

# Pretraživanje i karakterizacija čvrstih formi soli izomera piridinkarbohidrazida

---

Šušnić, Dario

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:217:123095>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Dario Šušnić

**PRETRAŽIVANJE I KARAKTERIZACIJA  
ČVRSTIH FORMI SOLI IZOMERA  
PIRIDINKARBOHIDRAZIDA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2024. godina.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Mirte Rubčić i komentorstvom dr. sc. Edija Topića.



# Zahvale

... mentorici, prof. dr. sc. Mirti Rubčić, i komentoru, dr. sc. Ediju Topiću

... šefici iz PLIVE, ali možda više mentorici, Mihaeli

... profesoricama kemije iz osnovne i srednje škole, Vlatki Husetović i Jasmini Novak

... šefovima iz Gradiva.hr, Niki i Marku

... kolegama s fakulteta, a posebno kolegicama Lei, Emiliji, Karli, Luciji, Almi, Magdi, Niki...

... prijateljima i prijateljicama, kumama i kumovima, sestrama i braći, Dorotei i Zorici, Ivani, Miji, Danijeli, Gei i Marinu, Leki i Tomici

... mami i tati, sestri, bakama

*Hvala vam na povjerenju i svoj pruženoj pomoći!*

*Hvala na prenesenom znanju, steknutim vještinama i entuzijazmu!*

*Hvala vam što ste moj vjetar u leđa!*

*Hvala vam na svakom osmjehu i zajednički provedenom vremenu!*

*Ovaj rad ne bi bio ovakav da nije bilo vas!*



# Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| SAŽETAK.....  | IX        |
| ABSTRACT .....  | XI        |
| <b>§ 1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.1. Lijekovi i formulacije.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.2. Čvrsti oblici djelatnih tvari .....</b>   | <b>3</b>  |
| 2.2.1. <i>Strukturne razlike čvrstih oblika djelatnih tvari i svojstva djelatnih tvari.....</i>                   | <i>4</i>  |
| 2.2.2. <i>Farmaceutski aktivni spojevi u čvrstoj formi soli .....</i>   | <i>6</i>  |
| 2.2.3. <i>Čvrste forme izoniazida i nikotinhidrazida.....</i>   | <i>12</i> |
| 2.2.4. <i>Metode analize čvrstih formi djelatnih tvari.....</i>   | <i>13</i> |
| <b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>3.1. Polazni materijali .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>3.2. Priprava soli piridin-4-karbohidrazida.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>3.3. Priprava soli piridin-3-karbohidrazida.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.4. Instrumentne metode analize .....</b>   | <b>21</b> |
| 3.4.1. <i>Mikroskopiranje.....</i>  | <i>21</i> |
| 3.4.2. <i>Difrakcija rendgenskih zraka na praškastom uzorku.....</i>  | <i>21</i> |
| 3.4.3. <i>FT-IR analiza .....</i>   | <i>21</i> |
| 3.4.4. <i>Difrakcija rendgenskih zraka na jediničnom kristalu.....</i>  | <i>21</i> |
| 3.4.5. <i>Termogravimetrijska analiza i razlikovna pretražna kalorimetrija.....</i>                               | <i>22</i> |
| <b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>4.1. Halogenidne soli izomera piridinkarbohidrazida .....</b>  | <b>23</b> |
| 4.1.1. <i>Bromidna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)Br.....</i>   | <i>23</i> |
| 4.1.2. <i>Bromidna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)Br .....</i>   | <i>24</i> |
| 4.1.3. <i>Kloridna sol piridin-3-karbohidrazida, (H<sub>2</sub>NZ)Cl<sub>2</sub>.....</i>                         | <i>26</i> |
| 4.1.4. <i>Kloridna sol piridin-4-karbohidrazida, (H<sub>2</sub>INZ)Cl<sub>2</sub> .....</i>                       | <i>27</i> |
| <b>4.2. Nitratne soli piridinkarbohidrazida .....</b>   | <b>29</b> |
| 4.2.1. <i>Nitratna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)NO<sub>3</sub>.....</i>                                     | <i>29</i> |
| 4.2.2. <i>Nitratna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)NO<sub>3</sub>.....</i>                                    | <i>30</i> |
| <b>4.3. Soli izomera piridinkarbohidrazida i aniona tetraedarske građe .....</b>                                  | <b>33</b> |
| 4.3.1. <i>Sulfatna sol piridin-3-karbohidrazida, (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub>.....</i>                         | <i>33</i> |
| 4.3.2. <i>Hidrogensulfatna sol piridin-4-karbohidrazida, (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.....</i> | <i>34</i> |



|   |              |
|---|--------------|
| 4.3.3. Perkloratna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)ClO <sub>4</sub> .....                         | 36           |
| 4.3.4. Perkloratna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)ClO <sub>4</sub> .....                          | 37           |
| 4.3.5. Dihidrogenfosfatna sol piridin-3-karbohidrazida, (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ).....  | 39           |
| <b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>   | <b>45</b>    |
| <b>§ 6. LITERATURNI IZVORI.....</b>   | <b>47</b>    |
| <b>§ 7. DODATAK.....</b>  | <b>XV</b>    |
| 7.1. Mikroskopske fotografije .....   | xv           |
| 7.2. Rendgenski difraktogrami praškastih uzoraka .....  | xxi          |
| 7.3. FT-IR spektri.....   | xxvii        |
| 7.4. TOPAS skripta za modeliranje kristalne strukture (HINZ)NO <sub>3</sub> .....                     | xxxiii       |
| 7.5. Kristalografski parametri .....  | xxxvi        |
| 7.6. Python skripta za računanje dimenzija i volumena konveksnog kvadra oko molekule ili kationaxliii |              |
| 7.7. Način pakiranja iona u jediničnu ćeliju s prikazom elemenata simetrije.....                      | lviii        |
| 7.8. Graf-set oznake .....  | lxiii        |
| 7.9. Termogravimetrijska analiza i razlikovna pretražna kalorimetrija.....                            | lxvi         |
| <b>§ 8. ŽIVOTOPIS .....</b>   | <b>LXXII</b> |



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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRETRAŽIVANJE I KARAKTERIZACIJA ČVRSTIH FORMI SOLI IZOMERA PIRIDINKARBOHIDRAZIDA

Dario Šušnić

Zbog različitih molekulskih konformacija i međumolekulskih interakcija, čvrsti oblici iste djelatne tvari mogu pokazivati različita fizikalna i biofarmaceutska svojstva. Kako bi se poboljšala stabilnost i učinkovitost lijeka, djelatna se tvar često prevodi u čvrstu formu soli.

U okviru ovog rada, pripravljene su izučene u čvrstom stanju odabrane soli dvaju izomera piridinkarbohidrazida, od kojih je jedan – piridin-4-karbohidrazid ili izoniazid – poznati antibiotik koji se primjenjuje u obliku slobodne baze. Ispitani su uvjeti pripreme i kristalizacije klorida, bromida, nitrata, perklorata, hidrogensulfata, sulfata i dihidrogenfosfata navedenih karbohidrazida. Pripravljenim solima određene su strukture u čvrstom stanju na temelju podataka difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu i na praškastom uzorku. Pripravljene soli okarakterizirane su i termičim metodama analize, kao i FT-IR spektroskopijom. Konačno, utvrđen je empirijski suodnos između strukture i svojstava pripravljenih soli.

(120 stranica, 84 slika, 16 tablica, 76 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: čvrste forme soli, izoniazid, nikotinhidrazid, redgenska strukturna analiza, termička analiza

Mentor: prof. dr. sc. Mirta Rubčić

Komentor: dr. sc. Edi Topić

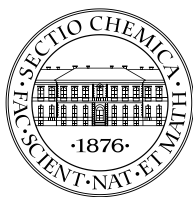
Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Mirta Rubčić
2. doc. dr. sc. Nikola Cindro
3. doc. dr. sc. Ivan Nemet

Zamjena: izv. prof. dr. sc. Josip Požar

Datum diplomskog ispita: 16. rujna 2024.





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

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SALT SCREENING AND CHARACTERIZATION OF PYRIDINECARBOHYDRAZIDE ISOMERS

Dario Šušnić

Due to different molecular conformations and intermolecular interactions, solid forms of the same active substance can exhibit different physical and biopharmaceutical properties. To improve the stability and efficacy of a drug, the active substance is often converted into a solid salt form.

In this thesis, the selected salts of two isomers of pyridinecarboxhydrazide, one of which is — pyridine-4-carbohydrazide or isoniazid — a known antibiotic administered in the form of a free base, were prepared and studied in the solid-state. The conditions for preparing and crystallizing the chlorides, bromides, nitrates, perchlorates, hydrogen sulfates, sulfates, and dihydrogen phosphates of these carbohydrazides were studied and defined. Solid-state structures of the prepared salts were determined based on X-ray diffraction data on the single-crystal and powder samples. The prepared salts were also characterized by thermal analysis as well as FT-IR spectroscopy. Finally, an empirical correlation between the structure and properties of the prepared salts was established.

(120 pages, 84 figures, 16 tables, 76 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: isoniazid, nicotinic hydrazide, solid salt forms, thermal analysis, X-ray diffraction

Mentor: Dr. Mirta Rubčić., Full Professor

Assistant mentor: Dr. Edi Topić

Reviewers:

1. Dr. Mirta Rubčić., Full Professor
  2. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
  3. Dr. Ivan Nemet, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Josip Požar, Associate Professor

Date of exam: September 16<sup>th</sup>, 2024.



## § 1. UVOD

Zbog razlika u molekularnoj konformaciji, međumolekulskim interakcijama i načinu pakiranja, različite čvrste forme iste djelatne tvari mogu imati značajno različita fizikalna, kemijska, morfološka i biofarmaceutska svojstva. Kako bi se osigurala učinkovitost i stabilnost lijeka, čvrsti oblik djelatne tvari dobiven sintezom često se mora prevesti u neki drugi polimorf, sol, kokristal ili amorfni oblik.

Za djelatne tvari baze ili kiseline gotovo uvijek je korisno pretražiti i okarakterizirati čvrste forme soli. Razlog tomu jest činjenica da se prevođenjem djelatne tvari u njen ionizirani oblik drastično mijenjaju svojstva poput kristalne strukture, termičke postojanosti, tališta, topljivosti, brzine otapanja i mnogih drugih. Iako soli djelatnih tvari često imaju veću stabilnost te bioraspoloživost u odnosu na djelatnu tvar u formi slobodne baze ili kiseline, proces pretrage i proizvodnje soli djelatne tvari nosi sa sobom brojne sintetske, analitičke i regulatorne izazove.

Cilj ovog diplomskog rada jest utvrditi suodnos između strukture i odabranih svojstava soli koje izomeri piridinkarbohidrazida, među kojima je jedan piridin-4-karbohidrazid (poznatiji kao izoniazid), tvore s odabranim anorganskim kiselinama.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Lijekovi i formulacije

Lijekovi su nepobitna okosnica moderne civilizacije. Iako su tijekom povijesti lijekovi poprimali mnoge oblike i sastave, danas se lijekovi poglavito primjenjuju u obliku formulacija u tekućem ili krutom stanju. Formulacija (farmaceutski oblik) je klinički ispitana smjesa djelatne tvari i pomoćnih tvari.<sup>1</sup>

Djelatna tvar ili farmaceutski aktivni spoj (eng. *active pharmaceutical ingredient*, API) najvažnija je komponenta svake formulacije.<sup>2</sup> To je kemijska tvar koja zbog svoje kemijske i biološke aktivnosti pomaže organizmu u sprječavanju, dijagnosticiranju i liječenju bolesti.<sup>1</sup>

U formulaciji uz djelatnu tvar mogu biti uključene i pomoćne tvari. Pomoćna tvar svaka je tvar koja ne utječe na farmakološko djelovanje aktivne tvari, ali su nužna za uspješnu proizvodnju i djelovanje farmaceutskog oblika.<sup>1,3,4</sup>

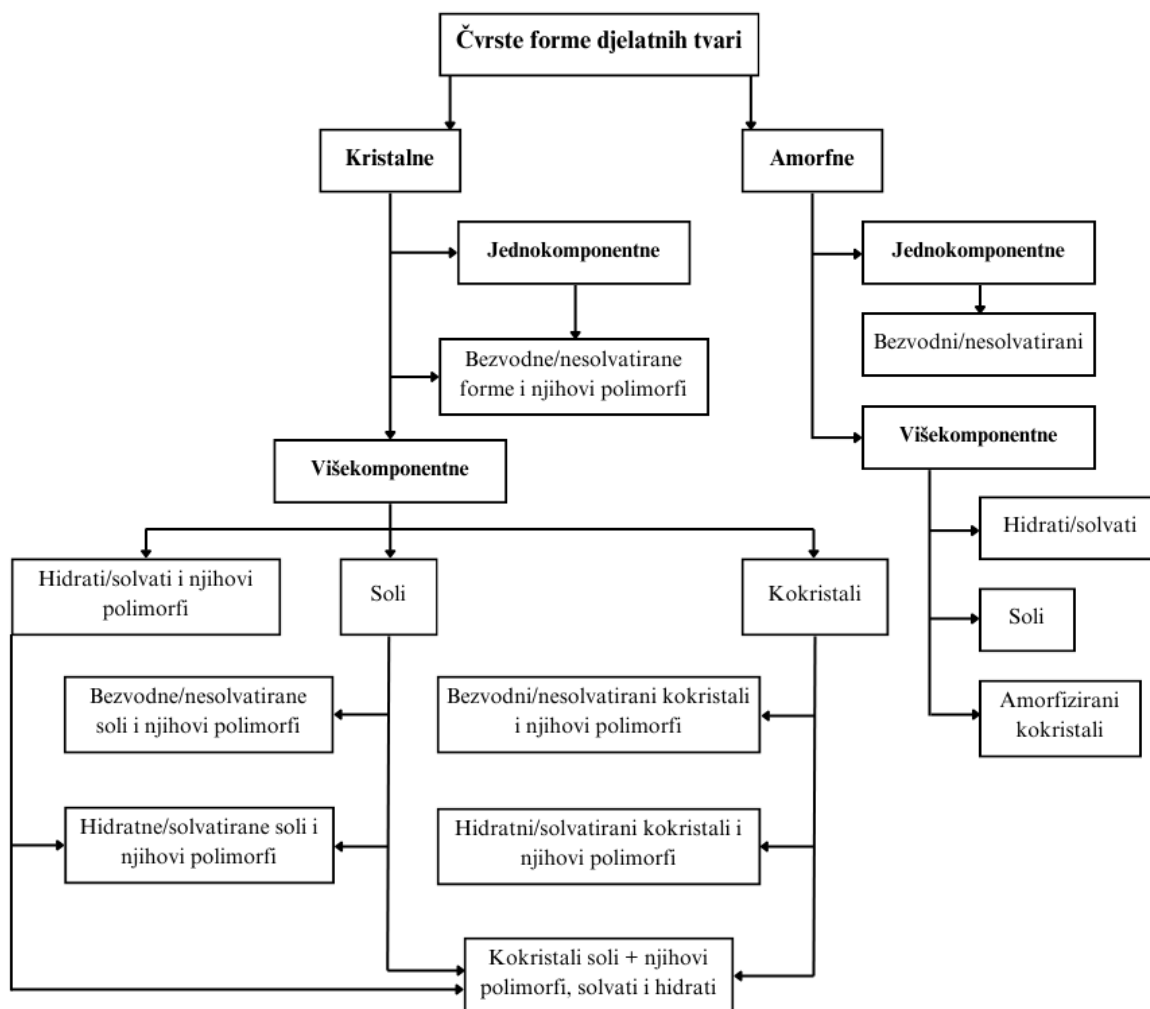
Pomoćne tvari imaju brojne uloge, a moguće ih je podijeliti u tri skupine: one koje utječu na stabilnost djelatne tvari, one koje utječu na otpuštanje i apsorpciju djelatne tvari, te one koje utječu na proizvodni proces formulacije.<sup>5</sup>

Neke od uloga pomoćnih tvari koje utječu na stabilnost djelatne tvari su regulacija pH vrijednosti (puferi, pH modifikatori), sprječavanje oksidacije djelatne tvari (antioksidansi), sprječavanje kvarenja formulacija (konzervansi).<sup>5</sup>

Uloge pomoćnih tvari, koje utječu na mogućnost proizvodne formulacije tijekom procesa proizvodnje, su pravilno doziranje djelatne tvari (hidrofobne baze – masti i ulja, polučvrste pomoćne tvari, razrjeđivači) i osiguravanje specifičnih tehničkih svojstava (emulgatori, sredstva za želiranje, lubrikanti).<sup>5</sup>

## 2.2. Čvrsti oblici djelatnih tvari

Farmaceutski aktivni spojevi većinom se nalaze u čvrstome stanju te ih se uobičajeno dijeli prema nekolicini svojstava (slika 1).<sup>6</sup>



**Slika 1.** Shematski prikaz čvrstih formi djelatnih tvari (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru<sup>6</sup>).

U kontekstu kemije čvrstog stanja najvažnije svojstvo je kristalnost. Tako se čvrste forme djelatnih tvari dijele na kristalne i amorfne.<sup>6</sup> Kristalne čvrste forme odlikuju se translacijski periodičnom trodimenzijskom građom, ili općenitije difraktogramom s diskretnim maksimumima.<sup>7</sup> Kod amornih čvrstih formi takva pravilna građa izostaje.

Kristali djelatnih tvari ne moraju nužno biti sastavljeni samo od molekula/iona djelatne tvari, već u sastav često ulaze molekule vode ili otapala (tzv. hidrati ili solvati), protuioni (tzv.



soli) ili druge neutralne vrste koje su u čistom obliku krutine na sobnoj temperaturi (tzv. kokristali). Takvi kristali se nazivaju višekomponentni.<sup>6</sup>

Jednokomponentne kristalne forme su one građene od samo jedne vrste molekula. Ukoliko djelatna tvar može kristalizirati na više različitih načina, tada takva djelatna tvar postoji u više polimorfnih formi koje se međusobno razlikuju prema fizikalnim svojstvima (talište, topljivost i brzina otapanja, tvrdoća i dr.). Razlika u fizikalnim svojstvima posljedica je različitog načina povezivanja jedinki djelatnih tvari unutar kristalne strukture.<sup>6</sup>

Ukoliko je uz djelatnu tvar u kristalnoj strukturi prisutna i neka druga tvar, takve se kristalne forme klasificiraju kao višekomponentne forme. Višekomponentne forme dijele se na hidrate/solvate, soli, kokristale. Soli djelatnih tvari u svom sastavu sadrže ione djelatnih tvari i odgovarajuće protuione, dok kokristali sadrže barem dvije vrste neutralnih jedinki koje su pojedinačno krutine na sobnoj temperaturi. I soli i kokristali mogu pokazivati polimorfiju, sadržavati dodatne molekule vode ili otapala. Također, postoje i forme kokristala soli, za koje vrijede ista opažanja.<sup>6</sup>

Amorfne forme također se dijele na jednokomponentne i višekomponentne forme, pri čemu se u jednokomponentne forme ubrajaju bezvodne i nesolvatirane forme, a u višekomponentne forme hidrati i solvati, soli te amorfizirani kokristali.<sup>6</sup>

### *2.2.1. Strukturne razlike čvrstih oblika djelatnih tvari i svojstva djelatnih tvari*

Postojanje različitih čvrstih formi iste djelatne tvari te često značajne razlike u njihovim svojstvima posljedica su složene povezanosti molekulske konformacije, međumolekulskih interakcija i načina pakiranja.<sup>8-11</sup>

Sve te razlike uzrok su značajnog odstupanja u fizikalnim, kemijskim, morfološkim te biofarmaceutskim svojstvima pojedinih čvrstih formi djelatne tvari. Svojstva, koja se najčešće istražuju, su fizikalna stabilnost, higroskopnost, topljivost te kinetika otapanja i bioraspodivnost.<sup>8</sup>

Karakterizacija fizikalne stabilnosti čvrstih formi temelji se na istraživanju faznih prijelaza kao što su kristalizacija i amorfizacija, polimorfni prijelazi te solvatacija/desolvatacija, bilo u ovisnosti o temperaturi ili o drugim vanjskim parametrima (npr. vlažnost zraka). Spontani fazni prijelazi između različitih čvrstih formi djelatnih tvari te fazni prijelazi uzrokovani promjenom vanjskih uvjeta nepoželjni su zato što se tada teško mogu kontrolirati ostala svojstva djelatnih tvari.<sup>12</sup>

Topljivost čvrste forme definira se kao maksimalna količina tvari koja se može otopiti u određenom volumenu otapala.<sup>11</sup> Topljivost čvrste tvari u tekućinama ovisi o nekoliko parametara. Za idealne otopine čiste krute otopljene tvari u bilo kojem otapalu vrijedi izraz:

$$-R \ln x_B = \Delta H_{fus,B} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{f,B}} \right), \quad (1)$$

pri čemu je  $R$  opća plinska konstanta,  $x_B$  topljivost otopljene tvari pri temperaturi  $T$  iskazana preko molarnog udjela,  $\Delta H_{fus,B}$  promjena entalpije taljenja otopljene tvari i  $T_{f,B}$  termodinamičko talište.<sup>14</sup> Navedeni model koristi se u samom početku izrade formulacije. Naime, ukoliko je iznos procijenjene topljivosti, dobivene pomoću ovog izraza, niže vrijednosti od one koja je potrebna za određenu primjenu, tada se često počinju istraživati alternativne metode formulacije.<sup>15</sup>

Bioraspoloživost aktivnog spoja odnosi se na brzinu kojom djelatna tvar ulazi u krvožilni sustav, čime dolazi do mjesta djelovanja. Osim same forme čvrste tvari, bioraspoloživost ovisi i o količini same djelatne tvari koja se unosi u organizam. Bitna svojstva čvrste forme djelatne tvari, koja utječu na bioraspoloživost, jesu topljivost i apsorpcija. Ukoliko je formulacija slabo topljiva u tjelesnim tekućinama, njena apsorpcija u organizam je usporena te je bioraspoloživost niska. Niska bioraspoloživost nije poželjna i da bi se povećala potrebno je pretražiti čvrste forme djelatne tvari čija je topljivost u vodi veća u odnosu na prethodnu.<sup>16</sup>

Da bi se odabrala jedna forma određenog farmaceutski aktivnog spoja s kojom će se dalje krenuti u formulaciju lijeka, potrebno je provesti pretraživanje čvrstih formi (eng. *solid form screening*), okarakterizirati sve dobivene forme tog spoja te odabrati onu koja je fizikalno i kemijski stabilna, nije higroskopna te su joj topljivost i bioraspoloživost u organizmu u postavljenim granicama.<sup>8</sup> Na samom početku pretraživanja, potrebno je okarakterizirati početnu tvar čije se čvrste forme pretražuju. U svakom koraku, međusobno se uspoređuju svojstva dobivenih čvrstih formi. Pretraga čvrstih formi započinje pretragom polimorfnih formi (eng. *polymorph screening*). Polimorfni oblici čvrstih tvari međusobno se razlikuju po fizikalnim svojstvima, što je uzrok potencijalnog odabira jedne forme u odnosu na drugu.<sup>17</sup> Pretraga polimorfa može se provoditi na mikrogramskim skalama postupcima sublimacije iz plinovite faze, mehanički induciranim promjenama, miješanjem suspenzije tvari u različitim otapalima i dr.<sup>18</sup> Ukoliko svojstva dobivenih formi ne odgovaraju željenim svojstvima, slijedi pretraživanje čvrstih formi soli (eng. *salt screening*) i čvrstih formi kokristala (eng. *cocrystal screening*) te djelatne tvari. Cilj navedenih pretraživanja jest pronaći sol ili kokristal djelatne

tvari čija su svojstva (najčešće topljivost, stabilnost i čistoća) poboljšana u odnosu na kristalnu jednodimenzionalnu formu djelatne tvari.<sup>14</sup> Pretraživanje čvrstih formi soli provodi se korištenjem različitih protuiona, kiselina ili baza koje imaju sposobnost doniranja ili primanja protona. S druge strane, pretraživanje čvrstih formi kokristala provodi se uvođenjem različitih koformera – farmakološki inertnih ili benignih čistih tvari za koje je opaženo da uspješno tvore kokristale.<sup>19</sup> Ponekad nije moguće pronaći kristalnu formu čija bi svojstva zadovoljavala propisane norme, ali i kristalnu formu koja je prilikom skaliranja na veću skalu fizikalno ili kemijski stabilna.<sup>20</sup> Tada se kao čvrsta forma odabire amorfnu formu.<sup>14</sup>

### 2.2.2. Farmaceutski aktivni spojevi u čvrstoj formi soli

Ukoliko djelatna tvar postoji u formi slobodne baze (eng. *free base*) ili kiseline (eng. *free acid*) te u čvrstoj formi soli, često se za formulacije odabire upravo čvrsta forma soli. Priprava soli djelatne tvari ima određene prednosti, ali i nedostatke u odnosu na pripravu djelatne tvari u slobodnoj formi. Soli djelatnih tvari često imaju dulji rok trajanja u odnosu na slobodne forme. Razlog tome jest to što su slobodne forme (a pogotovo amini) često fizikalno i kemijski nestabilnije, odnosno brže može doći do promjene forme djelatne tvari, aglomeracije, adsorpcije i apsorpcije vlage, oksidacije, razgrađivanja i dr. Također, soli djelatnih tvari često imaju veću topljivost nego slobodne forme što dovodi i do veće bioraspoloživosti djelatne tvari.<sup>21</sup>

Procjena je da se gotovo 50% svih djelatnih tvari nalazi u obliku soli.<sup>22</sup> Sol kao djelatna tvar može sadržavati ione koji su u potpunosti anorganskog podrijetla (kalijev klorid)<sup>23</sup>, ione od kojih je jedan anorganskog, a drugi organskog podrijetla (kloridna sol betanehola)<sup>24</sup> te ione koji su u potpunosti organskog podrijetla (ciklizinijev laktat)<sup>25</sup>. Soli djelatnih tvari koje sadrže anorganske ione češće su od onih koje sadrže isključivo organske ione, pri čemu se najviše soli djelatnih tvari sadrži kloridni ion. Razlog tomu jest činjenica da je priprava klorida najjeftinija te da su kloridni ioni toksikološki prihvatljivi.<sup>26</sup>

Da bi priprava djelatnih tvari u formi soli u čijem se sastavu nalazi barem jedan ion organskog podrijetla uopće bila moguća, početni organski spoj trebao bi sadržavati funkcijske skupine koje imaju kiselina ili bazična svojstva pa ih je i samim time moguće ionizirati. Nakon ionizacije početnog spoja potrebno je, s obzirom na vrste kiselobaznih funkcijskih skupina i vrijednosti pKa polazne molekule, odabrati protuion.<sup>27</sup> Ion početne organske molekule te protuion mogu se povezivati različitim međumolekulskim interakcijama, pri čemu su

istaknutija slaba ionska privlačenja, ali postoje i druge interakcije kao što su vodikove veze i dipol-dipol interakcije.<sup>10</sup> Da bi se određeni protuion mogao koristiti u sastavu djelatne tvari, bitno je da zadovoljava uvjet netoksičnosti kako bi se njihove soli definirale kao farmaceutski prihvatljive.<sup>28</sup> Anorganski protuioni trenutno odobreni od strane Američke agencije za hranu i lijekove (eng. *United States Food and Drug Administration*, US FDA), te njihova zastupljenost u formulacijama čvrstih formi djelatnih tvari prikazani su u tablici 1.<sup>29</sup>

**Tablica 1.** Anorganski protuioni, koji ulaze u sastav djelatnih tvari u formi soli, i njihova zastupljenost (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru<sup>29</sup>).

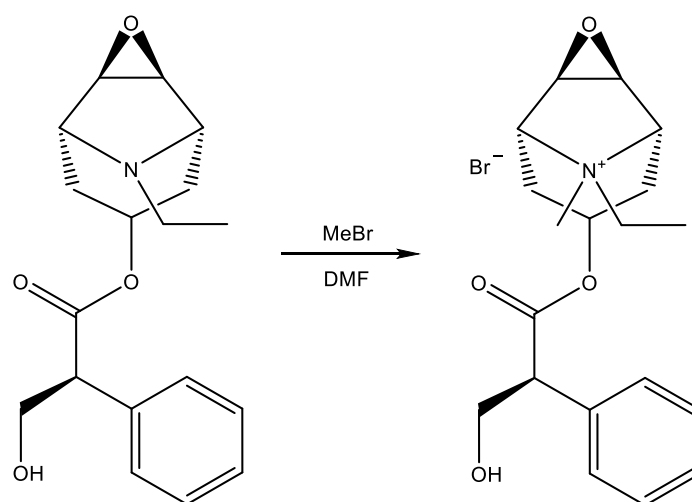
| Vrsta iona | Primjer protuiona                               | Formula protuiona                               | Zastupljenost / % |
|------------|---|---|-------------------|
| kationi    | cinkov  | $Zn^{2+}$                                       | 1,2               |
|            | kalcijev  | $Ca^{2+}$                                       | 6,9               |
|            | magnezijev                                      | $Mg^{2+}$                                       | 1,2               |
|            | kalijev   | $K^{+}$   | 6,3               |
|            | natrijev  | $Na^{+}$  | 75,3              |
|            | srebrov   | $Ag^{+}$  | 0,6               |
| anioni     | bromid  | $Br^{-}$  | 4,6               |
|            | klorid  | $Cl^{-}$  | 53,4              |
|            | jodid   | $I^{-}$   | 1,0               |
|            | nitrat  | $NO_3^{-}$                                      | 1,7               |
|            | fosfat<br>(hidrogenfosfat,<br>dihidrogenfosfat) | $PO_4^{3-}$<br>( $HPO_4^{2-}$ , $H_2PO_4^{-}$ ) | 2,7               |
|            | sulfat<br>(hidrogensulfat)                      | $SO_4^{2-}$<br>( $HSO_4^{-}$ )                  | 7,5               |

Usporedba svojstava čvrstih formi soli djelatnih tvari sa svojstvima pripadnih čistih djelatnih tvari, koje su u formi slobodne, bit će prikazane kroz nekoliko primjera.

Djelatna tvar u formi soli, u čijem se sastavu nalazi barem jedan ion organskog podrijetla, može sadržavati kvaterni amonijev kation izveden iz organske molekule (bromidna sol oksitropija)<sup>30</sup> ili protonirani organski ion (kloridna sol feksofenadina)<sup>31</sup>.

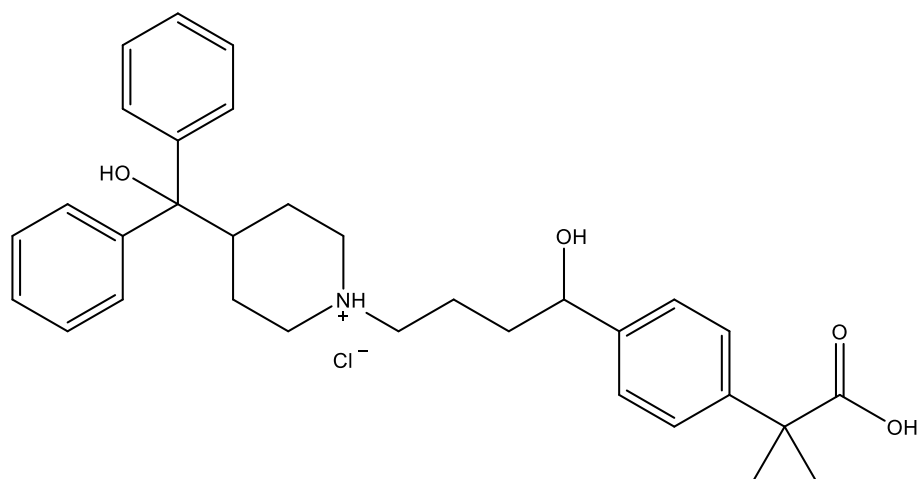
Bromidna sol oksitropija farmaceutski je aktivna tvar koja se koristi za liječenje astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. Također, proučavajući svojstva kristala navedene soli, znanstvenici su otkrili jaki termoodskočni efekt njihovih jediničnih kristala. S obzirom na kemijsku vrstu, bromidna sol oksitropija ubraja se u kvaternu amonijevu sol koja se, sintetizira

iz početnog spoja (–)-skopolamina kroz nekoliko koraka. Korak, u kojem dolazi do sinteze djelatne tvari, jest onaj u kojem derivat bromidne soli oksitropija, (–)-*N*-etil-norskopolamin, reagira s metilbromidom u otapalu *N,N*-dimetilformamidu (DMF) (slika 2). Ova reakcija primjer je gdje djelatna tvar nastaje u čvrstoj formi soli iz tvari koja se zapravo smatra onečišćenjem u samom reakcijskom putu sinteze djelatne tvari. Naime, prema specifikacijama, maksimalna dopuštena količina spomenutog derivata, (–)-*N*-etil-norskopolamina, u uzorku spomenute djelatne tvari iznosi 0,15%.<sup>30</sup>



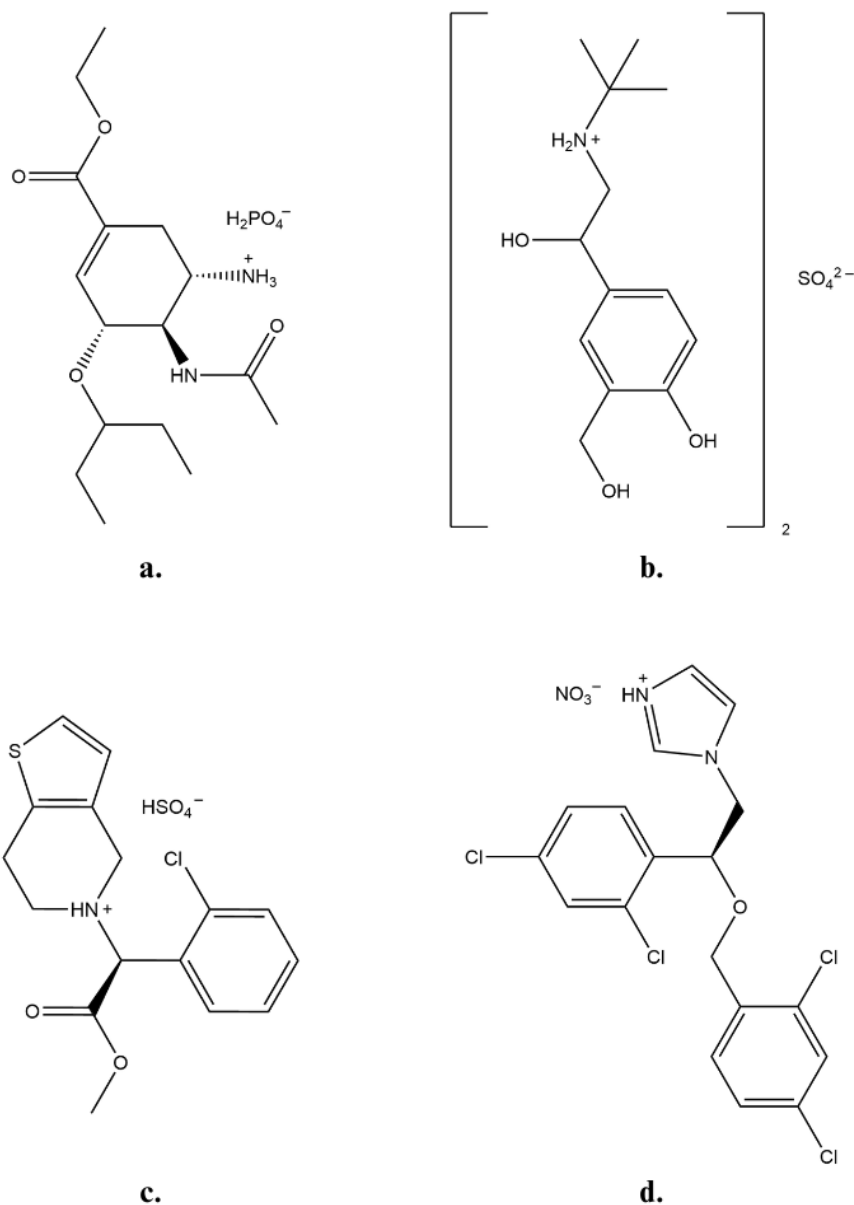
**Slika 2.** Priprava bromidne soli oksitropija<sup>32</sup> iz (–)-*N*-etil-norskopolamina<sup>33</sup> i metil bromida u *N,N*-dimetilformamidu (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru<sup>30</sup>).

Kloridna sol feksofenadina, čija se strukturna formula nalazi na slici 3, sintetizira se u čvrstoj formi soli te se koristi kao antihistaminik čija je uloga ublažiti simptome alergije kao što su kihanje, svrab, curenje sekreta iz nosa i dr.<sup>34</sup> To je djelatna tvar koja se priprema iz druge djelatne tvari, feksofenadina. Priprava same soli feksofenada zbiva se u posljednjem koraku sintetskog puta iz feksofenadina uz pomoć vodene otopine klorovodične kiseline.<sup>31</sup> Naime, feksofenadin, kao i većina djelatnih tvari, sadrži funkcijsku skupinu amina. Amino skupina sadrži atom dušika koji je bogat elektronima te kao takav može biti dobar elektron donor, odnosno dobra Lewisova baza. Samim time, dušikov atom amino skupine lako se može protonirati zbog vodikova protona koji djeluje kao dobra Lewisova kiselina, pri čemu dolazi do stvaranja kationske vrste djelatne tvari. Neutralizacija naboja te vrste provodi se dovođenjem protuiona, zbog čega dolazi do stvaranja soli djelatne tvari.<sup>27</sup>



**Slika 3.** Strukturna formula kloridne soli feksofenadina<sup>35</sup>.

Na slici 4 prikazane su soli djelatnih tvari u čijem se sastavu nalaze određeni anioni anorganskih kiselina. Također, uspoređena su njihova svojstva sa svojstvima pripadnih djelatnih tvari koje su u formi slobodne baze.



**Slika 4.** Strukturne formule odabranih primjera čvrstih formi soli djelatnih tvari:  
 a. fosfatna sol oseltamivira<sup>36</sup>, b. sulfatna sol albuterola<sup>37</sup>, c. hidrogensulfatna sol klopidozola<sup>38</sup>, d. nitratna sol mikonazola<sup>39</sup>.

