

Kristalno inženjerstvo kokristala iminâ s novim motivima halogenske veze

Vitković, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:303704>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**



Repository / Repozitorij:

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



MATEA VITKOVIĆ

**KRISTALNO INŽENJERSTVO KOKRISTALA IMINÂ
S NOVIM MOTIVIMA HALOGENSKE VEZE**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog stupnja

magistre kemije

Zagreb,

2016.

Ovaj je diplomski rad izrađen na Zavodu za opću i anorgansku kemiju, Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Dominika Cinčića i neposrednim vodstvom dr. sc. Marije Zbačnik.

Znanstveni rezultati diplomskog rada postignuti su radom na projektu koji financira Hrvatska zaklada za znanost: „*Kristalno inženjerstvo višekomponentnih metaloorganskih materijala povezanih halogenskom vezom: ususret supramolekulskom ugađanju strukture i svojstava*“ (IP-2014-09-7367).

Hvala mom mentoru *doc. dr. sc. Dominiku Cinčiću* na pomoći prilikom izrade diplomskog rada, brojnim savjetima i strpljenju te motivacijskim govorima koji su značajno utjecali na mene još od mojih prvih studentskih dana.

Hvala mojoj neposrednoj voditeljici *dr. sc. Mariji Zbačnik* što mi je uvijek bila spremna pomoći i što je odgovorala na sva moja pitanja. Hvala joj za sve pauze u kojima smo zajedno planirale, raspravljale i smijale se.

Hvala kolegama iz labosa 108 na ugodnoj radnoj atmosferi, a posebno Vinku na pomoći prilikom završne faze pisanja diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili potpora.

Hvala mojim cimericama: Dubravki, Ivani i Valentini, na ugodnom suživotu i na brojnim iskustvima koje smo zajedno stekle.

Hvala Valentini, Ani, Loreni, Ivani i Kristini na lijepim uspomenama na studentske dane te na svim onim razgovorima uz čaj.

Hvala Ivanu i Filipu na dugogodišnjem prijateljstvu.

Hvala Emi i Karlu na ugodnoj radnoj atmosferi u plavoj kućici.

Hvala mojoj sestri Eni na koju uvijek mogu računati i koja je oduvijek govorila da sam „pametna“.

Hvala Vedranu, mom zaručniku, ali ujedno i najboljem prijatelju, na neizmjernom strpljenju, pomoći i razumijevanju.

Hvala Marijanu na potpori, motivaciji i mudrim životnim savjetima.

Na kraju, najviše hvala mojoj Majci koja je vjerovala u mene. Mama, ovo je za tebe.

SADRŽAJ

ZAHVALA.....	III
SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VII
1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Kristalno inženjerstvo	2
2.2. Međumolekulske interakcije.....	3
2.2.1. Vodikova veza.....	4
2.2.2. Halogenska veza.....	6
2.3. Kokristali.....	8
2.3.1. Polimorfija kokristala	9
2.4. Sinteza kokristala.....	12
2.4.1. Sinteza kokristala iz otopine	13
2.4.2. Mehanokemijska sinteza kokristala	14
2.5. Imini	15
2.5.1. Kemijska stabilnost i reaktivnost iminâ	16
2.5.2. Supramolekulska reaktivnost iminâ	17
2.7. Pretraga baze strukturnih podataka (CSD)	18
2.7.1. Pretraga prema motivu imina	18
2.7.2. Pretraga prema motivu jod-supstituiranih donora halogenske veze.....	19
2.7.3. Pretraga prema motivu brom-supstituiranih donora halogenske veze	22
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	25
3.1. Opis polaznog materijala	25
3.2. Priprava spojeva	27
3.2.1. Sinteza iminâ	27
3.2.2. Mehanokemijski pokusi	27
3.2.3. Kristalizacijski pokusi (sinteza iz otopine)	29
3.3. Instrumentne metode.....	31
3.3.1. Difrakcijski pokusi na praškastom uzorku	31

3.3.2. Difrakcijski pokusi na jediničnom kristalu i postupak rješavanja strukture	31
3.3.3. Termička istraživanja	32
3.3.4. NMR spektroskopska istraživanja.....	32
4. REZULTATI I RASPRAVA	33
4.1. Rezultati i rasprava mehanokemijske sinteze i sinteze iz otopine.....	33
4.1.1. Pokusi s 1,4-dijodtetrafluorbenzenom.....	37
4.1.2. Pokusi s 1,2-dijodtetrafluorbenzenom.....	40
4.1.3. Pokusi s jodpentafluorbenzenom	44
4.1.4. Pokusi s 1,4-dibromtetrafluorbenzenom	46
4.1.5. Pokusi s <i>N</i> -bromsukcinimidom i <i>N</i> -bromftalimidom.....	48
4.2. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima pripremljenih spojeva....	57
4.2.1. Kokristal (ov3aa) ₂ (1,4-tfib)	57
4.2.2. Kokristal (ov4aa)(1,2-tfib)	59
4.2.3. Kokristal (ov2an) ₂ (1,4-tfib).....	60
4.2.4. Produkt bromiranja i ciklizacije ov2an-a	62
4.3. Termička istraživanja	65
5. ZAKLJUČAK	66
6. LITERATURNI VRELA.....	67
7. POPIS OZNAKA I KRATICA	VIII
8. DODATAK	X
8.1. Difrakcijski pokusi na praškastom uzorku	X
8.2. Difrakcijski pokusi na jediničnom kristalu.....	XI
8.3. Termička analiza	XVIII
8.4. NMR spektroskopija	XXI
Kopija znanstvenog rada M. Zbačnik, M. Vitković, V. Vulić, I. Nogalo i D. Cinčić, <i>Cryst. Growth Des.</i> 16 (2016) 6381-6389.	
9. ŽIVOTOPIS	XXII

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

Kristalno inženjerstvo kokristala iminâ s novim motivima halogenske veze

Matea Vitković

Zavod za opću i anorgansku kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

U sklopu ovog diplomskog rada pripremljeni su imini kondenzacijom *o*-vanilina (**ov**) i amina: 3- i 4-aminoacetofenona (**3aa** i **4aa**) te 2-aminonaftalena (**2an**). Mehanokemijskom sintezom i kristalizacijom iz otopine izučavana je mogućnost nastajanja kokristala iminâ sa sljedećim donorima halogenske veze: 1,2- i 1,4-dijodtetrafluorbenzenom (**1,2-tfib** i **1,4-tfib**), 1,4-dibromtetrafluorbenzenom (**1,4-tfbb**), jodpentafluorbenzenom (**ipb**), *N*-bromsukcinimidom (**NBS**) te *N*-bromftalimidom (**NBF**).

Pripremljeni spojevi izučavani su metodom difrakcije rentgenskih zraka na praškastom uzorku i razlikovno-pretražnom kalorimetrijom. Metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu iznađene su molekulske i kristalne strukture triju kokristala s perfluoriranim donorima halogenske veze te dviju polimofnih formi produkta nastalog bromiranjem i ciklizacijom **ov2an**-a. U svim su kokristalima molekule donora ditopične i povezuju se s molekulama iminâ halogenskim vezama $I \cdots O$. U kokristalu (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**) su akseptori halogenske veze karbonilne skupine imina, a u (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**) hidroksilne i metoksi skupine koje stvaraju strukturni motiv s bifurkiranim donatorom halogenske veze. U (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) prisutna su oba strukturna motiva halogenske veze, u kojima je **1,2-tfib** povezan bifurkirano s hidroksilnom i metoksi skupinom jedne molekule imina, te monofurkirano s karbonilnom skupinom druge molekule.

Ključne riječi: halogenska veza / imini / kokristali / mehanokemijska sinteza

Rad sadrži: 95 stranica, 66 slika, 3 sheme, 20 tablica i 99 literaturna navoda, izvornik je napisan hrvatskim jezikom. Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska.

Mentor: doc. dr. sc. Dominik Cinčić

Ocjenjivači rada: doc. dr. dc. Dominik Cinčić
izv. prof. dr. sc. Sanda Rončević
doc. dr. sc. Josip Požar

Zamjena: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović

Tema prihvaćena: 17. studenog 2016.

ABSTRACT

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma thesis

Crystal engineering of imines cocrystals with novel halogen bond motifs

Matea Vitković

Laboratory of General and Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia

Within this master thesis the imines were prepared through condensation of *o*-vanillin (**ov**) and amines (3- and 4-aminoacetophenone and 2-aminonaphthalene, **3aa**, **4aa** and **2an**, respectively). The possibility of cocrystallization of the imines and six halogen bond donors: 1,2- and 1,4-diiodotetrafluorobenzene (**1,2-tfib** and **1,4-tfib**), 1,4-dibromotetrafluorobenzene (**1,4-tfbb**), iodopentafluorobenzene (**ipb**), *N*-bromosuccinimide (**NBS**) and *N*-bromophthalimide (**NBF**), was investigated by means of mechanochemical synthesis and crystalization from solution.

The crystals were described by powder X-ray diffraction and differential scanning calorimetry. The crystal and molecular structures of three prepared cocrystals with perfluorinated halogen bond donors and two polymorphs of an imine bromination and cyclization product were explored by single crystal X-ray diffraction. In all cocrystals, the donor molecules are ditopic and connected to the imine molecules *via* I $\cdots$ O halogen bonds. In the cocrystal (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**) the acceptors of halogen bonds are the carbonyl groups of **ov3aa** molecules and in (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**) the **1,4-tfib** molecules are bifurcatedly connected to hydroxy and methoxy groups of the **ov2an** molecule. In (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) the **1,2-tfib** molecules are connected bifurcatedly to hydroxy and methoxy groups of one **ov4aa** molecule and monofurcatedly to the carbonyl group of the other imine molecule.

Keywords: halogen bond / imine / cocrystals / mechanochemical synthesis

The thesis contains: 95 pages, 66 figures, 3 schemes, 20 tables and 99 references, original is written in Croatian. Thesis deposited with Central Chemical Library, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia.

