

# Mehanokemijska sinteza kokristala hidroksibenzojevih kiselina i uree u čvrstom stanju

---

Lukin, Anđela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:353519>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO–TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**MEHANOKEMIJSKA SINTEZA KOKRISTALA  
HIDROKSIBENZOJEVIH KISELINA I UREE U ČVRSTOM  
STANJU**

**DIPLOMSKI RAD**

**ANĐELA LUKIN**

**Matični broj: 99**

**Split, srpanj 2021.**



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO–TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE**  
**ORGANSKA KEMIJA I BIOKEMIJA**

**MEHANOKEMIJSKA SINTEZA KOKRISTALA**  
**HIDROKSIBENZOJEVIH KISELINA I UREE U ČVRSTOM**  
**STANJU**

**DIPLOMSKI RAD**

**ANĐELA LUKIN**

**Matični broj: 99**

**Split, srpanj 2021.**

**UNIVERSITY OF SPLIT  
FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY  
GRADUATE STUDY OF CHEMISTRY  
ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY**

**MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF COCRYSTALS  
BETWEEN HYDROXYBENZOIC ACIDS AND UREA IN THE  
SOLID STATE**

**DIPLOMA THESIS**

**ANĐELA LUKIN  
Parental number: 99**

**Split, July 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu

Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu

Studij: Diplomski studij kemije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Tema rada je prihvaćena na VI.sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta održanoj 15. i 16. prosinca 2020.

Mentor: prof.dr.sc. Vesna Sokol

Neposredni voditelj: dr.sc. Stipe Lukin

### MEHANOKEMIJSKA SINTEZA KOKRISTALA HIDROKSIBENZOJEVIH KISELINA I UREE U ČVRSTOM STANJU

Anđela Lukin, 99

#### Sažetak:

U radu je opisana priprema kokristala hidroksibenzojevih kiselina (orto-, meta-, para-) i uree mehanokemijskom sintezom u čvrstom stanju. Kokristali su pripremljeni reakcijama suhog mljevenja i tekućinski potpomognutog mljevenja koristeći mikrolitarske količine etanola ili nitrometana. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ* kojom iz dobivenih vremenski ovisnih 2D Ramanskih spektara možemo dobiti uvid u kinetiku formiranja pojedinog kokristala pri određenim reakcijskim uvjetima. Kokristali meta- ili para-hidroksibenzojeve kiseline i uree, čije strukture do sad nisu bile poznate, određeni su pomoću difrakcije rendgenskim zračenjem na prahu i monokristalu. Kompeticijskim reakcijama s po dvije kiseline koje mogu tvoriti kokristal s ureom određen je odnos termodinamičke stabilnosti između sva tri kokristala. U uvjetima suhog i tekućinski potpomognutog mljevenja uvijek je preferiran nastanak kokristala s *p*-hidroksibenzojevom kiselinom, dok kokristal s *m*-hidroksibenzojevom kiselinom ni u jednom slučaju nije preferencijalno nastao te se time zaključuje kako je taj kokristal najmanje stabilan.

**Ključne riječi:** kokristali, Ramanova spektroskopija, *in situ*, kompeticijske reakcije, hidroksibenzojeva kiselina, urea

**Rad sadrži:** 63 stranice, 47 slika, 2 tablice i 84 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav povjerenstva za obranu:

- |                                     |              |
|-------------------------------------|--------------|
| 1. Doc.dr.sc. Boris-Marko Kukovec   | predsjednik  |
| 2. Doc.dr.sc. Ivana Škugor Rončević | član         |
| 3. Izv.prof.dr.sc. Vesna Sokol      | član- mentor |

**Datum obrane:** 16.07.2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u knjižnici Kemijsko- tehnološkog fakulteta u Splitu, Ruđera Boškovića 35.

## BASIC DOCUMENT CARD

DIPLOMA THESIS

**University of Split**

**Faculty of Chemistry and Technology Split**

**Study:** Graduated study of chemistry

**Scientific area:** Natural sciences

**Scientific field:** Chemistry

**Thesis subject** was approved by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology session no.IV

**Mentor:** Professor, Vesna Sokol, Ph.D.

**Co-advisor:** Stipe Lukin, Ph.D.

### MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF COCRYSTALS BETWEEN HYDROXYBENZOIC ACIDS AND UREA IN THE SOLID STATE

Anđela Lukin, 99

#### **Abstract:**

In this thesis, we describe the formation of cocrystals of hydroxybenzoic acids (ortho-, meta-, para-) and urea by mechanochemical synthesis in the solid state. The cocrystals were formed by neat grinding and liquid assisted grinding (LAG) reactions using microliters amounts of ethanol or nitromethane. Reactions were monitored by Raman spectroscopy *in situ* resulting in time-dependent Raman spectra from which we can gain insight into the kinetics of cocrystal formation. The synthesized cocrystals of meta- and para-hydroxybenzoic acid and urea, whose structures were unknown, were identified by X-ray diffraction on powder and single crystal. The relationship of thermodynamic stability between these three cocrystals was determined by competition reactions between two possible hydroxybenzoic acid coformers. Under neat and LAG milling conditions, the formation of a cocrystal with *p*-hydroxybenzoic acid is always favored, while a cocrystal with *m*-hydroxybenzoic acid is not preferentially formed in any system, thus concluding that it is the least stable cocrystal.

**Keywords:** cocrystals, Raman spectroscopy, *in situ*, competition reactions, hydroxybenzoic acid urea

**Thesis contains:** 63 pages, 47 pictures, 2 tables and 84 references

**Origin in:** Croatian

#### **Defence committee:**

- |   |              |
|---|--------------|
| 1. Ph.D. Boris-Marko Kukovec, Assistant Professor   | chair person |
| 2. Ph.D. Ivana Škugor Rončević, Assistant Professor | member       |
| 3. Ph.D. Vesna Sokol, Professor                     | supervisor   |

**Defence date:** 16.07.2021.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited** in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35.

*Diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za zelenu sintezu na Zavodu za fizikalnu kemiju, Instituta Ruđera Boškovića u Zagrebu, pod neposrednim voditeljstvom dr. sc. Stipe Lukina te u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu pod mentorstvom prof. dr. sc. Vesne Sokol u razdoblju od studenog 2020. do srpnja 2021. godine.*



*Prvo se želim zahvaliti mojim prekrasnim roditeljima i braći bez kojih ništa ne bi bilo moguće. Oni su beskrajna potpora i najveći oslonac koji sam imala tijekom školovanja, u svakom pogledu.*

*Najveće hvala mom Tomi koji je uvijek bio tu, koji je loše trenutke pretvarao u dobre, a one dobre u još bolje.*

*Hvala mojoj Ani.*

*Hvala i mojim prijateljima, jer bez njih ovaj put ne bi bio isti.*

*Zahvaljujem se mentorici profesorici Vesni Sokol na vremenu i podršci pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Na kraju, hvala svim zaposlenicima Laboratorija za zelenu sintezu Instituta Ruđera Boškovića koji su na bilo koji način pridonijeli ovom radu te pomogli da naučim znanja koja su mi uvelike olakšala stvaranje istog.*

*Posebnu i neizmjernu zahvalu na trudu, strpljenju, izdvojenom vremenu i prenesenom znanju, zaslužuje moj mentor Stipe, koji je svojim savjetima, idejama i podrškom uvelike pomogao oblikovanju ovog diplomskog rada te mi omogućio da učim od najboljih.*

*Andela*

## ZADATAK DIPLOMSKOG RADA

1. Mehanokemijskom sintezom pripremiti kokristale uree i derivate hidroksibenzojeve kiseline suhim mljevenjem te uz dodatak male količine otapala na vibracijskom kugličnom mlinu.
2. Reakciju nastanka kokristala pratiti *in situ* uz pomoć Ramanove spektroskopije.
3. Pripremiti monokristale za novosintetizirane kokristale s dosad nepoznatom kristalnom strukturom u svrhu određivanja iste.
4. Sintetizirane kokristale identificirati i okarakterizirati pomoću difrakcije rendgetskog zračenja, Ramanove i infracrvene spektroskopije.
5. Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom odrediti talište i promjenu entalpije procesa taljenja kokristala, a početnoj reakcijskoj smjesi odrediti temperaturni interval i promjenu entalpije prilikom procesa kokristalizacije.
6. Kompeticijskim reakcijama nastanka kokristala ustvrditi termodinamički poredak stabilnosti kokristala u reakcijskim uvjetima mljevenja u čvrstom stanju.

## SAŽETAK

U radu je opisana priprema kokristala hidroksibenzojevih kiselina (orto-, meta-, para-) i uree mehanokemijskom sintezom u čvrstom stanju. Kokristali su pripremljeni reakcijama suhog mljevenja i tekućinski potpomognutog mljevenja koristeći mikrolitarske količine etanola ili nitrometana. Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ* kojom iz dobivenih vremenski ovisnih 2D Ramanskih spektara možemo dobiti uvid u kinetiku formiranja pojedinog kokristala pri određenim reakcijskim uvjetima. Kokristali meta- ili para-hidroksibenzojeve kiseline i uree, čije strukture do sad nisu bile poznate, određeni su pomoću difrakcije rendgenskim zračenjem na prahu i monokristalu. Kompeticijskim reakcijama s po dvije kiseline koje mogu tvoriti kokristal s ureom određen je odnos termodinamičke stabilnosti između sva tri kokristala. U uvjetima suhog i tekućinski potpomognutog mljevenja uvijek je preferiran nastanak kokristala s *p*-hidroksibenzojevom kiselinom, dok kokristal s *m*-hidroksibenzojevom kiselinom ni u jednom slučaju nije preferencijalno nastao te se time zaključuje kako je taj kokristal najmanje stabilan.

**Ključne riječi:** kokristali, Ramanova spektroskopija, *in situ*, kompeticijske reakcije, hidroksibenzojeva kiselina, urea

**ABSTRACT:**

In this thesis, we describe the formation of cocrystals of hydroxybenzoic acids (ortho-, meta-, para-) and urea by mechanochemical synthesis in the solid state. The cocrystals were formed by neat grinding and liquid assisted grinding (LAG) reactions using microliters amounts of ethanol or nitromethane. Reactions were monitored by Raman spectroscopy *in situ* resulting in time-dependent Raman spectra from which we can gain insight into the kinetics of cocrystal formation. The synthesized cocrystals of meta- and para-hydroxybenzoic acid and urea, whose structures were unknown, were identified by X-ray diffraction on powder and single crystal. The relationship of thermodynamic stability between these three cocrystals was determined by competition reactions between two possible hydroxybenzoic acid cofomers. Under neat and LAG milling conditions, the formation of a cocrystal with p-hydroxybenzoic acid is always favored, while a cocrystal with m-hydroxybenzoic acid is not preferentially formed in any system, thus concluding that it is the least stable cocrystal.

**Keywords:** cocrystals, Raman spectroscopy *in situ*, competition reactions, hydroxybenzoic acid urea

## SADRŽAJ

<b>UVOD</b> .....	3
<b>1. OPĆI DIO</b> .....	5
1.1. MEHANOKEMIJA.....	6
1.1.1. REAKCIJE MLJEVENJA.....	9
1.2. KOKRISTALI.....	11
1.3. EKSPERIMENTALNE METODE KARAKTERIZACIJE KOKRISTALA.....	14
1.3.1. DIFRAKCIJA RENDGENSKOG ZRAČENJA.....	14
1.3.2. INFRACRVENA ATR SPEKTROSKOPIJA.....	16
1.3.3. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA.....	17
1.4. PRAĆENJE KEMIJSKE REAKCIJE <i>IN SITU</i> .....	18
1.4.1. RAMANOVA SPEKTROSKOPIJA.....	19
<b>2. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	21
2.1. MATERIJALI.....	22
2.2. PRIPRAVA KOKRISTALA REAKCIJAMA MLJEVENJA.....	22
2.3. PRIPRAVA MONOKRISTALA IZ OTOPINE ISPARAVANJEM.....	23
2.4. KOMPETICIJSKE REAKCIJE NASTANKA KOKRISTALA HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE I UREE.....	23
2.5. PRAĆENJE REAKCIJE RAMANOVOM SPEKTROSKOPIJOM <i>IN SITU</i> .....	24
2.6. OBRADA RAMANSKIH SPEKTARA.....	24
2.7. DIFRAKCIJA RENDGENSKOG ZRAČENJA NA PRAHU I MONOKRISTALU .....	25
2.8. INFRACRVENA ATR SPEKTROSKOPIJA.....	25
2.9. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA.....	25
2.10. ODREĐIVANJE KRISTALNE STRUKTURE IZ PODATAKA DIFRAKCIJE NA PRAHU.....	26
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	27
3.1. KOKRISTAL UREE i <i>o</i> -HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE.....	28

3.2. KOKRISTAL UREE i <i>p</i> -HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE.....	35
3.3. KOKRISTAL UREE i <i>m</i> -HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE.....	43
3.4. KOMPETICIJSKE REAKCIJE NASTANKA KOKRISTALA.....	49
<b>4. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>57</b>
<b>5. LITERATURA.....</b>	<b>59</b>

# **UVOD**

Mehanokemijske reakcije mljevenjem povezuju reaktivnost u čvrstom stanju i principe zelene kemije na način da su reakcije, koje se odvijaju u malim zatvorenim reaktorima ili posudicama, potaknute unosom mehaničke energije i u odsutnosti otapala. Na taj način doprinose čišćoj i ekonomičnijoj sintezi te redukciji otpadnih tvari u kemijskim procesima što se u ovom istraživanju primarno odnosi na otapala štetna za ljude i okoliš.<sup>[1,2]</sup> Među ostale prednosti, mehanokemijskih reakcija u čvrstom stanju valja navesti kvantitativna iskorištenja i prinos produkata, smanjeno trajanje kemijskog procesa u usporedbi sa sličnim sintetskim putevima u otopini te jednostavno i sigurno izvođenje eksperimenata.

Uvid u odvijanje kemijskih i fizikalnih procesa prilikom mehanokemijskih reakcija moguć je razvojem i primjenom tehnika za praćenje reakcija *in situ*, što omogućava bolje razumijevanje kinetike reakcije i identifikaciju međuprodukata pomoću čega se dobiva bolji uvid u potencijalni mehanizam reakcije.<sup>[3]</sup>

Kokristali su višekomponentni spojevi od kojih su možda najzanimljiviji oni od farmaceutskog značaja API-ji (engl. *active pharmaceutical ingredients*). Slaganjem više različitih molekula u jednu kristalnu strukturu rezultira izmjenom fizikalnih i kemijskih svojstava tvari kao što su primjerice topljivost, termička stabilnost, stlačivost i slično.<sup>[4]</sup> Na ovaj način, upravo se pripravom kokristala molekula od posebnog značaja mogu bitno unaprijediti njihova željena svojstva.

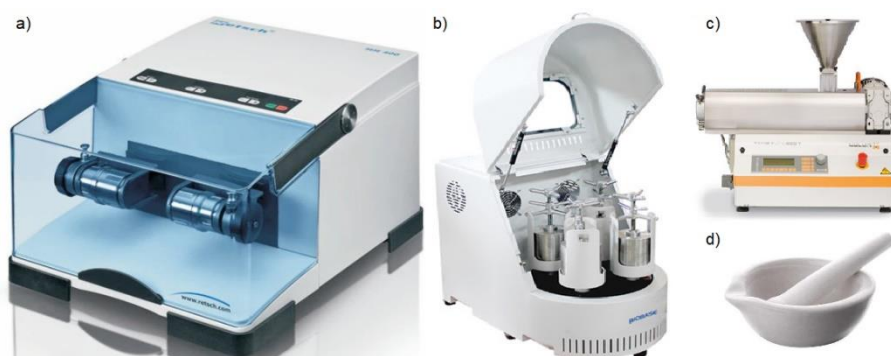
Cilj ovog rada je mehanokemijskom sintezom pripremiti kokristale hidroksibenzojevih kiselina i uree, a potom sintetiziranim kokristalima, čije kristalne strukture do sad nisu određene, odrediti kristalne strukture. Kokristali će se dodatno okarakterizirati, a navedene reakcije nastanka kokristala pratiti Ramanovom spektroskopijom *in situ*. Za određivanje poretka stabilnosti provesti će se kompeticijske reakcije gdje će uz ureu biti prisutni i parovi hidroksibenzojevih kiselina kada će se promatrati koji će kokristal prije nastati.



# **1. OPĆI DIO**

## 1.1. MEHANOKEMIJA

Mehanokemija je grana kemije koja promatra reakcije izazvane uvođenjem mehaničke energije u sustav prilikom čega se događaju kemijske i fizikalne promjene u svim agregatnim stanjima.<sup>[5]</sup> Mehanokemijske reakcije odvijaju se u specijaliziranim strojevima i mlinovima gdje se mehanička energija unosi u sustav kroz procese mljevenja, drobljenja, smicanja i istežanja (Slika 1). Vibracijski mlin predstavlja specijalizirani laboratorijski uređaj u kojem se kemijske i fizikalne transformacije zbivaju u zatvorenim reakcijskim posudama, a osim krutih reaktanata u posudice se uobičajeno dodaju i kuglice za mljevenje.



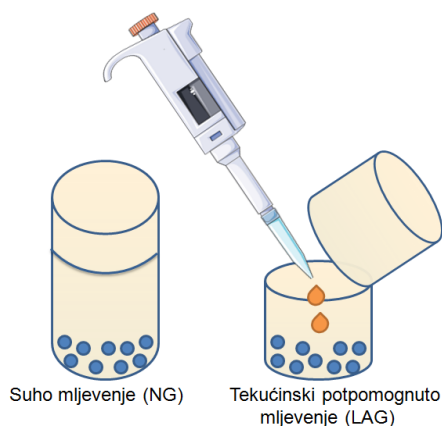
**Slika 1.** Mehanokemijske reakcije mogu se odvijati pomoću vibracijskog kugličnog mlina (a)<sup>[6]</sup>, planetarnog mlina (b)<sup>[7]</sup>, ekstrudera (c)<sup>[8]</sup> i tarionika i tučka (d)<sup>[9]</sup>.

Mehanokemijske reakcije poznate su još iz doba prije nove ere, a njihova primjena u rudarstvu i metalurgiji bila je prisutna i kroz srednji vijek. Dugo kroz povijest mehanokemija je korištena za usitnjavanje tvari te u proizvodnji hrane. Prva poznata mehanokemijska reakcija je dobivanje žive mljevenjem cinabarita tučkom od bakra uz dodatak octene kiseline, a seže iz četvrtog stoljeća prije nove ere.<sup>[1]</sup> Početkom 19. stoljeća Michael Faraday vraća na scenu mehanokemiju svojim eksperimentima dobivanja srebra drobljenjem srebrova(I) klorida s cinkom u tarioniku s tučkom. U prvi plan stavljaju se reakcije u čvrstom stanju do kojih je došlo djelovanjem mehaničke sile bez dodanih tekućina, a koje se zasnivaju na kontaktu smjesa usitnjenih tvari.<sup>[10]</sup> Carey Lea je po prvi put sustavno opisao mehanokemijske reakcije te je svojim pokusima potkrijepio da toplinski inducirane reakcije i mehanokemijske reakcije daju različite produkte u istim sustavima.<sup>[11]</sup> Moderna mehanokemija počela se brže razvijati krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća razvojem tehničkih pomagala, strojeva i mlinova za odvijanje mehanokemijskih reakcija. Razvojem molekularne mehanokemije, započela je sinteza

kemijskih spojeva bez upotrebe otapala što je otvorilo brojne mogućnosti za napredak ove grane i otvorilo brojna pitanja.<sup>[1]</sup> Primjerice, dobiveni su spojevi koji se nisu mogli sintetizirati u otopini<sup>[12]</sup>, a zatim je još pokazano da je reakcijama u krutom stanju moguće postići selektivnost kao npr. enantioselektivnost uz velik prinos produkata, ali mehanizam tih reakcija nije bio razjašnjen.<sup>[13]</sup>

Mehanokemijske sinteze prate okvire „zelene“ kemije. Uključuju sirovine koje do nastanka krajnjeg produkta minimiziraju nastanak otpada, a upotreba škodljivih otapala svedena je na minimum. Sintetski procesi odvijaju se pri standardnim uvjetima kako bi upotreba energije bila što manja. Također, katalitički agensi za aktivaciju određenih kemijskih vrsta nisu prisutni u stehiometrijskim odnosima.<sup>[14,15]</sup> U farmaceutskoj industriji otapala koja ne ulaze u konačan produkt zauzimaju oko 80-90 % ukupne reakcijske mase, od čega se glavina odnosi na organska otapala. Skladištenje i regeneracija velike količine otpadnog otapala zahtjeva dodatna ulaganja te potrošnju sredstava i energije što u konačnici predstavlja velik teret proizvođaču.<sup>[16,17]</sup> Dokazano je u više primjera da reakcije koje su izvedive mehanokemijski, u otopini ili nisu moguće ili da daju potpuno različite krajnje produkte.<sup>[18,19]</sup> Kada je riječ o reakcijama koje idu u oba slučaja tada se kao veliku prednost bezotopinskih reakcija navodi smanjenje upotrebe otapala te se na taj način približava ostvarenju postulata zelene kemije.<sup>[20]</sup> Pa tako u slučajevima kada sve komponente nisu topljive u istom otapalu ili kad je otapalo interferirajuća vrsta u sustavu, velika je prednost takve reakcije izvoditi bez otapala te pribjeći mehanokemijskoj sintezi.<sup>[21]</sup>

S druge strane, kada je riječ o mehanokemiji tada treba naglasiti da se uvijek ne radi samo o isključivo beztekućinskim reakcijama suhog mljevenja (engl. *Neat grinding*, NG), već postoje i mehanokemijske sinteze koje su potpomognute malim dodatkom tekućine (engl. *Liquid Assisted Grinding*, LAG) (Slika 2).



