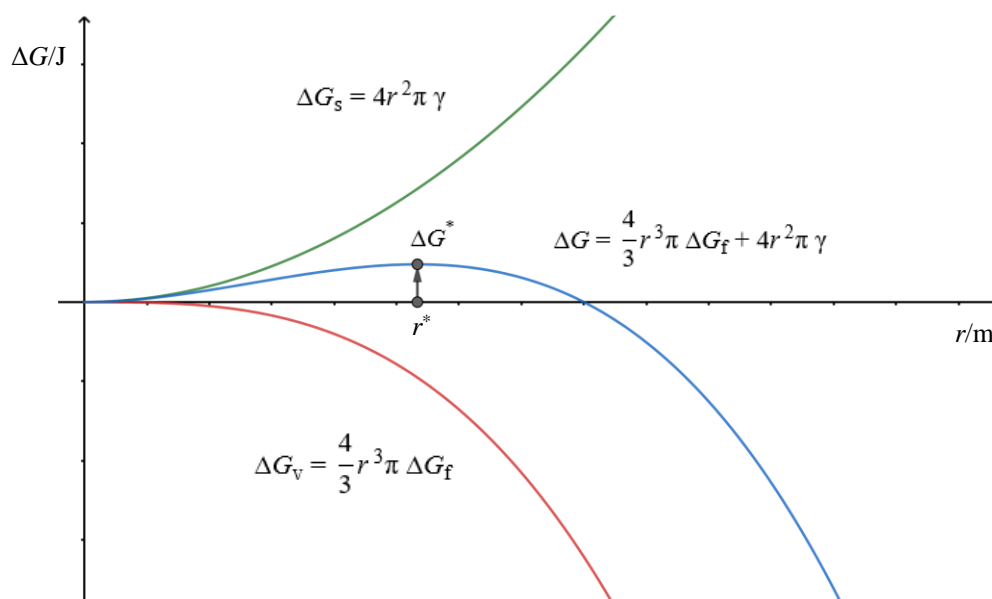
Proces nukleacije kristala je rezultat međuodnosa Gibbsove energije koja se otpušta prilikom formiranja kristala određenog volumena ( $\Delta G_v$ ) i Gibbsove energije potrebne za stvaranje međupovršine između dviju različitih faza ( $\Delta G_s$ ). Omjer površine i volumena nukleusa bitno utječe na Gibbsovu energiju sustava pa tako i na stabilnost nukleusa. Promjena Gibbsove energije sustava zbog nukleacije kristala zapisuje se kao suma gore navedenih doprinosa: <sup>41</sup>

$$\Delta G = \Delta G_v + \Delta G_s \quad (2)$$

pri čemu  $\Delta G_s$  ovisi o površinskoj napetosti ( $\gamma$ ) i površini koju kristal poprima, dok se  $\Delta G_v$  obično raspisuje kao umnožak volumena kristala i promjene Gibbsove energije, po jedinici volumena, zbog fazne transformacije ( $\Delta G_f < 0$ ). Entalpijski i entropijski doprinosi vezani uz faznu transformaciju sadržani su u  $\Delta G_f$  funkciji, a njihov omjer predstavlja talište kristala. Za proces homogene nukleacije sfernog kristala u otopini, jednadžba (2) poprima sljedeći oblik:

$$\Delta G = \frac{4}{3}r^3\pi \Delta G_f + 4r^2\pi \gamma, \quad (3)$$

pri čemu  $r$  označava radijus nukleusa. Na slici 3 pri malim vrijednostima  $r$  vidljiva je dominacija  $\Delta G_s$  doprinosa u ukupnoj promjeni Gibbsove energije zbog nukleacije kristala, dok pri većim vrijednostima  $r$  dominira  $\Delta G_v$  doprinos. Općenito, izgled  $\Delta G$  funkcije nukleacije poprilično ovisi o geometrijskim i površinskim svojstvima nukleusa, odnosno jedinstven je za svaki sustav.



**Slika 3.** Ovisnost ukupne ( $\Delta G$ ) i djelomičnih ( $\Delta G_s$  i  $\Delta G_v$ ) promjena Gibbsove energije sustava zbog formiranja i rasta nukleusa o radijusu nukleusa.

Vrijednost kritičnog radijusa nukleusa ( $r^*$ ) predstavlja minimalnu veličinu nukleusa prije odvijanja fazne transformacije. Pronalazi se derivacijom funkcije  $\Delta G(r)$  po radijusu  $r$  i traženjem njenog maksimuma koji odgovara visini energijske barijere  $\Delta G^*$  (jednadžbe 4–6).

$$\frac{d(\Delta G)}{dr} = 4r^2\pi\Delta G_f + 8r\pi\gamma = 0 \quad (4)$$

$$r^* = \frac{-2\gamma}{\Delta G_f} \quad (5)$$

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\gamma^3}{3(\Delta G_f)^2} \quad (6)$$

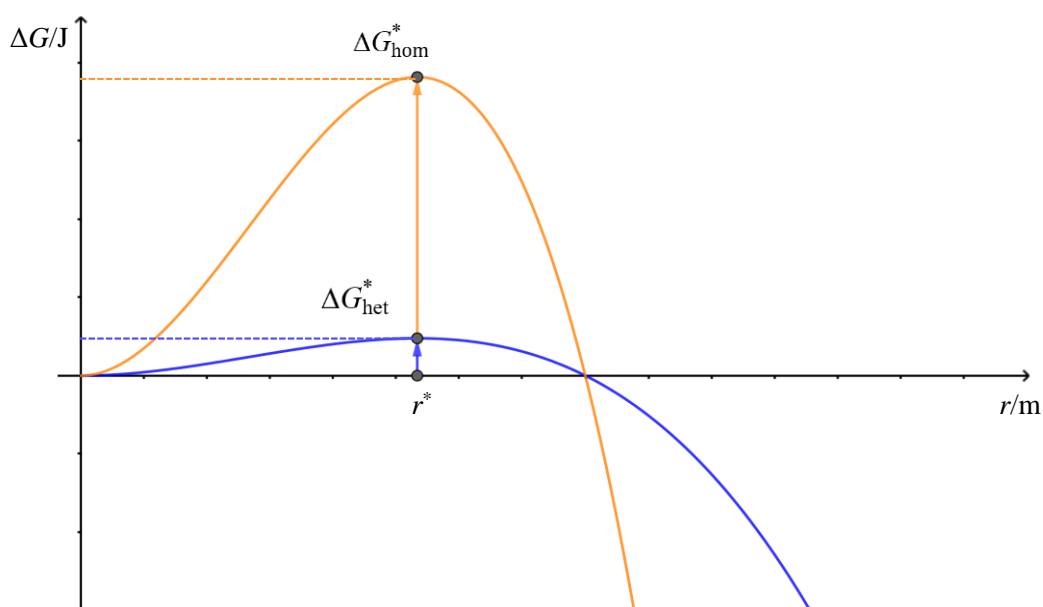
Procesi nukleacije dijele se s obzirom na način formiranja nukleusa na homogene i heterogene. Homogena nukleacija odvija se bez prisutnosti stranih faza i preferencije mjesta nastajanja nukleusa. Heterogena nukleacija odvija se uz prisutnost strane faze tj. na granici dviju ili više faza (npr. granica površine stakla i otopine u kristalizirki, granica između dviju ili više krutih čestica). Promjena Gibbsove energije za heterogenu nukleaciju u otopini, ( $\Delta G_{\text{het}}^*$ ; jednadžbe 7 i 8) manja je od one za homogenu nukleaciju ( $\Delta G_{\text{hom}}^*$ ; jednadžba 9) zbog stvaranja

kontaktnog kuta ( $\theta$ ) na granici dviju faza (slika 4), dok je vrijednost kritičnog radijusa u oba slučaja jednaka. Posljedica toga je preferentno formiranje kristalnog produkta na površini stakla.<sup>41</sup>

$$\Delta G_{\text{het}}^* = \frac{16 \pi \gamma^3}{3 (\Delta G_f)^2} S(\theta) \quad (7)$$

$$S(\theta) = (2 + \cos\theta)(1 - \cos\theta)^2 / 4, \{0 \leq S(\theta) \leq 1\} \quad (8)$$

$$\Delta G_{\text{hom}}^* = \frac{16 \pi \gamma^3}{3 (\Delta G_f)^2} \quad (9)$$



**Slika 4.** Ovisnost promjene Gibbsove energije uslijed homogene ( $\Delta G_{\text{hom}}^*$ ), odnosno heterogene ( $\Delta G_{\text{het}}^*$ ) nukleacije o radijusu nukleusa.

Model heterogene nukleacije može se proširiti na čvrsto stanje no pritom postaje veoma kompliciran. Neki razlozi komplikacija su različite moguće strukturne deformacije kristala, prostorne orijentacije te granice među krutim česticama u polikristalnom materijalu. Odvijanje procesa nukleacije je mnogo vjerojatnije na granici dviju krutih čestica ili na spoju nekoliko njih. Eliminacijom njihovih granica nadoknađuje se dio energije potrebne za formiranje nukleusa kritične veličine. Unatoč važnosti heterogene nukleacije u procesima čvrstog stanja, kao što je transformacija austenita u ferit,<sup>42</sup> potpuni opis kritičnog oblika nukleusa i njegove

veličine ostaje i dalje nedostižan. Na temelju klasične teorije nukleacije, energijska barijera za heterogenu nukleaciju u čvrstom stanju može se izraziti kao zbroj triju energijskih doprinosa:  $\Delta G_v$  i  $\Delta G_s$  (ranije definirani u ovom poglavlju) te  $\Delta G_{GB}$  koji je posljedica energije apsorbirane na površini krutih čestica.<sup>42</sup> Naime, neusklađena orijentacija susjednih krutih čestica dovodi do manje učinkovitog pakiranja atoma na površini čestica, zbog čega površinski atomi/ioni imaju manje uređenu strukturu i nešto veću unutarnju energiju. Konačni izraz za Gibbsovu energiju  $\Delta G$ , nakon obračunavanja svih doprinosa, glasi:

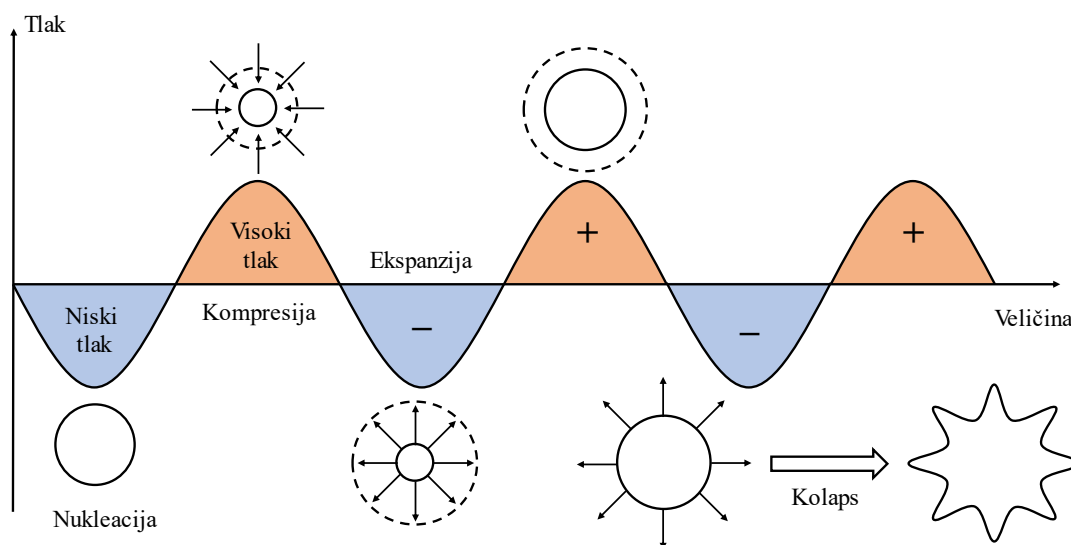
$$\Delta G = \Delta G_v + \Delta G_s - \Delta G_{GB}. \quad (10)$$

Neobračunati faktori poput dodatka tekuće faze ili aditiva, mehaničkog stresa, klicom potpomognute nukleacije, amorfizacije reaktanata, temperature, tlaka itd., mogu utjecati na iznos energije aktivacije prilikom nukleacije u čvrstom stanju.

## 2.4. Ultrazvučno miješanje

Miješanje reaktanata značajno utječe na brzinu reakcije, što se posebno ističe kod reakcija u čvrstom stanju. Obično mehaničko miješanje može dovesti do neravnomjerne distribucije čestica reaktanata, a time i usporenije reakcije. Kako bi se povećala kontaktna površina među reaktantima, ponekad je mehaničku energiju u reakcijski sustav potrebno uvoditi na ravnomjerniji način, što se nerijetko postiže primjenom ultrazvuka.

Ultrazvučno miješanje umjesto mehaničke sile koristi longitudinalne valove čijom propagacijom kroz medij dolazi do periodičkih oscilacija tlaka i volumena zraka. Takve oscilacije mogu uzrokovati sublimaciju otapala u periodičkim zonama niskoga tlaka. Nastali mjehurići periodično rastu i smanjuju se do trenutka kada više ne mogu apsorbirati energiju, što dovodi do njihovog nasilnog kolabiranja u zoni visokog tlaka. Objašnjeni efekt (kavitacija) prikazan je na slici 5 te vrijedi za i za homogenu i za heterogenu nukleaciju.. Kavitacija pozitivno utječe na nukleaciju produkta iz otopine pri nižim razinama zasićenja.<sup>43</sup> Time se odstranjuje potreba za korištenjem precipitanta ili kristalne klice produkta u iniciranju nukleacije.

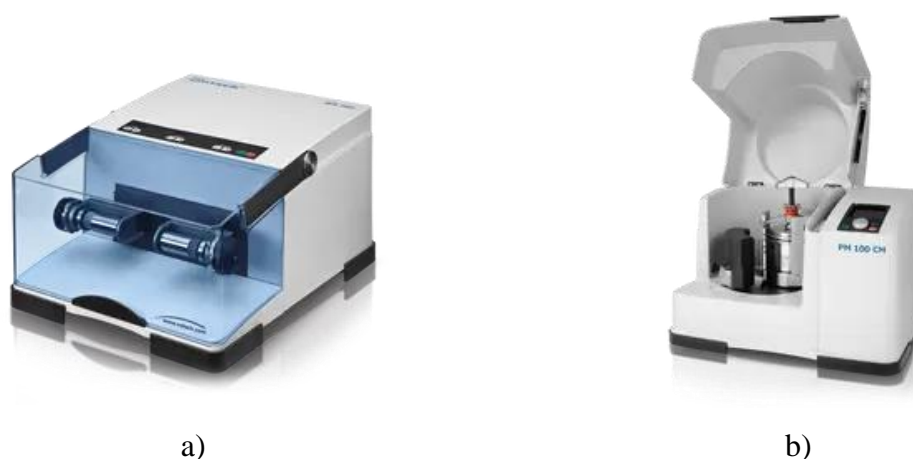


**Slika 5.** Shema procesa kavitacije za proces homogene nukleacije plinovite vode.

Ultrazvučnim miješanjem postiže se uniformnija raspodjela i bolja disperzija čestica u odnosu na konvencionalne načine miješanja.<sup>43,44</sup> Pri samom ultrazvučnom miješanju valja pomno odabrati frekvenciju i amplitudu valova te vrijeme miješanja. Povod opreza je postojanje valova niskih te visokih energija. Upotrebom niskoenergetskih valova dolazi do blagog porasta temperature, a sustav uglavnom ostaje nepromijenjen. U slučaju primjene visokoenergetskih valova može doći do ireverzibilne promjene sustava uslijed intenzivnog mehaničkog stresa i visokih lokalnih pregrijavanja. Osim primjene u miješanju i kristalizaciji, ultrazvuk se koristi i u sintezama organskih spojeva te raznih polimera.<sup>45,46</sup>

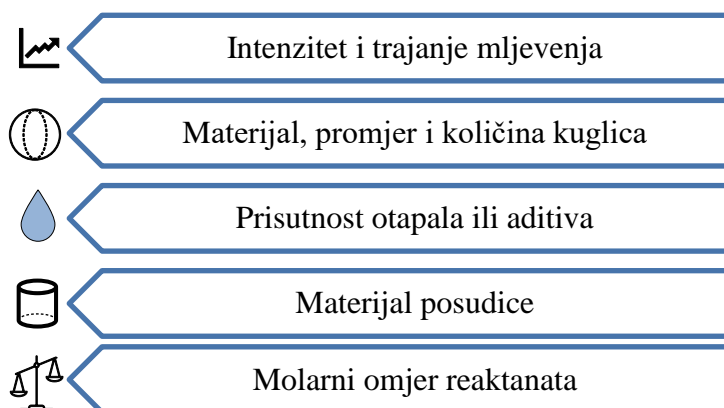
## 2.5. Mehanosinteza

Mehanosinteza je često korištena metoda za dobivanje organskog i metaloorganskog, ali i anorganskog polikristalnog materijala.<sup>4,5,8,9</sup> Kemijska reakcija se pritom inducira apsorpcijom mehaničke energije. Mehanokemijske reakcije najčešće se provode u kugličnom ili planetarnom mlinu (slika 6). Odlike navedenih instrumenata su jednostavnost, brzina, efikasnost te reproducibilnost, što udovoljava kriterijima za brzu pripravu novih materijala i faza.



**Slika 6.** Prikaz mlinova a) kuglični mlin b) planetarni mlin. Ilustracije preuzete iz izvora.<sup>47</sup>

Glavna prednost mehanosinteze u odnosu na sintezu iz otopine je izbjegavanje problema poput ograničene topljivosti reaktanata, kompleksiranja otapala i solvolize. S druge strane, produkti mehanosinteze su ponekad nepredvidljivi što može izazvati dodatne probleme u sintetskim strategijama. Produkt mehanosinteze ne mora nužno biti jednak produktu odgovarajuće otopinske sinteze.<sup>5</sup> Sami ishodi mehanosinteze mogu biti različiti čak i za istu reakciju ako se uključi varijacija parametara mljevenja (slika 7).<sup>48</sup>



**Slika 7.** Parametari mljevenja u mehanosintezi.



Model opisa mehanokemijske reaktivnosti uvelike ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima reaktanata. Za anorganske materijale bitni su kinetički učinci mehaničke sile na mikroskopskoj razini. Jedan od modela mehanokemijske reaktivnosti anorganskih tvari, "vruće točke" ("hot spots"), pretpostavlja formiranje kratkotrajnih mikroskopskih područja visokih temperatura (1000 K) koje nastaju zbog disipacije kinetičke energije uslijed sudara kuglica.<sup>49</sup> Drugi, "magma-plazma" model daje pak mehaničkoj sili ulogu u stvaranju kristalno-strukturnih deformacija i kidanju kemijskih veza. Iako ovi modeli mogu pružiti kvalitativni prikaz učinka mehaničke sile nad anorganskim krutim tvarima, oni ne omogućuju razumijevanje njenog učinka na kemijsku reaktivnost iz termodinamičke perspektive. Premda prema navedenim modelima mehanosinteza temperaturno osjetljivih organskih materijala nije moguća, ona je uspješno ostvarena. Prvi od mehanizama temelji se na difuziji reaktanata kroz mobilnu fazu (plin, eutektik ili amorfna faza), drugi mehanizam je ranije opisana heterogena nukleacija i rast kristalnog produkta na granici faza, dok treći mehanizam uključuje odvajanje produkta s površine reaktanta uslijed sudara kuglica.<sup>50</sup>

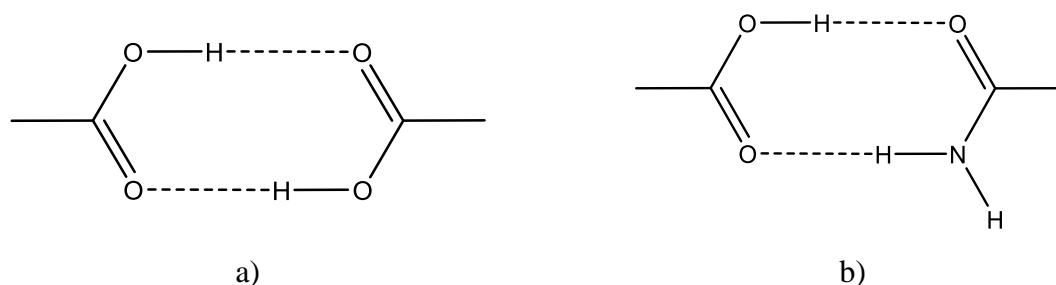
Postepeni razvoj novih metoda u mehanosintezi:

- mljevenje potpomognuto kristalima (SAG)
- tekućinom potpomognuto mljevenje (LAG)
- mljevenje potpomognuto jednostavnim ionskim spojevima i tekućinom (ILAG)
- mljevenje potpomognuto polimerom (POLAG)
- metoda ubrzanog i reaktiviranog starenja (RAging)

omogućio je aktivaciju inertnih reaktanata te napredak istraživanja u području kristalnog inženjerstva.<sup>3</sup> Učinkovitost navedenih metoda je daleko superiornija u usporedbi s mljevenjem bez aditiva. Relativno mala količina aditiva može pospešiti primjerice difuzijske procese i time sniziti kinetičku barijeru reakcije.

## 2.6. Kristalno inženjerstvo

Cilj kristalnog inženjerstva je dizajn i sinteza kristalnih struktura, s odgovarajućim fizikalnim i kemijskim karakteristikama, primjenom supramolekulskih sintona.<sup>51</sup> Supramolekulski sintoni su motivi koji nastaju uslijed nekovalentnog povezivanja među molekulskim fragmentima (funkcionalnih skupina) te ih s obzirom na njihovu međusobnu komplementarnost klasificiramo kao homosintone (interakcija između istih funkcionalnih skupina) te heterosintone (interakcija između različitih funkcionalnih skupina). Primjeri supramolekulskih sintona prikazani su na slici 8.

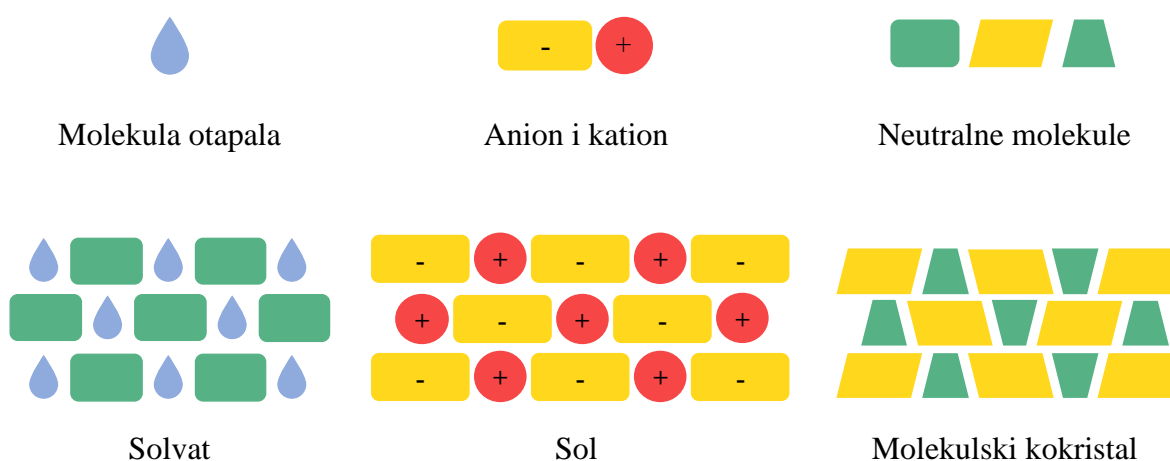


**Slika 8.** Prikaz supramolekulskih sintona: a) homosinton između dviju karboksilnih skupina, b) heterosinton između karboksilne skupine i amidne skupine.

Jedna od najčešćih međumolekulskih interakcija je vodikova veza koja se konvencionalno definira kao relativno jaka dipol-dipol interakcija između donora i akceptora vodikove veze. Simbolički se prikazuje kao: ( $\mathbf{X}-\text{H}\cdots\mathbf{Y}$ ) gdje su  $\mathbf{X}$  i  $\mathbf{Y}$  elektronegativni atomi.<sup>52,53</sup> Vodikove veze imaju širok raspon jakosti. U nekim ekstremnim slučajevima, one nalikuju kovalentnim vezama (npr.  $[\text{F}-\text{H}\cdots\text{F}]^-$ ), dok se u drugima jedva razlikuju od van der Waalsovih interakcija (npr.  $\text{CH}_4\cdots\text{F}-\text{CH}_3$ ). Za bolje razumijevanje ovakvih ekstrema, vodikovu vezu treba promatrati kao kombinaciju raznih nekovalentnih interakcija: elektrostatskih, polarizacijskih, Van der Waalsovih te interakcije zbog prijenosa naboja. Navedeni doprinosi imaju različite ovisnosti o parametrima udaljenosti i kuta u vodikovoj vezi. Van der Waalsovi doprinosi najviše su osjetljivi na promjenu udaljenosti; uvijek su prisutni te je za slabe vodikove veze njihov energetski utjecaj usporediv s elektrostatskim doprinosima. Najmanja osjetljivost na promjenu udaljenosti zapažena je kod elektrostatskih interakcija koje imaju najveći doprinos "uobičajenim" vodikovim vezama. Doprinos prijenosa naboja se isto tako ne može zanemariti

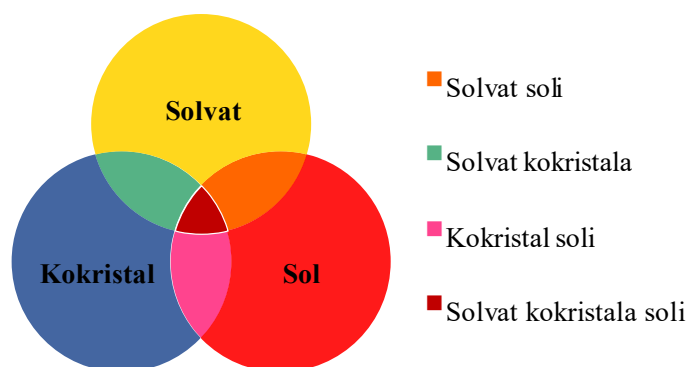
(npr. interakcija slobodnog elektronskog para akceptora s protuveznom orbitalom donora vodikove veze).

Pojava vodikove veze nije uočena samo između dviju ili više molekulskih komponenti (intermolekulska vodikova veza), nego i unutar same molekule (intramolekulska vodikova veza). Bogatstvo raznovrsnih karakteristika vodikove veze predstavlja veliki potencijal u izgradnji kristalnih struktura soli, solvata i molekulskih kokristala (slika 9).



**Slika 9.** Shematski prikaz strukture solvata, soli i kokristala.

Molekulski kokristali se sastoje od dviju ili više neutralnih molekulskih komponenti u odgovarajućem stehiometrijskom omjeru. S druge strane, postoje i kokristali soli unutar kojih je najčešće vodikova veza potpomognuta nabojem. Ostale moguće kombinacije soli, solvata i kokristala prikazane su na slici 10.



**Slika 10.** Vennov dijagram odnosa soli, kokristala i solvata.

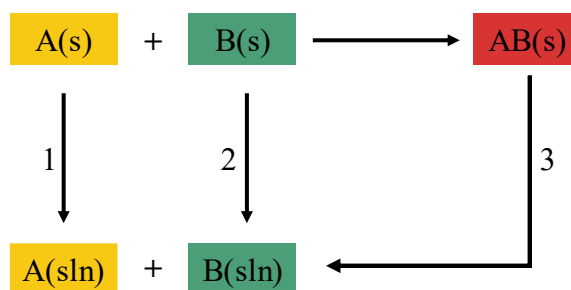
## 2.7. Termodinamika kokristalizacije

Kokristalizacija organskih molekula u čvrstom stanju može biti spontani proces (praćen smanjenjem Gibbsove energije), npr. spontana kokristalizacija kafeina i uree u čvrstom stanju.<sup>54</sup> Uslijed kokristalizacije može doći do smanjenja entropije sustava zbog smanjenja molarnog volumena kokristala u odnosu na molarne volumene kristala reaktanata.<sup>55</sup> Kako promjena Gibbsove energije sustava predstavlja umnožak temperature i negativne vrijednosti ukupne promjene entropije (suma promjena entropije okoline i sustava), negativna promjena entropije sustava prilikom kokristalizacije mora nužno biti nadmašena pozitivnom promjenom entropije okoline da bi kokristalizacija bila spontana. Drugim riječima, kokristalizacija je obično spontani proces zbog dominantnog i povoljnog entalpijskog doprinosa koji je rezultat stvaranja novih međumolekulskih interakcija. Suprotno od toga, postoje slučajevi kada je entropijski doprinos od većeg značaja, zbog relativno velikog porasta molarnog volumena kokristala, u usporedbi s entalpijskim doprinosom u spontanom procesu kokristalizacije.<sup>56</sup> Za potpuno razumijevanje nastajanja kokristala, pored termodinamike, bitna je i kinetika koja zahvaća teoriju heterogene nukleacije (poglavlje 2.2) te pripadajuću energetska barijeru.

Kokristalizacija je gotovo uvijek termodinamički povoljna što je pokazano opsežnom DFT studijom stabilnosti nad 350 organskih kokristala.<sup>57</sup> Iako računalni pristupi mogu dati procjenu relativne stabilnosti kokristala u odnosu na njegove komponente, ovim pristupom se često zanemaruju entropijski doprinosi uslijed formiranja kokristala te se u izračunima energije kristalne rešetke često zanemaruju energije nulte točke (energije pri nula kelvina) kao i toplinski efekti.<sup>58</sup> Manjkavosti posljednje metode mogu dovesti do slabih indikacija za nastajanje kokristala (razlika energije kristalne rešetke kokristala i vagane sume energije kristalne rešetke komponenti je premala) ili čak do potpuno krive termodinamičke interpretacije procesa kokristalizacije.