Supervisor: Assistant professor Dominik Cinčić

Reviewers: Assistant professor Dominik Cinčić
Associate professor Sanda Rončević
Assistant professor Josip Požar

Substitute: Assistant professor Vladimir Stilinović

Thesis accepted: 17th November 2016

1. UVOD

1. UVOD

Kristalno inženjerstvo se bavi izučavanjem međumolekulskih interakcija i načina slaganja molekula u svrhu dizajna i priprave kristalnih materijala željenih fizikalnih i kemijskih svojstava.¹ U posljednjih dvadesetak godina zamjetno raste interes za nove nekovalentne interakcije, među kojima se ponajviše ističu halogenske veze.

U ovom su radu kondenzacijom *o*-vanilina i odabranih amina (3-aminoacetofenona, 4-aminoacetofenona i 2-aminonaftalena) sintetizirani imini s funkcionalnim skupinama koje su potencijalno dobri akceptori halogenske veze.²⁻⁵ Takvi spojevi mogu poslužiti kao dobri modelni spojevi za izučavanje strukturnih motiva nastalih kokristalizacijom s različitim mono- i bifurkiranim donorima halogenske veze.⁶ Cilj ovog rada bio je mehanokemijskom sintezom i kristalizacijom iz otopine izučiti mogućnost nastajanja kokristalâ pripravljenih iminâ sa sljedećim jod- i brom-supstituiranim donorima halogenske veze: 1,2-dijodtetrafluorbenzenom, 1,4-dijodtetrafluorbenzenom, jodpentafluorbenzenom, 1,4-dibromtetrafluorbenzenom, *N*-bromsukcinimidom i *N*-bromftalimidom. Sintetizirani spojevi izučavani su difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku i razlikovnom pretražnom kalorimetrijom. Metodom difrakcije na jediničnom kristalu iznađene su kristalne i molekulske strukture triju pripravljenih kokristala i dviju polimorfnihi formi spoja nastalog pri pokušaju kokristalizacije imina izvedenog iz 2-aminonaftalena s *N*-bromimidima pri čemu je došlo do bromiranja i ciklizacije. Zatim su analizirani supramolekulski strukturni motivi koje molekule imina ostvaruju s odabranim donorima halogenske veze te su uspoređeni s motivima pronađenima u bazi strukturnih podataka i literaturi.

Rezultati ovog rada dio su istraživanja znanstvenog rada nedavno objavljenog u znanstvenom časopisu, a koji opisuje potencijal i hijerarhiju različitih funkcijskih skupina koje su u mogućnosti sudjelovati u halogenskim vezama (kisikovi atomi karbonilne, hidroksilne i metoksi skupine te dušikov atom nitrilne skupine). Prema dostupnim literaturnim podatcima, u radu su po prvi puta opisani kokristali *o*-hidroksi imina povezanih halogenskom vezom te su također po prvi puta opisani kokristali s motivom bifurkirane halogenske veze između atoma joda i kisikovih atoma hidroksilne te metoksi skupine.^{7,8}

2. LITERATURNI PREGLED

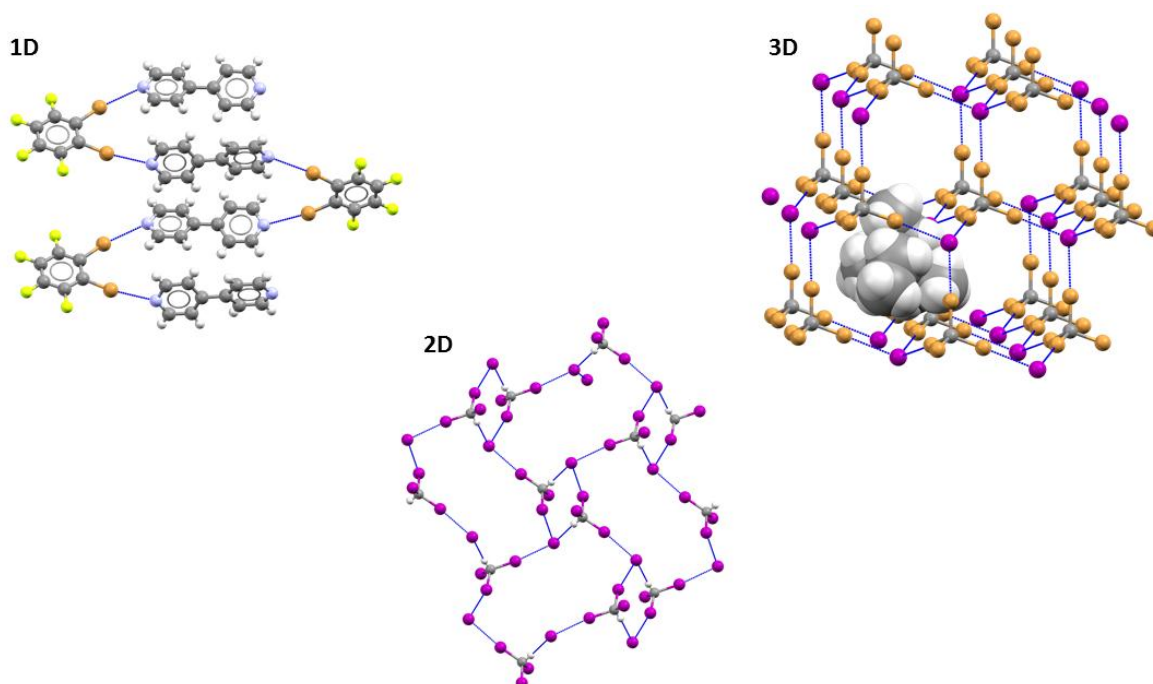
2.1. Kristalno inženjerstvo

Kristalno inženjerstvo je dizajn i priprava kristalnih materijala željenih fizikalnih i kemijskih svojstava.⁹ Za razliku od organske sinteze koja se bavi nastankom kovalentnih veza u molekulama, kristalno inženjerstvo se bavi nastankom kristala, pravilima i motivima povezivanja molekula u kristalu, a koji mogu biti različiti: vrpce, listovi, slojevi, kanalići, cjevčice, šupljine i mreže. Temelji se na znanju i pretpostavkama o svojstvima gradivnih jedinica (molekula) i njihovom povezivanju međumolekulskim interakcijama. Međumolekulske interakcije su interakcije koje stabilna molekula „osjeća“ u prisutstvu drugih molekula (ne nužno istog tipa).¹⁰ Svojstva višestrukih i međusobno isprepletenih međumolekulskih interakcija razlikuju se od svojstava izoliranih interakcija. Ta se pojava naziva kooperativnošću, a javlja se zbog polarizacije elektronske gustoće u molekulama uslijed uspostavljanja međumolekulskih interakcija.

Počeci kristalnog inženjerstva sežu do sredine 20. stoljeća, a za njih su zaslužna istraživanja G. M. J. Schmidt i A. I. Kitajgorodskog.^{11,12} Schmidt je prilikom svojih fotokemijskih istraživanja uočio potrebu za teorijom kristalnog pakiranja u molekulskim kristalima, a ujedno je i zaslužan za uvođenje pojma „kristalnog inženjerstva“.¹¹ Gusto pakiranje molekula opisao je Kitajgorodski navodeći da se molekule pakiraju na način da je svaka molekula okružena maksimalnim brojem susjednih molekula.¹² Razvojem rentgenske kristalografije kristalno inženjerstvo je doživjelo značajan napredak te je pobudilo veliko zanimanje istraživačkih skupina diljem svijeta. Značajna postignuća u njihovom radu mogu se pronaći u dvama časopisima specijaliziranim za to područje, *Crystal Growth and Design* Američkog kemijskog društva (eng. *American Chemical Society*, ACS) te *CrystEngComm* Kraljevskog kemijskog društva (eng. *Royal Society of Chemistry*, RSC).

Zadaća kristalnog inženjerstva je na temelju mogućih interakcija predvidjeti kristalno slaganje molekula, odnosno prepoznati funkcionalne skupine u molekulama i predvidjeti moguće motive kojima bi se one mogle samoudružiti u jedno-, dvo- i trodimenzionalne motive (Slika 1). Na taj se način dobivaju tvari koje se ne razlikuju samo po kristalnim strukturama, već i po fizikalno-kemijskim svojstvima koja proizlaze iz njih. Zbog toga je bitno izučavati međumolekulske interakcije i njihov utjecaj na slaganje molekula u prostoru kako bi se modifikacijom kristalne strukture mogla ugađati svojstva tvari. Strukturne jedinice koje se sastoje od funkcionalnih skupina molekula povezanih interakcijama nazivaju se supramolekulskim sintonima.¹³ Sintoni osim kemijskog prepoznavanja uključuju i geometrijsko prepoznavanje među određenim molekulskim fragmentima.

2. LITERATURNI PREGLED



Slika 1. Jednodimenzionalni (IKUJON)¹⁴, dvodimenzionalni (HEDGOM)¹⁵ i trodimenzionalni (VAPWAL)¹⁶ motivi povezivanja

2.2. Međumolekulske interakcije

Molekulski kristali su uređene krutine čija stabilnost i struktura ovise o kompleksnoj mreži međumolekulskih interakcija između molekula od kojih su građeni.^{17,18} Prema sastavu se dijele na jednokomponentne i višekomponentne kristale (više u poglavlju 2.3.), dok ih prema načinu međumolekulskog povezivanja Paola i Gastone Gilli dijele na 5 sustava sa sličnim interakcijskim svojstvima¹⁹:

- neutralne i nepolarne molekule,
- polarne molekule ili molekule sa stalnim dipolnim momentom,
- molekule s kiselo-baznim funkcionalnim skupinama,
- molekule s elektron donorskim i elektron akceptorskim skupinama te
- hidrofobne molekule u vodi.

Navedeni sustavi također se mogu podijeliti prema prirodi međumolekulskih sila. U sustavima s molekulama koje posjeduju kiselo-bazne funkcionalne skupine ili elektron donorske i elektron akceptorske skupine djeluju uglavnom sile kemijske prirode, dok u preostalim sustavima dominiraju uglavnom sile fizičke prirode.