**Slika 2.** Shematski prikaz suhog (NG) i tekućinski potpomognutog mljevenja (LAG).<sup>[22]</sup>

Općenito, dodatak male količine tekućine znatno ubrzava reakcije te na taj način smanjuje trajanje eksperimenta.<sup>[23]</sup> Mehanizam kako dodatak tekućine utječe na reakcije nije točno poznat, no za pretpostaviti je da stabilizira pojedine faze, često produkte, te pospješuje aktivaciju reakcijske smjese, nukleaciju i rast kristala.<sup>[1]</sup> Osim toga, tekućina olakšava difuziju reakcijske smjese i time omogućuje uklanjanje produkata kako bi se oslobodili aktivni centri na kojima se odvija reakcija.<sup>[24]</sup> Nadalje, LAG se prvi put koristio u eksperimentu mehanokemijske kokristalizacije cikloheksan-1,3,5-trikarboksilne kiseline i 4,4'-bipiridina uz dodatak 50  $\mu\text{L}$  metanola.<sup>[25]</sup> Pokazao se superiornim u usporedbi sa suhim mljevenjem jer su kristaliničnost i prinos produkata bili veći.<sup>[26]</sup> Dodatkom tekućine omogućen je prijelaz reaktanta iz jednog polimorfa u drugi te je tako pružena mogućnost kontrole polimorfne pretvorbe.<sup>[27]</sup> Osim toga, tekućina je pospješila aktivaciju kemijskih vrsta koje u krutom stanju suhim mljevenjem nisu bile ostvarive.<sup>[23]</sup> Postoje primjeri reakcija u kojima se tijekom procesa mljevenja, iz krutine oslobađa određena količina tekućine koja je pohranjena unutar kristalne strukture te se tako generiraju bolji reakcijski uvjeti.<sup>6</sup>

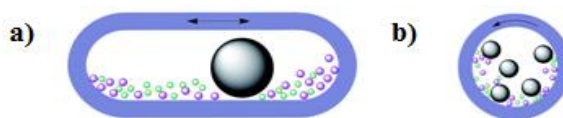
Dodatak LAG-a okarakteriziran je parametrom  $\eta$  koji se definira kao odnos između volumena dodanog otapala i ukupne mase reaktanata.<sup>[5]</sup> Ukoliko omjer  $\eta$  iznosi nula, tada se radi o suhom mljevenju dok u otopinskim sustavima taj omjer prelazi 10  $\mu\text{L}$  po mg reakcijske smjese. Kako bi se ostvarili uvjeti koji zadovoljavaju mehanokemijske reakcije uz dodatak LAG-a  $\eta$  mora biti u granicama od 0 do 1  $\mu\text{L mg}^{-1}$ . Kod pripreve ovakvih sustava treba biti oprezan kako se ne bi postigli uvjeti takvi da  $\eta$  iznosi više od 1  $\mu\text{L mg}^{-1}$  jer u tom slučaju reakcijska smjesa poprima ljepljivu formu nalik pasti koja usporava ili onemogućuje normalno odvijanje reakcije.<sup>[28]</sup>

Molekularni mehanizmi mehanokemijskih reakcija nisu još u potpunosti razjašnjeni. Razvijeni su *Hot spot* i magma-plazma modeli, temeljeni na anorganskim materijalima, metalima i metalnim oksidima. *Hot spot* teorija temelji se na trenju između dviju površina krutina koje su u kontaktu što dovodi do plastičnih deformacija koje postaju žarišna mjesta na kojima se razvijaju visoke temperature u vrlo kratkom vremenskom periodu (oko 1000 °C u 1 ms). Te visoke temperature potom iniciraju mehanokemijske reakcije. Predložen magma-plazma model zasniva se na oslobodenju velike količine energije na mjestu sudara dviju čestica pri čemu temperature prelaze 10 000 K što uzrokuje pojavu prijelazne plazme koja omogućava da se molekularni fragmenti i elektroni oslobode. Budući da se ovdje radi o jako velikim temperaturama, suviše lokaliziranim mjestima reakcije i malim vremenskim razdobljima sve je više kritičara ovih modela.<sup>[1,5]</sup>

Mehanizmi mehanokemijskih sinteza koje koriste „mekane“ tvari (engl. *soft mechanochemical synthesis*), gdje se između ostalog mekoća reaktanata odnosi na njihovu visoku reaktivnost. Najčešće se koriste organske molekule koje imaju reaktivne funkcijske skupine.<sup>[29]</sup> U reakcijama mljevenja učinkovito miješanje reakcijske smjese doprinosi većoj površinskoj difuziji molekula što omogućuje uklanjanje produkata s aktivne površine, uz to mljevenjem reakcijske smjese dolazi do nastanka defekata na površinama reaktanata što dovodi do stvaranja novih aktivnih centara koji postaju mjesta nukleacije.<sup>[24]</sup> Osim toga, dodatak tekućine prilikom mljevenja ima katalitičku ulogu, a jedna od uloga tekućine je da omogućuje bolju pokretljivost i mješivost reaktanata bez obzira na njihovu topljivost u korištenoj tekućini. Ukoliko tekućina ima stabilizirajući efekt tada je kemijska priroda odabrane tekućine iznimno važna. Primjerice, pri procesu kokristalizacije ukoliko je samo jedna od komponenti kokristala dobro topljiva u tekućini proces može biti usporen i otežan.<sup>[30,31]</sup> Također minimalna prisutnost tekućine kao što je vlaga u sustavu može pospješiti nukleaciju i rast kristala. U slučaju kada su komponente kokristala topljive u danoj tekućini stvaraju se lokalno prezasićeni dijelovi tekućine iz kojih se omogućuje odvijanje kokristalizacije.<sup>[32]</sup>

### 1.1.1. REAKCIJE MLJEVENJA

Reakcije mljevenja, koje se izvode u više vrsta električnih mlinova, zauzimaju centralno mjesto u mehanokemijskoj sintezi. Čest mlin koji se koristi u mehanokemiji je vibracijski kuglični mlin gdje su kuglice smještene skupa sa reakcijskom smjesom u posudice postavljene na mlin. Horizontalno postavljene posudice na mlinu radijalno se gibaju s amplitudama od nekoliko centimetara i pri određenim frekvencijama (20–40 Hz) što dovodi do udaraca kuglica o stjenke posudica i unosa mehaničke energije u sustav. Osim ove vrste mlina, još se upotrebljava i planetarni mlin, gdje su posudice smještene na pokretnom disku koji se kreće u suprotnom smjeru od unutarnjeg diska, zbog čega je glavna sila koja inicira kemijske reakcije ovdje posmična sila (Slika 3).<sup>[21]</sup>



**Slika 3.** Shematski prikaz gibanja reakcijskih posudica na: a) vibracijskom kugličnom mlinu i b) planetarnom mlinu.<sup>[33]</sup>

Korištenje električnih mlinova omogućava bolju reproducibilnost reakcija i lakšu kontrolu reakcijskih parametara. Varijable koje imaju utjecaj na reakcije mljevenja bitno

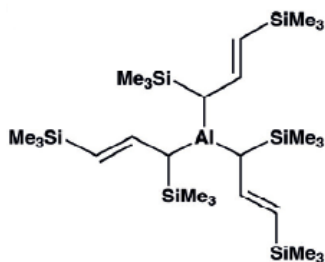
se razlikuju od parametara koje utječu na reakcije u otopini. Tri glavne varijable koje utječu na odvijanje mehanokemijskih reakcija su kinetička energija koju proizvode kuglice pri udarcima, način na koji se ta energija prenosi na reaktante i frekvencija sudara.<sup>[21]</sup> Podešavanjem frekvencije oscilacije posudice mijenjamo prosječni broj sudara kuglice o stijenke posudice, a time i energiju udarca koja se uglavnom proporcionalno povećava kako raste frekvencija.<sup>[28]</sup> Osim frekvencije, energija udarca može se povećati povećanjem ukupne mase kuglica. Također, broj, veličina i materijal od kojeg je izgrađena kuglica utječe na mješivost reakcijske smjese i unos energije u sustav.<sup>[34]</sup> Trenjem reakcijske smjese unutar reakcijske posudice, uslijed mljevenja, dolazi do promjene temperature koja ovisi o veličini kuglice, frekvenciji sudara te toplinskim svojstvima reaktanata i produkata. S obzirom na to, reakcije mljevenja se odvijaju na povišenim temperaturama, a ne isključivo na sobnoj temperaturi.<sup>[35]</sup>

Ponajviše se upotrebljavaju kuglice i reakcijske posudice koje su izgrađene od nehrđajućeg čelika, aluminijskog, cirkonijskog, volframovog(IV) karbida ili politetrafluoroetilena (teflona). Budući da su u zadnjem desetljeću razvijene spektroskopske tehnike za praćenje ovih reakcija *in situ*, koriste se i posudice od polimetilmetakrilata (PMMA) koje su prozirne te na taj način omogućavaju praćenje reakcije (Slika 4).<sup>[36]</sup>



**Slika 4.** Prikaz reakcijskih posudica od čelika, aluminijskog i PMMA te čeličnih kuglica.<sup>[37]</sup>

Uz stehiometrijsku kontrolu prilikom sinteze, mehanokemijski su po prvi puta pripremljeni i izolirani spojevi koje se nije moglo pripremiti u otopini. Literaturno je dostupno više takvih primjera, a jedan on njih je izolacija tri-(alil)aluminijevog kompleksa (Slika 5) čije dobivanje postupcima iz otopine nije moguće.<sup>[28]</sup> Mehanokemijski pristup primjenjiv je i u izolacijama otopinski nestabilnih međuprodukata što je pokazano i u reakciji bis(benzotriazolil)metantiona i anilina gdje je uspješno izoliran intermedijer aril-N-tiokarbamoilbenzotriazol čije je postojanje u otopini dokazano, ali izolacija nije bila moguća.<sup>[38]</sup>



**Slika 5.** Struktura tri-(alil)aluminijevog kompleksa.<sup>[28]</sup>

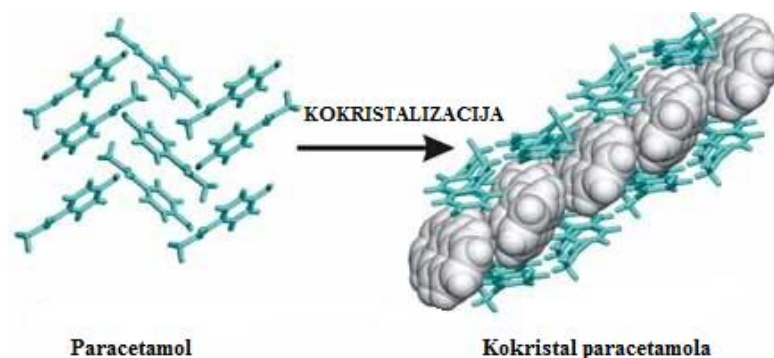
Mehanokemijska sinteza mljevenjem predstavlja alternativni pristup klasičnoj sintezi iz otopine. Skaliranjem prema industrijskoj uporabi bi se višestruko smanjila uporaba velikih količina otapala, a time i energije, dok bi se u pojedinim slučajevima izbjegli neželjeni produkti i otpad. Do sada je poznata primjena u više grana industrije, u farmaceutskoj se primjerice primjenjuje pri pripravi protuuplanih lijekova koji sadrže  $\beta$ -ciklodekstrin koji se dobiva mehanokemijski. U proizvodnji litij ionskih baterija,  $\text{LiMnO}_2$  nastaje u reakciji mljevenja manganova dioksida i litijevog hidroksida. Osim toga, mehanokemija je zastupljena i u katalitičkim procesima, pripravi mnogih metalnih i nemetalnih spojeva, pri nastanku fluorescentnih nanokristala koji se koriste u biološkim istraživanjima te u proizvodnji keramike.<sup>[1,5]</sup> Osim za kemijske promjene, reakcije mljevenja se koriste u proizvodnji cementa i prehrambenoj industriji za usitnjavanje i distribuciju veličine čestica što podrazumijeva isključivo fizikalne promjene.<sup>[39,40]</sup>

U usporedbi sa standardnim tehnološkim procesima, primjena mehanokemijskih principa može smanjiti broj koraka u proizvodnim procesima, a s obzirom da nastoji isključiti ili zamijeniti one korake gdje se upotrebljavaju otapala jamči veću ekološku sigurnost i pojednostavljivanje procesa u proizvodnji.<sup>[5]</sup>

## 1.2. KOKRISTALI

Kokristali su tvari koje se sastoje od više zasebnih neutralnih kemijskih vrsta i pri standardnim uvjetima su krutine.<sup>[41]</sup> Prilikom definiranja kokristala važno je naglasiti da se solvati i hidrati ne smatraju kokristalima, ali unutar kristalne strukture kokristala moguće je da se zarobi molekula otapala.<sup>[42]</sup> Unutar kristalne rešetke kokristala, molekule se povezuju preko vodikovih i halogenih veza,  $\pi$ - $\pi$  interakcija te slabih van der Waalsovih interakcija.<sup>[42,43]</sup> Kod povezivanja vodikovim vezama u kokristalu ne dolazi do prijenosa protona, jer bi u tom slučaju nastala sol. Budući da se ne radi o kovalentnom vezanju,

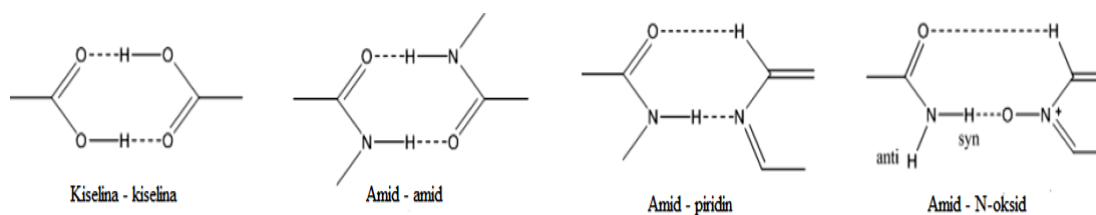
kokristalizacija je okarakterizirana kao usmjereno sklapanje i povezivanje komponenti u jedan smislen sustav.<sup>[42]</sup> Način vezivanja i ostvarivanja vodikovih veza teško je točno predvidjeti, ali za bolje shvaćanje koristi se Etterovo pravilo koje daje uvid u poredak vodikovih veza. Naime, vodikove veze su određene s obzirom na donorsko–akceptorska svojstva atoma unutar molekule, pa tako najbolji donori i akseptori vodikove veze će se povezati i tvoriti jaku vodikovu vezu.<sup>[43]</sup> Danas je moguće predvidjeti strukturu nekog potencijalnog kokristala i načina pakiranja sintona unutar kristalne ćelije uz pomoć kvantno-mehaničkih računa ili statistički razvijenih modela.<sup>[44,45]</sup> Moguće je predvidjeti kako kokristalizacija utječe na energiju sustava te koji stehiometrijski odnosi među reaktantima najbolje zadovoljavaju uvjete nastanka kokristala.<sup>[41]</sup> Kokristalizacija se uspješno primjenjuje unutar farmaceutske industrije prilikom pripreme farmaceutski aktivnih tvari (API). Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*, FDA) do sad je odobrila tri lijeka koji su po svom sastavu kokristali: Entresto® (sakubitril-valsartan), Lexapro® (escitalopram oksalat)<sup>[46]</sup> te Depakote® (kokristal natrijevog valproata s valproinskom kiselinom).<sup>[47]</sup> Mehanokemijska priprava kokristala API-ja paracetamola uz pomoć mljevenja s LAG-om gdje je dobiven slojeviti kokristal paracetamola primjer je sinteze u kojem su formiranjem kokristalne strukture vidno poboljšana mehanička svojstva i stabilnost krajnjeg produkta u obliku tablete (Slika 6).<sup>[48]</sup>



**Slika 6.** Proces kokristalizacije čistog paracetamola u slojeviti kokristal.<sup>[48]</sup>

Točan mehanizam kako se događa prijelaz iz čiste tvari u kokristal nije još poznat, no kada se sagleda kokristalizacija sa termodinamičkog aspekta tada je jasno da se proces odvija spontano budući da kokristal ima nižu energiju od početnih reaktanata. Prisutnost vodikovih i halogenih veza koje se ostvaruju unutar kokristala između sintona doprinose stabilnosti i uređenju izgleda kristalne strukture (Slika 7).<sup>[41]</sup>





**Slika 7.** Prikaz sintona u strukturama kokristala koji nastaju pomoću vodikovih veza.<sup>[49]</sup>

Osim tradicionalnog načina pripreme iz otopine, kokristali se mogu pripremiti i mehanokemijskim reakcijama mljevenja.<sup>[50]</sup> Uvođenjem mehaničke energije u sustav dolazi do kidanja i stvaranja novih nekovalentnih veza.<sup>[51]</sup> Osim suhim mljevenjem, za „screening“ se često koristi LAG metodologija.<sup>[31]</sup> U slučaju nastanka organskih kokristala preduvjet koji omogućuje odvijanje ove reakcije je „mekoća“ tih tvari gdje njihovim mljevenjem odmah nastaju kokristali. Dodatak male količine otapala može ubrzati i olakšati nastanak kokristala.<sup>[51]</sup> Ukoliko poznate kokristale dobivene iz otopine nije moguće dobiti suhim mljevenjem, to označava stabilizirajuću ulogu otapala te je dodatak tekućinskog aditiva neophodan za iniciranje reakcije.<sup>[42]</sup> Kao što je već prije spomenuto, uloga tekućinskog aditiva je višestruka. Može služiti kao „mazivo“ ili može osigurati prezasićene uvjete na dodirnim površinama krutina ili jednostavno omogućiti veću pokretljivost čestica. Za sad su poznata tri moguća mehanizma s kojima se može pobliže prikazati i opisati proces kokristalizacije. Prvi se odnosi na prijelaz molekula s površine kroz plinovitu fazu ili difuzija kroz kristal lakohlapljivih tvari (imaju niski tlak para). Kod drugog mehanizma dolazi do stvaranja eutektičke međufaze reaktanata iz koje započinje kokristalizacija iz taline. Tvari koje imaju stabilne i čvrsto uređene kristalne strukture koje tijekom mljevenja postaju amorfne te se na granicama tih faza odvija proces kokristalizacije, opisuje treći mehanizam.<sup>[1]</sup> Kristalne strukture svih do sad poznatih kokristala objedinjene su u bazi podataka *The Cambridge Structural Database (CSD)* i svakoj je pridruženo jedinstveno kodno ime.<sup>[43]</sup>

Mehanokemijska sinteza pruža mogućnost precizne kontrole stehiometrijskih odnosa pri nastanku kokristala što uglavnom nije slučaj u sintezi iz otopine. Jednostavnim manipulacijama kao dodatkom reaktanata u različitim molnim udjelima može se kontrolirati nastanak kokristala s različitim stehiometrijama početnih reaktanata.<sup>[36]</sup> Dobro opisan primjer stehiometrijske kontrole u sintezi kokristala je reakcija između nikotinamida i različitih karboksilnih kiselina gdje je pokazano da različitim početnim sastavom reakcijske smjese je, mljevenjem, moguće kontrolirati stehiometrijski odnos krajnjeg produkta u usporedbi s kokristalizacijom iz otopine ili taline<sup>[52]</sup>.

## 1.3. EKSPERIMENTALNE METODE KARAKTERIZACIJE KOKRISTALA

### 1.3.1. DIFRAKCIJA RENDGENSKOG ZRAČENJA

Difrakcija rendgenskog zračenja je nedestruktivna metoda koja koristi rendgensko zračenje (X-zračenje) u svrhu određivanja strukture i karakterizacije materijala i tvari.<sup>[53]</sup> Monokristal se sastoji od neprekidno ponavljajuće jedinične ćelije u sve tri dimenzije. Difrakcija X-zračenja na monokristalu pruža informacije o jediničnoj ćeliji, duljini veza, kutovima između veza, molekulske konformaciji i pakiranju molekula, usmjerenju vodikovih veza, gustoći elektrona te defektima u kristalnoj rešetki.<sup>[54]</sup> Osim difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalu, rendgensku analizu moguće je primijeniti i na prahu polikristala (engl. *Powder X-Ray Diffraction*, PXRD). PXRD također omogućava određivanje izgleda i parametara jedinične ćelije kristala. Prednost ove tehnike je što omogućava analizu tvari koje nije moguće pripremiti u obliku monokristala.<sup>[55]</sup> Najvažniji podaci koje sadržava difraktogram praha su parametri jedinične ćelije, atomski broj i položaj atoma unutar kristalne rešetke.<sup>[56]</sup> Za dobivanje podataka o kristalnoj strukturi materijala važno je da valna duljina zračenja odgovara udaljenosti između atoma unutar kristala te se zbog toga koriste rendgenske zrake čija valna duljina iznosi od 0.01 do 10 nm.<sup>[53]</sup> S obzirom da je riječ o elektromagnetskom zračenju, on se opisuje sinusnom funkcijom koja se periodično ponavlja svakih  $2\pi$  radijana. Udaljenost između dva identična vala koja su u fazi, naziva se fazni pomak ( $\delta\phi$ ) izražava se pomoću kutne razlike i može se mjeriti kao linearni pomak ( $\Delta$ ) iskazan po valnoj duljini ( $\lambda$ ):

$$\frac{\Delta}{\lambda} = \frac{\delta\phi}{2\pi} \rightarrow \delta\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \Delta \quad (1)$$

Intenzitet zračenja je jednak kvadratu sume amplituda valova koji ovisi o faznom pomaku. Kod konstruktivne interferencije fazni pomak iznosi nula, a linearni pomak je jednak:

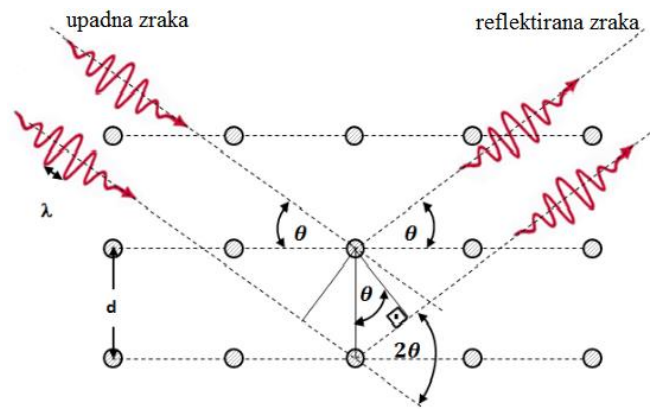
$$\Delta = n\lambda \quad (2)$$

gdje je uvjet da je  $n$  cijeli broj.

Destruktivnom interferencijom uglavnom se nalaze dublje kristalne ravnine,  $p$  unutar materijala te se linearni pomak definira kao:

$$p\Delta = n\lambda \quad (3)$$

gdje  $n$  nije cijeli broj.



**Slika 9.** Prikaz Braggovog zakona difrakcije na kristalnoj ravnini.<sup>[57]</sup>

Val koji se ogiba na ravnini konstruktivno interferira s drugim valom te izlazi iz materijala pod određenim kutom te tad izraz za linearni pomak poprima oblik:

$$\Delta = 2d \sin\theta \quad (4)$$

gdje je  $d$  udaljenost između dvije paralelne kristalne ravnine, a kut između upadnog i reflektiranog vala je difrakcijski kut koji iznosi  $2\theta$  (Slika 9). Kombinacijom izraza 2 i 4 dobiva se konačan izgled Braggove jednadžbe koja glasi:<sup>[58]</sup>

$$n\lambda = 2d \sin\theta \quad (5)$$

Dakle, Braggovim zakonom dana je korelacija između razmaka kristalnih ploha, kuta difraktiranog zračenja te valne duljine zračenja. Reflektirane zrake se detektiraju i nalaze se unutar  $2\theta$ . Razmak između mrežnih ploha kristala  $d$ , karakterističan je za svaku vrstu te je to identificirajući faktor ove tehnike stoga se može odrediti čistoća uzorka i identificirati jediničnu ćeliju kristala.<sup>[59]</sup>

Za opisivanje difrakcije na kristalu, u kristalografiji se koristi recipročna ćelija koja je povezana s vektorima koji tvore bazu kristalografske jedinične ćelije. Unutar recipročne rešetke nalazi se točka  $hkl$  koja je definirana sa indeksima  $h, k, l$  i vektorom  $\mathbf{h}_{hkl}$ , a opisuje kristalnu ravninu:

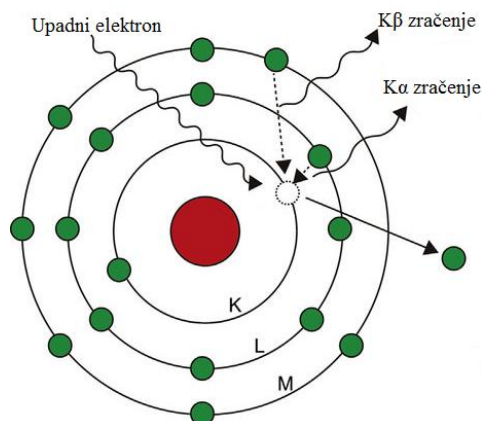
$$\mathbf{h}_{hkl} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* \quad (6)$$

gdje su  $\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*$  vektori koji opisuju recipročnu ćeliju.<sup>[58]</sup>

Indeksi  $h, k, l$  se nazivaju Millerovi indeksi te oni predstavljaju recipročne vrijednosti odsječaka koje određena ravnina zatvara sa kristalnim osima koji su neparalelni bridovi jedinične ćelije, a svedene su na cjelobrojne vrijednosti.<sup>[53]</sup>

Izvor rendgenskog zračenja je rendgenska cijev koja se sastoji od katode, uobičajeno volframske niti koja emitira elektrone koji se usmjerenom gibaju i akceleriraju do anode. Kad se elektroni sudare s metalom od kojeg je izgrađena anoda izbijaju elektrone iz

unutarnjih ljuski atoma metala.<sup>[58]</sup> Najčešće se koriste anode od bakra i molibdena koji imaju poznate vrijednosti valnih duljina rendgenskog zračenja koja za bakar iznosi 1,54 Å, a za molibden 0,71 Å.<sup>[60]</sup> Unutarnje ljuske atoma metala uobičajeno se označavaju sa K, L i M. Prilikom izbijanja elektrona u K ljusci dolazi do popunjavanja tog mjesta s elektronima iz L i M ljuske. Budući da elektroni u ljuskama L i M imaju veću energiju od onih u K ljusci pri prijelazu tih elektrona dolazi do emitiranja energije koje se očituje kao rendgensko ili bijelo zračenje.