## 2.7.1. Neposredno određivanje reakcijske Gibbsove energije kokristalizacije

Reakcijska Gibbsova energija formiranja čistog krutog hipotetskog kokristala AB može se izračunati pomoću eksperimentalno određenih vrijednosti ravnotežnih konstanti otapanja pojedinih sudionika kokristalizacije temeljem konstrukcije odgovarajućeg termodinamičkog ciklusa (slika 11). Navedeni ciklus povezuje reakciju u čvrstom stanju s istom reakcijom u otopini pri stalnom tlaku i temperaturi. Pritom je optimalno izabrati otapalo u kojem su svi sudionici kokristalizacije topljivi, ali međusobno u otopini kemijski ne interagiraju. U suprotnom je potrebno proširiti termodinamički ciklus te odrediti ravnotežnu konstantu dodatnih reakcija.



**Slika 11.** Termodinamički ciklus formiranja kokristala AB u čvrstom stanju.

Konstante ravnoteže otapanja, odnosno koncentracije zasićenih otopina određene tvari vrlo često se određuju spektrofotometrijski pod uvjetom da su molekule spektralno aktivne. Radi jednostavnosti često se pretpostavlja da su koeficijenti aktiviteta za otopljene molekulske komponente hipotetskog kokristala jednaki jedan. Odnos standardne termodinamičke konstante ravnoteže i standardne reakcijske Gibbsove energije (otapanja) dan je jednadžbom:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K^\circ. \quad (11)$$

U tablici 1 su raspisane reakcijske Gibbsove energije svih triju koraka termodinamičkog ciklusa prikazanog na slici 11. Ovakav termodinamički pristup je od ranije već poznat te je demonstriran s kokristalima karbamazepina (III) i nikotinamida (I) te karbamazepina (III) i saharina.<sup>59</sup>

**Tablica 1.** Prikaz kemijskih ravnoteža koje su uzete u obzir za izračun promjene standardne Gibbsove energije procesa kokristalizacije u čvrstom stanju prema slici 11.

Br. reakcije	Reakcije	Konstanta ravnoteže	Standardna Gibbsova energija
1	$A(s) \rightleftharpoons A(\text{sln})$	$S_A = \frac{\gamma[A]/c^\ominus}{1}$	$\Delta G^\circ = -RT \ln S_A$
2	$B(s) \rightleftharpoons B(\text{sln})$	$S_B = \frac{\gamma[B]/c^\ominus}{1}$	$\Delta G^\circ = -RT \ln S_B$
3	$A(\text{sln}) + B(\text{sln}) \rightleftharpoons AB(s)$	$\frac{1}{K_{\text{sp}}} = \frac{1}{\frac{\gamma[A]}{c^\ominus} \frac{\gamma[B]}{c^\ominus}}$	$\Delta G^\circ = -RT \ln \left( \frac{1}{K_{\text{sp}}} \right)$
Ukupna reakcija:	$A(s) + B(s) \rightleftharpoons AB(s)$		$\Delta G^\circ = -RT \ln \frac{S_A S_B}{K_{\text{sp}}}$

\* $S_A$  i  $S_B$  predstavljaju ravnotežne konstante otapanja molekulskih komponenti A i B,  $K_{\text{sp}}$  je ravnotežna konstanta otapanja kokristala AB, a  $\gamma$  predstavlja koeficijent aktiviteta koji je u ovom slučaju jednak jedan  $\{\gamma = 1\}$ .  $[A]$  i  $[B]$  predstavljaju ravnotežne koncentracije.

### 2.7.2. Potpuna eksperimentalna termodinamička karakterizacija procesa kokristalizacije

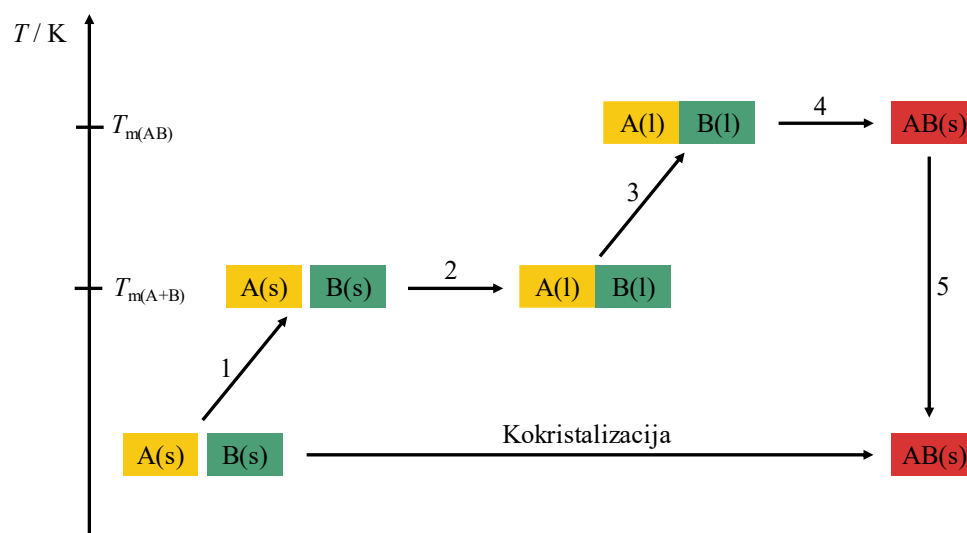
Određivanje spontanosti kokristalizacije pri jednoj temperaturi ne daje uvid u entalpijske i entropijske doprinose tom procesu. Potrebno je stoga odrediti reakcijsku Gibbsovu energiju kokristalizacije pri različitim temperaturama. Potom je pomoću Van't Hoffove jednadžbe:

$$\ln K^\circ = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (12)$$

moguće izračunati reakcijsku entalpiju i reakcijsku entropiju kokristalizacije, uz pretpostavku da su ta dva termodinamička parametra neovisna o temperaturi u istraživanom temperaturnom intervalu. Kako bi navedena metoda bila uspješna, potrebno je prethodno odrediti temperaturnu ovisnost reakcijskog toplinskog kapaciteta ili koristiti usko temperaturno područje. Za reakcije raspada krutine u kojima nastaje plinoviti produkt također je moguće odrediti termodinamičke parametre primjenom Van't Hoffove jednadžbe. Uvjet mogućnosti korištenja te jednadžbe je praćenje parcijalnog tlaka produkta preko kojeg se može izraziti konstanta ravnoteže reakcije.

Sinergija Van't Hoffove jednadžbe i DFT studija pokazala se tako kao odličan pristup u proučavanju metalnih hidrida za reverzibilnu pohranu vodika.<sup>60</sup>

Za slučaj kad kokristalizacija zahtijeva zagrijavanje reakcijske smjese te kad ona uključuje jedan ili više faznih prijelaza sudionika kokristalizacije moguće je konstruirati termodinamički ciklus prikazan na slici 12. Pritom je za termodinamičku karakterizaciju promatrane kokristalizacije potrebno odrediti toplinske kapacitete svih sudionika kokristalizacije u svim fazama relevantnima za opisani ciklus. Dapače, ovaj princip je kalorimetrijski demonstriran u svrhu ispitivanja stabilnosti kokristala sulfametazina te salicilne kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:1.<sup>58</sup>



**Slika 12.** Termodinamički ciklus formiranja kokristala AB.

Uslijed faznih promjena, temperatura smjese se ne mijenja do samog završetka procesa. Sva primljena toplina koristi se za faznu transformaciju. Temperatura taljenja smjese može biti niža od tališta čistih reaktanata i produkata - dobivena smjesa tada se naziva eutektik. Formiranje eutektika između dviju krutina odvija se pri najnižem mogućem talištu i točno određenom molarnom omjeru reaktanata.

**Tablica 2.** Reakcijske entalpije i entropije pojedinih koraka termodinamičkog ciklusa formiranja kokristala AB prema slici 12.

Br. reakcije	Reakcijska entalpija	Reakcijska entropija
1	$\int_T^{T_{m(A+B)}} (c_{p,A}^s + c_{p,B}^s) dT$	$\int_T^{T_{m(A+B)}} \frac{(c_{p,A}^s + c_{p,B}^s)}{T} dT$
2	$\Delta_{\text{fus+mix}} H_{(A+B)}(T_{m(A+B)})$	$\frac{\Delta_{\text{fus+mix}} H_{(A+B)}(T_{m(A+B)})}{T_{m(A+B)}}$
3	$\int_{T_{m(A+B)}}^{T_{m(AB)}} c_{p,AB}^1 dT$	$\int_{T_{m(A+B)}}^{T_{m(AB)}} \frac{c_{p,AB}^1}{T} dT$
4	$-\Delta_{\text{fus}} H_{(AB)}(T_{m(AB)})$	$-\frac{\Delta_{\text{fus}} H_{(AB)}(T_{m(AB)})}{T_{m(AB)}}$
5	$\int_{T_{m(AB)}}^T c_{p,AB}^s dT$	$\int_{T_{m(AB)}}^T \frac{c_{p,AB}^s}{T} dT$

Napomena:  $c_{p,A}^s$ ,  $c_{p,B}^s$  predstavljaju toplinske kapacitete molekulskih komponenata kokristala u čvrstom stanju,  $c_{p,A}^1$  i  $c_{p,B}^1$  njihovih talina, a  $c_{p,AB}^s$  toplinski kapacitet kokristala AB.  $T_{m(A+B)}$  predstavlja talište eutektika, a  $T_{m(AB)}$  talište kokristala AB.

Ukupni izraz za entalpiju i entropiju kokristalizacije može se dobiti sumiranjem pojedinih koraka prema Hessovom zakonu (tablica 2). Ovakav eksperimentalni pristup omogućuje potpunu termodinamičku karakterizaciju procesa kokristalizacije i nije trivijalan ako prilikom promjene temperature dolazi do neželjenih kemijskih reakcija, faznih transformacija (polimorfni i amorfni prijelazi), raspada reaktanata.

*2.7.3. Termodinamička karakterizacija procesa kokristalizacije preko termodinamičkih parametara taljenja i sublimacije pod uvjetom kada postoje strukturne sličnosti između kokristala i njegovih čistih komponenti.*

Zanimljivi alternativni pristup eksperimentalnoj termodinamičkoj karakterizaciji procesa kokristalizacije je znanstveni rad G. L. Perloviča, gdje je uspješno konstruirana baza podataka koja sadrži tališta dvokomponentnih i trokomponentnih molekulskih kokristala te pripadajućih čistih komponenti.<sup>62</sup> U bazi podataka za 727 kokristala (AB) 55,3 % njih ima talište između



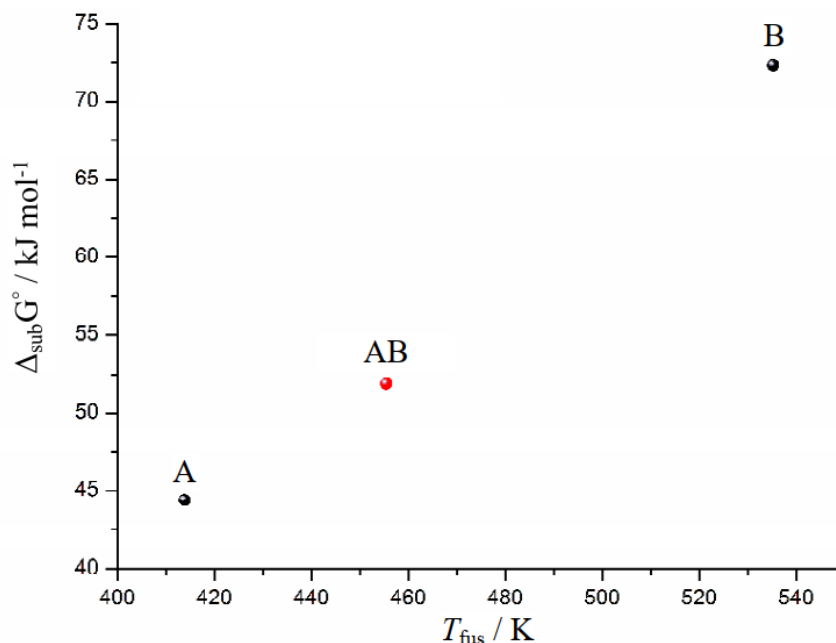
tališta pojedinih komponenti ( $T_{\text{fus}}(\text{A}) < T_{\text{fus}}(\text{AB}) < T_{\text{fus}}(\text{B})$ ), dok su tališta preostalih kokristala iznad ili ispod tališta njihovih komponenti. S ovakvim ogromnim skupom podataka nije trivijalno izravno napraviti matematički model predviđanja tališta kokristala. Kako bi predviđanje  $T_{\text{fus}}(\text{Kokristal})$  bilo što uspješnije, potrebno je bilo konstruirati algoritam klasteriranja kokristala u posebne skupine. Svaka skupina sadržavala je dvokomponentne kokristale od kojih je jedna komponenta bila fiksna za sve kokristale, dok je druga varirana. Potom su korelirane temperature taljenja kokristala unutar svake skupine s talištem varijabilne komponente prema jednadžbi:

$$T_{\text{fus}}(\text{Kokristal}) = a + bT_{\text{fus}}(\text{Komponenta kokristala}), \quad (13)$$

gdje su  $a$  i  $b$  parametri linearne korelacije. U slučaju kada postoje strukturne sličnosti između kokristala i njegovih čistih komponenti, javlja se dodatna linearna korelacija između njihovih standardnih Gibbsovih energija sublimacije i tališta (slika 13), koju je moguće matematički zapisati jednadžbom.

$$\Delta_{\text{sub}}G^{\circ} = a + bT_{\text{fus}} \quad (14)$$

Parametri  $a$  i  $b$  iz jednadžbe (14) mogu se izračunati ako su  $\Delta_{\text{sub}}G^{\circ}$  i  $T_{\text{fus}}$  pojedinih komponenti kokristala poznati. Poznavajući parametre  $a$  i  $b$  te  $T_{\text{fus}}(\text{AB})$  može se, prema istoj jednadžbi (14), predvidjeti vrijednost  $\Delta_{\text{sub}}G^{\circ}(\text{AB})$ .



**Slika 13.** Primjer ovisnosti standardne Gibbsove energije sublimacije i tališta za pojedine molekulske komponente (A: 2-hidroksibenzamid B: 4-acetamidobenzojeva kiselina) i njihov kokristal A+B. (preuzeto i prilagođeno prema ref. 62)

S druge strane, standardnu Gibbsovu energiju sublimacije nekokristalizirane smjese dviju rutina, množinskog omjera jednakog onome u odgovarajućem kokristalu, moguće je izračunati pomoću sljedeće relacije:

$$\Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{A+B}) = X_1 \Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{A}) + X_2 \Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{B}), \quad (15)$$

$X_1$  i  $X_2$  u jednadžbi (15) predstavljaju množinske omjere pripadajućih komponenata kokristala AB, a  $\Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{A})$  i  $\Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{B})$  njihove standardne Gibbsove energije sublimacije. Reakcijske Gibbsove energije sublimacije kokristala AB te nekokristalizirane smjese A+B omogućuju izračun standardne Gibbsove energije formiranja kokristala ( $\Delta_f G^{\circ}(\text{AB})$ ):

$$\Delta_f G^{\circ}(\text{AB}) = \Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{AB}) - \Delta_{\text{sub}} G^{\circ}(\text{A+B}). \quad (16)$$

Zbog linearne ovisnosti  $\Delta_{\text{sub}}G^\circ$  o  $\Delta_{\text{sub}}H^\circ$  koja je rezultat tzv. kompenzacijskog učinka, moguće je odrediti standardnu entalpiju formiranja kokristala na način ekvivalentan prethodno opisanome za  $\Delta_f G^\circ(AB)$  (jednadžbe 17 - 20).

$$\Delta_{\text{sub}}G^\circ = c + d\Delta_{\text{sub}}H^\circ \quad (17)$$

$$\Delta_{\text{sub}}H^\circ(AB) = (\Delta_{\text{sub}}G^\circ(AB) - c)/d \quad (18)$$

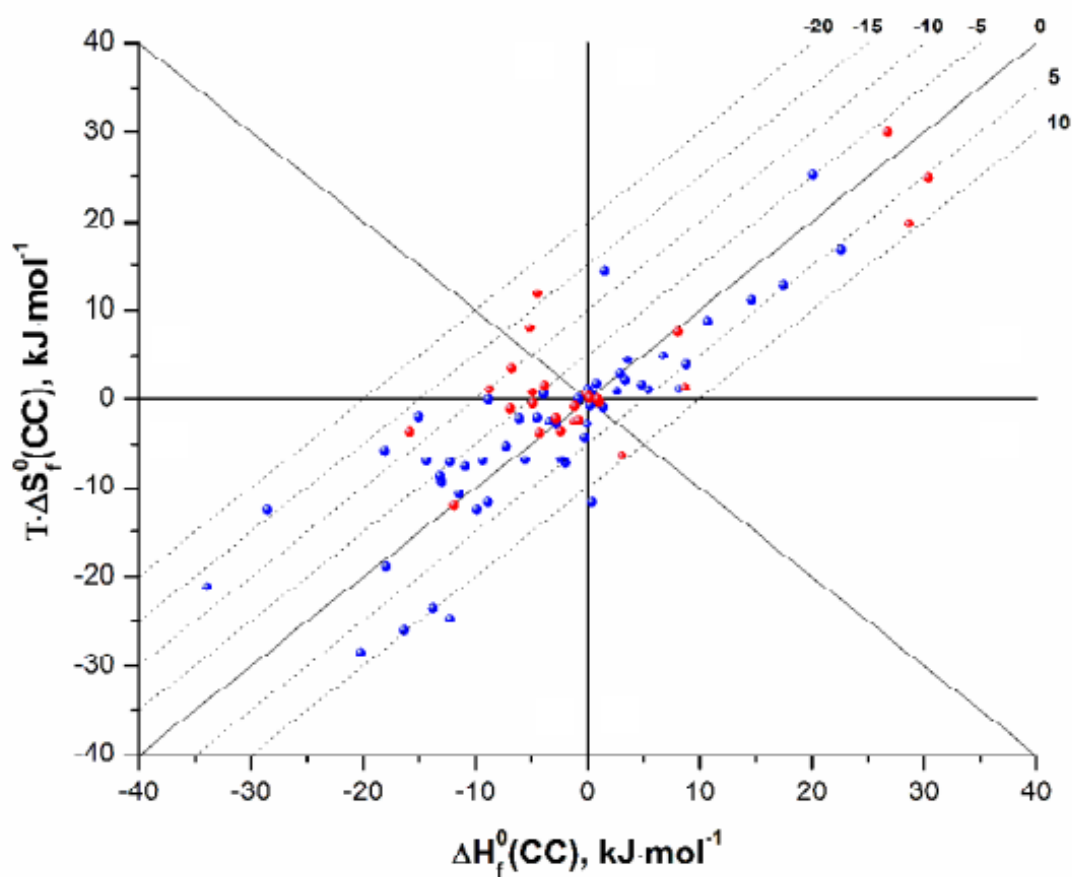
$$\Delta_{\text{sub}}H^\circ(A+B) = X_1\Delta_{\text{sub}}H^\circ(A) + X_2\Delta_{\text{sub}}H^\circ(B) \quad (19)$$

$$\Delta_f H^\circ(AB) = \Delta_{\text{sub}}H^\circ(AB) - \Delta_{\text{sub}}H^\circ(A+B) \quad (20)$$

Poznavanjem iznosa reakcijske entalpije i reakcijske Gibbsove energije kokristalizacije, entropijski doprinos ( $T\Delta_f S^\circ$ ) istog procesa jednostavno je izračunati pomoću jednadžbe za Gibbsovu energiju:

$$T\Delta_f S^\circ(AB) = \Delta_f H^\circ(AB) - \Delta_f G^\circ(AB), \quad (21)$$

Rezultate potpune termodinamičke karakterizacije 79 procesa kokristalizacije Perlovič je prikazao grafički (slika 14).



**Slika 14.** Distribucijski prikaz vrijednosti standardnih termodinamičkih parametara za nastajanje 79 kokristala. Kose linije označavaju identičnu vrijednost standardne Gibbsove energije nastajanja kokristala za razne kombinacije entalpijskih i entropijskih doprinosa. Plave točke označavaju kokristale sa stehiometrijskim omjerom 1:1, dok crvene točke prikazuju kokristale sa stehiometrijskim omjerom 2:1. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema ref. 62.

Iz Perlovičevog istraživanja proizlaze tri zanimljiva zaključka: 1) većina kokristala nalazi se u termodinamički stabilnoj zoni ( $-10 \text{ kJ mol}^{-1} < \Delta_f G^\circ < 5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), 2) predznak reakcijske entalpije (češće negativan, nego pozitivan) i reakcijske entropije je gotovo uvijek isti za kokristalizaciju dvokomponentnih kristala, 3) kokristalizaciju istraženih trokomponentnih kokristala (2:1) karakteriziraju sve kombinacije predznaka  $\Delta_f H^\circ$  i  $T\Delta_f S^\circ$ , osim  $\Delta_f H^\circ > 0$  i  $T\Delta_f S^\circ < 0$ .

## 2.8. Termodinamika procesa prijenosa protona u čvrstom stanju

Uz kokristalizaciju, formiranje organskih soli je drugi mogući način pripreme kristalnih produkata sa željenim kemijskim i fizikalnim svojstvima. Za otkrivanje promjene položaja vodika i analizu duljine i kuta vodikove veze često se koristi metoda sinkrotronskog zračenja na monokristalu. Međutim, kada dinamička priroda protona koji sudjeluje u vodikovoj vezi dođe do većeg izražaja, određivanje njegove pozicije nije više jednoznačno. Za strukturnu karakterizaciju, u posljednjem slučaju, koriste se, stoga druge metode: neutronske difrakcije, spektroskopije NMR, IR, Ramanove te fotoelektronske spektroskopije.<sup>63</sup> S druge strane, provedena su i vrijedna termodinamička istraživanja prijenosa protona u čvrstom stanju. Primjerice, rendgenskom difrakcijom na monokristalu citrinina, unutar kojeg su u tautomernoj ravnoteži *p*- i *o*-kinon, određeni su svi termodinamički parametri intramolekulskog prijenosa dvaju protona.<sup>64</sup> Ravnotežni sastav tautomera je pri različitim temperaturama (293, 240, 147 i 20 K) uspješno koreliran s duljinom veza između atoma ugljika i kisika koji izgrađuju supramolekulski sinton. Termodinamička karakterizacija prijenosa protona u čvrstom stanju ostvarena je i primjenom spektroskopije NMR za tautomerne ravnoteže izomera porfirina odnosno porficena.<sup>65</sup>

Nadalje, intermolekulski prijenos protona prilikom formiranja organskih soli je najizgledniji među molekulama koje posjeduju karboksilnu skupinu i dušikov atom unutar molekulskog fragmenta.<sup>66</sup> Općenito, priprava soli temelji se na poznatom pravilu o potrebnom iznosu razlike u  $pK_a$  vrijednostima između sastavnica soli: protonirane baze i kiseline [ $\Delta pK_a = pK_a(BH^+) - pK_a(HA)$ ;  $\Delta pK_a > 4$ ]. Ovo empirijsko pravilo u skladu je s termodinamikom reakcije kiseline (HA) i baze (B) u vodi.<sup>67</sup> Potonja ravnoteža se termodinamički opisuje kvocijentom standardnih konstanti ravnoteža disocijacije kiseline (HA) i konjugirane kiseline ( $BH^+$ ) prema tablici 3.

**Tablica 3.** Prikaz kemijskih ravnoteža koje su uzete u obzir za definiranje standardne ravnotežne konstante reakcije prijenosa protona u vodenoj otopini.

Br. reakcije	Ravnoteža reakcije	Standardna ravnotežna konstanta
1	$\text{HA}(\text{aq}) \rightleftharpoons \text{A}^-(\text{aq}) + \text{H}^+(\text{aq})$	$K_a^{\circ(\text{HA})} = \frac{a_{\text{H}^+} a_{\text{A}^-}}{a_{\text{HA}}}$
2	$\text{BH}^+(\text{aq}) \rightleftharpoons \text{B}(\text{aq}) + \text{H}^+(\text{aq})$	$K_a^{\circ(\text{BH}^+)} = \frac{a_{\text{B}} a_{\text{H}^+}}{a_{\text{BH}^+}}$
Ukupna reakcija:	$\text{HA}(\text{aq}) + \text{B}(\text{aq}) \rightleftharpoons \text{BH}^+(\text{aq}) + \text{A}^-(\text{aq})$	$K_{\text{ion}(\text{l})}^{\circ(\text{A}^-\cdot\text{BH}^+)} = \frac{a_{\text{BH}^+} a_{\text{A}^-}}{a_{\text{HA}} a_{\text{B}}} = \frac{K_a^{\circ(\text{HA})}}{K_a^{\circ(\text{BH}^+)}}$

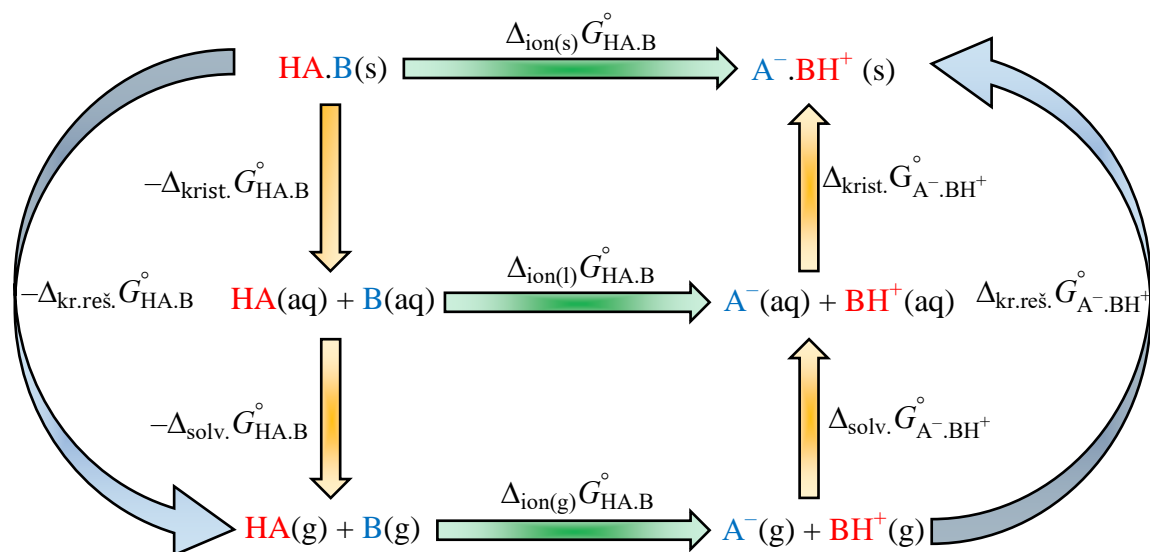
Napomena:  $K_a^{\circ(\text{HA})}$  predstavlja standardnu ravnotežnu konstantu disocijacije monoprotoske kiseline,  $K_a^{\circ(\text{BH}^+)}$  standardnu konstantu disocijacije konjugirane kiseline, a  $K_{\text{ion}(\text{l})}^{\circ(\text{A}^-\cdot\text{BH}^+)}$  standardnu ravnotežnu konstantu reakcije prijenosa protona u vodenoj otopini.