2. LITERATURNI PREGLED

Neutralne i nepolarne molekule povezuju se neveznim van der Waalsovima silama pri čemu su međumolekulski kontakti ovisni o ravnoteži između odbojnih i privlačnih disperznih sila. Van der Waalsove sile su slabe sile jakosti $10\text{--}20\text{ kcal mol}^{-1}$ kod malih, a $40\text{--}50\text{ kcal mol}^{-1}$, kod velikih organskih spojeva. Polarne molekule ili molekule sa stalnim dipolnim momentom se, osim van der Waalsovima neveznim silama koje su prisutne kod svih vrsta molekula, povezuju i elektrostatskim višepolarnim interakcijama: ion-ion, ion-dipol i dipol-dipol. Molekule s kiselo-baznim funkcionalnim skupinama su Brønstedove kiseline i baze koje se povezuju dijeljenjem protona, dok su molekule s elektron donorskim i akceptorskim svojstvima Lewisove kiseline i baze čije se povezivanje temelji na dijeljenju elektronskog para. Dijeljenje elektronskog para se, osim interakcijama između donora i akceptora elektrona (EDA), može postići i prijenosom naboja između njih (CT).ⁱ Organske molekule i makromolekule u vodi stvaraju nakupine okružene molekulama vode koje ne nastaju privlačnim interakcijama, već djelovanjem hidrofobnih sila.

2.2.1. Vodikova veza

Prema klasifikaciji u prethodnom poglavlju, vodikove veze su prisutne u sustavu s molekulama koje posjeduju kiselo-bazne funkcionalne skupine. Naime, vodikova veza $\text{D-H}\cdots\text{A}$ posljedica je dijeljenja protona između Brønstedove kiseline, odnosno donora protona D-H i Brønstedove baze tj. akceptora protona $:\text{A}$ (Slika 2).



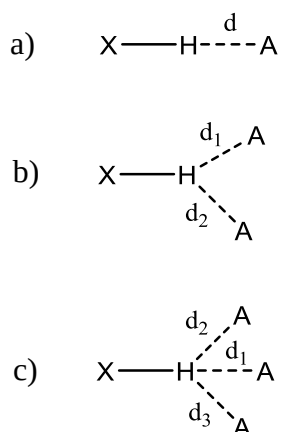
Slika 2. Shematski prikaz vodikove veze

Vodikove veze mogu se razlikovati prema jakosti, konektivnosti, položaju protona, kemijskoj simetriji, vrijednosti kuta i topologiji.¹⁹ Prema Jeffrey-evoj²⁰ klasifikaciji, vodikove veze koje posjeduju energiju od 4 do 15 kcal mol^{-1} nazivaju se umjereno jakim, a one kojima energija ima vrijednost ispod ili iznad tog raspona, nazivaju se jakim ili slabim, premda ne postoji stroga granica između tih triju kategorija. Na jakost vodikove veze utječu supramolekulsko

ⁱ EDA (eng. *electron donor-acceptor*); CT (eng. *charge-transfer*).

2. LITERATURNI PREGLED

okruženje i furkiranost. Osim jednostavnih (monofurkiranih) vodikovih veza u kojima je jedan donor u interakciji s jednim akceptoromⁱⁱ, postoje i bifurkirane i trifurkirane veze u kojima je interakcija ostvarena preko dva ili tri akceptorska atoma (Slika 3).²¹ Prema položaju protona razlikujemo simetrične i asimetrične, a prema kemijskoj simetriji homonuklearne i heteronuklearne vodikove veze. Prema kutu se vodikove veze dijele na linearne i nelinearne. Kut $\angle X-H \cdots A$ u jakim vodikovim vezama poprima vrijednost približan 180° . Vrijednost kuta se mijenja ovisno o polarnosti donorskog atoma i ostalim interakcijama među molekulama u kristalu. Prema topologiji razlikujemo intra- i intermolekulske vodikove veze.



Slika 3. Shematski prikaz različitih konektivnosti vodikovih veza: a) vodikova veza s jednim akceptorom, b) bifurkirana vodikova veza i c) trifurkirana vodikova veza

Iako je otkrivena prije stotinjak godina, vodikova veza je još uvijek predmet znanstvenih istraživanja, zbog svoje značajne uloge u širokom rasponu kemijskih sustava, od anorganskih do bioloških. Osim već spomenute važne uloge u supramolekularnoj kemiji, uloga međumolekulskog povezivanja vodikovom vezom naveliko je izučavana i u mineralogiji, kemiji materijala, anorganskoj i organskoj kemiji, biokemiji, molekularnoj medicini i farmaciji.

Za opis kompleksnih mreža međumolekulskih interakcija u molekulskim kristalima koristi se Teorija grafova.²² Ona se temelji na geometrijskom prikazu vodikove veze pomoću četiri motiva:

- **C** – lanac (eng. *chain*)
- **R** – prsten (eng. *ring*)
- **S** – unutarmolekulska veza (eng. *self*)
- **D** – dimer; uzorak koji se ne širi kroz kristal (eng. *finite*).

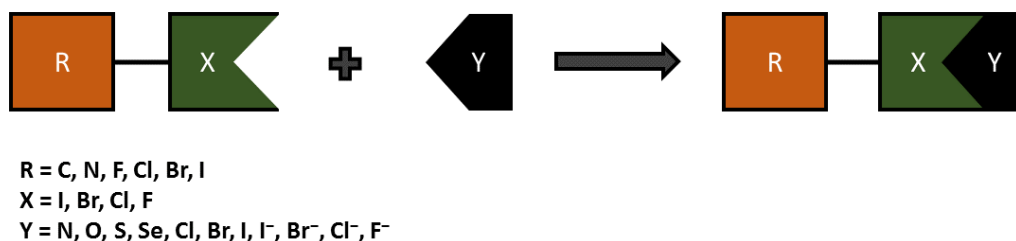
ⁱⁱ Donor i akceptor su kraći izrazi za donor protona i akceptor protona.

2. LITERATURNI PREGLED

Za opis motiva koristi se izraz $G_d^a(n)$, u kojem slovo **G** predstavlja jednostavni uzorak (C, R, S ili D), **a** označava broj akceptora vodikove veze, **d** broj donora vodikove veze, a **n** broj atoma u uzorku. Uzorak koji sadrži samo jedan tip vodikove veze naziva se motivom.²³

2.2.2. Halogenska veza

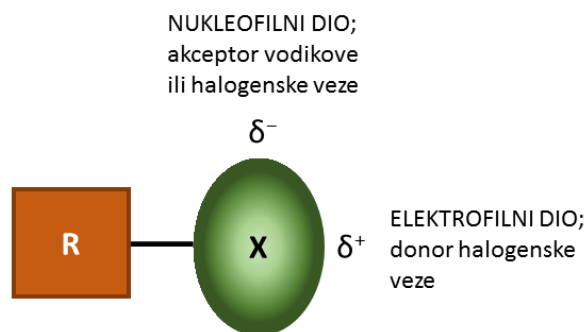
Halogenska veza $R-X \cdots Y$ (Slika 4) prisutna je u sustavu s molekulama koje posjeduju elektron donorske i elektron akceptorske skupine. Dijeljenje elektronskog para postiže se prijenosom naboja između pozitivno polariziranog halogenog atoma X (donora halogenske veze, Lewisove kiseline) i donora elektronske gustoće :Y (akceptora halogenske veze, Lewisove baze). Donor halogenske veze najčešće je vezan na atom ugljika, dušika ili halogeni atom.²⁴



Slika 4. Shematski prikaz nastanka halogenske veze

Iako je halogenska veza slične jakosti i usmjerenosti kao vodikova veza, postoje bitne razlike u odnosu na nju.²⁵ Halogenska veza je usmjerenija od vodikove, zbog anizotropne raspodjele elektronske gustoće oko halogenog atoma (Slika 5). Pozitivni elektrostatski potencijal (tzv. σ šupljina) na halogenom atomu stupa u interakciju pod kutem bliskim 180° s molekulama koje sadrže donore elektronske gustoće. Jakost donora halogenske veze ovisi o polarizaciji halogenog atoma i prisutstvu elektron-odvlačećih skupina kemijske vrste na koju je vezan, odnosno što je veća σ šupljina na halogenom atomu, to je on bolji donor.²⁶ Iz tog razloga jačina halogenske veze raste povećanjem radijusa halogenog atoma ($Cl < Br < I$).

2. LITERATURNI PREGLED



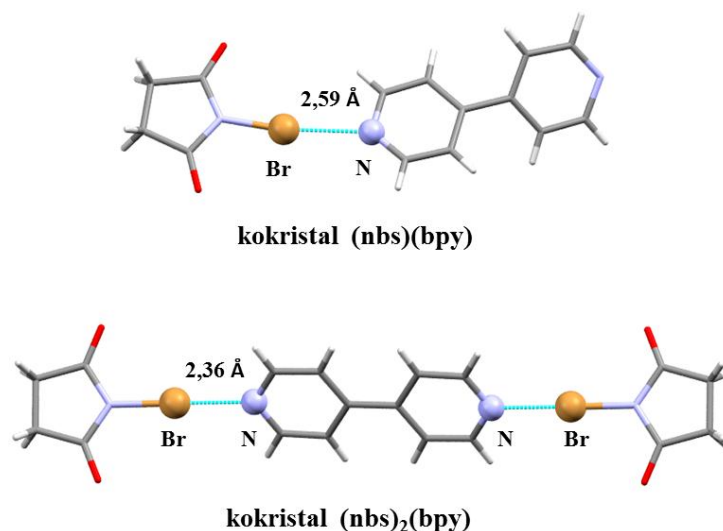
Slika 5. Shematski prikaz anizotropne raspodjele elektronske gustoće oko kovalentno vezanog halogenog atoma

Prisutnost halogenog atoma povećava lipofilnost i hidrofobnost pa se molekule s halogeniranim organskim fragmentima slabije miješaju s vodom i polarnim otapalima što također čini značajnu razliku između halogenske i vodikove veze koja je hidrofilnog karaktera. Osim toga, halogeni atomi imaju veće van der Waalsove radijuse u odnosu na vodikov atom. Molekulski kristali se mogu podijeliti na koordinacijske spojeve te prema vrstama donora halogenske veze na sustave s:²⁷

- fluoriranim ugljikovodicima,
- halogenim elementima $X_2 \cdots A$ tipa (X = halogeni atom, A = N, O, S, Se, P, As, Te),
- halogeniranim aromatskim spojevima $Ar-X \cdots A$ (X = halogeni atom, $A = X^-, N, O, S$),
- haloalkanima i haloalkinima te
- *N*-haloamidima.