Fosfatna sol oseltamivira (slika 4.a.) farmaceutki je aktivna tvar koja se koristi za liječenje simptoma virusa gripe. Osim fosfatne soli oseltamivira, u Južnoj Koreji se za liječenje simptoma virusa gripe koristi i oseltamivir u obliku slobodne baze. Istraživanja biološke aktivnosti navedenih djelatnih tvari pokazala su da oba spoja imaju ekvivalentno djelovanje, no da se njihova proizvodnja razlikuje po troškovima, kao i po veličini kapsula pojedinih ljekovitih tvari.<sup>40</sup> Iako se slobodna baza oseltamivira te njegova fosfatna sol ne razlikuju prema biološkoj

aktivnosti, postoje razlike u aktivnosti fosfatne soli oseltamivira i etoksisukcinatne soli oseltamivira, koji je pokazao bolju bioaktivnost.<sup>41</sup> S druge strane, oseltamivir i njegova fosfatna sol razlikuju se prema određenim fizikalnim svojstvima. Topljivost slobodne baze oseltamivira u destiliranoj vodi pri različitim pH vrijednostima uvijek je niža od topljivosti fosfatne soli oseltamivira. Također, proučavanjem kinetike otapanja kapsula oseltamivira i njegove fosfatne soli uočeno je da se sol brže otapa u istraživanome kiselom pH području.<sup>42</sup>

Sulfatna sol albuterola (slika 4.b.) ubraja se u klasu lijekova koji se nazivaju bronhodilatatori. To su djelatne tvari koje opuštaju mišiće oko dišnih putova tako da se otvore te da osoba može lakše disati.<sup>43</sup> Navedena sol fizikalno je i kemijski stabilna čvrsta forma soli djelatne tvari. Stabilnost albuterola i njegove soli ispitivana je u raznim suspenzijama koje su čuvane u aluminijskim bočicama pri različitim uvjetima temperature i relativne vlažnosti zraka tijekom 12 mjeseci.<sup>44</sup> Uočeno je da u suspenzijama albuterola dolazi do aglomeracije čestica, ali i promjene boje suspenzije. Dodatnim analizama zaključeno je da osim što albuterol nije fizikalno stabilan, molekula albuterola razgrađuje se na druge molekule. S druge strane, u suspenzijama, koje su sadržavale sulfatna sol albuterola, nije došlo do aglomeracije čestica. Također, analizama je utvrđeno da je uzorak tijekom cijelog ispitivanja kemijski stabilan.<sup>44</sup>

Hidrogensulfatna sol klopidogrela (slika 4.c.) antitrombocitni je lijek koji se koristi za prevenciju srčanog i moždanog udara uzrokovanih krvnim ugrušcima te otvrdnjavanjem arterija.<sup>45</sup> Klopidogrel, kao slobodna baza, uljasta je tvar velike viskoznosti koja je pri uvjetima povišene temperature i vlage zraka nestabilna. Klopidogrel je teško pročititi, zato što ga nije moguće kristalizirati u slobodnoj formi. Sintezom hidrogensulfatne soli klopidogrela dobiva se mnogo stabilnija kemijska vrsta koju je moguće kristalizirati, ali i bolje pročititi.<sup>46</sup>

Nitratna sol mikonazola (slika 4.d.) sintetski je derivat imidazola koji ima antifungalna svojstva. Koristi se u liječenju kandidnih infekcija kože pri čemu selektivno utječe na integritet staničnih membrana gljivica.<sup>39</sup> Topljivost i brzina otapanja mikonazola i njegove nitratne forme proučavani su u 1% otopini polisorbata 80 pri 37 °C.<sup>47</sup> Polisorbit 80 tekućina je koja se koristi kao neionski surfaktant te emulgator. Razlog ispitivanja topljivosti i kinetike otapanja mikonazola i mikonazolijeva nitrata upravo u tom otapalu jest to što se polisorbit 80 koristi kao pomoćna tvar u formulacijama čija je djelatna tvar nitratna sol mikonazola.<sup>48,49</sup> Također, kao još jedan parametar odabrana je tjelesna temperatura, točnije njena vrijednost iznosi 37 °C. Ispitivanje topljivosti mikonazola i njegove nitratne forme u 1% otopini polisorbata 80 pri 37 °C tijekom 2 sata pokazalo je da je topljivost svih kristalnih formi mikonazola usporediva.



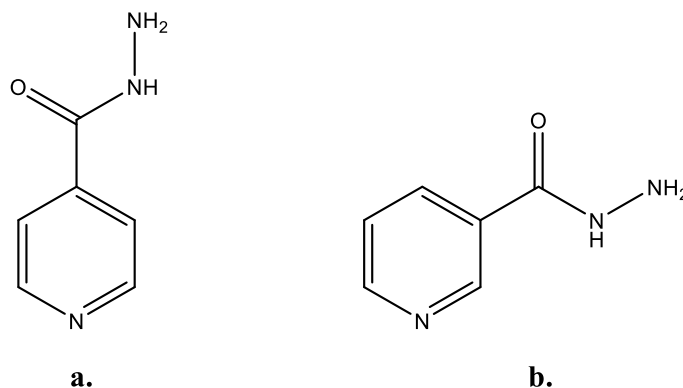
Pokus ispitivanja brzine topljivosti pokazao je da ipak postoji razlika u kinetici otapanja mikonazola te njegove nitratne soli. U odnosu na mikonazol, nitrat se dva puta brže otapao pri istim uvjetima. Slični rezultati dobiveni su i za druge soli mikonazola, što ukazuje da prevođenje mikonazola u njegovu čvrstu formu soli pomoću određenih kiselina povećanja brzinu otapanja same djelatne tvari.<sup>47</sup>

### 2.2.3. Čvrste forme izoniazida i nikotinhidrazida

U sklopu ovog rada, pretraživane su soli piridin-4-karbohidrazida (izonikotin hidrazida, izoniazida, INZ) te piridin-3-karbohidrazida (nikotinhidrazida, NZ).

Izoniazid (slika 5.a.) je hidrazid izonikotinske kiseline koji se više od 70 godina koristi, što samostalno, što u kombinaciji s drugim antibioticima, u prevenciji i liječenju tuberkuloze.<sup>50</sup> Izoniazid inhibira stvaranje mikoličnih kiselina, koje čine temeljni dio stanične stijenke mikobakterija i ključne su za njihov opstanak. Sam lijek aktivira se specifičnim enzimom mikobakterija, katalaza-peroksidazom KatG.<sup>51</sup>

Nikotinhidrazid (slika 5.b.) je hidrazid nikotinske kiseline. Sam spoj inhibitor je enzima peroksidaze te je upravo to svojstvo nikotinhidrazida korišteno kako bi se istražio utjecaj enzima katalaza-peroksidaze na oksidaciju izoniazida.<sup>52</sup>



**Slika 5.** Strukturne formule:  
a. izoniazida<sup>53</sup>, b. nikotinhidrazida<sup>54</sup>.

Općenito, izoniazid je, u primjeni s drugim lijekovima protiv tuberkuloze, nestabilan te se brzo razgrađuje. Navedena se fizikalno-kemijska svojstva mogu poboljšati prevođenjem čvrstog oblika baze izoniazida u ionske tekućine, ali i čvrste forme kao što su kokristali, koji sadrže molekule izoniazida, ali i soli u čijem se sastavu nalazi izoniazid u protoniranome obliku.<sup>55</sup>

Do sada je otkriveno nekoliko soli izoniazida s anorganskim kiselinama – dvije kloridne soli<sup>55</sup> (razlikuju se prema različitom protonacijskom stanju izonizaidnog kationa – monoprotinirani te diprotinirani kationi), bromidna sol<sup>56</sup> (kation je monoprotiniran), nitratna sol<sup>56</sup> (kation je monoprotiniran), sulfatna sol<sup>56</sup> (kation je diprotiniran), hemihidrat sulfatne soli<sup>56</sup> (zagrijavanjem prelazi u prethodno navedenu sulfatnu sol) te monohidrat perkloratne sol<sup>57</sup> (kation je diprotiniran).

Moguće je pretpostaviti da će se pojedina fizikalno-kemijska svojstva nikotinhidrazida također poboljšati ukoliko se čvrsti oblik baze prevede u čvrstu formu soli.

Poznata je samo jedna forma nikotinhidrazidne soli s anorganskim kiselinama, a to je upravo kloridna sol<sup>58</sup>, u kojoj je kation diprotiniran.

#### 2.2.4. Metode analize čvrstih formi djelatnih tvari

Čvrste forme soli djelatnih tvari, kao i čvrste forme djelatnih tvari općenito, analiziraju se uobičajeno sa sljedećim instrumentnim metodama.

Infracrvena spektroskopija je metoda koja kvantificira interakciju tvari s infracrvenim (eng. *infrared*, IR) područjem elektromagnetskog spektra. Molekule mogu apsorbirati infracrveno zračenje ukoliko prilikom vibracija dolazi do promijene dipolnog moment te iste molekule. Spektri koji pritom nastaju jesu vibracijski spektri. Ovi spektri pomažu u određivanju kemijskog sastava i molekulske strukture tvari. Najčešće se prikupljaju u srednjem infracrvenom području ( $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ ), gdje se razlikuju područje funkcijskih skupina ( $4000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ ) i područje otiska prsta ( $1100\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>59</sup>

IR spektrometar s Fourierovim transformacijama koristi interferometar s pokretnim i nepokretnim zrcalima te djeliteljem zrake za mjerenje spektra. Zrake se na djelitelju razdvajaju i interferiraju ovisno o pomaku zrcala, stvarajući signal koji se Fourierovom transformacijom prevodi u IR spektar.<sup>59</sup>

Tehnika prigušene totalne refleksije (eng. *attenuated total reflectance*, ATR) temelji se na totalnoj unutarnjoj refleksiji infracrvenog zračenja na granici između refleksijskog kristala i uzorka. Dio zračenja prodire u uzorak, a reflektirano zračenje smanjuje intenzitet, stvarajući prigušeni signal. ATR metoda omogućuje analizu uzoraka bez potrebe za prethodnom pripremom.<sup>59</sup>

Difrakcija rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu nedestruktivna je tehnika koja pruža detaljne informacije o kristalnoj strukturi tvari, uključujući dimenzije jedinične ćelije, duljine

veza, kutove veza i raspored atoma unutar jedinične ćelije.<sup>60</sup> Ova tehnika temelji se na Braggovom zakonu, koji definira uvjete pod kojima dolazi do difrakcije. Prema Braggovom zakonu, difrakcija će se dogoditi samo ako je zadovoljen izraz

$$n\lambda = 2d \sin \theta, \quad (2)$$

gdje  $n$  označava red difrakcije,  $\lambda$  je valna duljina zračenja,  $d$  je udaljenost između dvije mrežne ravnine u kristalu, a  $\theta$  je upadni kut između rendgenske zrake i mrežne ravnine.<sup>61</sup>

Priprema jediničnog kristala visoke kvalitete je nužan korak u ovoj tehnici. Kristal mora biti dimenzija između 100  $\mu\text{m}$  i 200  $\mu\text{m}$  te mora biti stabilan tijekom eksperimenta.. Nakon odabira kristala, isti se postavlja na goniometarsku glavu koja se fiksira u centar difraktometra.<sup>62</sup>

Eksperiment započinje usmjeravanjem monokromatske rendgenske zrake na jedinični kristal i preliminarnim prikupljanjem podataka za određivanje jedinične ćelije. Dobiveni refleksi indeksiraju se kako bi se odabrala reducirana jedinična ćelija i izračunala matrica orijentacije, koja povezuje jediničnu ćeliju s stvarnim položajem kristala u snopu zračenja. Nakon toga, prikuplja se veliki set podataka intenziteta u ovisnosti o položaju kristala u snopu rendgenskog zračenja.<sup>62</sup>

Prikupljeni podaci korigiraju se s obzirom na utjecaje uređaja, apsorpciju rendgenskog zračenja, polarizacijske efekte i ako je potrebno raspad kristala. Dobiveni korigirani intenziteti modeliraju se atomističkim strukturnim modelom, utočnjavanjem položaja, okupancija i temperaturnih faktora atoma.<sup>62</sup>

Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku koristi uzorak sastavljen od mnoštva malih nasumično orijentiranih kristala, ili – praha.<sup>63,64</sup>

Ova instrumentna tehnika slična je prethodno opisanoj, ali su dobiveni podaci siromašniji informacijama, pošto su usrednjeni s obzirom na rotaciju kristala.

Ipak, kristalna struktura tvari može se utočniti, a ponekad i odrediti iz difraktograma dobivenog difrakcijom rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Međutim, rješavanje strukture nešto je složenije zbog nužnih pretpostavki o strukturi i geometriji sadržaja jedinične ćelije. Strukture organskih tvari mogu se riješiti „iz praha“ ako molekule sadrže relativno mali broj atoma.<sup>65</sup>

U izradi ovog rada korišten je program TOPAS (eng. *Total Pattern Analysis Solutions*), specijaliziran za analizu difrakcijskih podataka. TOPAS koristi Rietveldovu metodu, nelinearnu prilagodbu najmanjih kvadrata za minimiziranje razlika između opaženih i izračunatih intenziteta u difraktogramu.<sup>66</sup>

Da bi se odredila kristalna struktura iz praškastog uzorka, potrebno je poznavati sastav uzorka, uključujući broj i vrstu atoma, raspored atoma unutar molekule i dimenzije molekule. Difraktogram se indeksira, odredi se najvjerojatnija prostorna grupa, pa se rotacijski i translacijski stupnjevi slobode fragmenata strukture utočnjavaju prilagodbom izračunatih intenziteta nad opaženima.<sup>67</sup>

Metode termičke analize mjere fizikalna svojstva uzorka kao funkciju temperature, uz kontrolirane promjene temperature. Ove metode pružaju kvantitativne informacije o uzorku, termičke parametre faznih transformacija i termičkih raspada.<sup>68</sup>

Termogravimetrijska analiza (eng. *thermogravimetric analysis*, TGA) prati promjenu mase uzorka u odnosu na temperaturu ili vrijeme. Postoji nekoliko načina provođenja TGA: izotermalno (gdje se masa uzorka mjeri kao funkcija vremena pri konstantnoj temperaturi), kvazi-izotermalno (gdje se uzorak grije do konstantne mase pri početku raspada) i dinamički (gdje se uzorak grije uz linearne promjene temperature s vremenom).<sup>68</sup> Analiza se provodi zagrijavanjem uzorka u posudici, u struji plina (poput zraka, dušika ili helija), dok termovaga bilježi promjenu mase. Rezultat je termogravimetrijska krivulja ili termogram.<sup>69</sup>

Razlikovna pretražna kalorimetrija (engl. *differential scanning calorimetry*; DSC) mjeri toplinski tok tijekom zagrijavanja, hlađenja ili održavanja konstantne temperature uzorka. Tijekom analize, istovremeno se zagrijavaju posudica s uzorkom i prazna posudica. Usporedbom promjene temperaturnog gradijenta između posudica moguće je detektirati procese poput taljenja, staklastog prijelaza i drugih složenih prijelaza pri određenim temperaturama.<sup>70</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Polazni materijali

Sve kemikalije, potrebne za sintezu spojeva, korištene su bez prethodnog pročišćavanja (tablica 2.).

100 mL sumporne kiseline, čije je množinska koncentracija  $c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$ , pripravljeno je razrjeđenjem 5,6 mL sumporne kiseline, čiji se podaci nalaze u tablici 2.

**Tablica 2.** Popis i podrijetlo korištenih kemikalija u pripravi spojeva.

| Kemikalija  | Proizvođač            | Čistoća  |
|---|-----------------------|----------|
| piridin-4-karbohidrazid                                     | Merck                 | pa.      |
| piridin-3-karbohidrazid                                     | TCI                   | > 99,8 % |
| metanol,<br>MeOH  | Alkaloid AD<br>Skopje | pa.      |
| etanol, apsolutni,<br>EtOH, aps.                            | T.T.T.                | pa.      |
| propan-2-ol,<br>2-PrOH                                      | T.T.T.                | pa.      |
| bromovodična kiselina,<br>HBr (48 %)                        | Alfa Aesar            | pa.      |
| klorovodična kiselina,<br>HCl (37 %)                        | Gram-Mol              | pa.      |
| dušična kiselina,<br>HNO <sub>3</sub> (65 %)                | Gram-Mol              | pa.      |
| sumporna kiselina,<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (96 %) | Kemika                | pa.      |
| perkloratna kiselina,<br>HClO <sub>4</sub> (70 %)           | Merck                 | pa.      |
| fosforna kiselina,<br>H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85 %) | T.T.T.                | pa.      |

### 3.2. Priprava soli piridin-4-karbohidrazida

100 mg (1 mmol) izoniazida otopljeno je u 10 mL apsolutnog etanola uz zagrijavanje. U tako pripremljenu otopinu polako je dodan određeni broj ekvivalenata odabrane anorganske kiseline. Dobivena krutina profiltrirana je odmah nakon spontane kristalizacije i sušena preko Hirschova lijevka uz sniženi tlak pri sobnoj temperaturi. Korištene anorganske kiseline, njihove množine te volumeni kiselina opisani su u tablici 3.

**Tablica 3.** Pregled anorganskih kiselina te njihovih količina korištenih za pripravu različitih soli piridin-4-karbohidrazida.

| Broj pokusa | Anorganska kiselina                         | $n(\text{kiselina}) / \text{mmol}$ | $V(\text{kiselina}) / \mu\text{L}$ |
|-------------|---|------------------------------------|------------------------------------|
| 1           | bromovodična                                | 1                                  | 82                                 |
| 2           | klorovodična                                | 1                                  | 22                                 |
| 3           | dušična                                     | 1                                  | 33                                 |
| 4           | sumporna<br>( $c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$ ) | 1                                  | 729                                |
| 5           | perklorna                                   | 1                                  | 62                                 |
| 6           |   | 1                                  | 42                                 |
| 7           | fosforna                                    | 2                                  | 84                                 |
| 8           |   | 3                                  | 125                                |

Tablica 4 prikazuje molekulske formule dobivenih soli, njihove mase te iskorištenja reakcija u pojedinim pokusima. Molekulske formule bromovodične, hidrogensulfatne, perkloratne i dihidrogenfosfatne soli, ali i njihove kristalne strukture, utvrđene su na temelju podataka difrakcije rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Molekulska struktura kloridne soli, ali i njena kristalna struktura, dobivena je usporedbom difraktograma dobivenog uzorka s generiranim difraktogramima praha iz CSD (eng. *The Cambridge Structural Database*) baze podataka. Podatci o molekulskoj formuli nitratne soli, ali i o njejoj kristalnoj strukturi, dobiveni su modeliranjem podataka dobivenih difrakcijom rendgenskog zračenja na polikristalnom uzorku.

**Tablica 4.** Pregled molekulskih formula dobivenih soli, njihovih masa te iskorištenja reakcija u pojedinim pokusima pripreve različitih soli piridin-4-karbohidrazida.

| Broj pokusa | Molekulska formula soli                              | $m(\text{sol}) / \text{mg}$ | Iskorištenje / % |
|-------------|--|-----------------------------|------------------|
| 1           | (HINZ)Br   | 49,6                        | 16               |
| 2           | (H <sub>2</sub> INZ)Cl <sub>2</sub>                  | 38,9                        | 25               |
| 3           | (HINZ)NO <sub>3</sub>                                | 70,6                        | 48               |
| 4           | (H <sub>2</sub> INZ)(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | 130,4                       | 54               |
| 5           | (HINZ)ClO <sub>4</sub>                               | 64,6                        | 37               |
| 6           |  | 87,1                        | 25               |
| 7           | (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )              | 148,2                       | 43               |
| 8           |  | 170,1                       | 50               |

Pretpostavljeno je da će dodatak različitih množinskih omjera fosforne kiseline u etanolnu otopinu piridin-4-karbohidrazida dati različite soli piridin-4-karbohidrazida. Tako je pretpostavljeno da će reakcijom fosforne kiseline i piridin-4-karbohidrazida u množinskom omjeru 1:1 nastati dihidrogenfosfatna sol, u množinskom omjeru 2:1 hidrogenfosfatna sol, a u množinskom omjeru 3:1 fosfatna sol piridin-4-karbohidrazida. Pretpostavka se pokazala pogrešna te je dodatkom različitih množina fosforne kiseline u etanolnu otopinu piridin-4-karbohidrazida uvijek dobivena dihidrogenfosfatna sol piridin-4-karbohidrazida.

### 3.3. Priprava soli piridin-3-karbohidrazida

100 mg (1 mmol) nikotinhidrazida otopi se u određenom volumenu određenog alkohola uz zagrijavanje. U tako pripremljenu otopinu polako se dodaje (kap po kap) određeni broj ekvivalenata određene anorganske kiseline. Dobivena krutina profiltrira se odmah nakon spontane kristalizacije i sušeni preko Hirschova lijevka uz sniženi tlak pri sobnoj temperaturi. Korišteni alkoholi te njihovi volumeni kao i korištene anorganske kiseline, njihove množine te volumeni kiselina opisani su u tablici 5.

**Tablica 5.** Pregled alkohola i anorganskih kiselina, kao i njihove količine, korištenih za pripravu različitih soli piridin-3-karbohidrazida.

| Broj pokusa | Alkohol              | $V(\text{alkohol}) / \text{mL}$ | Anorganska kiselina                          | $n(\text{kiselina}) / \text{mmol}$ | $V(\text{kiselina}) / \mu\text{L}$ |
|-------------|----------------------|---------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| 9           | etanol,<br>apsolutni | 10                              | bromovodična                                 | 1                                  | 82                                 |
| 10          |                      |                                 | klorovodična                                 | 1                                  | 22                                 |
| 11          |                      |                                 | dušična                                      | 1                                  | 33                                 |
| 12          |                      |                                 | sumporna,<br>( $c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$ ) | 1                                  | 729                                |
| 13          |                      |                                 | perklorna                                    | 1                                  | 62                                 |
| 14          |                      |                                 |  | 1                                  | 42                                 |
| 15          | metanol              | 5                               | fosforna                                     | 2                                  | 84                                 |
| 16          | propan-2-ol          | 10                              |  |                                    |                                    |

Tablica 6 prikazuje molekulske formule dobivenih soli, njihove mase te iskorištenja reakcija. Molekulske formule bromidne, nitratne, sulfatne i perkloratne soli, ali i njihove kristalne strukture, utvrđene su na temelju podataka difrakcije rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Molekulska struktura kloridne soli, ali i njena kristalna struktura, dobivena je usporedbom difraktograma dobivenog uzorka s generiranim difraktogramima praha iz CSD (eng. *The Cambridge Structural Database*) baze podataka.



**Tablica 6.** Pregled molekulskih formula dobivenih soli, njihovih masa te iskorištenja reakcija u pojedinim pokusima pripreve različitih soli piridin-3-karbohidrazida.

| Broj pokusa | Molekulska formula soli            | $m(\text{sol}) / \text{mg}$ | Iskorištenje / % |
|-------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------|
| 9           | (HNZ)Br                            | 119,8                       | 75               |
| 10          | (H <sub>2</sub> NZ)Cl <sub>2</sub> | 77,1                        | 50               |
| 11          | (HNZ)NO <sub>3</sub>               | 65,5                        | 45               |
| 12          | (H <sub>2</sub> NZ)SO <sub>4</sub> | 141,4                       | 82               |
| 13          | (HNZ)ClO <sub>4</sub>              | 109,1                       | 63               |

Pretpostavljeno je da će dodatkom 1 mol ekvivalenta fosforne kiseline u etanolnu otopinu piridin-3-karbohidrazida dati dihidrogenfosfatnu sol piridin-3-karbohidrazida. Pretpostavka se pokazala pogrešnom zato što se reakcijska smjesa, vrlo brzo nakon miješanja reaktanata pri sobnoj temperaturi, zamutila te je nakon nekoliko minuta došlo do taloženja produkta na stijenci laboratorijske čaše. Dobivena krutina profiltrirana je preko Hirschova lijevka uz sniženi tlak pri sobnoj temperaturi, a tijekom filtracije krutina je prešla u uljastu fazu.

Problem izuljavanja krutine dobivene dodatkom 1 mol ekvivalenta fosforne kiseline u etanolnu otopinu piridin-3-karbohidrazida pokušao se riješiti dodatkom 2 mol ekvivalenta fosforne kiseline u različite alkoholne (metanolnu i propan-2-olnu) otopine piridin-3-karbohidrazida. Nastala krutina je, kao i u prethodno opisanome procesu, prešla iz krute u uljastu fazu.

### 3.4. Instrumentne metode analize

#### 3.4.1. Mikroskopiranje

Uzorci soli promatrani su svjetlosnim mikroskopom pri istom povećanju te su napravljene fotografije (slike D1–D11).

#### 3.4.2. Difrakcija rendgenskih zraka na praškastom uzorku

Ekperimenti rendgenske difrakcije na praškastom uzorku izvedeni su na instrumentu Panalytical Empyrean koristeći dva postava. Prvi postav (Bragg-Brentano geometrija) koristio se za sve uzorke, a parametri snimanja su: iCore automatska optika upadne zrake, nosač uzorka za refleksiju bez pozadinskog raspršenja, PixCEL3D detektor, difraktirani intenziteti mjereni su u rasponu od  $5$  do  $50^\circ 2\theta$  s korakom od  $0,013^\circ 2\theta$ , te ukupnim trajanjem mjerenja od 10 minuta. Drugi postav koristio se za uzorke kojima se odredio strukturni model iz difraktograma praha. Parametri snimanja u tom postavu su: Cu  $K\alpha$  fokusirajuće zrcalo, nosač uzorka za kapilaru, PixCEL3D detektor, difraktirani intenziteti mjereni su u rasponu od  $2$  do  $70^\circ 2\theta$  s korakom od  $0,013^\circ 2\theta$ , te ukupnim trajanjem mjerenja od 2 sata. Difraktogrami praha obrađeni su programom Profex<sup>71</sup>.

Difraktogrami praškastih uzoraka prikazani su slikama D12–D22.

#### 3.4.3. FT-IR analiza

Spektri su snimljeni metodom prigušene totalne refleksije (ATR) uz osam snimaka po spektru pomoću spektrometra Nicolet iS50 s razdjelnikom zrake i prozorima od kalijeva bromida. Spektri su prikupljeni u spektralnom području od  $4000\text{ cm}^{-1}$  do  $400\text{ cm}^{-1}$ , uz razlučenje od  $1\text{ cm}^{-1}$ . IR spektri su obrađeni programom SpectraGryph<sup>72</sup>. Prije snimanja prvog IR spektra snimljen je pozadinski spektar.

IR spektri prikazani su slikama D23–D33.

#### 3.4.4. Difrakcija rendgenskih zraka na jediničnom kristalu

Ekperimenti rendgenske difrakcije na jediničnom kristalu izvedeni su na Rigaku Synergy difraktometru opremljenim s četverokružnim kappa goniometrom, HyPIX-6000 detektorom i mikrofokusnim monokromatiziranim izvorom Cu  $K\alpha$  zračenja. Podaci su obrađeni pomoću CrysAlisPro programskog paketa. Strukture su riješene pomoću programa SHELXT<sup>73</sup>, a parametri strukture (koordinate, anizotropni termički parametri za sve nevodikove atome)

utočnjeni metodom najmanjih kvadrata, minimizirajući vaganu sumu izračunatih i izmjerenih kvadrata strukturnih faktora ( $F^2$ ) za sve reflekske, unutar programa SHELXL. U svim strukturama vodikovi atomi su postavljeni na geometrijski očekivane položaje, koji su utočnjeni koristeći riding model. Izotropni temperaturni parametar vodikovih atoma postavljen je na 1,2 odnosno 1,5 puta ekvivalentnog izotropnog temperaturnog parametra heteroatoma, odnosno ugljikovog atoma za kojeg je vodik vezan. Priprema ulaznih datoteka i analiza rezultata rađena je u sklopu programa Olex2<sup>74</sup>. Prikazi kristalnih struktura (slike D34–D44) te graf-set oznake (slike D45–D52) izrađeni su programu Mercury<sup>75</sup>.

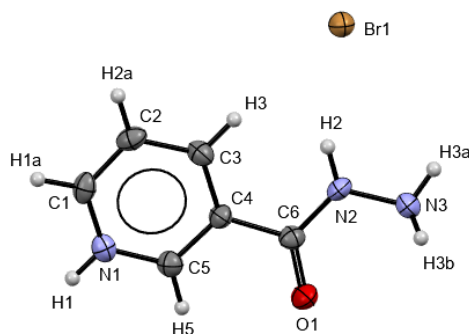
#### 3.4.5. Termogravimetrijska analiza i razlikovna pretražna kalorimetrija

Simultana termogravimetrijska analiza i razlikovna pretražna kalorimetrija uzoraka provedena je na instrumentu Mettler Toledo TG-DSC 3+, od 25 °C do 300 °C brzinom grijanja od 10 °C/min pod dinamičkom atmosferom dušika s protokom od 50 mL/min, u aluminijskim posudicama. Raspon masa analiziranih uzoraka bio je od 2 do 10 mg. Podaci su obrađeni pomoću programa STARE Evaluation Software v16 te su TG i DSC krivulje prikazane na slikama D53–D63.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Halogenidne soli izomera piridinkarbohidrazida

#### 4.1.1. Bromidna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)Br



**Slika 6.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HNZ)Br.

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Sol (HNZ)Br izolirana je u obliku aglomerata bezbojnih prizmatskih kristala (slika D1).

IR spektar (HNZ)Br (slika D23) u skladu je s očekivanim, a karakteriziraju ga vrpce pri  $3310\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N-H})$ ], pri  $3172$  i  $3095\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N-H})$ ], pri  $3030$  i  $2993\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C-H})$ ], pri  $1672\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C=O})$ ], pri  $1631\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N=C})$  i  $\nu(\text{C=C})$  piridinskog prstena], pri  $1510\text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-H})$  i  $\nu(\text{C-N})$ ] te pri  $1456\text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-N-H})$ ].

Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/c$  (slika D34). Bromidni ioni nalaze se na generalnim položajima, dok se piridinski prstenovi kationa  $\text{HNZ}^+$  nalaze na kliznim ravninama  $c$ . U jediničnoj ćeliji nalaze se četiri formulske jedinice (HNZ)Br ( $Z = 4$ ). Dobivena kristalna struktura u mnogočemu je slična poznatoj strukturi (HINZ)Br, no jedinična ćelija manjeg je volumena.

U odnosu na molekulu NZ, nisu primijećene promjene duljina kemijskih veza C6–C4, O1–C6, N2–C6 i N2–N3 u kationu  $\text{HNZ}^+$ , no torzijski kut O1–C6–C4–C3 značajno je veći u strukturi kationa u odnosu na molekulu NZ (tablica D6).

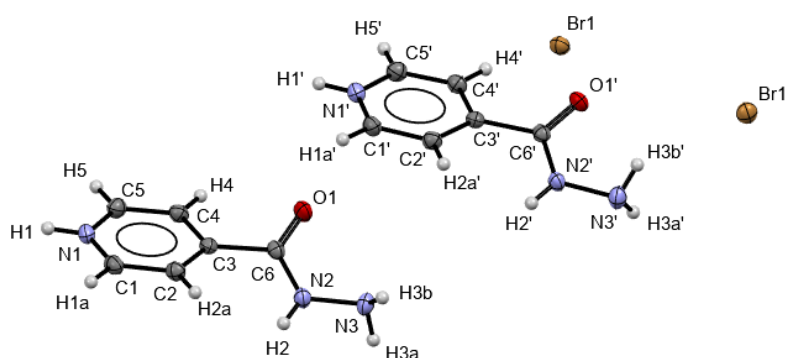
U strukturi (HNZ)Br pronalaze se tri jedinstvene vodikove veze. Kationi  $\text{HNZ}^+$  su međusobno povezani preko N–H $\cdots$ N vodikove veze ostvarene između donornog atoma N1 i akceptora N3.

Između kationa i aniona ostvarene su N–H···Br vodikove veze isključivo preko donornih atoma hidrazidnog fragmenta (N2 i N3).

Unutar kristalne strukture (HNZ)Br moguće je pronaći lančaste sintone graf-set oznaka  $C_2^1(5)$  i  $D_3^3(12)$  (slika D45).

Rezultati termogravimetrijske analize upućuju na endotermni događaj s temperaturom početka od 195 °C ( $\Delta H = -21 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), koji se može pripisati taljenju spoja nakon kojeg slijedi raspad spoja praćen gubitkom mase (slika D53).

#### 4.1.2. Bromidna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)Br



**Slika 7.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HINZ)Br.

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali (HINZ)Br bezbojni su pločasti kristali nepravilnog oblika i različitih veličina (slika D2).

IR spektar (HINZ)Br (slika D24) razlikuje se u odnosu na IR spektar (HNZ)Br najviše u području  $\nu(\text{N-H})$  istezanja. Infracrveni spektar soli (HINZ)Br karakteriziraju vrpce pri 3248, 3186, 3146, 3056 i 3037  $\text{cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N-H})$ ], pri 3020  $\text{cm}^{-1}$  i 3007  $\text{cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C-H})$ ], pri 1681  $\text{cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C=O})$ ], pri 1608 i 1580  $\text{cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N=C})$  i  $\nu(\text{C=C})$  piridinskog prstena], pri 1537  $\text{cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-H})$  i  $\nu(\text{C-N})$ ] te pri 1496  $\text{cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-N-H})$ ].

Spoj kristalizira u ortorompskom sustavu, u prostornoj grupi  $Pbca$ , pri čemu su ioni na generalnom položaju, ali piridinski prstenovi kationa  $\text{HINZ}^+$  leže na kliznim ravninama  $b$  i  $c$  (slika D35). U jediničnoj ćeliji nalazi se šesnaest formulskih jedinica (HINZ)Br, odnosno šesnaest kationa  $\text{HINZ}^+$  i šesnaest bromidnih aniona,  $\text{Br}^-$ .

Primjećena je značajna razlika u geometriji dvaju simetrijski neekvivalentnih kationa  $\text{HINZ}^+$ , i to u duljini veze  $\text{C}=\text{O}$  ( $\text{O1}-\text{C6}$ ) od  $0,010(3)$  Å, te orijentaciji vodikovih atoma na terminalnom dušikovom atomu hidrazidne skupine ( $\text{N3}$ ). Ostali geometrijski parametri iona su usporedivi (tablica D7).

Kationi  $\text{HINZ}^+$  imaju nešto kraće veze  $\text{N2}-\text{C6}$  i  $\text{N2}-\text{N3}$ , te drukčiji torzijski kut  $\text{O1}-\text{C6}-\text{C3}-\text{C2}$  u odnosu na molekulu  $\text{INZ}$ .

U strukturi  $(\text{HINZ})\text{Br}$  ostvareno je devet jedinstvenih vodikovih veza, značajno više u odnosu na strukturu  $(\text{HNZ})\text{Br}$ , što je posljedica dviju simetrijski neekvivalentnih iona u strukturi  $(\text{HINZ})\text{Br}$ . To je odraženo i u značajno kompleksnijem IR spektru u području istezanja  $\text{N}-\text{H}$  (slika D23 i D24).

Posljedično, mreža supramolekulskih interakcija bitno je kompleksnija nego kod  $(\text{HNZ})\text{Br}$ . Pojavljuju se  $\text{N}_{\text{py}}-\text{H}\cdots\text{O}'$  vodikove veze između kationa  $\text{HINZ}^+$ , koje su ostvarene između protoniranog dušikovog atoma piridinskog prstena jednog simetrijski neekvivalentnog kationa i karbonilnog kisikovog atoma drugog simetrijski neekvivalentnog kationa.

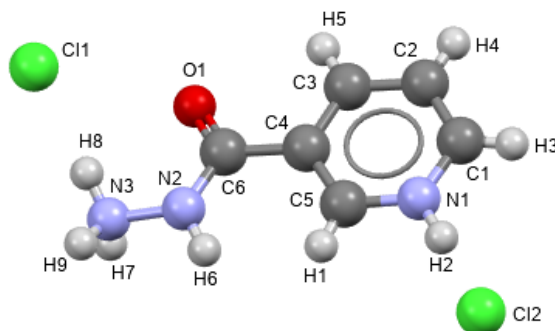
Nadalje,  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$  vodikove veze ostvarene su također između simetrijski neekvivalentnih kationa, uz terminalni atom dušika hidrazidnog fragmenta kao akceptora i piridinske  $\text{N}-\text{H}$  skupine kao donora.

Kationi i anioni umreženi su pomoću  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Br}$  vodikovih veza uz donorske atome  $\text{N2}$ ,  $\text{N3}$ ,  $\text{N2}'$  i  $\text{N3}'$ , te akceptore  $\text{Br1}$  i  $\text{Br1}'$ . Svaki od atoma  $\text{N2}$  i  $\text{N2}'$  donor je ukupno jedne vodikove veze, dok je svaki od atoma  $\text{N3}$  i  $\text{N3}'$  donor je ukupno dvije vodikove veze.

Unutar kristalne strukture  $(\text{HINZ})\text{Br}$  moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakama  $R_2^1(5)$  i  $R_2^4(10)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set oznaka  $C_2^2(14)$ ,  $C_2^2(15)$  i  $C_1^2(5)$  (slika D46).

Prilikom termogravimetrijske analize soli  $(\text{HINZ})\text{Br}$  primijećen je endoterman proces, pri početnoj temperaturi od  $211,75$  °C, kojemu odgovara normalizirana promjena molarne entalpije u iznosu od  $-22$  kJ mol<sup>-1</sup> (slika D54). Kao kod  $\text{NZ}$ , endoterman proces upućuje na taljenje, koje je praćeno raspadom.

Može se zaključiti da bromidna sol  $\text{INZ}$  ostvaruje veći broj raznovrsnijih vodikovih veza u odnosu na bromidnu sol  $\text{NZ}$ , što bi mogao biti uzrok više početne temperature endotermnog termičkog događaja.

4.1.3. Kloridna sol piridin-3-karbohidrazida,  $(H_2NZ)Cl_2$ 

**Slika 8.** Prikaz asimetrične jedinice soli  $(H_2NZ)Cl_2$ .  
(atomi su prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali  $(H_2NZ)Cl_2$  bezbojni su igličasti kristali različitih dimenzija (slika D3). Postoje u obliku jediničnih kristala te u obliku aglomerata.

Da je riječ o kloridnoj soli piridin-3-karbohidrazida, molekulske formule  $(H_2NZ)Cl_2$ , potvrđeno je usporedbom difraktograma sintetiziranog praškastog uzorka soli sa simuliranim difraktogramom soli  $(H_2NZ)Cl_2$  (refkod IMAGOX)<sup>58</sup> (slika D14).

Infracrveni spektar soli  $(H_2NZ)Cl_2$  (slika D25) karakteriziraju vrpce pri 3230, 3174, 3109, 3058 i 3041  $cm^{-1}$  [ $\nu(N-H)$ ], pri 2913  $cm^{-1}$ , 2876  $cm^{-1}$ , 2830  $cm^{-1}$  i 2735  $cm^{-1}$  [ $\nu(C-H)$ ], pri 1691  $cm^{-1}$  [ $\nu(C=O)$ ], pri 1629, 1615 i 1578  $cm^{-1}$  [ $\nu(N=C)$  i  $\nu(C=C)$  piridinskog prstena], pri 1544 i 1527  $cm^{-1}$  [ $\delta(N-H)$  i  $\nu(C-N)$ ] te pri 1468  $cm^{-1}$  [ $\delta(N-N-H)$ ].