Termodinamička poveznica između standardne konstante ravnoteže reakcije prijenosa protona i njene standardne Gibbsove energije (jednadžbe 22 i 23) omogućuje pomnije razumijevanje utjecaja razlike  $\text{p}K_a$  vrijednosti kiseline i protonirane baze na spontanost ovakvih procesa.

$$\Delta_{\text{ion}(\text{l})} G_{\text{A}^-\cdot\text{BH}^+}^{\circ} = -RT \ln K_{\text{ion}(\text{l})}^{\circ(\text{HAB})} = -2,3RT \log \frac{K_a^{\circ(\text{HA})}}{K_a^{\circ(\text{BH}^+)}} = -2,3RT \Delta \text{p}K_a ; \quad (22)$$

$$\Delta_{\text{ion}(\text{l})} G_{\text{HAB}}^{\circ} = -5,71 \Delta \text{p}K_a \{T = 298 \text{ K}\}. \quad (23)$$

U slučaju kada je  $\Delta \text{p}K_a > 4$ , nastajanje soli je zagarantirano, dok će uvjet:  $\Delta \text{p}K_a < -1$ , gotovo isključivo rezultirati formiranjem kokristala. Obično se pritom uzimaju  $\Delta \text{p}K_a$  vrijednosti za vodene otopine. Za raspon  $\Delta \text{p}K_a$  od  $-1$  do  $4$  teško je predvidjeti ishod reakcije kiseline i baze u čvrstom stanju. Ipak, određeni način predikcije (pomoću konstanti topljivosti soli i kokristala) učinili su Cruz-Cabeza i sur. povezivanjem procesa istovrsnog prijenosa protona u svim trima agregatnim stanjima konstrukcijom termodinamičkog ciklusa prikazanog na slici 15.<sup>68</sup>



**Slika 15.** Termodinamički ciklus koji opisuje promjenu Gibbsove energije za proces formiranja soli ili kokristala.

Jednostavni binarni molekularni kristal koji sadrži kiselinu i bazu klasificira se kao sol ili kokristal ovisno o tome je li proton s kiseline prenesen na bazu. Problemu dvojnog ishoda reakcije u čvrstom stanju može se pristupiti na dva načina – razmatranjem reaktanata i produkata u plinovitom stanju (1) ili u vodenoj otopini (2) u odnosu na čvrsto stanje. Prvi pristup zahtijeva poznavanje iznosa sljedećih promjena Gibbsovih energija:  $(\Delta_{\text{ion(g)}} G_{\text{HA.B}}^{\circ})$  predstavlja promjenu Gibbsove energije za prijenos protona u plinovitoj fazi;  $\Delta_{\text{kr.reš.}} G_{\text{A}^{-}.\text{BH}^{+}}^{\circ}$  predstavlja Gibbsovu energiju kristalne rešetke soli;  $\Delta_{\text{kr.reš.}} G_{\text{HA.B}}^{\circ}$  predstavlja Gibbsovu energiju kristalne rešetke kokristala. Reakcijsku Gibbsovu energiju formiranja soli iz odgovarajućeg kokristala u čvrstom stanju tada je moguće izračunati pomoću jednadžbe (24). Rezultat ovog pristupa dovodi do zaključka o tome koji je od 2 moguća produkta reakcije kiseline i baze u čvrstom stanju termodinamički preferiran.

$$\Delta_{\text{ion(s)}} G_{\text{HA.B}}^{\circ} = \Delta_{\text{ion(g)}} G_{\text{HA.B}}^{\circ} + (\Delta_{\text{kr.reš.}} G_{\text{A}^{-}.\text{BH}^{+}}^{\circ} - \Delta_{\text{kr.reš.}} G_{\text{HA.B}}^{\circ}) \quad (24)$$

Uvid u termodinamiku reakcija stvaranja soli ili kokristala može se dobiti razmatranjem reakcija otapanja i prijenosa protona u vodi prema relaciji:

$$\Delta_{\text{ion(s)}}G_{\text{HA.B}}^{\circ} = \Delta_{\text{ion(l)}}G_{\text{HA.B}}^{\circ} + (\Delta_{\text{krist.}}G_{\text{A}^{-}\text{.BH}^{+}}^{\circ} - \Delta_{\text{krist.}}G_{\text{HA.B}}^{\circ}), \quad (25)$$

gdje  $\Delta_{\text{krist.}}G_{\text{A}^{-}\text{.BH}^{+}}^{\circ}$  i  $\Delta_{\text{krist.}}G_{\text{HA.B}}^{\circ}$  predstavljaju promjene standardne Gibbsove energije nakon kristalizacije soli te kokristala iz sastavnih komponenti u vodenoj otopini, dok  $\Delta_{\text{ion(l)}}G_{\text{HA.B}}^{\circ}$  predstavlja Gibbsovu energiju prijenosa protona u vodenoj otopini. Tako se jednadžba (26) može zapisati u oblik:

$$\Delta_{\text{ion(s)}}G_{\text{HA.B}}^{\circ} = -2,3RT \left[ \Delta\text{p}K_{\text{a}} - \log \left( \frac{K_{\text{sp}}^{\circ}(\text{sol})}{K_{\text{sp}}^{\circ}(\text{kokristal})} \right) \right], \quad (26)$$

iz kojeg je vidljivo kako je, uz  $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$ , spontanost procesa nastajanja soli u čvrstom stanju diktirana negativnim logaritmom kvocijenta ravnotežnih konstanti otapanja soli i kokristala. Za područje  $-1 < \Delta\text{p}K_{\text{a}} < 4$  nema određenog predviđanja prijenosa protona te je time ishod nastajanja soli/kokristala jako osjetljiv na odnos konstanti ravnoteža otapanja soli i kokristala.<sup>68</sup> Nedostatak ove metode je uvjet postojanja sustava u obliku kokristala i u obliku soli. Takvi sustavi su rijetki i jedino zamijećeni u području  $-1 < \Delta\text{p}K_{\text{a}} < 4$ , a strukturni oblik koji će poprimiti (sol/kokristal) kinetički je uvjetovan, na što se može utjecati, primjerice, elektromagnetnim zračenjem.<sup>69</sup> Zaključno, jednadžba (26) nema široku praktičnu primjenu, ali može poslužiti za predviđanje ishoda reakcije kiseline i baze u čvrstom stanju ako njihov  $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$  pripada rasponu od  $-1$  do  $4$ .



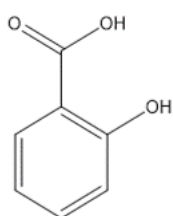
## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

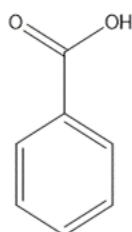
Svi polazni materijali, potrebni za kristalizacije i reakcije u čvrstom stanju, korišteni su bez prethodnog pročišćavanja. U Tablici 4. se nalazi popis njihovih proizvođača te svojstava, a na slici 15 prikaz njihovih strukturnih formula i pripadajućih kratica korištenih u ovom radu. Za pripremu otopina i reakcije otapanja korišten su acetonitril (J. T. Baker, HPLC Gradient Grade) te metanol (J. T. Baker, HPLC Gradient Grade) koji je prethodno destiliran. Dietil eter (J. T. Baker, ACS Grade) korišten je kao precipitant u metodi difuzije preko plinovite faze. Za pokuse douparavanja vode iz soli na rotavaporu korišten je toluen (Gram-mol, p.a.)

**Tablica 4.** Specifikacije polaznih materijala.

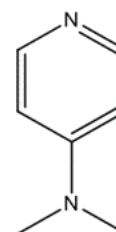
Spoj	Proizvođač	Čistoća	$M_r$	$\theta_t / ^\circ\text{C}$	$\theta_v / ^\circ\text{C}$
Salicilna kiselina	Kemika	$\geq 99\%$	138,12	158–161	211
Benzojeva kiselina	Kemika	99,9%	122,12	121–123	249
4-dimetilaminopiridin	Sigma-Aldrich	$\geq 99\%$	122,17	108–110	162
Benzofenon	Sigma-Aldrich	99%	182,22	47–51	305
Difenilamin	Pliva	99%	169,22	50–53	302



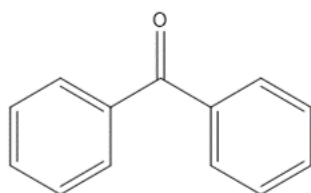
Salicilna kiselina (SalH)



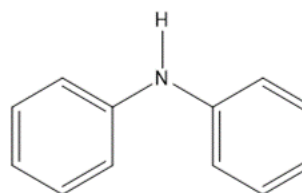
Benzojeva kiselina (BzH)



4-dimetilaminopiridin (Dmap)



Benzofenon (Bzp)



Difenilamin (Dpa)

**Slika 16.** Strukturne formule polaznih spojeva s pripadajućim kraticama.

### 3.2. Priprava višekomponentnih kristala i eutektika

Odgovarajuće soli, hidrat soli, kokristali te kokristali soli pripremljeni su kristalizacijom iz otopine i eutektika uz uvjete navedene u tablici 5. Produkti su gotovo u svim slučajevima dobiveni uobičajenom metodom isparavanja otapala. U pripremi kokristala soli (DmapH<sup>+</sup>–Bz<sup>–</sup>–BzH) korištena je metoda difuzije preko plinovite faze. Kokristal Bzp–Dpa je dobiven hlađenjem metastabilne tekućine pri množinskom omjeru ( $n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa}) = 1 / 1$ ).

**Tablica 5.** Eksperimentalni podaci za pripremu kristalnih produkata.

Reaktanti			$n(\text{A}) / n(\text{B}) / n(\text{C})$	$m(\text{A}) / \text{mg}$	$m(\text{B}) / \text{mg}$	$m(\text{C}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	Produkt	
A	B	C						Identitet	Oznaka
Dmap	SalH	BzH	1:1:1	128,0	143,2	120,2	2,1	DmapH <sup>+</sup> –Sal <sup>–</sup> –BzH	K1
Dmap	SalH	/	1:2	100,0	226,1	/	2,0	DmapH <sup>+</sup> –Sal <sup>–</sup> –SalH	K2
Dmap	BzH	/	1:1	501,0	504,2	/	2,5	DmapHBz·H <sub>2</sub> O	K3
Dmap	BzH	/	1:1	105,3	104,6	/	1,0	DmapHBz·H <sub>2</sub> O*	K4
Dmap	SalH	/	1:1	503,7	580,0	/	9,0	DmapHSal	K5-a K5-b
Dmap	BzH	/	1:1	102,3	102,0	/	0,6	DmapH <sup>+</sup> –Bz <sup>–</sup> –BzH**	K6
Bzp	Dpa	/	1:1	146,96	136,48	/	/	BzpDpa	K7

\* Produkt ima prisutne nečistoće

\*\* Kokristal je dobiven metodom difuzije preko plinovite faze, pri čemu je kao precipitant korišten dietil-eter (6 mL).

#### Produkt-K1

Kristali DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–BzH dobiveni su otapanjem 4-dimetilaminopiridina, salicilne kiseline, i benzojeve kiseline u metanolu nakon čega je metanol pušten da isparava. Kristali s gornjeg dijela posudice za kristalizaciju analizirani su rendgenskom difrakcijskom na polikristalu te je utvrđeno kako nije došlo do nastanka željenog produkta. Zaostala otopina je pažljivo bila odstranjena i prebačena u drugu kristalizirku iz koje je iskristaliziran željeni kristalni produkt. Produkt je osušen na zraku, a njegov je identitet utvrđen rendgenskom difrakcijom na polikristalu.

#### Produkt-K2

Kristali DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–SalH dobiveni su otapanjem 4-dimetilaminopiridina i salicilne kiseline u metanolu nakon čega je metanol pušten da isparava. Kristalni produkt je prebačen u

petrijevku, a potom sušen 30 minuta pri 70 °C i 3 sata pri 75 °C. Rendgenskom difrakcijom na polikristalu je utvrđen njegov identitet.

### **Produkt-K3**

Kristali DmapHBz·H<sub>2</sub>O pripremljeni su otapanjem 4-dimetilaminopiridina i benzojeve kiseline u metanolu nakon čega je metanol pušten da isparava. Nakon relativno duljeg vremena otopina se pretvorila u gustu viskoznu otopinu koja je dalje puštena na zraku da hlapi do nastanka kristalnog produkta. Kristali su bili vlažni te je jedan dio ostavljen na zraku da se suši, drugi dio da se suši u sušioniku 3 sata na 80 °C, a treći dio je iskorišten za rendgensku difrakcijsku analizu monokristala. Analizom je utvrđen isti identitet za sva tri tipa uzoraka.

### **Produkt-K4**

4-dimetilaminopiridin i benzojeva kiselina otopljeni su u metanolu. Nakon tjedan dana većina metanola iz otopine je isparila, zbog čega je ona postala gusta i viskozna. Takva otopina uparena je na rotavaporu te dodatno douparavana toluenom. Dobiveni kristalni produkt analiziran je rendgenskom difrakcijskom analizom na polikristalu. Potvrđeno je kako je došlo do nastanka hidrata soli (DmapHBz·H<sub>2</sub>O) s nepoznatim nečistoćama.

### **Produkt-K5-a i Produkt-K5-b**

4-dimetilaminopiridin i salicilna kiselina otopljeni su u metanolu nakon čega je metanol pušten da isparava. Rendgenskom difrakcijskom analizom na polikristalu je pokazano kako su kristali s gornjeg dijela posudice za kristalizaciju (Produkt-K5-a) čišći u odnosu na kasnije nastale kristale na dnu iste posudice (Produkt-K5-b).

### **Produkt-K6**

Kristali DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH pripremljeni su metodom difuzije para. Kristalizirka s metanolnom otopinom Dmap i BzH zatvorena je u malu staklenu komoru s dietil-eterom na dnu. Nakon nekoliko dana na gornjem dijelu kristalizirke javili su se kristali koji su pažljivo odstranjeni te analizirani rendgenskom difrakcijom na polikristalu. Određena je struktura monokristala te je ustanovljen njegov identitet.

### Produkt-K7

Kokristal benzofenona i difenilamina dobiven je kristalizacijom njegove metastabilne tekućine. U staklenoj čaši pomiješane su krutine benzofenona i difenilamina čime je dobiven eutektik. Staklena čaša je potom zaparafilmirana i ostavljena pola sata u hladnjaku. Identitet iskristaliziranog produkta je potom određen rendgenskom difrakcijom na polikristalu.

### Eutektik benzofenona i difenilamina

Tekući eutektik benzofenona i difenilamina pripremljen je u svrhu kalorimetrijskih ispitivanja miješanjem difenilamina ( $m(\text{Dpa}) = 83,584 \text{ mg}$ ;  $n(\text{Dpa}) = 0,494 \text{ mmol}$ ) i benzofenona ( $m(\text{Bzp}) = 90 \text{ mg}$ ;  $n(\text{Bzp}) = 0,494 \text{ mmol}$ ) pri sobnoj temperaturi.

### 3.3. Mikrokolorimetrijske titracije

Mikrokolorimetrijske titracije provedene su pomoću izoternog mikrokolorimetra MicroCal VP-ITC tvrtke Malvern volumena reakcijske ćelije  $1,43 \text{ cm}^3$ . Za titraciju salicilne kiseline i benzojeve kiseline s 4-dimetilaminopiridinom u metanolu korištene su otopine salicilne kiseline koncentracije  $5,71 \times 10^{-4}$  i  $7,92 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ , otopina benzojeve kiseline koncentracije  $7,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  i otopine 4-dimetilaminopiridina u koncentracijskom području od  $4,74 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $7,36 \text{ mol dm}^{-3}$ . Za titraciju benzofenona s difenilaminom korištena je otopina benzofenona koncentracije  $5,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  i otopina difenilamina koncentracije  $2,895 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ . Mjerenja su provedena pri konstantnoj temperaturi od  $(25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$  tako da je u otopinu odgovarajuće kiseline (benzojeva ili salicilna) postupno dodavana otopina 4-dimetilaminopiridina pomoću birete volumena  $300 \text{ }\mu\text{L}$  te su mjerene promjene entalpije, koje su kasnije korigirane za entalpije razrjeđenja titransa. Također je isti postupak ponovljen za titraciju difenilamina s benzofenonom tako da je u otopinu benzofenona postupno dodavana otopina difenilamina. Korištena vrijednost referentne snage iznosila je  $15 \text{ }\mu\text{W/s}$ . Kalorimetrijske titracije izvođene su pri brzini miješanja od 310 i 437 okretaj/min te uz spori način kompenzacije koji osigurava veću osjetljivost. Volumeni pojedinih dodataka iznosili su između  $5 \text{ }\mu\text{L}$  i  $15 \text{ }\mu\text{L}$ , ovisno o istraživanom sustavu. Vremenski razmak između dvaju dodataka titransa bio je 400 s. Tijekom titracija bilježena je ovisnost snage reakcijske grijalice o vremenu s korakom od 2 s, pomoću programa Microcal OriginPro 7.0. Dobiveni mikrokolorimetrijski podaci obrađeni su pomoću programa Microcal OriginPro 7.0 i OriginPro 9.8.

### 3.4. Kalorimetrija otapanja

Standardne reakcijske entalpije reakcija u čvrstom stanju i standardne reakcijske entalpije otapanja krutina i eutektika određene su pomoću TAM IV kalorimetra (TA Instruments) te Calvet kalorimetra (SETARAM BT 2.15) pri 25,0 °C. Pokusi otapanja u TAM IV kalorimetru provedeni su na idući način. Referentna i reakcijska ćelija napunjene su svaka sa 17 mL acetonitrila. U patrone (Hastelloy, 40 µL) izvagani su uzorci mase od 5,632 mg do 9,637 mg. Temperatura je postavljena na 25,0000 ± 0,0003 °C. Brzina miješanja je postavljena na 60 okretaja u minuti. Kao uvjet stabilnosti signala korištena je apsolutna vrijednost nagiba manja od 500 nW/h sa standardnom devijacijom manjom od 100 nW. Podaci su prikupljeni i obrađeni pomoću softvera TAM Assistant (v3.0.4). Izveden je i eksperiment izbacivanja praznih patrona u reakcijsku ćeliju kako bi se izvršile korekcije toplinskih učinaka od pada i lomljenja praznih patrona na pojedine dijelove. Temperatura Calvet kalorimetarskog bloka kontrolirana je termostatom (Huber, model: CC 905). Kalibracijski test detektora obavljen je s naftalenom:  $\Delta_{\text{fus}}H^\circ = 143,3 \text{ J/g}$  (u usporedbi s teorijskim:  $147,6 \pm 4,3^*$ ). Kao referentne i reakcijske ćelije korištene su identične ćelije za miješanje (Hastelloy S60/58285). Svaka ćelija ima dva odjeljka (gornji volumen = 2,9 cm<sup>3</sup>, donji volumen = 2,6 cm<sup>3</sup>) s membranom (0,05 mm debljine; velika elastičnost PTFE) i pripadajućim poklopcem, opremljen brtvenim prstenovima, između njih. Nakon što se ćelije napune željenim sadržajem, spoje se s pripadajućim miješalicama i polože u termostatirani kalorimetar. Kada obje ćelije dosegnu istu temperaturu i kada je uspostavljena bazna linija, miješalice se ručno spuste u ćelije probijajući pritom membrane. To omogućuje kontrolirani početak reakcije (ili otapanja) jer je drugi/kruti reaktant stavljen na membranu reakcijske ćelije. Za procese otapanja korištene su jednake količine metanola (1,5 mL) kako u referentnoj tako i u reakcijskoj ćeliji. Na samu membranu u reakcijskoj ćeliji stavljena je odgovarajuća količina uzorka u masenom području od 9 mg do 47 mg. Membrane su potom probijene miješalicom te je miješanje postavljeno na 120 okretaja po minuti.

### 3.5. Kalorimetrija reakcija u čvrstom stanju

Za reakcije prijenosa protona u čvrstom stanju na dno reakcijske ćelije stavljen je jedan reaktant u suvišku (58 – 108 mg) i mala količina metanola (8 µL) kako u reakcijsku tako i u referentnu ćeliju. Na membranu u reakcijskoj ćeliji odvagana je limitirajući reaktant (9 – 26 mg). Membrane su potom probijene miješalicom te je brzina miješanja postavljena na 120 okretaja u minuti. Za

reakcije formiranja eutektika benzofenona i difenilamina na dno reakcijske i referentne ćelije stavljena je približno ista količina benzofenona (49 – 91 mg) dok je na membranu u reakcijskoj ćeliji odvagano difenilamin (46 – 86 mg). Za reakcije kokristalizacije Bzp i Dpa iz eutektika na dno reakcijske i referentne ćelije stavljena je ista količina prethodno pripravljene metastabilne tekućine Bzp–Dpa (55 – 111 mg). Na membranu reakcijske ćelije je potom stavljena klica prethodno pripremljenog kokristala (0,5 mg). Za klicom potpomognutu kokristalizaciju Bzp i Dpa na dno reakcijske ćelije stavljen je difenilamin (27 – 28 mg) s klicom kokristala (0,5 mg) dok je u referentnu ćeliju stavljena samo približno ista količina difenilamina. Na membranu reakcijske ćelije stavljen je potom benzofenon (30 – 31 mg). U nastavku su prikazane tablice 6 - 16 s odvagama za pojedina eksperimentalna mjerenja. Prikupljanje i obrada podataka provedena je pomoću softvera CALISTO (Setaram). Obradeni podaci prikazani su pomoću programa OriginPro 9.8. U nastavku su prikazani eksperimentalni podaci za reakcije u čvrstom stanju.

**Tablica 6.** Eksperimentalni podaci za reakciju 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u čvrstom stanju bez dodatka metanola pri 25 °C izvedenu u Setaram-Calvetovom kalorimetru..

<b>Dmap(s) + 2SalH(s) → DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–SalH(s)</b>			
Referentna ćelija	Reakcijska ćelija		<i>n</i> (SalH) : <i>n</i> (Dmap)
<i>m</i> (SalH) / mg	<i>m</i> (SalH) / mg	<i>m</i> (Dmap) / mg	
101,14	100,62	25,88	3,44 : 1

**Tablica 7.** Eksperimentalni podaci za reakcije 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8 μL metanola pri 25 °C izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Dmap(s) + 2SalH(s) → DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–SalH(s)</b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			<i>n</i> (SalH) : <i>n</i> (MeOH) : <i>n</i> (Dmap)
<i>m</i> (SalH) / mg	<i>V</i> (MeOH) / μL	<i>m</i> (SalH) / mg	<i>V</i> (MeOH) / μL	<i>m</i> (Dmap) / mg	
101,12	8	100,73	8	24,76	3,60 : 0,97 : 1
100,18	8	100,77	8	12,15	7,34 : 1,98 : 1
100,16	8	102,64	8	17,94	5,06 : 1,34 : 1

**Tablica 8.** Eksperimentalni podaci za reakciju 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25  $^{\circ}\text{C}$  izvedenu u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Dmap(s) + SalH(s) <math>\rightarrow</math> DmapHSal(s)</b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			$n(\text{Dmap}) :$ $n(\text{MeOH}) : n(\text{SalH})$
$m(\text{Dmap}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{Dmap}) /$ / mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{SalH}) /$ mg	
79,50	8	80,58	8	17,95	5,08 : 1,52 : 1

**Tablica 9.** Eksperimentalni podaci za reakcije 4-dimetilaminopiridina s benzojevom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25  $^{\circ}\text{C}$  izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Dmap(s) + 2BzH(s) <math>\rightarrow</math> DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH(s)</b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			$n(\text{BzH}) :$ $n(\text{MeOH}) :$ $n(\text{Dmap})$
$m(\text{BzH}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{BzH}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{Dmap}) /$ mg	
99,85	8	99,82	8	21,23	4,70 : 1,14 : 1
63,97	8	64,99	8	21,31	3,05 : 1,13 : 1
100,00	8	100,82	8	14,91	6,76 : 1,62 : 1

**Tablica 10.** Eksperimentalni podaci za reakcije DmapHSal sa salicilnom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25  $^{\circ}\text{C}$  izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>DmapHSal(s) + SalH(s) <math>\rightarrow</math> DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-SalH(s)</b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			$n(\text{DmapHSal})$ : $n(\text{MeOH}) :$ $n(\text{Dmap})$
$m(\text{DmapHSal}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{DmapHSal}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{SalH})$ / mg	
100,81	8	100,29	8	10,57	5,03 : 2,58 : 1
101,37	8	100,60	8	9,95	5,37 : 2,74 : 1
100,37	8	101,20	8	9,83	5,46 : 2,77 : 1

**Tablica 11.** Eksperimentalni podaci za reakciju  $\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}$  s benzojevom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C izvedenu u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b><math>\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}(\text{s}) + \text{BzH}(\text{s}) \rightarrow \text{DmapH}^+ - \text{Bz}^- - \text{BzH}(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}(\text{MeOH})</math></b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			$n(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) :$ $n(\text{MeOH}) :$ $n(\text{BzH})$
$m(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{BzH}) /$ mg	
107,61	8	107,63	8	10,00	5,01 : 2,41 : 1

**Tablica 12.** Eksperimentalni podaci za reakciju  $\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}$  sa salicilnom kiselinom u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C izvedenu u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b><math>\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}(\text{s}) + \text{SalH}(\text{s}) \rightarrow \text{DmapH}^+ - \text{Sal}^- - \text{BzH}(\text{s}) + \text{H}_2\text{O}(\text{MeOH})</math></b>					
Referentna ćelija		Reakcijska ćelija			$n(\text{SalH}) :$ $n(\text{MeOH}) :$ $n(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O})$
$m(\text{SalH}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{SalH}) /$ mg	$V(\text{MeOH}) /$ $\mu\text{L}$	$m(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) /$ mg	
58,54	8	58,61	8	19,77	5,63 : 2,62 : 1

**Tablica 13.** Eksperimentalni podaci za formiranje smjese taline i krutine između benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju pri 25 °C izvedeno u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b><math>\text{Dpa}(\text{s}) + \text{Bzp}(\text{s}) \rightarrow \text{smjesa taline i krutine}</math></b>			
Referentna ćelija	Reakcijska ćelija		$n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa})$
$m(\text{Dpa}) /$ mg	$m(\text{Dpa}) /$ mg	$m(\text{Bzp}) /$ mg	
140,320	139,085	30,650	4,89 : 1



**Tablica 14.** Eksperimentalni podaci za reakcije formiranja kokristala benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju uz dodatak klice dotičnog kokristala ( $m = 0,5$  mg) pri  $25$  °C izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Bzp(s) + Dpa(s) → Bzp–Dpa(s)</b>			
Referentna ćelija	Reakcijska ćelija		$n(\text{Dpa}) : n(\text{Bzp})$
$m(\text{Dpa}) /$ mg	$m(\text{Dpa}) /$ mg	$m(\text{Bzp}) /$ mg	
27,91	27,88	30,07	1 : 1
27,850	27,880	30,155	1 : 1

**Tablica 15.** Eksperimentalni podaci za reakcije formiranja eutektika benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju pri  $25$  °C izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Bzp(s) + Dpa(s) → Bzp–Dpa(l)</b>			
Referentna ćelija	Reakcijska ćelija		$n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa})$
$m(\text{Bzp}) /$ mg	$m(\text{Bzp}) /$ mg	$m(\text{Dpa}) /$ mg	
49,90	49,92	46,59	1 : 1
75,17	75,08	69,47	1 : 1
90,28	89,96	85,66	1 : 1

**Tablica 16.** Eksperimentalni podaci za reakcije formiranja kokristala benzofenona i difenilamina iz metastabilne tekućine Bzp–Dpa (1:1) pomoću klice dotičnog kokristala ( $m = 0,5$  mg) pri  $25$  °C izvedene u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

<b>Bzp–Dpa(l) → Bzp–Dpa(s)</b>		
Referentna ćelija	Reakcijska ćelija	$n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa})$
$m[\text{Bzp–Dpa(l)}] /$ mg	$m[\text{Bzp–Dpa(l)}] /$ mg	
55,85	55,94	1 : 1
110,76	110,47	1 : 1
81,84	81,36	1 : 1

### 3.6. Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku

Difraktogrami praškastih uzoraka snimljeni su rentgenskim difraktometrom Malvern Panalytical Aeris. Za prikupljanje podataka i upravljanje difraktometrom korišten je programski paket (*Philips X'Pert Data Collector*©1.3e.) Produkti dobiveni kristalizacijom iz otopine prethodno su smrvljeni u ahatnom tarioniku. Uzorci su nanoseni na stakleni nosač (izjetkana staklena pločica) tako da su pokrivali površinu od približno  $0,5 \text{ cm}^2$  te su poravnati predmetnim stakalcem da se dobije što ravnija površina. Kao izvor rentgenskog zračenja korištena je rentgenska cijev s bakrenom anodom i valnim duljinama izlaznog snopa zračenja  $\lambda(K_{\alpha 1}) = 1,54056 \text{ \AA}$  i  $\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$ . Omjer intenziteta  $K_{\alpha 1} / K_{\alpha 2}$  iznosio je 0,5. Radni napon cijevi iznosio je 40 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 15 mA. Difrakcijski maksimumi su bilježeni u većini slučajeva u području  $2\theta$  od  $5^\circ$  do  $40^\circ$  te ponekad do  $50^\circ$ . Obrada i usporedba dobivenih difraktograma provedene su uporabom programa *DiffraCTWD 1.3.0.1*.

### 3.7. Difrakcija rentgenskog zračenja na monokristalu

Jedinični kristali pripremljenih kokristala pričvršćivani su na staklenu nit bezbojnim lakom. Tako pripremljeni uzorci učvršćeni su na goniometarsku glavu te instalirani na četverokružni difraktometar *Xcalibur 3 Kappa CCD*, tvrtke *Oxford Diffraction*. Izvor rentgenskog zračenja bila je rentgenska cijev s molibdenskom anodom ( $\lambda = 0,71073 \text{ nm}$ ) radnog napona 50 kW, zagrijavana strujom jakosti 40 mA. Radom uređaja upravljano je programskim paketom *CrysAlis RED 171.34*. na temelju 15 difrakcijskih slika. S parametrima određenih jediničnih ćelija te pomoću programskog paketa *CrysAlis RED 171.34*. optimizirani su difrakcijski pokusi i postupci prikupljanja podataka. Broj referentnih difrakcijskih slika kojima je provjeravana stabilnost spoja ovisio je o ukupnom broju difrakcijskih slika potrebnom za prikupljanje 99,0 % simetrijski neovisnih podataka. Strukture su rješavane direktnim metodama uporabom kristalografskog programa *SHELXS*, a njihovi osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata koristeći kristalografski program *SHELXL*. Dobiveni podaci obrađivani su programskim paketom *WinGX 1.64.05*. Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišten je program *Mercury v2.0*.

### 3.8. Pretraga baze strukturnih podataka

Baza strukturnih podataka Cambridge Structural Database (CSD) je u prosincu 2022. godine sadržavala je 1209789 skupova podataka o kristalnim i molekulskim strukturama organskih spojeva te spojeva koji osim atoma ugljika u sebi sadrže atome metala i polumetala. Navedeni podaci prikupljeni su difrakcijom rentgenskog i neutronskega zračenja na jediničnim kristalima te difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastim uzorcima. CSD baza podataka pretraživana je programom ConQuest u svrhu ispitivanja mogućnosti nastanka višekomponentnih kristala koji uključuju salicilnu kiselinu, benzojevu kiselinu, 4-dimetilaminopiridin i vodu. Uz to su pretražene strukture benzofenona, difenilamina te kokristala sastavljenog od tih dviju tvari.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati pretrage baze strukturnih podataka

Rezultati pretraživanja CSD baze podataka za sve korištene polazne spojeve te moguće ili očekivane produkte planiranih reakcija polaznih spojeva u čvrstom stanju prikazani su u tablici 17. Difraktogrami kristala navedenih u tablici 17 korišteni su u identifikaciji produkata.

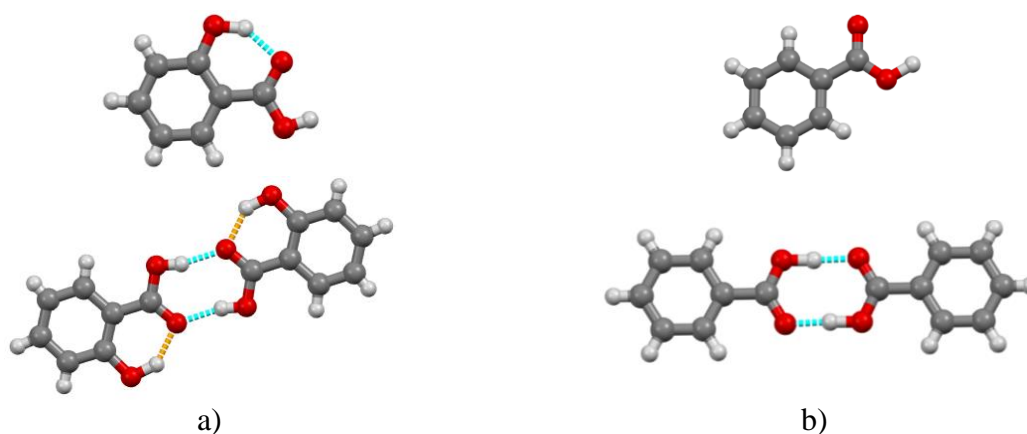
**Tablica 17.** Rezultati pretrage kristalnih struktura za polazne spojeve i višekomponentne kristale. Svakom kristalu je pridružen CSD referentni kod.