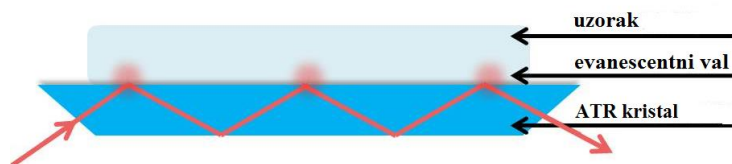
**Slika 10.** Shematski prikaz nastanka rendgenskog zračenja.<sup>[61]</sup>

Ukoliko se mjesto u K ljusci popunjava elektronom iz L ljuske to emitirano zračenje se naziva  $K\alpha$ , a ukoliko je riječ o prijelazu elektrona iz M ljuske tad se emitira  $K\beta$  zračenje (Slika 10).<sup>[53]</sup>  $K\alpha$  zračenje nije u potpunosti monokromatsko već postoje dvije bliske linije zračenja  $K\alpha_1$  i  $K\alpha_2$  čije se vrijednosti valnih duljina neznatno razlikuju.<sup>[58]</sup> Uloga monokromatora u ovoj tehnici je da selektivno propušta samo  $K\alpha$  zračenja te da ukloni  $K\beta$  i ostala neželjena zračenja.<sup>[55]</sup> Kao monokromator se najčešće upotrebljava kristal grafita, nikla ili kvarca koji fiksira upadno zračenje koje dolazi do uzorka zadovoljavajući Braggov zakon za točno određen difrakcijski kut.<sup>[53,55]</sup>

### 1.3.2. INFRACRVENA ATR SPEKTROSKOPIJA

Međudjelovanje infracrvenog zračenja s tvarima proučava infracrvena spektroskopija (engl. *Infrared spectroscopy*, IR).<sup>[62]</sup> Analiza infracrvenog spektra daje informacije o vrsti i količini molekula koje su prisutne u uzorku.<sup>[63]</sup> Infracrvena spektroskopija je vrsta vibracijske spektroskopije koja se zasniva na apsorpciji infracrvenog zračenja čija je energija kvantizirana i odgovara vibraciji funkcijske skupine molekule.<sup>[64]</sup> Osim

uobičajenih tehnika snimanja IR spektara, prigušena totalna refleksija (engl. *Attenuated total reflectance*, ATR) zasniva se na refleksiji zračenja na graničnoj površini između dva medija različitog indeksa loma. Interni refleksijski elementi s visokim indeksom loma koji se uobičajeno koriste su cinkov selenid, silicij, germanij i dijamant. Za dobar IR spektar uvjet je što bolji kontakt između uzorka i refleksijskog elementa (ATR kristal) što se ostvaruje uz pomoć posebne preše.<sup>[65]</sup>

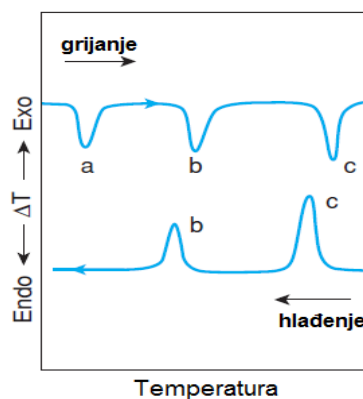


**Slika 11.** Prikaz refleksije infracrvenog zračenja na ATR kristalu.<sup>[66]</sup>

Upadna zraka usmjerava se na kristal gdje na granici s uzorkom dolazi do gotovo potpune refleksije, ali dio reflektiranog zračenja ipak dolazi do uzorka koji ono apsorbira i prigušuje ga (Slika 11).<sup>[67]</sup> Zračenje koje molekula uzorka apsorbira naziva se evanescentni val.<sup>[68]</sup> Prednost ove tehnike je što ne zahtijeva pripremu uzorka i što je prikladna za snimanje čvrstih i tekućih uzoraka kao što su premazi i zaštitni filmovi, prahovi, ljepila te polimeri.<sup>[63]</sup>

### 1.3.3. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential scanning calorimetry*, DSC) je termoanalitička tehnika kojom se mjeri toplinski tok ili snaga koja se dovodi ispitivanom uzorku u ovisnosti o temperaturi ili vremenu uz konstantan protok plina. Temperaturne promjene koje se bilježe u obliku signala krivulje odgovaraju egzotermnim i endotermnim procesima, gdje površina ispod krivulje odgovara utrošenoj ili oslobođenoj energiji, te tad DSC uređaj ima ulogu kalorimetra.<sup>[69]</sup> Postoje mnoge izvedbe ove aparature, ali principi kojima se mjere promjene u entalpiji su isti. Naime, unutar uređaja nalazi se posudica s uzorkom te referentna posudica ili držač posudice s uzorkom, koje se tijekom mjerenja jednoliko i kontinuirano zagrijavaju. Promjene koje se detektiraju, a vidljive su na grafu odnose se na toplinske promjene u uzorku.<sup>[70]</sup> Endotermni i egzotermni procesi prate fazne promjene u uzorku, primjerice polimorfni prijelaz, što primjenom klasične termogravimetrijske analize nije moguće detektirati. Uočljive su i druge reverzibilne i ireverzibilne promjene poput procesa dehidracije, kristalizacije i taljenja koje se koriste u svrhu karakterizacije tvari (Slika 12).<sup>[56]</sup>



**Slika 12.** Reverzibilni i ireverzibilni procesi: dehidracija (a), polimorfni prijelaz (b) i taljenje (c).<sup>[56]</sup>

Oblik i oštrina vrpci kod taljenja ovisi o čistoći i kristaliničnosti ispitivanog uzorka. Prisutne nečistoće snižavaju talište i proširuju temperaturni interval taljenja.<sup>[69]</sup> Kombinacijom DSC tehnike i drugih analitičkih tehnika kao što je PXRD, moguće je identificirati fazne prijelaze pri određenim temperaturnim intervalima.<sup>[56]</sup>

#### 1.4. PRAĆENJE KEMIJSKE REAKCIJE *IN SITU*

*In situ* praćenje kemijske reakcije omogućava praćenje procesa u realnom vremenu pri danim uvjetima bez uništavanja i kontaminacije uzorka i bez narušavanja ravnoteže unutar praćenog sustava.<sup>[68]</sup> Razvoj *in situ* monitoringa reakcija mljevenja započeo je 2013. godine kada je razvijena metoda praćenja reakcije na vibracijskom mlinu uz pomoć sinkrotronskog zračenja visoke energije i intenziteta. U ovoj reakciji praćen je nastanak zeolitskih imidazolatnih mreža te se moglo jasno vidjeti u kojem vremenu dolazi do nastanka konačnog produkta, zatim kako na kinetiku reakcije utječe dodatak ionskih i tekućinskih aditiva te dolazi li i kada do nastanka međuprodukata.<sup>[71]</sup>

Nedostaci ove tehnike su slaba pristupačnost sinkrotronskom izvoru, ali i ograničenja prilikom amorfizacije tvori jer kod difrakcije na prahu dolazi do gubitka signala Braggovih refleksa. Paralelno metodi zasnovanoj na sinkrotronskom zračenju razvila se laboratorijska metoda zasnovana na Ramanovoj spektroskopiji *in situ*. Ova metoda koristi lako prenosivu modularnu opremu poput spektrometra, izvora zračenja i Ramanove probe koje se mogu lako kombinirati s vibracijskim mlinom. Za razliku od PXRD-a, Ramanova spektroskopija nije osjetljiva na pojavu amorfnih faza, a kako je to vibracijska

spektroskopska tehnika, prikladna je za proučavanje nastanka novih kemijskih inter- i intramolekularnih veza.<sup>[72]</sup>

Obje opisane metode mogu se koristiti istovremeno u tandem pristupu te se na taj način može dobiti najbolji uvid, u proces mljevenja, i informacije o promjenama unutar molekulskih i kristalnih struktura.<sup>[73]</sup> Amorfni prijelazi i molekularne transformacije tijekom mehanokemijske reakcije koje mogu proći nezamijećeno praćenjem difrakcijom X-zraka, uspješno se prate pomoću Ramanove spektroskopije, a upravo takav sustav praćenja je primijenjen u radu gdje je praćena reorganizacija benzil-benzilne kiseline u prisutnosti kalijeve lužine.<sup>[3]</sup> Praćenjem mehanokemijskih reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ* omogućuje praćenje utjecaja LAG-a na reakcije mljevenja, a prvenstveno kako dodatak tekućine utječe na kinetiku reakcije.<sup>[74]</sup>

#### 1.4.1. RAMANOVA SPEKTROSKOPIJA

Zračenje unutar infracrvenog dijela elektromagnetskog spektra koje ima energiju sličnu energijama vibracija atoma unutar molekula.<sup>[75]</sup> Vibracijske spektroskopske tehnike se zasnivaju na apsorpciji ili raspršenju elektromagnetskog zračenja, a ukoliko je riječ o raspršenju tada se radi o Ramanovoj spektroskopiji.<sup>[68]</sup> Glavna značajka Ramanovog raspršenja naspram klasične infracrvene spektroskopije je u tome što se koristi monokromatsko zračenje koje ima samo jednu frekvenciju  $\nu_0$ , a kao izvor zračenja služi laser.<sup>[76]</sup> Na taj način fotoni skoro iste energije mogu doći u interakciju s molekulama. Prilikom „sudara“ s molekulama dolazi do elastičnog ili neelastičnog sudara, odnosno raspršenja. Kod elastičnog raspršenja energija (frekvencija,  $\nu$ ) početnog fotona jednaka je energiji raspršenog fotona,  $\nu_0 = \nu_r$  i to se naziva Rayleighovo raspršenje. Otprilike jedan od  $10^6$  fotona se rasprši neelastično, te je moguće da prilikom interakcije s molekulom foton izgubi ili primi dio energije. U prvom slučaju raspršeni foton će imati manju energiju nego početni te vrijedi:

$$\nu_0 > \nu_r \quad (7)$$

a za energiju molekule vrijedi:

$$E_0 < E_r \quad (8)$$

gdje indeksi  $0$  i  $r$  označavaju početno i konačno stanje nakon raspršenja. Energija molekule nakon interakcije s fotonom je veća točno za onoliko koliko je energija fotona manja i to raspršenje se naziva Ramanovo Stokesovo raspršenje ili pomak.

U drugom slučaju, kad raspršeni foton primi energiju vrijedi:

$$v_0 < v_r \quad (9)$$

a za energiju molekule:

$$E_0 > E_r \quad (10)$$

te se takvo raspršenje, gdje je energija molekula manja za iznos energije koji je foton absorbirao, naziva Ramanovo anti-Stokesovo raspršenje ili pomak.<sup>[77]</sup>

Uvjet da bi vibracija molekule bila vidljiva u Ramanovu spektru, jest promjena polarizabilnosti  $\alpha$  molekule prilikom vibracijskog gibanja, odnosno kažemo da dolazi do nastanka induciranog dipolnog momenta  $\mathbf{p}_i$  unutar molekule koji se definira kao:

$$\mathbf{p}_i = \alpha \mathbf{E} \quad (11)$$

gdje je  $\mathbf{E}$  jakost električnog polja.<sup>[75]</sup>

Kada elektromagnetsko zračenje reagira s molekulom tada molekula prelazi u takozvano virtualno stanje, iz kojeg prilikom relaksacije dolazi do raspršenja tog zračenja. Mjerena razlika između upadnog i raspršenog zračenja odgovara energiji vibracije molekule koja je identificirajući faktor ove tehnike.<sup>[76]</sup>

Glavne informacije koje pruža Ramanova spektroskopija su informacije o kemijskoj strukturi i fizičkoj formi tvari, osim toga koristi se za kvantitativno određivanje tvari u uzorku. Nadalje, agregatno stanje ispitivanog uzorka nije ograničeno u ovoj mjerenoj tehnici, već je moguće proučavati tvari u svim agregatnim stanjima bez prethodne obrade.<sup>[76]</sup>



## **2. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 2.1. MATERIJALI

Polazne kemikalije korištene za pripravu kokristala su:

- urea; Kemika, p.a.,
- orto-hidroksibenzojeva kiselina (*o*-OH-BA); Kemika, p.a.,
- meta-hidroksibenzojeva kiselina (*m*-OH-BA); TCI, 98,0 %,
- para-hidroksibenzojeva kiselina (*p*-OH-BA); TCI, 99,0 %.

Otapala koja su korištena u LAG reakcijama mljevenja su:

- apsolutni etanol (EtOH); GRAM-MOL, p.a.,
- nitrometan (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>); Kemika, p.a.

## 2.2. PRIPRAVA KOKRISTALA REAKCIJAMA MLJEVENJA

Reakcijama mljevenja na vibracijskom mlinu IST 500 pripremljeni su kokristali u reakcijskim posudicama od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm<sup>3</sup>. Reakcije su se odvijale pri sobnoj temperaturi unutar vremenskog intervala od 30 minuta pri frekvenciji od 30 Hz. Kod svih reakcija korištene su dvije kuglice od nehrđajućeg čelika promjera 7 mm koje se bile dodane skupa s reakcijskom smjesom. Odvage uree i kiselina su se razlikovale ovisno o željenom stehiometrijskom odnosu reaktanata unutar kokristala. Stehiometrijski odnosi su izabrani nakon nekoliko probnih eksperimenata po principu najboljeg iskorištenja nastalog produkta i najmanjeg udjela zaostalih početnih spojeva nakon obrade PXRD difraktograma (Tablica 1).

**Tablica 1.** Stehiometrijski odnosi uree i derivata hidroksibenzojeve kiseline u sintetiziranim kokristalima.

KOKRISTAL	STEHIMETRIJSKI ODNOS
urea-orto-hidroksibenzojeva kiselina	1:1
urea-meta-hidroksibenzojeva kiselina	2:1
urea-para-hidroksibenzojeva kiselina	1:2

Za pripravu kokristala *o*-OH-BA:UREA dodano je 120,12 mg uree i 276,21 mg kiseline. U sintezi kokristala *m*-OH-BA:UREA odvaga uree je bila 120,12 mg, a kiseline 138,12 mg. Prilikom priprave kokristala s *p*-OH-BA dodano je 60,06 mg te 276,24 mg kiseline.

U LAG reakcijama mljevenja dodano je 15 $\mu$ L pomoću mikropipete netom prije postavljanja posudice na mlin u polovicu reakcijske posude gdje su bile odvage reaktanata.

### **2.3. PRIPRAVA MONOKRISTALA IZ OTOPINE ISPARAVANJEM**

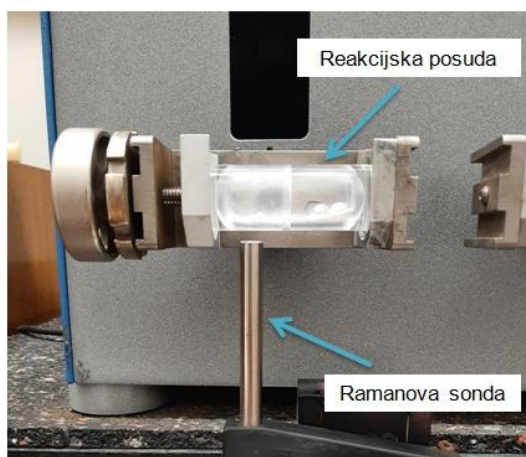
Nastanak i rast monokristala omogućen je u uvjetima prezasićene otopine početnih reaktanata kokristala uz postepeno isparavanje otapala. Ukupna masa početnih reaktanata iznosila je 50 mg. Udio pojedinog reaktanta se razlikovao ovisno o stehiometrijskom odnosu uree i kiseline, bio je isti kao i onaj kod kokristala koji su dobiveni mehanokemijski. Monokristali su pripremljeni za kokristale čije strukture do sad nisu poznate u CSD bazi podataka, a riječ je o kokristalima uree s *m*- i *p*-hidroksibenzojevom kiselinom. Otapalo koje je korišteno u ovoj pripravi je apsolutni etanol volumena 2 mL, a da bi inducirali nukleaciju i rast traženih kokristala dodana je neznatna količina mehanokemijski sintetiziranog kokristala u otopinu reaktanata. Tako pripravljena otopina ostavljena je u digestoru pri sobnoj temperaturi unutar 4 dana, nakon čega su dobiveni željeni monokristali.

### **2.4. KOMPETICIJSKE REAKCIJE NASTANKA KOKRISTALA HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE I UREE**

Kompeticijske reakcije nastanka mehanokemijski sintetiziranih kokristala priređene su u istim uvjetima kao i reakcije nastanka zasebnih kokristala. Kompeticijske reakcije izvedene su na način da su stehiometrije početnih reaktanata bile takve da je moguće nastajanje samo jednog od dva potencijalno moguća kokristala. Stehiometrijski odnosi su određeni uz pomoć poznatih kristalnih struktura mehanokemijski sintetiziranih kokristala i omjera kiseline i uree u pojedinom kokristalu, a ukupna masa reakcijske smjene iznosila je 300 mg. Osim suhim mljevenjem, napravljeni su i eksperimenti s dodatkom LAG-a (15  $\mu$ L etanola ili nitrometana). Trajanje reakcija mljevenja u slučaju suhog mljevenja bilo je 90 minuta, a za LAG reakcije 20 minuta pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz.

## 2.5. PRAĆENJE REAKCIJE RAMANOVOM SPEKTROSKOPIJOM *IN SITU*

Praćenje nastanka kokristala *in situ* osigurano je Ramanskim sustavom koji se sastoji od modularnog spektrometra, izvora zračenja (lasera), te Ramanske probe. Jakost pobudnog zračenja prilikom snimanja iznosila je 485 mW. Vrijeme prikupljanja jednog spektra iznosilo je 2 sekunde od čega se prvu sekundu prikupljao pozadinski spektar gdje je laser ugašen, nakon čega se upalio laser i jednu sekundu bi se prikupljao Ramanski spektar. Pozadinski spektar automatski se oduzima od prikupljenog Ramanskog spektra i na taj način uklanjao šum i signal koji nije dolazio od Ramanskog raspršenja. Ovaj sustav praćenja je izveden na način da je sonda postavljena ispod posudice koja je postavljena na vibracijski mlin gdje je smjer zračenja lasera okomit na smjer oscilacije reakcijske posudice (Slika 13). Sustav se sastoji od Ramanove sonde BAC102 i lasera Necsels *BlueBox* koji su spojeni na spektrometar *Ocean Optics Maya2000Pro* rezolucije oko  $3.5 \text{ cm}^{-1}$ , a prikupljeni signali bilježe se na računalu i automatski obrađuju uz pomoć *MATLAB* programa.



**Slika 13.** Prikaz sustava praćenja nastanka kokristala Ramanovom spektroskopijom.

## 2.6. OBRADA RAMANSKIH SPEKTARA

Ramanski spektri prikupljeni *in situ* obrađeni su u programu *MATLAB*. Spektri su prvo skraćeni kako bi uključivali dio koji sadrži Ramanske signale u području od  $50\text{--}1800 \text{ cm}^{-1}$ . Nakon toga, spektrima je oduzeta bazna linija koristeći metodu asimetričnih najmanjih kvadrata, te su konačno spektri normalizirani  $L_1$  normom. Za ekstrakciju reakcijskih profila koristila se metoda ograničenih najmanjih kvadrata (engl. *restrained least-squares*).<sup>[78]</sup>

## 2.7. DIFRAKCIJA RENDGENSKOG ZRAČENJA NA PRAHU I MONOKRISTALU

Kokristali dobiveni mehanokemijski i iz otopine pripremljeni monokristali okarakterizirani su pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na prahu pomoću difraktometra *Aeris Panalytical* jakosti električne struje od 7,5 mA gdje je izvor rendgenskog zračenja bakrova anoda valne duljine zračenja od 1,54 Å. Fini prahovi uzoraka stavljeni su na silicijevе pločice koje su postavljene na nosač. Snimljeni difraktogrami su analizirani u programu *X'Pert HighScore Plus*. Osim sintetiziranih kokristala snimljeni su difraktogrami korištenih polaznih spojeva kako bi na jasan način dobili potvrdu nastanka nove faze. Difraktogrami monokristala kokristala uree i *m*-hidroksibenzojeve kiseline te uree i *p*-hidroksibenzojeve kiseline snimljeni su na difraktometru Rigaku *XtaLAB Synergy* koji koristi Dualflex izvor  $K\alpha$  X-zračenja bakra valne duljine 1,54184 Å i detektor HyPix pri temperaturi od 170 K. Difraktogrami praha i monokristala korišteni su u svrhu određivanja i opisivanja jedinične ćelije kokristala uz pomoć Rietveldove metode utočnjavanja.

## 2.8. INFRACRVENA ATR SPEKTROSKOPIJA

Infracrveni spektri snimljeni su uz pomoć spektrometra Perkin Elmer *Spectrum Two* metodom prigušene totalne refleksije gdje je refleksijski element dijamantni kristal *Quest ATR Accessory*. Spektri su snimljeni za dobivene kokristale i polazne spojeve rezolucijom od  $1\text{ cm}^{-1}$  u području infracrvenog zračenja od 500 do  $4400\text{ cm}^{-1}$  u ovisnosti o apsorpciji. Usporedbom spektralnih vrpci reaktanata i kokristala moguće je utvrditi na jednostavan način nastaje li nova faza.

## 2.9. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMetriJA

Termalna analiza kokristala napravljena je pomoću metode diferencijalne pretražne kalorimetrije na termalnom analizatoru Perkin Elmer STA 6000. Ispitivanja su provedena u struji dušika protoka  $20\text{ mL min}^{-1}$ , a uzorci su grijani od  $35\text{ °C}$  do temperature tališta brzinom zagrijavanja  $5\text{ °C min}^{-1}$ . Mjerenja su izvođena u porculanskim posudicama s odvagom uzorka između 5 i 10 mg. Osim analize dobivenih kokristala analizirana je i

početna smjesa reaktanata gdje je cilj bio odrediti temperaturni interval procesa kokristalizacije te mjeriti promjenu entalpije pri nastanku kokristala.

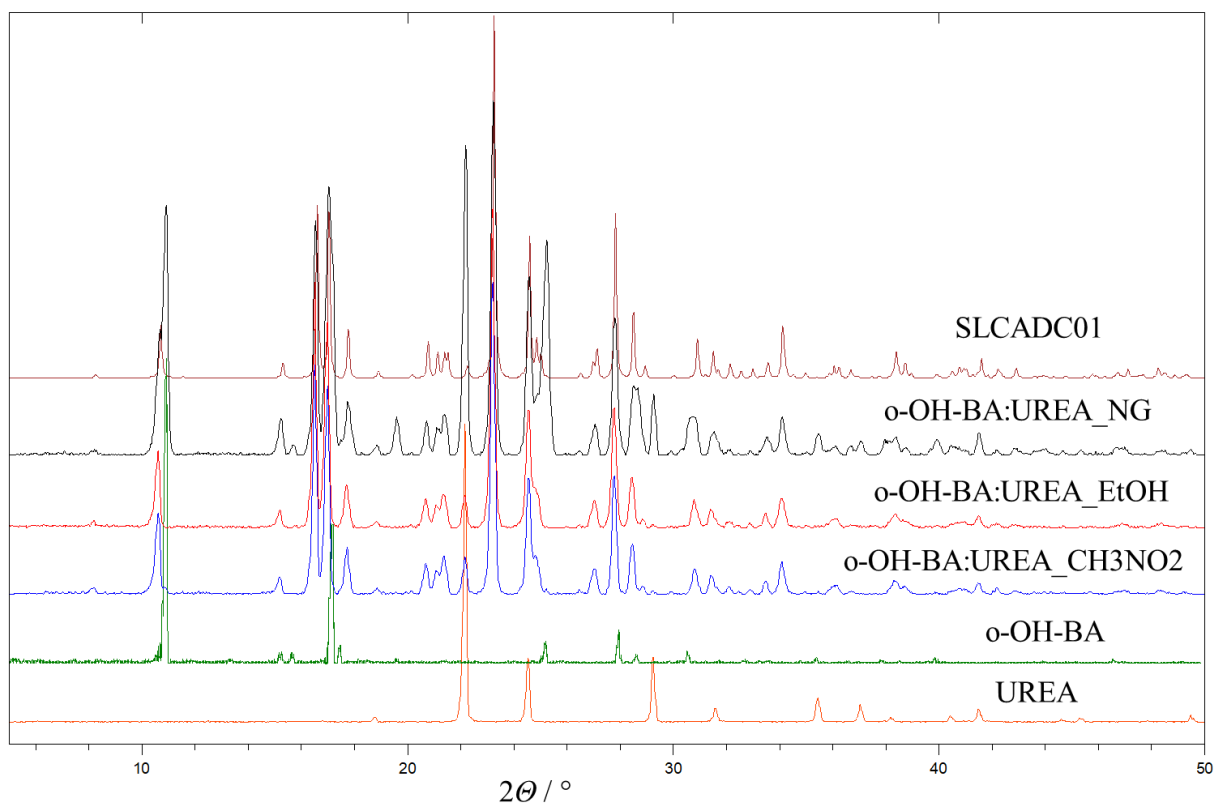
## **2.10. ODREĐIVANJE KRISTALNE STRUKTURE IZ PODATAKA DIFRAKCIJE NA PRAHU**

Za rješavanje kristalne strukture koristio se program TOPAS.<sup>[79]</sup> Na snimljenom difraktogramu prvo su se indeksirali dobro razlučeni refleksi te su se iz njihovih položaja odredili parametri jedinične ćelije koji su utočnjeni metodom po Pawleyu.<sup>[80]</sup> Tom prilikom utočnjavali su se i parametri koji se odnose na pozadinu difraktograma te parametri koji doprinose obliku i širini difrakcijskih maksimuma. Rješavanje kristalne strukture provelo se metodom simuliranog zagrijavanja u direktnom prostoru nakon što su se napravili modeli krutih tijela za m-OH-BA i ureu. Rješenje strukture je prepoznato kad su se molekule orijentirale na način da daju smislene mreže vodikovih veza, a da se pritom atomi u molekulama ne približavaju na udaljenosti manje od zbroja van der Waalsovih radijusa.

### **3. REZULTATI I RASPRAVA**

### 3.1. KOKRISTAL UREE i *o*-HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE

Iz analize PXRD difraktograma reakcijske smjese snimljenog nakon 30 minuta suhog mljevenja i LAG reakcija s etanolom ili nitrometanom između *o*-OH-BA i uree u stehiometrijskom omjeru 1:1 vidljiv je nastanak nove faze koja ne odgovara početnim reaktantima. Ta nova faza identificirana je kao otprije poznat kokristal *o*-OH-BA i uree (*o*-OH-Ba:UREA) u kojem su oba reaktanata prisutna u stehiometrijskom omjeru 1:1 (Slika 14). Navedeni kokristal prvotno su sintetizirali Emsley i suradnici iz otopine metanola i uveden je u CSD bazu podataka pod oznakom SLCADC01.<sup>[81,82]</sup>



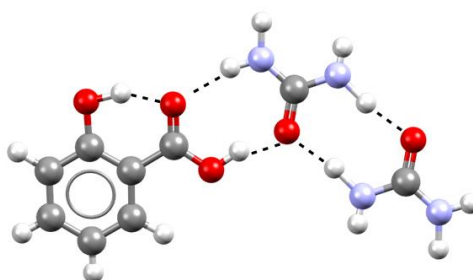
**Slika 14.** Difraktogrami kokristala *o*-OH-BA i uree pripremljeni suhim mljevenjem, dodatkom 15  $\mu$ L nitrometana ili etanola te usporedba s početnim reaktantima i poznatim kokristalom SLCADC01.