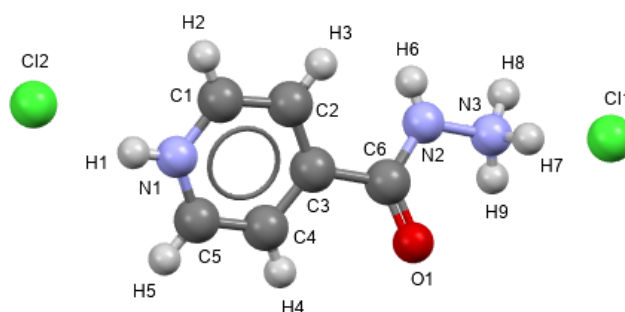
Spoj  $(H_2NZ)Cl_2$  kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/c$ , pri čemu su ioni na generalnim položajima, ali piridinski prstenovi kationa  $H_2NZ^{2+}$  leže na rototranslacijskim osima (slika D36). U jediničnoj ćeliji nalazi se četiri formulske jedinice  $(H_2NZ)Cl_2$ , odnosno četiri kationa  $H_2NZ^{2+}$  i osam kloridnih aniona,  $Cl^-$ .

U odnosu na molekulu NZ, kod kationa  $H_2NZ^{2+}$  primijećene su promjene duljina kemijskih veza. Tako je duljina O1–C6 veze kraća u odnosu na molekulu NZ, veze N2–C6 i N2–N3 u kationu soli su duže, dok je duljina C6–C4 veze usporediva. U dikationu je hidrazidni fragment približno u ravnini piridinskog prstena (tablica D6).

Jedna asimetrična jedinica  $(H_2NZ)Cl_2$  ostvaruje pet jedinstvenih vodikovih veza  $N-H\cdots Cl$ , dok preostali akceptor (kisik karbonilne skupine) ne ostvaruje vodikove veze.

Prilikom termogravimetrijske analize soli  $(H_2NZ)Cl_2$  primijećen je endoterman proces, pri početnoj temperaturi od  $181,84\text{ }^\circ\text{C}$ , kojemu odgovara normalizirana promjena molarne entalpije u iznosu od  $-31\text{ kJ mol}^{-1}$  (slika D55).

#### 4.1.4. Kloridna sol piridin-4-karbohidrazida, $(H_2INZ)Cl_2$



**Slika 9.** Prikaz asimetrične jedinice soli  $(H_2INZ)Cl_2$ .  
(atomi su prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali  $(H_2INZ)Cl_2$  bezbojni su, pločasti kristali u fragmentima (slika D4). Postoje u obliku aglomerata te u obliku jediničnih kristala nastalih lomljenjem većih jediničnih kristala.

Da je riječ o kloridnoj sol piridin-4-karbohidrazida, molekulske formule  $(H_2INZ)Cl_2$ , potvrđeno je usporedbom difraktograma sintetiziranog praškastog uzorka soli sa simuliranim difraktogramima soli  $(H_2INZ)Cl_2$  forme I (refkod INAHZC)<sup>76</sup> i forme II (refkod INAHZC02)<sup>55</sup> (slika D15). Difraktogram praha sintetiziranog spoja odgovara  $(H_2INZ)Cl_2$  formi II.

Infracrveni spektar soli  $(H_2NZ)Cl_2$  (slika D26) karakteriziraju vrpce pri  $3172$ ,  $3096$ ,  $3048$  i  $3028\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(N-H)$ ], pri  $2969\text{ cm}^{-1}$  i  $2805\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(C-H)$ ], pri  $1675\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(C=O)$ ], pri  $1639$  i  $1608\text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(N=C)$  i  $\nu(C=C)$  piridinskog prstena], pri  $1533$  i  $1522\text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(N-H)$  i  $\nu(C-N)$ ] te pri  $1493\text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(N-N-H)$ ].

Sol kristalizira na sličan način kao i spoj  $(H_2NZ)Cl_2$  u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/c$ , no svi ioni nalaze se na generalnom položaju (slika D37). U jediničnoj ćeliji nalazi se četiri formulske jedinice  $(H_2INZ)Cl_2$ , četiri kationa  $H_2INZ^{2+}$  i osam kloridnih aniona,  $Cl^-$ .

U odnosu na molekulu INZ, kod kationa  $H_2NZ^{2+}$  primijećeno je skraćivanje duljina  $O1-C6$ ,  $N2-C6$  i  $N2-N3$  kemijskih veza. Torzijski kut  $O1-C6-C4-C3$  značajnije je manji u strukturi kationa, nego u strukturi NZ (tablica D7).

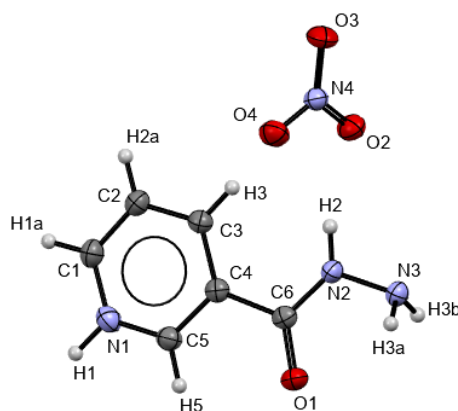
Kao i kod soli izoniazida,  $(H_2NZ)Cl_2$  ostvaruje pet jedinstvenih  $N-H\cdots Cl$  vodikovih veza.



Prilikom termogravimetrijske analize spoja  $(\text{H}_2\text{INZ})\text{Cl}_2$  primijećen je endoterman proces, čija normalizirana promjena molarne entalpije iznosi  $-24 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od  $186,74 \text{ }^\circ\text{C}$  (slika D56). U odnosu na spoj  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{Cl}_2$ , kod kloridne soli izoniazida primijećen je također, endoterman proces pri nižoj vrijednosti normalizirane entalpije koji se postiže pri višoj početnoj temperaturi.

## 4.2. Nitratne soli piridinkarbohidrazida

### 4.2.1. Nitratna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)NO<sub>3</sub>



**Slika 10.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HNZ)NO<sub>3</sub>.

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali (HNZ)NO<sub>3</sub> bezbojni su pločasti kristali čija je jedna stranica nepravilni mnogokut. Pojavljuju se u različitim veličinama te kao isključivo monokristali (slika D5).

IR spektar (HNZ)NO<sub>3</sub> (slika D27) karakteriziraju vrpce pri 3268, 3221, 3180, 3108 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N–H)], pri 3067 i 3007 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C–H)], pri 1668 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C=O)], pri 1517 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–H) i  $\nu$ (C–N)], pri 1593 i 1573 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N=C) i  $\nu$ (C=C) piridinskog prstena], pri 1463 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–N–H)] te pri 1390 i 1355 cm<sup>-1</sup> koje su specifične za asimetrično istežanje nitratnog iona.

Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi *C2/c* (slika D38). Ioni se nalaze na generalnom položaju, ali se piridinski prstenovi kationa HNZ<sup>+</sup> nalaze na kliznim ravninama *c*. U jediničnoj ćeliji nalazi se osam formulskih jedinica (HNZ)NO<sub>3</sub>.

Ion HNZ<sup>+</sup> u strukturi (HNZ)NO<sub>3</sub> geometrijski se ne razlikuje značajno od molekule NZ, do na nešto drukčiji torzijski kut O1–C6–C4–C3 (tablica D6).

Jedna asimetrična jedinka (HNZ)NO<sub>3</sub> ostvaruje pet jedinstvenih vodikovih veza. Unutar kristalne strukture navedene soli pojavljuju se N–H⋯N vodikove veze između kationa HNZ<sup>+</sup> preko donora N1 i akceptora N3.

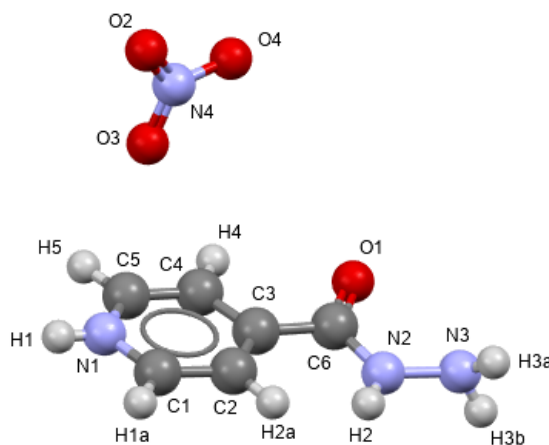
Zastupljene su i N–H⋯O vodikove veze između kationa HNZ<sup>+</sup> i aniona NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Kation ostvaruje vodikove veze preko donorskih atoma dušika N2 i N3. Atom N2 donor je ukupno dvije, dok je atom N3 donor ukupno tri vodikove veze.

Kao i u strukturi soli (HNZ)Br, ni u strukturi (HNZ)NO<sub>3</sub> ne postoje N–H···O vodikove veze između dvaju kationa HNZ<sup>+</sup>, iako u strukturi nitratne soli postoje N–H···O vodikove veze između kationa HNZ<sup>+</sup> te nitratnog aniona.

Unutar kristalne strukture (HNZ)NO<sub>3</sub> moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakama  $R_1^2(4)$ ,  $R_4^4(14)$ ,  $R_4^2(10)$  i  $R_4^4(12)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set oznaka  $C_2^2(7)$  i  $D_3^3(12)$  (slika D47).

Prilikom termogravimetrijske analize soli (HNZ)NO<sub>3</sub> primijećena su dva termička događaja. Prvi je proces endoterman te normalizirana promjena molarne entalpije tog procesa iznosi –17 kJ mol<sup>-1</sup>, pri početnoj temperaturi od 136,34 °C, dok je drugi proces egzoterman te normalizirana promjena molarne entalpije tog procesa iznosi 27 kJ mol<sup>-1</sup>, pri početnoj temperaturi od 251,82 °C (slika D57). S obzirom da je taljenje praćeno raspadom spoja, može se pretpostaviti da se u prvome koraku spoj tali. Drugi termički događaj je egzotermni raspad očekivan za nitratne soli organskih tvari.

#### 4.2.2. Nitratna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)NO<sub>3</sub>



**Slika 11.** Prikaz asimetrične jedinice soli (HINZ)NO<sub>3</sub>.

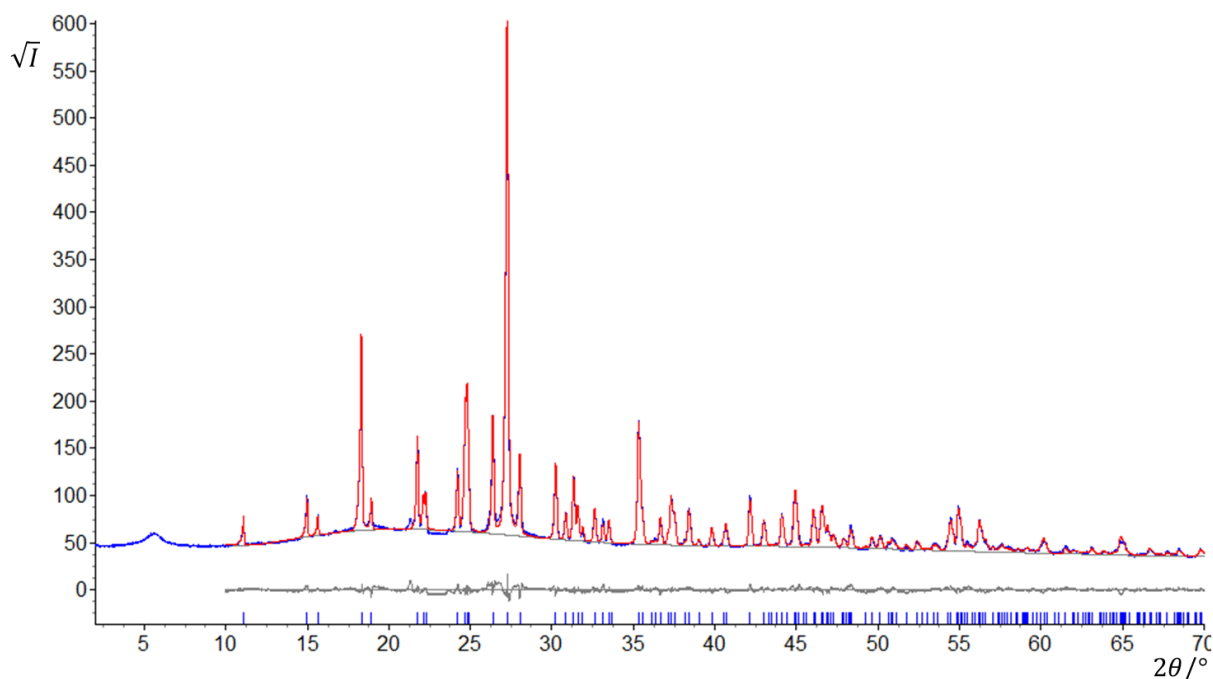
(atomi su prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali nitratne soli piridin-4-karbohidrazida bezbojni su kristali. Iznimno su malenih veličina te se mogu opisati kao nepravilne prizme (slika D6).

IR spektar nitratne soli izoniazida (slika D28) karakteriziraju vrpce pri 3309, 3265, 3205, 3141 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N–H)], pri 3092 i 3063 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C–H)], pri 1686 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C=O)], pri 1545 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–H) i  $\nu$ (C–N)], pri 1595 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N=C) i  $\nu$ (C=C) piridinskog prstena], pri 1545 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–

H) i  $\nu(\text{C-N})$ ], pri  $1496\text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-N-H})$ ] te pri  $1344$ ,  $1322$  i  $1310\text{ cm}^{-1}$  koje ukazuju na prisutnost  $\text{NO}_3^-$  iona.

Zbog malih dimenzija kristala soli, nije uspješno nađen niti jedan jedinični kristal dovoljne kvalitete za strukturnu analizu. Kako bi se ipak pokušale odrediti neki kristalografski parametri samih kristala, uzorak nitratne soli podvrgnut je difrakciji rendgenskog zračenja na praškastom uzorku, pri čemu se mjerenje vršilo u kapilari. Dobiveni difraktogram (slika 12) modeliran je pomoću programa TOPAS.



**Slika 12.** Difraktogram soli  $(\text{HINZ})\text{NO}_3$  dobiven pomoću programa TOPAS.

Difraktogram je modeliran uz uobičajene instrumentne aberacije i aberacije uzorka (emisijski profil, aksijalna divergencija) i Čebiševljev polinom 10-og stupnja za pozadinsko zračenje. Difrakcijski maksimumi indicirani su jediničnom ćelijom s parametrima  $a = 6,36404(13)$ ;  $b = 15,9500(5)$ ;  $c = 10,06383(18)$ ;  $\beta = 127,075(9)$ ;  $V = 815,04(3)$  i prostornom grupom  $Cc$ . Simuliranim otpuštanjem pronađeni su optimalni položaji i orijentacije kationa i aniona potpuno ograničenih geometrija. Konačna vrijednost funkcije gubitka  $R_{\text{wp}}$  iznosila je 5,74%, a dobrota prilagodbe 3,94.

Dobiveni strukturni model je kemijski i strukturno smislen, odnosno ne postoje odstupanja od očekivanih položaja i orijentacija iona. S obzirom da dobiveni strukturni model nije dovoljno precizan za kvantifikaciju relativno malih strukturnih i geometrijskih razlika, analiza supramolekulskih interakcija nije napravljena. Ipak, sa sigurnošću se može tvrditi da

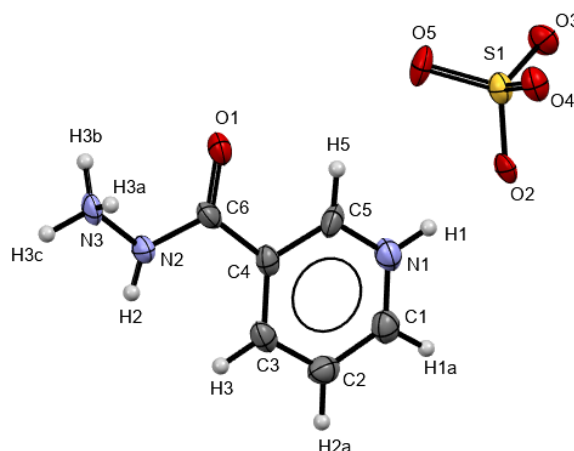
protonirani dušikov atom na piridinskom prstenu kationa tvori vodikovu vezu s hidrazinskim fragmentom drugog organskog iona, a hidrazinski fragment dodatno tvori vodikove veze s nitratnim ionima.

Izmjeren digraktogram praha, difraktogram praha dobiven pomoću programa TOPAS te difraktogram praha soli (HINZ)NO<sub>3</sub> (refkod ORUJES)<sup>56</sup> međusobno su uspoređeni (slika D17) te je zaključeno da struktura pripravljene nitratne soli izoniazida odgovara prethodno opisanoj strukturi iz literature<sup>56</sup>.

U odnosu na sol (HNZ)NO<sub>3</sub>, primijećena su dva termička događaja veće vrijednosti normalizirane promjene entalpije. Prvi je proces endoterman te normalizirana promjena molarne entalpije tog procesa iznosi  $-16 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri nešto višoj početnoj temperaturi od 173,80 °C, dok je drugi proces egzoterman te normalizirana promjena molarne entalpije tog procesa iznosi  $100 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri nižoj početnoj temperaturi od 226,14 °C (slika D58).

### 4.3. Soli izomera piridinkarbohidrazida i aniona tetraedarske građe

#### 4.3.1. Sulfatna sol piridin-3-karbohidrazida, $(H_2NZ)SO_4$



**Slika 13.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli  $(H_2NZ)SO_4$ .

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

$(H_2NZ)SO_4$  izoliran je u obliku malih bezbojnih kristala nepravilnog oblika (slika D7).

IR spektar  $(H_2NZ)SO_4$  (slika D29) karakteriziraju vrpce pri 3084  $cm^{-1}$  [ $\nu(N-H)$ ], 3057  $cm^{-1}$  [ $\nu(C-H)$ ], pri 1690  $cm^{-1}$  [ $\nu(C=O)$ ], 1548 i 1499  $cm^{-1}$  [ $\nu(N=C)$  i  $\nu(C=C)$  piridinskog prstena], pri 1507  $cm^{-1}$  [ $\delta(N-H)$  i  $\nu(C-N)$ ], pri 1456  $cm^{-1}$  [ $\delta(N-N-H)$ ] te pri 1089 i 683  $cm^{-1}$  koje odgovaraju asimetričnom istezanju ( $\nu_3$ ) i svijanju izvan ravnine ( $\nu_4$ )  $SO_4^{2-}$  iona.

Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P2_1/c$  (slika D40). Niti jedan ion ne nalazi se ni na centru inverzije ni na osima rotacije drugog reda, dok se kationi  $H_2NZ^{2+}$ , točnije piridinski prstenovi kationa, nalaze na kliznim ravninama  $c$ . U jediničnoj ćeliji nalaze se četiri formulske jedinice  $(H_2NZ)SO_4$ .

U odnosu na molekulu NZ, primijećeno je skraćenje C6–C4, O1–C6 i N2–N3 kemijskih veza u kationu  $H_2NZ^{2+}$ , dok se duljina veze N2–C6 nije značajno promijenila. Također, torzijski kut O1–C6–C4–C3 značajnije je veći u strukturi kationa, nego u strukturi NZ (tablica D6).

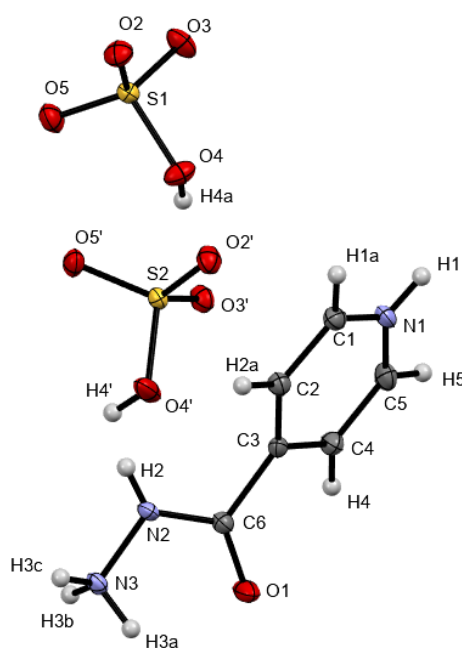
Jedna asimetrična jedinica  $(H_2NZ)SO_4$  ostvaruje pet jedinstvenih vodikovih veza. Unutar kristalne strukture sulfatne soli nikotinhidrazida pojavljuju se N–H $\cdots$ O vodikove veze između kationa  $H_2NZ^{2+}$  i aniona  $SO_4^{2-}$  na način da je kation donor vodikovih veza preko dušikovih atoma N1, N2 i N3, pri čemu je jedan od kisikovih atoma aniona akceptor te vodikove

veze. Svaki od atoma N1 i N2, donor je jedne vodikove veze, a atom N3 donor je ukupno pet vodikovih veza. Također, prisutne su i O–H···O vodikove veze između anionskih vrsta  $\text{SO}_4^{2-}$ .

Unutar kristalne strukture  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{SO}_4$  moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakama  $R_4^4(12)$ ,  $R_4^4(14)$  i  $R_2^2(7)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set oznaka  $C_2^2(6)$ ,  $C_2^2(11)$ ,  $C_2^1(9)$  i  $C_2^2(10)$  (slika D48).

Prilikom termogravimetrijske analize soli  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{SO}_4$  primijećen je endoterman proces s početnom temperaturom od 193,86 °C kojemu odgovara normalizirana promjena molarne entalpije u iznosu od  $-70 \text{ kJ mol}^{-1}$  (slika D59).

#### 4.3.2. Hidrogensulfatna sol piridin-4-karbohidrazida, $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$



**Slika 14.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$ .

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

$(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  izoliran je u obliku bezbojnih i malenih aglomerata prizmatskih monokristala otprilike jednakih veličina (slika D8).

IR spektar  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  (slika D30) karakteriziraju vrpce pri  $3098$  i  $3080 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N}-\text{H})$ ], pri  $3054 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C}-\text{H})$ ], pri  $1698 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C}=\text{O})$ ], pri  $1615$  i  $1585 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N}=\text{C})$  i  $\nu(\text{C}=\text{C})$  piridinskog prstena], pri  $1544 \text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N}-\text{H})$  i  $\nu(\text{C}-\text{N})$ ], pri  $1493 \text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N}-\text{N}-\text{H})$ ] te pri  $1104$  i  $658 \text{ cm}^{-1}$  koje odgovaraju asimetričnom istezanju ( $\nu_3$ ) i svijanju izvan ravnine ( $\nu_4$ )  $\text{SO}_4^{2-}$  iona.

Spoj kristalizira u triklinskom sustavu, u prostornoj grupi  $P\bar{1}$ , s ionima na generalnim položajima (slika D41). U jediničnoj ćeliji nalaze se dvije formulske jedinice  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$ , odnosno dva kationa  $\text{H}_2\text{INZ}^{2+}$  i dva puta po dva simetrijski neekvivalentna hidrogensulfatna aniona,  $\text{HSO}_4^-$ .

U odnosu na molekulu INZ, primijećeno je skraćenje C6–C3, O1–C6 i N2–N3 kemijskih veza u kationu  $\text{H}_2\text{INZ}^{2+}$ , dok se duljina N2–C6 nije značajno promijenila. Također, torzijski kut O1–C6–C3–C2 nešto je manji nego odgovarajući u strukturi INZ (tablica D7).

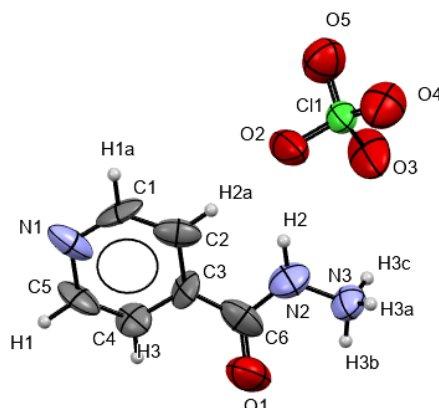
Jedna asimetrična jedinica  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  ostvaruje osam jedinstvenih vodikovih veza. Unutar kristalne strukture navedene hidrogensulfatne soli pojavljuju se N–H $\cdots$ O vodikove veze između kationa  $\text{H}_2\text{INZ}^{2+}$  i aniona  $\text{HSO}_4^-$  na način da je kation donor vodikovih veza preko dušikovih atoma N1, N2 i N3, pri čemu je jedan od kisikovih atoma aniona akceptor te vodikove veze. Svaki od atoma N1 i N2, donor je jedne vodikove veze, a atom N3 donor je ukupno četiri vodikove veze.

Također, prisutne su i O–H $\cdots$ O vodikove veze između anionskih vrsta  $\text{HSO}_4^-$ . U strukturi soli  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  ostvarene su N–H $\cdots$ O vodikove veze preko dušikovog atoma piridinskog prstena.

U supramolekularnoj mreži  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakama  $R_4^4(24)$ ,  $R_4^2(10)$ ,  $R_4^4(14)$ ,  $R_4^2(8)$  i  $R_1^2(4)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set oznaka  $D_2^2(6)$ ,  $D_2^2(5)$  i  $C_2^2(12)$  (slika D49).

TG krivulja otkriva tri termička događaja u temperaturnom području od 25 °C do 300 °C tijekom zagrijavanja soli  $(\text{H}_2\text{INZ})\text{SO}_4$ . Prva dva procesa su endotermna te normalizirana promjena molarne entalpije prvog procesa iznosi  $-20 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od 83,87 °C, dok normalizirana promjena molarne entalpije drugog procesa iznosi  $-23 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od 192,20 °C. Treći proces jest egzoterman te pri početnoj temperaturi od 226,14 °C normalizirana promjena molarne entalpije iznosi  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  (slika D60).



4.3.3. Perkloratna sol piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)ClO<sub>4</sub>

**Slika 15.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HINZ)ClO<sub>4</sub>.

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali (HINZ)ClO<sub>4</sub> bezbojni su te iznimno malih dimenzija i vlaknastog habitusa (slika D9).

IR spektar (HINZ)ClO<sub>4</sub> (slika D31) karakteriziraju vrpce pri 3338, 3306, 3274, 3148 i 3104 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N–H)], pri 3077 i 3029 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C–H)], pri 1687 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C=O)], pri 1596 cm<sup>-1</sup> koja odgovara  $\nu$ (N=C) i  $\nu$ (C=C) piridinskog prstena, pri 1538 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–H) i  $\nu$ (C–N)], pri 1498 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–N–H)] te pri 1081 i 1041 cm<sup>-1</sup> koje odgovaraju asimetričnom istežanju ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> iona.

Iako su dobiveni kristali bili tek granično dostatne kvalitete za difrakciju na jediničnom kristalu, strukturni model je uspješno dobiven. Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi *P2<sub>1</sub>/c* (slika D42). Niti jedan ion ne nalazi se ni na centru inverzije ni na osima rotacije drugog reda, dok se kationi HINZ<sup>+</sup>, točnije piridinski prstenovi kationa, nalaze na kliznim ravninama *c*. U jediničnoj ćeliji nalaze se četiri formulske jedinice (HINZ)ClO<sub>4</sub>, odnosno četiri kationa HINZ<sup>+</sup> i četiri perkloratna aniona, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>.

U odnosu na molekulu INZ, primijećeno je skraćenje C6–C3 kemijske veze te produljenje O1–C6 veze u kationu HINZ<sup>+</sup>, dok se duljine N2–C6 i N2–N3 nisu značajno promijenile. Torzijski kut O1–C6–C3–C2 kationa značajnije je manji u odnosu na isti kut u molekuli INZ (tablica D9). Ipak, ova opažanja imaju nisku pouzdanost zbog relativno niske kvalitete podataka prema kojem je strukturni model utočnjen.

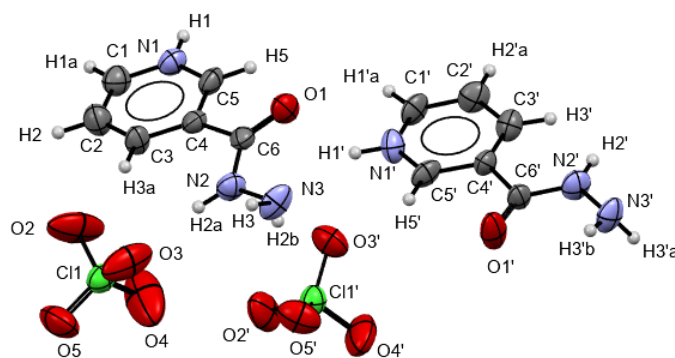
Unutar kristalne strukture navedene soli opaženo je pet jedinstvenih vodikovih veza, a pojavljuju se N–H⋯N vodikove veze između kationa HINZ<sup>+</sup> preko dušikovih atoma akceptora

N1 i donora N3. Zastupljene su i N–H···O vodikove veze između kationa HINZ<sup>+</sup> i aniona ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Kation ostvaruje vodikove veze preko donornih atoma dušika N2 i N3.

Unutar kristalne strukture (HNZ)ClO<sub>4</sub> moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakom  $R_2^1(4)$ ,  $R_4^4(12)$ ,  $R_4^4(12)$  i  $R_4^4(14)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set među kojima su najučestalije oznaka  $D_3^3(13)$ ,  $C_2^2(7)$  i  $D_3^3(13)$  (slika D50).

Prilikom termogravimetrijske analize spoja (HNZ)ClO<sub>4</sub> primijećen je endotermni proces, čija normalizirana promjena molarne entalpije iznosi  $-27 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od 222,88 °C, te egzotermni proces, čija normalizirana promjena molarne entalpije iznosi  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od 256,86 °C (slika D61).

#### 4.3.4. Perkloratna sol piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)ClO<sub>4</sub>



**Slika 16.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HNZ)ClO<sub>4</sub>.

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali (HNZ)ClO<sub>4</sub> bezbojni su pločasti kristali čija je najveća stranica paralelogram. Kristali su različitih veličina te postoje kao izolirani jedinični kristali te aglomerati jediničnih kristala (slika D10).

IR spektar (HNZ)ClO<sub>4</sub> (slika D32) karakteriziraju vrpce, pri  $3326$ ,  $3281$  i  $3110 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N-H})$ ], pri  $3065$ ,  $2910$ ,  $2868$  i  $2833 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C-H})$ ], pri  $1688 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{C=O})$ ], pri  $1611 \text{ cm}^{-1}$  [ $\nu(\text{N=C})$  i  $\nu(\text{C=C})$  piridinskog prstena], pri  $1512 \text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-H})$  i  $\nu(\text{C-N})$ ], pri  $1457 \text{ cm}^{-1}$  [ $\delta(\text{N-N-H})$ ] te pri  $1051 \text{ cm}^{-1}$  koja odgovara asimetričnom istezanju ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> iona.

Spoj kristalizira u monoklinskom sustavu, u kiralnoj prostornoj grupi  $P2_1$  (slika D43), a u strukturi su prisutne dva simetrijski neekvivalentna kationa i dva simetrijski neekvivalentna aniona

Uočene su i značajne razlike između geometrije simetrijski neekvivalentnih kationa, gdje jedan kation ima kraće C6–C4 i N2–N3 kemijske veze, te dulju N2–C6 vezu u odnosu na drugi kation  $\text{HNZ}^+$ . Torzijski kutovi O1–C6–C4–C3 oba kationa su usporedive veličine (tablica D8). U odnosu na molekulu NZ, primijećeno je da jedan  $\text{HNZ}^+$  kation ima kraću O1–C6 vezu te dulje N2–C6 i N2–N3 veze, a drugi ima kraću O1–C6 vezu te dulje C6–C4 i N2–N3 kemijske veze. Torzijski kutovi O1–C6–C4–C3 oba kationa značajnije su veći u odnosu na isti torzijski kut u molekuli NZ.

U strukturi  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$  ostvareno je čak jedanaest jedinstvenih vodikovih veza. Unutar kristalne strukture navedene perkloratne soli pojavljuju se N–H...O vodikove veze između kationa  $\text{HNZ}^+$  te kationa i aniona  $\text{ClO}_4^-$ . Jedan kation tvori vodikove veze na način da je N1 donor jedne vodikove veze s drugim kationom preko kisikova atoma O1', N2 je donor dvije vodikove veze s jednim anionom, a N3 donori je jedne vodikove veze. Drugi kation tvori vodikove veze na način da je atom N1' donor jedne vodikove veze s drugim kationom preko kisikova atoma O1, N2' donor je jedne vodikove veze s anionom, a atom N3' donor je ukupno dvije vodikove veze.

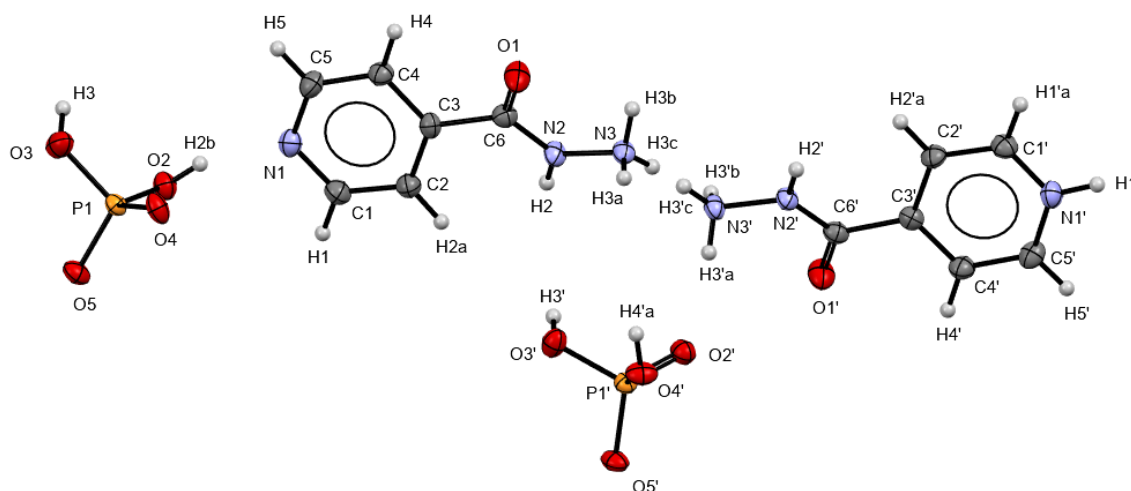
Zastupljene su O–H...N vodikove veze na način da je atom kationa N3' akceptor jedne vodikove veze koju ostvaruje preko kisikova atoma anionske vrste.

Pojavljaju se N–H...N vodikove veze između kationa  $\text{HNZ}^+$  preko dušikovih atoma N1, N3, N1' i N3'. Atom N1 donor je jedne vodikove veze, dok je atom N3' akceptor te vodikove veze. Atom N1' donor je jedne vodikove veze, a N3 je akceptor te iste veze.

Također, prisutne su i N–H...Cl vodikove veze između kationa i aniona na način da je donor vodikove veze N2 atom, a da je akceptor iste veze atom klora anionske vrste.

Unutar kristalne strukture  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$  moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakama  $R_1^2(3)$ ,  $R_1^2(4)$  i  $R_1^2(5)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set oznaka  $D_2^2(9)$ ,  $D_2^2(6)$ ,  $D_2^2(5)$  i  $C_2^2(12)$  (slika D51).

U odnosu na sol  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$ , termičkom analizom soli  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$  primijećen je samo jedan termički događaj. Endoterman proces okarakteriziran je normaliziranom promjena molarne entalpije u iznosu od  $-20 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od  $170,50 \text{ }^\circ\text{C}$  (slika D62).

4.3.5. Dihidrogenfosfatna sol piridin-3-karbohidrazida, (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)

**Slika 17.** ORTEP prikaz asimetrične jedinice soli (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

(elipsoidi pomaka nevodikovih atoma prikazani su s vjerojatnošću od 50 %, a vodikovi su atomi prikazani kao kuglice proizvoljnog radijusa)

Kristali (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) bezbojni su, pločasti kristali nepravilnog oblika s oštrim bridovima te različitih veličina (slika D11).

IR spektar (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (slika D33) karakteriziraju vrpce pri 3117 i 3101 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N–H)], pri 3070 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C–H)], pri 1675 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (C=O)], pri 1609 cm<sup>-1</sup> [ $\nu$ (N=C) i  $\nu$ (C=C) piridinskog prstena], pri 1557 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–H) i  $\nu$ (C–N)], pri 1494 cm<sup>-1</sup> [ $\delta$ (N–N–H)] te pri 1076, 1042 i 1014 cm<sup>-1</sup> koje ukazuju na prisutnost PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> iona.

Spoj kristalizira u ortorompskom sustavu, u prostornoj grupi *P*<sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub>, s ionima na generalnim položajima (slika D44). U jediničnoj ćeliji nalaze se dvije simetrijski neekvivalentna iona HINZ i dva simetrijski neekvivalentna dihidrogenfosfatna iona. Položaji kiselih vodikovih atoma određeni su direktno iz diferentne Fourierove mape, što je rezultiralo očekivanim položajima vodikovih atoma na dihidrogenfosfatnim ionima, ali ne i na kationima. Jedan kation zadovoljavajuće je modeliran s protoniranim piridinskim dušikovim atomom, no na drugom kationu protonacija istog dušikovog atoma nije bila moguća zbog prebliskog anionskog vodikovog atoma. Stoga je na drugom kationu postavljen vodikov atom na terminalni dušikov atom hidrazidnog fragmenta. Još bolja podudarnost dobivena je postavljanjem dodatnog atoma vodika na isti dušikov atom prvog kationa te postavljanjem okupancija tih terminalnih vodikovih atoma na 0,5. Stoga, formula odabranog strukturnog modela može se zapisati kao (H<sub>1,5</sub>INZ)(H<sub>0,5</sub>INZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. S obzirom da je dobiveni strukturni

model prostorno uprosječen, može se pretpostaviti da u strukturi  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$  postoje molekule INZ, te ioni  $\text{HINZ}^+$  i  $\text{H}_2\text{INZ}^{2+}$  koji su na neki način raspoređeni u prostoru.

Primjećene su i značajne razlike u duljinama veza:  $\text{H}_{0,5}\text{INZ}$  kation ima dulje C6–C3 i N2–C6 kemijske veze, a kation  $\text{H}_{1,5}\text{INZ}$  ima kraću O1–C6 vezu. Duljine N2–N3 i kut O1–C6–C3–C2 usporediv je u oba kationa (tablica D9).

Jedna asimetrična jedinka  $(\text{H}_{1,5}\text{INZ})(\text{H}_{0,5}\text{INZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  ostvaruje trinaest jedinstvenih vodikovih veza.

Unutar navedene kristalne strukture soli pojavljuju se N–H $\cdots$ O vodikove veze između kationa i aniona  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Kation  $\text{H}_{0,5}\text{INZ}$  tvori vodikove veze na način da je N2 donor jedne vodikove veze, a N3 donori ukupno tri vodikove veze. Drugi kation,  $\text{H}_{1,5}\text{INZ}$  tvori vodikove veze na način da je svaki od atoma N1' i N2' donor jedne vodikove veze, a atom N3' donor ukupno dvije vodikove veze. Jedan od aniona akceptor je određenih vodikovih veza između oba kationa. Zastupljene su O–H $\cdots$ N vodikove veze na način da je atom N1 kationa  $\text{H}_{0,5}\text{INZ}$  akceptor jedne vodikove veze koju ostvaruje preko O2 atoma anionske vrste.