Kristal	CSD referentni kod
Dmap	BUKJOG10
SalH	SALIAC01
BzH	BENZAC01
DmapHSal	KUJDEA
DmapHSal H <sub>2</sub> O	LOPTOB
DmapH <sup>+</sup> -Sal <sup>-</sup> -SalH	KUJDIE
DmapH <sup>+</sup> -Sal <sup>-</sup> -BzH	KUHTUE
Bzp	BPHENO12
Dpa	QQQBVP04
Bzp-Dpa	BZPPAM01

## 4.2. Procesi otapanja 4-dimetilaminopiridina, salicilne kiseline, benzojeve kiseline te njihovih višekomponentnih kristala

U svrhu evaluacije nove metodologije za izravno izotermno kalorimetrijsko određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju potrebno je konstruirati odgovarajuće termodinamičke cikluse (slika 11, potpoglavlje 2.7.1.). Prvi korak u konstrukciji navedenih ciklusa je kalorimetrijsko određivanje entalpije otapanja polaznih spojeva te produkata dobivenih kristalizacijom. Kalorimetrijska mjerenja su većinom ponovljena tri puta kako bi se potvrdila ponovljivost eksperimenta i odredila nepouzdanost rezultata.

Otapanja svih sudionika reakcija prijenosa protona i/ili kokristalizacije između Dmap, SalH i/ili BzH provedene su u metanolu te je kod svih utvrđeno da se radi o endotermnim procesima. Iz priloženih rezultata kalorimetrijskih mjerenja (tablica 19 i 20) uočava se malo veća vrijednost entalpije otapanja benzojeve kiseline ( $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 15,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) u odnosu na vrijednost entalpije otapanja salicilne kiseline ( $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 12,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Vrijednosti reakcijskih entalpija otapanja navedenih kiselina bliske su vrijednosti reakcijske entalpije otapanja Dmap (tablica 18,  $\Delta_{\text{sol}}H^\circ = 14,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Razlika u vodikovim interakcijama između molekula salicilne u odnosu na molekule benzojeve kiseline (slika 17) mogući je uzrok različitih vrijednosti reakcijskih entalpija otapanja tih dviju kiselina Naime hidroksilna skupina u *orto* položaju u odnosu na karboksilnu skupinu salicilne kiseline odgovorna je za intramolekulsku vodikovu vezu s karbonilnim kisikom koje u strukturi benzojeve kiseline nema.



**Slika 17.** Prikaz a) asimetrične jedinice salicilne kiseline i pripadajućeg centrosimetričnog dimera, b) asimetrične jedinice benzojeve kiseline i pripadajućeg centrosimetričnog dimera (svijetlo plavom bojom označena je intermolekularna, a narančastom intramolekulska vodikova veza).

**Tablica 18.** Standardne reakcijske entalpije otapanja 4-dimetilaminopiridina u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

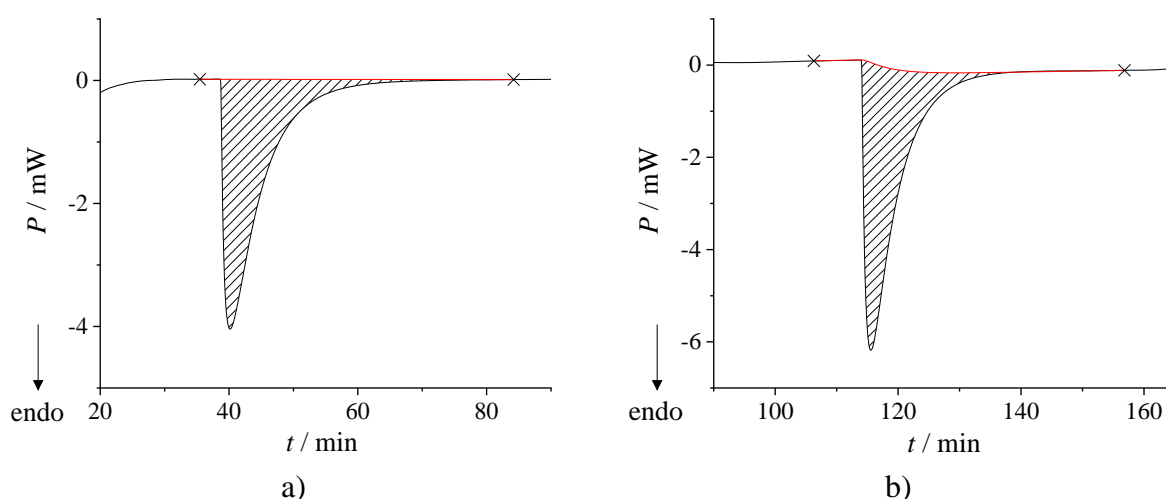
Eksperiment	$m(\text{Dmap}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	21,08	1,5	11,7
2	15,26	1,5	13,1
3	25,20	1,5	18,7
Srednja vrijednost	-	-	$14,5 \pm 2,1^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

**Tablica 19.** Standardne reakcijske entalpije otapanja salicilne kiseline u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{SalH}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	24,76	1,5	11,9
2	29,90	1,5	13,0
3	14,78	1,5	13,8
Srednja vrijednost	-	-	$12,9 \pm 0,6^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 18.** Termogrami procesa otapanja a) 4-dimetilaminopiridina ( $m = 15,26 \text{ mg}$ ) i b) salicilne kiseline ( $m = 24,76 \text{ mg}$ ) u metanolu ( $V = 1,5 \text{ mL}$ ) pri 25 °C. Procesi otapanja provedeni su u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 20.** Standardne reakcijske entalpije otapanja benzojeve kiseline u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{BzH}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	15,68	1,5	14,1
2	26,73	1,5	15,1
3	13,46	1,5	18,0
Srednja vrijednost	-	-	$15,7 \pm 1,2^a$

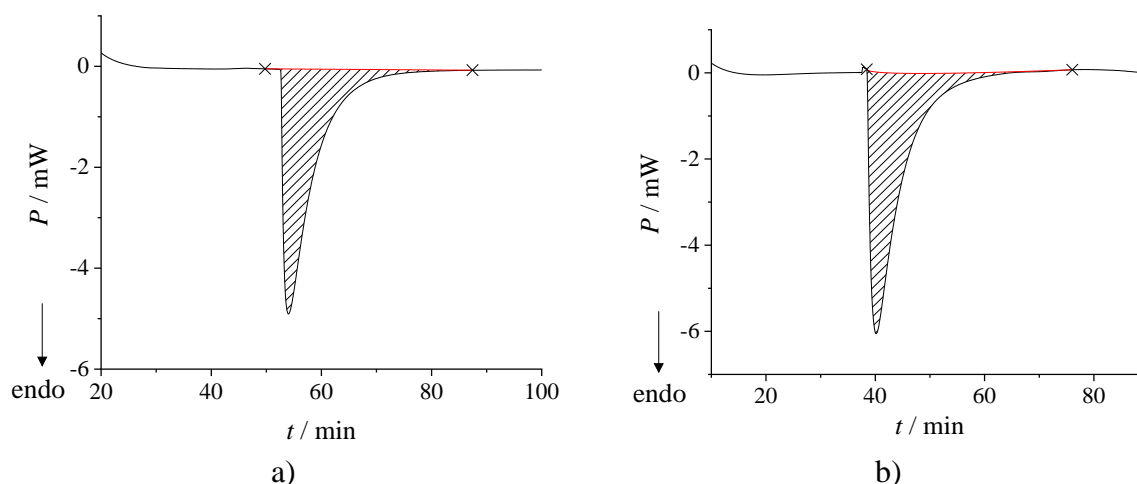
<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

Određivanje entalpija otapanja relevantnih soli i kokristala zahtijevalo je njihovu prethodnu pripremu (potpoglavlje 3.2.). Vrijednosti entalpija otapanja kokristala veće su od vrijednosti entalpija otapanja soli, što je očekivano zbog dodatnih vodikovih interakcija čije narušavanje tijekom procesa otapanja nije entalpijski povoljno.

**Tablica 21.** Standardne reakcijske entalpije otapanja  $\text{DmapH}^+ \text{Bz}^- \text{BzH}$  u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapH}^+ \text{Bz}^- \text{BzH}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	9,88	1,5	37,3
2	10,59	1,5	37,9
3	19,45	1,5	42,9
4	10,07	1,5	44,9
Srednja vrijednost	-	-	$40,8 \pm 1,9^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 19.** Termogrami procesa otapanja a) benzojeve kiseline ( $m = 15,68$  mg) i b)  $\text{DmapH}^+ - \text{Bz}^- - \text{BzH}$  ( $m = 19,45$  mg) u metanolu ( $V = 1,5$  mL) pri  $25$  °C. Procesu otapanja provedeni su u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 22.** Standardne reakcijske entalpije otapanja  $\text{DmapH}^+ - \text{Sal}^- - \text{SalH}$  u metanolu pri  $25$  °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapH}^+ - \text{Sal}^- - \text{SalH}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	20,07	1,5	39,4
2	14,85	1,5	40,3
3	16,12	1,5	46,3
Srednja vrijednost	-	-	$42,0 \pm 2,2^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

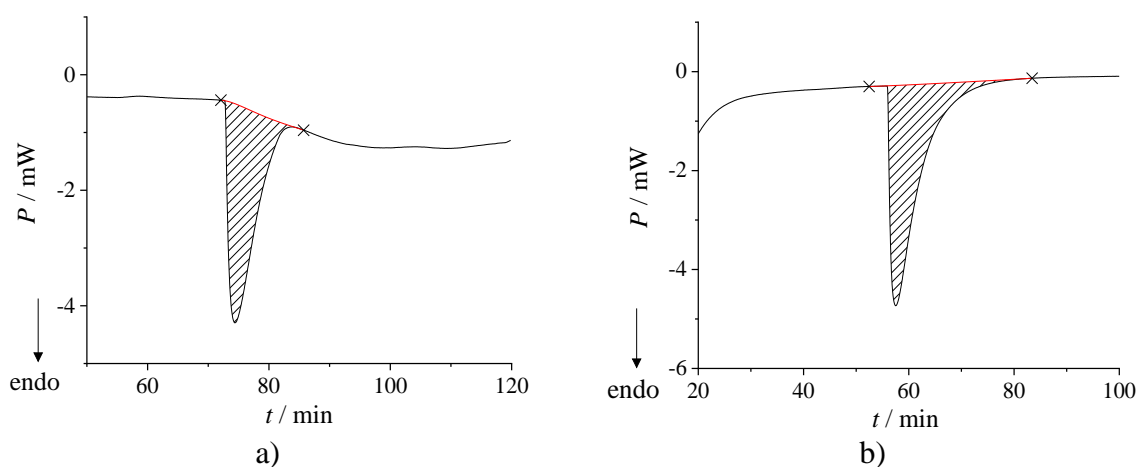
U slučaju otapanja  $\text{DmapHSal}$  rezultati nisu baš reproducibilni (tablica 23). Mogući uzroci relativno velike standardne pogreške aritmetičke sredine ( $5,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) su, tek kasnije utvrđena, onečišćenost pripravljene soli s hidratom iste soli ( $\text{DmapHSal} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) te mali broj mjerenja.



**Tablica 23.** Standardne reakcijske entalpije otapanja DmapHSal u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapHSal}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^{\circ} / \text{kJ mol}^{-1}$
1	13,02	1,5	22,3
2	12,75	1,5	33,1
Srednja vrijednost	-	-	$27,7 \pm 5,4^{\text{a}}$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 20.** Termogrami otapanja a) DmapHSal ( $m = 13,02 \text{ mg}$ ) i b)  $\text{DmapH}^+ \text{Sal}^- \text{SalH}$  ( $m = 14,85 \text{ mg}$ ) u metanolu ( $V = 1,5 \text{ mL}$ ) pri 25 °C. Procesi otapanja provedeni su u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Određivanje entalpije otapanja heterokonjugiranog kokristala soli pomoglo je u razumijevanju zanimljivih fenomena poput prijenosa protona u čvrstom stanju (detaljnije u potpoglavlju 4.4.5.).

**Tablica 24.** Standardna reakcijska entalpija otapanja  $\text{DmapH}^+\text{Sal}^-\text{BzH}$  u metanolu pri 25 °C određena Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapH}^+\text{Sal}^-\text{BzH}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	21,01	1,5	46,0

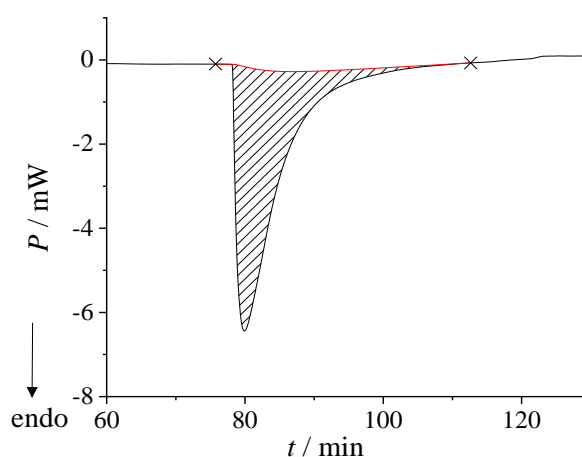
Pokušaji pripreme kristalnog produkta  $\text{DmapHBz}$  rezultirali su s dva produkata. Jedan od produkata identificiran je kao hidrat soli 4-dimetilaminopiridinijevog benzoata ( $\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), dok je u drugom slučaju nastao produkt ( $\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) uz nečistoće nepoznatog identiteta. Za svaku od pripremljenih soli posebno je određena entalpija otapanja (tablica 26).

**Tablica 25.** Standardne reakcijske entalpije otapanja  $\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}^*$  u metanolu pri 25 °C određene Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O})^* / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	21,55	1,5	25,1
2	19,27	1,5	20,0
Srednja vrijednost	-	-	$22,6 \pm 2,6^a$

\*korišteni uzorak ima prisutne nečistoće

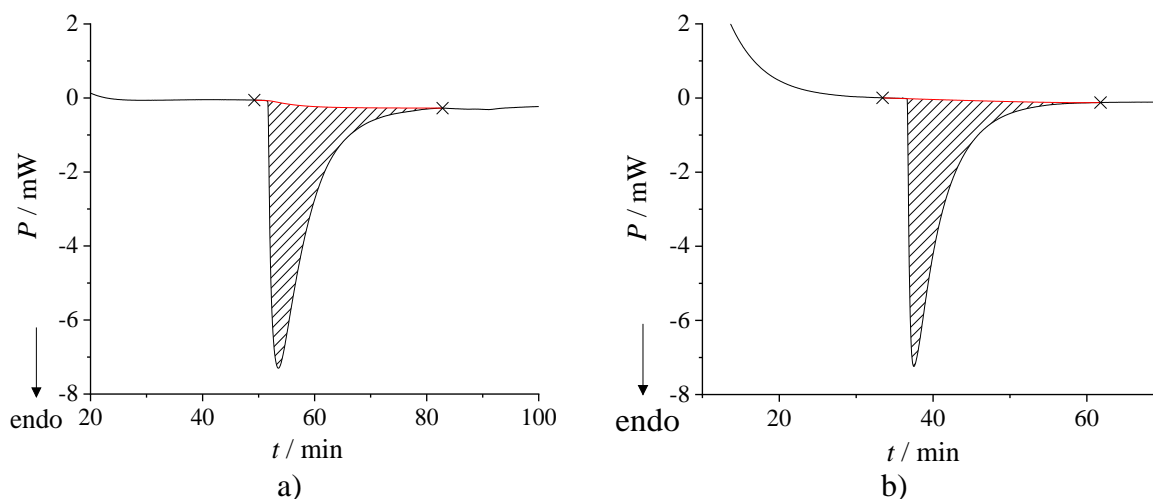
<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 21.** Termogram procesa otapanja  $\text{DmapH}^+\text{Sal}^-\text{BzH}$  ( $m = 21,01 \text{ mg}$ ) u metanolu pri 25 °C. Procesi otapanja provedeni su u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 26.** Standardna reakcijska entalpija otapanja DmapHBz·H<sub>2</sub>O u metanolu pri 25 °C određena Setaram-Calvetovim kalorimetrom.

Eksperiment	$m(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) / \text{mg}$	$V(\text{MeOH}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	34,52	1,5	24,5

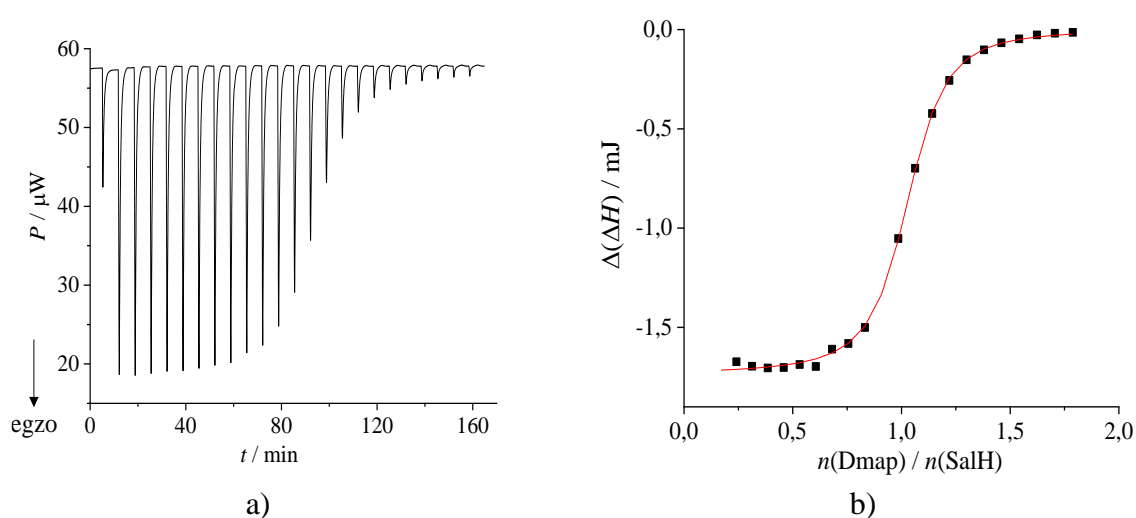


**Slika 22.** Termogrami procesa otapanja a) DmapHBz·H<sub>2</sub>O ( $m = 34,52 \text{ mg}$ ) i b) DmapHBz·H<sub>2</sub>O\* ( $m = 21,55 \text{ mg}$ ) u metanolu ( $V = 1,5 \text{ mL}$ ) pri 25 °C. Procesi otapanja provedeni su u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

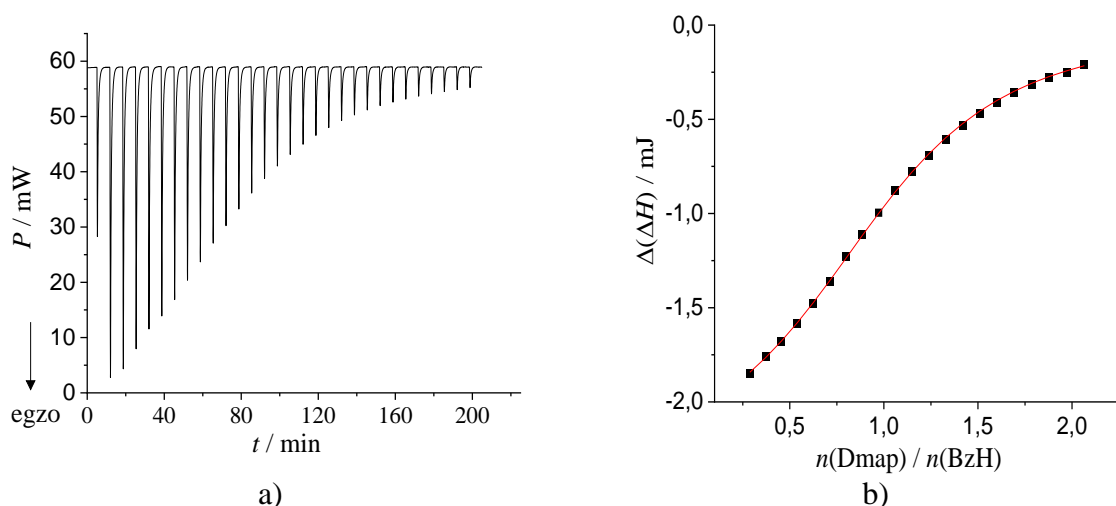
\*korišteni uzorak ima prisutne nečistoće

### 4.3. Reakcija prijenosa protona između salicilne/benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u metanolu

Drugi korak u konstruiranju termodinamičkog ciklusa koji povezuje reakcije prijenosa protona u čvrstom stanju i otopini bio je određivanje standardnih reakcijskih entalpija neutralizacije benzojeve kiseline i salicilne kiseline s 4-dimetilaminopiridinom u odabranom otapalu – metanolu. Vrijednosti navedenih dviju neutralizacijskih entalpija određene su mikrokalorimetrijskim titracijama (slike 23 i 24, tablica 27) i vrlo su slične.



**Slika 23.** a) Mikrokalorimetrijska titracija salicilne kiseline ( $c = 5,71 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V = 1,43 \text{ cm}^3$ ) s 4-dimetilaminopiridinom ( $c = 4,74 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u metanolu pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.



**Slika 24.** a) Mikrokolorimetrijska titracija benzojeve kiseline ( $c = 7,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V = 1,43 \text{ cm}^3$ ) s 4-dimetilaminopiridinom ( $c = 7,36 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u metanolu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

**Tablica 27.** Termodinamičke veličine neutralizacije salicilne i benzojeve kiseline 4-dimetilaminopiridinom u metanolu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  određene mikrokolorimetrijskim titracijama.

Kiselina	$\log K \pm \text{SEM}$	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SEM}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SEM}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SEM}}{\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}}$
Salicilna	$5,39 \pm 0,02$	$-30,8 \pm 0,1$	$-31,2 \pm 0,7$	$-1 \pm 2$
Benzojeva	$3,930 \pm 0,002$	$-22,45 \pm 0,01$	$-32,9 \pm 0,5$	$-35,2 \pm 1,6$

SEM = Standardna pogreška aritmetičke sredine ( $N = 2$ ).

Uz standardne reakcijske entalpije neutralizacije, temeljem rezultata mikrokolorimetrijskih eksperimenata izračunane su i pripadne reakcijske entropije kao i standardne konstante ravnoteže. Uočena je značajna razlika u entropijskim doprinosima između reakcije salicilne kiseline s 4-dimetilaminopiridinom ( $T\Delta_r S^\circ = -0,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) i reakcije benzojeve kiseline s istom bazom ( $T\Delta_r S^\circ = -10,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) u metanolu. Navedena razlika u entropijskim vrijednostima te gotovo izostanak razlike u vrijednostima reakcijskih entalpija, čine prijenos protona sa SalH na Dmap za  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  povoljnijim od prijenosa protona s BzH na Dmap. Ovaj je rezultat kvalitativno očekivan iz razlike u  $pK_a$  vrijednostima SalH i BzH. Presudna važnost entropijskog doprinosa za razliku u  $\Delta_r G^\circ$  (SalH+Dmap) u odnosu na  $\Delta_r G^\circ$  (BzH+Dmap) zacijelo je vezana uz, već ranije navedeno, postojanje intramolekulske vodikove veze kod SalH, odnosno Sal<sup>-</sup>.

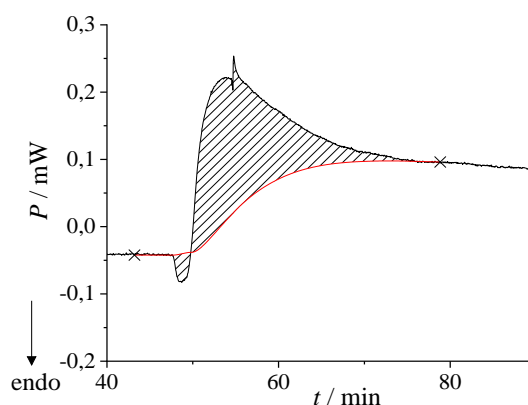
Naime, molekula kiseline nakon deprotonacije postaje negativno nabijena što dovodi do jače solvatacije nastalog aniona polarnim otapalom u odnosu na solvataciju ishodne molekule. Entropijski doprinos takvog efekta je nepovoljan, što je vidljivo kod BzH/Bz<sup>-</sup>. Međutim, kod Sal<sup>-</sup>, intramolekulska vodikova veza stabilizira negativni naboj (ublažuje pojačanje solvatacije u odnosu na ishodnu molekulu - SalH), zbog čega je entropijski doprinos deprotonaciji SalH značajno manji (konkretno, gotovo zanemariv) u odnosu na deprotonaciju BzH.

#### 4.4. Reakcije prijenosa protona i kokristalizacije između salicilne /benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju

Primarni cilj ovog rada je izravno izotermno određivanje reakcijskih entalpija reakcija u čvrstom stanju. U nastavku su stoga dani relevantni rezultati za reakcije prijenosa protona i kokristalizacije između SalH/BzH i Dmap, kao i ocjena njihove kvalitete temeljem usporedbe izračunanih vrijednosti  $\Delta_r H^\circ$  (čvrsto stanje) s onima iz odgovarajućih termodinamičkih ciklusa.

##### 4.4.1. Reakcija 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u suvišku

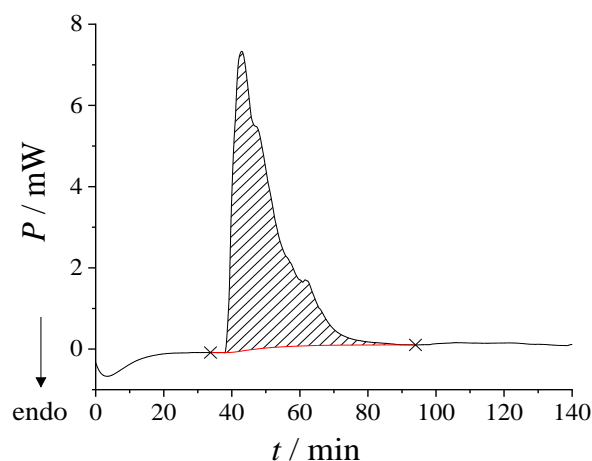
Prvo je kalorimetrijski istražena reakcija salicilne kiseline u suvišku s 4-dimetilaminopiridinom bez dodatka metanola (slika 25). Pritom je uočen slabi egzotermni efekt koji je apsolutnim iznosom znatno manji od vrijednosti predviđene termodinamičkim ciklusom, bilo za DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-SalH bilo za DmapHSal (slike 29 i 33). Stoga su sve reakcije u čvrstom stanju nadalje termodinamički istražene uz dodatak metanola.



**Slika 25.** Termogram reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju u molarnom omjeru ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 3,44 : 1$ ) pri 25 °C. Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Dodatkom male količine metanola (8  $\mu\text{L}$ ) u reakcijsku smjesu salicilne kiseline u suvišku i Dmap kao limitirajućeg reaktanta, uočen je značajno veći egzotermni toplinski efekt u odnosu na prethodni eksperiment bez otapala (slike 25 i 26). Rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku (XRPD) produkta kalorimetrijske reakcije utvrđeno je kako on, osim SalH koja je stavljena u suvišku, sadrži i kokristal soli  $\text{DmapH}^+\text{Sal}^-\text{SalH}$  (slika 27). U produktu nisu uočeni tragovi 4-dimetilaminopiridina koji je bio limitirajući reaktant što potvrđuje da se reakcija odvila kvantitativno. Na difraktogramu produkta uočeni su signali koji odgovaraju salicilnoj kiselini što je i očekivano s obzirom na to da je kiselina stavljena u značajnom suvišku. Ponovljeni pokus u drugom molarnom omjeru rezultirao je produktom čiji je difraktogram također u dobrom slaganju s produktom prvotne reakcije u čvrstom stanju (slika 28). Vrijednost reakcijske entalpije izračunana iz termodinamičkog ciklusa (slika 29,  $\Delta_r H^\circ = -32,9$  kJ/mol) u dobrom je slaganju s izravno izmjerenom entalpijom ( $\Delta_r H^\circ = -29,2$  kJ/mol, tablica 28) s apsolutnom razlikom od 3,7 kJ/mol. Trajanje navedenog toplinskog efekta, a time i istraživane reakcije u čvrstom stanju iznosi oko 45 min (slika 26).

Iz strukturnog aspekta nastalog produkta može se primijetiti da asimetrična jedinica  $\text{DmapH}^+\text{Sal}^-\text{SalH}$  sadrži tri oblika vodikove veze. Prva jaka vodikova veza (nabojem potpomognuta)  $\text{N}^+\text{H}\cdots\text{O}^-$  uočava se između konjugirane baze ( $\text{Sal}^-$ ) i konjugirane kiseline ( $\text{DmapH}^+$ ), međusobno gotovo okomito orijentirane. Druga vodikova veza formirana je u homokonjugiranom sustavu protonirane salicilne kiseline, koplanarne s protoniranim 4-dimetilaminopiridinom, i deprotonirane salicilne kiseline. Četvrta vodikova veza je intramolekulska u salicilatnom anionu te salicilnoj kiselini. U kristalnoj strukturi prisutne su i slabe vodikove veze ( $\text{C-H}\cdots\text{O}$ ) koje su omogućile stvaranje dvosloja u kristalnom pakiranju (slika 31).