Usporedbom položaja refleksa u difraktogramima kokristala pripremljenih suhim mljevenjem i LAG-om s literaturnim kokristalom opaža se razlika. Prisutni refleksi koji se razlikuju od refleksa kokristala odgovaraju refleksima reaktanata koji ni unutar 30 minuta mljevenja nisu u potpunosti izreagirali. Refleks na difraktogramu kokristala *o*-



OH-BA:UREA\_NG koji pripada zaostaloj urei nalazi se na 22 stupnja  $2\theta$ , dok se pak onaj od *o*-OH-BA nalazi na 11 stupnjeva (slika 14).

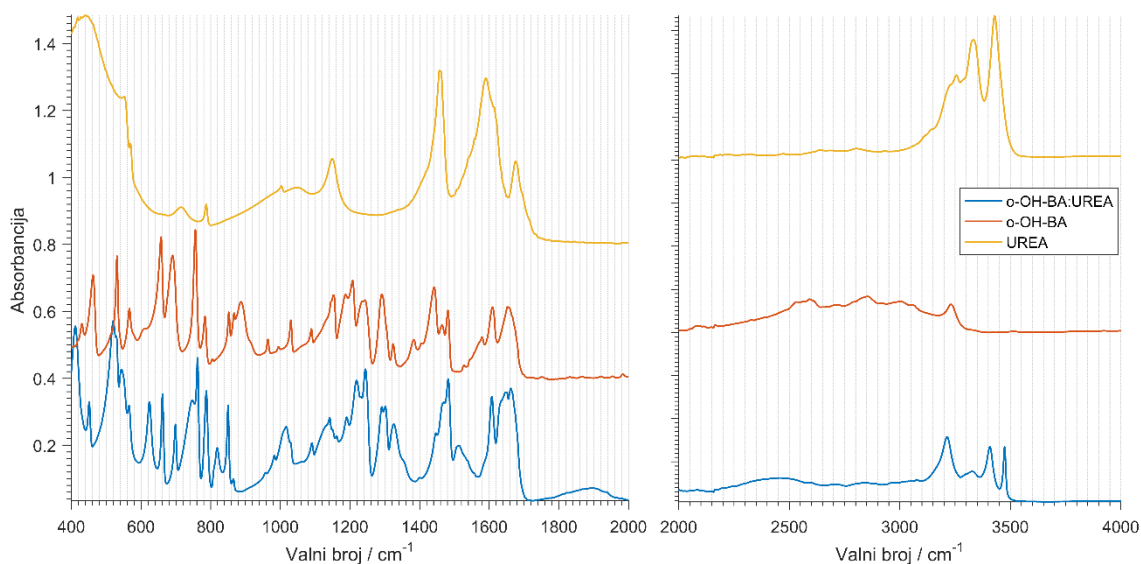
U kristalnoj strukturi kokristala *o*-OH-BA:UREA, jedna molekula uree se povezuje s jednom molekulom *o*-OH-BA intermolekulskim vodikovim vezama koje su ostvarene između kisika karbonilne skupine i atoma vodika (Slika 15). Također, unutar molekule kiseline ostvarena je intramolekulska vodikova veza između kisika karbonilne skupine i protona hidroksilne skupine u orto položaju. Analogna intramolekulska vodikova veza ostvaruje se i u kristalnoj strukturi čiste kiseline. Kod kokristala, molekula uree također tvori dimer s još jednom molekulom uree, što je česti motiv kod kokristala s ureom kao kofomerom.



**Slika 15.** Dvodimenzionalni prikaz sintona kokristala SLCADC01 iz baze CSD.<sup>[82]</sup>

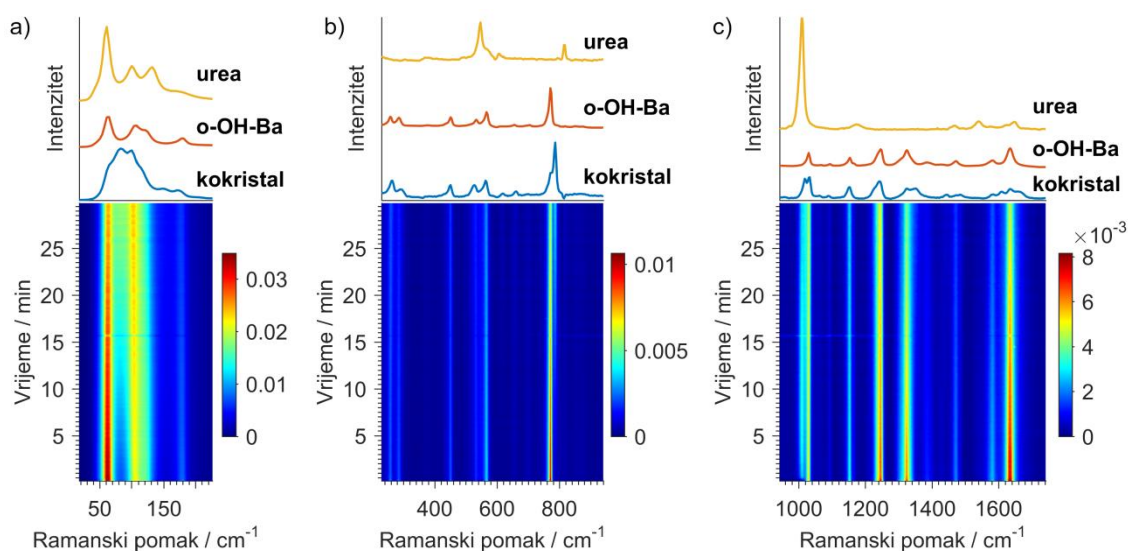
Upotrebom ATR infracrvene spektroskopije snimljeni su i uspoređeni spektri kokristala i početnih reaktanata (Slika 16). U spektru kokristala vidljive su promjene i uočavaju se nove vrpce koje odgovaraju kokristalu, a ne fizičkoj smjesi reaktanata što jasno upućuje na nastajanje nove faze. S obzirom da kod kokristala nema nastanka kovalentnih veza, već je riječ o preraspodjeli supramolekularnih interakcija (vodikovih veza i slabih van der Waalsovih interakcija), vibracijski spektri ne pokazuju drastične promjene.

Tako se najveće promjene vide kod vibracija koje su pod utjecajem vodikovih veza: istežanje N-H veze uree pri  $3400\text{ cm}^{-1}$ , istežanje C=O veze na  $1690\text{ cm}^{-1}$  te savijanje N-H veze na  $1450\text{ cm}^{-1}$ . Iz Slike 16 vidimo nastajanje vrpce prilikom formiranja kokristala: istežanje C-O veze pri  $1020\text{ cm}^{-1}$ , istežanje C-N veze na  $1250\text{ cm}^{-1}$  te savijanje C-H veze na aromatskom prstenu pri valnom broju od  $1900\text{ cm}^{-1}$ . Također, vidljiv je pomak postojećih vrpca uree i kiseline koje su pod utjecajem vodikovih veza prema većim valnim brojevima.



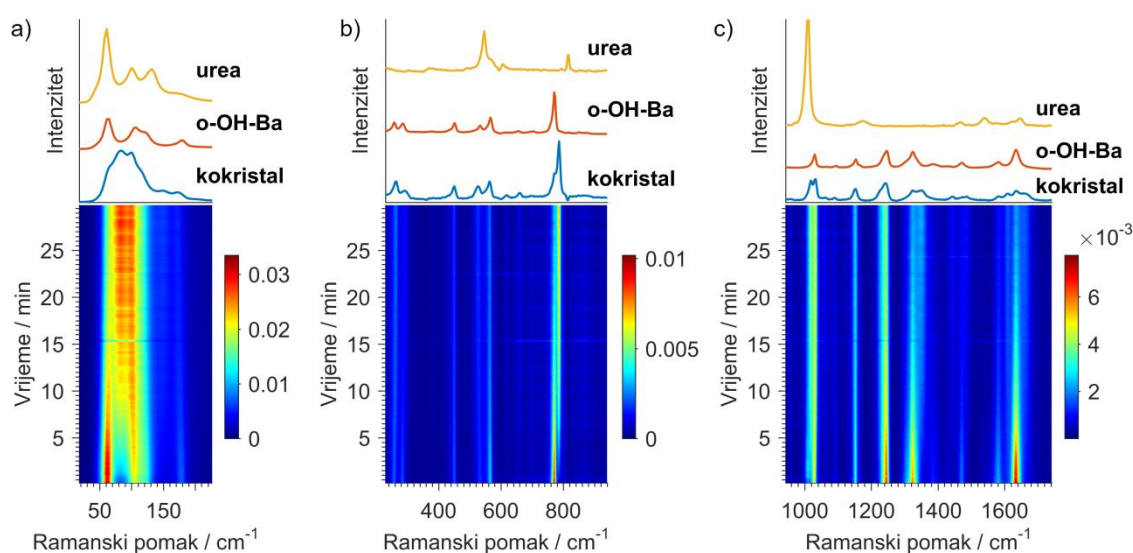
**Slika 16.** Usporedba ATR spektra kokristala, *o*-OH-BA:UREA sa spektrima početnih reaktanata, uree i *o*-OH-BA.

Prikaz praćenja reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ* prikazujemo dvodimenzionalnim slikama gdje je na y-osi vrijeme, a na x-osi Ramanski pomak. Spektri su poredani jedan iza drugog, a intenzitet se prikazuje bojom. Plava boja odgovara niskom intenzitetu, a crvena boja odgovara visokom intenzitetu, pa područja crvenkaste boje odgovaraju najintenzivnijim vrpčama. Na ovaj način možemo promatrati nastanak ili nestanak pojedinih vrpci, te promjenu njihovog intenziteta tijekom mljevenja.



**Slika 17.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *o*-OH BA:UREA reakcijom suhog mljevenja unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.

U fononskom dijelu spektra ( $40\text{--}200\text{ cm}^{-1}$ ) vidljive su promjene signala koje odgovaraju reaktantima, točnije vrpce na  $60\text{ cm}^{-1}$  i  $130\text{ cm}^{-1}$  postepeno nestaju kako se urea i kiselina troše, dok vrpce koje nastaju na  $105\text{ cm}^{-1}$  i  $85\text{ cm}^{-1}$  su karakteristične za kokristal. Vrpce u ovom području valnih brojeva odgovaraju vibracijama kristalne rešetke (Slika 17a). Nestanak vrpce na  $770\text{ cm}^{-1}$  koja pripada kiselini i nastanak vrpce na  $780\text{ cm}^{-1}$  u kokristalu odgovaraju savijanjima C-H veze na aromatskom prstenu kiseline (Slika 17b). Vrpca vidljiva na  $1010\text{ cm}^{-1}$  odgovara asimetričnom istežanju C-N veze uree čiji se intenzitet nastankom kokristala značajno smanjuje. Vrpca na  $1245\text{ cm}^{-1}$  opisuje vibraciju istežanja C-O veze, a vrpca na  $1325\text{ cm}^{-1}$  pripisujemo savijanju O-H veze kiseline. Pojava vrpce na  $1335\text{ cm}^{-1}$  karakteristična je za novonastali kokristal. Vrpca na  $1630\text{ cm}^{-1}$  odgovara C=O istežanju čiji se intenzitet smanjuje nastankom kokristala na što između ostalog utječe formiranje intramolekulske i intermolekulske vodikove veze (Slika 17c).

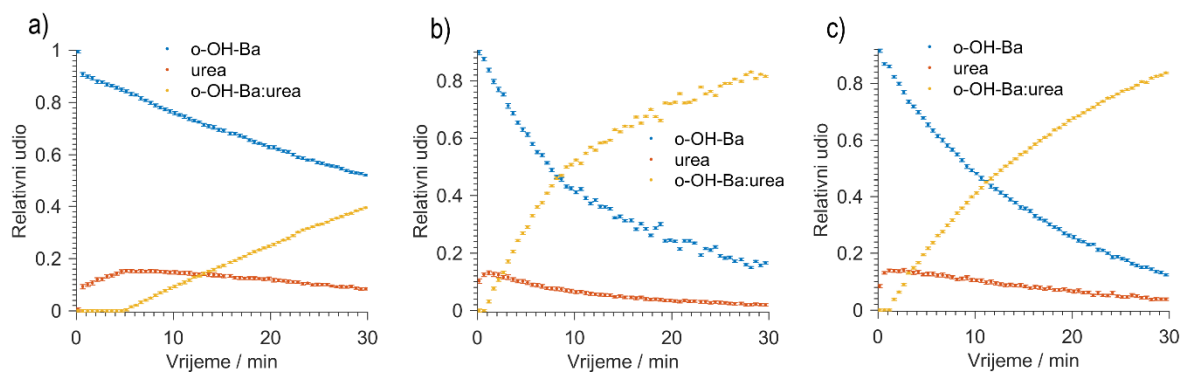


**Slika 18.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *o*-OH-Ba:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak  $15\ \mu\text{L}$  etanola unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.

U reakcijama mljevenja uz dodatak  $15\ \mu\text{L}$  etanola ili nitrometana dobiven je također poznati kokristal kao u eksperimentu suhog mljevenja. Razlika između tekućinski potpomognutog i suhog mljevenja je u brzini nastanka kokristala. Već iz samih spektara vidi se da je tek mala količina kokristala nastala nakon 30 minuta suhog mljevenja u usporedbi s LAG reakcijom. Najuočljivije razlike između NG i LAG-a su u fononskom dijelu, (vrpca na  $60\text{ cm}^{-1}$  koja odgovara urei i na  $120\text{ cm}^{-1}$  koja pripada kiselini), gdje

vrpce koje odgovaraju reaktantima nestaju unutar 10 minuta, a vrpce koje odgovaraju nastanku kokristala nastaju u prvih 15 minuta reakcije (Slika 18a). U pravilu, dodatak tekućine ubrzava sam proces kokristalizacije, vjerojatno pospješuje samu inicijaciju reakcije i mješljivost reaktanata. Osim toga, interakcije između tekućine i površine kristalita kokristala dodatno stabiliziraju kokristal. Usporedbom reakcija mljevenja s etanolom i nitrometanom, vidljiva je razlika u brzini nastanka kokristala u fononskom dijelu, gdje reakcija s etanolom ide brže nego s nitrometanom (Prilog, slika 1). U ovom slučaju tekućinski potpomognute reakcije su dale bolji prinos konačnog produkta te je konverzija reaktanata bila potpuna, a što je vidljivo i kod analize PXRD difraktograma i ATR-IR spektara.

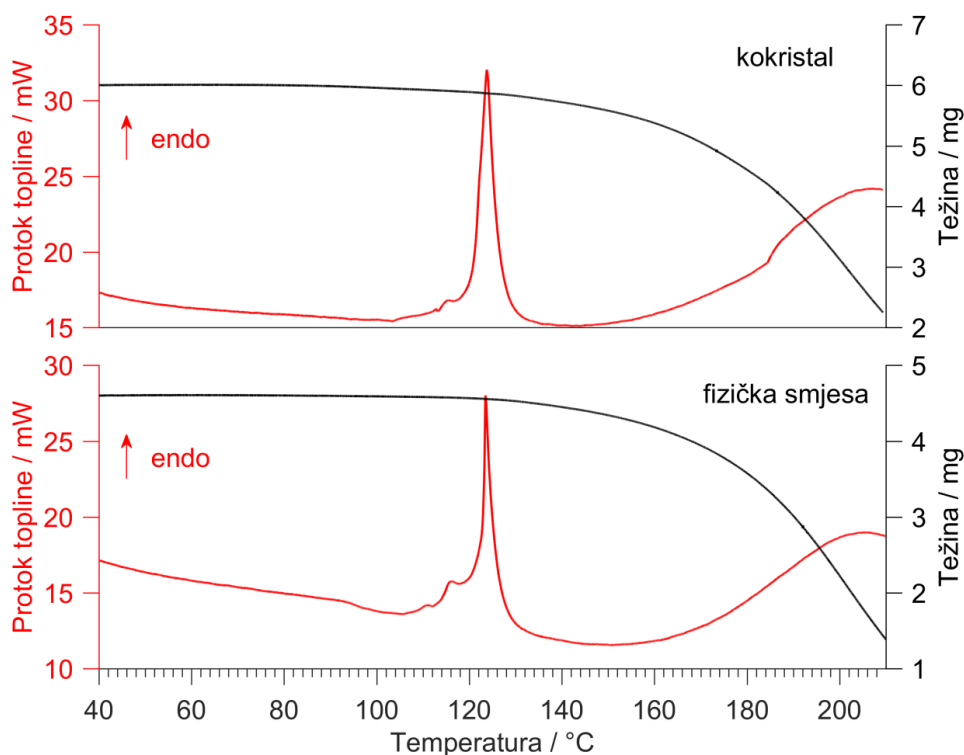
Iz Ramanskih spektara moguće je dobiti reakcijske profile koristeći se tehnikom najmanjih kvadrata i multivarijatnom analizom. Prvo je potrebno prikupiti reprezentativne Ramanove spektre čistih faza koji se dobiju mljevenjem čiste uree, kiseline ili kokristala u istim reakcijskim uvjetima u kojim se provodila reakcija. Nakon toga, spektri čistih faza slože se u matricu spektara,  $\mathbf{S}$  gdje svaki redak odgovara jednom spektru. Iz matrične jednadžbe  $\mathbf{Y} = \mathbf{XS}$  gdje je  $\mathbf{Y}$  matrica prikupljenih Ramanovih spektara tijekom reakcije kokristalizacije (svaki redak odgovara jednom prikupljenom spektru) metodom najmanjih kvadrata uz ograničenja (engl. *restrained least-squares*) moguće je odrediti vrijednosti matrice  $\mathbf{X}$  koja predstavlja „molne udjele“ pojedinih vrsta, a dobije se pseudoinverzom  $\mathbf{X} = \mathbf{Y}(\mathbf{SS}^T)(\mathbf{SS}^T)^{-1}$ . Tako dobiveni „molni udjeli“ proporcionalni su pravim molnim udjelima gdje bi se konstante proporcionalnosti trebale odrediti pomoću multivarijatne kalibracije. Ograničenje koje se postavlja prilikom najmanjih kvadrata je da je suma svih molnih udjela jednaka 1. Ovako dobiveni reakcijski profili odgovaraju semi-kvantitativnom načinu određivanja pravih reakcijskih profila.



**Slika 19.** Prikaz reakcijskih profila nastajanja kokristala *o*-OH-Ba:UREA suhim mljevenjem (a) i uz dodatak 15 µL etanola (b) ili nitrometana (c) unutar 30 minuta.

Reakcijski profili prikazuju nastajanje kokristala *o*-OH-BA:UREA u ovisnosti o vremenu i relativnim molnim udjelima pojedine faze. Iz reakcijskih profila moguće je dobiti uvid u brzinu nastajanja kokristala pri različitim reakcijskim uvjetima. Vidljivo je da nastanak kokristala suhim mljevenjem započinje nakon 5 minuta te se uočava velik udio zaostalih reaktanata (Slika 19a). Dodatak LAG-a znatno utječe na brzinu nastajanja kokristala, a prinos produkata veći je u usporedbi sa suhim mljevenjem. Proces kokristalizacije kod dodatka etanola započinje nakon nekoliko desetaka sekundi (Slika 19b), dok u reakciji s nitrometanom kokristal počinje nastajati nakon jedne minute (Slika 19c).

Diferencijalna pretražna kalorimetrija korištena je pri karakterizaciji nastalog kokristala *o*-OH-BA:UREA za određivanje temperature tališta i promjene entalpije pri procesu taljenja. Osim kokristala, zagrijavana je i smjesa reaktanata kako bi se odredio temperaturni interval procesa kokristalizacije te pokušala odrediti vrijednost promjene entalpije prilikom tog procesa integracijom površine ispod DSC krivulje. Reakcijske smjese pripravljanje su na sličan način kao i za mehanokemijsku pripravu kokristala, s tim da je razlika bila u kuglicama (dodane su dvije kuglice od titanijeva karbida mase 0,4 g), vremenu mljevenja (4 min) i frekvenciji mljevenja (smanjena na 27 Hz, kako bi se reakcijska smjesa pomiješala, ali ne i inicirala kokristalizacija).

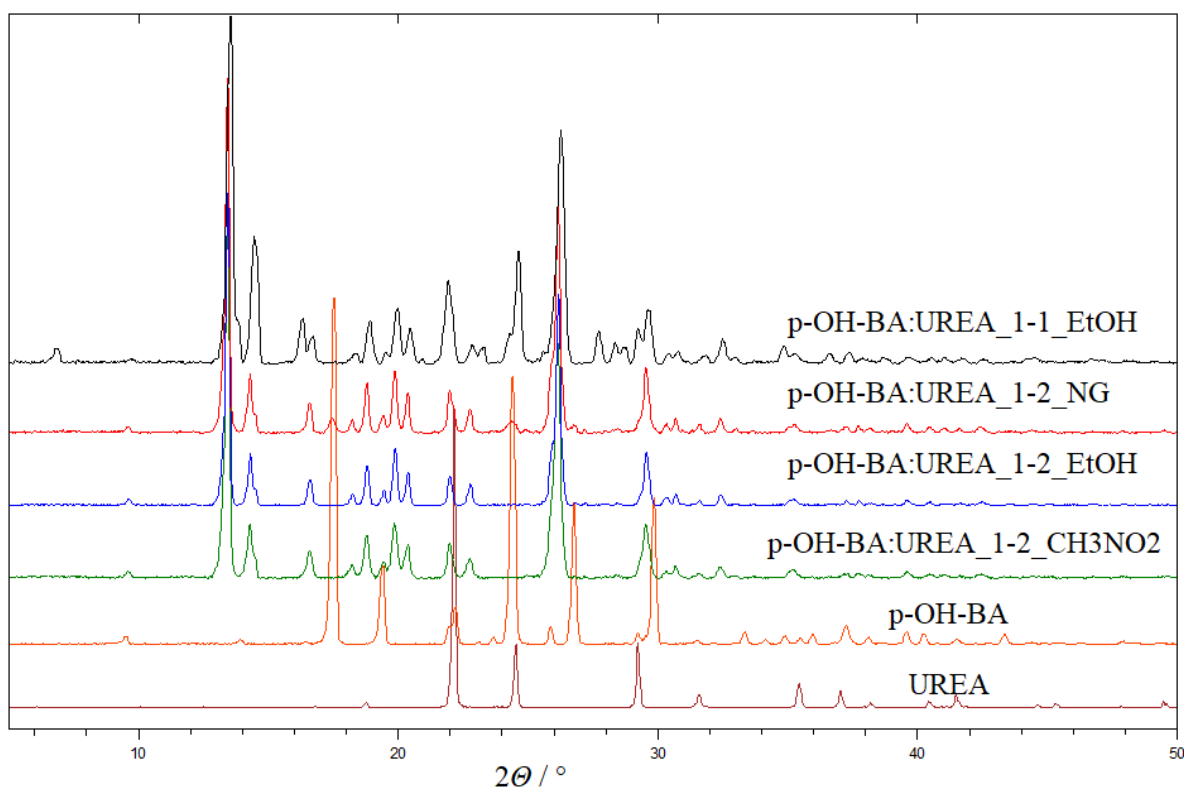


**Slika 20.** Termogram zagrijavanja kokristala *o*-OH-BA i uree (gore) i fizičke smjese reaktanata (dolje) i ovisnost protoka topline i težine uzorka o temperaturi.

Temperatura tališta kokristala *o*-OH-BA:UREA nalazi se na 123,7 °C, integralnim računom površine ispod krivulje dobije se iznos promjene entalpije prilikom taljenja koja iznosi 149,95 Jg<sup>-1</sup> (Slika 20, gore). Na termogramu gdje je prikazano zagrijavanje reakcijske smjese vidljiv je osim endoterma koji odgovara taljenju i endotermni proces kokristalizacije (Slika 20, dolje). Maksimum tog signala nalazi se na temperaturi od 115,4 °C, dok promjena entalpije iznosi 3,64 Jg<sup>-1</sup>. Kako bi se potvrdilo da je uistinu riječ o procesu kokristalizacije u ponovljenom pokusu zagrijavanje je zaustavljeno nakon prvog endoternog događaja koji odgovara kokristalizaciji i snimljen je difraktogram praha koji odgovara prahu kokristala. Promjene u sustavu nakon tališta odgovaraju termičkom raspadu kokristala što je vidljivo i po nagloj promjeni mase.