Također, prisutne su i O–H $\cdots$ O vodikove veze između anionskih vrsta  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

Unutar kristalne strukture  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$  moguće je pronaći prstenaste sintone s graf-set oznakom  $R_2^2(6)$ . Uz prstenaste, u kristalnoj strukturi nalaze se i lančasti sintoni graf-set među kojima su najučestalije oznaka  $D_3^3(11)$  i  $D_2^2(6)$  (slika D52).

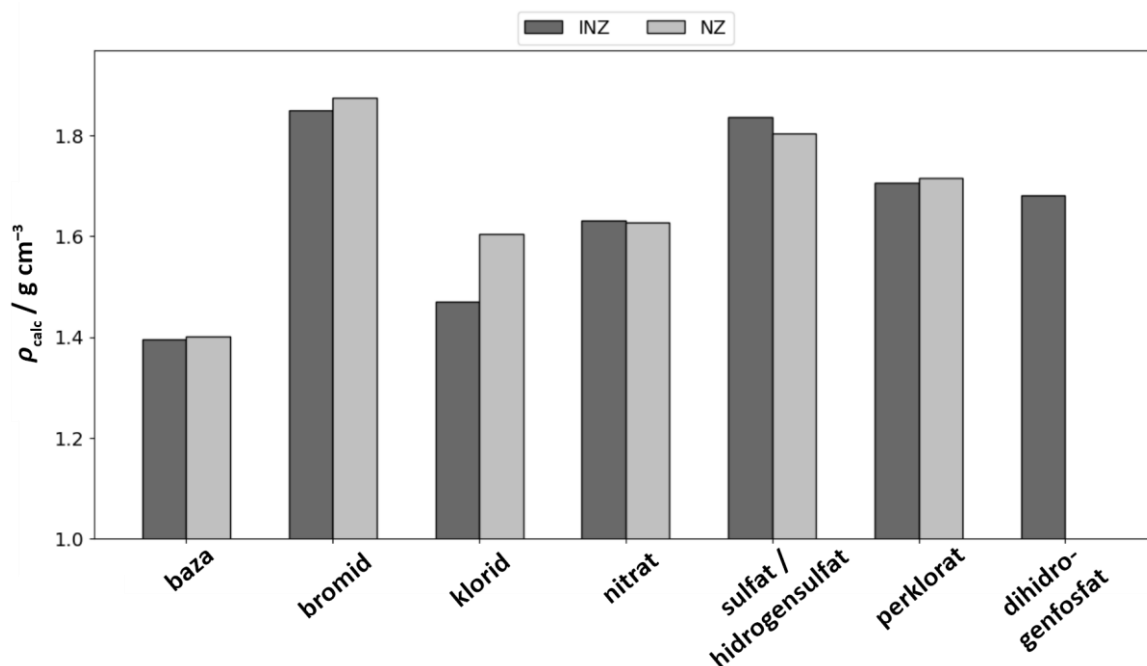
Prilikom termogravimetrijske analize soli primijećen je endoterman proces koji odgovara taljenju, a čija normalizirana promjena molarne entalpije iznosi  $-56,26 \text{ kJ mol}^{-1}$ , pri početnoj temperaturi od  $187,58 \text{ }^\circ\text{C}$  (slika D63).

Kako bi se utvrdile potencijalni suodnosi struktura-svojstvo u pripremljenim spojevima, odabrani strukturni i geometrijski parametri su međusobno uspoređeni, te postavljeni u spregu s izmjerenim termičkim svojstvima.

Sve sintetizirane soli piridin-3-karbohidrazida kristaliziraju u monoklinskom kristalnom sustavu, dok sama molekula piridin-3-karbohidrazida kristalizira u ortorompskom sustavu. S druge strane, sintetizirane soli piridin-4-karbohidrazida kristaliziraju u različitim prostornim grupama, no bromidna te dihidrogenfosfatna sol kristaliziraju u ortorompskom kristalnom sustavu baš kao i molekula piridin-4-karbohidrazida.

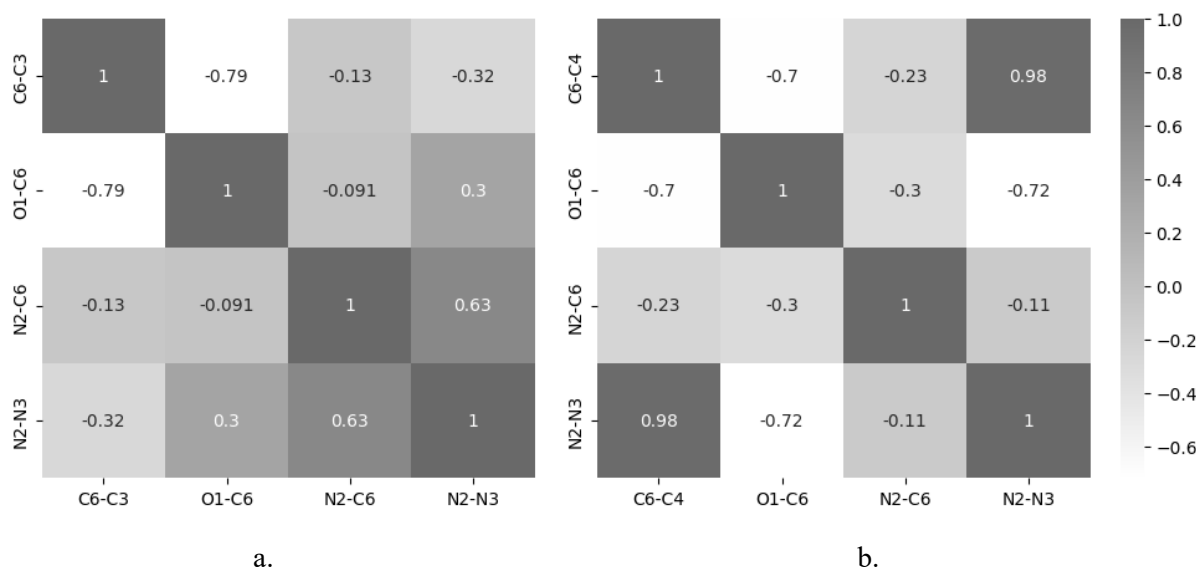
Uspoređujući soli s istim anionskim vrstama, kloridne i perkloratne kristaliziraju u monoklinskom sustavu. Ostale istovrsne soli, soli s istom vrstom aniona, značajno se razlikuju po simetriji.

Izračunate gustoće svih soli veće su u odnosu na gustoće početnih izomera (slika 18). Kloridne soli oba izomera imaju najmanje gustoće u odnosu na sve druge soli, pri čemu je gustoća kloridne soli piridin-3-karbohidrazida veća u odnosu na kloridnu sol piridin-4-karbohidrazida baš kao što je i gustoća piridin-3-karbohidrazida veća u odnosu na gustoću piridin-4-karbohidrazida.



**Slika 18.** Usporedni prikaz izračunatih gustoća baza INZ i ZN te njihovih soli.

Promatrajući duljine određenih veza unutar kationskih vrsta soli piridin-3-karbohidrazida, uočeno je da kod bromidne i nitratne soli ne dolazi do promjene u duljinama veza, kod sulfatne soli dolazi isključivo do skraćivanja veza, dok kod kloridne i perkloratne soli dolazi i do skraćivanja i do produljenja određenih veza (slika 19.a.). Odabran torzijski kut veći je kod svih kationskih vrsta unutar strukture soli u odnosu na početnu molekulu piridin-3-karbohidrazida. Uspoređujući duljine veza unutar kationskih vrsta soli piridin-4-karbohidrazida s istovrsnim duljinama veza unutar molekule piridin-4-karbohidrazida, primijećeno je skraćivanje veza unutar kationskih vrsta bromidne, kloridne, hidrogensulfatne i dihidrogenfosfatne soli, dok je unutar kationskih vrsta perkloratne soli primijećeno i skraćivanje i produljenje odabranih kemijskih veza (slika 19.b.). U odnosu na torzijski kut unutar početne molekule piridin-4-karbohidrazida, odabrani torzijski kut unutar kationskih vrsta svih soli je manji.



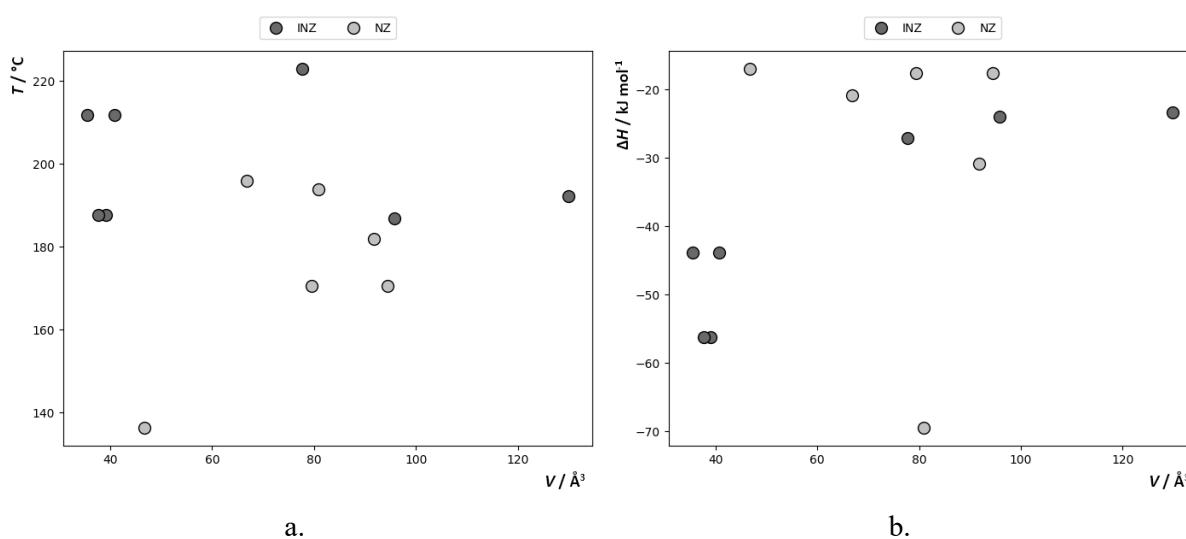
**Slika 19.** Korelacija između duljina odabranih kemijskih veza unutar slobodnih baza te soli: a. INZ, b. NZ.

Volumen konveksnih kvadara oko kationskih vrsta unutar strukture soli piridin-3-karbohidrazida manji je u odnosu na konveksni kvadar oko molekule piridin-3-karbohidrazida. Najmanji volumen ima konveksni kvadara oko kationske vrste unutar nitratne soli. Volumeni konveksnih kvadara oko kationskih vrsta unutar struktura kloridne i perkloratne soli piridin-3-karbohidrazida usporedive su veličine (tablica D8).

Volumen konveksnih kvadara oko kationskih vrsta unutar strukture soli piridin-4-karbohidrazida manji je u odnosu na konveksni kvadar oko molekule piridin-4-karbohidrazida, osim za kationske vrste unutar strukture hidrogensulfatne soli. Najmanji volumen ima konveksni kvadara oko kationske vrste unutar nitratne soli. Volumeni konveksnih kvadara oko kationskih vrsta unutar struktura bromidne i dihidrogenfosfatne soli piridin-4-karbohidrazida usporedive su veličine (tablica D9). U grafu ovisnosti početne temperature i entalpije prvog termičkog događaja o volumenu konveksnog kvadra (slika 20, tablica 7) može se primjetiti značajan rasap, ali i grupiranje - četiri strukture INZ soli u kojima je volumen konveksnog kvadra najmanji su termički najpostojanije (počinju se taliti pri visokim temperaturama), te imaju najnižu entalpiju taljenja.

**Tablica 7.** Termički događaj, početna temperatura ( $T_{\text{onset}}$ ), pri kojoj se proces događa, te vrijednost promjena molarne entalpije ( $\Delta H$ ) za pojedini događaj uočen prilikom termičke analize različitih soli izomera piridinkarbohidrazida podijeljen s brojem kationa unutar pojedinačne jedinične ćelije ( $Z$ ).

| Oznaka spoja   | Termički događaj | $T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$ | $(\Delta H / Z) / \text{kJ mol}^{-1}$ |
|--|------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| (HNZ)Br  | endoterman       | 195,77                              | -5,22                                 |
| (HINZ)Br   | endoterman       | 211,75                              | -2,741                                |
| (H <sub>2</sub> NZ)Cl <sub>2</sub>                   | endoterman       | 181,84                              | -7,73                                 |
| (H <sub>2</sub> INZ)Cl <sub>2</sub>                  | endoterman       | 186,74                              | -6,00                                 |
| (HNZ)NO <sub>3</sub>                                 | endoterman       | 136,34                              | -2,12                                 |
|  | egzoterman       | 251,82                              | 3,41                                  |
| (HINZ)NO <sub>3</sub>                                | endoterman       | 173,80                              | -3,99                                 |
|  | egzoterman       | 226,14                              | 24,91                                 |
| (H <sub>2</sub> NZ)SO <sub>4</sub>                   | endoterman       | 193,86                              | -17,38                                |
| (H <sub>2</sub> INZ)(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | endoterman       | 83,87                               | -10,03                                |
|  | endoterman       | 192,20                              | -11,71                                |
|  | egzoterman       | 226,14                              | 4,48                                  |
|  | egzoterman       | 251,82                              | 3,41                                  |
| (HINZ)ClO <sub>4</sub>                               | endoterman       | 222,88                              | -6,79                                 |
|  | egzoterman       | 256,86                              | 10,37                                 |
| (HNZ)ClO <sub>4</sub>                                | endoterman       | 170,50                              | -4,40                                 |
| (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )              | endoterman       | 187,58                              | -7,03                                 |

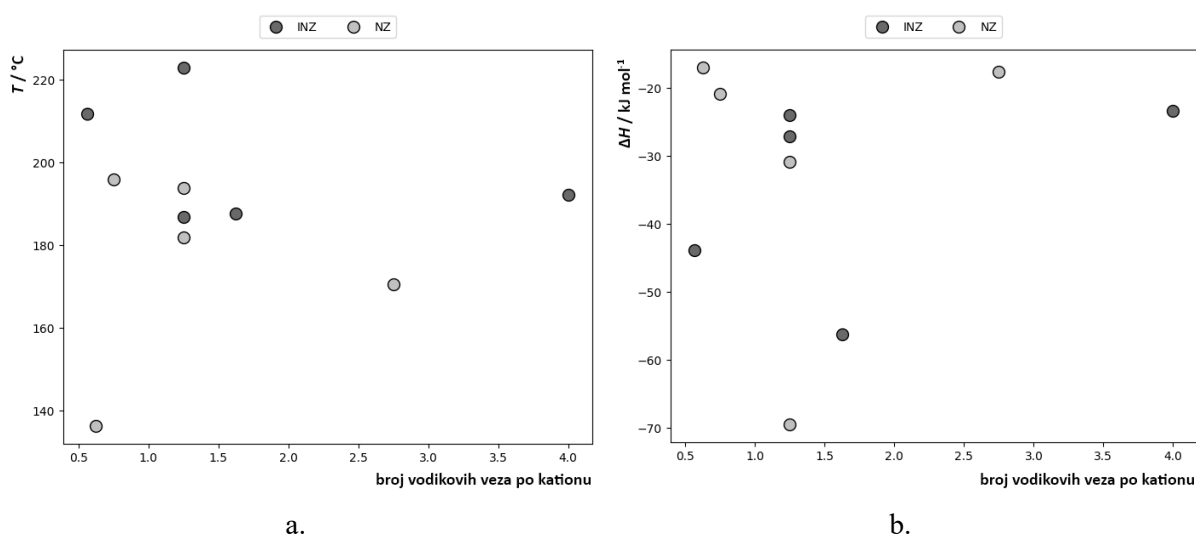


**Slika 20.** Grafički prikaz ovisnosti – a. temperature taljenja, b. entalpije taljenja – o volumenu konveksnih kvadara kationskih struktura unutar soli INZ i NZ.



Unutar kristalnih struktura soli piridin-3-karbohidrazida uočeno je mnoštvo različitih vrsta vodikovih veza. Bromidna i kloridna sol najčešće ostvaruju  $N-H\cdots X$  ( $X = Br, Cl$ ) vrste vodikovih veza, dok je kod nitratne, sulfatne i perkloratne soli najviše  $N-H\cdots O$  vodikovih veza. Analogno, unutar kristalnih struktura bromidne i kloridne soli piridin-4-karbohidrazida također je najviše  $N-H\cdots X$  ( $X = Br, Cl$ ) vodikovih veza, dok je kod hidrogensulfatne, perkloratne i dihidrogenfosfatne soli najviše  $N-H\cdots O$  vodikovih veza.

Broj vodikovih veza po kationu također je stavljen u odnos s termičkim svojstvima, te je primjećeno da broj vodikovih veza po kationu ne utječe značajno na termička svojstva (slika 21).



**Slika 21.** Grafički prikaz ovisnosti – a. temperature taljenja, b. entalpije taljenja – o broju vodikovih veza po kationu unutar struktura soli INZ i NZ.

## § 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada uspješno su pripremljeni nove anorganske soli piridin-3-karbohidrazida, (HNZ)Br, (HNZ)NO<sub>3</sub>, (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub>, (HNZ)ClO<sub>4</sub>, i piridin-4-karbohidrazida, (HINZ)Br, (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, (HINZ)ClO<sub>4</sub>, (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). Spojevi su uspješno pripremljeni otopinskom sintezom iz odgovarajućih izomera piridinkarbohidrazida (nikotinhidrazida i izonikotinhidrazida) te anorganskih kiselina (bromovodična, dušična, sumporna, perklorna, fosforna) u odabranim alkoholima.

Soli su podvrgnute su FT-IR spektroskopskoj analizi, difrakciji rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu ili praškastom uzorku u svrhu određivanja kristalne i molekulske strukture, termogravimetrijskoj analizi i razlikovnoj pretražnoj kalorimetriji.

Podaci dobiveni FT-IR spektroskopijom u srednjem IR području (4000–400 cm<sup>-1</sup>) upućuju na prisutnost organskog kationa u navedenim strukturama soli, točnije na prisutnost piridinskog prstena, karbinilne skupine, primarnih i sekundarnih amina kao i kvaternog amonijevog kationa. Također, određene vrpce ukazuju na prisutnost višeatomnih anionskih vrsta kao i vodikovih veza.

Analizom difraktograma praha utvrđeno je kako su svi pripremljeni spojevi fazno čisti.

Difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnim kristalima određene su kristalne i molekulske strukture gotovo svih soli, osim nitratne soli piridin-4-karbohidrazida. Sve soli poznate kristalne i molekulske strukture uspoređene su prema duljinama pojedinih veza unutar kationskih vrsta te veličini određenog torzijskog kuta, prema načinu pakiranja iona unutar kristalne rešetke, prema volumenu konveksnog kvadra pojedinih kationa, prema količini i vrsti vodikovih veza te prema graf-set analizi međumolekulskih interakcija. Uočeno je da ne postoji pravilnost među navedenim parametrima, no moguće je međusobno uspoređivati soli koje u svom anionu sadrže atom klora te ona soli koje ga ne sadrže.

Kako su sve soli, osim nitratne soli piridin-4-karbohidrazida, tvorile jedinične kristale, tako uzorak navedene nitratne soli nije bilo moguće analizirati tehnikom difrakcije na jediničnom kristalu. Određeni kristalografski parametri, za navedenu sol, određeni su modeliranjem strukture pomoću difraktograma praškastog uzorka nitratne soli. Za navedenu sol nisu analizirani podatci o vodikovim vezama.

Sve spojevi podvrgnute su termičkoj analizi, točnije termogravimetrijskoj analizi i razlikovnoj pretražnoj kalorimetriji. Uočeno je da, većinom, termičkom analizom soli piridin-4-karbohidrazida dolazi do više termičkih događaja koji se odvijaju pri višim temperaturama te je vrijednost promjene molarne entalpije za takve procese većeg iznosa u odnosu na analogne procese prilikom termičke analize soli piridin-4-karbohidrazida koje sadrže iste anionske vrste.

Konačno, odabrani fizikalni, strukturni i geometrijski parametri uspoređeni su kako bi se izučili njihovi međusobni odnosi. Soli NZ i INZ pokazuju značajno veću gustoću od pripadnih slobodnih baza, te je utvrđeno grupiranje termičkih svojstava u ovisnosti o volumenu konveksnog kvadra kationa. Nadalje, ovisnost termičkih svojstava o broju vodikovih veza po kationu nije opažena. Za postavku potpunijeg modela koji povezuje strukturu i svojstva soli NZ i INZ valjalo bi proširiti istraživane soli na veći i statistički značajniji skup.

## § 6. LITERATURNI IZVORI

1. V. Kumar, V. Bansal, A. Madhavan, M. Kumar, R. Sindhu, M. K. Awasthi, P. Binod, S. Saran, *Bioengineered* **13** (2022) 4309–4327.
2. J. O. Roe, *Buffalo Med J.* **38** (1899) 902–919.
3. <https://www.drugs.com/inactive/#:~:text=Inactive%20ingredients%20are%20component%20of,capsules%2C%20suppositories%2C%20and%20injections> (datum pristupa 14. lipnja 2024.)
4. <https://news.mit.edu/2019/inactive-ingredients-reactions-study-0313#:~:text=These%20compounds%2C%20known%20as%20%E2%80%9Cinactive,halfof%20of%20a%20pill's%20mass.> (datum pristupa 14. lipnja 2024.)
5. G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, *Il Farmaco* **54** (1999) 1–14.
6. A. Karagianni, M. Malamataris, K. Kachrimanis, *Pharmaceutics* **10** (2018) 18.
7. <https://dictionary.iucr.org/Crystal> (datum pristupa 25. srpnja 2024.)
8. Y. Qui, G. G. Z. Zhang, R. V. Mantri, Y. Chen, L. Yu, *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Academic Press, Cambridge, 2017, str. 85–112.
9. A. T. McNutt, F. Bisiriyu, S. Song, A. Vyas, G. R. Hutchison, D. R. Koes, *J. Chem. Inf. Model.* **63** (2023) 6598–6607.
10. D. J. Berry, J. W. Steed, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **117** (2017) 3–24.
11. D. E. Williams, *Science* **147** (1965) 605–606.
12. S. Yoshioka, V. J. Stella, *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Springer Science & Business Media, Berlin, 2007, str. 139–150.
13. P. Augustijns, M. E. Brewster, *Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Springer, Berlin, 2007, str. 1–27.
14. R. Battino, T. M. Letcher, *J. Chem. Educ.* **78** (2001) 103–111.
15. <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability> (datum pristupa 14. lipnja 2024.)
16. <https://particlesciences.com/technical-briefs/solubility/#:~:text=In%20pharmaceutical%20development%2C%20solubility%20of,development%20and%20analytical%20method%20development.> (datum pristupa 8. kolovoza 2024.)

17. [https://tricliniclabs.com/reference-material/downloadable-documents/whitepapers-pubs/AppNote\\_Comprehensive\\_Guide\\_To\\_Solid\\_Form\\_Selection\\_TRICLINIC\\_LABS-2023.pdf](https://tricliniclabs.com/reference-material/downloadable-documents/whitepapers-pubs/AppNote_Comprehensive_Guide_To_Solid_Form_Selection_TRICLINIC_LABS-2023.pdf) (datum pristupa 20. srpnja 2024.)
18. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/3659/polymorph-screening-in-pharmaceutical-development/> (datum pristupa 20. srpnja 2024.)
19. A. Newman, C. Chen, C. Sanrame, *Early Drug Development: Bringing a Preclinical Candidate to the Clinic*, Wiley, New York, 2018, str. 229–270.
20. A. Newman, *Org. Process Res. Dev.* **17** (2012) 457–471.
21. M. S. Hossain Mithu, S. Economidou, V. Trivedi, S. Bhatt, D. Douroumis, *Cryst. Growth Des.* **21** (2021) 1358–1374.
22. L. Kumar, A. Amin, A. K. Bansal, *Pharm. Technol.* **32** (2008) 128–146.
23. <https://mediately.co/hr/drugs/EielRihE0X5Ut0HgBjkMiwK9RdI/kalijev-klorid-belupo-500-mg-tablete-za-oralnu-otopinu> (datum pristupa 24. srpnja 2024.)
24. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8620/bethanechol-chloride-oral/details> (datum pristupa 24. srpnja 2024.)
25. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10437/pil#gref> (datum pristupa 24. srpnja 2024.)
26. D. J. Abraham, M. Myers, *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*, Wiley, New York, 2021, str. 1–31.
27. D. Gupta, D. Bhatia, V. Dave, V. Sutariya, S. V. Gupta, *Molecules.* **23** (2018) 1719.
28. S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* **66** (1977) 1–19.
29. G. S. Paulekhun, J. B. Dressman, C. Saal, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 6665–6672.
30. E. B. Ağtici, C. Agtas, Y. Yazar, N. Rıdvanoğlu, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **183** (2020) 113145.
31. L. Chengcai, Z. Huaxing, Y. Zhijie, Z. Zhili, C. Shengli, *Synthetic method of fexofenadine hydrochloride*, CN101671292B, 2009.
32. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxitropium-bromide> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
33. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134990477> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
34. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-13823-2204/fexofenadine-oral/fexofenadine-oral/details> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)

35. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fexofenadine-Hydrochloride> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
36. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oseltamivir-Phosphate> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
37. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Albuterol-Sulfate> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
38. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clopidogrel-hydrogen-sulfate> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
39. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miconazole-Nitrate> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
40. J. S. Shin, K. B. Ku, Y. Jang, Y.-S. Yoon, D. Shin, O. S. Kwon, Y. Y. Go, S. S. Kim, M. A. Bae, M. Kim, *J. Microbiol.* **55** (2017) 979–983.
41. A. I. Kalashnikov, E. G. Sonina, D. A. Kulagina, S. V. Sysolyatin, E. A. Prokop'eva, E. Yu. Sherstoboev, *Pharm. Chem. J.* **55** (2021) 540–543.
42. S. J. Lee, J. H. Cho, K. S. Kim, Y. I. Kim, J. H. Park, J. S. Woo, Solid pharmaceutical composition comprising oseltamivir free base, WO2016003091A1, 2016.
43. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-4872-1697/albuterol-sulfate-inhalation/albuterol-salbutamol-breath-activated-inhaler-oral-inhalation/details> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
44. T.-Z. Tzou, R. R. Pachuta, R. B. Coy, R. K. Schultz, *J. Pharm. Sci.* **86** (1997) 1352–1357.
45. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clopidogrel-teva-hydrogen-sulphate> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
46. V. Zupančić, M. Smrkolj, P. Benkič, I. Simonič, M. Plevnik, G. Ritlop, A. Kristl, F. Vrečer, *Acta Chim. Slov.* **57** (2010) 376–385.
47. S. Tsutsumi, M. Iida, N. Tada, T. Kojima, Y. Ikeda, T. Moriwaki, K. Higashi, K. Moribe, K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.* **421** (2011) 230–236.
48. <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-ps-80> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
49. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=eaca3e39-6ea0-4d7e-803c-db22024ad9f9&type=display> (datum pristupa 16. lipnja 2024.)
50. F. Santos, L. C. Branco, A. R. C. Duarte, *Pharmaceutics* **19** (2020) 952.
51. S. R. Khan, Y. Manialawy, A. G. Siraki, *Br J Pharmacol.* **176** (2019) 4599–4608.

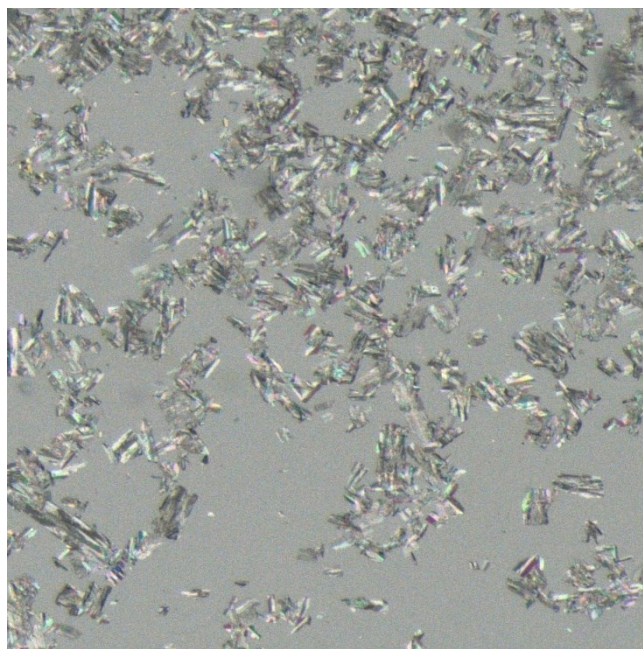
52. J. A. Marcinkeviciene, R. S. Magliozzo, J. S. Blanchard, *J. Biol. Chem.* **270** (1995) 22290–22295.
53. T. N. Bhat, T. P. Singh and M. Vijayan, *Acta Crystallogr. B* **30** (1974) 2921.
54. G. Portalone, M. Colapietro, *Acta Crystallogr. E* **64** (2008) o304.
55. F. Santos, L. C. Branco, A. R. C. Duarte, *Pharmaceutics* **12** (2020) 952.
56. C. C. De Melo, P. de Sousa Carvalho, L. F. Diniz, R. F. D'Vries, A. P. Ayala, J. Ellena, *CrystEngComm* **18** (2016) 6378–6388.
57. B.-l. Kuang, Z.-j. Lu, B.-s. Zhao, T.-w. Wang, M. Sun, C. Zhang, M.-q. Xu, Q.-y. Yu, J.-g. Zhang, *New J.Chem.* **48** (2024) 7946.
58. R. Kruszynski, *Acta Crystallogr. C* **67** (2011) 52–56.
59. S. Miljanić, N. Galić, *Viši praktikum analitičke kemije 1*, interna skripta za studente Diplomskog sveučilišnog studija Kemija, smjer: istraživački, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2018, str. 19–22.
60. W. Clegg, A. J. Blake, J. M. Cole, J. S. O. Evans, P. Main, S. Persons, D. J. Watkin, *Crystal Structure Analysis: Principles and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 2009, str. 1–8.
61. W. L. Bragg, *Proc. Camb. Philol. Soc.* **17** (1913) 43–57.
62. Ma. M. Font Bardia, X. Alcobé i Ollé, *X-ray single crystal and powder diffraction: possibilities and applications*, Centres Científics i Tecnològics. Universitat de Barcelona, Barcelona, 2012, str. 1–12.
63. M. Ermrich, D. Opper, *XRD for the analyst*, PANalytical B.V., Almelo, 2013, str. 10–42.
64. P. Bergese, E. Bontempi, I. Colombo, L. E. Depero, *J. Appl. Crystallogr.* **34** (2001) 663–665.
65. W. I. F. David, K. Shankland, L. B. McCusker, Ch. Baerlocher, *Structure Determination from Powder Diffraction Data*, Oxford University Press, Oxford, 2002, str. 1–24.
66. J. De Yoreo, *Methods in Enzymology: Research Methods in Biomineralization Science*, Academic Press, Cambridge, 2013, str. 501–527.
67. [https://sabita.medipol.edu.tr/wp-content/uploads/2021/11/XRD-7\\_What-is-TOPAS-all-about-1.pdf](https://sabita.medipol.edu.tr/wp-content/uploads/2021/11/XRD-7_What-is-TOPAS-all-about-1.pdf) (datum pristupa 22. srpnja 2024.)
68. D. Matak, *Termalna analiza*, interna skripta za studente Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1994, str. 2–8.

69. <https://aurigaresearch.com/pharmaceutical-testing/thermogravimetric-analysis-tga/#:~:text=TGA%20analysis%20is%20performed%20by,the%20sample%20in%20an%20oven.> (datum pristupa 22. srpnja 2024.)
70. P. Gabbott, *Principles and Applications of Thermal Analysis*, Wiley-Blackwell, Hoboken, 2008, str. 2–5.
71. N. Doebelin, R. Kleeberg, *J. Appl. Cryst.* **48** (2015) 1573–1580.
72. F. Menges, „Spectragryph - optical spectroscopy software“, Version 1.2.16.1., 2022, <http://www.effemm2.de/spectragryph/K>.
73. G. M. Sheldrich, *Acta Crystallogr. A* **71** (2015) 3–8.
74. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **42** (2009) 339–341.
75. C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler and P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **53** (2020) 226–235.
76. D. Kupfer-Tsoucaris, *Bull. Soc. Fr. Miner. Crist.* **87** (1964) 57–84.

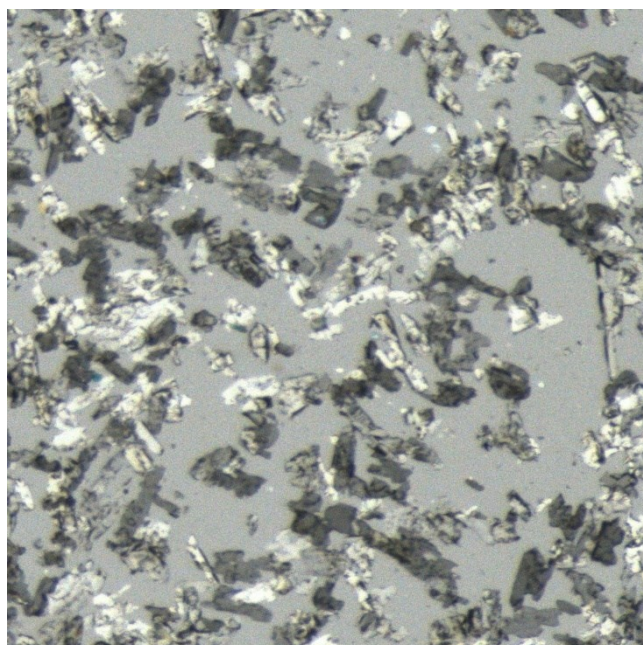


## § 7. DODATAK

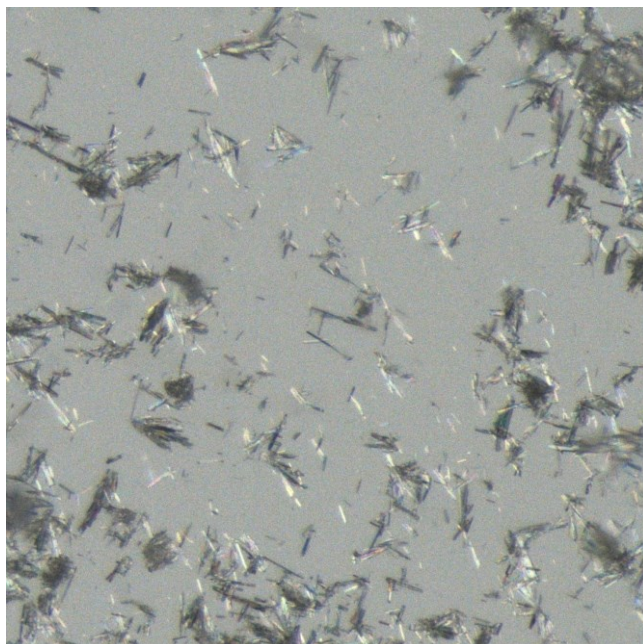
### 7.1. Mikroskopske fotografije



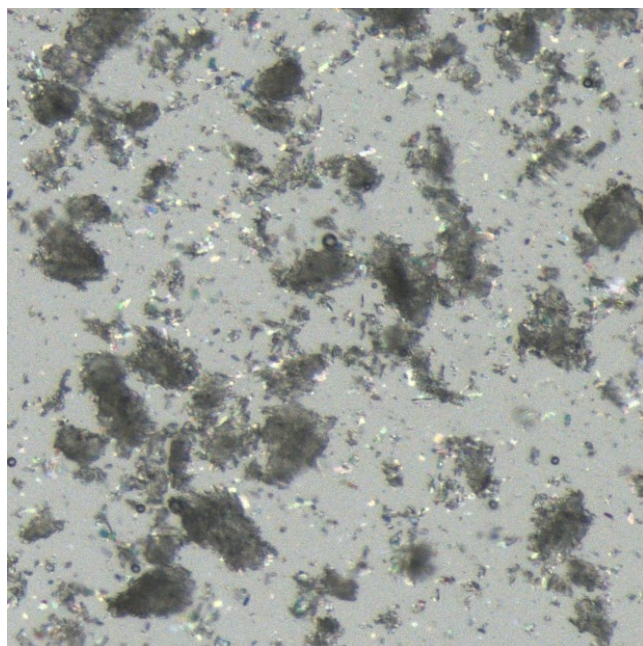
Slika D1. Mikroskopska fotografija soli (HNZ)Br.



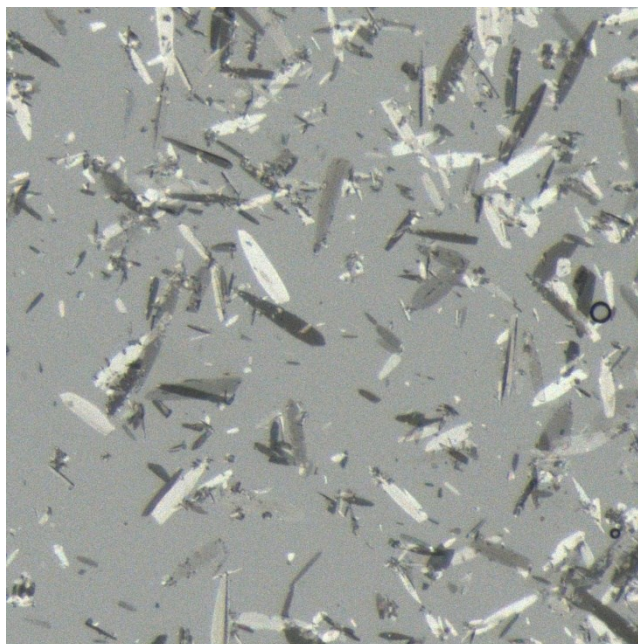
Slika D2. Mikroskopska fotografija soli (HINZ)Br.



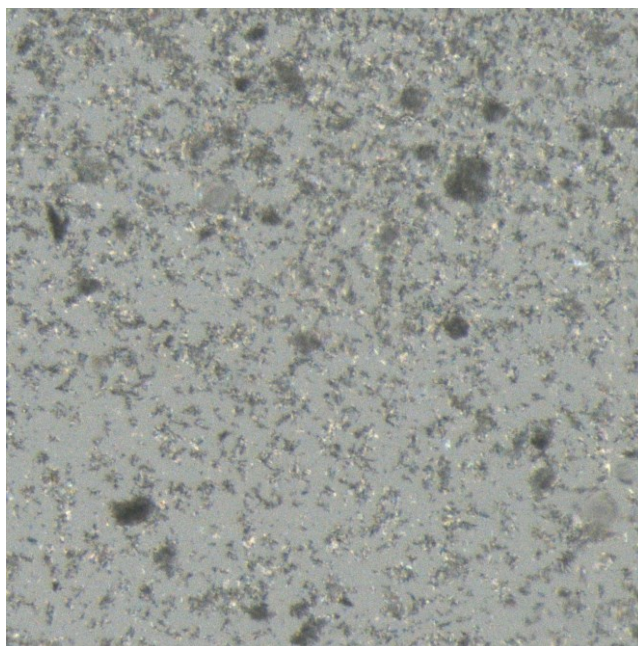
**Slika D3.** Mikroskopska fotografija soli (H<sub>2</sub>NZ)Cl<sub>2</sub>.