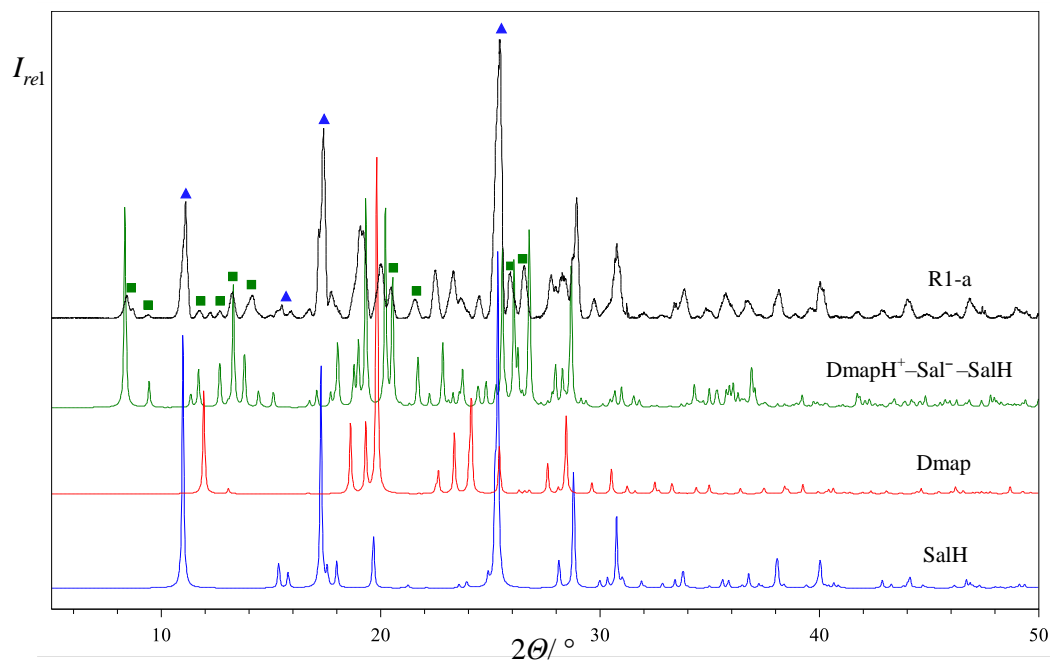
**Slika 26.** Termogram reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju u molarnom omjeru ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 3,60 : 1$ ) uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 28.** Standardne reakcijske entalpije reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju. Eksperimenti su izvedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola.

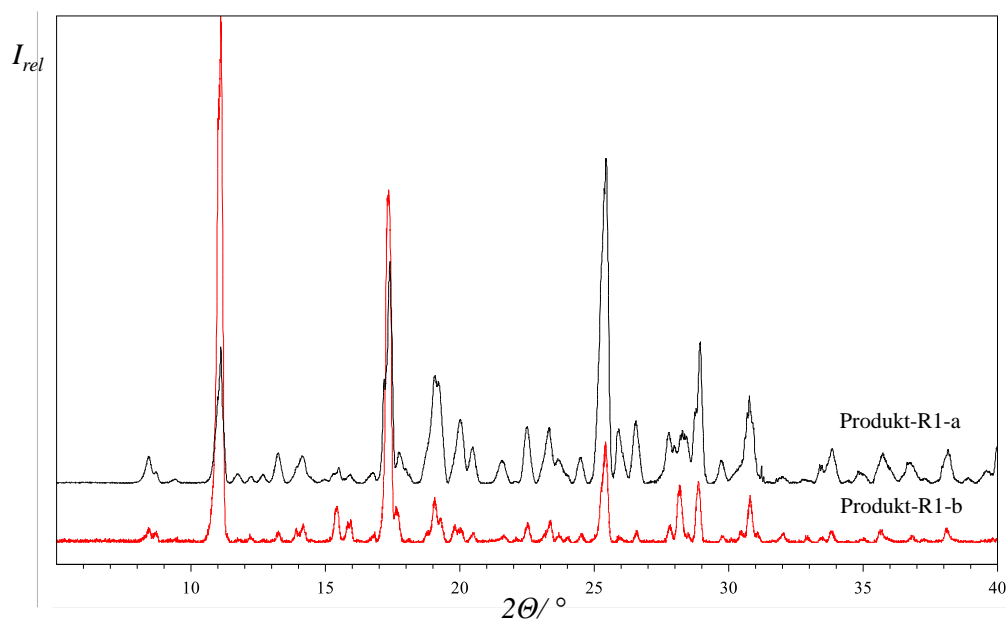
Eksperiment	$n(\text{Dmap}) / \text{mmol}$	$n(\text{SalH}) / n(\text{Dmap})$	$n(\text{MeOH}) / n(\text{Dmap})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,203	3,60	0,97	-30,0
2	0,0995	7,34	1,98	-28,2
3	0,147	5,06	1,34	-29,4
Srednja vrijednost	-	-	-	$-29,2 \pm 0,5^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

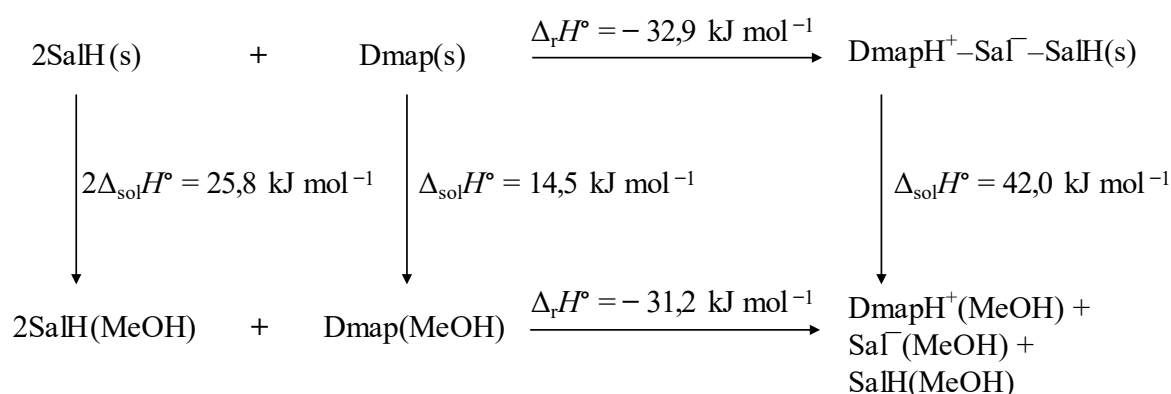




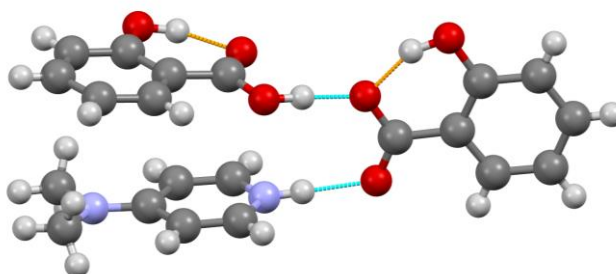
**Slika 27.** Usporedba literarnih difraktograma salicilne kiseline (plavo), 4-dimetilaminopiridina (crveno), DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-SalH (zeleno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 3,60 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C (produkt R1-a (crno)).



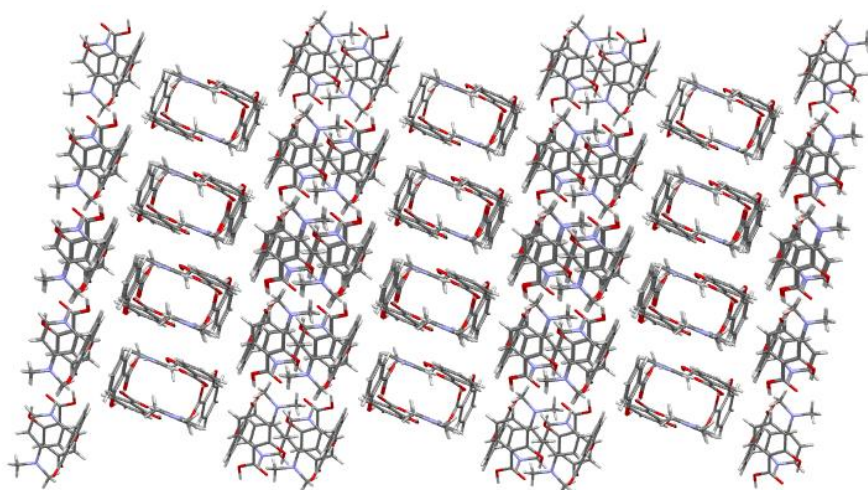
**Slika 28.** Usporedba eksperimentalnih difraktograma produkata reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina pri jednom molarnom omjeru ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 3,60 : 1$ ) (produkt R1-a (crno)) te drugom molarnom omjeru ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 5,06 : 1$ ) (produkt R1-b (crveno)) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C.



**Slika 29.** Prikaz termodinamičkog ciklusa koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju (uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola) i u metanolu pri 25 °C.



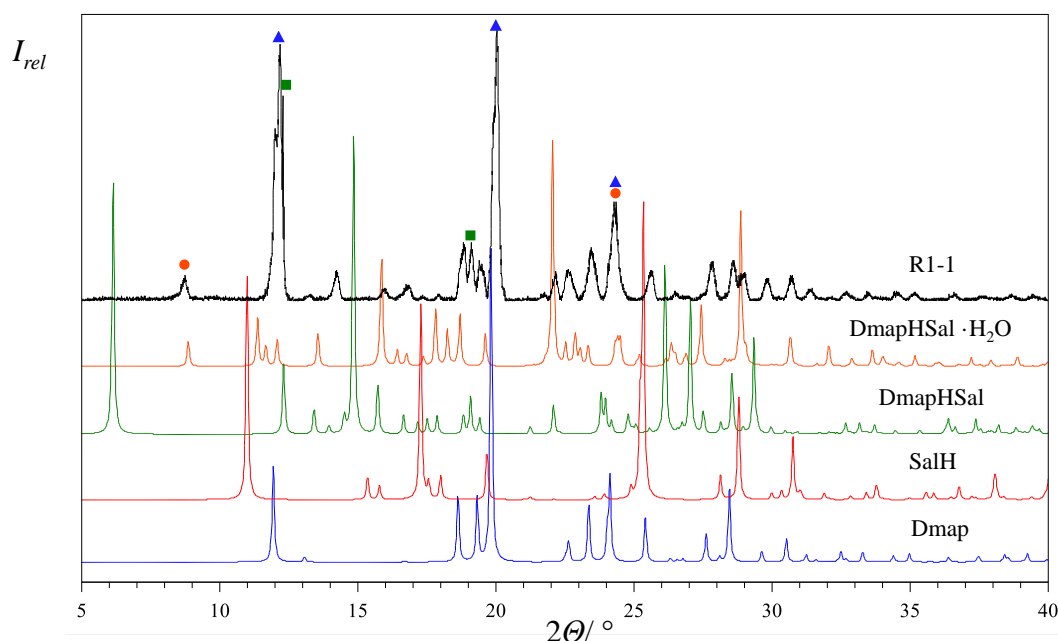
**Slika 30.** Prikaz asimetrične jedinice  $\text{DmapH}^+ \text{--Sal}^- \text{--SalH}$  (svijetlo plavom bojom označena je intermolekulska, a narančastom intramolekulska vodikova veza).



**Slika 31.** Prikaz pakiranja kokristala soli  $\text{DmapH}^+ \text{--Sal}^- \text{--SalH}$ .

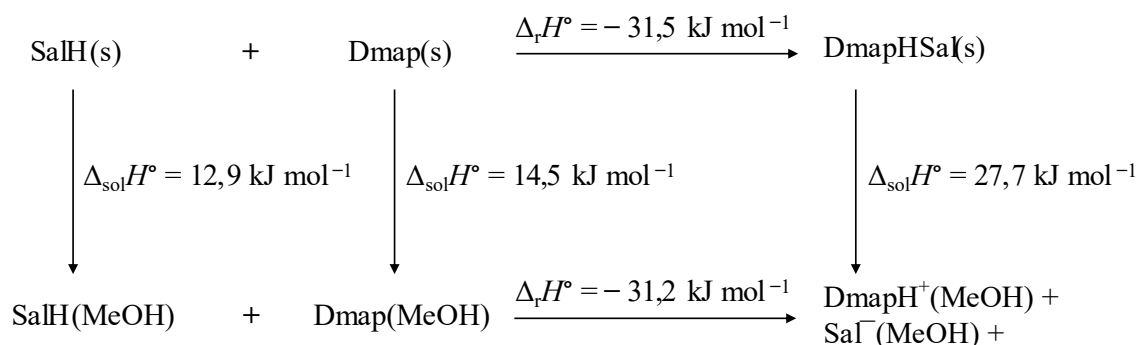
## 4.4.2. Reakcija salicilne kiseline s 4-dimetilaminopiridinom u suvišku

Kada su u kalorimetru pomiješani 4-dimetilaminopiridin i salicilna kiselina tako da je baza stavljena u suvišku, na difraktogramu smjese produkata uočena je sol DmapHSal i hidrat te soli (slika 32). Egzotermni toplinski efekt uslijed ove reakcije bio je manji u odnosu na kalorimetrijsku reakciju sa SalH u suvišku, a pripadajuću reakcijsku entalpiju nije bilo moguće izravno izračunati s obzirom na nastanak dva produkta u nepoznatom omjeru.



**Slika 32.** Usporedba literaturnih difraktograma 4-dimetilaminopiridina (plavo), salicilne kiseline (crveno), DmapHSal (zeleno) DmapHSal·H<sub>2</sub>O (narančasto) s eksperimentalnim difraktogramom produkta reakcije 4-dimetilaminopiridina i salicilne kiseline ( $n(\text{Dmap}) : n(\text{SalH}) = 5,08 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C (produkt R1-1 (crno)).

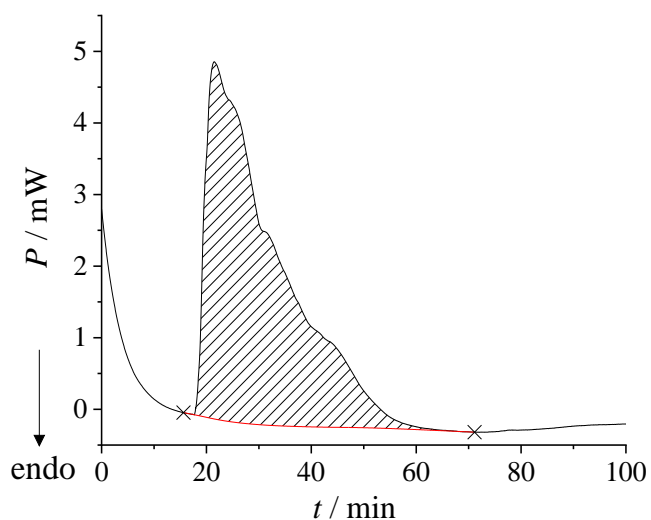
Vrijednost reakcijske entalpije formiranja 1:1 soli iz 4-dimetilaminopiridina i salicilne kiseline u čvrstom stanju je stoga izračunana indirektnim putem – pomoću termodinamičkog ciklusa prikazanog na slici 33. Iznosom od  $-31,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  reakcijska entalpija nastajanja  $\text{DmapH}^+ - \text{Sal}^-$  iz odgovarajuće kiseline i baze (u čvrstom stanju pri 25 °C) vrlo je bliska reakcijskoj entalpiji nastajanja kokristala  $\text{DmapH}^+ - \text{Sal}^- - \text{SalH}$  ( $-32,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Primijećeno je kako u ovom istraživanom sustavu, vrsta produkta (sol/kokristal) ovisi o tome koji je reaktant primijenjen u suvišku.



**Slika 33.** Prikaz termodinamičkog ciklusa koji objašnjava standardnu reakcijsku entalpiju reakcije salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju (uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  MeOH) i u metanolu pri 25  $^\circ\text{C}$ .

#### 4.4.3. Reakcija 4-dimetilaminopiridina s benzojevom kiselinom u suvišku

Miješanjem benzojeve kiseline u suvišku s 4-dimetilaminopiridinom u čvrstom stanju u kalorimetru primijećeno je kako pritom dolazi do egzotermne reakcije (slika 34). Kao i u slučaju 4-dimetilaminopiridina sa salicilnom kiselinom u suvišku, i u ovom je slučaju (s BzH) nastao literaturno poznati kokristal 1:1 soli s 1 molekulom kiseline:  $\text{DmapH}^+ \text{--} \text{Bz}^- \text{--} \text{BzH}$  (slika 38). Utvrđeno je kako identitet produkta ne ovisi o omjeru množina BzH/Dmap u istraženom rasponu 3 – 5 (slika 36). Vrijednost reakcijske entalpije iz termodinamičkog ciklusa (slika 37:  $\Delta_r H^\circ = -27,9 \text{ kJ/mol}$ ) u dobrom je slaganju s izravno izmjerenom entalpijom (tablica 29:  $\Delta_r H^\circ = -26,1 \text{ kJ/mol}$ ), a koja je, apsolutno gledano, tek par  $\text{kJ mol}^{-1}$  manja od reakcijske entalpije za istovrsni proces sa salicilnom kiselinom. Na slikama 38 i 39 prikazana je struktura kokristala  $\text{DmapH}^+ \text{--} \text{Bz}^- \text{--} \text{BzH}$  pri čemu su istaknute intermolekulske vodikove veze te način kristalnog pakiranja koji se temelji na ponavljanju istog motiva duž jedne dimenzije.

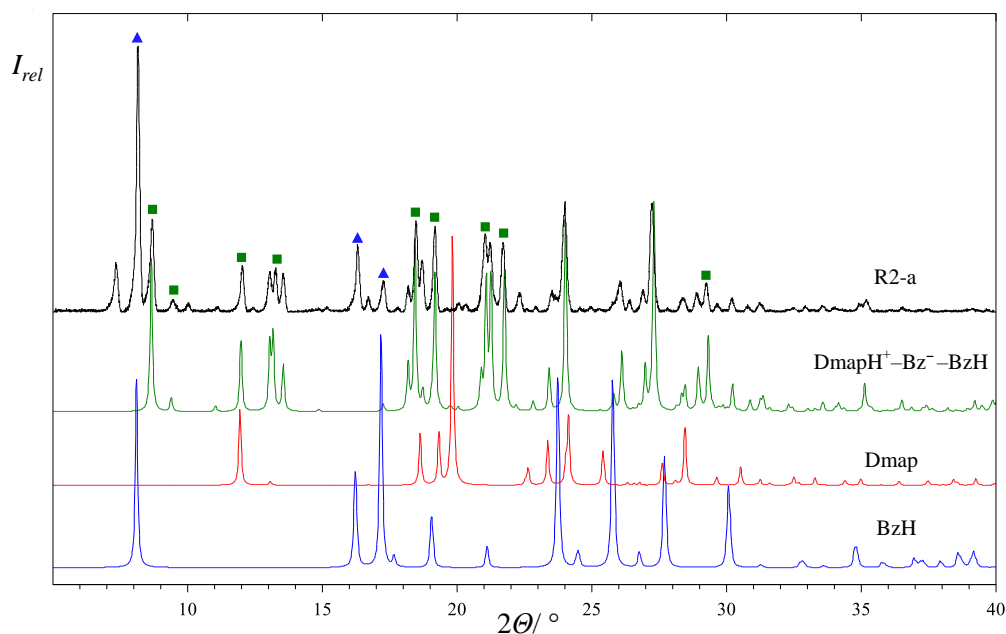


**Slika 34.** Termogram reakcije benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju u molarnom omjeru ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 4,70 : 1$ ) uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

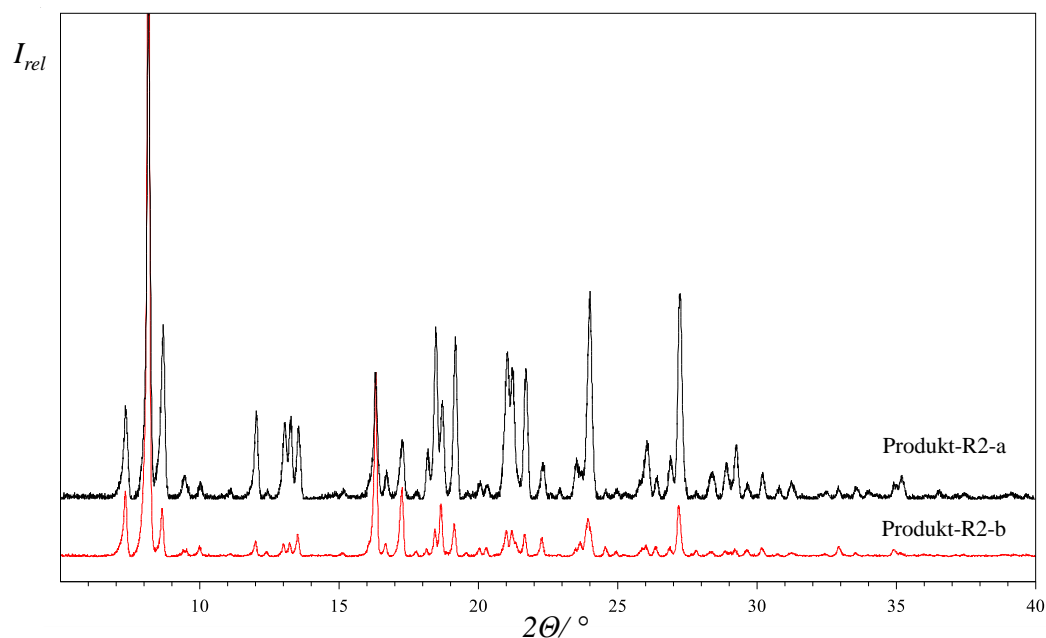
**Tablica 29.** Standardne reakcijske entalpije reakcije benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju. Eksperimenti su izvedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola.

Eksperiment	$n(\text{Dmap}) / \text{mmol}$	$n(\text{BzH}) / n(\text{Dmap})$	$n(\text{MeOH}) / n(\text{Dmap})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,174	4,70	1,14	-27,4
2	0,174	3,05	1,13	-26,3
3	0,122	6,76	1,62	-23,6
Srednja vrijednost	-	-	-	$-26,1 \pm 0,8^a$

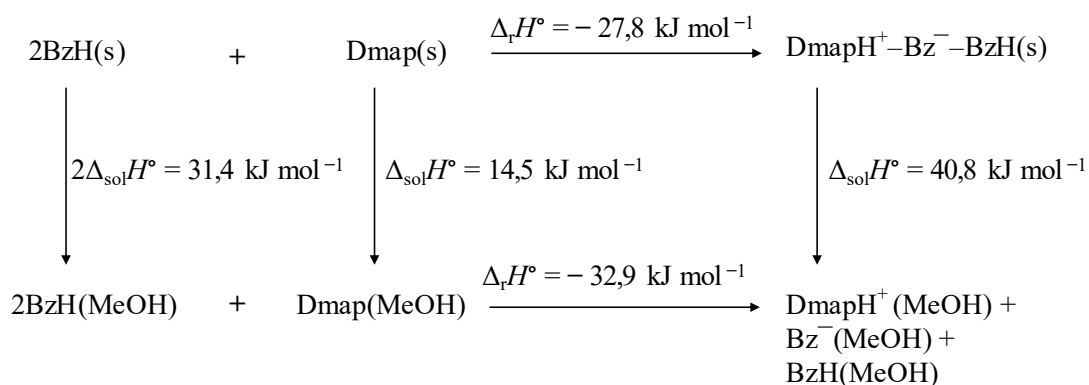
<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



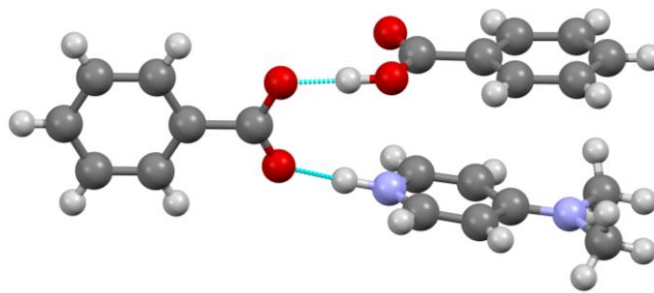
**Slika 35.** Usporedba literaturnih difraktograma benzojeve kiseline (plavo), 4-dimetilaminopiridina (crveno), DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH (zeleno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta reakcije benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 4,70 : 1$  u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25  $^\circ\text{C}$  (produkt-R2-a (crno)).



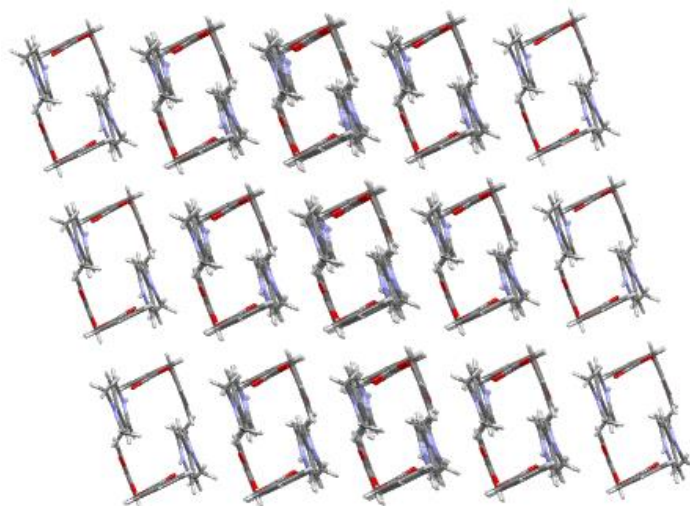
**Slika 36.** Usporedba eksperimentalnih difraktograma produkata reakcije benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina (DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH) pri jednom molarnom omjeru ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 4,70 : 1$ ) (produkt-R2-a (crno)) te pri drugom molarnom omjeru ( $n(\text{BzH}) / n(\text{Dmap}) = 3,05 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25  $^\circ\text{C}$  (produkt-R2-b (crveno)).



**Slika 37.** Prikaz termodinamičkog ciklusa koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju (uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  MeOH) i u metanolu pri 25 °C.



**Slika 38.** Prikaz asimetrične jedinice kokristala soli  $\text{DmapH}^+ \text{--Bz}^- \text{--BzH}$  i intermolekulske vodikove veze (svijetlo plavo).

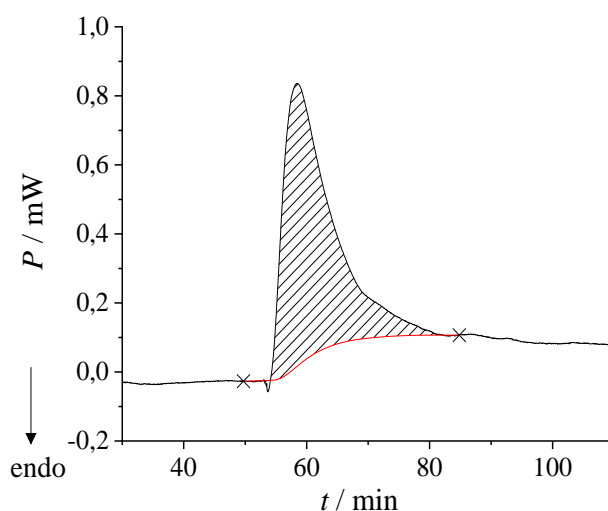


**Slika 39.** Prikaz pakiranja kokristala soli  $\text{DmapH}^+ \text{--Bz}^- \text{--BzH}$ .

#### 4.4.4. Kokristalizacije $DmapH^+ - Sal^- - SalH$ i $DmapH^+ - Bz^- - BzH$ iz soli i kiseline

Idući korak u kalorimetrijskom istraživanju reakcija u čvrstom stanju bio je izmjeriti toplinski efekt kokristalizacije (prethodno formirane) soli i kiseline. Stoga je izvedena reakcija prethodno pripremljene soli  $DmapHSal$  u suvišku sa salicilnom kiselinom kao limitirajućim reaktantom. Provođenjem reakcije u kalorimetru, uspješno je detektiran relativno mali, ali mjerljivi egzotermni signal procesa kokristalizacije soli (slika 40). XRPD analizom produkta potvrđena je prisutnost očekivanog kokristala  $DmapH^+ - Sal^- - SalH$  (slika 41). Vrijednost reakcijske entalpije pripreve kokristala  $DmapH^+ - Sal^- - SalH$  iz  $DmapHSal$  i  $SalH$  znatno je manja od one koja karakterizira formiranje istog kokristala iz  $Dmap$  i  $SalH$  (tablice 28 i 30). Navedeno je opažanje u skladu s očekivanjem, s obzirom na to da nastanak kokristala iz soli i kiseline ne uključuje nikakva pucanja niti stvaranja kemijskih veza, za razliku od formiranja soli koje uključuje pucanje i stvaranje kemijske veze s atomom H. Potonje pak rezultira nastankom iona čije su međusobne interakcije znatno jače od interakcija već formiranih iona s neutralnim molekulama.

Usklađenost vrijednosti reakcijske entalpije za kokristalizaciju  $DmapH^+ - Sal^- - SalH$  iz soli i kiseline dobivene iz termodinamičkog ciklusa (slika 42,  $\Delta_r H^\circ = -1,4$  kJ/mol) s izravno izmjerenom reakcijskom entalpijom ( $\Delta_r H^\circ = -4,5$  kJ/mol) zadovoljavajuća je s obzirom na pogreške kalorimetrijskih mjerenja uključenih u termodinamički ciklus te činjenicu da se radi o malim toplinskim efektima.