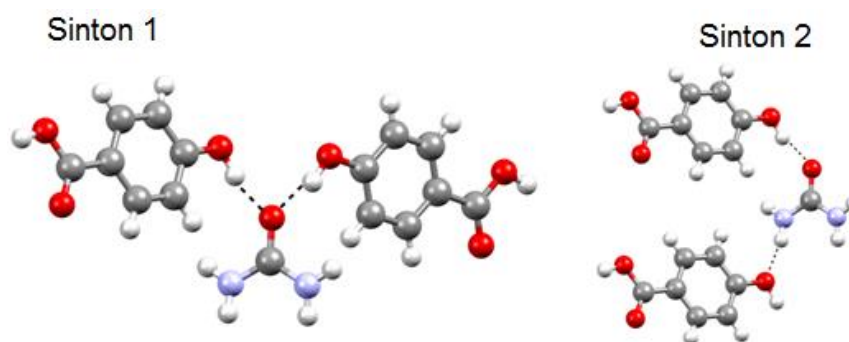
### 3.2. KOKRISTAL UREE i *p*-HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE

U difraktogramima praha reakcijske smjese suhog mljevenja i LAG-a s dodatkom etanola i nitrometana između *p*-OH-BA i uree u stehiometrijskom omjeru 1:1 vidljivo je nastajanje novih refleksa koji odgovaraju nepoznatoj fazi. U difraktogramu se može uočiti zaostatak velike količina uree, dok pak refleksi koji odgovaraju *p*-OH-BA nisu prisutni što ukazuje da se vrlo vjerojatno radi o fazi koja je potencijalno kokristal s drugačijim stehiometrijskim odnosom početnih reaktanta, najvjerojatnije 1:2. Kako bi tu tvrdnju potvrdili ponovili su se eksperimenti s tim stehiometrijskim omjerom. Analizom tih difraktograma ponovno je bilo vidljivo nastajanje iste nove faze, ali ovaj put nije bilo vidljivih zaostalih reaktanata. Iz tih opažanja može se zaključiti da su reaktanti u potpunosti izreagirali i da nova faza sadrži ureu i *p*-OH-BA u stehiometrijskom odnosu 1:2 (Slika 21).



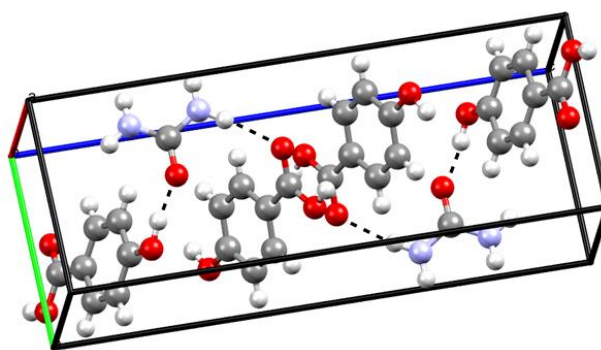
**Slika 21.** Difraktogrami kokristala *p*-OH-BA i uree pripremljeni suhim mljevenjem, dodatkom 15  $\mu$ L nitrometana ili etanola u stehiometrijskim odnosima 1:1 i 1:2 te usporedba s početnim reaktantima.

Novosintetizirana faza pripravljena je i iz otopine u obliku monokristala metodom sporog isparavanja, a reakcijska smjesa u istom stehiometrijskom odnosu 1:2 otopljena je u 2 mL etanola. Difrakcijom redgentskog zračenja na monokristalu određena je kristalna struktura te je potvrđeno da se radi o kokristalu uree i *p*-OH-BA (Prilog, tablica 1). Postoji više motiva kako se molekule kiseline vežu na ureu, u sintonu 1 vodikovi atomi uree ostvaruju intermolekulske veze s kisikom na hidroksilnoj skupini kiseline u para položaju (Slika 22, lijevo). U sintonu 2 jedan proton uree ostvaruje vodikovu vezu s karbonilnim kisikom kiseline dok je druga vodikova veza ostvarena između karbonilnog kisika uree i protona hidroksilne skupine kiseline u para položaju (Slika 22, desno).



**Slika 22.** Prikaz ostvarivanja vodikovih interakcija unutar dva sintona kokristala uree i *p*-hidroksibenzojeve kiseline.

Parametri jedinične ćelije kokristala *p*-OH-BA:UREA su:  $a = 6,7257(2)$  Å,  $b = 6,5339(3)$  Å,  $c = 18,6683(8)$  Å,  $V = 789,729(6)$  Å<sup>3</sup>,  $\beta = 95,954(4)$  °,  $Z = 2$ ,  $Z' = 0$ , a odgovaraju prostornoj grupi  $P2/n$  (Slika 23).

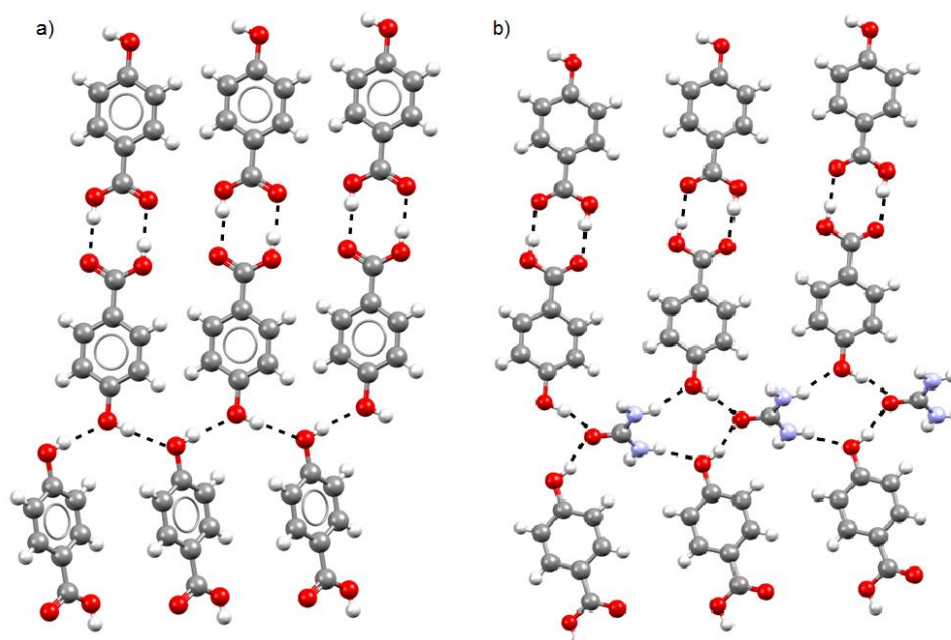


**Slika 23.** Prikaz pakiranja i povezivanja molekula *p*-OH-BA i uree unutar jedinične ćelije kokristala *p*-OH-BA:UREA.

Usporedbom povezivanja molekula unutar kiseline *p*-OH-BA i kokristala *p*-OH-BA:UREA može se primijetiti da dimeri *p*-hidroksibenzojeve kiseline ostaju prisutni i u

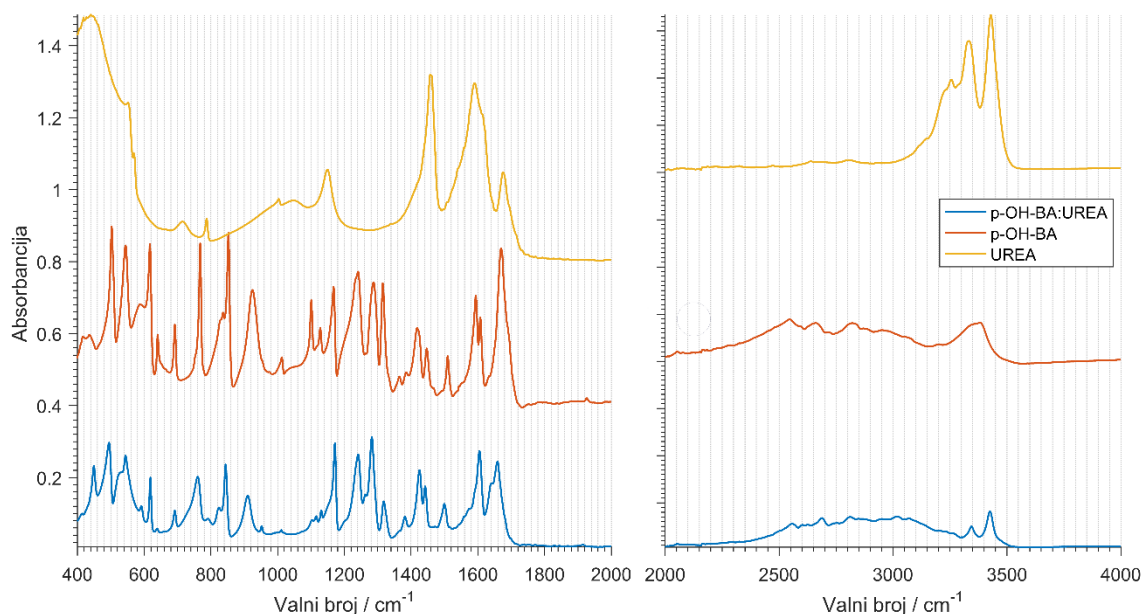


kokristalu. Umjesto formiranja lanca vodikovih veza između hidroksilnih skupina u para položaju kod čiste kiseline, na to mjesto dolazi urea te se preko jedne molekule uree povezuju dva dimera karboksilne kiseline (Slika 24).



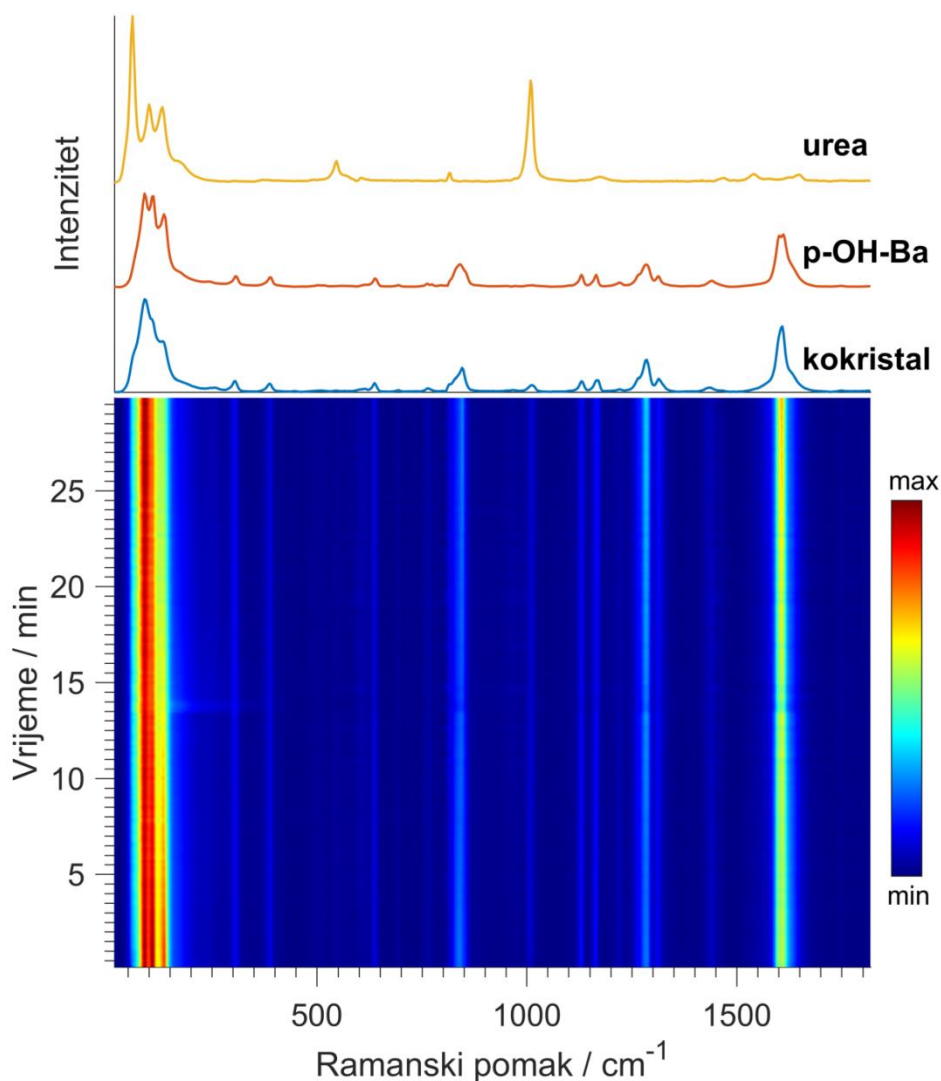
**Slika 24.** Prikaz povezivanja molekula vodikovim vezama unutar *p*-OH-BA (a) i kokristala *p*-OH-BA:UREA (b).

Infracrvenom ATR spektroskopijom uspoređeni su spektri uree i *p*-hidroksibenzojeve kiseline s kokristalom *p*-OH-BA:UREA (Slika 25). Položaji postojećih vrpca u kokristalu su pomaknuti, a neke vrpce su potpuno nestale u usporedbi s početnim reaktantima. Najuočljivije su promjene u vrpcama koje odgovaraju vibracijama pod utjecajem vodikovih veza. Savijanje N-H veze odgovara vrpci na  $1450\text{ cm}^{-1}$  čiji je intenzitet u urei velik, dok formiranjem kokristala dolazi do pomaka i smanjenja intenziteta te vrpce. Istezanje N-H veze prikazuju vrpce na  $3300$  i  $3400\text{ cm}^{-1}$ . Vrpca koja je vidljiva u kiselini na  $3400\text{ cm}^{-1}$  odgovara istežanju supstituirane OH skupine na benzenskom prstenu u para položaju čiji intenzitet se smanjuje formiranjem kokristala. Identifikacijom razlika u infracrvenim spektrima potvrđeno je da je nastao kokristal te da se ne radi o smjesi početnih reaktanata.



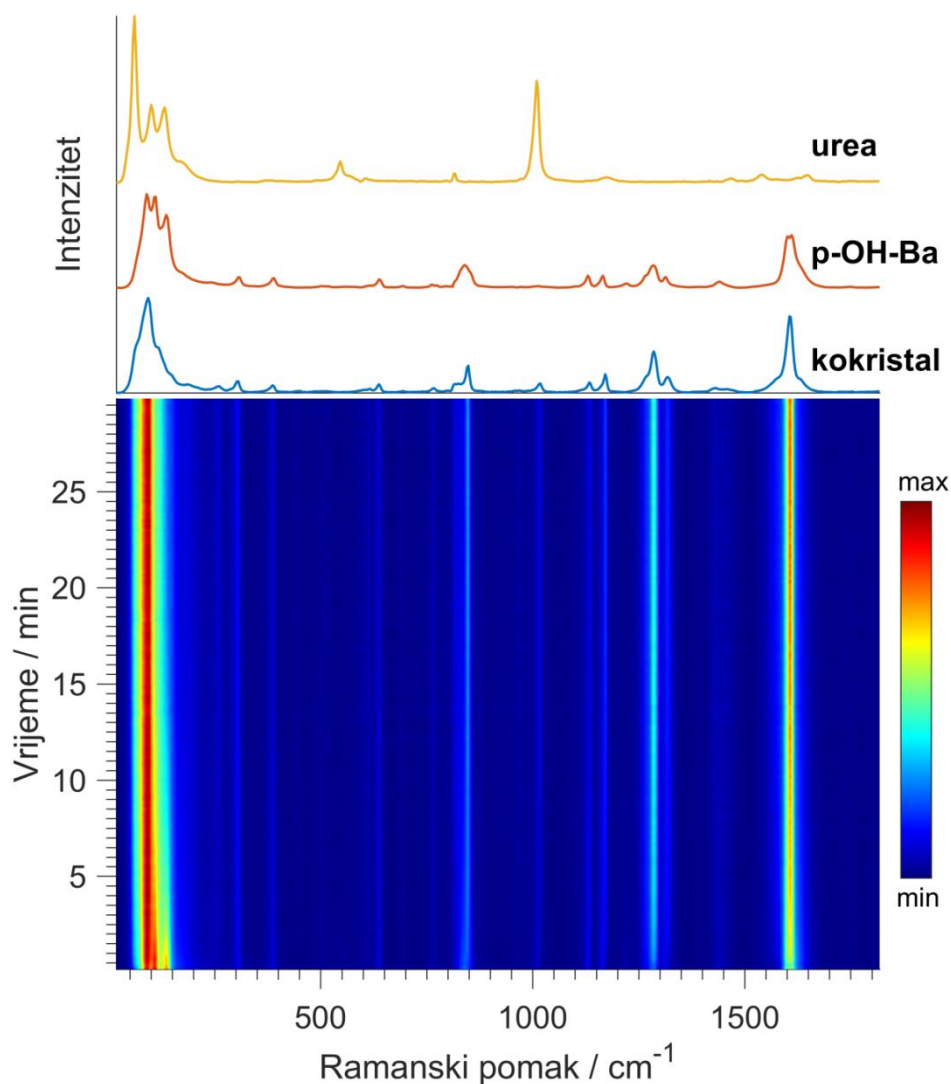
**Slika 25.** Usporedba ATR spektra kokristala, *p*-OH-BA:UREA sa spektrima početnih reaktanata, uree i *p*-OH-BA.

Nastanak kokristala *p*-OH-BA:UREA u reakcijama suhog mljevenja i u tekućinski potpomognutim reakcijama praćen je Ramanovom spektroskopijom *in situ*. Promjene u vibracijama kristalne rešetke vidljive su u fononskom dijelu spektara, na  $80\text{ cm}^{-1}$  vidljiv je nestanak vrpce unutar 15 minuta te potom nastanak nove koja odgovara kokristalu. Vrpce na  $115\text{ cm}^{-1}$  i  $130\text{ cm}^{-1}$  odgovaraju čistim fazama reaktanata koje nestaju unutar 10 minuta mljevenja kad nastaje kokristal. Vrpca na  $975\text{ cm}^{-1}$  karakteristična je za ureu, a odgovara C-N istezanju te ona gotovo u potpunosti nestaje formiranjem kokristala. Savijanje O-H veze odgovara vrpci na  $1380\text{ cm}^{-1}$  čiji intenzitet se povećava u nastalom kokristalu. Vibracija istezanja veze C=O kiseline nalazi se na  $1615\text{ cm}^{-1}$  gdje je vidljiv pomak prema većim valnim brojevima nastankom vodikovih veza unutar kokristala (Slika 26).



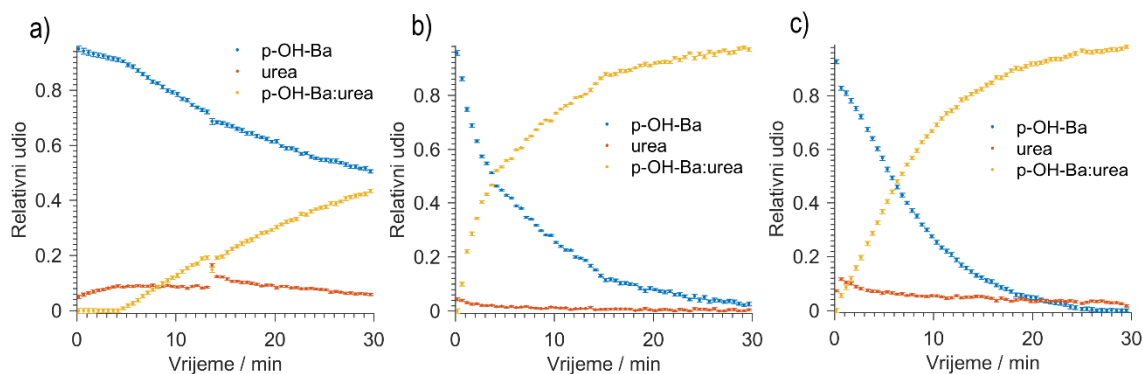
**Slika 26.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *p*-OH-BA:UREA reakcijom suhog mljevenja unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.

Kao što je bio slučaj i kod nastanka kokristala s *o*-OH-BA, reakcije koje su tekućinski potpomognute su brže. Unutar 7 minuta nastaje kokristal, a paralelno s tim vrpce na  $115\text{ cm}^{-1}$  i  $130\text{ cm}^{-1}$  koje odgovaraju početnim reaktantima, urei i *p*-hidroksibenzojevoj kiselini, nestaju. Vrpce na  $1380\text{ cm}^{-1}$  i  $1615\text{ cm}^{-1}$  nastaju u gotovo 5 minuta, a intenzitet tih vrpce je vidljivo veći nego u eksperimentu suhog mljevenja (Slika 27). Eksperiment u kojem je mljevenje potpomognuto dodatkom etanola je i u ovoj sintezi brži od procesa kokristalizacije s dodatkom nitrometana. U reakciji s nitrometanom sve novonastale vrpce kokristala imaju veći intenzitet nego u sintezi s etanolom. Također vidljive su dvije nove vrpce na  $915\text{ cm}^{-1}$  i  $1460\text{ cm}^{-1}$  koje odgovaraju kokristalu *p*-OH-BA:UREA (Prilog, slika 2).



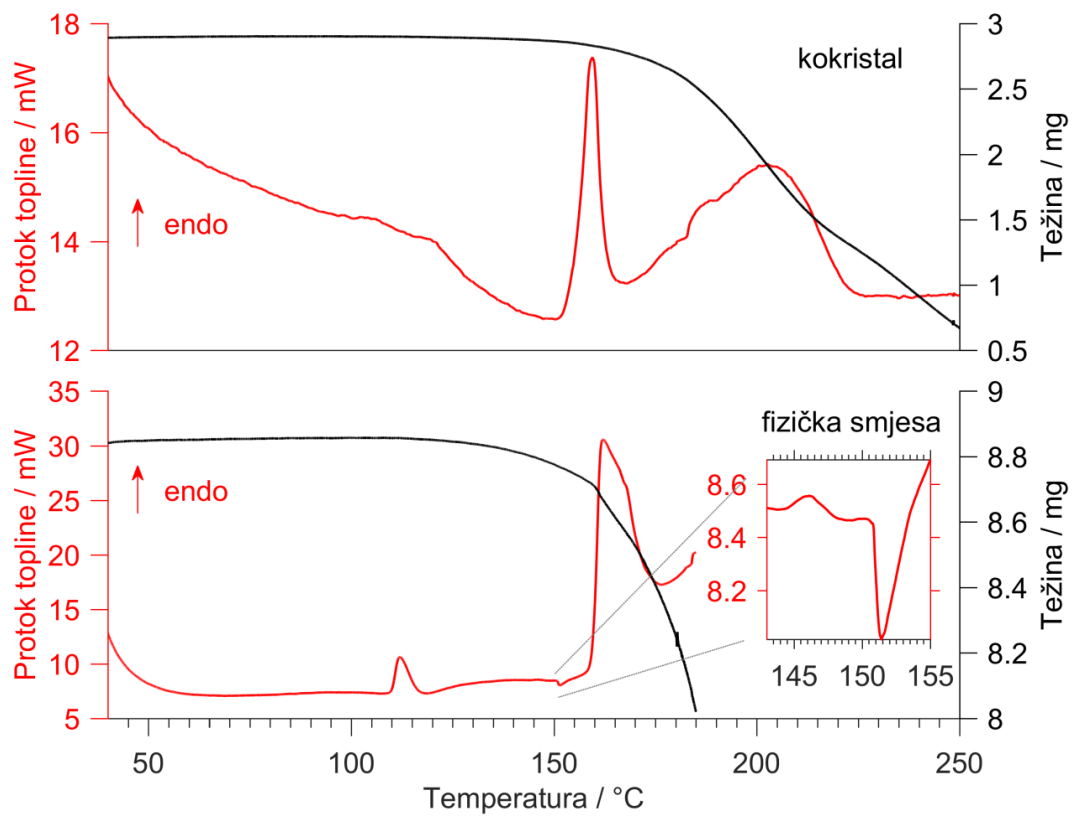
**Slika 27.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *p*-OH-Ba:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak 15  $\mu$ L etanola unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.

Iz prikupljenih Ramanovih spektara moguće je dobiti reakcijske profile koji prikazuju nastanak kokristala i način kako se mijenjaju relativni udjeli pojedinih faza u ovisnosti o vremenu (Slika 28). Kao što je bilo vidljivo iz 2D Ramanovih spektara moguće je vidjeti razliku u brzini nastanka kokristala u slučaju suhog i tekućinski potpomognutog mljevenja. Kod NG kokristalizacija započinje nakon 5 minuta mljevenja, dok uz dodatak etanola ili nitrometana reakcija kreće gotovo odmah. Također moguće je vidjeti veliku razliku između prinosa produkata unutar 30 minuta mljevenja NG i LAG-a. Konverzija reaktanata u kokristal u NG je nešto manja od 50 %, a u LAG-u je skoro 100 %.



**Slika 28/.** Prikaz reakcijskih profila nastajanja kokristala *p*-OH-BA:UREA suhim mljevenjem (a) i uz dodatak 15  $\mu$ L etanola (b) ili nitrometana (c) unutar 30 minuta.