Iako je otkrivena sredinom 20. stoljeća, zanimanje za halogensku vezu poraslo je tek u zadnjih dvadesetak godina. Resnati i Metrangolo su dali širok pregled interakcija između različitih Lewisovih baza, odnosno akceptora halogenske veze i fluoriranih ugljikovodika koji se danas nazivaju klasičnim donorima halogenske veze. Među njima posebnu su pažnju privukli jod-supstituirani ugljikovodici. Cinčić i suradnici su na primjeru kokristalizacije 1,4-dijodtetrafluorbenzena i 1,4-dibromtetrafluorbenzena s istim akceptorima halogenske veze demonstrirali da se upotrebom molekulski i strukturno ekvivalentnih donora u kojima je atom joda zamijenjen atomom broma dobiju izostrukturni kristali s razlikom u jakosti halogenske veze pa tako i svojstvima poput termičke stabilnosti.^{28,29} Rissanen i Raatikainen³⁰ su ukazali na prednosti korištenja *N*-halosukcinimida kao donora halogenske veze. Osim svoje uobičajene primjene pri halogeniranju u organskoj sintezi, velika polarizacija halogenog atoma čini ih dobrim potencijalnim donorima halogenske veze. Nedavno je pokazana mogućnost primjene *N*-bromsukcinimida kao donora halogenske veze na primjeru sinteze kokristala sa 4,4'-bipiridinom (Slika 6).³¹

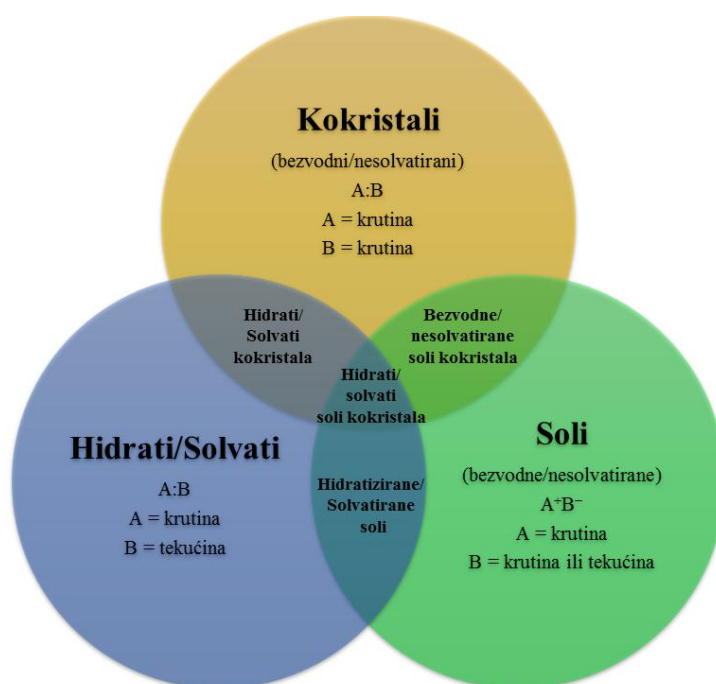
2. LITERATURNI PREGLED



Slika 6. Upotreba *N*-bromsukcinimida u sintezi kokristala povezanih halogenskom vezom

2.3. Kokristali

Kao što je ranije spomenuto, molekulski kristali se prema sastavu mogu podijeliti na jednokomponentne i višekomponentne. Jednokomponentni sustavi se sastoje od samo jedne vrste molekula povezane u lance, slojeve ili mreže, dok se višekomponentni sustavi sastoje od dvije ili više vrsta molekula koje mogu tvoriti solvate, kokristale ili soli. Na slici 7 dana je podjela višekomponentnih kristalnih vrsta i prikazano je njihovo preklapanje koje često dovodi do poteškoća u klasifikaciji.³²



Slika 7. Višekomponentne kristalne vrste

2. LITERATURNI PREGLED

Pojam 'kokristal' su u kemiju čvrstog stanja 90-ih godina prvi uveli Etter i njegovi suradnici za opis molekulskih kristala koji su sadržavali više od jedne kemijske vrste.³³ Od tada su različiti autori imenovali i klasificirali kokristale na različite načine. Desiraju je kokristale nazvao molekulskim kompleksima i definirao ih kao vrste koje se sastoje od različitih molekula povezanih specifičnim nekovalentnim interakcijama.³⁴ Dunitz je ukazao na problematiku vezanu uz korištenje pojmova poput molekulskih komponenata i molekulskih i intermolekulskih kompleksa te kao glavni razlog naveo njihovu preširoku upotrebu koja nije nužno vezana uz kemiju čvrstog stanja, stoga je povezao pojam kokristal s kemijom čvrstog stanja i svojom definicijom obuhvatio različite višekomponentne vrste poput hidrata, solvata i čvrstih otopina.³⁵ Prema Aakeröyu, kokristali su kristalne tvari definirane stehiometrije sastavljene od dviju ili više neutralnih molekula koje su u čvrstom agregacijskom stanju pri sobnoj temperaturi.^{36,37} Međutim, prema dostupnoj literaturi, višekomponentni sustavi koji sadrže komponentne koje su tekućine pri sobnoj temperaturi (npr. salicilaldehid ili jodpentafluorbenzen) također se smatraju kokristalima.³⁸ Budući da u sastavu kokristala mogu biti samo kristalne ili amorfne krutine, iz definicije se izuzimaju jednostavni solvati i hidrati. S obzirom na to da kokristali posjeduju različita svojstva od komponenata od kojih su građeni, mogu se primijeniti u sintezi materijala željenih svojstava (npr. poluvodiča i optičkih materijala) te poboljšavanju svojstava farmaceutski aktivnih tvari poput topljivosti, termičke stabilnosti i kompresibilnosti.

Kokristali se najčešće pripremaju kristalizacijom iz otopine ili mehanokemijskom sintezom.³⁹ Pokusi kokristalizacije nerijetko rezultiraju nastankom neočekivanih kristalnih vrsta kao što su polimorfi, solvati i hidrati kokristala.

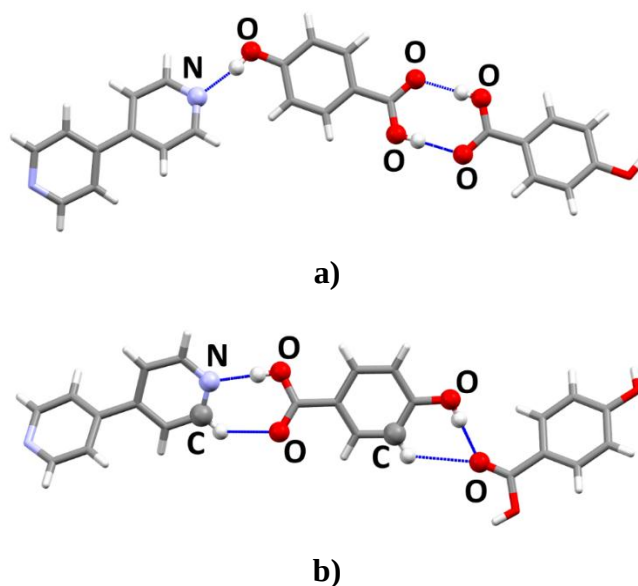
2.3.1. Polimorfija kokristala

S obzirom na to da kokristali sadrže dvije ili više različitih molekula u kristalnoj rešetki, pri klasifikaciji polimorfa u takvim sustavima u obzir se, osim razlika u konformaciji komponenata, trebaju uzeti i međumolekulske interakcije između njih.⁴⁰ U kokristalima se najčešće javljaju polimorfi sintona, konformacijski i tautomerni polimorfi te polimorfi slaganja molekula. Ta podjela nije jednoznačna budući da se polimorfi mogu svrstati u više kategorija.

Polimorfi sintona se razlikuju po motivu vodikove veze ili nekom drugom sintonu. Kao primjer različitog povezivanja komponenti kokristala, Mukherjee i suradnici sintetizirali su kokristal 4,4'-bipiridina i 4-hidroksibenzojeve kiseline (1:2) pri čemu su izolirali dvije

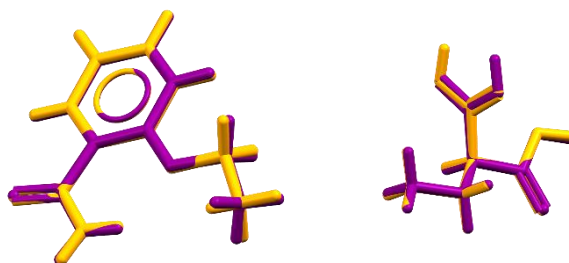
2. LITERATURNI PREGLED

polimorfne forme s različitim sintonima (Slika 8).⁴¹ Polimorfiji sintona skloniji su višekomponentni sustavi s višestrukim vodikovim i halogenskim vezama.