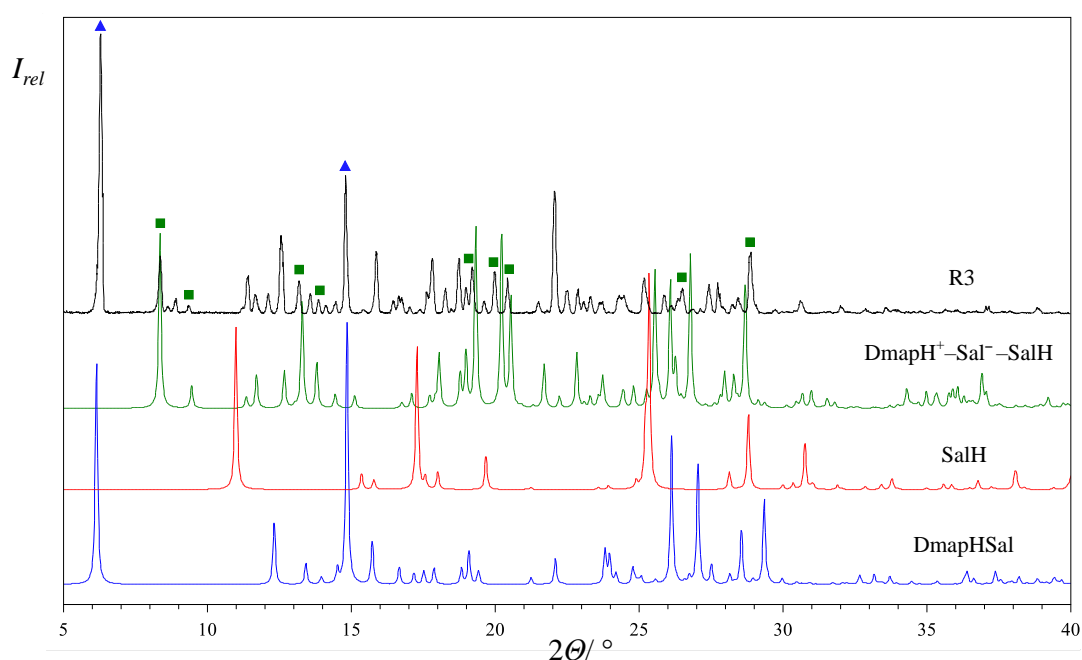
**Slika 40.** Termogram reakcije  $DmapHSal$  i salicilne kiseline u čvrstom stanju u molarnom omjeru ( $n(DmapHSal) : n(SalH) = 5,37 : 1$ ) uz dodatak  $8 \mu L$  metanola pri  $25^\circ C$ . Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.



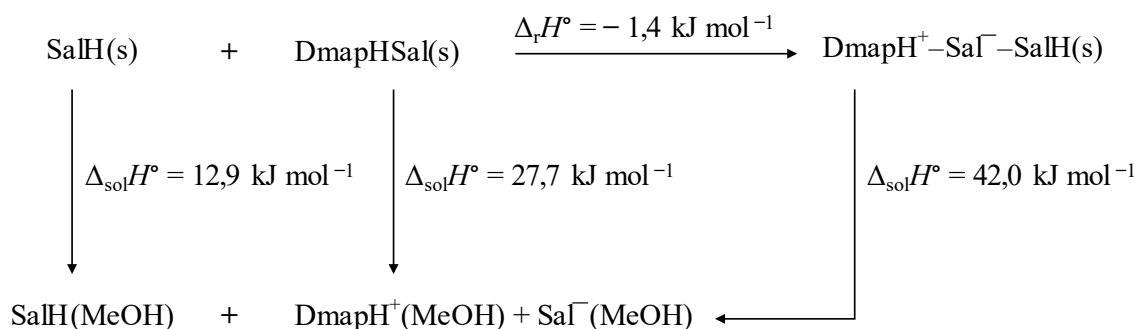
**Tablica 30.** Standardne reakcijske entalpije reakcije salicilne kiseline i DmapHSal u čvrstom stanju. Eksperimenti su izvedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri 25 °C uz dodatak 8  $\mu$ L metanola.

Eksperiment	$n(\text{SalH}) / \text{mmol}$	$n(\text{DmapHSal}) / n(\text{SalH})$	$n(\text{MeOH}) / n(\text{SalH})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,0765	5,03	2,58	-5,0
2	0,0720	5,37	2,74	-6,2
3	0,0712	5,46	2,77	-2,3
Srednja vrijednost	-	-	-	$-4,5 \pm 1,2^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



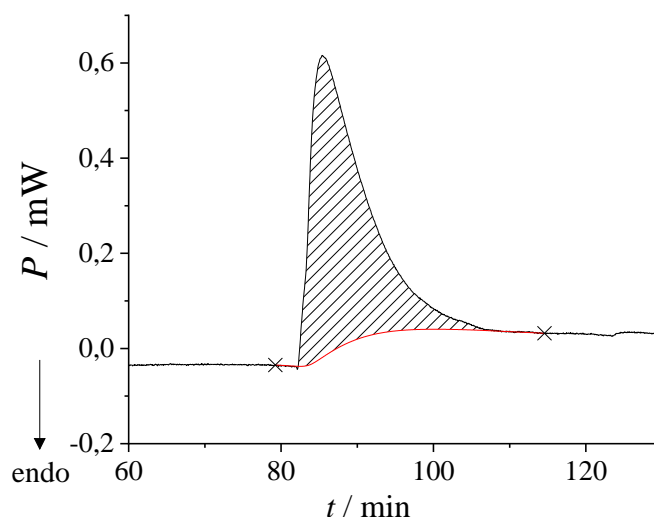
**Slika 41.** Usporedba literaturnih difraktograma DmapHSal (plavo), salicilne kiseline (crveno), DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-SalH (zeleno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta reakcije DmapHSal i salicilne kiseline ( $n(\text{DmapHSal}) : n(\text{SalH}) = 3,05 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu$ L metanola pri 25 °C (produkt-R3 (crno)).



**Slika 42.** Termodinamički ciklus koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije salicilne kiseline i DmapHSal u čvrstom stanju (uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  MeOH) i u metanolu pri 25  $^\circ\text{C}$ .

Kalorimetrijskim istraživanjem kokristalizacije  $\text{DmapH}^+ \text{--Bz}^- \text{--BzH}$  iz kiseline i soli ( $\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) u čvrstom stanju utvrđeno je da se radi o egzotermnom procesu (slika 43) s vrlo malom apsolutnom vrijednošću reakcijske entalpije (tablica 31). Identitet produkta potvrđen je difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (slika 44). Mala apsolutna vrijednost  $\Delta_r H^\circ$  očekivana je i temeljem razlike iznosa  $\Delta_r H^\circ$  za formiranje kokristala  $\text{DmapH}^+ \text{--Bz}^- \text{--BzH}$  iz Dmap i BzH i  $\Delta_r H$  za hipotetsko formiranje  $\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}$  iz Dmap i BzH, izračunanih temeljem odgovarajućih termodinamičkih ciklusa (slike 37 i 45).

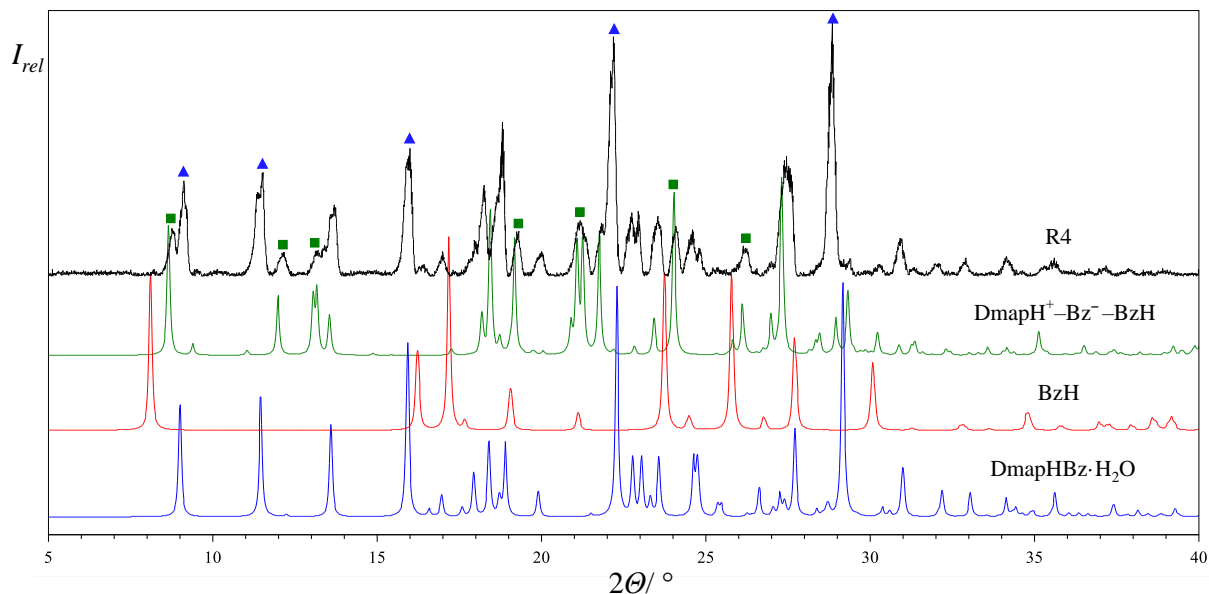
Reakcijska entalpija stvaranja hidrata soli  $\text{DmapHBz}$  iz baze i kiseline prema relevantnom termodinamičkom ciklusu (slika 45) iznosi  $-27,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Stvaranje ekvivalentne (1:1) salicilatne soli iz baze i kiseline (slika 33) je za oko  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$  entalpijski povoljnije u usporedbi s posljednjom reakcijom, a što je moguće pojasniti odnosom  $pK_a$  vrijednosti uspoređivanih kiselina ( $pK_a(\text{SalH}) < pK_a(\text{BzH})$ ). S druge strane, vrijednosti entalpija formiranja kokristala  $\text{DmapH}^+ \text{--Bz}^- \text{--BzH}$  i  $\text{DmapH}^+ \text{--Sal}^- \text{--SalH}$  iz 1:1 soli i kiseline gotovo su jednake ( $-0,6 \text{ kJ mol}^{-1}$  vs.  $1,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ; izračunano temeljem termodinamičkih ciklusa). Kako razlika u iznosima reakcijskih entalpija za formiranje kokristala iz Dmap i kiseline (SalH/BzH) iznosi otprilike  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , razvidno je da, iz perspektive entalpije, navedeni proces gotovo ne ovisi o samoj kokristalizaciji, već prvenstveno o prijenosu protona.



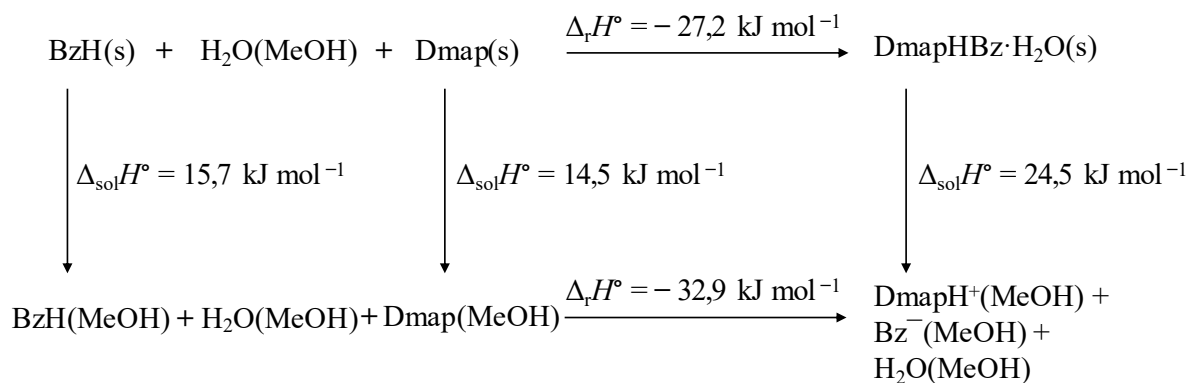
**Slika 43.** Termogram reakcije DmapHBz·H<sub>2</sub>O i benzojeve kiseline u čvrstom stanju u molarnom omjeru ( $n(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) : n(\text{BzH}) = 5,01 : 1$ ) uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C. Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 31.** Standardna reakcijska entalpija reakcije DmapHBz·H<sub>2</sub>O i benzojeve kiseline u čvrstom stanju. Eksperiment je izveden u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri 25 °C uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola.

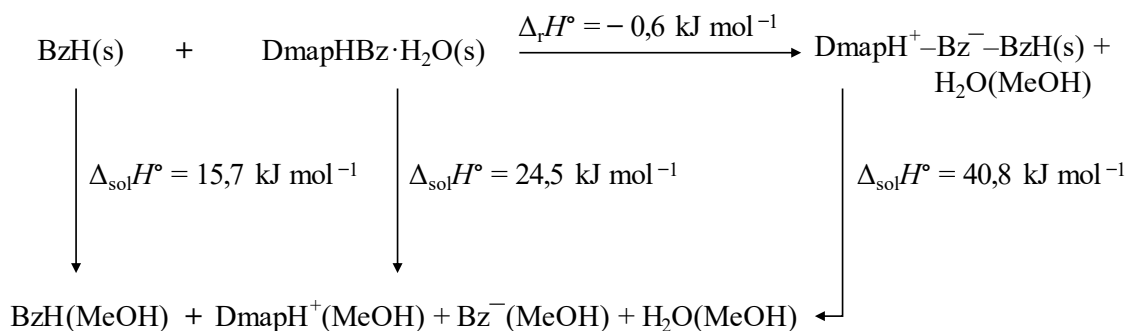
Eksperiment	$n(\text{BzH}) / \text{mmol}$	$n(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) / n(\text{BzH})$	$n(\text{MeOH}) / n(\text{BzH})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,0819	5,01	2,41	-3,8



**Slika 44.** Usporedba literaturnih difraktograma DmapHBz·H<sub>2</sub>O (plavo), benzojeve kiseline (crveno), DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH (zeleno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta reakcije DmapHBz·H<sub>2</sub>O i benzojeve kiseline ( $n(\text{DmapHBz}\cdot\text{H}_2\text{O}) : n(\text{BzH}) = 5,01 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C (produkt-R4 (crno)).



**Slika 45.** Prikaz termodinamičkog ciklusa koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije benzojeve kiseline, vode i 4-dimetilaminopiridina u čvrstom stanju (uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola) i u metanolu pri 25 °C.



**Slika 46.** Prikaz termodinamičkog ciklusa koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije benzojeve kiseline i DmapHBz·H<sub>2</sub>O u čvrstom stanju (uz dodatak 8 μL metanola) i u metanolu pri 25 °C.

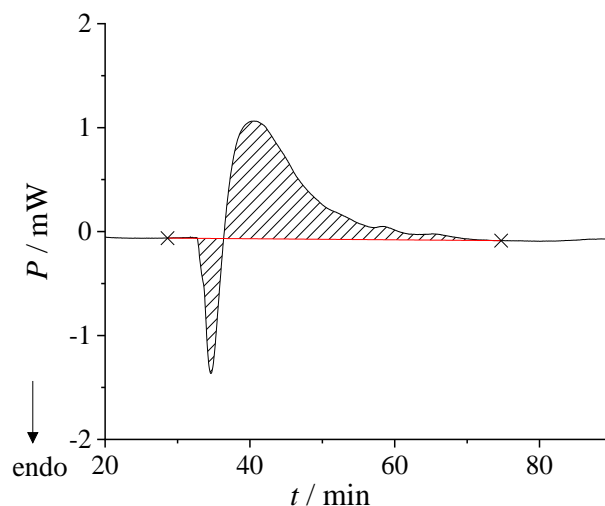
#### 4.4.5. Kokristalizacija stabilizirana heterokonjugacijom

Iz prethodnih je potpoglavlja vidljivo kako je kokristal stabiliziran homokonjugacijom (DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–SalH i DmapH<sup>+</sup>–Bz<sup>–</sup>–BzH) ekskluzivni produkt reakcija istraživane baze i kiseline u čvrstom stanju pri 25 °C kada je kiselina u značajnom suvišku (≥ 3:1). S obzirom na prisutnost i “miješanog kokristala”, DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–BzH, u literaturi, u okviru ovoga rada istražen je i potencijal nastajanja takvog, heterokonjugacijom stabiliziranog kokristala.

Termogram kalorimetrijskog eksperimenta izvedenog miješanjem DmapHBz·H<sub>2</sub>O sa salicilnom kiselinom u suvišku (*n/n* = 5,6), uz dodatak male količine metanola, karakteriziran je dvama procesima – prvi je endoterman, dok je drugi egzoterman (slika 47). XRPD analizom produkta posljednjeg eksperimenta, utvrđen je njegov identitet – radi se upravo o ciljanoj kokristalu DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–BzH (slika 48). Doseg ispitivane reakcije u čvrstom stanju približno je ili posve jednak 100 %, s obzirom na to da se na difraktogramu ne uočavaju signali DmapHBz·H<sub>2</sub>O (limitirajućeg reaktanta). Raspored vodikovih veza u strukturi DmapH<sup>+</sup>–Sal<sup>–</sup>–BzH te njegovo kristalno pakiranje prikazani su na slikama 49 i 50.

Iz termograma heterokonjugacijom stabilizirane kokristalizacije, izračunana je vrijednost reakcijske entalpije za taj proces (tablica 32). Dobivena je vrijednost vrlo bliska očekivanoj temeljem odgovarajućeg termodinamičkog ciklusa (slika 51). U usporedbi s homokonjugacijom stabiliziranom kokristalizacijom, formiranje heterokonjugiranog kokristala iz soli i kiseline je za ≈ 4 – 8 kJ mol<sup>–1</sup> egzotermnije, ovisno o tome uspoređuju li se vrijednosti izračunane iz termograma reakcije u čvrstom stanju ili vrijednosti izračunane iz odgovarajućih termodinamičkih ciklusa. Navedeno se opažanje, uključujući egzotermni dio kalorimetrijskog

signala, može, barem djelomično, pripisati prijenosu protona sa salicilne kiseline na benzoat ( $\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), što je preduvjet formiranju “miješanog kokristala” iz odabranih reaktanata. Naime, opisani prijenos protona entalpijski je povoljan proces u čvrstom stanju (slika 52).



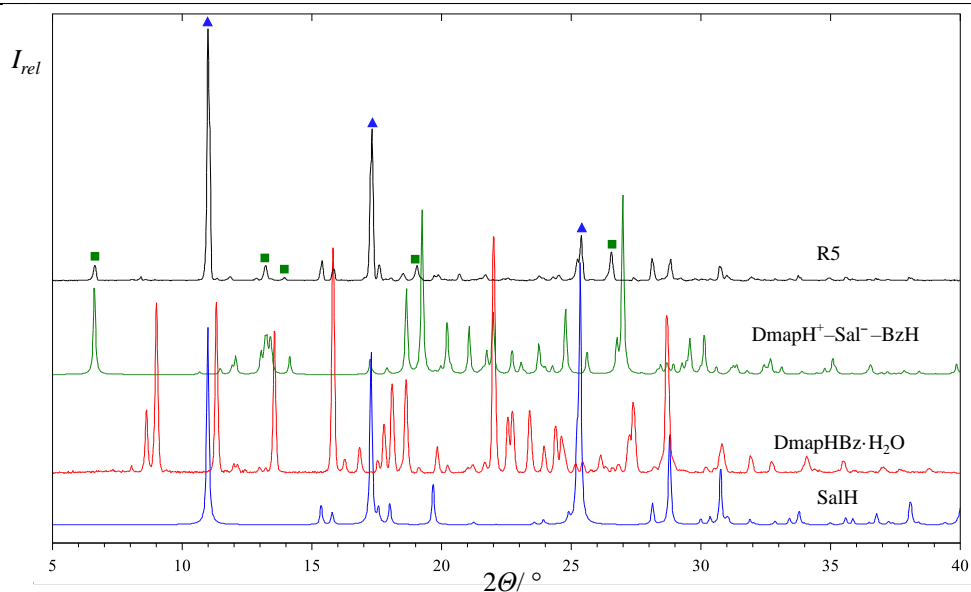
**Slika 47.** Dijagram toplinskog toka reakcije, u čvrstom stanju, salicilne kiseline i  $\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}$  u molarnom omjeru ( $n(\text{SalH}) : n(\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}^*) = 5,63 : 1$ ) uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

\*korišteni uzorak ima prisutne nečistoće

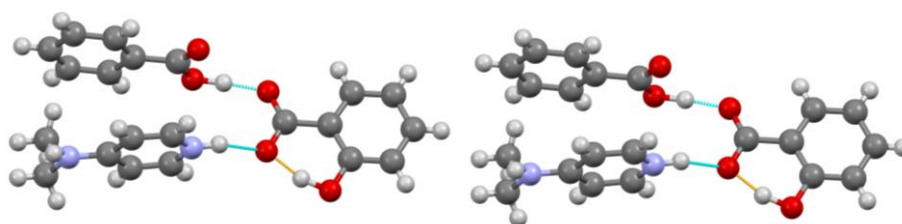
**Tablica 32.** Uvjeti i izračunana reakcijska entalpija reakcije salicilne kiseline i  $\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}$  u čvrstom stanju. Eksperimenti su izvedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  uz dodatak  $8 \mu\text{L}$  metanola.

Eksperiment	$n(\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}^*)$ / mmol	$n(\text{SalH}) /$ $n(\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O})$	$n(\text{MeOH}) /$ $n(\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O})$	$\Delta_r H^\circ /$ $\text{kJ mol}^{-1}$
1	0,0754	5,63	2,62	-8,3

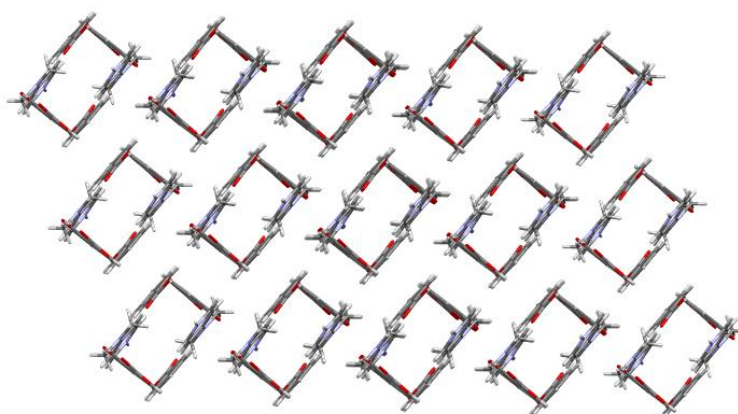
\*korišteni uzorak ima prisutne nečistoće



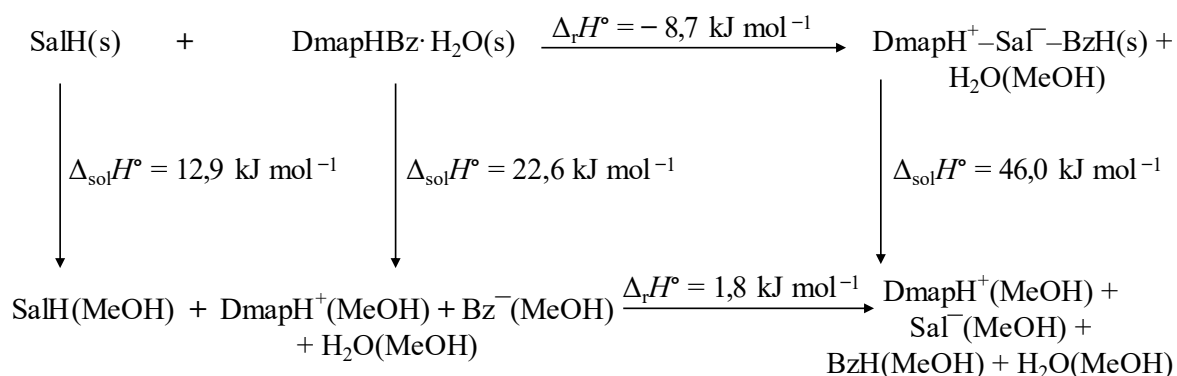
**Slika 48.** Usporedba literaturnih difraktograma salicilne kiseline (plavo), DmapHBz·H<sub>2</sub>O (crveno), DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-BzH (zeleno) produkta reakcije salicilne kiseline i DmapHBz ( $n(\text{SalH}) : n(\text{DmapHBz} \cdot \text{H}_2\text{O}) = 5,63 : 1$ ) u čvrstom stanju uz dodatak 8  $\mu\text{L}$  metanola pri 25 °C (produkt-R5(crno)).



**Slika 49.** Prikaz povezivanja molekula u kokristalu soli DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-BzH (svijetlo plavom bojom označena je intermolekulska, a narančastom intramolekulska vodikova veza).

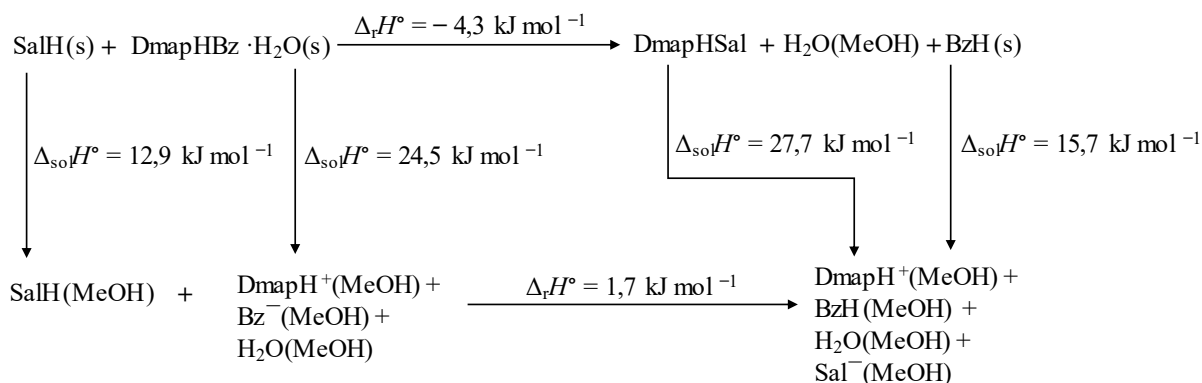


**Slika 50.** Kristalno pakiranje DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-BzH.



**Slika 51.** Termodinamički ciklus koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije salicilne kiseline i DmapHBz·H<sub>2</sub>O\* (uz dodatak 8 μL MeOH) u čvrstom stanju i u metanolu pri 25 °C.

\*Za izračun termodinamičkog ciklusa korištene su vrijednosti entalpija otapanja DmapHBz·H<sub>2</sub>O s prisutnim nečistoćama. Za reakciju u čvrstom stanju također je korišten isti uzorak kao i za otapanje



**Slika 52.** Termodinamički ciklus koji objašnjava prijenos protona sa salicilne kiseline na benzoatni anion u čvrstom stanju (uz dodatak 8 μL MeOH) i u metanolu pri 25 °C.

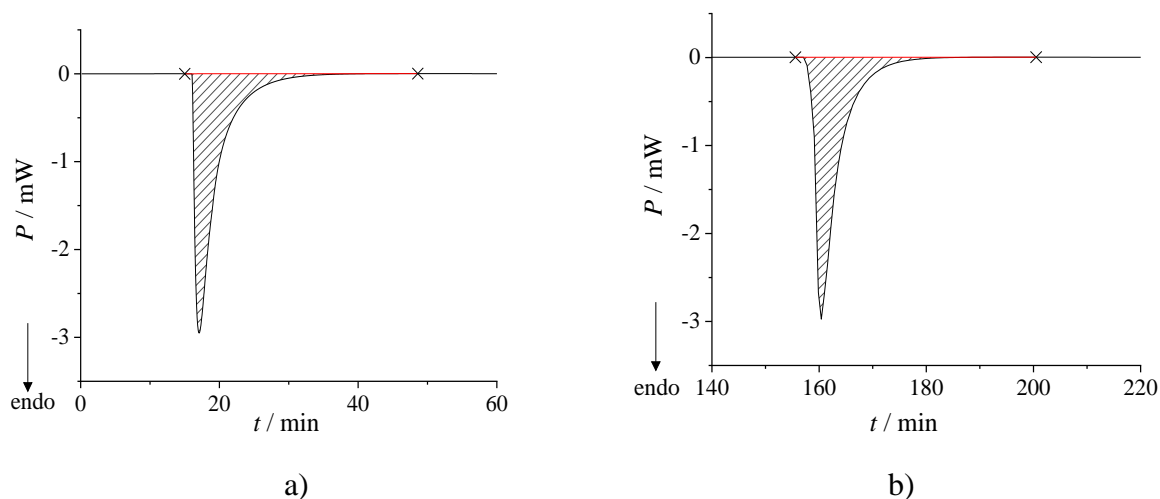


#### 4.5. Procesi otapanja benzofenona, difenilamina, njihovog eutektika te kokristala

Drugi dio diplomskog rada odnosi se na direktno određivanje vrijednosti reakcijske entalpije kokristalizacije benzofenona (Bzp) s difenilaminom (Dpa) u čvrstom stanju. Provjera vjerodostojnosti rezultata, kao i u prvom dijelu rada, uključuje usporedbu s iznosom iste reakcijske entalpije izračunanom pomoću odgovarajućeg termodinamičkog ciklusa (poglavlje 2.7.1, slika 10). Kao otapalo za konstrukciju termodinamičkog ciklusa, koji povezuje reakciju u čvrstom stanju s reakcijom ili reaktantima u otopini, odabran je acetonitril. Naime, u odabranom otapalu utvrđena je dobra topljivost reaktanata i produkta ciljane reakcije u čvrstom stanju, kao i izostanak bilo kakve kemijske reakcije između reaktanata (poglavlje 4.6).

Za konstrukciju opisanog termodinamičkog ciklusa najprije su kalorimetrijski određene reakcijske entalpije otapanja polaznih spojeva te produkta dobivenog njihovom kokristalizacijom. Pritom valja naglasiti kako je formiranju kokristala Bzp–Dpa prethodio nastanak, unatoč metastabilnosti, dosta stabilne tekućine Bzp–Dpa (1:1). Navedena tekućina prelazi u formu kokristala tek hlađenjem ili dodatkom klice kokristala Bzp–Dpa. Istražen je i toplinski efekt otapanja metastabilne tekućine sastavljene od Bzp i Dpa u ekvimolarnom omjeru.