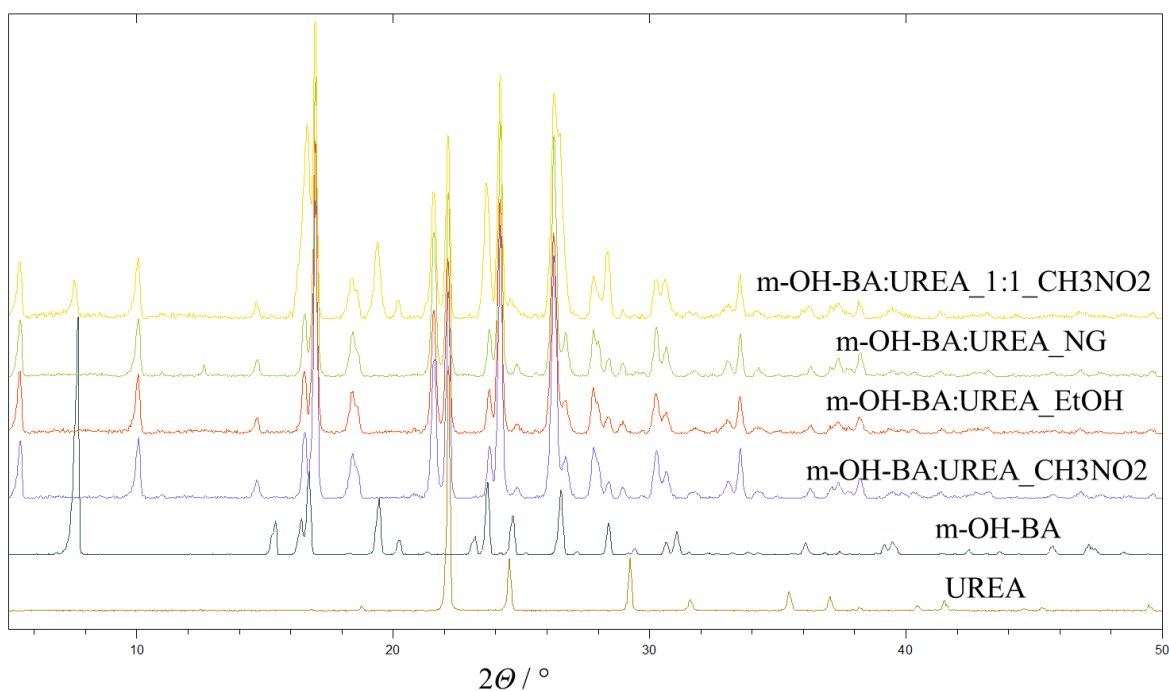
Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom određena je temperatura tališta kokristala *p*-OH-BA:UREA koja iznosi 159,4 °C. Promjena entalpije pri procesu taljenja izračunata je integracijom površine ispod krivulje te je jednaka 109,41 Jg<sup>-1</sup> (Slika 29, gore). U drugom eksperimentu, zagrijavana je reakcijska smjesa uree i kiseline u stahiometrijskom odnosu 1:2 te je praćen proces kokristalizacije (Slika 29, dolje). Procesu kokristalizacije odgovara endotermna promjena čiji je maksimum signala pri temperaturi od 112,0 °C. Promjena entalpije pri procesu kokristalizacije *p*-OH-BA:UREA iznosi 6,54 Jg<sup>-1</sup>. Temperatura tališta kokristala koji je nastao zagrijavanjem iznosi 161,5 °C, neznatno se razlikuje od mehanokemijski sintetiziranog kokristala. Identifikacija procesa kokristalizacije je napravljena kao i u ostalim eksperimentima, nakon endotermne promjene reakcija je zaustavljena te je snimljen difraktogram praha koji je odgovarao izračunatom difraktogramu praha kokristala. Prilikom grijanja fizičke smjese, neposredno prije taljenja vidljive su dvije promjene, prva u obliku blagog endoterma, za kojom slijedi mali oštri egzoterm na koji se nadovezuje veliki endoterm procesa taljenja. Blagi endoterm ukazuje na faznu promjenu, a egzoterm na kristalizaciju potencijalne nove faze prije samog taljenja. Ova pojava nije se dalje istraživala.



**Slika 29.** Termogram zagrijavanja kokristala *p*-OH-BA i uree (gore) i fizičke smjese reaktanata (dolje) i ovisnost protoka topline i težine uzorka o temperaturi.

### 3.3. KOKRISTAL UREE i *m*-HIDROKSIBENZOJEVE KISELINE

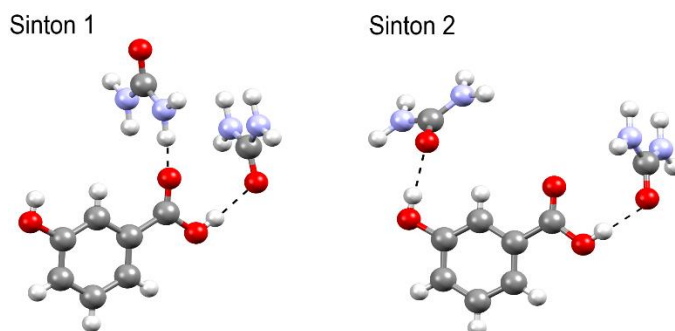
Mehanokemijskom sintezom suhim i tekućinski potpomognutim mljevenjem etanolom i nitrometanom napravljeni su eksperimenti između *m*-OH-BA i uree u stehiometrijskom odnosu 1:1. Analizom difraktograma uočeni su refleksi koji odgovaraju novoj fazi i zaostaloj kiselini, a refleksi koji pripadaju urei nisu bili vidljivi. Kao što je bio slučaj pri sintezi kokristala *p*-OH-BA:UREA, ponovljen je eksperiment u drugom stehiometrijskom odnosu kako bi ustvrdili pravu stehiometriju novonastale faze. Budući da je kiselina u suvišku u odnosu na ureu pretpostavljeno je da je stehiometrijski odnos uree i kiseline u kokristalu 2:1. Usporedbom difraktograma dobivenih za različite stehiometrije može se vidjeti da refleksi koji odgovaraju neizreagiranoj kiselini, u eksperimentu gdje je stehiometrijski odnos bio 2:1, nisu vidljivi te je time potvrđeno da se radi o kokristalu *m*-OH-BA:UREA s omjerom uree i kiseline 2:1 (Slika 30).



**Slika 30.** Difraktogrami kokristala *m*-OH-BA i uree pripravljeni suhim mljevenjem, dodatkom 15  $\mu$ L nitrometana ili etanola u stehiometrijskim odnosima 1:1 i 2:1 te usporedba s početnim reaktantima.

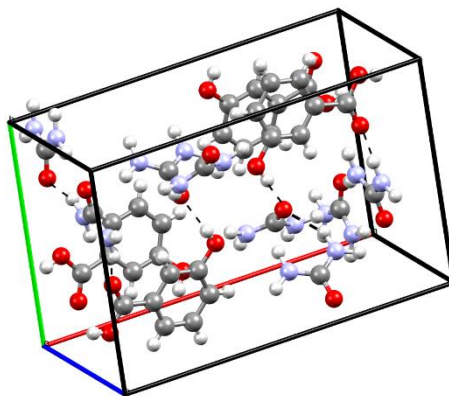
U kokristalu intermolekulskim vodikovim vezama se povezuju dvije molekule uree s jednom molekulom *m*-OH-BA (Slika 31). Postoji više strukturnih motiva za povezivanje molekula unutar kokristala. Tako se u sintonu 1 dvije molekule uree koje su obrnuto

orijentirane povezuju s molekulom kiseline vodikovim vezama na karboksilnu skupinu. U sintonu 2 dvije molekule uree vezuju se na dvije hidroksilne skupine na molekuli kiseline - jedna molekula tvori vodikovu vezu sa slobodnom hidroksilnom skupinom na benzenskom prstenu u meta položaju, dok se druga urea povezuje na karboksilnu skupinu.



**Slika 31.** Prikaz ostvarivanja vodikovih interakcija unutar dva sintona kokristala uree i *m*-OH-BA.

Dobiveni kokristal je strukturno okarakteriziran pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na prahu (Prilog, Tablica 2). Kokristal *m*-OH-BA:UREA kristalizira u prostornoj grupi *Pnc*2, a parametri ćelije su:  $a = 16,00229 \text{ \AA}$ ,  $b = 10,40157 \text{ \AA}$ ,  $c = 7,34026 \text{ \AA}$ ,  $V = 1221,78 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $Z' = 1$  (Slika 32).

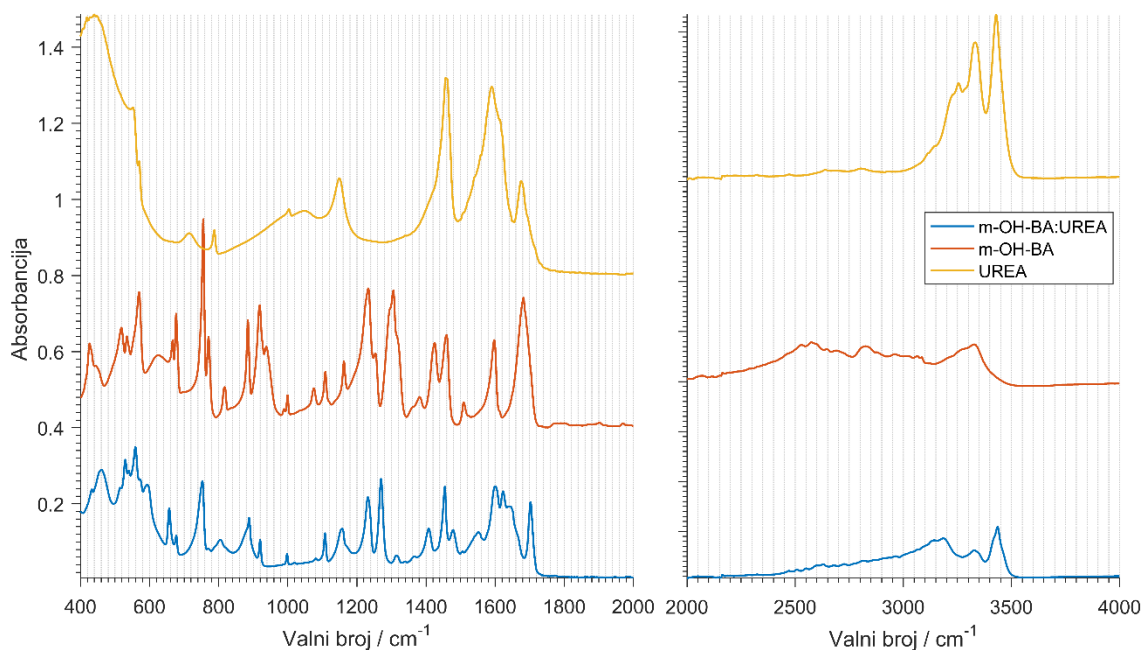


**Slika 32.** Prikaz pakiranja i povezivanja molekula *m*-OH-BA i uree unutar jedinične ćelije kokristala *m*-OH-BA:UREA.

Infracrvenom ATR spektroskopijom potvrđen je nastanak kokristala usporedbom infracrvenih spektara reaktanata i kokristala (Slika 33). Promjene i pomaci vibracijskih vrpca u spektrima odgovaraju formiranju nove faze, kokristala *m*-OH-BA:UREA. Slično kao u prethodna dva kokristala, vrpce koje opisuju veze pod utjecajem vodikovih veza imaju najveće promjene. Vrpce koje odgovaraju istezanju N-H ( $3400$  i  $3500 \text{ cm}^{-1}$ ) i savijanju N-H ( $1450 \text{ cm}^{-1}$ ) najuočljivije su promjene u spektru uree. S druge strane, kod

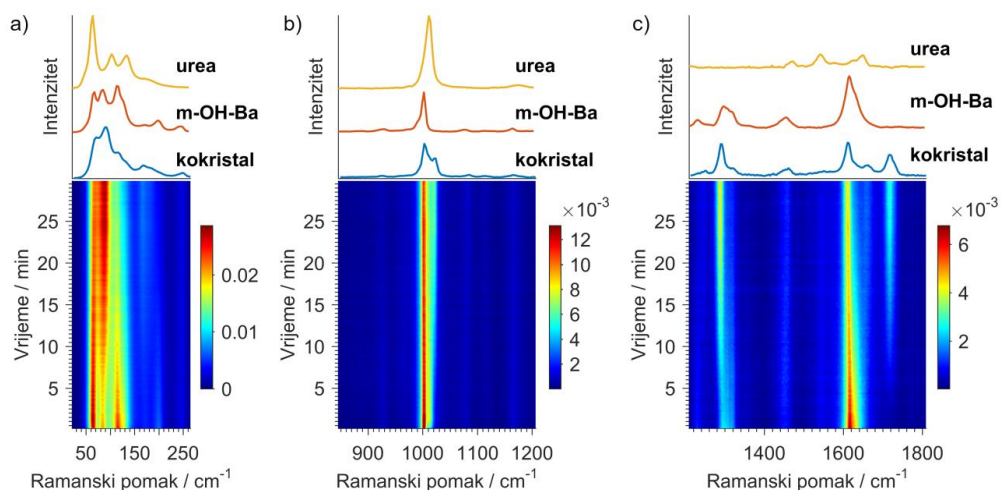


vrpce koje odgovaraju vibraciji C=C veze unutar benzenskog prstena i istežanju O-H skupine unutar kiseline dolazi do značajnih promjena u usporedbi sa spektrom čiste kiseline.



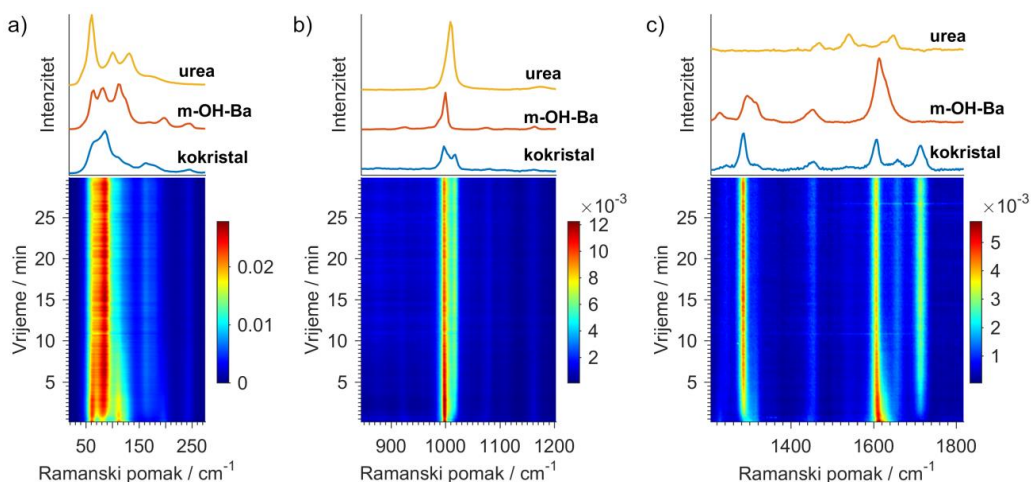
**Slika 33.** Usporedba ATR spektra kokristala, *m*-OH-BA:UREA sa spektrima početnih reaktanata, uree i *m*-OH-BA.

Iz praćenja *in situ* Ramanovom spektroskopijom mogu se lijepo uočiti promjene koje odgovaraju nastanku kokristala. U fononskom dijelu spektra vrpca na 65 cm<sup>-1</sup> pripada urei koja postepeno nestaje tijekom procesa, a vrpca na 80 cm<sup>-1</sup> odgovara kiselinu čiji intenzitet se smanjuje u prvih 5 minuta eksperimenta. Na istom mjestu nakon 5 minuta dolazi do povećanja intenziteta jer se tu nalazi vrpca koja odgovara kokristalu, ali čiji je maksimum pomaknut prema višem valnom broju. Vrpce na 125 cm<sup>-1</sup> i 195 cm<sup>-1</sup> pripadaju kiselinu te postepeno nestaju kako se formira kokristal. Na 160 cm<sup>-1</sup> nastaje vrpca koja je karakteristična za kokristal. Sintezom kokristala dolazi do pojave vrpce na 1020 cm<sup>-1</sup> koja opisuje vibraciju istežanja C-O veze, dok nastanak vrpce na 1280 cm<sup>-1</sup> odgovara C-N istežanju. Vibracije savijanja O-H veze u području od 1300 do 1320 cm<sup>-1</sup> nestaju zbog formiranja vodikovih veza unutar kokristala. Vrpca koja nastaje na 1615 cm<sup>-1</sup> pripisuje se vibracijama C=C veze unutar benzenskog prstena. Nastanak vrpce na 1645 cm<sup>-1</sup> vjerojatno odgovara savijanju N-H veze. Vibracija C=O veze unutar karboksilne kiseline nalazi se na 1630 cm<sup>-1</sup> koja formiranjem kokristala nestaje kako nastaje vrpca na 1720 cm<sup>-1</sup> koja karakterizira tu vezu u kokristalu *m*-OH-BA:UREA (Slika 34).



**Slika 34.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *m*-OH-BA:UREA reakcijom suhog mljevenja unutar 30 minuta (dolje). Usporedba 1D spektara kokristala i početnih reaktanata pri određenom Ramanskom pomaku (gore).

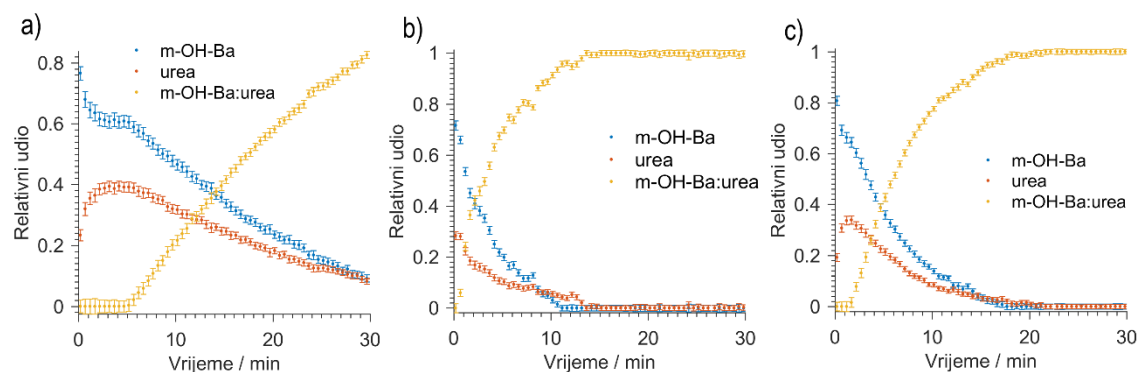
Kao i u sintezi prethodna dva slučaja, nastajanje kokristala znatno je ubrzano u LAG reakcijama (Slika 35). Također je vidljivo da se reakcije mljevenja s dodatkom etanola odvijaju brže od reakcija s nitrometanom (Prilog, slika 3).



**Slika 35.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *m*-OH-BA:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak 15 µL etanola unutar 30 minuta (dolje). Usporedba 1D spektara kokristala i početnih reaktanata pri određenom Ramanskom pomaku (gore).

Usporedbom reakcijskih profila nastanka *m*-OH-BA:UREA kokristala može se usporediti brzina nastajanja kokristala pri različitim reakcijskim uvjetima. Kao i u prethodna dva kokristala, uz dodatak LAG-a reakcija se odvija vidljivo brže i konverzija reaktanata u produkt je 100 %. Također, uočava se i razlika između dodane tekućine, reakcija s

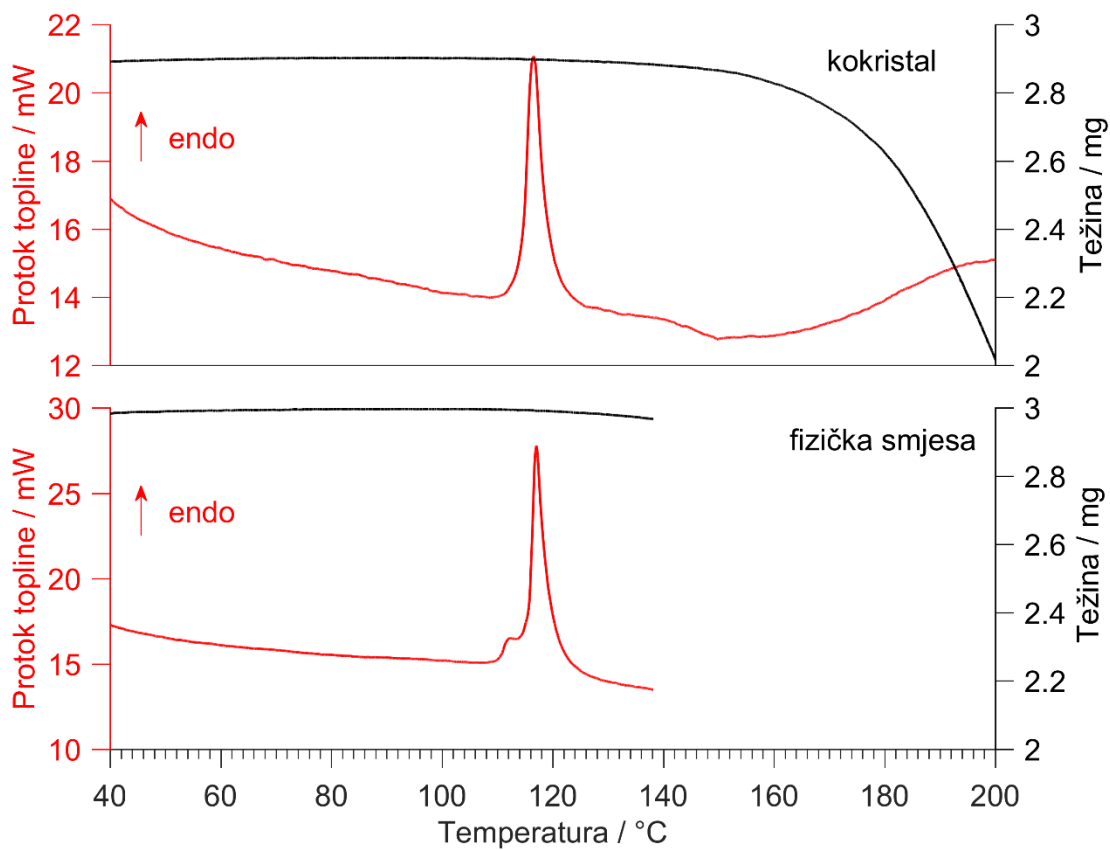
etanolom započinje odmah, a završava nakon 13 minuta mljevenja (Slika 36b). Reakcija uz dodatak nitrometana započinje nakon 2 minute, a završava unutar 20 minuta od početka eksperimenta (Slika 36c). Prinos kokristala nakon 30 minuta NG mljevenja je oko 80 % što je vidljiva razlika obzirom na prethodna dva kokristala čija je konverzija bila svega oko 50 % (Slika 36a).



**Slika 36.** Prikaz reakcijskih profila nastajanja kokristala *m*-OH-BA:UREA suhim mljevenjem (a) ili uz dodatak 15  $\mu\text{L}$  etanola (b) i nitrometana (c) unutar 30 minuta.

DSC tehnikom okarakteriziran je novonastali kokristal *m*-OH-BA:UREA. Zagrijavanjem sintetiziranog kokristala u temperaturnom intervalu od 35  $^{\circ}\text{C}$  do 200  $^{\circ}\text{C}$  stupnjeva primijećen je endotermni proces koji odgovara taljenju kokristala, a talište se nalazi na 116.5  $^{\circ}\text{C}$ . Integracijskim računom izračunata je promjena entalpije pri procesu taljenja koja iznosi 116,71  $\text{Jg}^{-1}$  (Slika 37, gore).

Zagrijavanjem reakcijske smjese početnih reaktanata koji su samo fizički pomiješani kako bi se dobila jednolična smjesa, može se detektirati endotermni proces prije procesa taljenja koji odgovara procesu kokristalizacije (Slika 37, dolje). Promjena entalpije pri procesu kokristalizacije jednaka je 5,94  $\text{Jg}^{-1}$ , a maksimum tog signala je na 111,8  $^{\circ}\text{C}$ . Kako bi potvrdili da se radi o procesu kokristalizacije pri toj temperaturi, kao i u prijašnjim eksperimentima, proces je zaustavljen nakon maksimuma signala te je snimljen difraktogram praha koji je zatim uspoređen s difraktogramom kokristala dobivenog mehanokemijski..



**Slika 37.** Termogram zagrijavanja kokristala *m*-OH-BA i uree (gore) i fizičke smjese reaktanata (dolje) i ovisnost protoka topline i težine uzorka o temperaturi.