Slika 8. Supramolekulski sintoni u polimorfima 4,4'-bipiridina i 4-hidroksibenzojeve kiseline (1:2)

Konformacijski polimorfi su različite kristalne forme iste tvari u kojima su sastavnice u različitim konformacijama. Toj vrsti polimorfije sklone su molekule s određenim stupnjem slobode u rotaciji oko torzijskog kuta i konformeri nižih energija.^{40,42} Primjerice, Aitipamula i suradnici sintetizirali su dvije polimorfne forme kokristala etenzamida i etilmalonske kiseline (1:1). Obje forme sastoje se od četverokomponentnih jedinica povezanih vodikovim vezama. Međutim, preklapanjem dijagrama komponenata kokristala može se uočiti različita konformacija molekula etenzamida dok su molekule etilmalonske kiseline u obje polimorfne forme gotovo jednake (Slika 9).⁴³

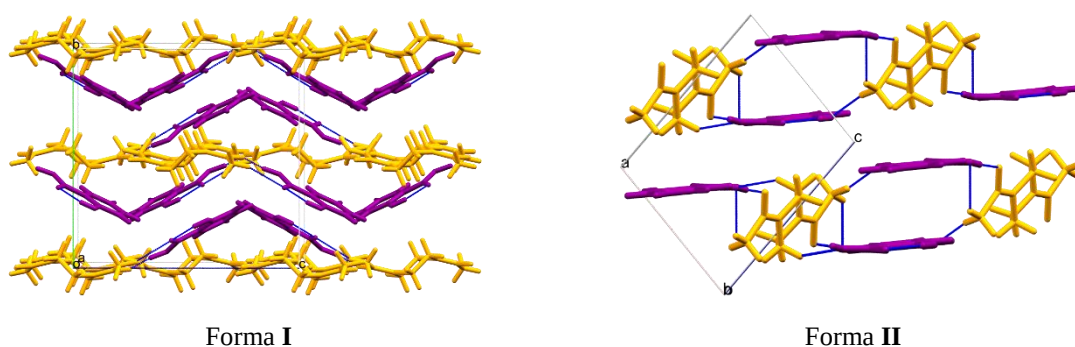


Slika 9. Prikaz preklapljenih molekula etilmalonske kiseline (lijevo) i etenzamida (desno) dvaju polimorfa kokristala (1:1)

Polimorfija slaganja molekula može se opaziti kada postoji očita razlika u načinu slaganja u trodimenziskoj kristalnoj strukturi. Također, navedena polimorfija puno je učestalija

2. LITERATURNI PREGLED

kod rigidnih molekula, tj. molekula sa neizraženom konformacijskom fleksibilnošću.^{40,42} Primjerice, Skovsgaard i suradnici sintetizirali su dva polimorfa kokristala salicilne kiseline i *N,N'*-diacetilpiperazina u kojima je stehiometrijski omjer navedenih komponenata 2:1. Iako je povezivanje vodikovim vezama u oba polimorfa jednako, oni se razlikuju prema slaganju molekula u kristalu. U polimorfnoj formi **I** su molekule salicilne kiseline povezane slojevito i leže u ravnini s tim slojem, za razliku od polimorfne forme **II** koja nema slojevitost strukturu (Slika 10).⁴⁴



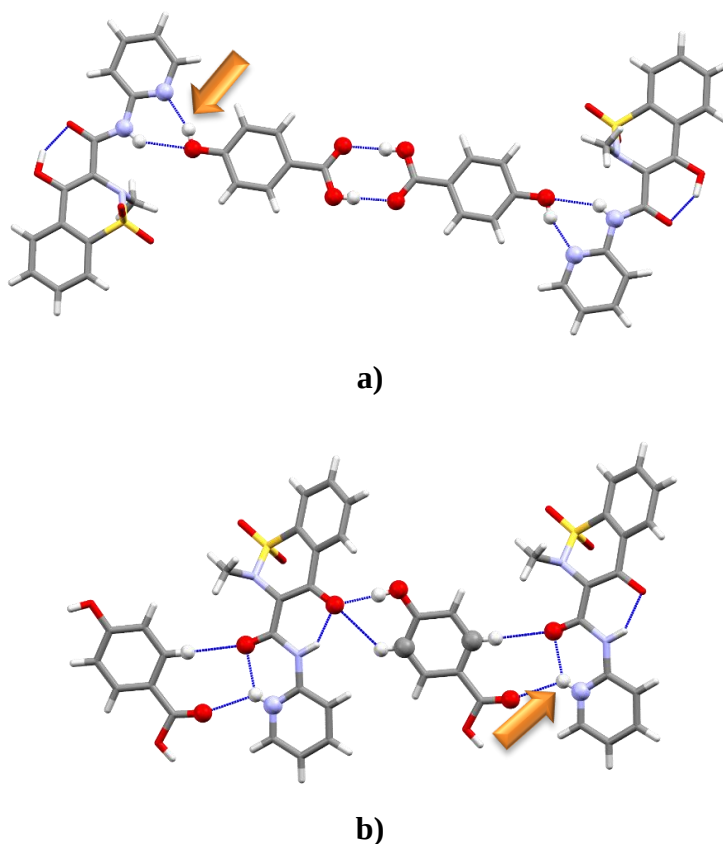
Slika 10. Dijagrami slaganja kokristalâ salicilne kiseline (ljubičasto) i *N,N'*-diacetilpiperazina (narančasto)

Kada različiti tautomeri pojedine komponente kristaliziraju u različitim kristalnim formama govorimo o tautomernoj polimorfiji. Općenito, do tautomerije dolazi kada se atom vodika nalazi u dinamičkoj ravnoteži između konstitucijskih izomera.^{40,42} Tautomeri koji mogu prijeći jedan u drugi u otopini ili talini pripadaju istom kemijskom spoju pa se stoga kristalne forme koje sadrže tautomere smatraju polimorfima.⁴⁵ Zanimljiv je primjer kokristala, piroksikama i 4-hidroksibenzojeve kiseline (1:1). Naime, monoklinska polimorfna forma sadrži molekule piroksikama u neutralnom obliku (Slika 11a), dok su u triklinskoj polimorfnoj formi molekule piroksikama prisutne u zwitter-ionskom obliku (Slika 11b).⁴⁶

S druge strane, tautomerija podrazumijeva ravnotežu dviju ili više izomernih struktura kod kojih postoji mogućnost premještanja atoma ili skupine unutar molekule.⁴⁷⁻⁴⁹ Tautomerna ravnoteža u otopini naveliko je izučavana i uočeno je da ovisi o odabiru otapala, pH-vrijednosti, temperaturi, koncentraciji itd.^{50,51} Za razliku od otopina, u kojima su različiti tautomeri prisutni zajedno, u čvrstom stanju moguće je izolirati samo jedan tautomer. Međutim, Hantzsch i Herrmann⁵² predložili su da ukoliko se tvar može izolirati u dvije stabilne forme onda se govori o dezmotropiji, odnosno dezmotropima (grč. *dezmos* = veza, *tropos* = promjena), a ukoliko njihova izolacija nije moguća govori se o tautomerima. Tako je, primjerice, uspješno izoliran imin izveden iz salicilaldehida i 2-amino-3-hidroksipiridina koja predstavlja prvi slučaj

2. LITERATURNI PREGLED

dezmotropije, zapažen kod iminâ. Ovaj je slučaj također dodatno zanimljiv upravo zato što su enol-iminski i keto-aminski tautomer prisutni odvojeno, a svaki od njih kristalizira u dvije polimorfne forme.⁵³



Slika 11. Tautomerni polimorfi kokristala piroksikama i 4-hidroksibenzojeve kiseline (narančasta strelica ukazuje na (de)protoniranje piroksikama)

Osim navedenih vrsta polimorfa, u literaturi se spominju i pojmovi konkominantni te nestajući polimorfi. Konkominantni polimorfi su polimorfne forme tvari koje kristaliziraju istovremeno iz iste reakcijske smjese pri identičnim uvjetima kristalizacije. Nestajući polimorfi su kristalne forme koje su izolirane i okarakterizirane, ali ih je teško ponovno izolirati zbog pojave druge, stabilnije forme.⁵⁴ Jedan od takvih primjera je Ritonavir čija se originalna topljiva forma više ne može izolirati čista i bez prisutstva drugih polimorfa.

2.4. Sinteza kokristala

Kokristali se mogu pripremiti na nekoliko načina. Metode pripreme korištene u ovom radu (kristalizacija iz otopine i mljevenje tvari u čvrstom stanju) pobliže su objašnjene u sljedećim poglavljima. Osim korištenim metodama, kokristali se mogu dobiti i reakcijskom

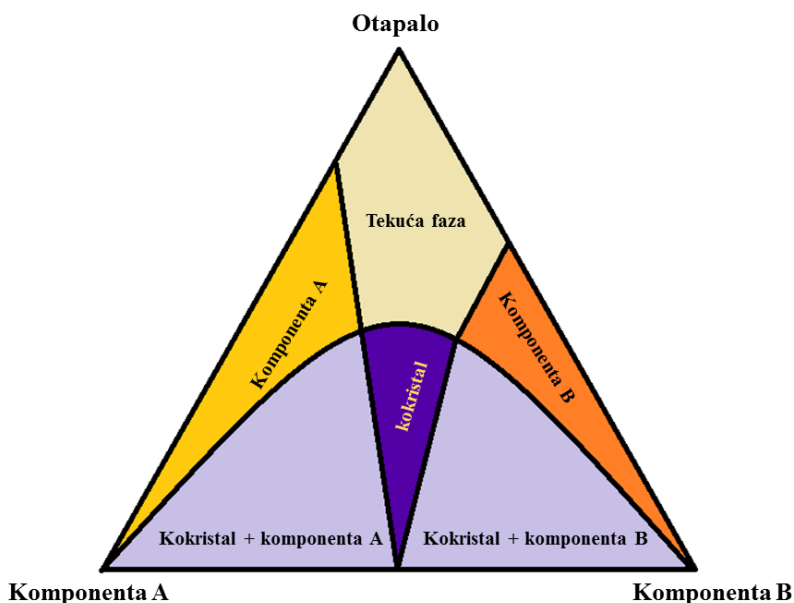
2. LITERATURNI PREGLED

kristalizacijom, ubrzanim starenjem, kristalizacijom taline, sublimacijom ili preparacijom iz suspenzije.³⁹