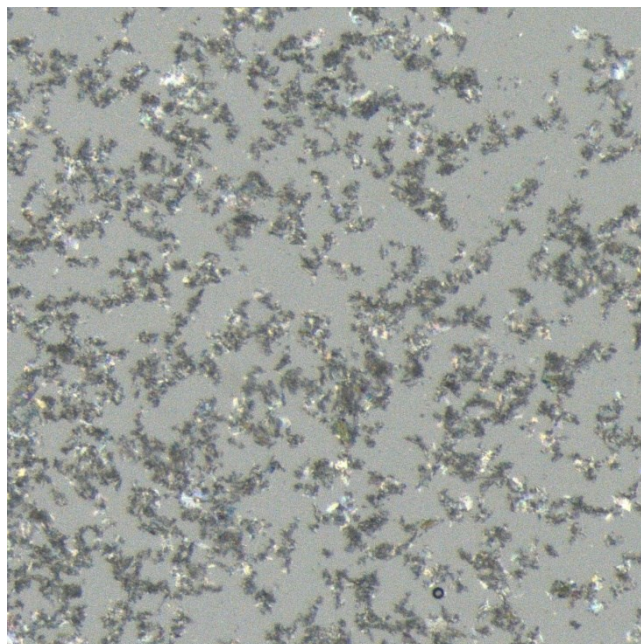
**Slika D4.** Mikroskopska fotografija soli (H<sub>2</sub>INZ)Cl<sub>2</sub>.



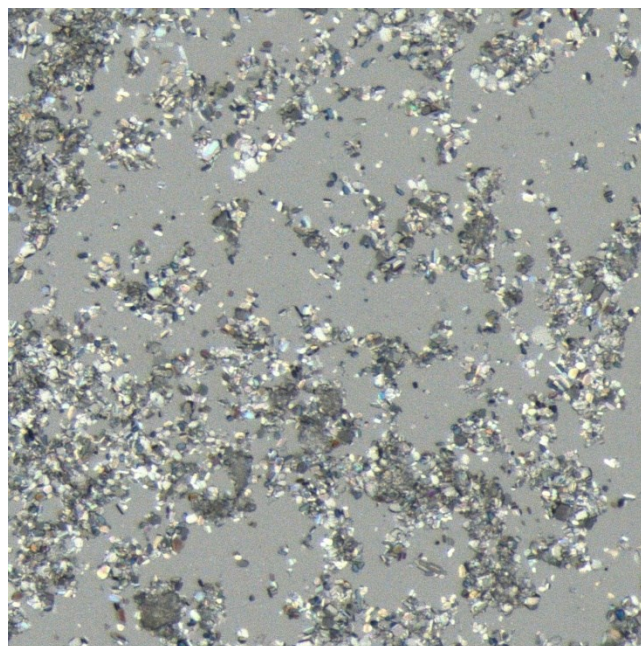
**Slika D5.** Mikroskopska fotografija soli (HNZ)NO<sub>3</sub>.



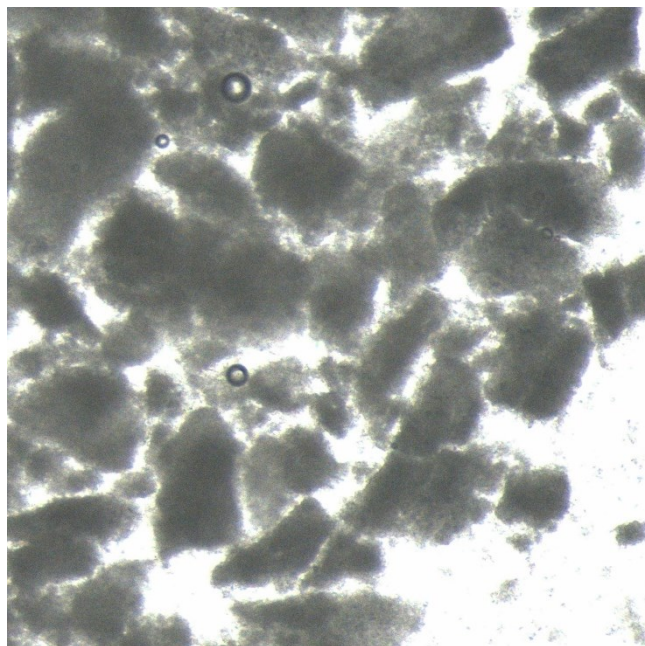
**Slika D6.** Mikroskopska fotografija soli (HINZ)NO<sub>3</sub>.



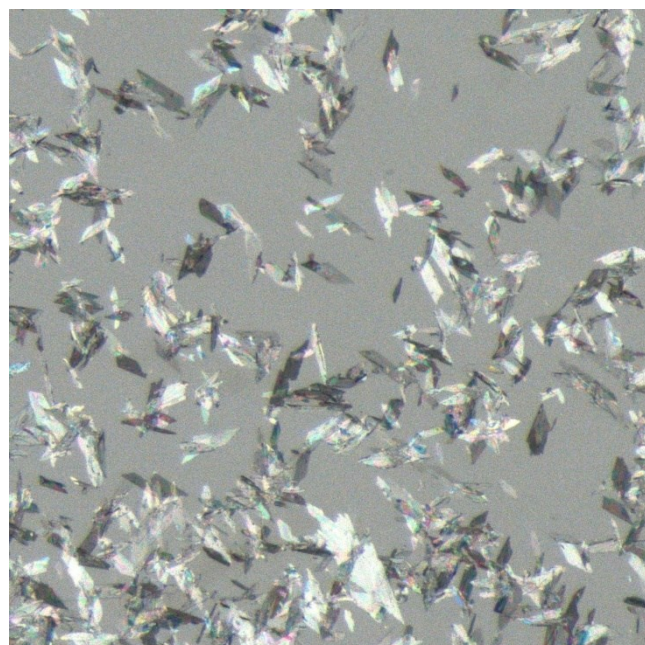
**Slika D7.** Mikroskopska fotografija soli (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub>.



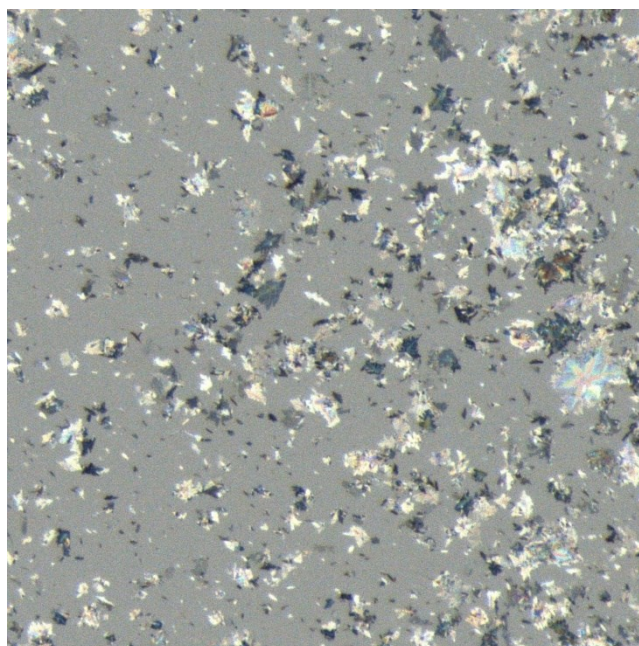
**Slika D8.** Mikroskopska fotografija soli (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.



Slika D9. Mikroskopska fotografija soli (HNZ)ClO<sub>4</sub>.

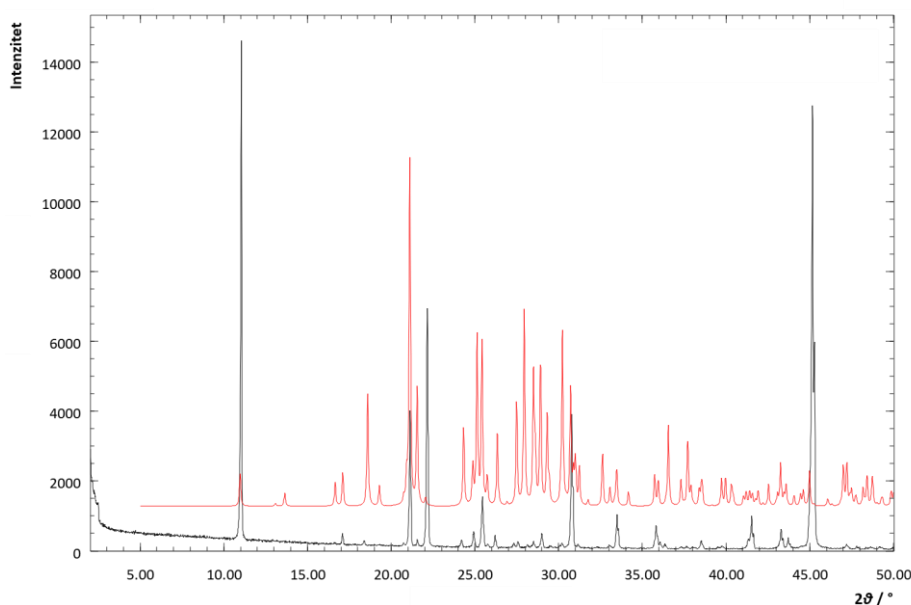


Slika D10. Mikroskopska fotografija soli (HNZ)ClO<sub>4</sub>.

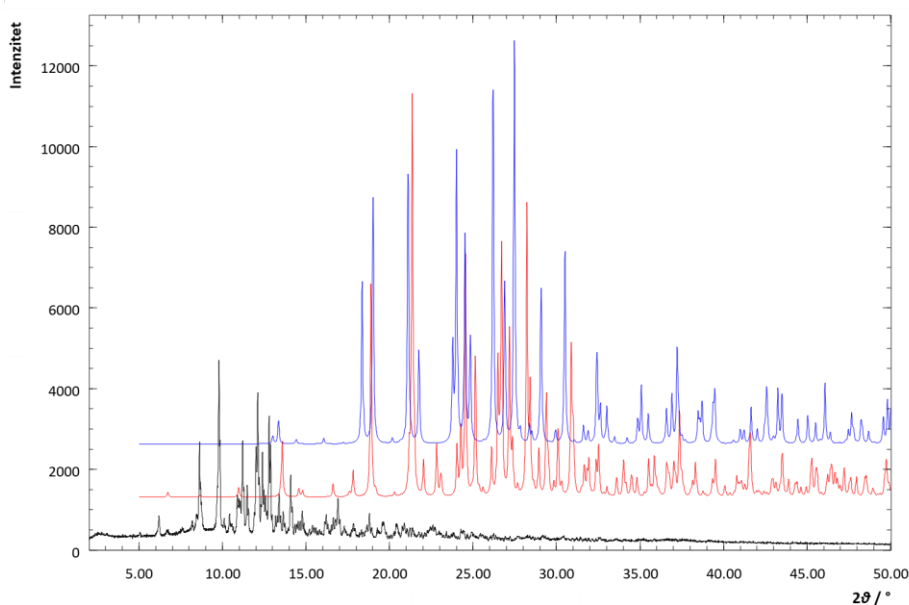


**Slika D11.** Mikroskopska fotografija soli (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

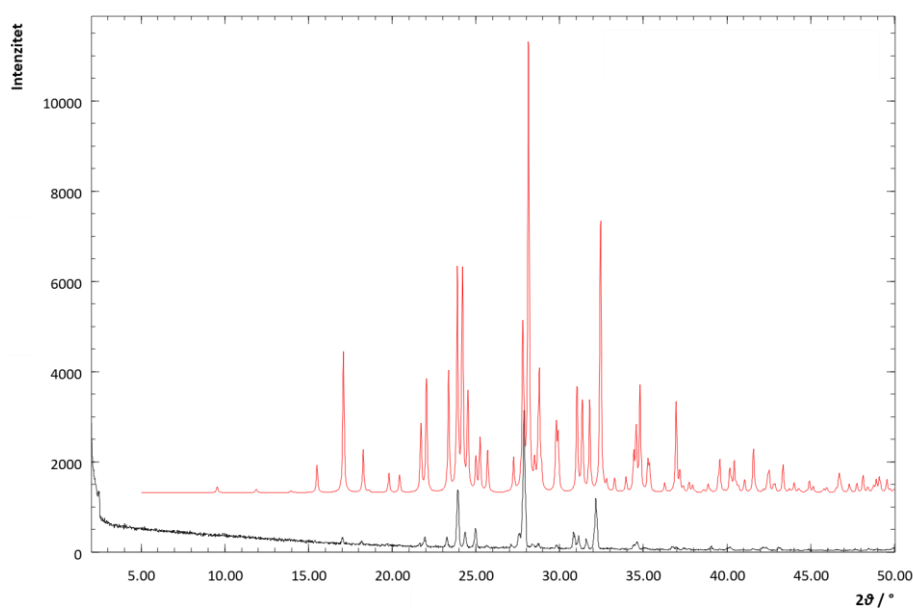
## 7.2. Rendgenski difraktogrami praškastih uzoraka



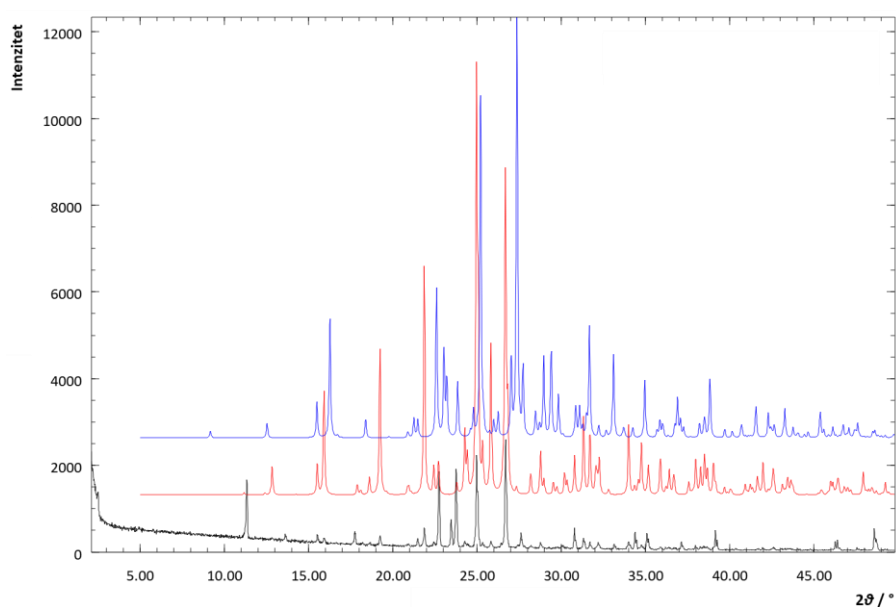
**Slika D12.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli (HNZ)Br (crno) te generiranog pomoću programa Mercury (crveno). Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.



**Slika D13.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli (HINZ)Br (crno), uzorka priređenog monokristala (crveno) te uzorka (HINZ)  $\text{Br}^{56}$  (plavo) generiranog pomoću programa Mercury. Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.

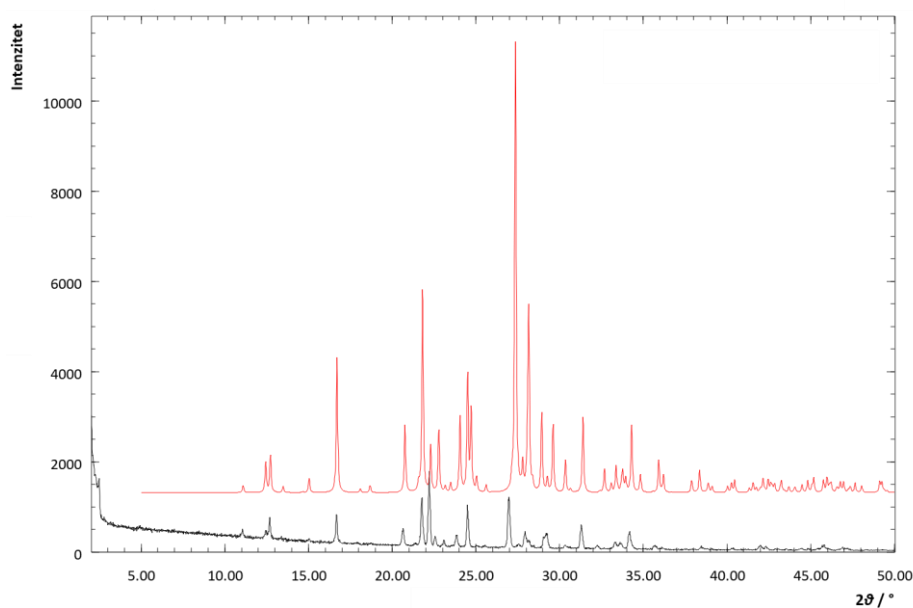


**Slika D14.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{Cl}_2$  (crno) te  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{Cl}_2^{58}$  (crveno) generiranog pomoću programa Mercury.

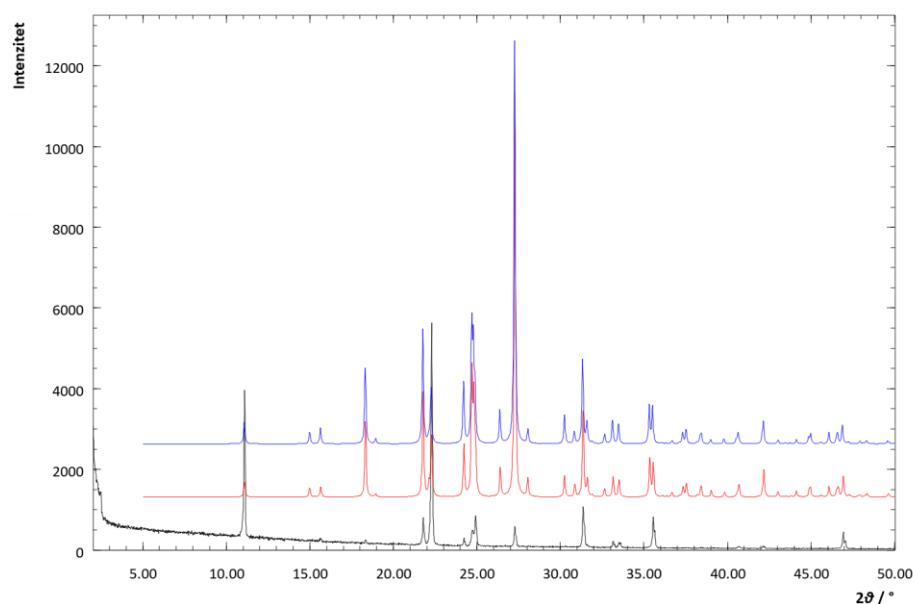


**Slika D15.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{H}_2\text{INZ})\text{Cl}_2$  (crno) te  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{Cl}_2$  forme I<sup>76</sup> (plavo) i forme II<sup>55</sup> (crveno) generiranih pomoću programa Mercury.

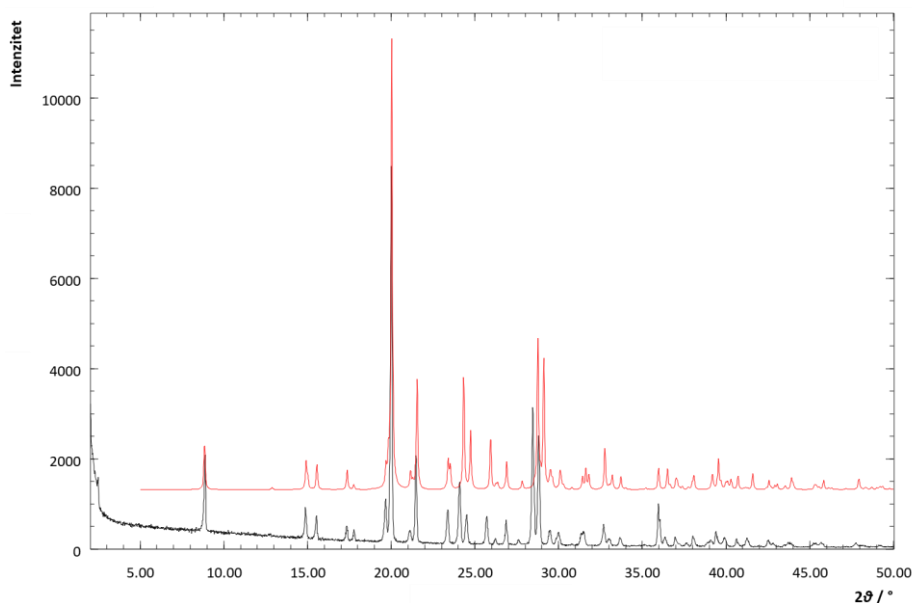




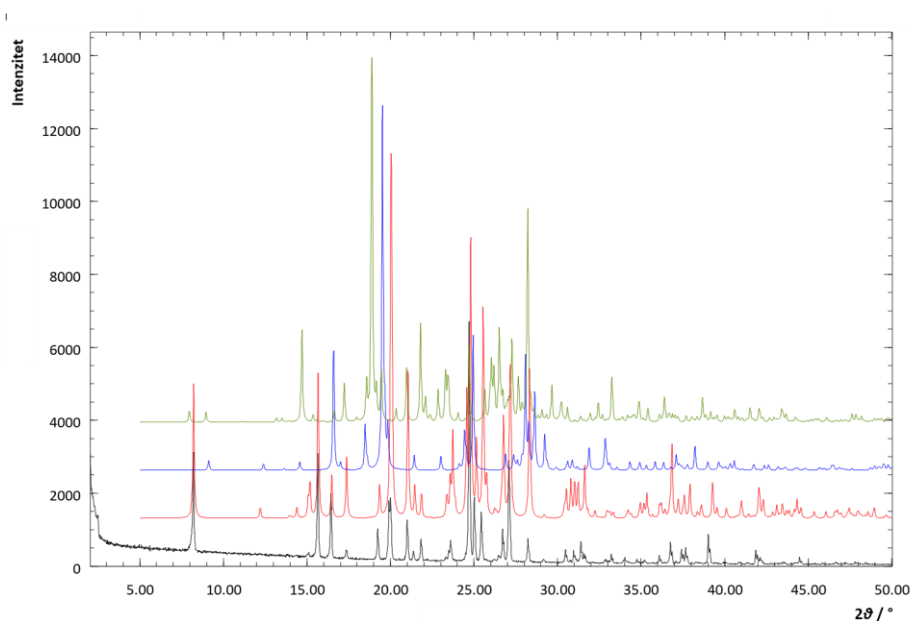
**Slika D16.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli (HNZ)NO<sub>3</sub> (crno) te generiranog pomoću programa Mercury (crveno). Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.



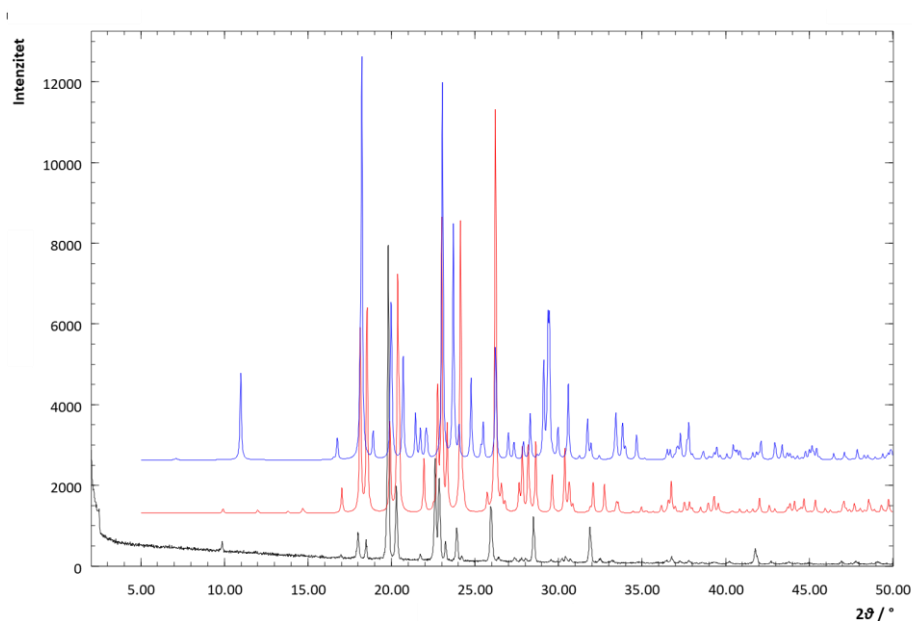
**Slika D17.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli (HINZ)NO<sub>3</sub> (crno), generiranog pomoću programa TOPAS (crveno) te uzorka (HINZ)NO<sub>3</sub><sup>56</sup> (plavo) generiranog pomoću programa Mercury.



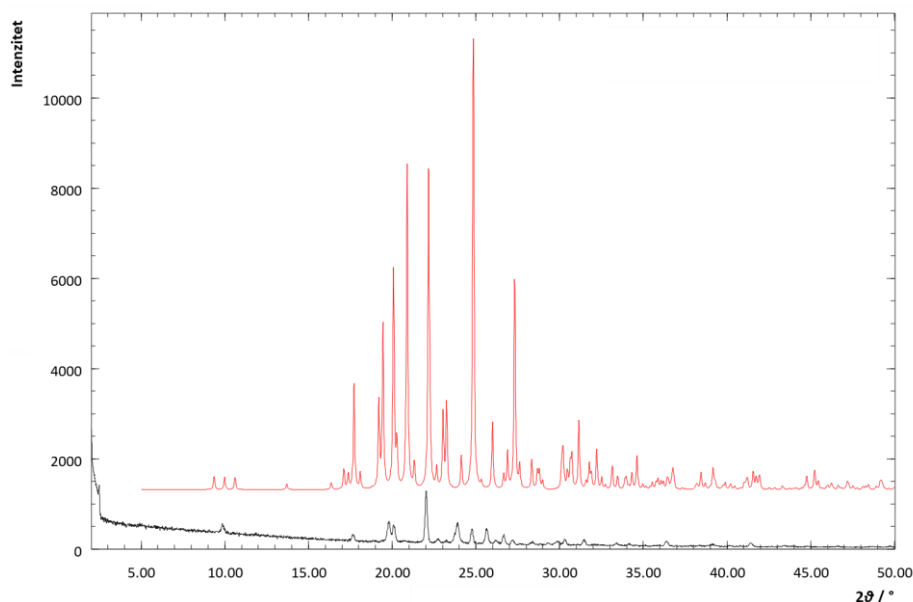
**Slika D18.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{SO}_4$  (crno) te generiranog pomoću programa Mercury (crveno). Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.



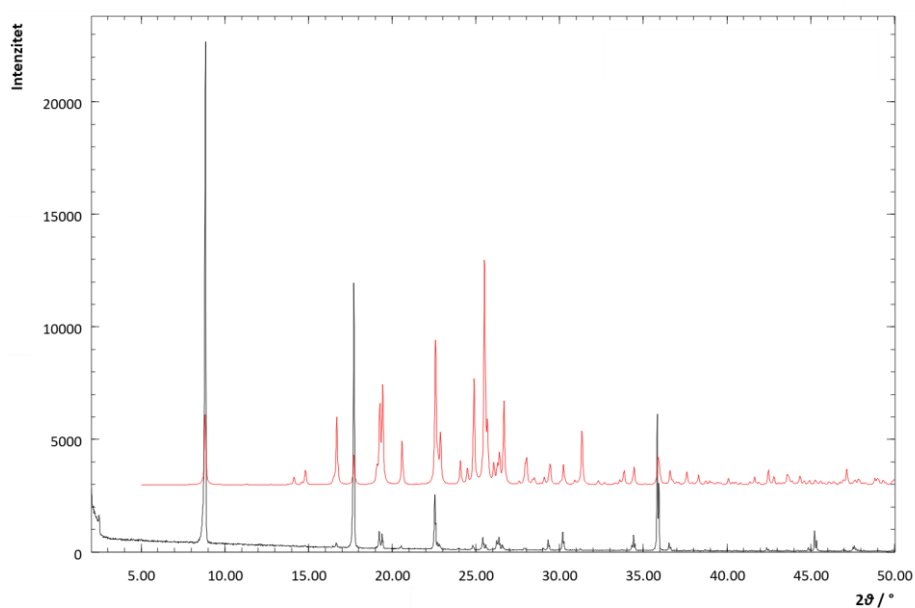
**Slika D19.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$  (crno), uzorka priređenog monokristala (crveno), sulfata<sup>56</sup> (plavo) te hemihidrata sulfatne soli  $\text{INZ}^{56}$  (zeleno) generiranih pomoću programa Mercury. Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.



**Slika D20.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{HINZ})\text{ClO}_4$  (crno), uzorka priređenog monokristala (crveno) te monohidratne perkloratne soli  $\text{INZ}^{57}$  (plavo) generiranog pomoću programa Mercury. Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.

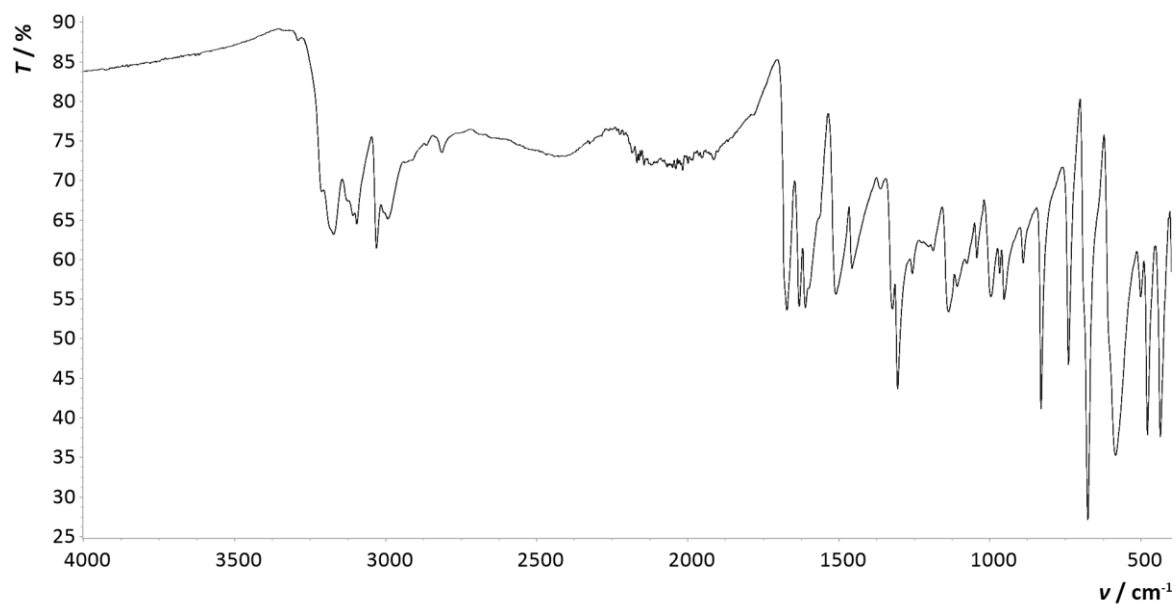


**Slika D21.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$  (crno) te generiranog pomoću programa Mercury (crveno).

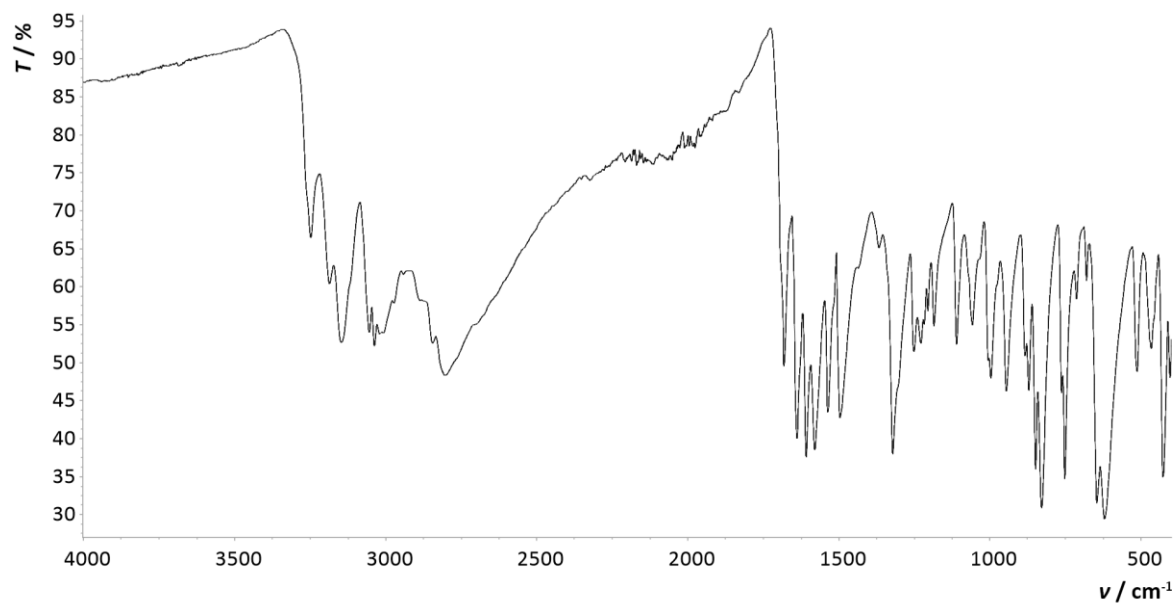


**Slika D22.** Difraktogram sintetiziranog praškastog uzorka soli  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$  (crno) te generiranog pomoću programa Mercury (crveno). Razlike u položajima i intenzitetima difrakcijskih maksimuma mogu se pripisati različitim temperaturama snimanja difraktograma praha i jediničnog kristala.

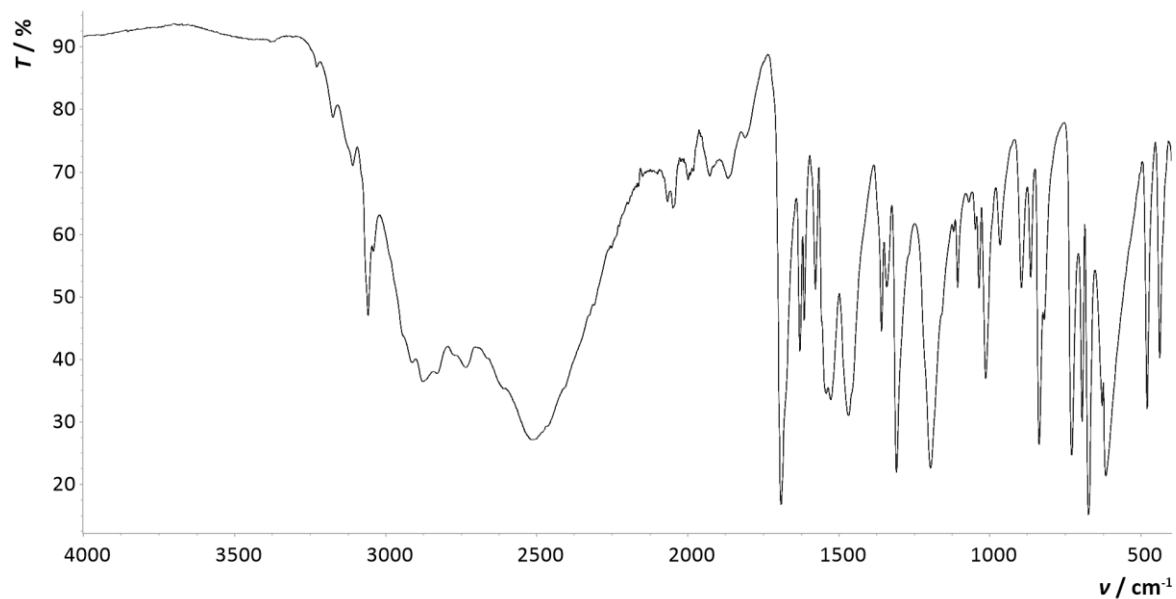
### 7.3. FT-IR spektri



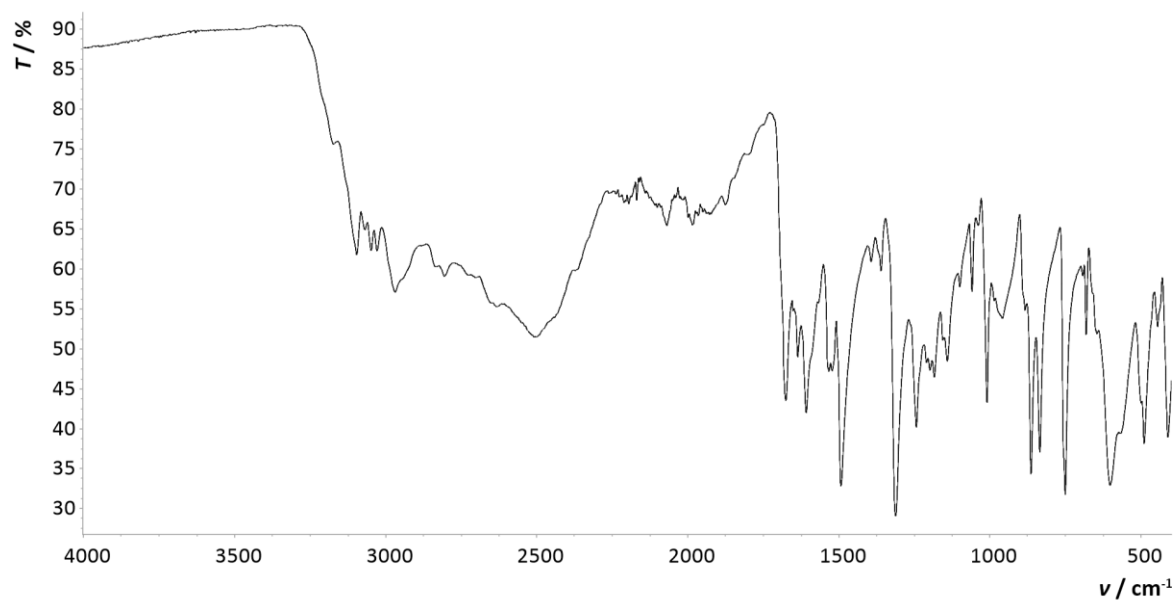
Slika D23. FT-IR spektar soli (HNZ)Br.