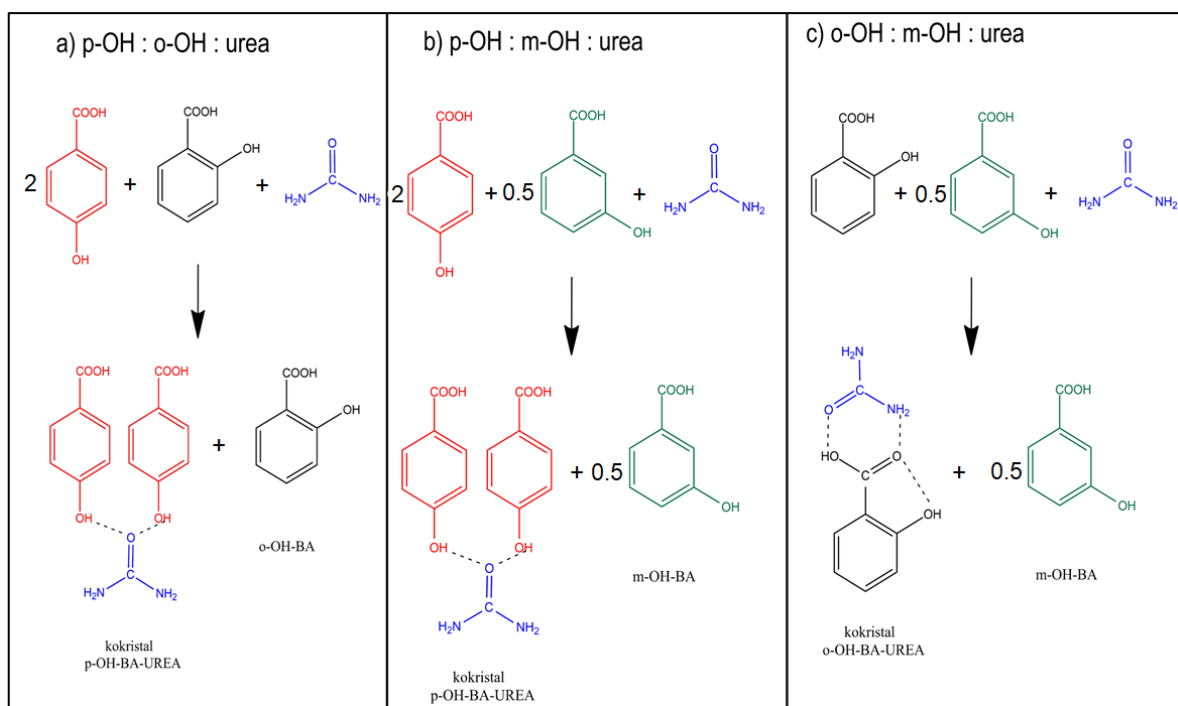
### 3.4. KOMPETICIJSKE REAKCIJE NASTANKA KOKRISTALA

Kompeticijske reakcije provedene su kako bi eksperimentalno odredili poredak termodinamičke stabilnosti kokristala u uvjetima suhog mljevenja i LAG-a. Kako bi to odredili uvodeći najmanji broj novih varijabli pripravile su se binarne smjese hidroksibenzojevih kiselina. U tu reakcijsku smjesu dodano je točno onoliko uree da nastane samo jedan kokristal u slučaju da jedna od kiselina u potpunosti izreagira s ureom. Količina uree određena je s obzirom na stehiometrijski odnos kiseline i uree u pojedinom kokristalu (Tablica 2). Koristeći binarne smjese kiselina, za ispitati sve kombinacije potrebno je bilo provesti tri eksperimenta za NG i šest za LAG.

**Tablica 2.** Stehiometrijski odnosi uree i derivata hidroksibenzojeve kiseline u eksperimentima kompeticijskih reakcija nastajanja kokristala.

EKSPERIMENT	<i>o</i> -OH-BA	<i>m</i> -OH-BA	<i>p</i> -OH-BA	UREA
1.	1 mmol		2 mmol	1 mmol
2.		0,5 mmol	2 mmol	1 mmol
3.	1 mmol	0,5 mmol		1 mmol

U ovakvim pokusima moguće je nastajanje i smjese oba kokristala, no s obzirom na Ostwaldovo pravilo faza<sup>[83]</sup>, koje tvrdi da u slučaju gdje može nastati više faza dolazi do sukcesivnih transformacija koje rezultiraju termodinamički najstabilnijom fazom, očekivali smo da će na kraju eksperimenta reakcijska smjesa sadržavati termodinamički stabilniji kokristal i neizreagiranu hidroksibenzojevu kiselinu. Iskorištenje konačnih produkata i količina zaostalih reaktanata ovisi o reakcijskim uvjetima sinteze gdje najveći utjecaj ima vrsta tekućinskog dodatka (LAG). Kako je poznato da tekućinski aditivi u LAG reakcijama mogu utjecati na stabilnost faza, što npr. rezultira selektivnošću kod polimorfije, htjelo se ispitati i da li LAG reakcije možda mogu promijeniti poredak stabilnosti određen u reakcijama suhog mljevenja.<sup>[83,84]</sup>

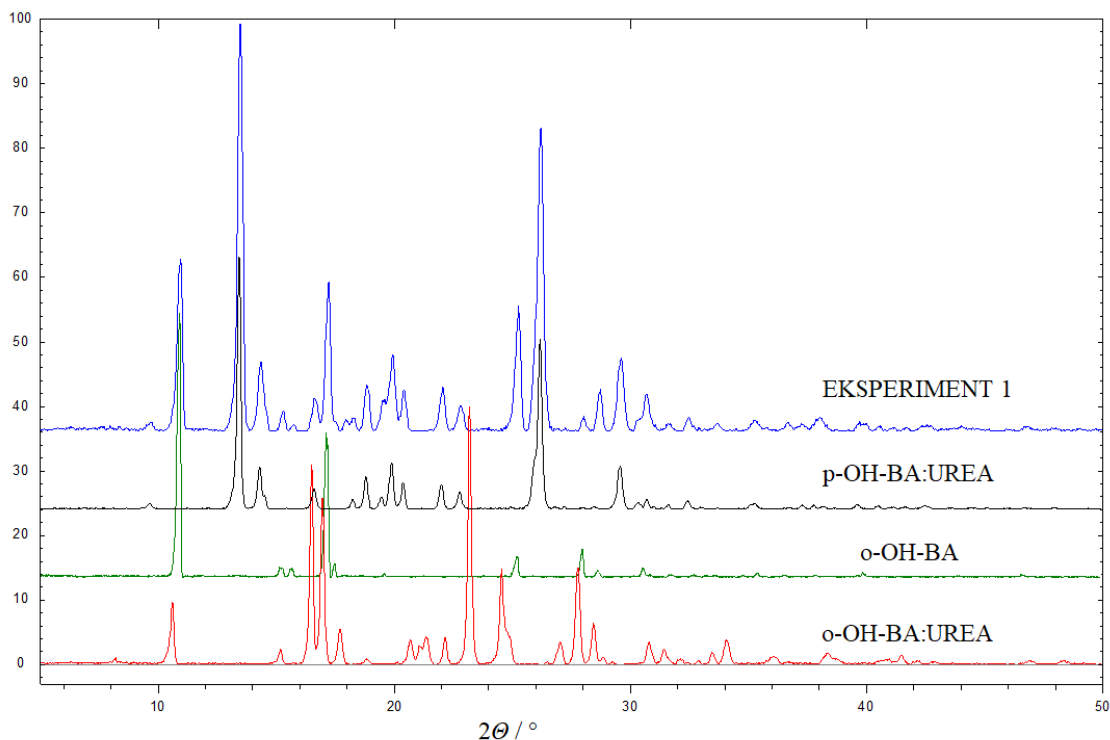


**Slika 38.** Shematski prikaz kompeticijskih reakcija nastanka kokristala s ureom: *p*-OH-BA i *o*-OH-BA (a), *p*-OH-BA i *m*-OH-BA (b) i *o*-OH-BA i *m*-OH-BA (c).

U prvom kompetitivnom eksperimentu napravljena je kompeticijska reakcija *p*-OH-BA i *o*-OH-BA s ureom u kojem nastaje kokristal *p*-OH-BA:UREA, a zaostaje *o*-OH-BA (Slika 38 a). U drugom eksperimentu reakcija *p*-OH-BA i *m*-OH-BA s ureom dala je kao produkt kokristal *p*-OH-BA:UREA, i neizreagiranu *m*-OH-BA (Slika 38b). U zadnjem, trećem eksperimentu s *o*-OH-BA i *m*-OH-BA nastao je kokristal *o*-OH-BA:UREA te je *m*-OH-BA ponovno ostala neizreagirana (Slika 38c).

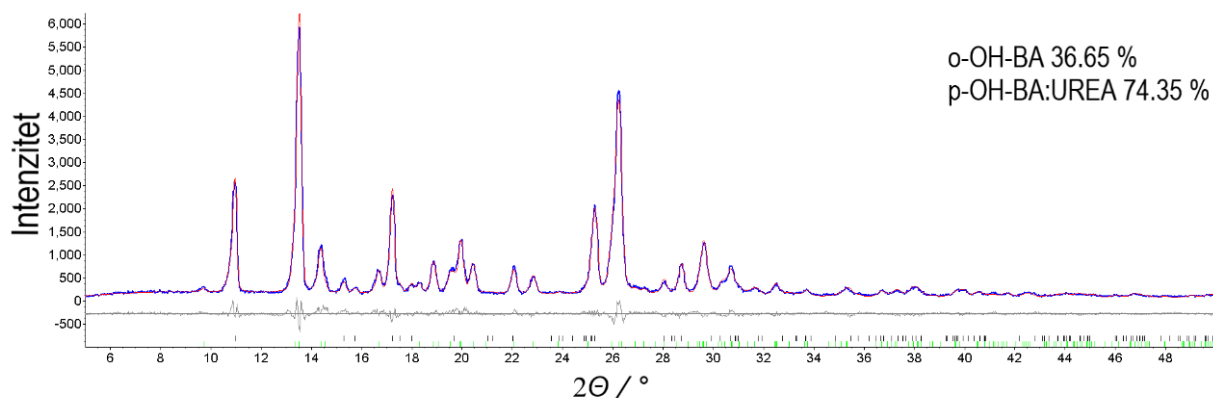
Iz provedenih eksperimenata jasno se vidi da je najstabilniji kokristal *p*-OH-BA:UREA u stehiometrijskom odnosu 2:1 gdje se dvije molekule kiseline vezuju na jednu molekulu uree. U eksperimentu *o*-OH-BA i *m*-OH-BA vidljivo je da je stabilniji kokristal *o*-OH-BA:UREA koji je pak nestabilniji od kokristala *p*-OH-BA:UREA. Na taj način definiran je termodinamički odnos stabilnosti između ova tri kokristala za reakcijske uvjete mljevenja. U LAG reakcijama s 15  $\mu$ L etanola ili nitrometana poredak stabilnosti ostao je isti.

Reakcijska smjesa po završetku pokusa je analizirana PXRD metodom. Usporedbom difraktograma čistih faza kokristala i kiseline vidljivo je da dobiveni refleksi odgovaraju nastanku kokristala s *p*-OH-BA i zaostalaj *o*-OH-BA (Slika 39).



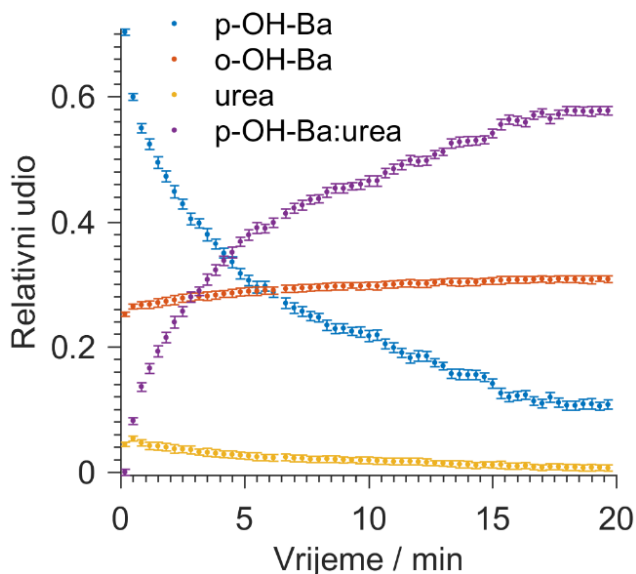
**Slika 39.** Usporedba difraktograma reakcijske smjese nakon kompeticijske reakcije uz dodatak 15  $\mu\text{L}$  etanola (EKSperiment 1) s difraktogramima kokristala *p*-OH-BA:UREA, *o*-OH-BA:UREA te čiste kiseline *o*-OH-BA.

Korištenjem Rietveld metode utočnjavanja određeni su maseni omjeri u prahu uzorka reakcijske smjese nakon kompeticijske reakcije nastajanja kokristala uz dodatak 15  $\mu\text{L}$  etanola. Rezultat Rietveldove metode daje maseni omjer kokristala *p*-OH-BA:UREA i neizreagirane *o*-OH-BA. Maseni udio kokristala *p*-OH-BA:UREA iznosi 74,35 %, dok je za *o*-OH-BA određen udio od 25,56 % (Slika 40).



**Slika 40.** Grafički prikaz kvantitativne analize difraktograma praha uzorka kompeticijske reakcije u EKPERIMENTU 1 primjenom Rietveldove metode utočnjavanja.

Eksperimenti su praćeni Ramanovom spektroskopijom *in situ* gdje su iz prikupljenih spektara dobiveni reakcijski profili u kojima se može uočiti nastanak pojedinog kokristala nauštrb trošenja početnih reaktanata koji su iskazani pomoću relativnog udjela vrste u ovisnosti o vremenu.

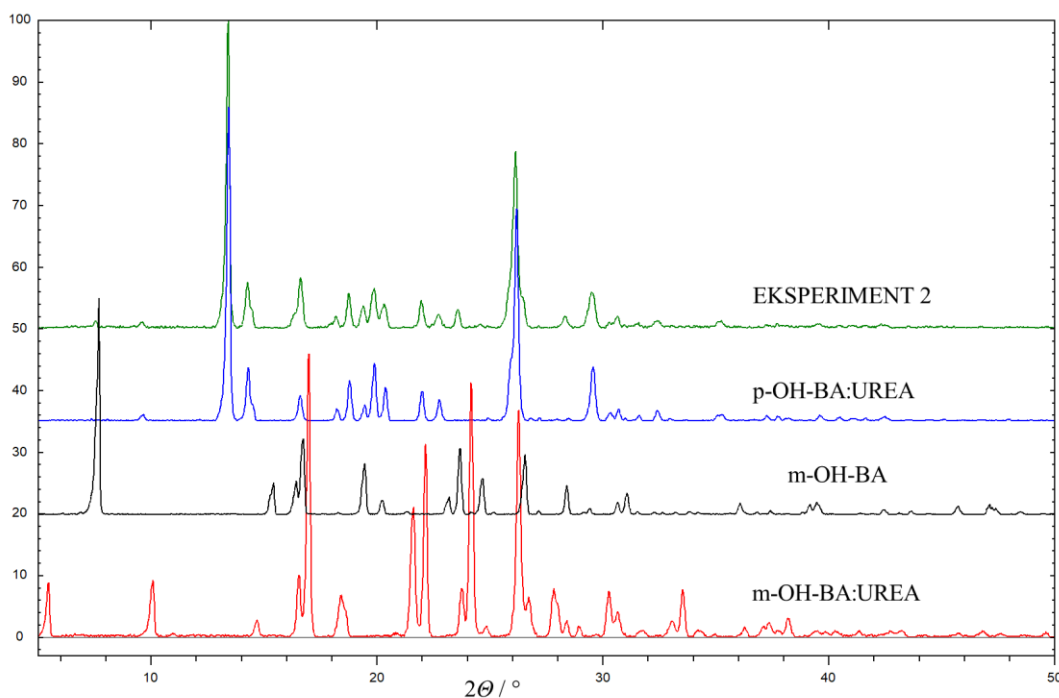


**Slika 41.** Grafički prikaz reakcijskog profila nastajanja kokristala *p*-OH-BA:UREA u kompeticijskoj reakciji *p*- i *o*-OH-BA s ureom uz dodatak 15  $\mu$ L etanola.

Iz grafičkog prikaza nastajanja kokristala *p*-OH-BA:UREA može se vidjeti eksponencijalni rast nastajanja kokristala, dok se početni reaktanti paralelno troše (Slika 41). Relativni udio *o*-OH-BA očekivano zadržava uglavnom konstantnu vrijednost, što ukazuje na to da ne sudjeluje u reakciji i da ne nastaje kokristal *o*-OH-BA:UREA. Relativni udjeli pojedinih faza potvrđuju masene udjele koji su određeni Rietveldovom analizom praha reakcijske smjese. Trošenje uree teško je za pratiti ovom spektroskopskom tehnikom naročito kad je riječ o malim početnim masama u odnosu na masene udjele kiselina u početnoj smjesi.

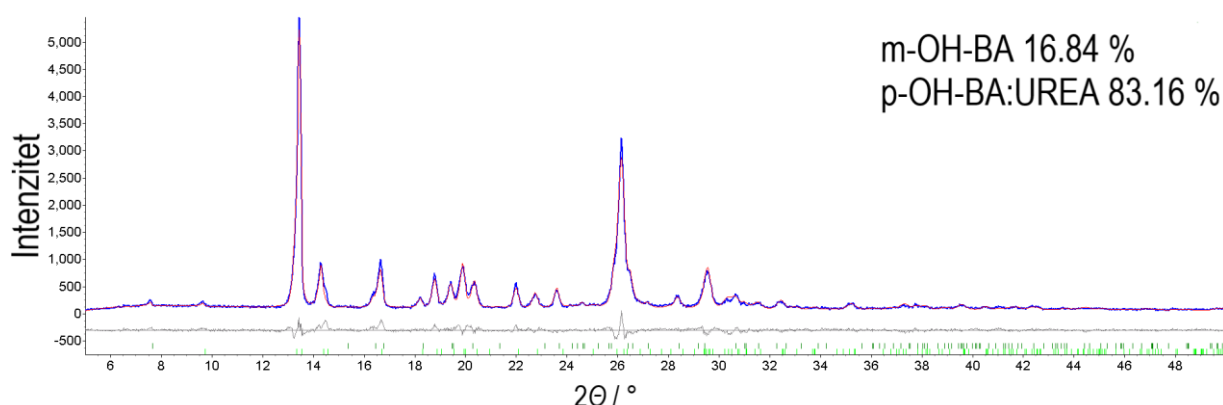
Drugim eksperimentom napravljena je kompeticijska reakcija nastajanja kokristala između *p*-OH-BA i *m*-OH-BA i uree. Usporedbom difraktograma nakon eksperimenta kompeticijske reakcije s difraktogramima kokristala *p*-OH-BA:UREA i *m*-OH-BA:UREA te difraktogramom kiseline *m*-OH-BA možemo zaključiti da je u eksperimentu nastao kokristal uree i *p*-OH-BA i da je zaostala neizreagirana *m*-OH-BA (Slika 42).





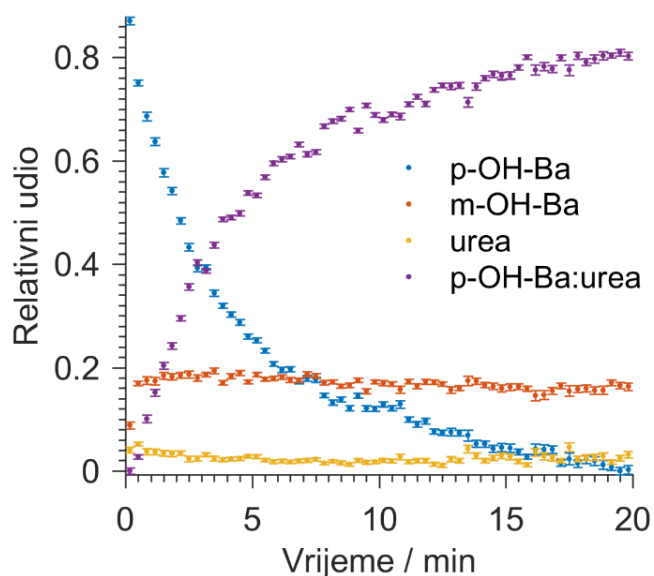
**Slika 42.** Usporedba difraktograma reakcijske smjese nakon kompeticijske reakcije uz dodatak  $15 \mu\text{L}$  etanola (EKSPERIMENT 2) s difraktogramima kokristala *p*-OH-BA:UREA, *m*-OH-BA:UREA te čiste kiseline *m*-OH-BA.

Rietveldovom metodom utočnjavanja napravljena je analiza praha uzorka nakon kompeticijske reakcije (Slika 43). Osim kvalitativne analize napravljena je i kvantitativna analiza uzorka gdje je dobiven uvid u masene udjele pojedine faze u uzorku. Dobiveni maseni omjer u skladu je s relativnim omjerima koje predviđa reakcijski profili dobiven pomoću spektara Ramanovom spektroskopijom. Dobiveni maseni udio kokristala *p*-OH-BA:UREA u uzorku je 83,16 %, a *m*-OH-BA je 16,84 %.



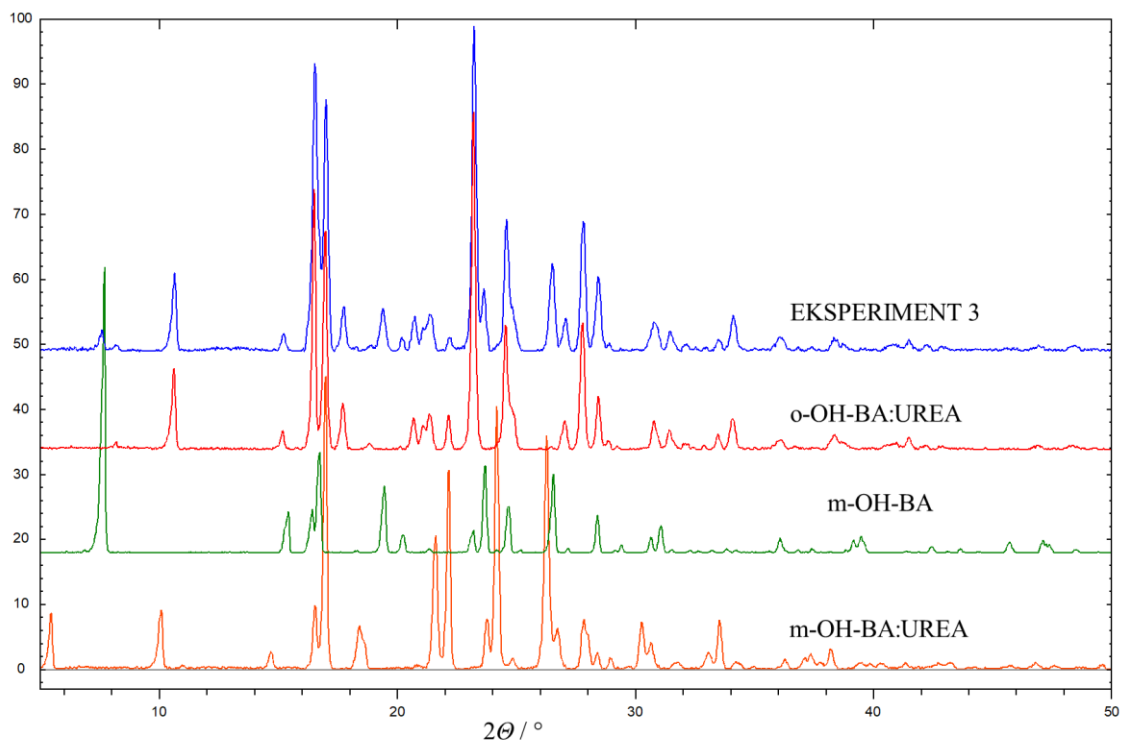
**Slika 43.** Grafički prikaz kvantitativne analize difraktograma praha uzorka kompeticijske reakcije u EKPERIMENTU 2 primjenom Rietveldove metode utočnjavanja.

Analizom Ramanovih spektara dobiven je reakcijski profil koji opisuje nastajanje kokristala *p*-OH-BA:UREA i zaostajanje neizreagirane *m*-OH-BA (Slika 44). Iz grafičkog prikaza reakcijskog profila vidljiva je krivulja nastanka kokristala koja ima eksponencijalni rast s koje je uočljivo da se postiže ravnoteža nastanka kokristala unutar 15 minuta mljevenja. Krivulju nastanka kokristala prati krivulja koja odgovara trošenju *p*-OH-BA. Relativni udio *m*-OH-BA gotovo se ne mijenja za vrijeme trajanja eksperimenta jer nema nastanka kokristala, što je potvrđeno Rietveldovom analizom praha po završetku reakcije.