2.4.1. Sinteza kokristala iz otopine

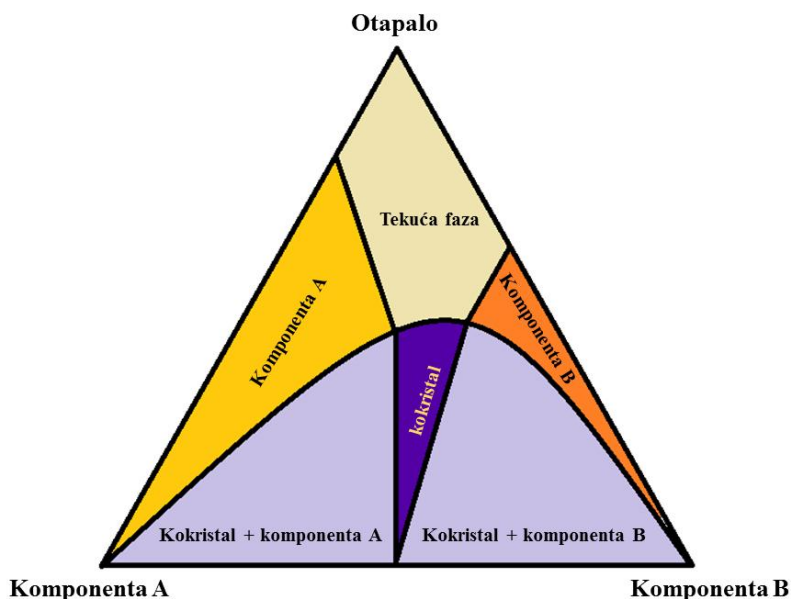
Kristalizacijom iz otopine nastoji se pripremiti otopina koja je prezasićena s obzirom na komponente kokristala. Prezasićenje se može postići isparavanjem, hlađenjem ili dodavanjem otapala u kojem je kokristal manje topljiv. Najčešće je korištena metoda isparavanja. Pri tome važnu ulogu ima odabir otapala u kojemu obje komponente moraju biti dobro topljive. Osim toga, bitno je da su komponente pomiješane u pravilnom stehiometrijskom omjeru. Otopinske metode su vrlo bitne pri izučavanju tvari u čvrstom stanju jer se najčešće koriste za dobivanje kristala pogodnih za rentgensku difrakciju na jediničnom kristalu.

Chiarella i suradnici su sintezu kokristala iz otopine objasnili pomoću trokomponentnih faznih dijagrama.⁵⁵ Fazni dijagrami mogu omogućiti planiranje sinteze kokristala te bolje razumijevanje kokristalizacijskih metoda. Kokristalizacija iz otapala u kojem su pojedinačne komponente kokristala slično topljive prikazana je trokomponentnim faznim dijagramom na slici 12. Kokristal nastaje uslijed isparavanja otapala, a ukoliko otopina postane nezasićena u odnosu na jednu komponentu, a prezasićena u odnosu na drugu, kokristal se otapa. Na slici 13 prikazan je trokomponentni fazni dijagram za slučaj kad su komponentne kokristala različito topljive u otapalu. Krivulja topljivosti kokristala u tom je slučaju pomaknuta, a isparavanje otapala rezultira kristalizacijom manje topljive komponente.



Slika 12. Trokomponentni fazni dijagram za komponentne kokristala slične topljivosti

2. LITERATURNI PREGLED



Slika 13. Trokomponentni fazni dijagram za komponentne kokristale različite topljivosti

2.4.2. Mehanokemijska sinteza kokristala

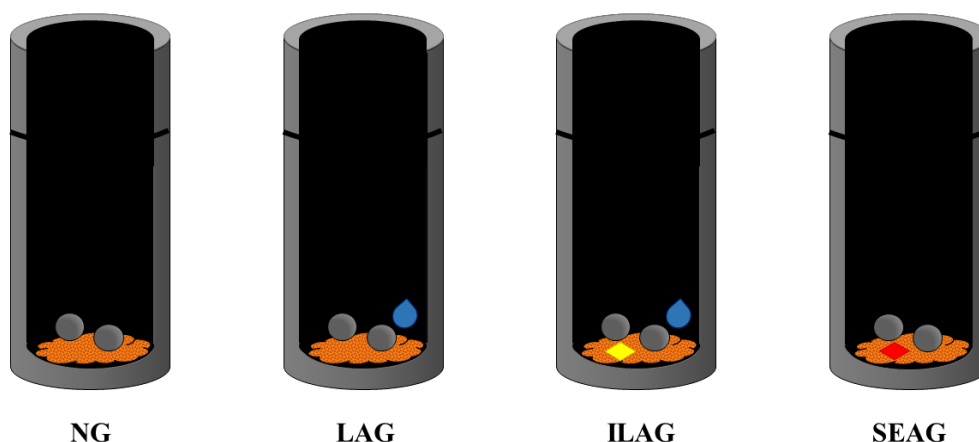
Mehanokemijska sinteza se općenito odnosi na kemijske reakcije potaknute apsorpcijom mehaničke energije.⁵⁶ Mehanokemijska sinteza u mnogočemu prednjači pred kovalentnom i supramolekulskom sintezom iz otopine. Reakcijama u čvrstom stanju korištenje otapala svodi se na minimum i to ih čini ekološki prihvatljivijima. Osim toga, zaobilazi se problem različite topljivosti komponenata i utjecaja molekula otapala na ishod reakcije. Kod sinteze iz otopine iskorištenje ovisi o mnogo parametara pa tijekom odvijanja reakcije ili izolacije produkta može doći do nastanka neželjenih nusprodukata. Mehanokemijska sinteza se, osim što je lako izvediva, pokazala selektivnijom i djelotvornijom (iskorištenje reakcije je u pravilu visoko). Također je energetska nezahtjevnija. Dok sinteze iz otopine mogu potrajati do nekoliko dana, mehanokemijskom sintezom se trajanje reakcije smanjuje na par minuta do par sati.

Mljevenje je općenit pojam kojim se opisuje mehaničko djelovanje tvrdih površina na materijale u svrhu njihovog lomljenja i usitnjavanja. Može biti ručno, uz upotrebu tarionika i tučka, ili pomoću uređaja poput kugličnog mlina. Postoji nekoliko metoda provođenja postupka mljevenja (Slika 14):

- NG (eng. *neat grinding*); suho mljevenje ili mljevenje bez dodatka tekućine⁵⁷
- LAG (eng. *liquid assisted grinding*), mljevenje potpomognuto tekućinom⁵⁸
- ILAG (eng. *ion and liquid assisted grinding*), mljevenje uz dodatak tekućine i jednostavnih ionskih spojeva⁵⁹

2. LITERATURNI PREGLED

- SEAG (eng. *seeding assisted grinding*); mljevenje potpomognuto cijepljenjem smjese reaktanata formom željenog produkta.⁶⁰



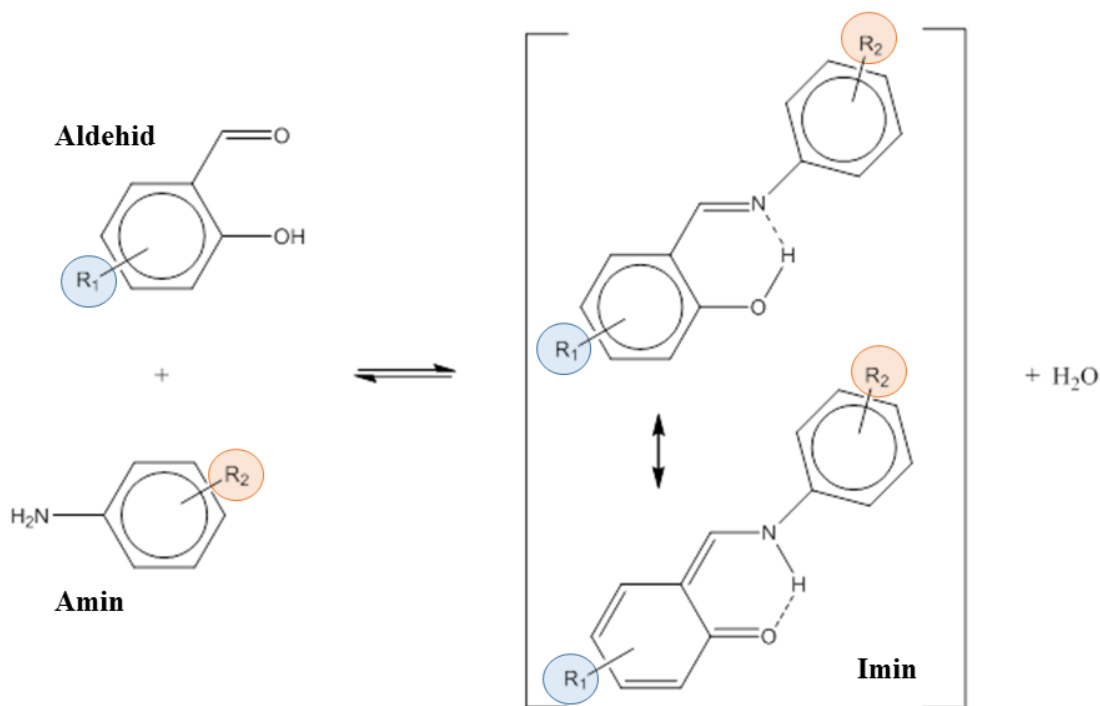
Slika 14. Shematski prikaz NG, LAG, ILAG i SEAG metode mehanokemijske sinteze

U mehanokemijskoj sintezi tekućina ima katalitičku ulogu; djeluje kao lubrikant koji olakšava difuziju molekula. Osim toga, odabir tekućine i njezin volumen⁶¹ značajno utječu na ishod kokristalizacije; iskorištenje, kristalnost produkta i nastanak određenog polimorfa.

Prvu mehanokemijsku sintezu sustava s halogenskom vezom proveli su Cinčić i suradnici 2008. godine.²⁸ Istražena su svojstva povezivanja 1,4-dijodtetrafluorbenzena i 1,4-dibromtetrafluorbenzena s nizom strukturno sličnih akceptora halogenske veze koji su sadržavali atome dušika, kisika i sumpora.