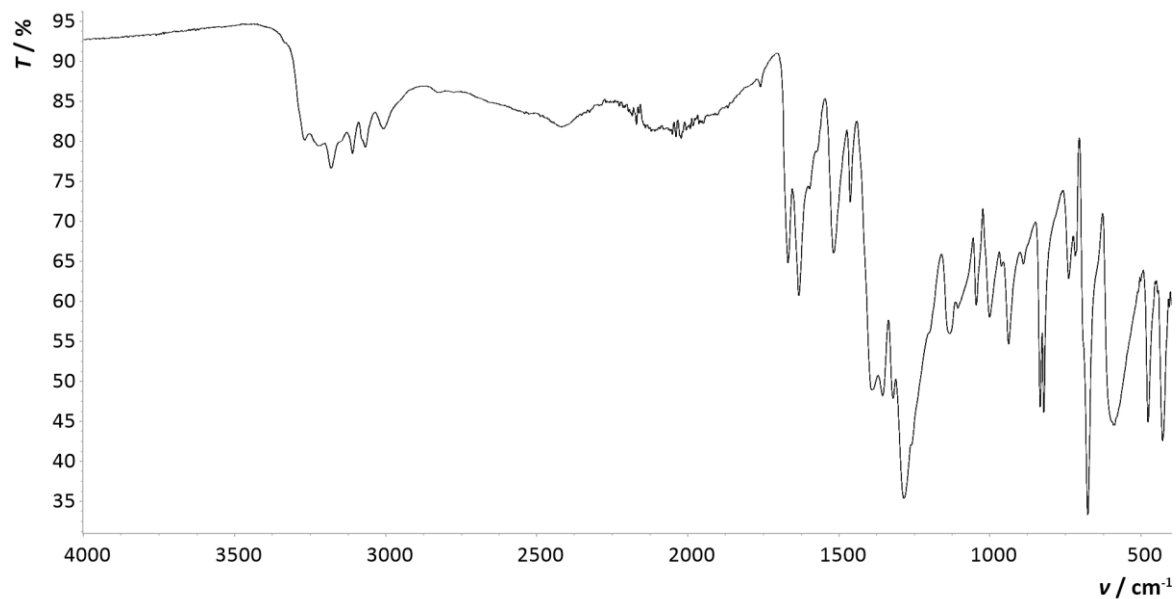
Slika D24. FT-IR spektar soli (HINZ)Br.



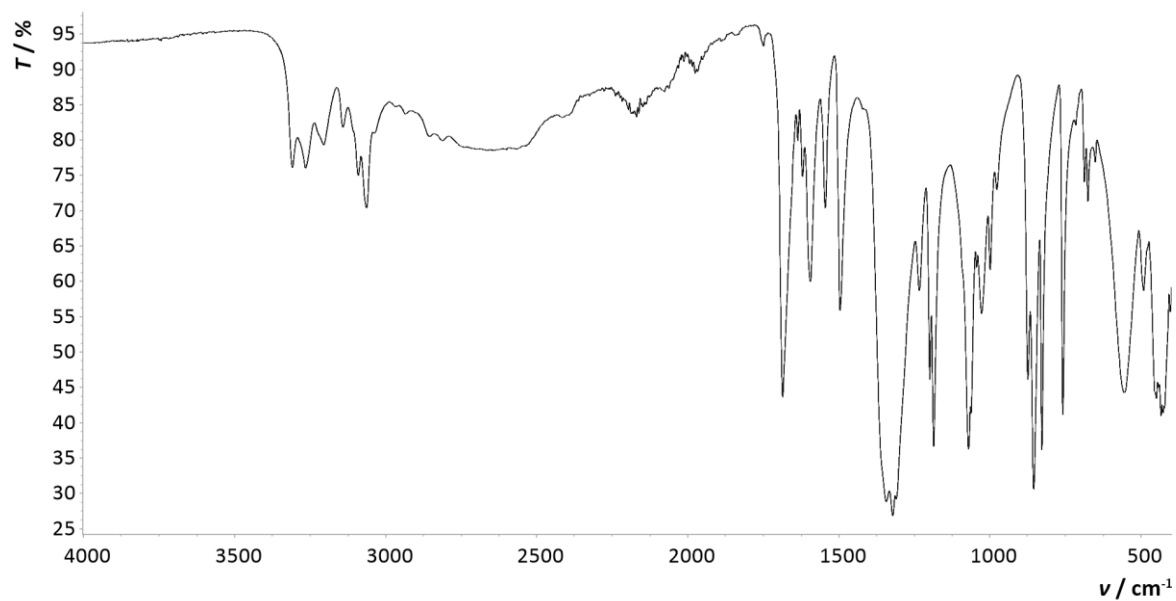
Slika D25. FT-IR spektar soli  $(H_2NZ)Cl_2$ .



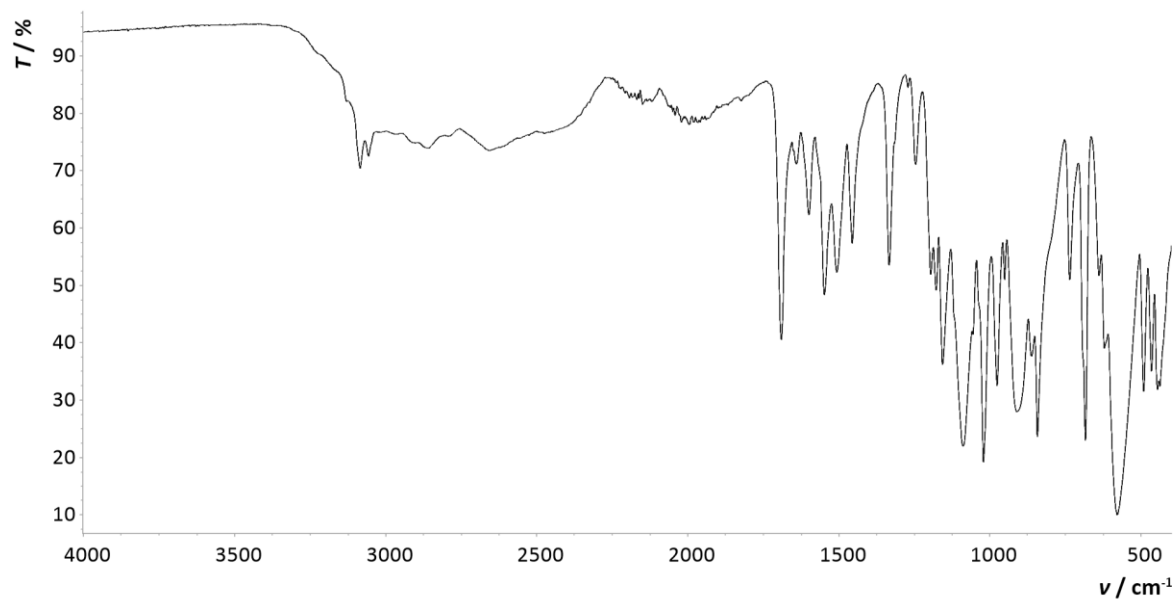
Slika D26. FT-IR spektar soli  $(H_2INZ)Cl_2$ .



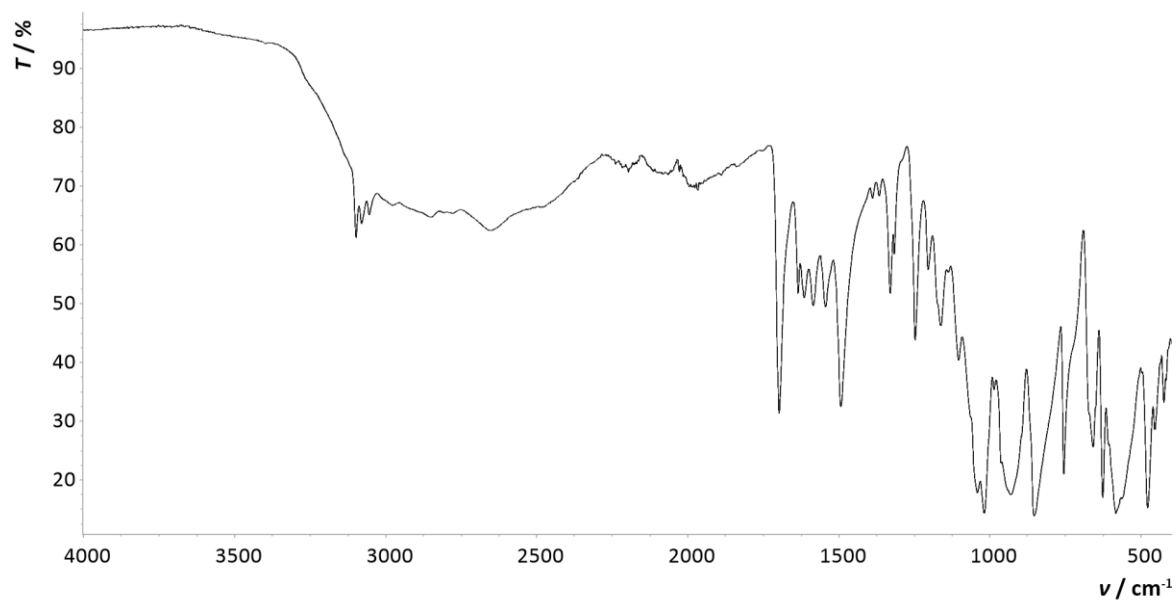
Slika D27. FT-IR spektar soli (HNZ)NO<sub>3</sub>.



Slika D28. FT-IR spektar soli (HINZ)NO<sub>3</sub>.

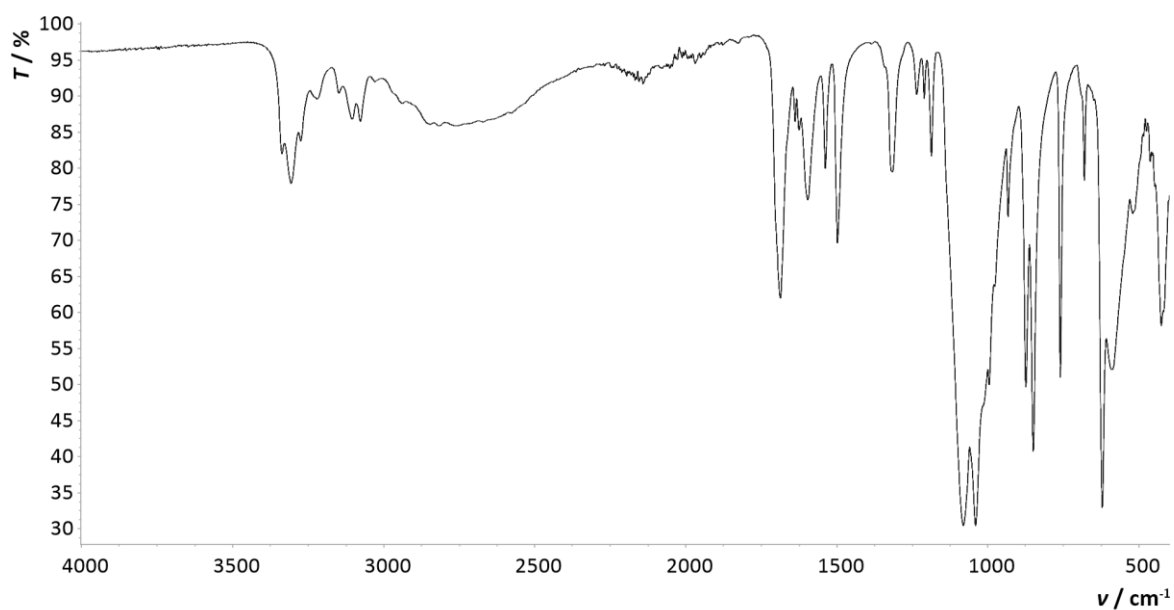


Slika D29. FT-IR spektar soli  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{SO}_4$ .

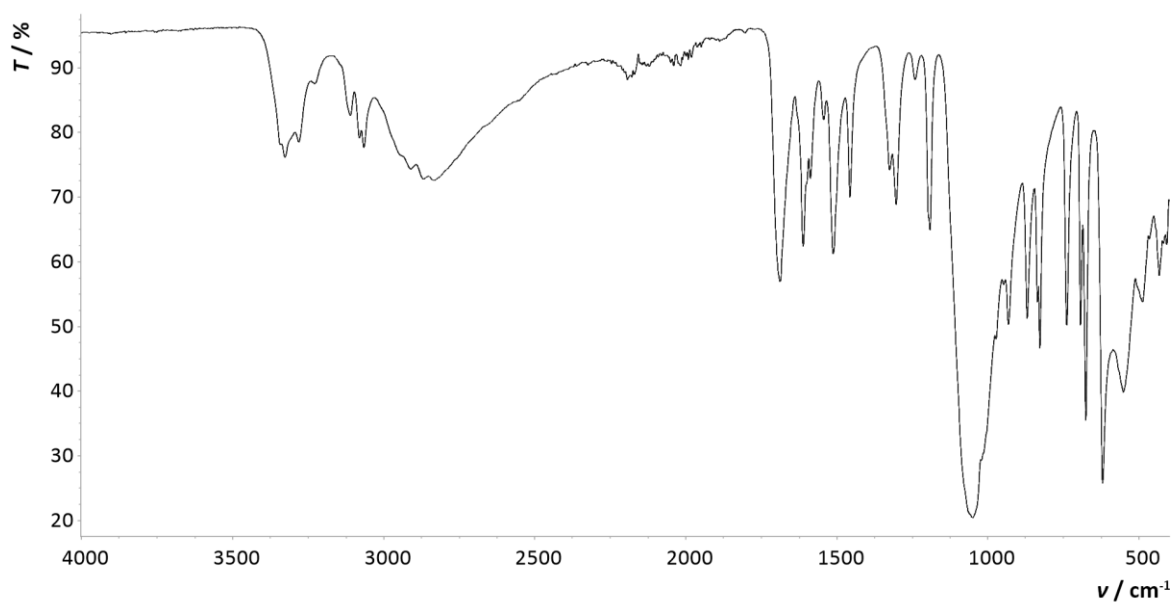


Slika D30. FT-IR spektar soli  $(\text{H}_2\text{NZ})(\text{HSO}_4)_2$ .

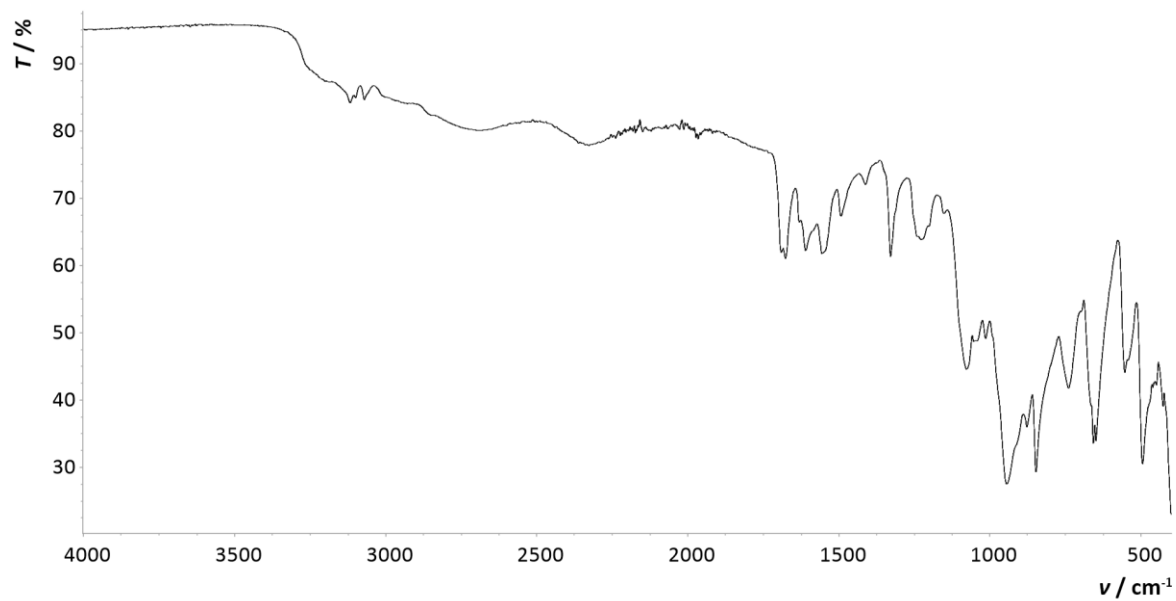




Slika D31. FT-IR spektar soli (HINZ)ClO<sub>4</sub>.



Slika D32. FT-IR spektar soli (HNZ)ClO<sub>4</sub>.



Slika D33. FT-IR spektar soli (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

## 7.4. TOPAS skripta za modeliranje kristalne strukture (HINZ)NO<sub>3</sub>

```
xdd inz_hno3.xy
randomize_on_errors
'Auto_T(10)
iters 1000000
do_errors
r_wp 5.74436282 r_exp 1.45434435 r_p 4.2177129 r_wp_dash 9.28909226 r_p_dash
8.51772923 r_exp_dash 2.35179067 weighted_Durbin_Watson 0.205908803 gof
3.94979553
lam
ymin_on_ymax 0.0001
la 0.653817 lo 1.540596 lh 0.501844
la 0.346183 lo 1.544493 lh 0.626579
```

Radius (240)

```
Full_Axial_Model(12, 15, 12, @ 5.52430`_0.70323, @ 4.95436`_0.59683)
```

```
bkg @ 2265.18474`_4.21912331 -972.86593`_6.51820247 -335.566411`_6.15167556
515.024636`_5.95501767 -380.282065`_5.71655223 128.695626`_5.53285209
147.653119`_5.55531074 -196.08696`_5.13608082 106.821423`_4.96284314
```

```
x_calculation_step 0.01313
LP_Factor(0)
```

```
Zero_Error(@, -0.00228`_0.00063)
```

```
start_X 10
```

```
str
```

```
a @ 6.364048`_0.000139
b @ 15.950095`_0.000481
c @ 10.063830`_0.000185
al 90
be @ 127.07492`_0.00098
ga 90
volume 815.042`_0.035
```

```
CS_L(@, 830.62445`_29.68647)
```

```
Strain_G(@, 0.26841`_0.00194)
```

```
space_group "Cc"
```

```
PO_Spherical_Harmonics(sh, 8 load sh_Cij_prm {
y00 !sh_c00 1.00000
y20 sh_c20 0.86405`_1.44481
y22p sh_c22p -0.21639`_1.44599
y22m sh_c22m -0.58734`_0.24072
y40 sh_c40 0.14151`_0.64799
y42p sh_c42p -0.03136`_0.81383
y42m sh_c42m -0.59855`_0.35449
y44p sh_c44p -0.25534`_0.36173
y44m sh_c44m -0.19989`_1.11801
y60 sh_c60 0.27492`_0.42624
y62p sh_c62p -0.00610`_0.31573
y62m sh_c62m -0.08267`_0.04907
y64p sh_c64p 0.08356`_0.08724
y64m sh_c64m 0.11225`_0.27936
y66p sh_c66p 0.61376`_0.28241
y66m sh_c66m -0.15464`_0.26668
y80 sh_c80 0.03125`_0.06344
y82p sh_c82p -0.21221`_0.16188
y82m sh_c82m -0.00940`_0.01770
y84p sh_c84p -0.05133`_0.02679
```

```

y84m sh_c84m 0.08936`_0.11259
y86p sh_c86p 0.02947`_0.09752
y86m sh_c86m 0.01127`_0.02761
y88p sh_c88p -0.06346`_0.06902
y88m sh_c88m 0.26435`_0.02897
} )

```

```
scale @ 0.00893368112`_0.00464
```

```
Out_CIF_STR("total.cif")
```

```

prm beq1 2.90034`_0.09534 min 0.1 max 10
site N1 x 1.65173`_0.00114 y 0.58395`_0.00065 z 0.44679`_0.00195 occ N 1
beq =beq1;
site N2 x 0.60275`_0.00000 y 0.80540`_0.00040 z 0.14189`_0.00000 occ N 1
beq =beq1;
site N3 x 1.40182`_0.00095 y 0.62177`_0.00056 z 0.36640`_0.00158 occ N 1
beq =beq1;
site O1 x 1.57375`_0.00034 y 0.75050`_0.00061 z 0.45730`_0.00125 occ O 1
beq =beq1;
site C1 x 1.38033`_0.00054 y 0.70391`_0.00055 z 0.38014`_0.00109 occ C 1
beq =beq1;
site C2 x 0.64033`_0.00040 y 0.72262`_0.00040 z 0.15110`_0.00047 occ C 1
beq =beq1;
site C3 x 0.88702`_0.00058 y 0.68548`_0.00042 z 0.23002`_0.00077 occ C 1
beq =beq1;
site C4 x 1.10802`_0.00037 y 0.73543`_0.00047 z 0.29634`_0.00073 occ C 1
beq =beq1;
site C5 x 1.06733`_0.00016 y 0.82237`_0.00046 z 0.28258`_0.00052 occ C 1
beq =beq1;
site C6 x 0.81509`_0.00024 y 0.85338`_0.00041 z 0.20524`_0.00033 occ C 1
beq =beq1;
site H2n x 0.44637`_0.00010 y 0.82523`_0.00040 z 0.09173`_0.00022 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H2c x 0.47269`_0.00058 y 0.68504`_0.00040 z 0.10078`_0.00066 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H3c x 0.90385`_0.00090 y 0.61990`_0.00042 z 0.23311`_0.00112 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H5 x 1.22569`_0.00034 y 0.86386`_0.00050 z 0.32969`_0.00073 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H6 x 0.78251`_0.00055 y 0.91838`_0.00041 z 0.19429`_0.00063 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H3n x 1.26310`_0.00110 y 0.59086`_0.00053 z 0.31170`_0.00179 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H1 x 1.70058`_0.00131 y 0.54508`_0.00067 z 0.51928`_0.00222 occ H 1
beq =beq1*1.2;
site H1a x 1.69070`_0.00137 y 0.55826`_0.00073 z 0.38914`_0.00218 occ H 1
beq =beq1*1.2;

```

```
rigid
```

```
prm tors1 10.28076`_0.27896 min 0 max 360
```

```
z_matrix N2
```

```
z_matrix C2 N2 1.335
```

```
z_matrix C3 C2 1.394 N2 123.57
```

```
z_matrix C4 C3 1.388 C2 119.78 N2 -3.52
```

```
z_matrix C5 C4 1.402 C3 116.55 C2 1.59
```

```
z_matrix C6 C5 1.386 C4 119.40 C3 -0.10
```

```
z_matrix C1 C4 1.485 C5 118.28 C6 -179.85
```

```
z_matrix O1 C1 1.232 C4 122.29 C5 =tors1;
```

```
z_matrix N3 C1 1.333 C4 115.56 C5 =180+tors1;
```

```
z_matrix N1 N3 1.413 C1 120.71 O1 2.69
```

```
z_matrix H2n N2 0.86 C2 120 C3 180
```

```
z_matrix H2c C2 1.05 C3 120 C4 180
z_matrix H3c C3 1.05 C2 120 N2 180
z_matrix H5 C5 1.05 C6 120 N2 180
z_matrix H6 C6 1.05 C5 120 C4 180
z_matrix H3n N3 0.86 C1 120 C4 0
z_matrix H1 N1 0.86 N3 120 C1 120
z_matrix H1a N1 0.86 N3 120 C1 240
    rotate @ 272.22008`_0.17762 qa 1
rotate @ 136.86522`_0.11239 qb 1
rotate @ 188.45715`_0.08577 qc 1
translate ta 0.60275 tb @ 0.80540`_0.00040 tc 0.14189
normalize_FCs

prm beq22 4.04766`_0.12698 min 0.1 max 10
site N_n x 0.15531`_0.00100 y 0.53701`_0.00030 z 0.97238`_0.00091 occ N 1
beq =beq22;
site O1_n x 0.40562`_0.00100 y 0.53661`_0.00050 z 1.06741`_0.00094 occ O 1
beq =beq22;
site O2_n x 0.03641`_0.00108 y 0.53080`_0.00058 z 0.82540`_0.00091 occ O 1
beq =beq22;
site O3_n x 0.03788`_0.00108 y 0.54360`_0.00058 z 1.02964`_0.00095 occ O 1
beq =beq22;

rigid
point_for_site N_n ux 0 uy 0 uz 0
point_for_site O1_n ux 1.271 uy 0 uz 0
point_for_site O2_n ux -0.6 uy 1.03 uz 0
point_for_site O3_n ux -0.6 uy -1.03 uz 0
    rotate @ 84.31463`_0.40825 qa 1
rotate @ 142.74520`_0.11173 qb 1
rotate @ 179.71156`_0.28641 qc 1
translate ta @ 0.15531`_0.00100 tb @ 0.53701`_0.00030 tc @
0.97238`_0.00091}
```

## 7.5. Kristalografski parametri

Tablica D1. Eksperimentalni i kristalografski podaci za spojeve (HNZ)Br i (HINZ)Br.

| Oznaka spoja  | (HNZ)Br  | (HINZ)Br  |
|---|--|---|
| Empirijska formula  | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> O               | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> |
| $M_r$   | 218,054  | 436,13  |
| $T / K$   | 169,99(10)   | 293(2)  |
| Kristalni sustav  | monoklinski  | ortorompski   |
| Prostorna grupa   | $P2_1/c$   | $Pbca$  |
| $a / \text{Å}$  | 6,7698(4)  | 16,12699(17)  |
| $b / \text{Å}$  | 16,1145(11)  | 7,40015(8)  |
| $c / \text{Å}$  | 7,0903(5)  | 26,2348(3)  |
| $\alpha / ^\circ$   | 90   | 90  |
| $\beta / ^\circ$  | 92,297(6)  | 90  |
| $\gamma / ^\circ$   | 90   | 90  |
| $V / \text{Å}^3$  | 772,87(9)  | 3130,92(6)  |
| $Z$   | 4  | 8   |
| $\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                     | 1,874  | 1,85  |
| $\mu / \text{mm}^{-1}$                                      | 6,815  | 6,729   |
| $F(000)$  | 430,5  | 1728  |
| Dimenzije kristala / mm <sup>3</sup>                        | 0,127 × 0,036 × 0,013  | 0,1 × 0,05 × 0,05   |
| Zračenje  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )                          | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )   |
| 2 $\theta$ raspon / °                                       | 10,98 do 160,46  | 6,738 do 160,486  |
| Raspon indeksa  | -8 ≤ $h$ ≤ 8,<br>-20 ≤ $k$ ≤ 20,<br>-9 ≤ $l$ ≤ 8               | -20 ≤ $h$ ≤ 20,<br>-8 ≤ $k$ ≤ 9,<br>-31 ≤ $l$ ≤ 33                            |
| Izmjereni refleksi  | 3243   | 33332   |
| Neovisni refleksi   | 3243<br>[ $R_{\text{int}} = ?$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0885$ ] | 3423<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0494$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0267$ ]           |
| Broj podataka/ograničenja/parametara                        | 3243/0/102   | 3423/7/224  |
| Dobrota prilagodbe nad $F^2$ , $S^b$                        | 1,316  | 1,067   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[ $I \geq 2\sigma(I)$ ] | $R_1 = 0,0874$ ; $wR_2 = 0,2665$                               | $R_1 = 0,0220$ ; $wR_2 = 0,0550$  |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[svi podaci]            | $R_1 = 0,0959$ ; $wR_2 = 0,2971$                               | $R_1 = 0,0241$ ; $wR_2 = 0,0560$  |
| Najveći maks./min. u diferentnoj mapi / e $\text{Å}^{-3}$   | 1,32/-1,50   | 0,35/-0,44  |

Tablica D2. Eksperimentalni i kristalografski podaci za spojeve (HNZ)NO<sub>3</sub> i (HINZ)NO<sub>3</sub>.

| Oznaka spoja  | (HNZ)NO <sub>3</sub>   | (HINZ)NO <sub>3</sub>                                       |
|---|--|---|
| Empirijska formula  | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>          | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| $M_r$   | 200,155  | 200,155   |
| $T / K$   | 169,99(10)   | 298(2)  |
| Kristalni sustav  | monoklinski  | monoklinski   |
| Prostorna grupa   | <i>C2/c</i>  | <i>Cc</i>   |
| $a / \text{Å}$  | 7,2059(3)  | 6,36425(15)   |
| $b / \text{Å}$  | 15,9422(7)   | 15,9499(5)  |
| $c / \text{Å}$  | 14,2259(5)   | 10,0640(2)  |
| $\alpha / ^\circ$   | 90   | 90  |
| $\beta / ^\circ$  | 91,992(4)  | 127,0772(11)  |
| $\gamma / ^\circ$   | 90   | 90  |
| $V / \text{Å}^3$  | 1633,25(11)  | 815,04(4)   |
| $Z$   | 8  | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                     | 1,628  | 1,631   |
| $\mu / \text{mm}^{-1}$                                      | 1,201  | 1,203   |
| $F(000)$  | 835,6  | 417,8   |
| Dimenzije kristala / mm <sup>3</sup>                        | 0,346 × 0,074 × 0,028  | prah  |
| Zračenje  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                                | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )                       |
| $2\theta$ raspon / °  | 11,1 do 160,06   | 2,000 do 70,000   |
| Raspon indeksa  | $-8 \leq h \leq 9,$<br>$-20 \leq k \leq 18,$<br>$-17 \leq l \leq 14$ | $h \leq 4,$<br>$k \leq 11,$<br>$l \leq 7$                   |
| Izmjereni refleksi  | 6080   | -   |
| Neovisni refleksi   | 1727<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0378; R_{\text{sigma}} = 0,0411$ ]     | -   |
| Broj podataka/ograničenja/parametara                        | 1727/0/139   | 5187/-/56   |
| Dobrota prilagodbe nad $F^2, S^b$                           | 1,085  | 3,950   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[ $I \geq 2\sigma(I)$ ] | $R_1 = 0,0418; wR_2 = 0,1179$  | -   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[svi podaci]            | $R_1 = 0,0475; wR_2 = 0,1220$  | $-R_{\text{wp}} = 0,0574$                                   |
| Najveći maks./min. u diferentnoj mapi / e Å <sup>-3</sup>   | 0,26/-0,29   | -   |

Tablica D3. Eksperimentalni i kristalografski podaci za spojeve (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub> i (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

| Oznaka spoja  | (H <sub>2</sub> NZ)SO <sub>4</sub>                                 | (H <sub>2</sub> INZ)(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>                        |
|---|--|---|
| Empirijska formula  | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S      | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> |
| $M_r$   | 235,222  | 333,301   |
| $T / K$   | 169,98(10)   | 170,00(10)  |
| Kristalni sustav  | monoklinski  | triklinski  |
| Prostorna grupa   | $P2_1/c$   | $P\bar{1}$  |
| $a / \text{Å}$  | 5,9372(4)  | 7,72934(18)   |
| $b / \text{Å}$  | 19,9637(14)  | 7,7503(2)   |
| $c / \text{Å}$  | 7,3130(5)  | 10,8851(2)  |
| $\alpha / ^\circ$   | 90   | 84,323(2)   |
| $\beta / ^\circ$  | 90,447(6)  | 81,2979(19)   |
| $\gamma / ^\circ$   | 90   | 69,359(2)   |
| $V / \text{Å}^3$  | 866,77(10)   | 602,46(3)   |
| $Z$   | 4  | 2   |
| $\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                   | 1,803  | 1,837   |
| $\mu / \text{mm}^{-1}$                                    | 3,487  | 4,562   |
| $F(000)$  | 491,3  | 346,7   |
| Dimenzije kristala / mm <sup>3</sup>                      | 0,031 × 0,025 × 0,02   | 0,2 × 0,15 × 0,1  |
| Zračenje  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )                              | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )                                       |
| $2\theta$ raspon / °                                      | 8,86 do 103,6  | 8,22 do 155,7   |
| Raspon indeksa  | $-5 \leq h \leq 4,$<br>$-19 \leq k \leq 14,$<br>$-6 \leq l \leq 7$ | $-9 \leq h \leq 9,$<br>$-9 \leq k \leq 8,$<br>$-13 \leq l \leq 13$          |
| Izmjereni refleksi  | 1555   | 14037   |
| Neovisni refleksi   | 859<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0367; R_{\text{sigma}} = 0,0621$ ]    | 2393<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0251; R_{\text{sigma}} = 0,0124$ ]            |
| Broj podataka/ograničenja/parametara                      | 859/0/141  | 2393/0/203  |
| Dobrota prilagodbe nad $F^2, S^b$                         | 1,037  | 1,03  |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0,0521; wR_2 = 0,1246$                                      | $R_1 = 0,0257; wR_2 = 0,0661$   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti [svi podaci]             | $R_1 = 0,0685; wR_2 = 0,1313$                                      | $R_1 = 0,0258; wR_2 = 0,0662$   |
| Najveći maks./min. u diferentnoj mapi / e Å <sup>-3</sup> | 0,45/-0,62   | 0,30/-0,45  |



Tablica D4. Eksperimentalni i kristalografski podaci za spojeve (HNZ)ClO<sub>4</sub> i (HINZ)ClO<sub>4</sub>.

| Oznaka spoja  | (HNZ)ClO <sub>4</sub>   | (HINZ)ClO <sub>4</sub>   |
|---|---|--|
| Empirijska formula  | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>       | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>      |
| $M_r$   | 237,6   | 237,6  |
| $T / K$   | 170,15  | 169,98(10)   |
| Kristalni sustav  | monoklinski   | monoklinski  |
| Prostorna grupa   | $P2_1$  | $P2_1/c$   |
| $a / \text{Å}$  | 5,5019(6)   | 6,4091(7)  |
| $b / \text{Å}$  | 17,6974(19)   | 17,829(2)  |
| $c / \text{Å}$  | 9,5943(11)  | 8,0985(10)   |
| $\alpha / ^\circ$   | 90  | 90   |
| $\beta / ^\circ$  | 100,136(11)   | 91,388(10)   |
| $\gamma / ^\circ$   | 90  | 90   |
| $V / \text{Å}^3$  | 919,61(18)  | 925,15(18)   |
| $Z$   | 4   | 4  |
| $\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                   | 1,716   | 1,706  |
| $\mu / \text{mm}^{-1}$                                    | 3,838   | 3,815  |
| $F(000)$  | 491,4   | 488  |
| Dimenzije kristala / mm <sup>3</sup>                      | 0,05 × 0,05 × 0,011   | 0,02 × 0,02 × 0,01   |
| Zračenje  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )                               | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )                              |
| $2\theta$ raspon / °                                      | 9,36 do 95,02   | 9,922 do 88,564  |
| Raspon indeksa  | -5 ≤ h ≤ 5,<br>-15 ≤ k ≤ 16,<br>-9 ≤ l ≤ 9                          | -4 ≤ h ≤ 5,<br>-16 ≤ k ≤ 16,<br>-7 ≤ l ≤ 7                         |
| Izmjereni refleksi  | 2577  | 3737   |
| Neovisni refleksi   | 1353<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0340$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0523$ ] | 718<br>[ $R_{\text{int}} = 0,1024$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0784$ ] |
| Broj podataka/ograničenja/parametara                      | 1353/1/284  | 718/25/137   |
| Dobrota prilagodbe nad $F^2$ , $S^b$                      | 1,049   | 1,083  |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  | $R_1 = 0,0463$ ; $wR_2 = 0,1124$                                    | $R_1 = 0,0985$ ; $wR_2 = 0,2574$                                   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti [svi podaci]             | $R_1 = 0,0504$ ; $wR_2 = 0,1151$                                    | $R_1 = 0,1293$ ; $wR_2 = 0,2825$                                   |
| Najveći maks./min. u diferentnoj mapi / e Å <sup>-3</sup> | 0,23/-0,22  | 0,70/-0,40   |
| Flackov parametar   | -0,00(2)  | -  |

Tablica D5. Eksperimentalni i kristalografski podaci za spojeve (HINZ)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

| Oznaka spoja  | (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )                                       |
|---|---|
| Empirijska formula  | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> P <sub>2</sub> |
| $M_r$   | 469,267   |
| $T / K$   | 169,98(10)  |
| Kristalni sustav  | rompski   |
| Prostorna grupa   | $P2_12_12_1$  |
| $a / \text{Å}$  | 7,3885(1)   |
| $b / \text{Å}$  | 12,5237(2)  |
| $c / \text{Å}$  | 20,0233(4)  |
| $\alpha / ^\circ$   | 90  |
| $\beta / ^\circ$  | 90  |
| $\gamma / ^\circ$   | 90  |
| $V / \text{Å}^3$  | 1852,78(5)  |
| $Z$   | 4   |
| $\rho_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                     | 1,682   |
| $\mu / \text{mm}^{-1}$                                      | 2,791   |
| $F(000)$  | 978,3   |
| Dimenzije kristala / mm <sup>3</sup>                        | 0,228 × 0,203 × 0,02  |
| Zračenje  | Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54184$ )   |
| $2\theta$ raspon / °  | 8,32 do 160,22  |
| Raspon indeksa  | -7 ≤ h ≤ 9,<br>-15 ≤ k ≤ 15,<br>-25 ≤ l ≤ 25                                  |
| Izmjereni refleksi  | 15102   |
| Neovisni refleksi   | 3987<br>[ $R_{\text{int}} = 0,0518$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0434$ ]           |
| Broj podataka/ograničenja/parametara                        | 3987/13/311   |
| Dobrota prilagodbe nad $F^2$ , $S^b$                        | 1,046   |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[ $I \geq 2\sigma(I)$ ] | $R_1 = 0,0355$ , $wR_2 = 0,0867$  |
| Konačne $R$ i $wR^c$ vrijednosti<br>[svi podaci]            | $R_1 = 0,0408$ , $wR_2 = 0,0900$  |
| Najveći maks./min. u diferentnoj mapi / e Å <sup>-3</sup>   | 0,31/-0,33  |
| Flackov parametar   | 0,006(14)   |

**Tablica D6.** Duljine odabranih kemijskih veza i veličina odabranih kutova unutar molekule NZ ili kationa različitih soli NZ.

| Oznaka spoja                  | NZ        | (HNZ)Br  | (H <sub>2</sub> NZ)Cl <sub>2</sub> | (HNZ)NO <sub>3</sub> | (H <sub>2</sub> NZ)SO <sub>4</sub> | (HNZ)ClO <sub>4</sub> |
|-------------------------------|-----------|----------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|
| <b>Oznaka veze</b>            |           |          |                                    |                      |                                    |                       |
| C6–C4                         | 1,5033    | 1,498(7) | 1,505(2)                           | 1,504(2)             | 1,493(8)                           | 1,510(12)             |
| O1–C6                         | 1,2308(2) | 1,233(6) | 1,218(2)                           | 1,2297(18)           | 1,217(6)                           | 1,193(10)             |
| N2–C6                         | 1,3353    | 1,335(7) | 1,362(2)                           | 1,339(2)             | 1,340(7)                           | 1,365(12)             |
| N2–N3                         | 1,4181(1) | 1,412(6) | 1,427(2)                           | 1,4136(17)           | 1,404(6)                           | 1,427(13)             |
| C6'–C4'                       |           |          |                                    |                      |                                    | 1,539(12)             |
| O1'–C6'                       |           |          |                                    |                      |                                    | 1,193(10)             |
| N2'–C6'                       |           |          |                                    |                      |                                    | 1,328(10)             |
| N2'–N3'                       |           |          |                                    |                      |                                    | 1,460(10)             |
| <b>Oznaka torzijskog kuta</b> |           |          |                                    |                      |                                    |                       |
| O1–C6–C4–C3                   | -145,14   | 173,7(5) | 175,1(2)                           | 179,74(13)           | 178,5(5)                           | 159,0(8)              |
| O1'–C6'–C4'–C3'               |           |          |                                    |                      | 175,1(8)                           |                       |