Otapanja svih sudionika termodinamičkog ciklusa, vezanog uz kokristalizaciju Bzp s Dpa, pokazala su endotermni efekt (slike 52 i 54). Razlika u vrijednostima entalpija otapanja benzofenona (tablica 33:  $\Delta_r H^\circ = 21,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) i difenilamina (tablica 34:  $\Delta_r H^\circ = 17,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) može se, jednim dijelom, pripisati razlici u polarnosti te dvije molekule ( $\mu(\text{Bzp}) - \mu(\text{Dpa}) = 2 \text{ D}$ ). Zbroj iznosa reakcijskih entalpija otapanja benzofenona i difenilamina gotovo je jednak iznosu reakcijske entalpije otapanja njihova kokristala, što je posljedica formiranja “samo” nekovalentne interakcije između molekula reaktanata uslijed kokristalizacije (slika 53). S druge strane, reakcijska entalpija otapanja kokristala Bzp–Dpa (tablica 35:  $\Delta_r H^\circ = 39,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) značajno je veća od entalpije otapanja metastabilne tekućine Bzp–Dpa (tablica 36:  $\Delta_r H^\circ = 7,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), što je očekivano, s obzirom na razliku u strukturnom uređenju, očitovanu i u razlici njihovih agregacijskih stanja pri 25 °C.



**Slika 53.** Termogrami procesa otapanja a) benzofenona ( $m = 5,632$  mg) u acetonitrilu ( $V = 17$  mL) i b) otapanja difenilamina ( $m = 7,896$  mg) u acetonitrilu ( $V = 17$  mL) pri  $25$  °C. Reakcije otapanja provedene su TAM IV kalorimetrom.

**Tablica 33.** Standardne reakcijske entalpije otapanja benzofenona u acetonitrilu pri  $25$  °C određene TAM IV kalorimetrom.

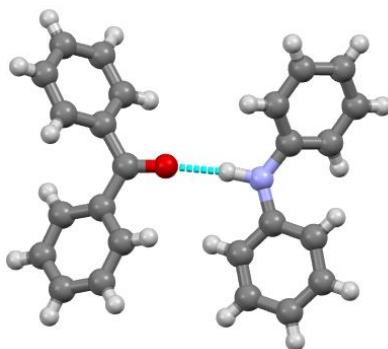
Eksperiment	$m(\text{Bzp}) / \text{mg}$	$V(\text{MeCN}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^{\circ} / \text{kJ mol}^{-1}$
1	5,632	17	21,1
2	6,491	17	22,0
3	9,637	17	21,8
Srednja vrijednost	-	-	$21,6 \pm 0,3^{\text{a}}$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

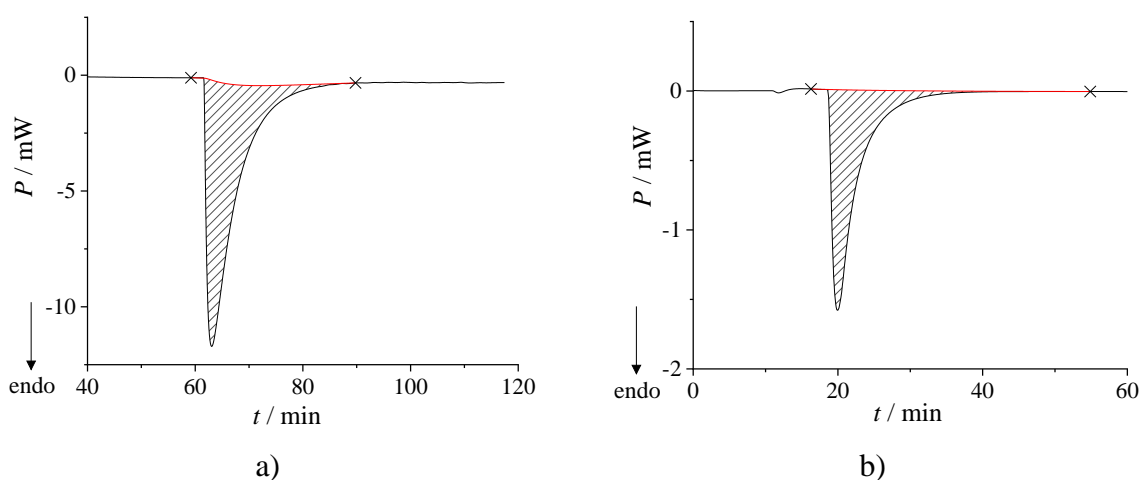
**Tablica 34.** Standardne reakcijske entalpije otapanja difenilamina u acetonitrilu pri  $25$  °C. Eksperimenti (1) i (2) provedeni su u TAM IV kalorimetru, a eksperiment (3) u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Eksperiment	$m(\text{Dpa}) / \text{mg}$	$V(\text{MeCN}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^{\circ} / \text{kJ mol}^{-1}$
1	8,312	17	17,3
2	7,896	17	18,8
3	40,21	1.5	17,4
Srednja vrijednost	-	-	$17,8 \pm 0,5^{\text{a}}$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 54.** Prikaz povezivanja molekula u kokristalu benzofenona i difenilamina intermolekulskom vodikovom vezom (svijetlo plavo).



**Slika 55.** Termogrami procesa otapanja a) kokristala benzofenona i difenilamina ( $m = 36,09$  mg) u acetonitrilu ( $V = 1,5$  mL) pri  $25$  °C proveden u Setaram-Calvetovom kalorimetru i b) metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) ( $m = 21,973$  mg) u acetonitrilu ( $V = 17$  mL) pri  $25$  °C proveden u TAM IV kalorimetru.

**Tablica 35.** Standardne reakcijske entalpije otapanja kokristala benzofenona i difenilamina u acetonitrilu pri  $25$  °C. Eksperimenti su provedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Eksperiment	$m(\text{Bzp-Dpa}) / \text{mg}$	$V(\text{MeCN}) / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^{\circ} / \text{kJ mol}^{-1}$
1	40,16	1,5	40,1
2	36,09	1,5	40,2
3	20,47	1,5	39,0
Srednja vrijednost	-	-	$39,8 \pm 0,4^{\text{a}}$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

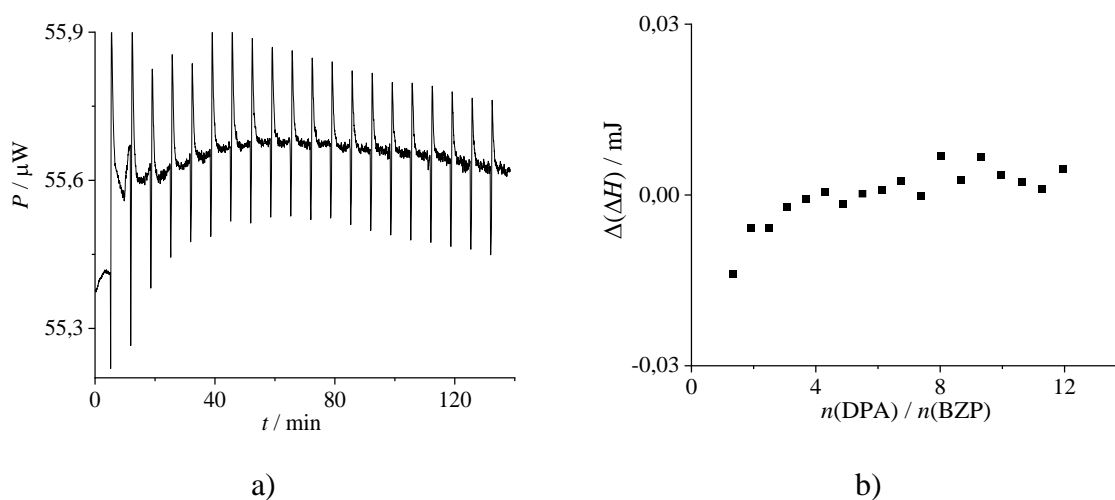
**Tablica 36.** Standardne reakcijske entalpije otapanja metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) pri 25 °C. Eksperimenti (1) i (2) izvedeni su u TAM IV kalorimetru, a eksperiment (3) u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Eksperiment	$m(\text{Bzp-Dpa})^a / \text{mg}$	$V(\text{MeCN})^b / \text{mL}$	$\Delta_{\text{sol}}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	21,973	17	6,36
2	19,465	17	7,67
3	46,75	1,5	9,15
Srednja vrijednost	-	-	$7,7 \pm 0,8^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

#### 4.6. Interakcija benzofenona i difenilamina u acetonitrilu

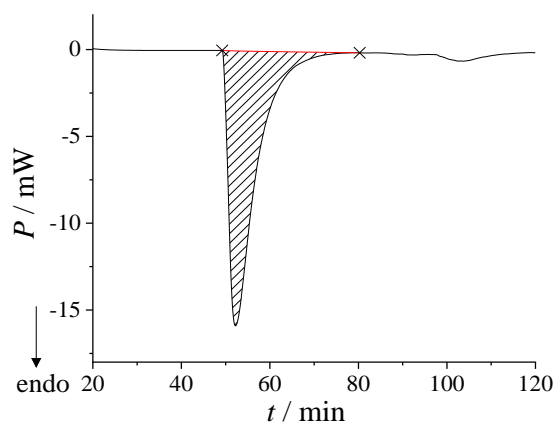
Izotermnom titracijskom kalorimetrijom potvrđeno je kako ne dolazi ni do kakve kemijske reakcije između benzofenona i difenilamina u acetonitrilu. Naime, iz rezultata odgovarajuće kalorimetrijske titracije, prikazanih na slici 56, jasno je kako dodavanje difenilamina u acetonitrilnu otopinu benzofenona (do molarnog omjera 12:1) uzrokuje zanemarivo male ili nikakve toplinske efekte.



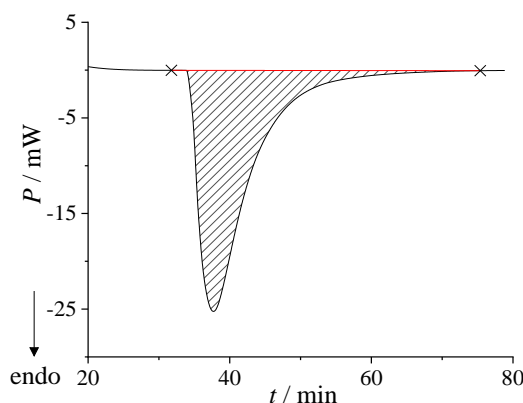
**Slika 56.** a) Mikrokalorimetrijska titracija benzofenona ( $c = 5.40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V = 1.43 \text{ ml}$ ) s difenilaminom ( $c = 2.895 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata  $n(\text{Dpa}) / n(\text{Bzp})$ . Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja.

#### 4.7. Reakcije benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju

Kalorimetrijsko praćenje reakcije benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju bez upotrebe otapala te uz suvišak difenilamina ( $n(\text{Dpa}) : n(\text{Bzp}) = 4,9 : 1$ ) rezultiralo je endotermnim (slika 57) nastankom smjese taline i krutine. Nasuprot tome, miješanjem istih reaktanata u molarnom omjeru 1:1 dolazi do nastajanja prozirne metastabilne tekućine žute boje. Iako to nije bio prvotno ciljani ishod eksperimenta, on je omogućio izračun entalpije formiranja metastabilne tekućine (tablica 37,  $\Delta_r H^\circ = 30,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) iz endoternog signala (slika 58).



**Slika 57.** Termogram formiranja smjese metastabilne tekućine (benzofenona i difenilamina) i krutine (difenilamina) pri 25 °C. Početni molarni omjer reaktanata bio je ( $n(\text{Dpa}) : n(\text{Bzp}) = 4,89 : 1$ ) Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.



**Slika 58.** Termogram procesa formiranja metastabilne tekućine kokristala benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ). Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 37.** Standardne reakcijske entalpije formiranja metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa}) = 1 / 1$ ) pri 25 °C. Eksperimenti su provedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

Eksperiment	$n(\text{Bzp}) / \text{mmol}$	$n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,274	1	30,8
2	0,412	1	30,5
3	0,494	1	31,0
Srednja vrijednost	-	-	$30,8 \pm 0,1^a$

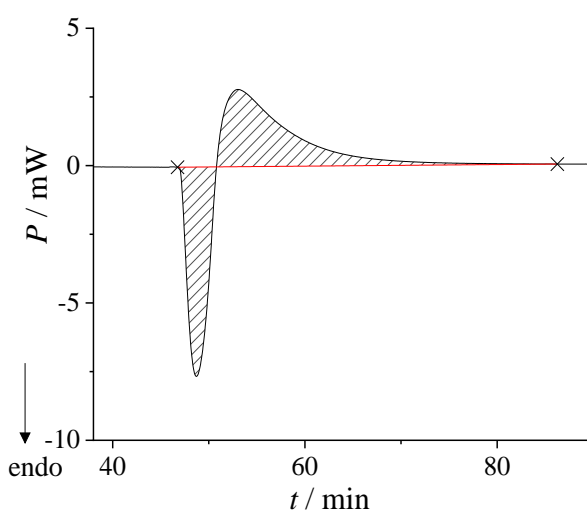
<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine

Drugi pokušaj direktne kalorimetrijske pripreve kokristala Bzp–Dpa izveden je stavljanjem male količine (0,5 mg) prethodno pripremljenog kokristala (poglavlje 3.2) u Dpa smještenu u kalorimetrijsku ćeliju, dok je ekvimolarna količina Bzp odvagana na PTFE membrani. Eksperiment s takvim postavom rezultirao je pojavom endoternog signala praćenog egzoternim signalom (slika 59). Integriranjem cjelokupnog signala dobivena je reakcijska entalpija kokristalizacije benzofenona i difenilamina ( $\Delta_r H^\circ = -1,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , tablica 38). Rentgenska difrakcijska analiza dobivenog praškastog materijala potvrdila je prisutnost očekivanog produkta – kokristala Bzp–Dpa (slika 60). Iako difraktogram na slici 60 pokazuje i prisutnost neizreagiranih reaktanata, kalorimetrijski direktno određena reakcijska entalpija kokristalizacije Bzp s Dpa bliska je vrijednosti izračunanoj iz relevantnog termodinamičkog ciklusa (slika 63).

Sva prethodna opažanja upućuju na to da se kokristalizacija Bzp s Dpa odvija u dva koraka, stoga su oni i zasebno kalorimetrijski okarakterizirani. Određivanje reakcijske entalpije za prvi korak, formiranje metastabilne tekućine Bzp–Dpa ( $n/n = 1$ ), opisano je slikom 58 i tablicom 37. Toplinski efekt drugog koraka, kokristalizacije Bzp–Dpa iz metastabilne tekućine Bzp–Dpa ( $n/n = 1$ ), izmjeren je sljedećim kalorimetrijskim postavom: na dno reakcijske ćelije odvagana je prethodno pripremljena metastabilna tekućina Bzp–Dpa, dok je na PTFE membranu stavljena mala količina (0,5 mg) prethodno pripremljenog kokristala (poglavlje 3.2). Nakon perioda uspostave termičke ravnoteže, miješalicom je probijena membrane čime je omogućen kontakt klince s metastabilnom tekućinom, a time i željena kokristalizacija.

Vrijednost reakcijske entalpije dobivena integriranjem nastalog egzoternog pika (slika 61) iznosi  $-34,3 \text{ kJ mol}^{-1}$  (tablica 39).

Ukupna reakcijska entalpija reakcije kokristalizacije Bzp s Dpa, iz polaznih spojeva u čvrstom stanju, dobivena kao zbroj reakcijske entalpije formiranja metastabilne tekućine Bzp i Dpa s reakcijskom entalpijom kokristalizacije Bzp–Dpa iz metastabilne tekućine iznosi  $-3,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Kalorimetrijski direktno određena vrijednost iste reakcijske entalpije malo je pozitivnija te iznosi  $-1,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , što je blisko vrijednosti izračunanoj iz termodinamičkog ciklusa (slika 63:  $-0,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).



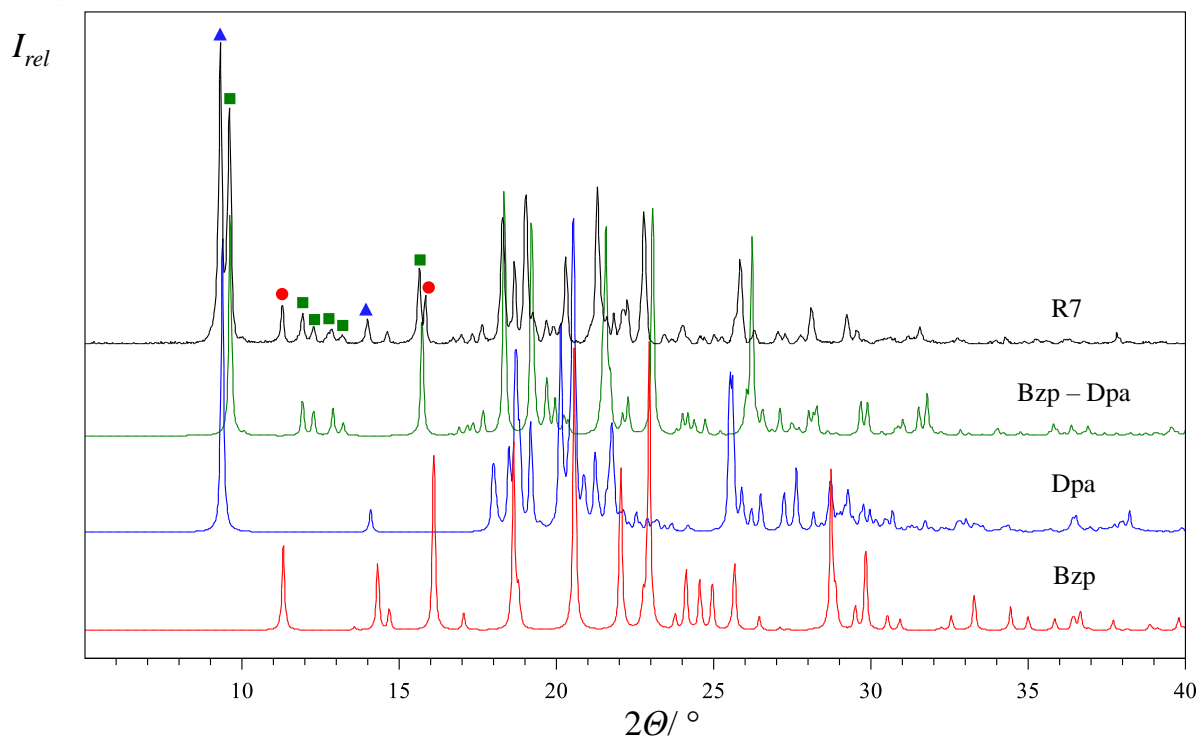
**Slika 59.** Termogram procesa klicom potpomognute kokristalizacije benzofenona i difenilamina ( $m(\text{Dpa}) = 27,91 \text{ mg}$ ) u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Pokus je proveden u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

**Tablica 38.** Standardne reakcijske entalpije klicom potpomognute kokristalizacije benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Eksperimenti su provedeni u Setaram-Calvetovom kalorimetru.

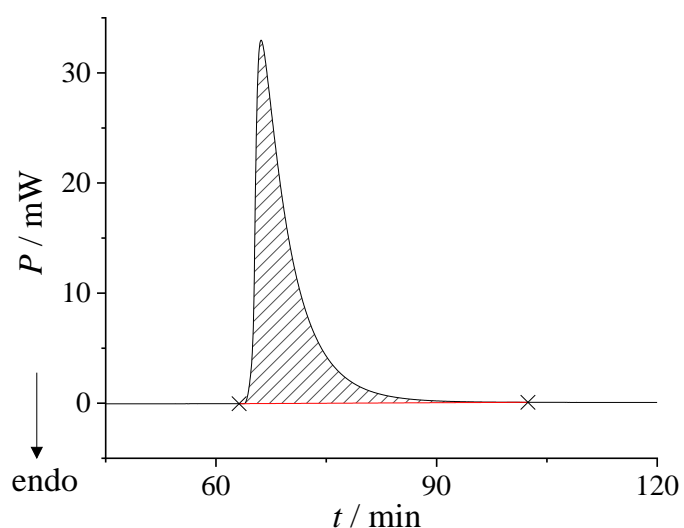
Eksperiment	$n(\text{Bzp}) / \text{mmol}$	$n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,165	1	-1,1
2	0,165	1	-1,7
Srednja vrijednost	-	-	$-1,4 \pm 0,3^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine





**Slika 60.** Usporedba literaturnih difraktograma benzofenona (crveno), difenilamina (plavo), kokristala benzofenona i difenilamina (zeleno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta klicom potpomognute kokristalizacije benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) (produkt R7 (crno)).

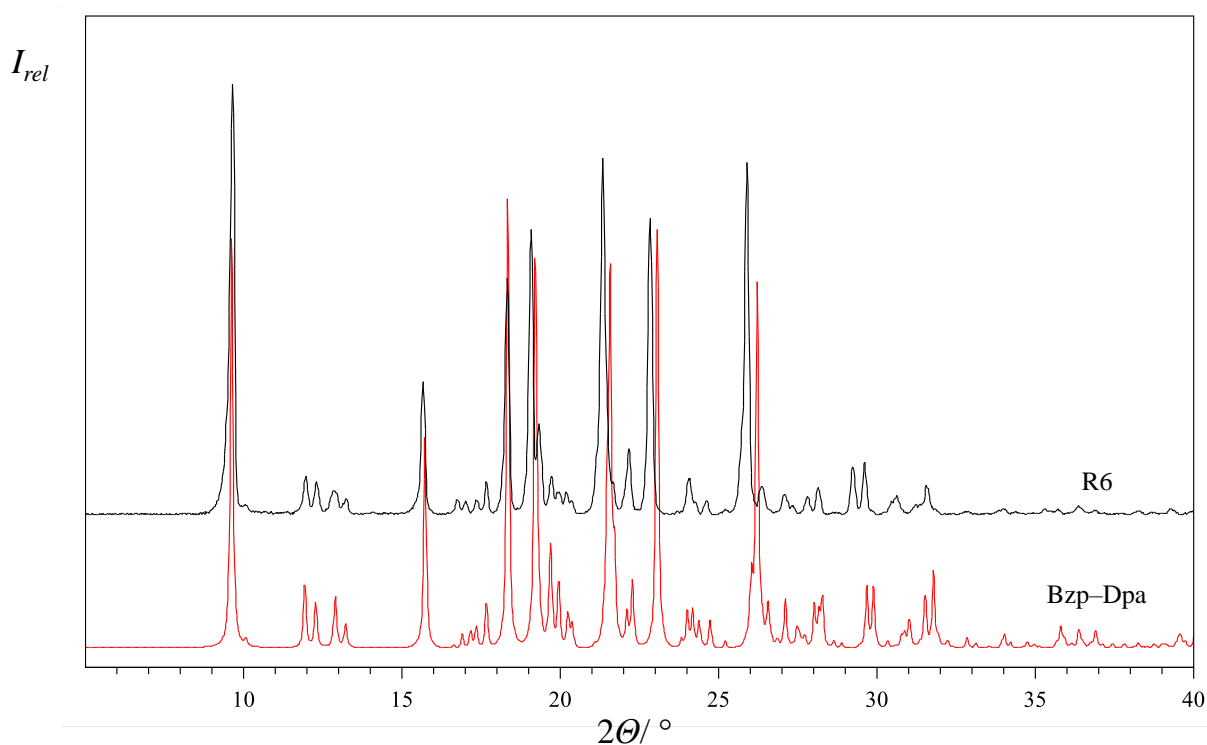


**Slika 61.** Termogram procesa kokristalizacije metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina, u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ). Reakcija je provedena u Setaram-Calvetovom kalorimetru pri 25 °C.

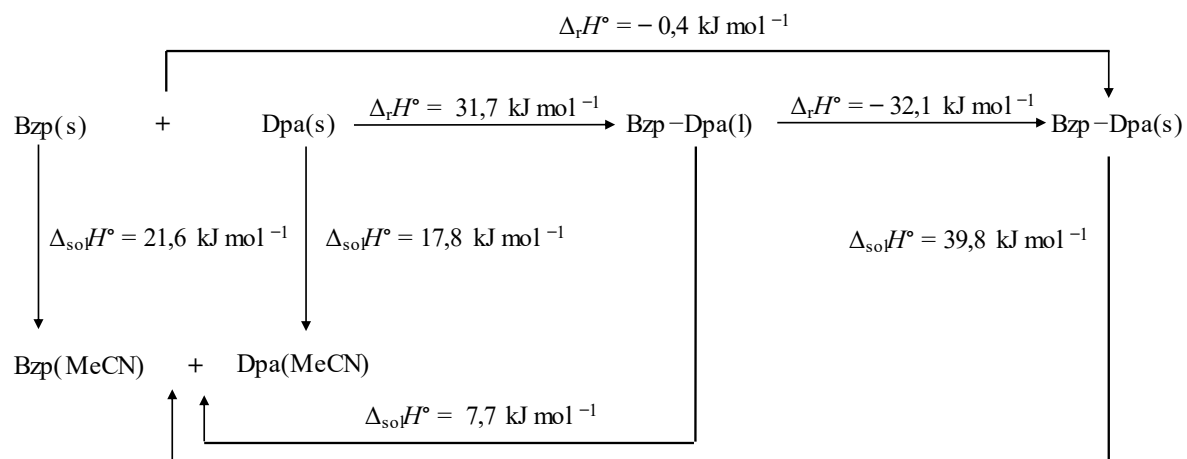
**Tablica 39.** Standardne reakcijske entalpije kokristalizacije metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) pri 25 °C. Eksperimenti su provedeni u Calvetovom kalorimetru.

Eksperiment	$n(\text{Bzp}) / \text{mmol}$	$n(\text{Bzp}) / n(\text{Dpa})$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,274	1	-33,8
2	0,412	1	-34,4
3	0,494	1	-34,5
Srednja vrijednost	-	-	$-34,2 \pm 0,2^a$

<sup>a</sup> nepouzdanost je iskazana kao standardna pogreška aritmetičke sredine



**Slika 62.** Usporedba literaturnog difraktograma Bzp-Dpa (**crveno**) s eksperimentalnim difraktogramom kristalnog produkta kokristalizacije (klikom potpomognute) metastabilne tekućine benzofenona i difenilamina u molarnom omjeru ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ) (produkt R6 (**crno**)).



**Slika 63.** Termodinamički ciklus koji objašnjava razliku u standardnim reakcijskim entalpijama reakcije benzofenona i difenilamina u čvrstom stanju i u acetonitrilu pri 25 °C.

## § 5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je istražiti mogućnost korištenja Calvetovog kalorimetra za izravno izotermno određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju. Pritom su termodinamički okarakterizirane reakcije salicilne odnosno benzojeve kiseline i 4-*N,N*-dimetilaminopiridina te kokristalizacija benzofenona i difenilamina. Na temelju literaturnih podataka dostupnih o navedenim procesima moglo se zaključiti da njihova inicijacija ne zahtijeva značajnu mehaničku energiju te da se odvijaju relativno brzo čak i uz vrlo blago miješanje. Te su ih značajke činile izvrsnim kandidatima za modelne reakcije u okviru razvoja metodologije za izotermno kalorimetrijsko određivanje odgovarajućih promjena entalpije.

Izotermno kalorimetrijsko određivanje entalpija reakcija među krutim reaktantima provedeno je pomoću kalorimetrijske ćelije koja je dizajnirana za određivanje entalpija otapanja krutina i stoga opremljena miješalicom za tekućine. Ta je ćelija omogućila temperaturno uravnoteženje reaktanata u kalorimetru fizički odvojenih teflonskom membranom. Nakon postizanja temperaturne ravnoteže, odnosno stabilne bazne linije reaktanti su pomiješani probijanjem membrane. Kontinuiranim miješanjem dobivene smjese omogućena je reakcija između krutina, pri čemu je samo miješanje uzrokovalo stalan i vrlo nizak tok topline koji je efikasno obračunan usporedbom s referentnom ćelijom u kojoj se tijekom eksperimenta provodilo analogno miješanje samo jednog od reaktanata. Na taj su način precizno i pouzdano izmjereni toplinski efekti koji su uzrokovani isključivo reakcijom između krutih reaktanata.

U slučaju karboksilnih kiselina s 4-*N,N*-dimetilaminopiridinom kao bazom u ćeliju je dodan suvišak kiselina te je utvrđeno da pri korištenim eksperimentalnim uvjetima kvantitativno nastaju kokristali dobivenih soli i karboksilne kiseline. Sastav smjese nakon reakcija određen je pomoću difrakcije rentgenskih zraka na praškastom uzorku. Uslijed miješanja reaktanata primijećeni su značajni egzotermni signali te je njihovim integriranjem izračunana ukupna toplina oslobođena tijekom navedenih reakcija što je omogućilo određivanje odgovarajućih reakcijskih entalpija. Izmjerene su i entalpije reakcije nastajanja istih kokristala korištenjem prethodno pripremljene soli i protonirane kiseline kao polaznih materijala. Također, određena je entalpija nastajanja miješanog kokristala koji uz piridinijev kation i salicilatni anion sadrži benzojevu kiselinu. Utvrđeno je da su sve istražene reakcije egzotermne, pri čemu je entalpija nastajanja kokristala iz kiseline i baze značajno negativnija u odnosu na reakciju u kojoj je prethodno nastala sol upotrijebljena kao polazni reaktant. Taj je rezultat posljedica

činjenice da u slučaju reakcije kiseline i baze dolazi do termodinamički vrlo povoljnog prijenosa protona. Utvrđeno je da je entalpija prijenosa protona u značajnoj korelaciji s  $pK_a$  vrijednostima korištenih kiselina. S druge strane, reakcijske entalpije nastajanja kokristala iz soli vrlo su slične za sve istražene sustave.