2.5. Imini

Imini (Schiffove baze) su spojevi koji imaju dvostruku vezu ugljik-dušik (opće formule $R_1R_2C=NR_3$), a dobivaju se kondenzacijom primarnih amina s karbonilnim spojevima poput aldehida ili ketona. Ime su dobile po njemačkom kemičaru Hugu Schiffu koji je šezdesetih godina 19. stoljeća prvi opisao njihovu sintezu. Na shemi 1 prikazana je kemijska reakcija dobivanja aromatskih o-hidroksi aromatskih iminâ.⁶² Takvi imini sadrže unutarmolekulska $O\cdots N$ vodikovu vezu te podliježu keto-enolnoj tautomeriji. U posljednjih nekoliko desetaka godina izazvali su veliko zanimanje zbog svojih fotokromnih i termokromnih svojstava u čvrstom stanju te je izučavana poveznica između njihove strukture i svojstava.^{4,63}



Shema 1. Kemijska reakcija dobivanja aromatskog o-hidroksi imina

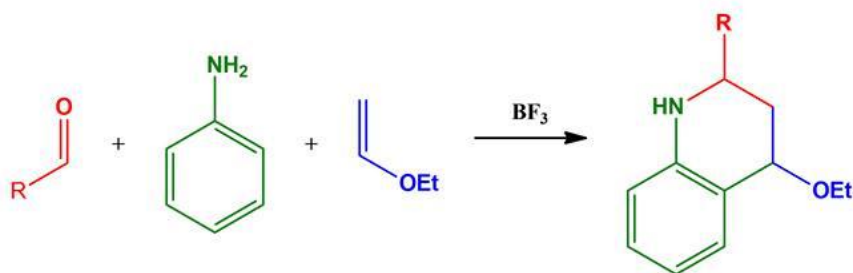
Iako su neki imini prisutni u prirodi, većina ih je dobivena sintetskim putem i primjenjuju se kao katalizatori i ligandi u koordinacijskoj kemiji.⁶⁴ Osim svoje biološke aktivnosti, privukle su pažnju i zbog pojava termokromizma i fotokromizma u čvrstom stanju na temelju kojih se mogu primijeniti i u kemiji materijala.^{5,65,66} Sa strane kristalnog inženjerstva imini su zanimljivi jer mogu posjedovati funkcionalne skupine na rubnim dijelovima molekule i na taj način poslužiti kao modelni spojevi za izučavanje kokristala s vodikovim i halogenskim vezama.

2.5.1. Kemijska stabilnost i reaktivnost iminâ

U vodenim otopinama spojevi koji sadrže ugljik-dušik vezu mogu biti hidrolizirani na pripadajuće aldehide i ketone kao što je prikazano na Shemi 1. Međutim, hidroliza imina se ne odvija lako i ona zahtijeva kiselu ili baznu katalizu.⁶⁷ Praćenjem napredovanja reakcije kondenzacije amina i aldehida pri različitim relativnim vlažnostima (RH), uočeno je da pri povećanoj vlažnosti ne dolazi do usmjeravanja reakcije k nastanku reaktanata, već do pospješivanja nastanka imina.⁶⁸ Imini su se također pokazali kao dobri prekursori u sintezi β -laktama⁶⁹, različitih alkaloida, benzimidazola⁷⁰ te kinolina⁷¹ različitim metodama pregradnje (uz korištenje katalizatora). Jedan od takvih primjera je [4+2] aza-Diels-Alderova pregradnja tj. Povarovljeva reakcija.

2. LITERATURNI PREGLED

Povarovljeva reakcija je otkrivena 60-ih godina prošlog stoljeća⁷², a odnosila se na Lewisovom kiselinom kataliziranu reakciju između imina i vinil etera (etilena bogatog elektronima) koja rezultira nastankom tetrahidrokinolina. Iako je Povarovljeva reakcija posjedovala velik potencijal za primjenu u organskoj sintezi, pažnju je privukla tek 90-ih godina kad je razvijena “one-pot”ⁱⁱⁱ metoda dobivanja *N*-arilimina kondenzacijom karbonilnog spoja s anilinom uslijed *in situ* reakcije triju komponenata (Shema 2). Tijekom posljednjeg desetljeća je na temelju proučavanja Povarovljeve reakcije s različitim reaktantima i katalizatorima postignut napredak u razumijevanju njenog reakcijskog mehanizma i primjene u sintezi. Budući da je Povarovljeva reakcija jedan od najboljih sintetskih postupaka za dobivanje šesteročlanih prstenova s atomom dušika u njegovom sastavu, primjenjuje se u sintezi supstituiranih (tetrahidro)kinolina i različitih *N*-poliheterocikličkih spojeva, uključujući neke alkaloide.⁷³



Shema 2. “One-pot” trokomponentna Povarovljeva reakcija

2.5.2. Supramolekulska reaktivnost iminâ

Uz prethodno spomenutu uporabu kao prekursore u različitim reakcijama pregradnje te u koordinacijskoj kemiji, u posljednjih nekoliko godina imini su se počeli koristiti i kao koformeri u sintezi kokristala. Primjerice, kokristalizacijom se mogu ugoditi fotokromna i termokromna svojstva tvari u čvrstom stanju. Carletta i suradnici⁷⁴ uspješno su sintetizirali kokristale *o*-hidroksi imina *N*-saliciliden-3-aminopiridina s dikarboksilnim kiselinama (2:1) te potvrdili da se kokristalizacijom, odnosno utjecajem na strukturni raspored i elektronska svojstva, značajno utječe na foto- i termokromna svojstva tvari. *N*-saliciliden-3-aminopiridinima također su se bavili Hutchins i suradnici⁷⁵ ukazujući na kokristalizacijom inducirani fotokromizam.

ⁱⁱⁱ eng. *one-pot* – u jednoj posudi, tj. sinteza u jednom koraku.

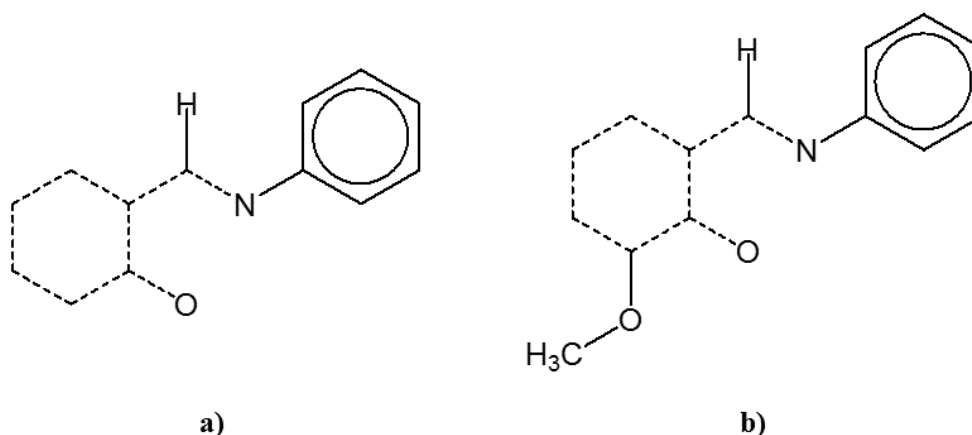
2.7. Pretraga baze strukturnih podataka (CSD)

Baza strukturnih podataka *Cambridge Structural Database*⁷ (verzija 5.37 s nadopunom iz veljače 2016.) u studenom 2016. godine sadržavala je 786934 skupova podataka o kristalnim i molekulskim strukturama organskih spojeva te spojeva koji osim atoma ugljika u sebi sadrže atome metala i polumetala. Podatci zabilježeni u navedenim skupovima podataka prikupljeni su difrakcijom rentgenskog i neutronskega zračenja na jediničnim kristalima uzoraka te difrakcijom na praškastim uzorcima. Baza podataka pretraživana je programom *ConQuest* v1.18⁷⁶ uz uvjete da se radi isključivo o organskim sustavima, da su određene 3D koordinate atoma te da ne smije biti pogrešaka u strukturi.

Baza je pretražena kako bi se ispitala mogućnost nastanka višekomponentnih sustava s halogenskom vezom između odabranih donora halogenske veze i pripremljenih iminâ čije funkcionalne skupine djeluju kao akceptori halogenske veze.

2.7.1. Pretraga prema motivu imina

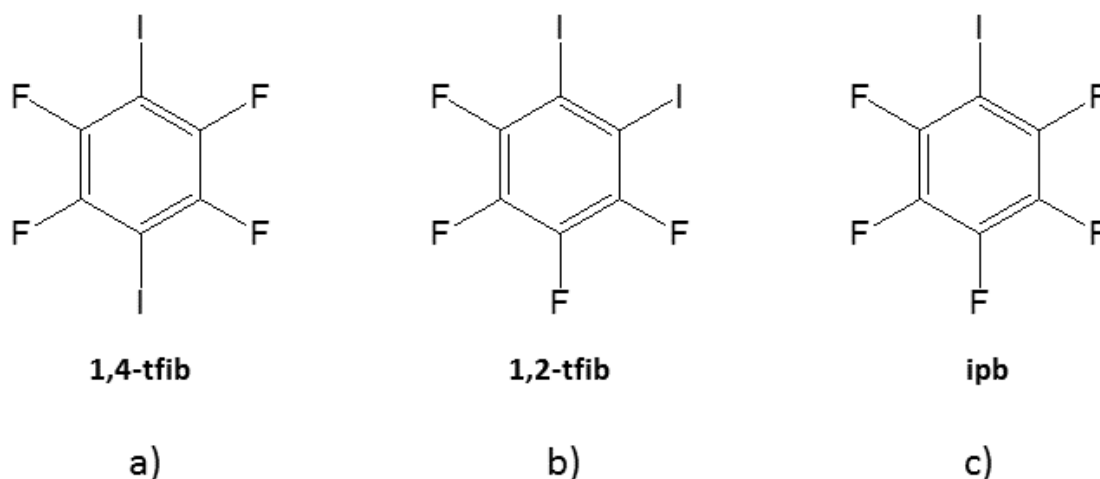
Pretraživanjem prema motivu imina dobivenog iz *o*-hidroksialdehida i aromatskog amina (Slika 15a), uz ograničenje da su atomi kisika i dušika aciklički, dobiveno je 1200 skupova podataka. Ukoliko je aldehid također aromatski, broj skupova podataka smanjuje se na 988. Sužavanjem pretrage na *o*-vanilinske imine (Slika 15b) dobije se 96 skupova podataka.