**Tablica D7.** Duljine odabranih kemijskih veza i veličina odabranih kutova unutar molekule INZ ili kationa različitih soli INZ.

| Oznaka spoja                  | INZ       | (HINZ)Br | (H <sub>2</sub> INZ)Cl <sub>2</sub> | (H <sub>2</sub> INZ)(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | (HINZ)ClO <sub>4</sub> | (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) |
|-------------------------------|-----------|----------|-------------------------------------|--|------------------------|---|
| <b>Oznaka veze</b>            |           |          |                                     |  |                        |   |
| C6–C3                         | 1,513     | 1,508(2) | 1,508(4)                            | 1,501(2)   | 1,42(2)                | 1,514(4)                                |
| O1–C6                         | 1,2354(2) | 1,227(2) | 1,212(4)                            | 1,2190(19)   | 1,26(2)                | 1,214(3)                                |
| N2–C6                         | 1,346     | 1,336(2) | 1,338(4)                            | 1,342(2)   | 1,342(15)              | 1,345(4)                                |
| N2–N3                         | 1,429(1)  | 1,417(2) | 1,417(4)                            | 1,4192(17)   | 1,427(16)              | 1,426(3)                                |
| C6'–C3'                       |           | 1,507(2) |                                     |  |                        | 1,500(4)                                |
| O1'–C6'                       |           | 1,237(2) |                                     |  |                        | 1,232(3)                                |
| N2'–C6'                       |           | 1,329(2) |                                     |  |                        | 1,330(3)                                |
| N2'–N3'                       |           | 1,412(2) |                                     |  |                        | 1,425(3)                                |
| <b>Oznaka torzijskog kuta</b> |           |          |                                     |  |                        |   |
| O1–C6–C3–C2                   | 160,77    | 154,3(3) | 157,1(3)                            | 144,73(15)   | 156(2)                 | 154,3(3)                                |
| O1'–C6'–C3'–C2'               |           | 156,0(3) |                                     |  |                        | 156,0(3)                                |

## 7.6. Python skripta za računanje dimenzija i volumena konveksnog kvadra oko molekule ili kationa

```
import random
import math
import numpy as np
from sklearn.decomposition import PCA

#svi podatci su u nanometrима
#generiranje 10000 točaka na vanjskoj sferi atoma
#podatci za NZ

C1 = [0.3825, 0.84759, 0.25136]
N1 = [0.5043, 0.87491, 0.17489]
C2 = [0.2298, 0.73203, 0.27215]
H1 = [0.40070, 0.90920, 0.29300]
C3 = [0.2025, 0.64013, 0.20969]
H2 = [0.10290, 0.56170, 0.22120]
C4 = [0.3262, 0.66735, 0.12995]
H3 = [0.31140, 0.60760, 0.08700]
C5 = [0.4720, 0.78517, 0.11576]
H4 = [0.55240, 0.80320, 0.06200]
C6 = [0.0965, 0.71648, 0.36028]
H5 = [0.21550, 0.53650, 0.36370]
O1 = [-0.0227, 0.80795, 0.39876]
H6 = [0.08770, 0.61890, 0.51120]
N2 = [0.1167, 0.59906, 0.39179]
H7 = [-0.21010, 0.58760, 0.47840]
N3 = [-0.0001, 0.56759, 0.47365]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(7):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
```

```

#podatci za (HNZ)Br

C1 = [0.1438, 0.8089, 0.5511]
N1 = [0.3170, 0.8361, 0.6264]
C2 = [0.1062, 0.7255, 0.5332]
H1 = [0.3359, 0.8899, 0.6386]
C3 = [0.2549, 0.6696, 0.5957]
H2 = [0.0461, 0.8479, 0.5098]
C4 = [0.4363, 0.6984, 0.6706]
H3 = [-0.0163, 0.7060, 0.4802]
C5 = [0.4642, 0.7837, 0.6842]
H4 = [0.2316, 0.6115, 0.5869]
C6 = [0.6040, 0.6453, 0.7438]
H5 = [0.5861, 0.8053, 0.7339]
O1 = [0.7641, 0.6769, 0.7918]
H6 = [0.4488, 0.5447, 0.7322]
N2 = [0.5679, 0.5642, 0.7598]
H7 = [0.678, 0.4578, 0.814]
H8 = [0.822, 0.515, 0.74]
N3 = [0.7206, 0.5097, 0.8209]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (H2NZ)Cl2

C1 = [0.65595, 0.41947, 0.2001]
N1 = [0.61479, 0.57781, 0.35014]
C2 = [0.70810, 0.50966, 0.2973]
H1 = [0.806, 0.5282, 0.336]
C3 = [0.47031, 0.56288, 0.3122]
H2 = [0.658, 0.6373, 0.425]
C4 = [0.41449, 0.47281, 0.2192]
H3 = [0.417, 0.6164, 0.353]
C5 = [0.50742, 0.40067, 0.1627]
H4 = [0.316, 0.4622, 0.196]
C6 = [0.75009, 0.34300, 0.1217]

```

```
H5 = [0.470, 0.3406, 0.092]
O1 = [0.69854, 0.27143, 0.01911]
H6 = [0.935, 0.4189, 0.217]
N2 = [0.89525, 0.35789, 0.17439]
H7 = [0.981, 0.3265, -0.033]
H8 = [0.948, 0.2291, 0.068]
H9 = [1.073, 0.2910, 0.148]
N3 = [0.98193, 0.29657, 0.07688]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(9):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HNZ)NO3

C1 = [0.5753, 0.83974, 0.57349]
N1 = [0.6753, 0.86684, 0.64914]
C2 = [0.5442, 0.75527, 0.56005]
H1 = [0.692, 0.9271, 0.6566]
C3 = [0.6157, 0.69907, 0.62631]
H2 = [0.5258, 0.87906, 0.52914]
C4 = [0.7161, 0.72865, 0.70521]
H3 = [0.4751, 0.73584, 0.50631]
C5 = [0.7454, 0.81410, 0.71402]
H4 = [0.5964, 0.64055, 0.61803]
C6 = [0.7950, 0.67490, 0.78380]
H5 = [0.8158, 0.83533, 0.76649]
O1 = [0.88227, 0.70683, 0.85045]
H6 = [0.703, 0.5639, 0.7333]
N2 = [0.76459, 0.59219, 0.77763]
H7 = [0.957, 0.5487, 0.8597]
H8 = [0.773, 0.5506, 0.9021]
N3 = [0.8312, 0.53873, 0.85054]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]
```

```
sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
```

```
#podatci za (H2NZ)SO4
```

```
C1 = [0.8097, 0.7028, 0.5649]
N1 = [0.6114, 0.6908, 0.6390]
C2 = [0.8785, 0.7679, 0.5370]
H1 = [0.5693, 0.6489, 0.6545]
C3 = [0.7399, 0.8203, 0.5906]
H2 = [0.9047, 0.6666, 0.5311]
C4 = [0.5340, 0.8059, 0.6712]
H3 = [1.0195, 0.7769, 0.4816]
C5 = [0.4728, 0.7394, 0.6909]
H4 = [0.7852, 0.8655, 0.5724]
C6 = [0.3648, 0.8551, 0.7390]
H5 = [0.3307, 0.7285, 0.7418]
O1 = [0.1875, 0.8364, 0.8041]
H6 = [0.526, 0.938, 0.688]
N2 = [0.4207, 0.9201, 0.7341]
H7 = [0.143, 0.9663, 0.691]
H8 = [0.189, 0.9544, 0.888]
H9 = [0.3129, 1.0079, 0.789]
N3 = [0.2518, 0.9662, 0.7797]
```

```
centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9]
centriO = [O1]
```

```
sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
```



```

    y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))
for jH in range(9):
    x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))
for jO in range(1):
    x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HNZ)ClO4 prvi kation

C1 = [1.1125, 0.4690, 0.8139]
N1 = [1.0710, 0.4085, 0.7282]
C2 = [0.9408, 0.5266, 0.8042]
H1 = [1.1803, 0.3717, 0.7375]
C3 = [0.7285, 0.5215, 0.7030]
H2 = [1.2607, 0.4721, 0.8815]
C4 = [0.6919, 0.4605, 0.6139]
H3 = [0.3596, 0.5520, 0.4994]
C5 = [0.8692, 0.4028, 0.6299]
H4 = [-0.040, 0.515, 0.408]
C6 = [0.4683, 0.4451, 0.5016]
H5 = [0.8450, 0.3596, 0.5703]
O1 = [0.4233, 0.3827, 0.4579]
H6 = [0.9681, 0.5690, 0.8657]
N2 = [0.3238, 0.5069, 0.4627]
H7 = [0.6078, 0.5604, 0.6954]
H8 = [0.14, 0.511, 0.327]
N3 = [0.1102, 0.4928, 0.3580]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

```

```
#podatci za (HNZ)ClO4 drugi kation

C1 = [0.2911, 0.2896, 0.1981]
N1 = [0.1341, 0.3466, 0.1969]
C2 = [0.2528, 0.2332, 0.0967]
H1 = [0.1670, 0.3813, 0.2631]
C3 = [0.0405, 0.2397, -0.0071]
H2 = [0.4332, 0.2874, 0.2704]
C4 = [-0.1204, 0.2991, -0.0045]
H3 = [0.3647, 0.1923, 0.0974]
C5 = [-0.0737, 0.3539, 0.0992]
H4 = [0.0072, 0.2029, -0.0799]
C6 = [-0.3593, 0.3132, -0.1116]
H5 = [-0.1833, 0.3952, 0.1017]
O1 = [-0.4737, 0.3696, -0.1023]
H6 = [-0.3222, 0.2199, -0.2116]
N2 = [-0.4173, 0.2596, -0.2087]
H7 = [-0.572, 0.275, -0.393]
H8 = [-0.714, 0.301, -0.290]
N3 = [-0.6456, 0.2695, -0.3106]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za INZ

C1 = [0.25540, 0.50450, 0.37550]
N1 = [0.42540, 0.41620, 0.23520]
C2 = [0.22890, 0.74310, 0.74690]
H1 = [0.43800, 0.53700, 0.51000]
C3 = [0.28060, 0.66600, 0.60210]
H2 = [0.41900, 0.35900, 0.40600]
C4 = [0.21120, 0.59120, 0.52320]
H3 = [0.03900, 0.53900, 0.52600]
C5 = [0.08990, 0.59950, 0.58850]
H4 = [-0.04500, 0.68500, 0.77600]
C6 = [0.04640, 0.67980, 0.72550]
```

```
H5 = [0.36800, 0.66100, 0.53400]
O1 = [0.19000, 0.45010, 0.22680]
H6 = [0.27900, 0.80300, 0.80700]
N2 = [0.11300, 0.75180, 0.80050]
H7 = [0.36500, 0.40200, 0.04700]
N3 = [0.37160, 0.49170, 0.39690]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(7):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HINZ)2Br2 prvi kation

C1 = [0.31072, 0.4835, 0.84052]
N1 = [0.22866, 0.4872, 0.84833]
C2 = [0.34193, 0.4128, 0.79576]
H1 = [0.2104, 0.539, 0.8760]
C3 = [0.28686, 0.3449, 0.75975]
H2 = [0.346611, 0.528415, 0.865207]
C4 = [0.20188, 0.3527, 0.76888]
H3 = [0.398765, 0.410576, 0.789793]
C5 = [0.17374, 0.4255, 0.81423]
H4 = [0.164523, 0.309455, 0.744776]
C6 = [0.31265, 0.2631, 0.70955]
H5 = [0.117197, 0.431536, 0.820983]
O1 = [0.26353, 0.26334, 0.67381]
H6 = [0.4226, 0.194, 0.7323]
N2 = [0.38788, 0.1877, 0.70785]
H7 = [0.4498, 0.168, 0.6480]
H8 = [0.4286, -0.006, 0.6684]
N3 = [0.41171, 0.1025, 0.66177]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
```

```
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HINZ)2Br2 drugi kation

C1 = [0.31178, 0.5377, 0.59321]
N1 = [0.22884, 0.5293, 0.59112]
C2 = [0.35856, 0.4709, 0.55305]
H1 = [0.2007, 0.573, 0.6161]
C3 = [0.31807, 0.3969, 0.51109]
H2 = [0.337849, 0.588066, 0.621463]
C4 = [0.23156, 0.3931, 0.51012]
H3 = [0.416158, 0.475523, 0.554127]
C5 = [0.18793, 0.4592, 0.55122]
H4 = [0.203674, 0.346488, 0.482016]
C6 = [0.36272, 0.3179, 0.46578]
H5 = [0.130287, 0.455197, 0.551317]
O1 = [0.32602, 0.29938, 0.42472]
H6 = [0.4647, 0.277, 0.5007]
N2 = [0.44069, 0.2657, 0.47296]
H7 = [0.4737, 0.088, 0.4250]
H8 = [0.4811, 0.263, 0.4061]
N3 = [0.48967, 0.1966, 0.43282]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
```

```
    sfere.append((x, y, z))
for jH in range(8):
    x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))
for jO in range(1):
    x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))

#podatci za (H2INZ)C12

C1 = [0.1018, 0.6277, 0.5087]
N1 = [0.1418, 0.6497, 0.3832]
C2 = [0.2476, 0.6074, 0.6175]
H1 = [0.04763, 0.66163, 0.31706]
C3 = [0.4377, 0.6117, 0.5920]
H2 = [-0.02661, 0.62593, 0.52357]
C4 = [0.4740, 0.6352, 0.4601]
H3 = [0.21954, 0.59127, 0.70564]
C5 = [0.3219, 0.6541, 0.3557]
H4 = [0.60086, 0.63825, 0.44188]
C6 = [0.6112, 0.5901, 0.7010]
H5 = [0.34498, 0.66991, 0.26622]
O1 = [0.7652, 0.5666, 0.6687]
H6 = [0.492, 0.614, 0.865]
N2 = [0.5861, 0.6003, 0.8349]
H7 = [0.770, 0.523, 0.959]
H8 = [0.739, 0.620, 1.022]
H9 = [0.859, 0.601, 0.902]
N3 = [0.7535, 0.5878, 0.9366]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(9):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
```

```

#podatci za (H2INZ)(HSO4)2

C1 = [0.8275, 0.3403, 0.15134]
N1 = [0.78238, 0.35895, 0.03588]
C2 = [0.8429, 0.1784, 0.22185]
H1 = [0.779, 0.459, -0.0073]
C3 = [0.8116, 0.0379, 0.16953]
H2 = [0.8490, 0.4383, 0.18503]
C4 = [0.7649, 0.0613, 0.04835]
H3 = [0.8741, 0.1638, 0.30427]
C5 = [0.7504, 0.2255, -0.01705]
H4 = [0.7436, -0.0347, 0.01193]
C6 = [0.8340, -0.1463, 0.23612]
H5 = [0.7178, 0.2447, -0.09931]
O1 = [0.89303, -0.28783, 0.17952]
H6 = [0.736, -0.058, 0.401]
N2 = [0.79027, -0.14615, 0.36020]
H7 = [0.920, -0.407, 0.3836]
H8 = [0.719, -0.358, 0.4180]
H9 = [0.830, -0.320, 0.501]
N3 = [0.81437, -0.32156, 0.42203]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(9):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HINZ)ClO4

C1 = [0.087, 0.7278, 0.3957]
N1 = [0.067, 0.8014, 0.3973]
C2 = [0.251, 0.6894, 0.4665]
C3 = [0.411, 0.7313, 0.5493]
H1 = [-0.020446, 0.699439, 0.341907]
C4 = [0.387, 0.8083, 0.5519]
H2 = [0.258724, 0.636282, 0.460285]
C5 = [0.227, 0.8415, 0.475]
H3 = [0.487341, 0.838156, 0.609808]
C6 = [0.592, 0.7018, 0.631]

```

```

H4 = [0.221055, 0.894713, 0.473184]
O1 = [0.758, 0.7378, 0.6563]
H5 = [0.455574, 0.607085, 0.672097]
N2 = [0.575, 0.6311, 0.6864]
H6 = [0.808819, 0.563002, 0.695489]
H7 = [0.698376, 0.567160, 0.854465]
H8 = [0.839313, 0.629037, 0.805401]
N3 = [0.7458, 0.5942, 0.7678]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        radijusi u nanometrима
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

#podatci za (HINZ) (H2INZ) (H2PO4)2+ prvi kation

C1 = [0.8119, 0.7312, 0.77376]
N1 = [0.8419, 0.69648, 0.83560]
C2 = [0.8286, 0.6661, 0.71810]
C3 = [0.8793, 0.5610, 0.72744]
H1 = [0.7777, 0.8037, 0.76750]
C4 = [0.9137, 0.5251, 0.79194]
H2 = [0.8058, 0.6932, 0.67458]
C5 = [0.8945, 0.5959, 0.84459]
H3 = [0.9498, 0.4533, 0.79974]
C6 = [0.8844, 0.4801, 0.67131]
H4 = [0.9197, 0.5719, 0.88861]
O1 = [0.8673, 0.38521, 0.68210]
H5 = [0.915, 0.5878, 0.6009]
N2 = [0.9052, 0.51995, 0.60941]
H6 = [0.774, 0.431, 0.5495]
H7 = [0.946, 0.390, 0.5663]
H8 = [0.939, 0.478, 0.521]
N3 = [0.8887, 0.44677, 0.55522]

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8]
centriO = [O1]

```

```

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):
        x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jH in range(8):
        x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jO in range(1):
        x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
        y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))

```

#podatci za (HINZ) (H2INZ) (H2PO4)2+ drugi kation

```

C1 = [1.1981, 0.2756, 0.22617]
N1 = [1.1777, 0.31437, 0.16445]
C2 = [1.1642, 0.3379, 0.28127]
H1 = [1.204, 0.271, 0.1307]
C3 = [1.1073, 0.44297, 0.27176]
H2 = [1.2366, 0.2038, 0.23205]
C4 = [1.0872, 0.4813, 0.20664]
H3 = [1.032, 0.4094, 0.3956]
C5 = [1.1230, 0.4153, 0.15344]
H4 = [1.0490, 0.5528, 0.19917]
C6 = [1.0772, 0.51995, 0.32808]
H5 = [1.1091, 0.4408, 0.10905]
O1 = [1.0860, 0.61693, 0.31826]
H6 = [1.1793, 0.3099, 0.32502]
N2 = [1.0406, 0.47785, 0.38753]
H7 = [0.939, 0.591, 0.431]
H8 = [1.120, 0.579, 0.448]
H9 = [0.996, 0.519, 0.4817]
N3 = [1.0188, 0.54571, 0.44407]

```

```

centriC = [C1, C2, C3, C4, C5, C6]
centriN = [N1, N2, N3]
centriH = [H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9]
centriO = [O1]

```

```

sfere = []
for i in range(10000):
    theta = random.uniform(0, 2*math.pi)
    phi = math.acos(2 * random.uniform(0, 1) - 1)
    for jC in range(6):
        x = centriC[jC][0] + 0.07 * math.sin(phi) * math.cos(theta) #atomski
        y = centriC[jC][1] + 0.07 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
        z = centriC[jC][2] + 0.07 * math.cos(phi)
        sfere.append((x, y, z))
    for jN in range(3):

```



```

    x = centriN[jN][0] + 0.065 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriN[jN][1] + 0.065 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriN[jN][2] + 0.065 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))
for jH in range(9):
    x = centriH[jH][0] + 0.025 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriH[jH][1] + 0.025 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriH[jH][2] + 0.025 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))
for jO in range(1):
    x = centriO[jO][0] + 0.06 * math.sin(phi) * math.cos(theta)
    y = centriO[jO][1] + 0.06 * math.sin(phi) * math.sin(theta)
    z = centriO[jO][2] + 0.06 * math.cos(phi)
    sfere.append((x, y, z))

with open("ime_datoteke.txt", "w") as file: #mijenjati ime datoteke
    for point in sfere:
        file.write(f"{point[0]} {point[1]} {point[2]}\n")

#generiranje konveksnog kvadra oko dobivenog skupa točaka

def load_points(file_path):
    return np.loadtxt(file_path, delimiter=' ')

def calculate_max_volume_box(points):
    centroid = np.mean(points, axis=0)

    pca = PCA(n_components=3)
    pca.fit(points)

    transformed_points = pca.transform(points)

    min_coords = np.min(transformed_points, axis=0)
    max_coords = np.max(transformed_points, axis=0)

    volume = np.prod(max_coords - min_coords)

    min_corner_pca = pca.inverse_transform(min_coords)
    max_corner_pca = pca.inverse_transform(max_coords)

    return centroid, pca.components_, min_coords, max_coords, volume,
min_corner_pca, max_corner_pca, pca

file_path = 'ime_datoteke.txt' #isto ime kao što je i u prethodnom koraku

points = load_points(file_path)

centroid, components, min_coords, max_coords, volume, min_corner_pca,
max_corner_pca, pca = calculate_max_volume_box(points)

dimensions = max_coords - min_coords

print("Centroid:", centroid)
print("Glavne komponente (osnovni vektori):", components)
print("Minimalne koordinate u PCA sustavu:", min_coords)
print("Maksimalne koordinate u PCA sustavu:", max_coords)
print("Volumen kvadra:", volume)
print("Dimenzije kvadra (duljina, širina, visina):", dimensions)
print("Kvadrovi vrhovi u originalnom sustavu (min, max):", min_corner_pca,
max_corner_pca)

```

Tablica D8. Dimenzije i volumeni konveksnih kvadara molekule NZ ili kationa različitih soli NZ.

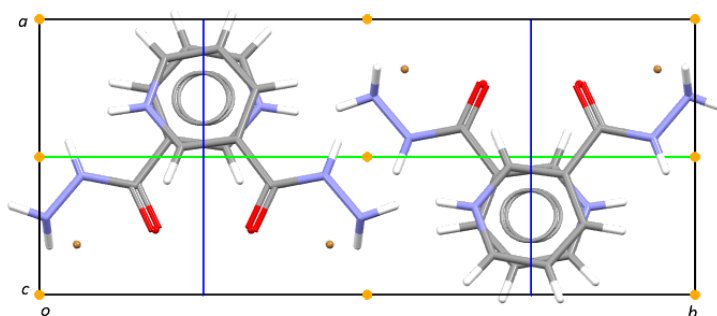
| Oznaka spoja              | NZ                 | (HNZ)Br           | (H <sub>2</sub> NZ)Cl <sub>2</sub> | (HNZ)NO <sub>3</sub> | (H <sub>2</sub> NZ)SO <sub>4</sub> | (HNZ)ClO <sub>4</sub> |
|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------|
| <b>Prvi kation</b>        |                    |                   |                                    |                      |                                    |                       |
| <i>a</i> / Å              | 9,4136153          | 9,4124146         | 8,0842211                          | 6,8185229            | 9,8608636                          | 14,33253              |
| <i>b</i> / Å              | 4,2134166          | 3,492956          | 5,3988081                          | 3,4978362            | 3,2711009                          | 3,6404758             |
| <i>c</i> / Å              | 3,2115375          | 2,0313834         | 2,1022605                          | 1,9591398            | 2,5092298                          | 1,8112847             |
| <i>V</i> / Å <sup>3</sup> | 127,38076585730793 | 66,78609794293651 | 91,75349411481265                  | 46,725633106425045   | 80,93741569591474                  | 94,50781655510482     |
| <b>Drugi kation</b>       |                    |                   |                                    |                      |                                    |                       |
| <i>a</i> / Å              |                    |                   |                                    |                      |                                    | 13,2601247            |
| <i>b</i> / Å              |                    |                   |                                    |                      |                                    | 3,79256               |
| <i>c</i> / Å              |                    |                   |                                    |                      |                                    | 1,5804599             |
| <i>V</i> / Å <sup>3</sup> |                    |                   |                                    |                      |                                    | 79,48104189876944     |

Tablica D9. Dimenzije i volumeni konveksnih kvadara molekule INZ ili kationa različitih soli INZ.

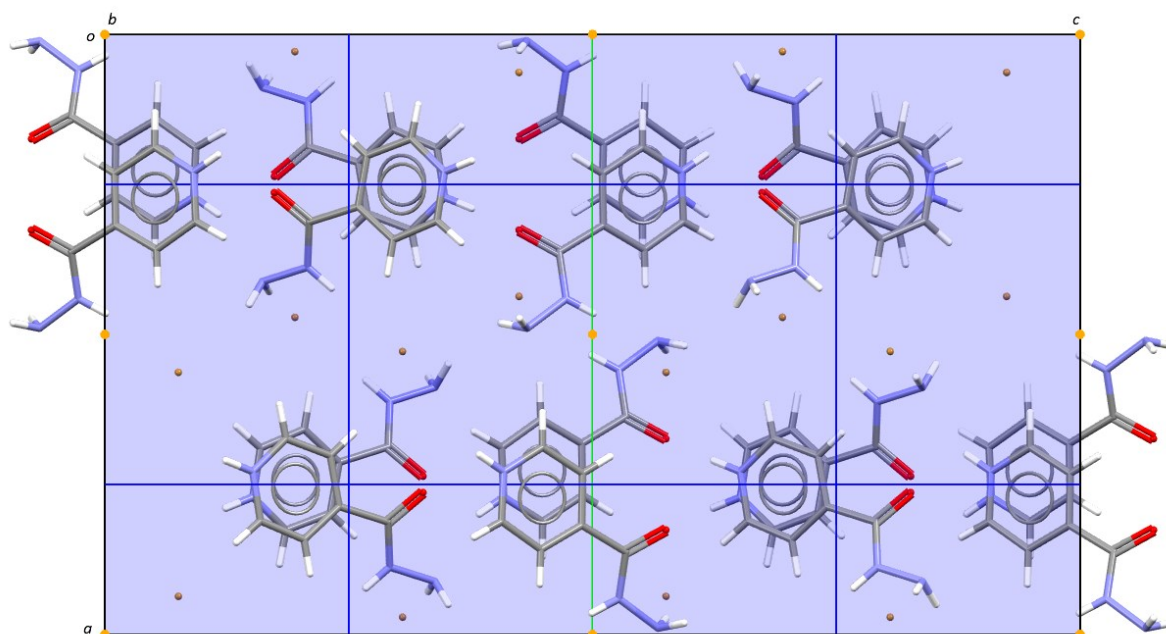
| Oznaka spoja              | INZ                | (HINZ)Br           | (H <sub>2</sub> INZ)Cl <sub>2</sub> | (H <sub>2</sub> INZ)(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | (HINZ)ClO <sub>4</sub> | (HINZ)(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|--|------------------------|---|
| <b>Prvi kation</b>        |                    |                    |                                     |  |                        |   |
| <i>a</i> / Å              | 9,5151938          | 6,7034176          | 10,5034914                          | 10,0392249   | 10,2173233             | 5,2078745                               |
| <i>b</i> / Å              | 4,2502841          | 3,1876592          | 5,1070769                           | 4,3931695  | 2,9874588              | 3,2643405                               |
| <i>c</i> / Å              | 2,7311811          | 1,9072958          | 1,7861455                           | 2,944551   | 2,543589               | 2,2992042                               |
| <i>V</i> / Å <sup>3</sup> | 110,45518490855205 | 40,75549898475543  | 95,81266518313983                   | 129,86652774087692                                   | 77,64008524694423      | 39,087104738191304                      |
| <b>Drugi kation</b>       |                    |                    |                                     |  |                        |   |
| <i>a</i> / Å              |                    | 6,3551841          |                                     |  |                        | 5,5995486                               |
| <i>b</i> / Å              |                    | 3,1332342          |                                     |  |                        | 3,1309273                               |
| <i>c</i> / Å              |                    | 1,7813264          |                                     |  |                        | 2,1489422                               |
| <i>V</i> / Å <sup>3</sup> |                    | 35,470270901315694 |                                     |  |                        | 37,67478048306577                       |

### 7.7. Način pakiranja iona u jediničnu ćeliju s prikazom elemenata simetrije

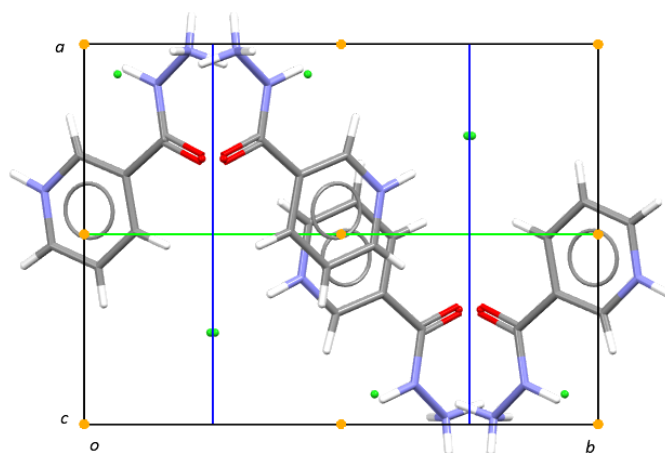
Na slikama D34 – D44 elementi simetrije označeni su na sljedeći način: centar inverzije prikazan je kao narančasta točka, osi simetrije drugog reda prikazane su zelenim linijama, a klizne ravnine simetrije prikazane su plavim linijama ili plavo obojenim četverokutima.



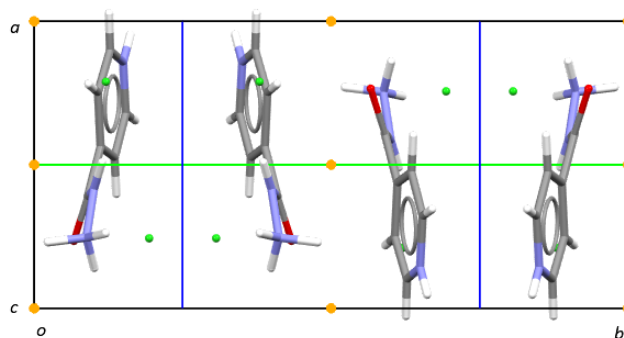
**Slika D34.** Projekcija kristalne strukture soli (HNZ)Br duž kristalografske osi *c*.



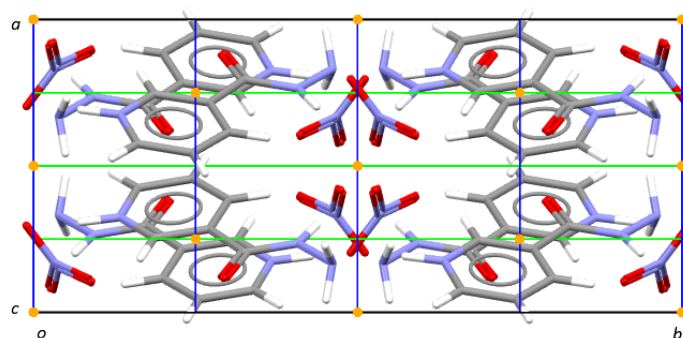
**Slika D35.** Projekcija kristalne strukture soli (HINZ)Br duž kristalografske osi *b*.



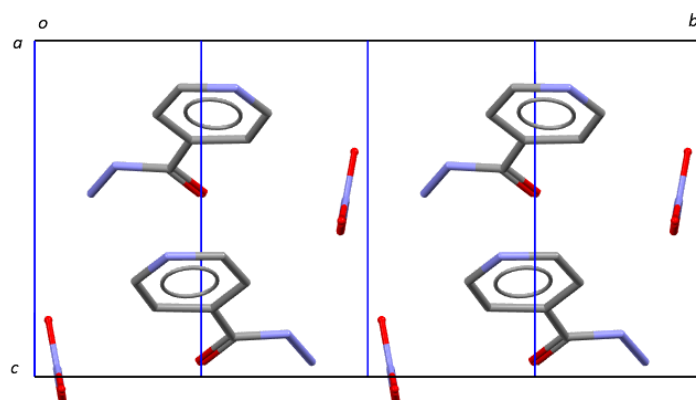
Slika D36. Projekcija kristalne strukture soli  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{Cl}_2$  duž kristalografske osi  $c$ .



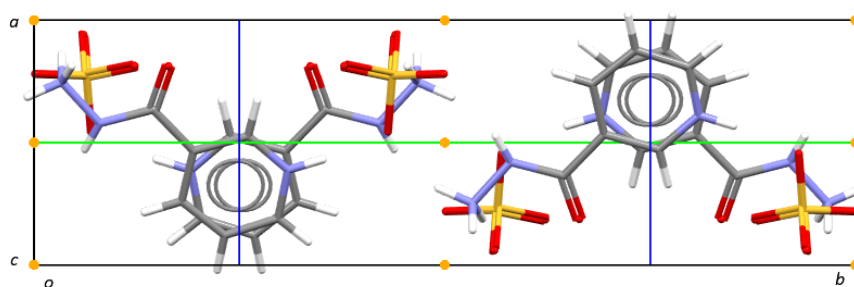
Slika D37. Projekcija kristalne strukture soli  $(\text{H}_2\text{INZ})\text{Cl}_2$  duž kristalografske osi  $c$ .



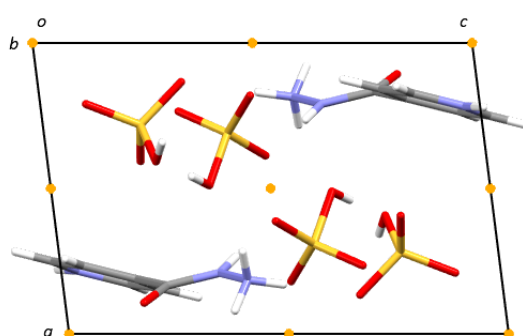
Slika D38. Projekcija kristalne strukture soli  $(\text{HNZ})\text{NO}_3$  duž kristalografske osi  $c$ .



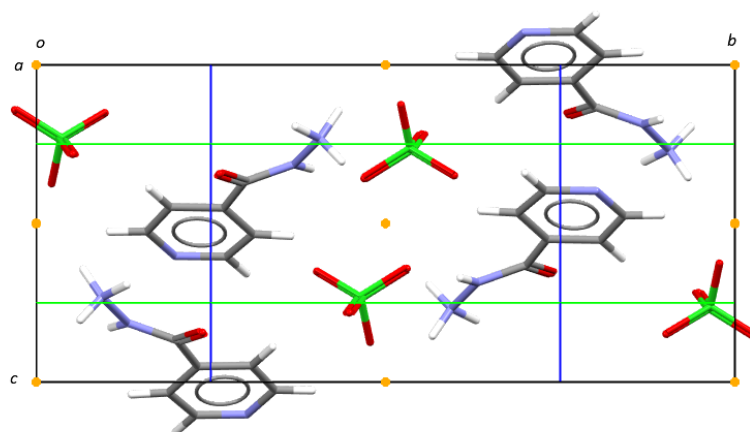
Slika D39. Projekcija kristalne strukture soli (HINZ)NO<sub>3</sub> duž kristalografske osi *a*.



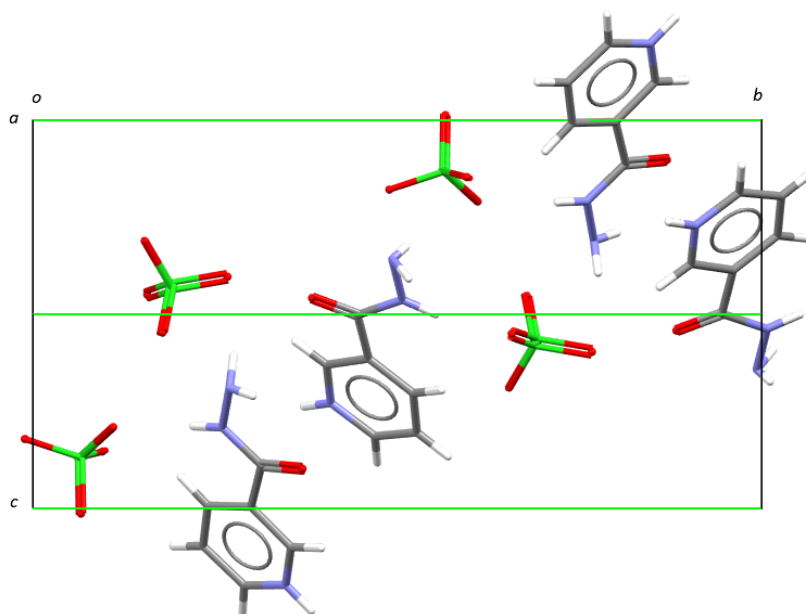
Slika D40. Projekcija kristalne strukture soli (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub> duž kristalografske osi *c*.



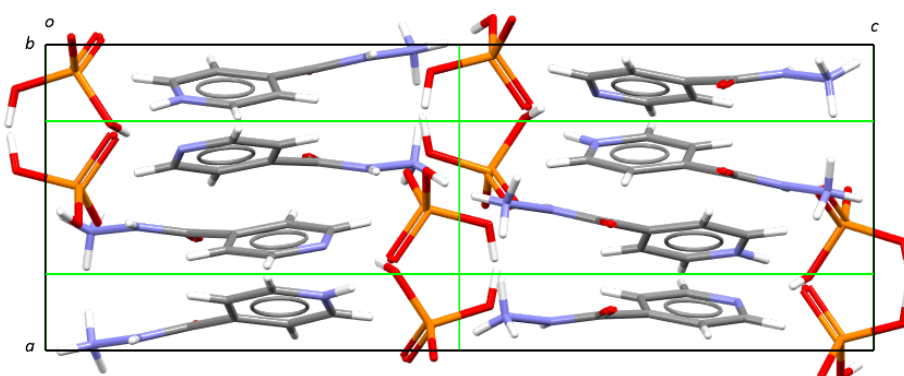
Slika D41. Projekcija kristalne strukture soli (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> duž kristalografske osi *b*.



Slika D42. Projekcija kristalne strukture soli (HINZ)ClO<sub>4</sub> duž kristalografske osi *a*.



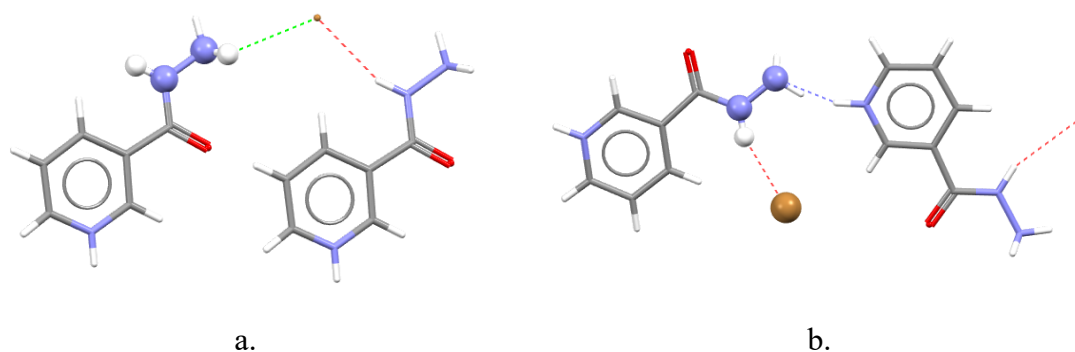
Slika D43. Projekcija kristalne strukture soli (HNZ)ClO<sub>4</sub> duž kristalografske osi *a*.