U slučaju smjese benzofenona i difenilamina utvrđeno je da njihovim miješanjem u ekvimolarnom omjeru dolazi do nastajanja metastabilne tekućine. Proces taljenja potaknut miješanjem navedenih spojeva uz izotermne uvjete, pri 25 °C, proveden je u kalorimetrijskoj ćeliji što je omogućilo određivanje odgovarajuće reakcijske entalpije. Dobivena tekućina prevedena je u kokristal hlađenjem te je iskorištena kao klica za dobivanje kokristala tijekom kalorimetrijskog pokusa. Postupak nastajanja kokristala proveden je u jednom koraku dodatkom klice u ćeliju zajedno s jednim od reaktanata. U drugom slučaju proces je proveden u dva koraka pri čemu prvi uključuje stvaranje taline miješanjem reaktanata dok se u drugom koraku talini dodaje klica što rezultira kvantitativnim nastajanjem molekuskog kokristala. Oba načina omogućila su određivanje entalpije kokristalizacije te su rezultati bili u dobrom slaganju.

Kako bi se provjerila pouzdanost razvijene metode, u okviru ovog rada entalpije procesa u čvrstom stanju izračunane su i na temelju termodinamičkih ciklusa. U tu svrhu određene su entalpije otapanja svih reaktanata i produkata te su istraživane reakcije okarakterizirane i u otopini. Reakcijske entalpije procesa u čvrstom stanju određene na oba načina bile su u dobrom slaganju što ide u prilog pouzdanosti i robusnosti predložene metodologije.

Izotermna reakcijska kalorimetrija uz korištenje ćelije i miješalice za istraživanje procesa otapanja pokazala se primjenjivom za karakterizaciju termodinamike procesa među krutim reaktantima. Ipak, metoda je trenutno ograničena na procese koji ne zahtijevaju značajnu mehaničku energiju za njihovu inicijaciju te koji napreduju relativno brzo uz blago miješanje reaktanata. U budućim istraživanjima provest će se optimizacija sustava za miješanje kojim bi se mogle provesti mehanokemijske reakcije uz efikasno obračunavanje topline koja se uvodi mljevenjem. Na taj način osigurat će se pouzdano mjerenje reakcijskih entalpija šireg raspona mehanokemijskih reakcija.

## § 6. LITERATURNI IZVORI

1. S.L. James, T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7494–7496.
2. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649–7659.
3. T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem.* **132** (2020) 1030–1041.
4. T. Stolar, K. Užarević, *CrystEngComm* **22** (2020) 4511–4525.
5. E. Boldyreva, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7719–7738.
6. G. W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7668–7700.
7. A. Krusenbaum, S. Grätz, G. T. Tigineh, L. Borchardt, J. G. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **51** (2022) 2873–2905.
8. D. Braga, L. Maini, F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7638–7648.
9. A. V. Trask, D. A. Haynes, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Chem. Commun.* (2006) 51–53.
10. K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **100** (2000) 1025–1074.
11. J. G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 4007–4019.
12. K. J. Ardila-Fierro, J. G. Hernández, *Chem. Sus. Chem.* **14** (2021) 2145–2162.
13. D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz, K. Užarević, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 6193–6197.
14. S. Lukin, L. S. Germann, T. Friščić, I. Halasz, *Acc. Chem. Res.* **55** (2022) 1262–1277.
15. S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. Di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.*, **141** (2019) 1212–1216.
16. A. M. Belenguer, T. Friščić, G. M. Day, J. K.M. Sanders, *Chem. Sci.* **2** (2011) 696–700.
17. A. M. Belenguer, G. I. Lampronti, J. K. M. Sanders, *Isr. J. Chem.* **61** (2021) 764–773.
18. Z. Akimbekov, A. D. Katsenis, G. P. Nagabhushana, G. Ayoub, M. Arhangelskis, A. J. Morris, T. Friščić, A. Navrotsky, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 7952–7957.
19. N. Novendra, J. M. Marrett, A. D. Katsenis, H. M. Titi, M. Arhangelskis, T. Friščić, A. Navrotsky, *J. Am. Chem. Soc.* **142** (2020) 21720–21729.
20. D. Wu, A. Navrotsky, *J. Solid State Chem.* **223** (2015) 53–58.
21. H. Sun, D. Wu, *Powder Diffr.* **34** (2019) 297–301.
22. C. Deidda, F. Delogu, G. Cocco, *J. Mater. Sci.* **39** (2004) 5315–5318.
23. G. Manai, F. Delogu, L. Schiffini, G. Cocco, *J. Mater. Sci.* **39** (2004) 5319 – 5324.
24. L. Takacs, J. S. McHenry, *J. Mater. Sci.* **41** (2006) 5246–5249.
25. K. S. McKissic, J. T. Caruso, R. G. Blair, J. Mack, *Green Chem.* **16** (2014) 1628–1632.
26. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić, I. Halasz, *Chem. Sci.* **9** (2018) 2525–2532.
27. S. Gaisford, G. Buckton, *Thermochim. Acta* **380** (2001) 185–198.
28. R. M. Morcos, A. Navrotsky, P.A. Rock, *J. Therm. Anal. Calorim.* **96** (2009) 353–361.

29. R. J. Willson, A. E. Beezer, J. C. Mitchell, *Int. J. Pharm.* **132** (1996) 45–51.
30. K. Urakami, A. E. Beezer, *Int. J. Pharm.* **257** (2003) 265–271.
31. N. Alem, A.E. Beezer, S. Gaisford, *Int. J. Pharm.* **399** (2010) 12–18.
32. L. E. Briggner, G. Buckton, K. Bystrom, P. Darcy, *Int. J. Pharm.* **105** (1994) 125–135.
33. L. A. E. Sousa, N. Alem, A.E. Beezer, M. A. A. O'Neill, S. Gaisford, *J. Phys. Chem. B* **114** (2010) 13173–13178.
34. B. Lou, S. R. Perumalla, C. C. Sun, *Cryst. Growth Des.* **15** (2015) 24–28.
35. A. J. Cruz-Cabeza, M. Lusi, H. P. Wheatcroft, A. D. Bond, *Faraday Discuss.* **235** (2022) 446–466.
36. K. Chadwick, R. Davey, W. Cross, *CrystEngComm* **9** (2007) 732–734.
37. K. Chadwick, R. J. Davey, G. Dent, R. G. Pritchard, C. A. Hunter, D. Musumeci, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1990–1999.
38. S. Ono, T. Kikegawa, Y. Ohishi, *Solid State Commun.* **133** (2005) 55–59.
39. A. R. West, *Solid state chemistry and its applications (Second edition student)*, John Wiley & Sons, United Kingdom, 2014, str. 187–191.
40. R. Krishna, *Curr. Opin. Chem. Eng.* **12** (2016) 106–119.
41. P. Duchstein, P. Ectors, D. Zahn, *Adv. Inorg. Chem.* **73** (2019) 507–529.
42. H. Song, J. J. Hoyt, *Comput. Mater. Sci.* **117** (2016) 151–163.
43. L. M. Belca, A. Ručigaj, D. Teslić, M. Krajnc, *Ultrason. Sonochem.* **58** (2019)
44. H. Z. Akbas, Z. Aydin, O. Yilmaz, S. Turgut, *Ultrason. Sonochem.* **34** (2017) 873–880.
45. R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1559–1584.
46. T. G. McKenzie, F. Karimi, M. Ashokkumar, G. G. Qiao, *Eur. J. Chem.* **25** (2019) 5372–5388.
47. <https://www.retsch.com/products/milling/ball-mills/> (datum pristupa 02. prosinca 2022.)
48. O. Bento, F. Luttringer, T. Mohy El Dine, N. Pétry, X. Bantreil, F. Lamaty, *Eur. J. Org. Chem.* **2022** (2022)
49. A. W. Tricker, G. Samaras, K. L. Hebisch, M. J. Realff, C. Sievers *J. Chem. Eng.* **382** (2020)
50. T. Frišćić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Nat. Chem.* **5** (2013) 66–73.
51. G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 9952–9967.
52. S. J. Grabowski, *Crystals* **6** (2016) 59.
53. T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 48–76.
54. P. Macfionnghaile, C. M. Crowley, P. McArdle, A. Erxleben, *Cryst. Growth Des.* **20** (2020) 736–745.
55. A. N. Manin, D. E. Boycov, O. R. Simonova, T. V. Volkova, A. V. Churakov G. L. Perlovich, *Pharmaceutics* **14** (2022) 1881.

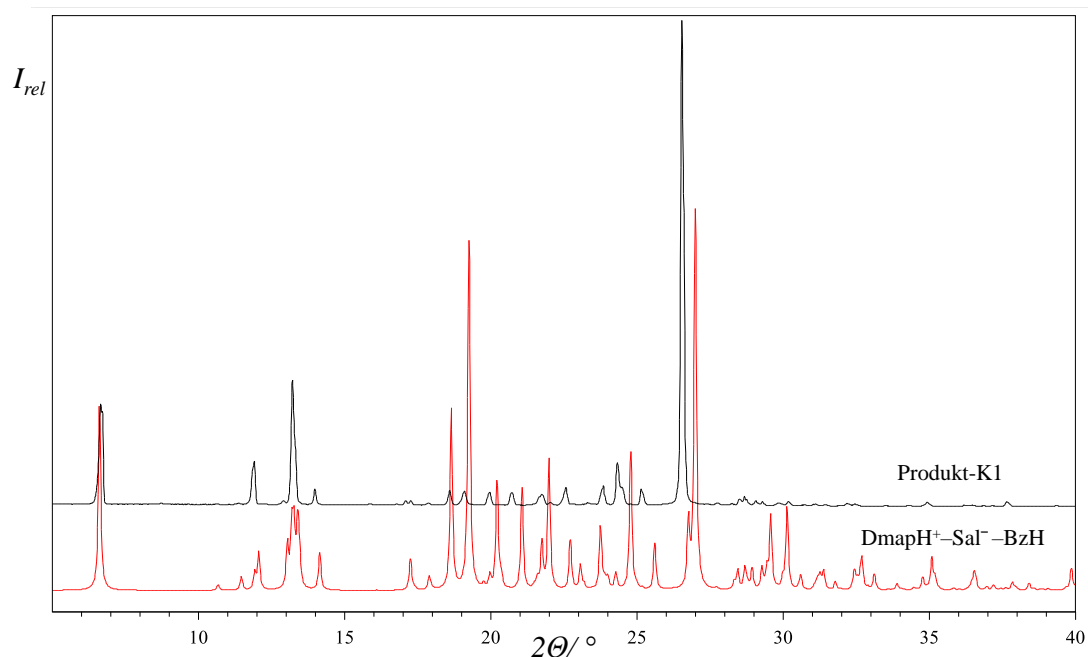
56. S. W. Zhang, A. P. J. Brunskill, E. Schwartz, S. Sun, *Cryst. Growth Des.* **17** (2017) 2836–2843.
57. C. R. Taylor, G. M. Day, *Cryst. Growth Des.* **18** (2018) 892–904.
58. M. Svärd, D. Ahuja, Å. C. Rasmuson, *Cryst. Growth Des.* **20** (2020) 4243–4251.
59. G. Kaupp, *CrystEngComm* **11** (2009) 388–403.
60. S. Alapati, J. K. Johnson, D. S. Sholl, *J. Phys. Chem.* **111** (2007) 1584–1591.
61. S. Cherukuvada, T. N. Guru Row, *Cryst. Growth Des.* **14** (2014) 4187–4198.
62. G. L. Perlovich, *CrystEngComm* **17** (2015) 7019–7028.
63. J. S. Stevens, S. J. Byard, C. C. Seaton, G. Sadiq, R. J. Davey, S. L. M. Schroeder, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 1150–1160.
64. R. Destro, *Chem. Phys. Lett.* **18** (1991) 232–236.
65. U. Langer, C. Hoelger, B. Wehrle, L. Latanowicz, E. Vogel, H.-H. Limbach, *J. Phys. Org. Chem.* **13** (2000) 23–34.
66. B. Sarma, J. Chen, H. Y. Hsi, A. S. Myerson *Korean J. Chem. Eng.* **28** (2011) 315–322.
67. S. L. Childs, G. P. Stahly, A. Park, *Mol. Pharm.* **4** (2007) 323–338.
68. A. J. Cruz-Cabeza, M. Lusi, H. P. Wheatcroft, A. D. Bond *Faraday Discuss.* **235** (2022) 446–466.
69. C. L. Jones, J. M. Skelton, S. C. Parker, P. R. Raithby, A. Walsh, C. C. Wilson, L. H. Thomas, *CrystEngComm* **21** (2019) 1626–1634.
70. U. Ohms, H. Guth, *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.* **166** (1984) 213–217.
71. S. N. Black, A. Hutchinson, R. J. Davey, *CrystEngComm* **23** (2021) 1281–1293.
72. OriginPro 9.8. OriginLab Corp., Northampton, MA, <http://www.originlab.com>.



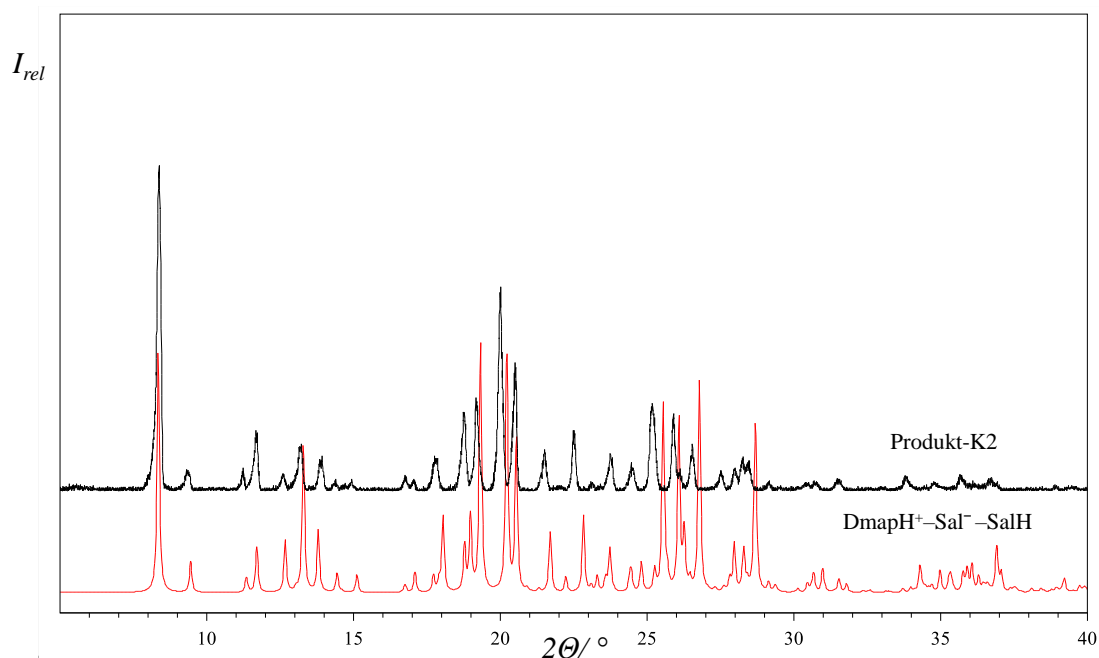
## § 7. DODATAK

**Tablica D1.** Opći i kristalografski podaci za spojeve okarakterizirane rentgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu.

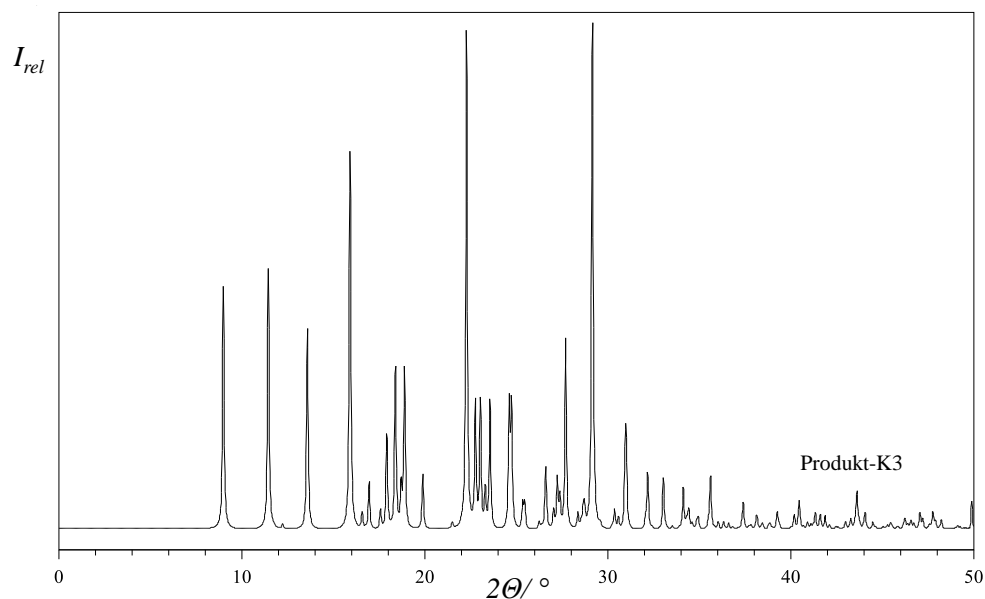
	<b>DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>-BzH</b>	<b>DmapH<sup>+</sup>-Bz<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O</b>
<b>Molekulska formula</b>	(C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> )(C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ) (C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )	(C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )H <sub>2</sub> O(C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> )
<b>Relativna molekulska masa, <i>Mr</i></b>	366.40	262.30
<b>Kristalni sustav</b>	triklinski	monoklinski
<b>Prostorna grupa</b>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<b>Parametri jedinične ćelije</b>		
<i>a</i> / Å	9.7830(3)	11.4674(3)
<i>b</i> / Å	10.0175(4)	10.6767(2)
<i>c</i> / Å	10.2971(4)	12.0963(3)
<i>α</i> / °	82.135(3)	90
<i>β</i> / °	86.225(3)	112.921(3)
<i>γ</i> / °	70.907(3)	90
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	944.41(6)	1364.06(6)
<b>Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i></b>	2	4
<b>Računata gustoća, <i>D</i><sub>calc</sub> / g cm<sup>-3</sup></b>	1.288	1.277
<b>Valna duljina zračenja, <i>λ</i>(C<sub>u</sub>K<sub>α</sub>) / Å</b>	1.54184	1.54184
<i>T</i> / K	223(2)	169.98(10)
<i>μ</i> / mm <sup>-1</sup>	0.734	0.741
<b>F(000)</b>	388	560
<b>Broj sakupljenih refleksa</b>	11489	2912
<b>Broj utočnjanih parametara</b>	253	184
<b>R[F<sup>2</sup>&gt;4σ(F<sup>2</sup>)]</b>	0.0620	0.0376
<b>wR(F<sup>2</sup>)</b>	0.1865	0.1046
<b>Faktor slaganja, <i>S</i></b>	1.102	1.067



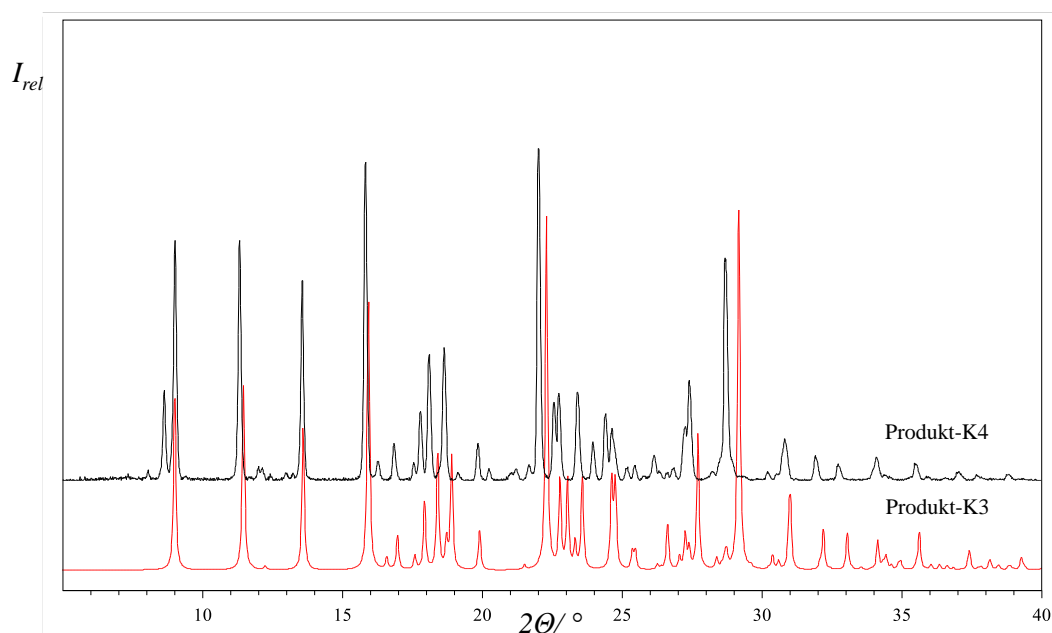
**Slika D1.** Usporedba literarnog difraktograma DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-BzH (crveno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta-K1 (crno) dobiven kristalizacijom salicilne kiseline, 4-dimetilaminopiridina i benzojve kiseline ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) : n(\text{BzH}) = 1 : 1 : 1$ ) u metanolu.



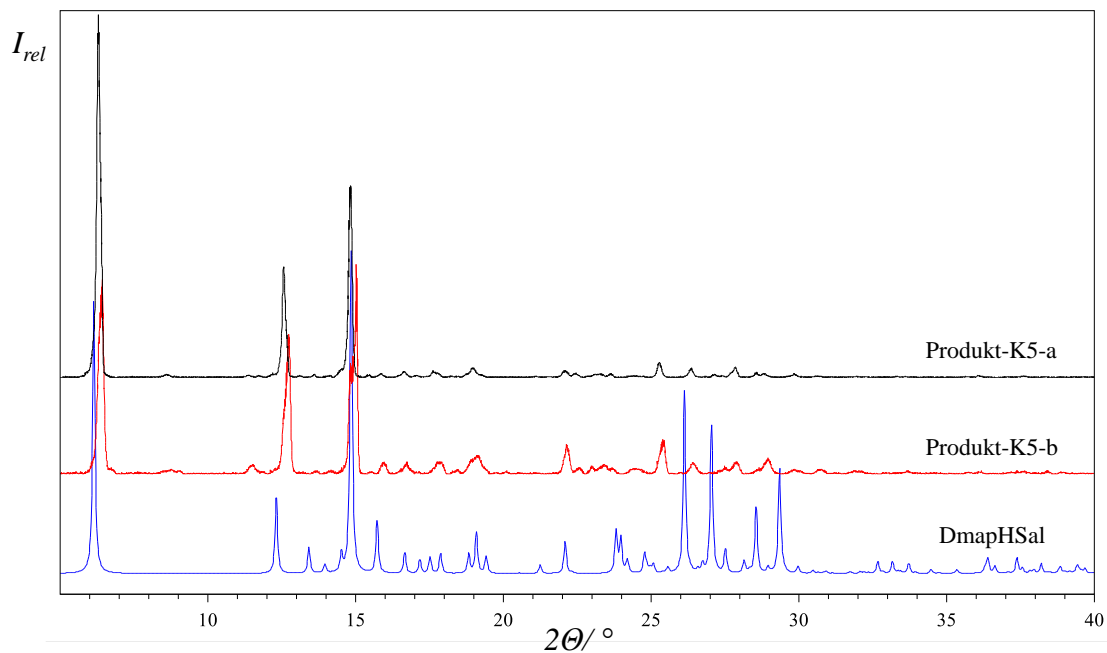
**Slika D2.** Usporedba literarnog difraktograma DmapH<sup>+</sup>-Sal<sup>-</sup>-SalH (crveno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta-K2 (crno) dobiven kristalizacijom salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 2 : 1$ ) u metanolu.



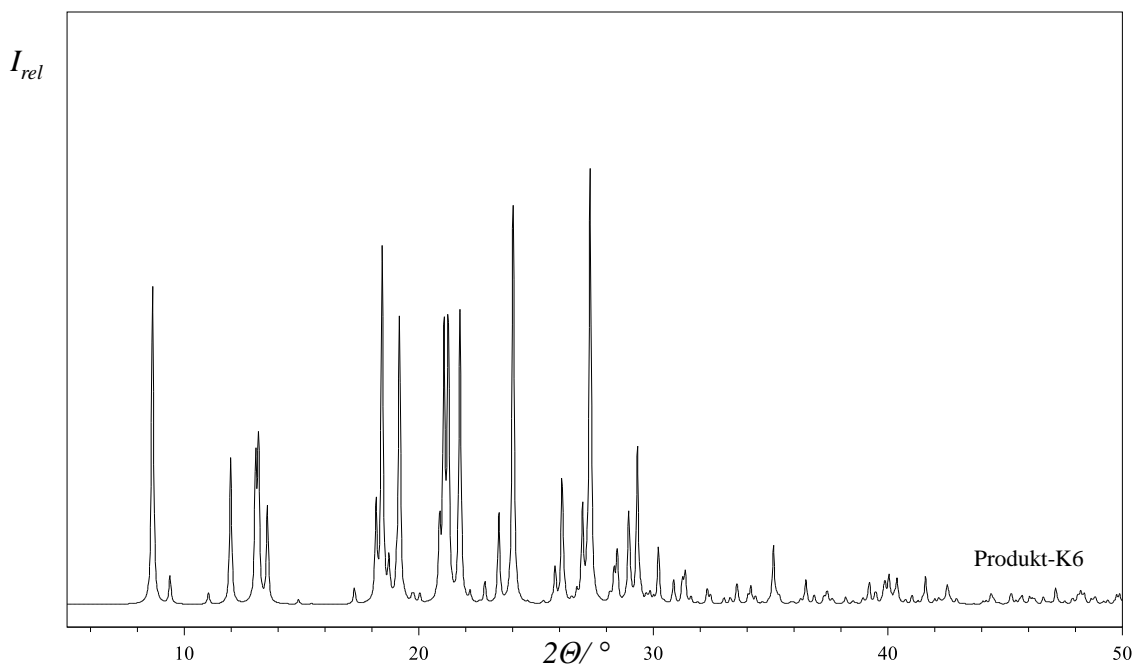
**Slika D3.** Izračunati difraktogram produkta-K3 (crno) iz podataka za monokristal koji je dobiven kristalizacijom benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 1 : 1$ ) u metanolu.



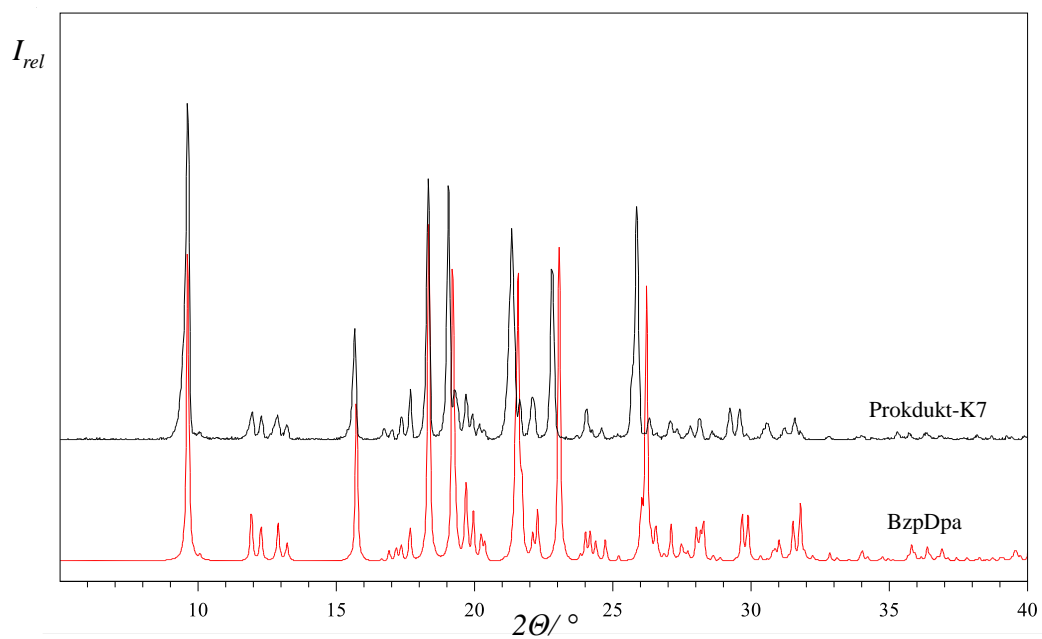
**Slika D4.** Usporedba eksperimentalnog difraktograma produkta-K4 (crno) dobiven douparavanjem guste viskozne metanolne otopine benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 1 : 1$ ) pomoću toluena s eksperimentalnim difraktogramom produkta-K3 (DmapHBz·H<sub>2</sub>O) (crveno) dobiven kristalizacijom benzojeve kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{BzH}) : n(\text{Dmap}) = 1 : 1$ ) u metanolu.



**Slika D5.** Usporedba literaturnog difraktograma DmapHSal (plavo) s eksperimentalnim difraktogramima produkata (crveno i crno) dobivenih kristalizacijom salicilne kiseline i 4-dimetilaminopiridina ( $n(\text{SalH}) : n(\text{Dmap}) = 1 : 1$ ) u metanolu.



**Slika D6.** Izračunati difraktogram produkta-K6 (crno) iz podataka za monokristal dobiven metodom difuzije para ( $n(\text{Dmap}) : n(\text{BzH}) = 1 : 1$ ). Kao otapalo korišten je metanol, a kao precipitant dietil-eter.



**Slika D7.** Usporedba literaturnog difraktograma Bzp–Dpa (crveno) s eksperimentalnim difraktogramom produkta-K7 (crno) dobiven hlađenjem eutektika ( $n(\text{Bzp}) : n(\text{Dpa}) = 1 : 1$ ).

## § 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Robert Šplajt  
Datum rođenja: 6. lipnja 1995.  
Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2002–2010 Osnovna škola Julija Klovića, Zagreb  
2010–2014 Gimnazija Tituša Brezovačkog, Zagreb  
2014–2019 Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016 Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Cvetnić, R. Šplajt, E. Topić, N. Bregović, Direct measurement of heat effects for solid-state reactions by isothermal calorimetry, *V. Simpozij supramolekulske kemije*, 8. prosinca 2022., Zagreb, Hrvatska