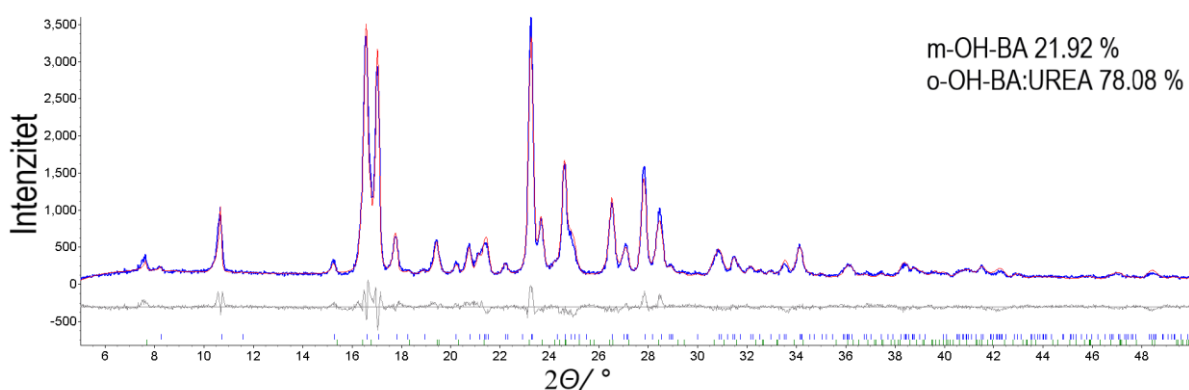
**Slika 44.** Grafički prikaz reakcijskog profila nastajanja kokristala *p*-OH-BA:UREA u kompeticijskoj reakciji *p*- i *m*-OH-BA s ureom uz dodatak 15 µL etanola.

Kompeticijska reakcija nastanka kokristala između *o*-OH-BA i *m*-OH-BA kiseline s ureom napravljena je u trećem eksperimentu. Uzorak reakcijske smjese nakon eksperimenta je kvalitativno analiziran PXRD tehnikom (Slika 45). Uspoređen je dobiveni difraktogram uzorka sa snimljenim difraktogramima prahova čistih faza kokristala *o*-OH-BA:UREA, *m*-OH-BA:UREA i kiseline *m*-OH-BA. Interpretacijom uspoređenih grafičkih prikaza može se zaključiti da dobiveni refleksi uzorka odgovaraju smjesi kokristala *o*-OH-BA:UREA i čiste kiseline *m*-OH-BA.



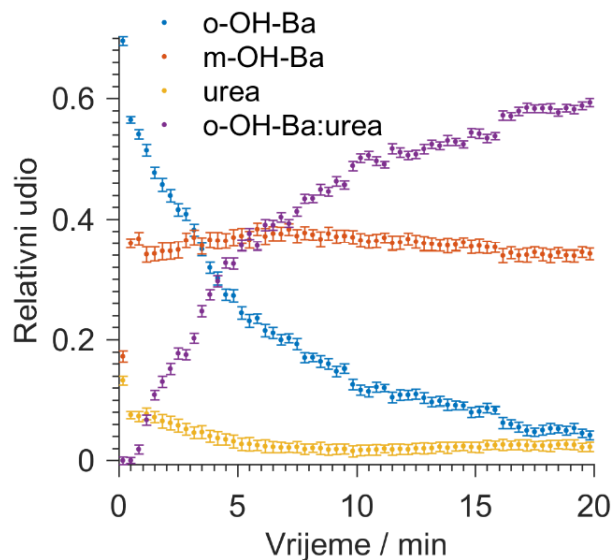
**Slika 45.** Usporedba difraktograma reakcijske smjese nakon kompeticijske reakcije uz dodatak 15  $\mu\text{L}$  etanola (EKSPERIMENT 3) s difraktogramima kokristala *o*-OH-BA:UREA, *m*-OH-BA:UREA te čiste kiseline *m*-OH-BA.

Maseni omjeri u uzorku praha reakcijske smjene nakon kompeticije određeni su korištenjem Rietveldove metode utočnjavanja dobivenog difraktograma s čistim fazama kokristala *o*-OH-BA:UREA i zaostale kiseline *m*-OH-BA (Slika 46). Maseni omjeri odgovaraju relativnim omjerima u reakcijskih profila. Maseni udio kokristala *o*-OH-BA:UREA u uzorku reakcijske smjese je 78,08 %, a kiseline *m*-OH-BA je 21,92 %.



**Slika 46.** Grafički prikaz kvantitativne analize difraktograma praha uzorka kompeticijske reakcije u EKPERIMENTU 3 primjenom Rietveldove metode utočnjavanja.

Kao i prethodne dvije reakcije, formiranje kokristala praćeno je Ramanovom spektroskopijom *in situ* uz pomoć čega je potom dobiven reakcijski profil (Slika 47). Uočava se nastanak kokristala *o*-OH-BA-UREA unutar 15 minuta te paralelno trošenje *o*-OH-BA i uree. Relativni udio *m*-OH-BA je nepromijenjen tijekom reakcije mljevenja budući da ni u ovom slučaju ne dolazi do formiranja kokristala *m*-OH-BA:UREA.



**Slika 47.** Grafički prikaz reakcijskog profila nastajanja kokristala *o*-OH-BA:UREA u kompeticijskoj reakciji orto i meta-hidroksibenzojeve kiseline s ureom uz dodatak 15  $\mu$ L etanola.

## **4. ZAKLJUČAK**

Mehanokemijskim reakcijama mljevenja moguće je pripremiti kokristale uree i hidroksibenzojeve kiseline (orto-, meta- i para). Sintetizirani kokristali dobiveni su suhim mljevenjem (NG) te uz pomoć tekućinski potpomognutog mljevenja (LAG). Usporedbom Ramanovih spektara i difraktograma praha koji su snimljeni pomoću PXRD tehnike zaključuje se da sva tri sintetizirana kokristala imaju različite stehiometrijske odnose kiseline i uree. Kokristal uree i *o*-OH-BA poznate strukture, SLCADC, kristalizira u omjeru 1:1. Omjer uree i kiseline u kokristalu *m*-OH-BA-UREA je 2:1. U sintetiziranom kokristalu *p*-OH-BA-UREA odnos uree i *p*-OH-BA kiseline je 1:2.

Reakcije su praćene Ramanovom spektroskopijom *in situ* te je analizom spektara dobiven uvid u kinetiku reakcije. Naime, reakcije mljevenja u kojima je dodan LAG (15  $\mu$ L etanola ili nitrometana) znatno su brže. Osim toga, povećano je iskorištenje (prinos) kokristala te je smanjeno vremensko trajanje reakcije. Najbrže reakcije kokristalizacije odvijaju se uz korištenje etanola, potom slijede reakcije uz dodatak nitrometana i suho mljevenje. Suhim mljevenjem nastanak kokristala je najsporiji te je iskorištenje produkata najmanje.

Korištenjem difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalu određena je kristalna struktura kokristala *m*-OH-BA:UREA, a difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku riješena je struktura *p*-OH-BA:UREA kokristala.

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom okarakterizirani su sintetizirani kokristali određivanjem tališta čistih faza kokristala te izračunom promjene entalpije pri procesu taljenja i kokristalizacije. Promjena entalpije pri procesu kokristalizacije *o*-OH-BA:UREA je  $3,64 \text{ Jg}^{-1}$ , dok za kokristal *m*-OH-BA:UREA iznosi  $5,94 \text{ Jg}^{-1}$ . Za *p*-OH-BA:UREA vrijednost promjene entalpije u procesu kokristalizacije je  $6,54 \text{ Jg}^{-1}$ .

Reakcijama kompeticije u binarnim sustavima dobiven je uvid u termodinamičku stabilnost ova tri kokristala. Najstabilniji kokristal koji je favoriziran u svim reakcijama je *p*-OH-BA:UREA kokristal. Reakcijama između orto- i meta- određeno je da je stabilniji kokristal *o*-OH-BA:UREA, a slijedno tome najmanje stabilan *m*-OH-BA:UREA kokristal. Dodatkom tekućinskih aditiva u kompeticijskim reakcijama poredak stabilnosti kokristala nije se promijenio.

## **5. LITERATURA**

- [1] S. James, C. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. Orpen, I. Parkin, W. Shearouse, J. Steed, D. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *41*, 413–47.
- [2] K. Wieczorek-Ciurowa, K. Gamrat, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 213–217.
- [3] K. J. Ardila-Fierro, S. Lukin, M. Etter, K. Užarević, I. Halasz, C. Bolm, J. G. Hernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13458–13462.
- [4] S. K. Balu, *Sch Acad J Pharm 2019 n.d.*, *8*, 443–452.
- [5] P. Baláž, M. Achimovičová, M. Baláž, P. Billik, Z. Cherkezova-Zheleva, J. M. Criado, F. Delogu, E. Dutková, E. Gaffet, F. J. Gotor, R. Kumar, I. Mitov, T. Rojac, M. Senna, A. Streletskii, K. Wieczorek-Ciurowa, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7571–7637.
- [6] URL:<https://www.fishersci.ca/shop/products/retsch-mm-400-mixer-mill-9/08418241>, (10.05.2021.).
- [7] URL:<https://www.primetlab.com/ball-mill/>, (10.05.2021.).
- [8] URL:<https://www.nekousaz.com/product/laboratory-extruder-and-testing-equipment/>, (10.05.2021.).
- [9] URL:<https://tnlab.com/products/mortar-pestle-160mm>, (10.05.2021.).
- [10] L. Takacs, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 81–84.
- [11] L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 4987–4993.
- [12] A. O. Patil, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 348–353.
- [13] F. Toda, K. Tanaka, A. Sekikawa, *J Chem Soc Chem Commun* **1987**, *0*, 279–280.
- [14] A. Perona, P. Hoyos, Á. Farrán, M. J. Hernáiz, *Green Chem.* **2020**, *22*, 5559–5583.
- [15] W. H. Flank, M. A. Abraham, M. A. Matthews, Eds. , *Innovations in Industrial and Engineering Chemistry: A Century of Achievements and Prospects for the New Millennium*, American Chemical Society, Washington, DC, **2008**.
- [16] M. J. Raymond, C. S. Slater, M. J. Savelski, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1826.
- [17] C. S. Slater, M. J. Savelski, *Innov. Pharm. Technol.* **2009**, *29*, 78–83.
- [18] K. Komatsu, K. Fujiwara, Y. Murata, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1016–1017.
- [19] Y.-T. Su, G.-W. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3408–3411.
- [20] K. Wieczorek-Ciurowa, K. Gamrat, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 213–217.
- [21] J. L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080–3094.
- [22] URL: [https://smart.servier.com/smart\\_image/pipette-2/](https://smart.servier.com/smart_image/pipette-2/), (19.05.2021.).
- [23] G. A. Bowmaker, *Chem Commun* **2013**, *49*, 334–348.
- [24] T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1621–1637.



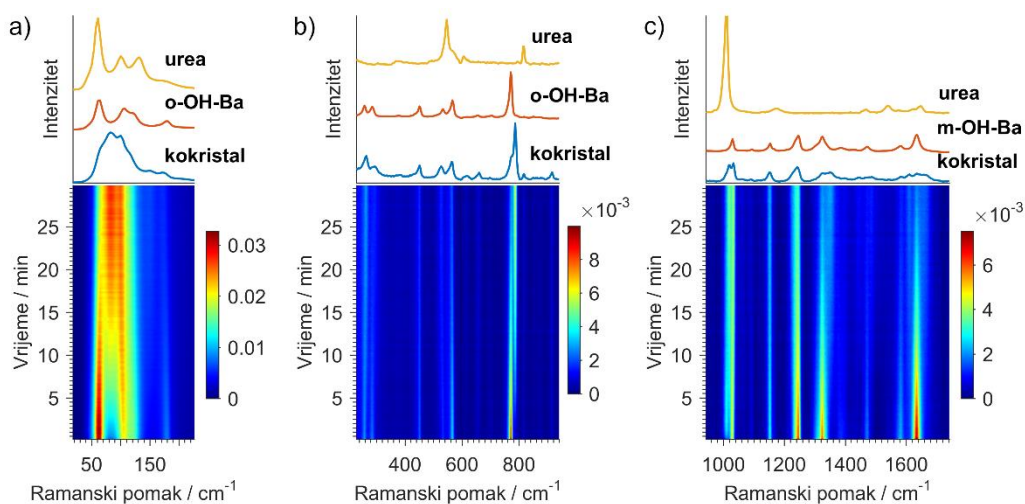
- [25] N. Shan, F. Toda, W. Jones, *Chem. Commun.* **2002**, 2372–2373.
- [26] G. Das, D. Balaji Shinde, S. Kandambeth, B. P. Biswal, R. Banerjee, *Chem Commun* **2014**, 50, 12615–12618.
- [27] A. M. Belenguer, G. I. Lampronti, N. De Mitri, M. Driver, C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 17051–17059.
- [28] J.-L. Do, T. Friščić, *Synlett* **2017**, 28, 2066–2092.
- [29] *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [30] A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Chem. Commun.* **2004**, 890–891.
- [31] S. Karki, T. Friščić, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 347–354.
- [32] A. Jayasankar, D. J. Good, N. Rodríguez-Hornedo, *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 360–372.
- [33] M. Leonardi, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2042–2064.
- [34] A. Stolle, in *Green Chem. Ser.* (Eds.: A. Stolle, B. Ranu), Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2014**, pp. 241–276.
- [35] K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić, I. Halasz, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2525–2532.
- [36] J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 13–19.
- [37] I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Nat. Protoc.* **2013**, 8, 1718–1729.
- [38] V. Štrukil, D. Gracin, O. V. Magdysyuk, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8440–8443.
- [39] Ö. Genç, *High Performance Concrete Technology and Applications*, InTech, **2016**.
- [40] W. Gao, F. Chen, X. Wang, Q. Meng, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2020**, 19, 2222–2255.
- [41] C. R. Taylor, G. M. Day, *Cryst. Growth Des.* **2018**, 18, 892–904.
- [42] A. Yadav, A. Shete, A. Dabke, P. Kulkarni, S. Sakhare, *Indian J. Pharm. Sci.* **2009**, 71, 359.
- [43] J. G. P. Wicker, L. M. Crowley, O. Robshaw, E. J. Little, S. P. Stokes, R. I. Cooper, S. E. Lawrence, *CrystEngComm* **2017**, 19, 5336–5340.
- [44] J. Devogelaer, H. Meekes, P. Tinnemans, E. Vlieg, R. Gelder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 21711–21718.
- [45] K. Ryan, J. Lengyel, M. Shatruk, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10158–10168.
- [46] W. T. A. Harrison, H. S. Yathirajan, S. Bindya, H. G. Anilkumar, Devaraju, *Acta Crystallogr. C* **2007**, 63, 129–131.

- [47] A. Karagianni, M. Malamataris, K. Kachrimanis, *Pharmaceutics* **2018**, 10, 18.
- [48] S. Karki, T. Friščić, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day, W. Jones, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 3905–3909.
- [49] S. K. Balu, *Sch Acad J Pharm* 2019 **n.d.**, 8, 443–452.
- [50] D. R. Weyna, T. Shattock, P. Vishweshwar, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1106–1123.
- [51] D. Braga, L. Maini, F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7638.
- [52] S. Karki, T. Friščić, W. Jones, *CrystEngComm* **2009**, 11, 470–481.
- [53] V. D. Pavkov, G. Bakić, V. Maksimović, B. Matović, M. Đukić, in *Proc. Int. Sci. Conf. - Sint. 2019*, Singidunum University, Novi Sad, Serbia, **2019**, pp. 341–348.
- [54] A. Bhatia, S. Chopra, K. Nagpal, P. K. Deb, M. Tekade, R. K. Tekade, in *Dos. Form Des. Parameters*, Elsevier, **2018**, pp. 31–65.
- [55] B. Prugovečki, E. Meštrović, **2011**.
- [56] A. R. West, *Solid State Chemistry and Its Applications*, Wiley, Chichester, **2014**.
- [57] M. Kot, In-Operando Hard X-Ray Photoelectron Spectroscopy Study on the Resistive Switching Physics of HfO<sub>2</sub>-Based RRAM, **2014**.
- [58] R. E. Dinnebier, S. J. L. Billinge, Eds., *Powder Diffraction: Theory and Practice*, Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2008**.
- [59] S. Bashir, J. Liu, in *Adv. Nanomater. Their Appl. Renew. Energy*, Elsevier, **2015**, pp. 117–180.
- [60] T. Crowley, Ed., *Purification and Characterization of Secondary Metabolites*, Elsevier, Waltham, **2019**.
- [61] M. Uo, T. Wada, T. Sugiyama, *Jpn. Dent. Sci. Rev.* **2014**.
- [62] *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, CRC Press, Boca Raton, Fla., **2011**.
- [63] F. A. Settle, *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*, Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, **1997**.
- [64] R. E. Kirk, D. F. Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, **2003**.
- [65] H. Günzler, H.-U. Gremlich, *Uvod u infracrvenu spektroskopiju*, Školska Knjiga, Zagreb, **2006**.
- [66] Raja, Pavan M. V., Andrew R. Barron. 2021. IR Spectroscopy, Rice University. March 21, 2021. URL:<https://chem.libretexts.org/@go/page/55873>., **2020**.
- [67] N. Biliskov, *Chem. Ind. Kuizgt-Comhr*, 59, **2010**.
- [68] T. Jednačak, P. Novak, *Kem Ind* **2012**, 62, 71–80.

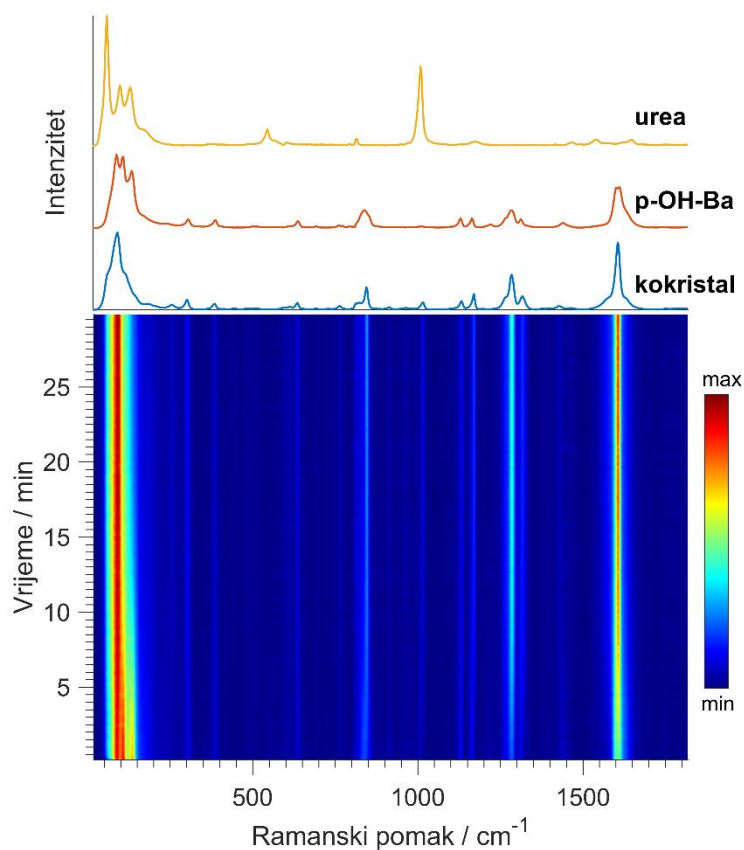
- [69] T. Kovačić, *Struktura i Svojstva Polimera*, (Udžbenici Sveučilišta U Splitu, Split, **2010**.
- [70] G. Höhne, W. F. Hemminger, H.-J. Flammersheim, *Differential Scanning Calorimetry*, Springer Berlin, Berlin, **2010**.
- [71] T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 66–73.
- [72] D. Margetić, V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, **2016**.
- [73] L. Batzdorf, F. Fischer, M. Wilke, K.-J. Wenzel, F. Emmerling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1799–1802.
- [74] D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz, K. Užarević, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6193–6197.
- [75] T. Cvitaš, *Fizikalna Kemija*.
- [76] E. Smith, G. Dent, *Modern Raman Spectroscopy: A Practical Approach*, Wiley, Chichester, **2008**.
- [77] K. Nakamoto, K. Nakamoto, *Theory and Applications in Inorganic Chemistry*, Wiley, Hoboken, N.J, **2009**.
- [78] S. Lukin, K. Užarević, I. Halasz, *Nat. Protoc.*, **2021**, 16, 3492–3521.
- [79] URL:<https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/diffractometers-and-scattering-systems/x-ray-diffractometers/diffrac-suite-software/diffrac-topas.html>, (02.07.2020.).
- [80] G. S. Pawley, *J. Appl. Crystallogr.* **1981**, 14, 357–361.
- [81] J. Emsley, N. M. Reza, R. Kuroda, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1986**, 16, 57–69.
- [82] URL:<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Ccdcid=SLCADC&DatabaseToSearch=Published>, (20.03.2021.).
- [83] S. Lukin, I. Lončarić, M. Tireli, T. Stolar, M. V. Blanco, P. Lazić, K. Užarević, I. Halasz, *Cryst. Growth Des.* **2018**, 18, 1539–1547.
- [84] A. M. Belenguer, G. I. Lampronti, N. De Mitri, M. Driver, C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 17051–17059.



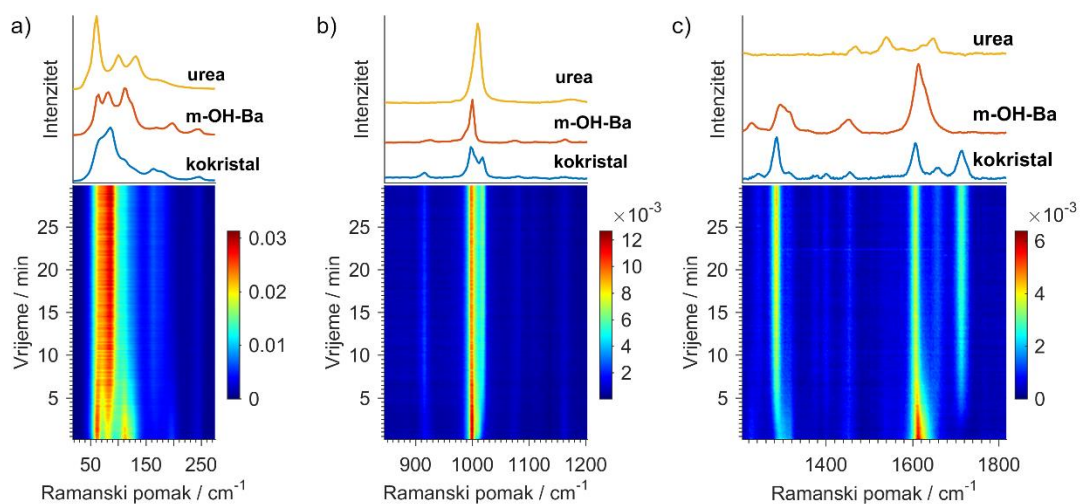
**PRILOG**



**Slika 1.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *o*-OH-Ba:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak 15  $\mu$ L nitrometana unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.



**Slika 2.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *p*-OH-Ba:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak 15  $\mu$ L nitrometana unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.



**Slika 3.** 2D vremenski ovisan prikaz Ramanovih spektara nastanka kokristala *m*-OH-BA:UREA reakcijom mljevenja uz dodatak 15  $\mu$ L nitrometana unutar 30 minuta. Iznad 2D prikaza nalaze se 1D spektri kokristala i početnih reaktanata.

**Tablica 1.** Kristalografski podaci dobiveni difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu i strukturnim utočnjavanjem strukture kokristala *p*-OH-BA:UREA.

Empirijska formula	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	$\rho_{cal}$ g/cm <sup>3</sup>	1,414
Masa spoja	336,3	$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	0,971
Temperatura/ K	170,0	F(000)	352,0
Kristalni sustav	monoklinska	Veličina kristala / mm <sup>3</sup>	0.621 x 0.34 x 0.104
Prostorna grupa	P2/n	Radijacija	Cu K $\alpha$ ( $\lambda$ =1,54184)
<i>a</i> / Å	6,7257	Raspon vrijednosti 2 $\theta$	9,844 do 158,828
<i>b</i> / Å	6,5339	Raspon indeksa	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -7 ≤ <i>k</i> ≤ 7, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 12
<i>c</i> / Å	18,0683	Prikupljeni refleksi	8045
$\alpha$ / °	90	Neovisne refleksije	1630[R <sub>int</sub> = 0,0595, R <sub>sigma</sub> = 0,0404]
$\beta$ / °	95,954	Podaci/ograničenja /parametri	1630/ 0/ 123
$\gamma$ / °	90	<i>Goodness of fit</i> na F <sup>2</sup>	1,061
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	789,73	Konačni R indeksi [I>=2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> =0,0466, wR <sub>2</sub> =0,1368
<i>Z</i>	2	Konačni R indeksi [svi podaci]	R <sub>1</sub> =0,0512, wR <sub>2</sub> =0,1441



**Tablica 2.** Kristalografski podaci dobiveni difrakcijom rendgenskog zračenja na prahu i strukturnim utočnjavanjem strukture kokristala *m*-OH-BA:UREA.

Empirijska formula	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	$\gamma / ^\circ$	90
Masa spoja	258,24	$V / \text{Å}^3$	1221,78
Temperatura/ K	297	$Z$	4
Prostorna grupa	Pnc2	$\rho_{cal} \text{ g/cm}^3$	1,404
$a / \text{Å}$	16,00022(9)	Valna duljina / $\text{Å}$	1,54
$b / \text{Å}$	10,4015(7)	$R_{exp}$	2,289
$c / \text{Å}$	7,3402(6)	$R_p$	5,793
$\alpha / ^\circ$	90	$R_{wp}$	7,746
$\beta / ^\circ$	90	<i>Goodness of fit</i>	3,384