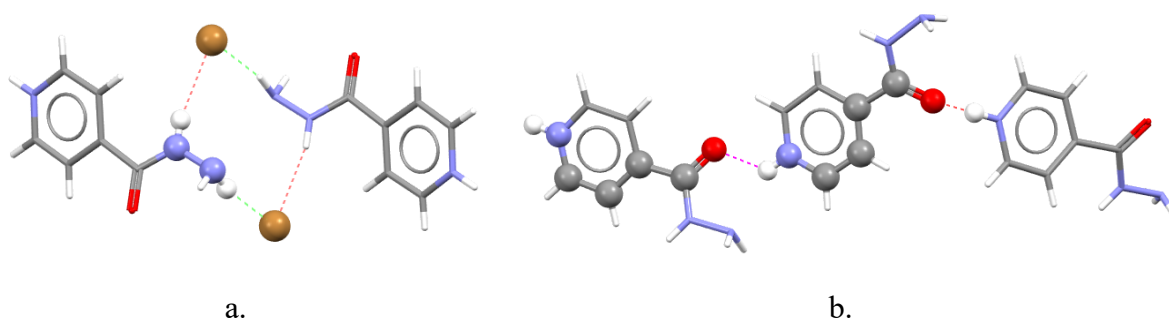
**Slika D44.** Projekcija kristalne strukture soli  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$  duž kristalografske osi  $b$ .



## 7.8. Graf-set oznake

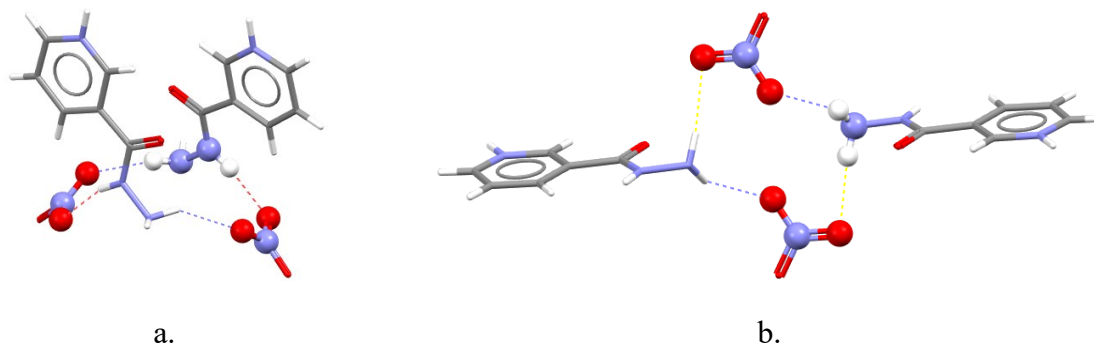


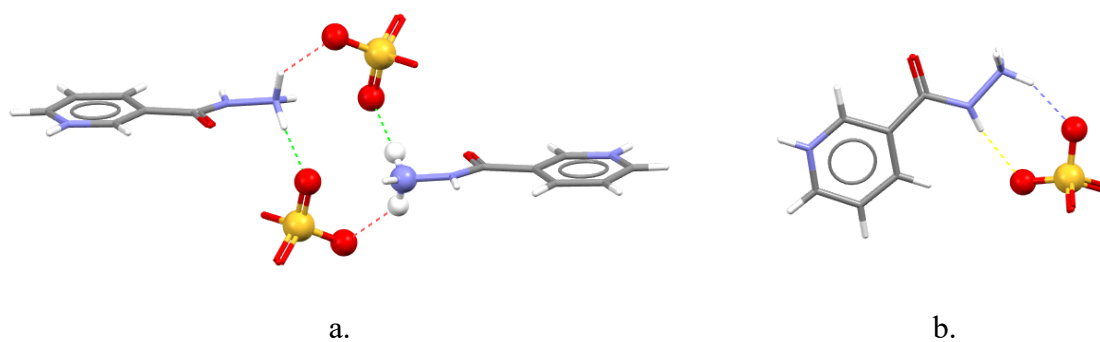
Slika D45. Graf-set oznake lančastih sintona unutar kristalne strukture (HNZ)Br:

a.  $C_2^1(5)$ , b.  $D_3^3(12)$ .

Slika D46. Graf-set oznake prstenastih (a.) i lančastih (b.) sintona unutar kristalne strukture

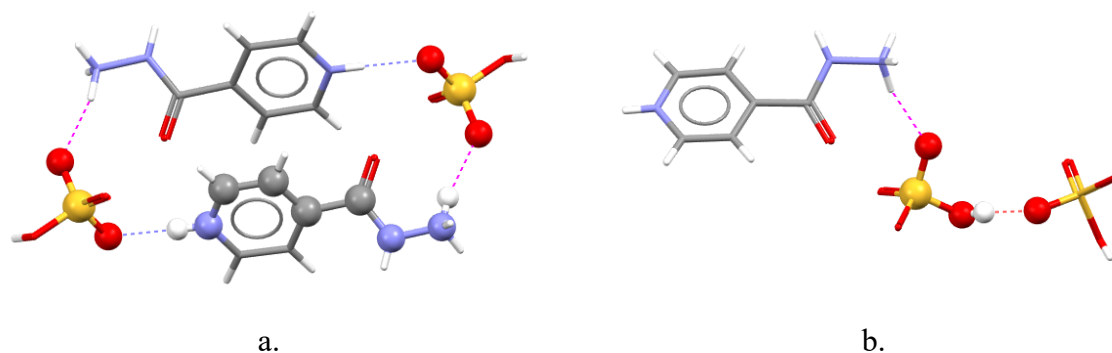
(HINZ)Br:

a.  $R_2^4(10)$ , b.  $C_2^2(14)$ .Slika D47. Graf-set oznake prstenastih sintona unutar kristalne strukture (HNZ)NO<sub>3</sub>:a.  $R_4^4(14)$ , b.  $R_4^4(12)$ .



**Slika D48.** Graf-set oznake prstenastih sintona unutar kristalne strukture  $(\text{H}_2\text{NZ})\text{SO}_4$ :

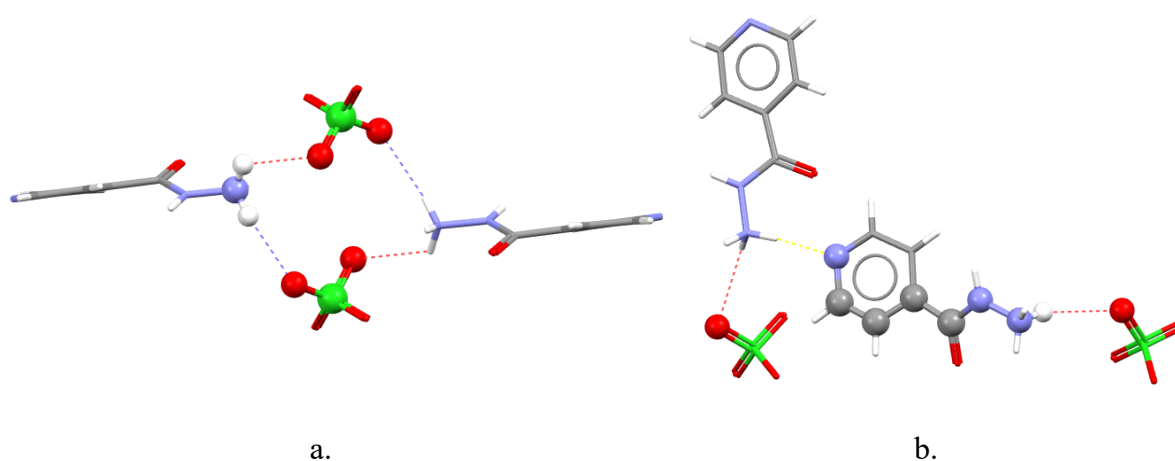
a.  $R_4^4(12)$ , b.  $R_2^2(7)$ .



**Slika D49.** Graf-set oznake prstenastih (a.) i lančastih (b.) sintona unutar kristalne strukture

$(\text{H}_2\text{INZ})(\text{HSO}_4)_2$ :

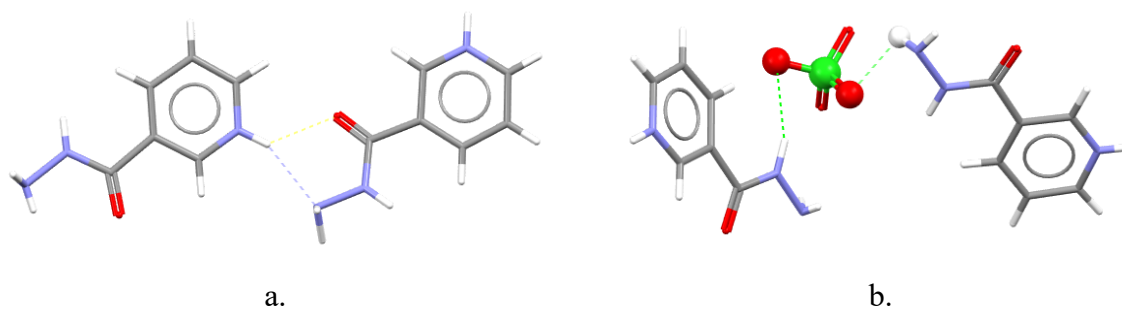
a.  $R_4^4(24)$ , b.  $D_2^2(6)$ .



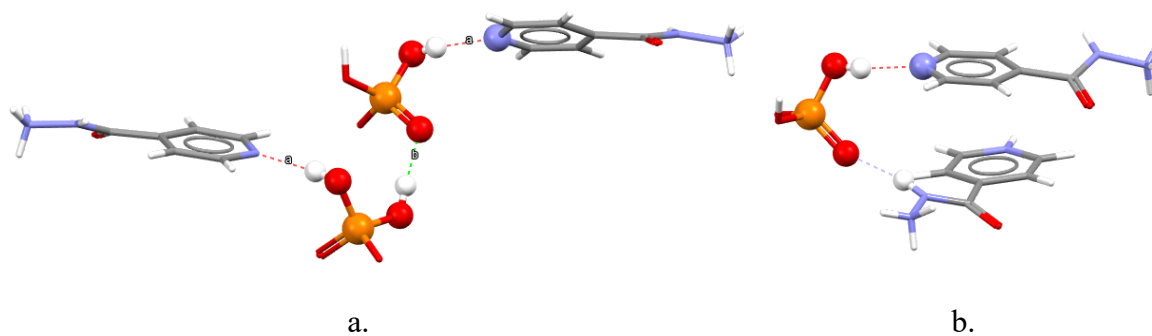
**Slika D50.** Graf-set oznake prstenastih (a.) i lančastih (b.) sintona unutar kristalne strukture

$(\text{HINZ})\text{ClO}_4$ :

a.  $R_4^4(12)$ , b.  $D_3^3(13)$ .

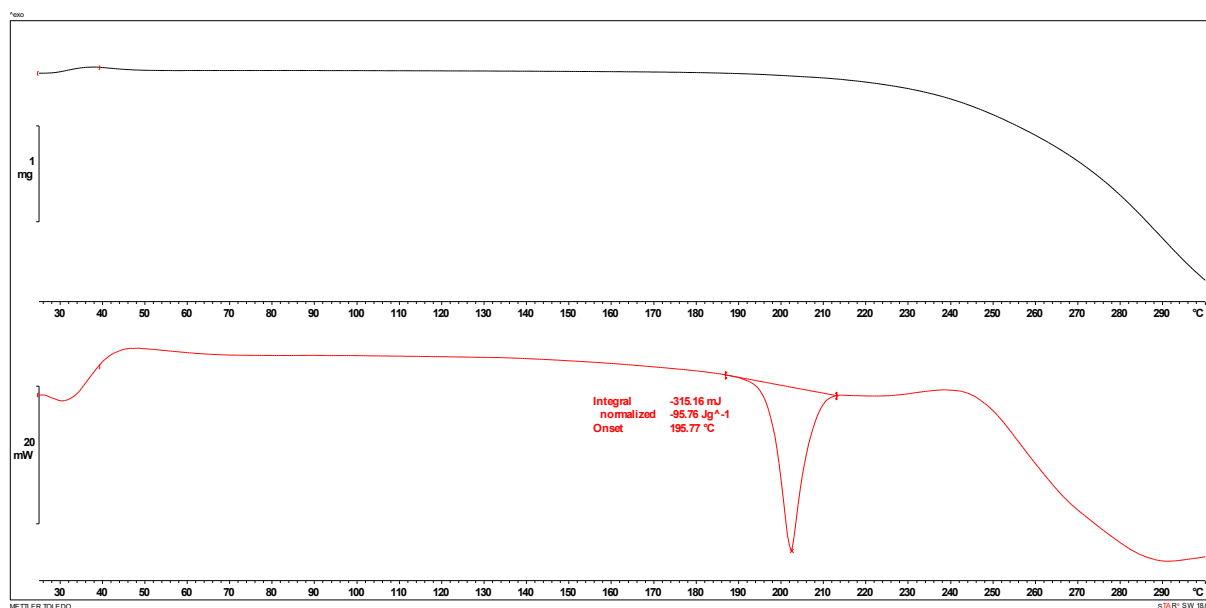


**Slika D51.** Graf-set oznake prstenastih (a.) i lančastih (b.) sintona unutar kristalne strukture  $(\text{HNZ})\text{ClO}_4$ :  
a.  $R_2^1(5)$ , b.  $D_2^2(5)$ .

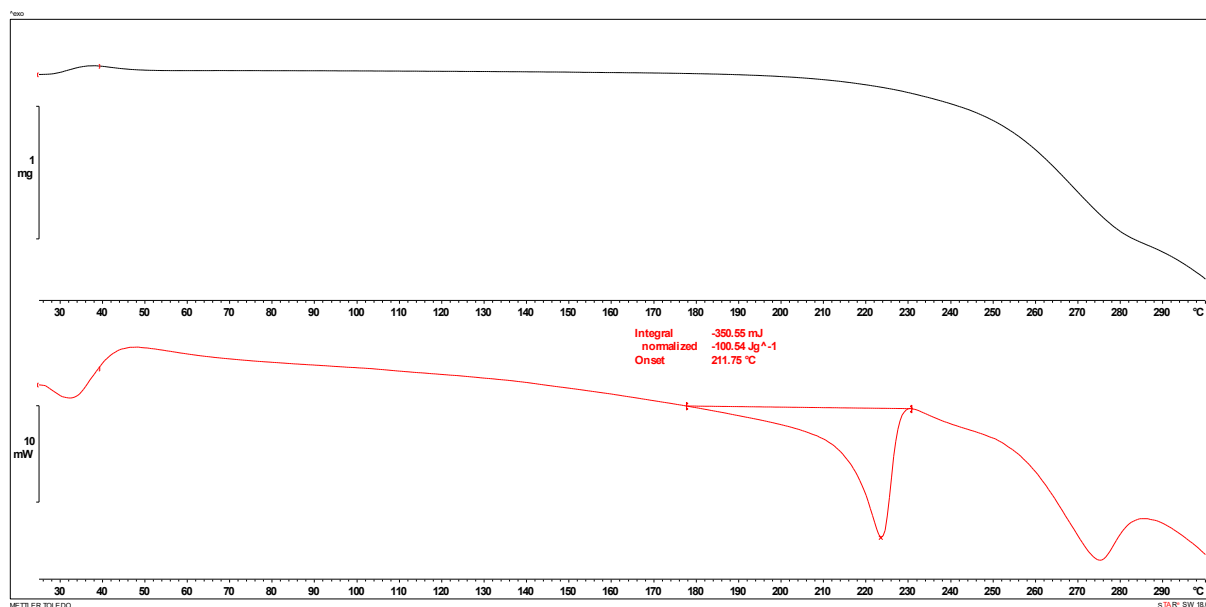


**Slika D52.** Graf-set oznake lančastih sintona unutar kristalne strukture  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$ :  
a.  $D_3^3(11)$ , b.  $D_2^2(6)$ .

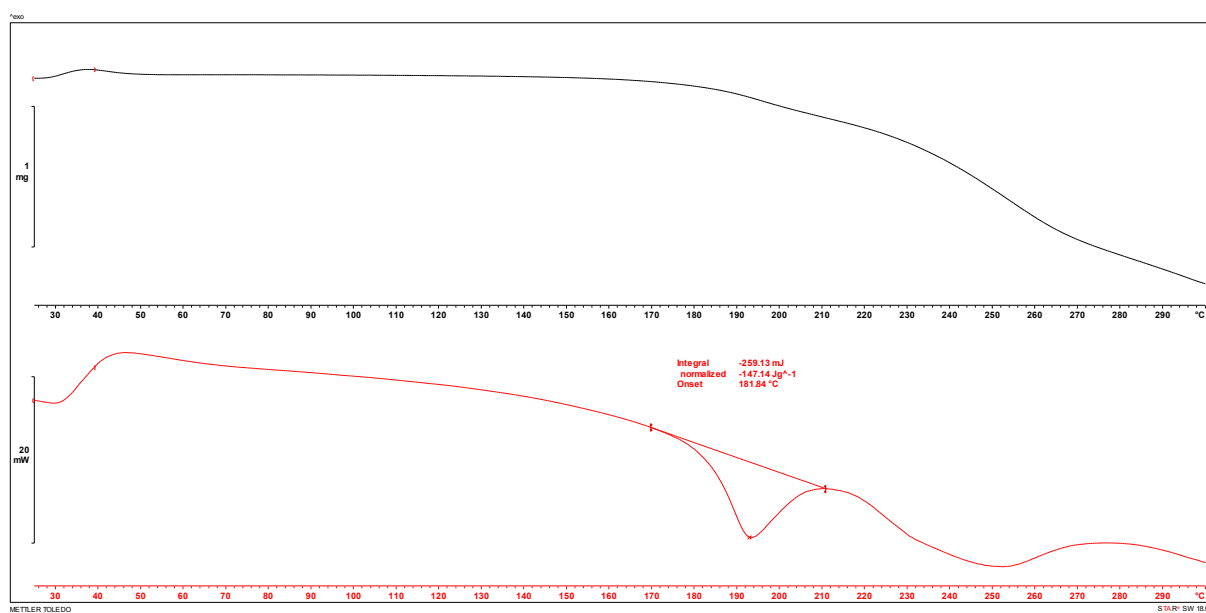
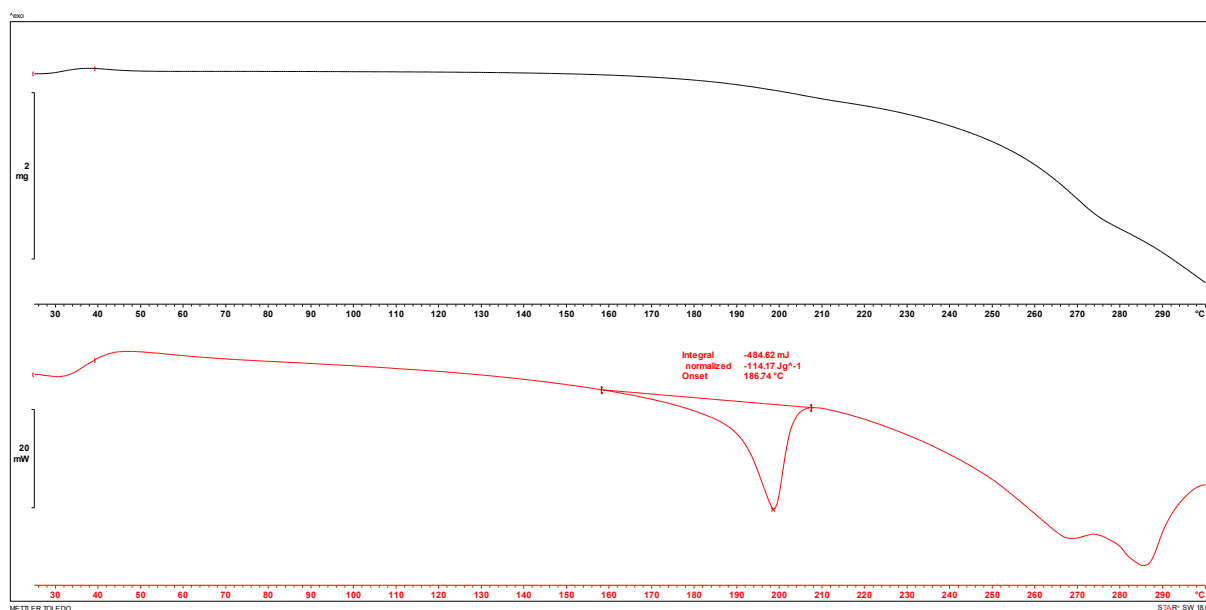
## 7.9. Termogravimetrijska analiza i razlikovna pretražna kalorimetrija

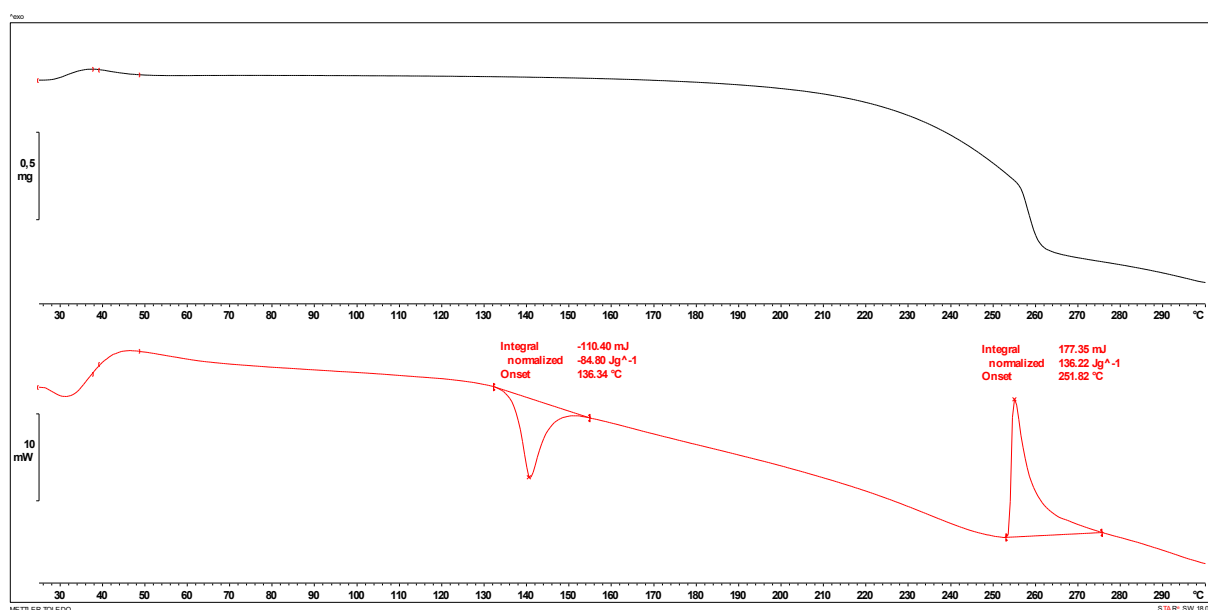


Slika D53. TG i DSC termogram soli (HNZ)Br.

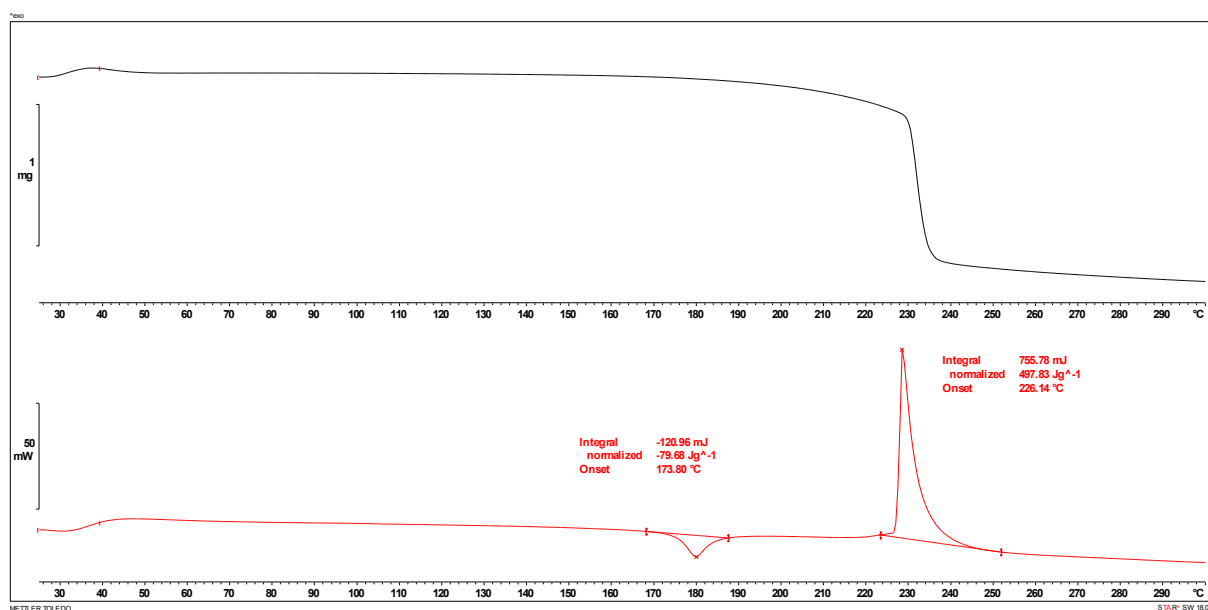


Slika D54. TG i DSC termogram soli (HINZ)Br.

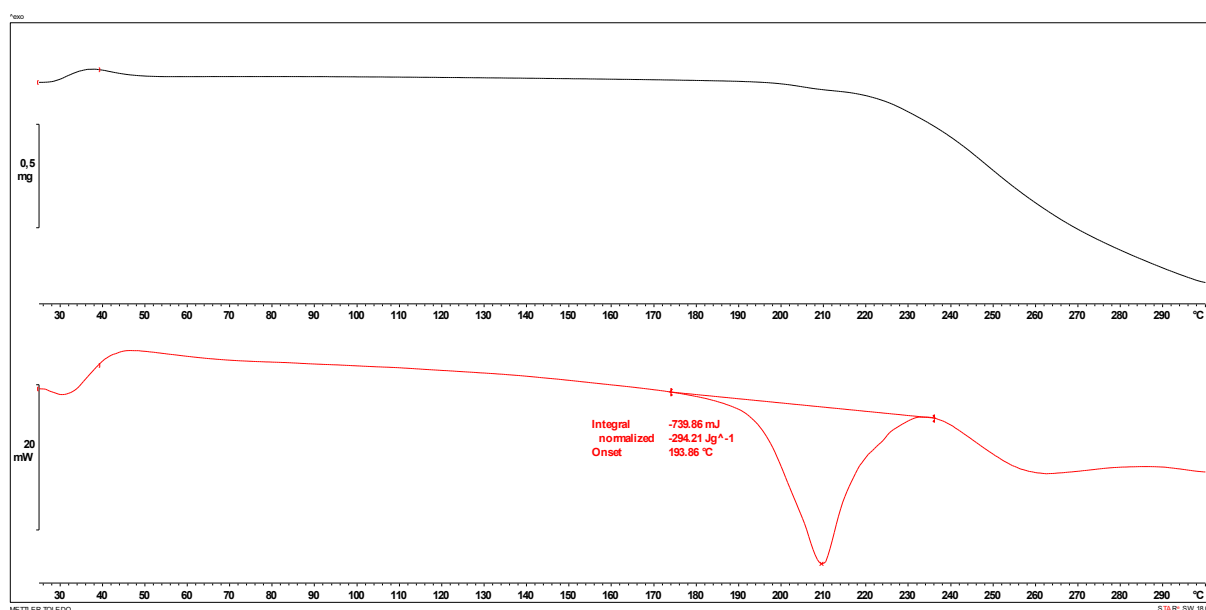
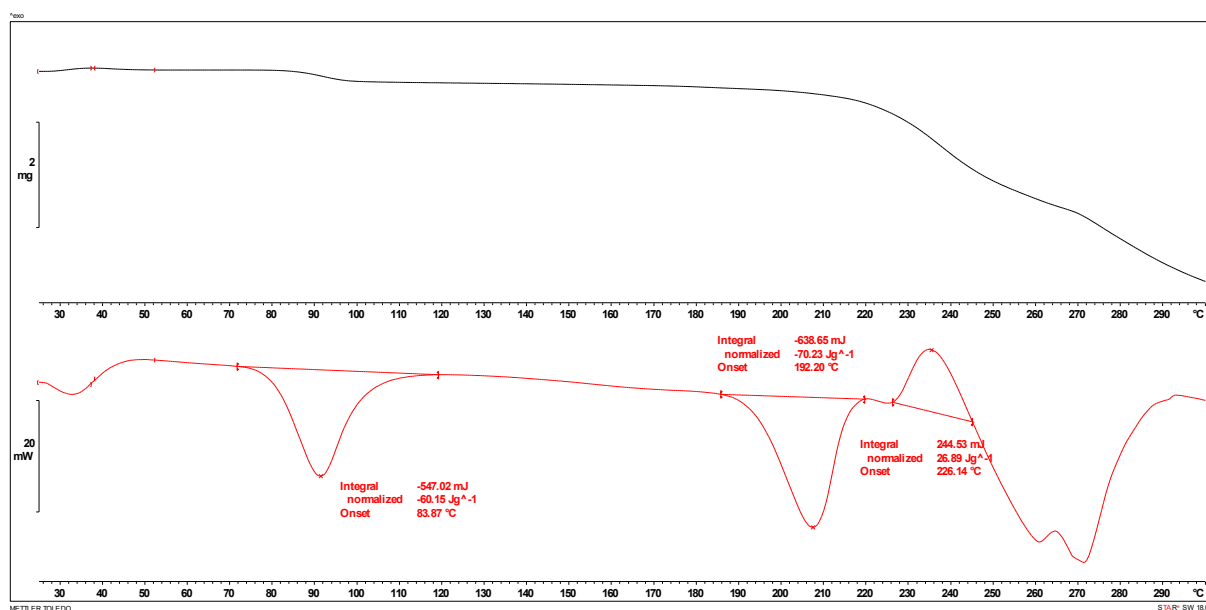
Slika D55. TG i DSC termogram soli (H<sub>2</sub>NZ)Cl<sub>2</sub>.Slika D56. TG i DSC termogram soli (H<sub>2</sub>INZ)Cl<sub>2</sub>.

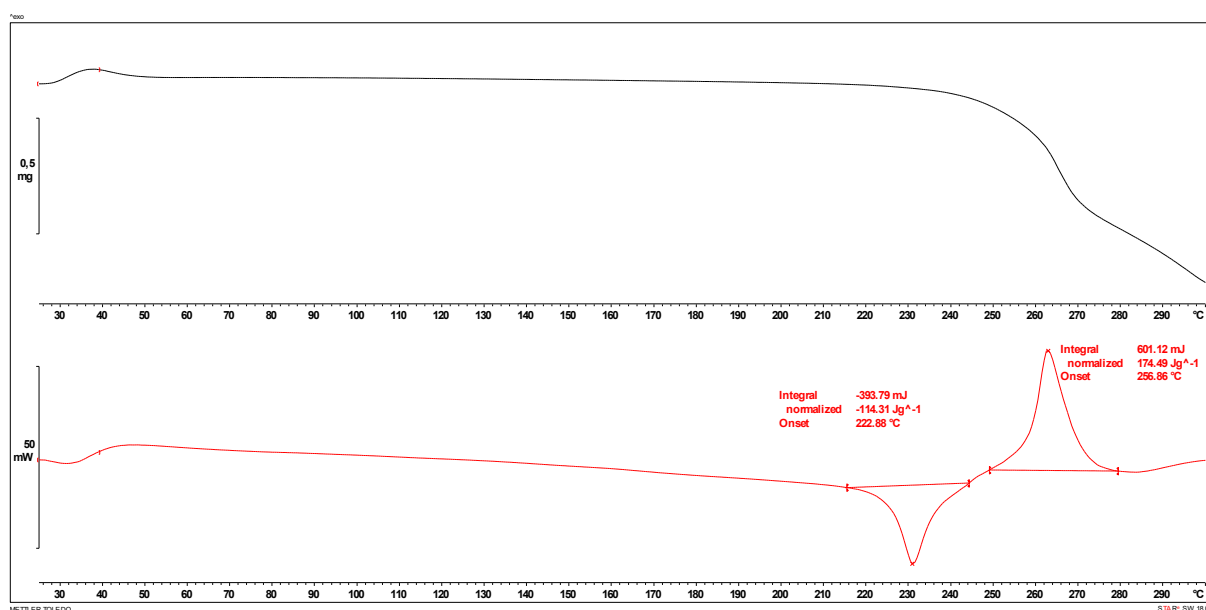
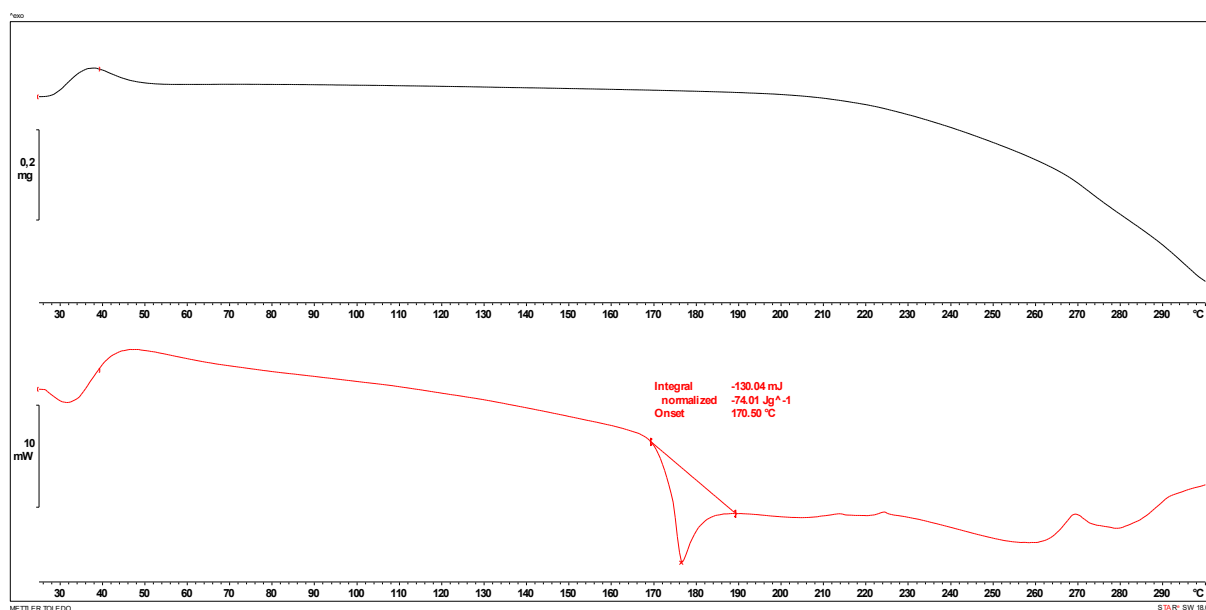


Slika D57. TG i DSC termogram soli  $(\text{HNZ})\text{NO}_3$ .

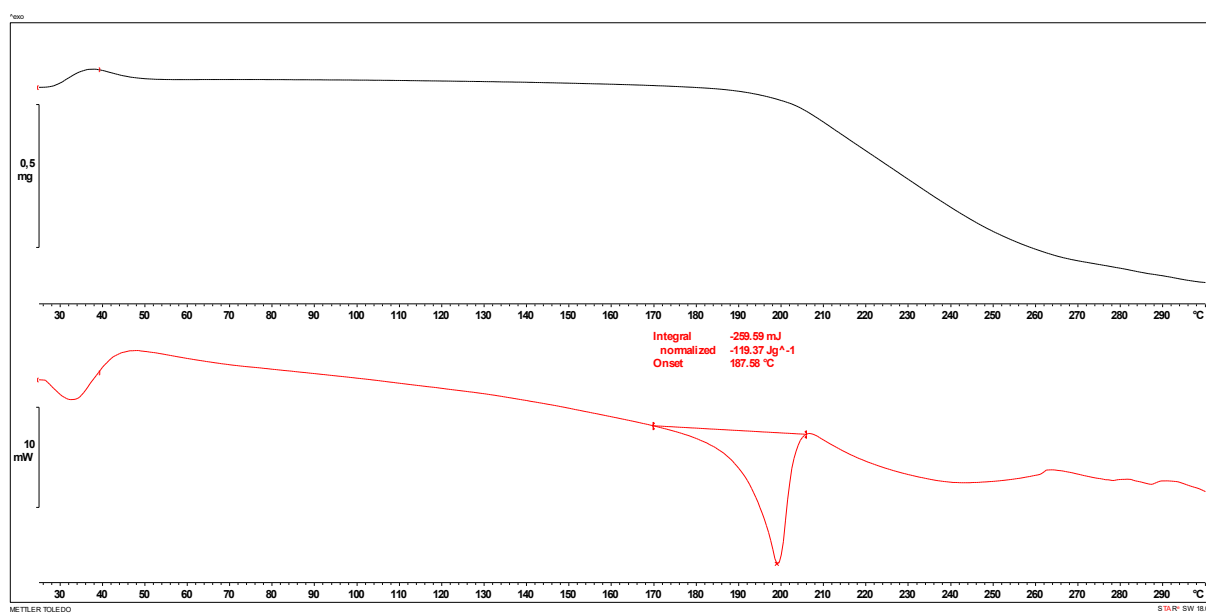


Slika D58. TG i DSC termogram soli  $(\text{HINZ})\text{NO}_3$ .

Slika D59. TG i DSC termogram soli (H<sub>2</sub>NZ)SO<sub>4</sub>.Slika D60. TG i DSC termogram soli (H<sub>2</sub>INZ)(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

Slika D61. TG i DSC termogram soli (HINZ)ClO<sub>4</sub>.Slika D62. TG i DSC termogram soli (HNZ)ClO<sub>4</sub>.





Slika D63. TG i DSC termogram soli  $(\text{HINZ})(\text{H}_2\text{PO}_4)$ .

## § 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Dario Šušnić

Datum rođenja: 15. lipnja 2000.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

- |           |  |
|-----------|--|
| 2022–2024 | Diplomski sveučilišni studij Kemija, smjer: istraživački, smjer Analitička i anorganska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu |
| 2019–2022 | Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu  |
| 2015–2019 | Gimnazija Lucijana Vranjanina, Zagreb – prirodoslovno-matematička gimnazija  |
| 2007–2015 | Osnovna škola grofa Janka Draškovića, Zagreb   |

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

- |      |   |
|------|---|
| 2023 | Osmi Simpozij studenata kemičara – predsjednik Organizacijskog odbora |
| 2022 | Smotra Sveučilišta u Zagrebu 2022.                                    |