Slika 15. Motivi iminâ prema kojima je načinjena pretraga baze podataka CSD; a) Strukturni motiv imina dobivenog iz aldehida i aromatskog amina, odnosno b) iz *o*-vanilina i aromatskog amina

2.7.2. Pretraga prema motivu jod-supstituiranih donora halogenske veze

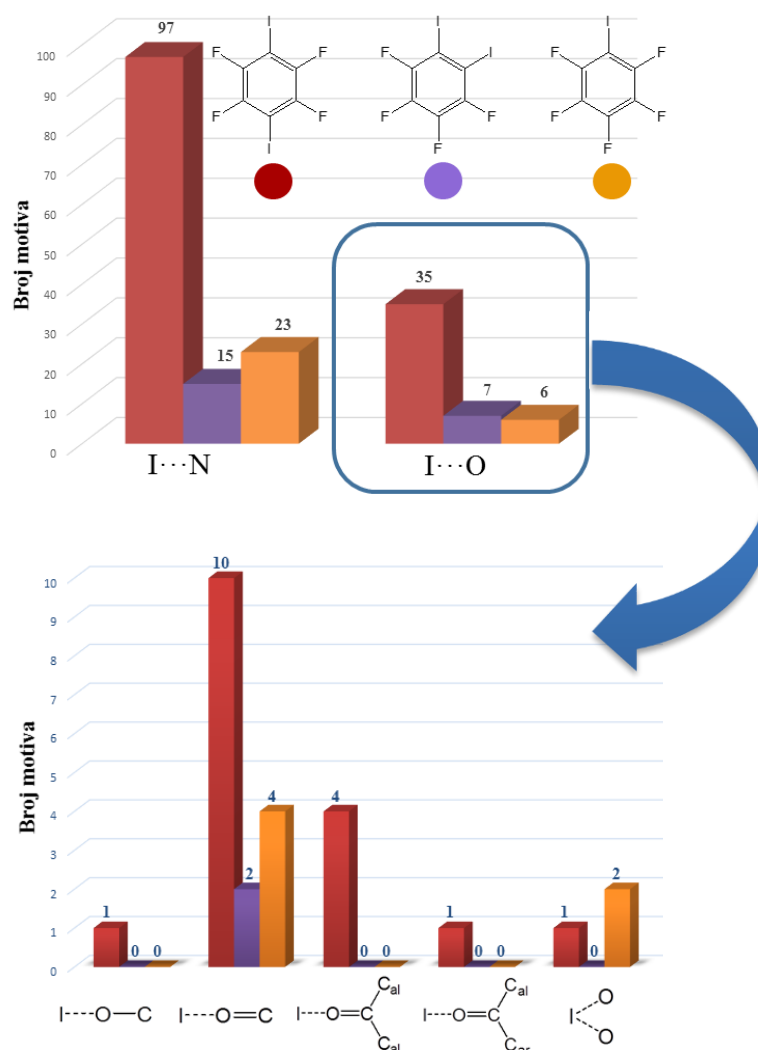
U ovom su radu korišteni sljedeći jod-supstituirani donori halogenske veze: 1,4-dijodtetrafluorbenzen, 1,2-dijodtetrafluorbenzen i jodpentafluorbenzen. Njihove molekulske strukture i kratice prikazane su na slici 16.



Slika 16. Molekulske strukture jod-supstituiranih donora halogenske veze: a) 1,4-dijodtetrafluorbenzen, b) 1,2-dijodtetrafluorbenzen i c) jodpentafluorbenzen

Pretraživanjem strukturnih podataka za motiv molekule **1,4-tfib**-a pronađeno je 211 skupova podataka, dok je za **1,2-tfib** pronađeno 33, a za **ipb** 45 skupova. Budući da akseptori halogenske veze na iminu mogu biti atomi kisika i dušika, baza podataka je najprije pretražena s obzirom na ostvarivanje halogenskih veza $I \cdots O$ i $I \cdots N$. Rezultati izvedene pretrage ukazuju na to da su višekomponentni sustavi s **1,4-tfib**-om više istraženi od onih s **1,2-tfib**-om. Također je uočeno da je trenutno u DSC-u pohranjeno više kristalnih struktura s $I \cdots N$, nego s $I \cdots O$ halogenskom vezom. Halogenskoj vezi $I \cdots O$ kod **1,4-tfib** pripada 35, kod **1,2-tfib** sedam, a kod **ipb** šest skupova podataka, a halogenskoj vezi $I \cdots N$ kod **1,4-tfib** pripada 97, kod **1,2-tfib** petnaest, a kod **ipb** sedamnaest skupova podataka (Slika 17).

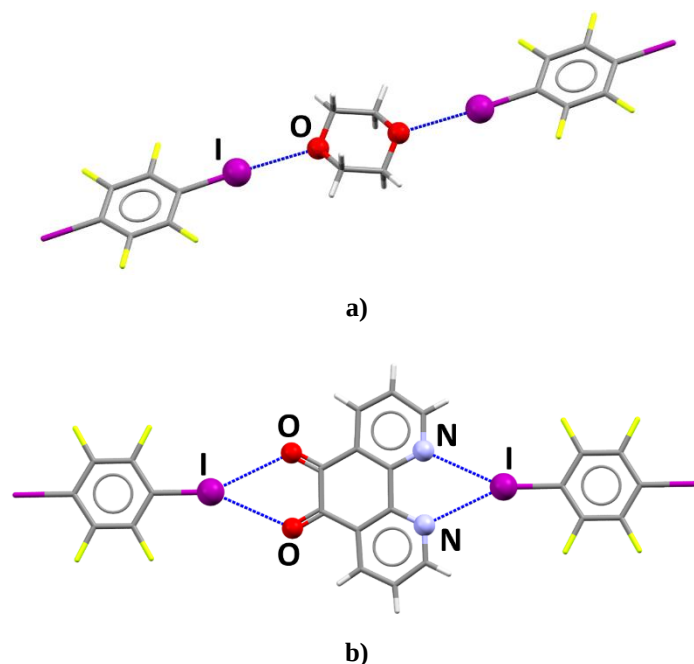
2. LITERATURNI PREGLED



Slika 17. Brojnost strukturnih podataka pohranjenih u bazi strukturnih podataka CSD za višekomponentne sustave s jod-supstituiranim donorima halogenske veze koji sadrže I...O i I...N kontakte te raspodjela brojnosti sustava koji sadrže motive s I...O kontaktom (C_{al} – alifatski ugljikov atom, C_{ar} – aromatski ugljikov atom)

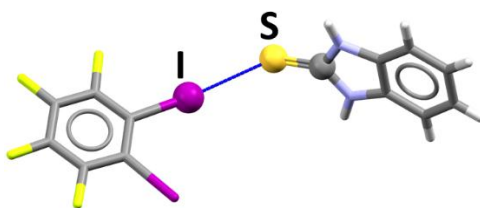
Od ukupnog broja pronađenih skupova podataka koji se odnose na I...O halogensku vezu, za **1,4-tfib** jedan uključuje ostvarivanje kontakta između atoma joda i kisika vezanog na ugljik (DIVDAO, Slika 18a), 10 se odnosi na karbonilni kisik, 4 na karbonilni kisik vezan na dva alifatska ugljikova atoma, a jedan na karbonilni kisik vezan na alifatski i aromatski ugljikov atom (EXIFEX, Slika 18b).

2. LITERATURNI PREGLED



Slika 18. Prikaz molekulskih kompleksa koji nastaju povezivanjem halogenskom vezom u a) DIVDAO²⁸ i b) EXIFEX⁷⁷ gdje je **1,4-tfib** molekula donora

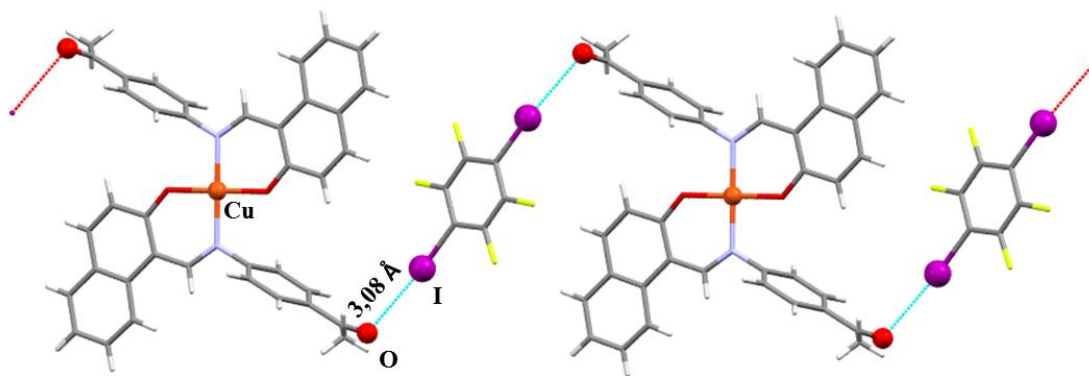
U slučaju **1,2-tfib**-a dva, a **ipb**-a četiri skupa podataka odnose se na kontakt između atoma joda i karbonilnog kisika. Bifurkiranoj halogenskoj vezi između atoma joda i dvaju kisikovih atoma pripada jedan skup podataka za **1,4-tfib** i dva za **ipb**. Iako su molekule **1,2-** i **1,4-tfib**-a potencijalni ditopični donori, **1,2-tfib** se u nekoliko slučajeva pokazao kao monotopičan donor (NUSCAG, Slika 19).⁷⁸



Slika 19. Prikaz molekulskog kompleksa u kojem je **1,2-tfib** monotopični donor halogenske veze

Uočeno je da u bazi podataka ne postoji višekomponentni organski sustav koji sadrži kombinaciju bilo kojeg od korištenih jod-supstituiranih donora halogenske veze s iminom izvedenim iz *o*-vanilina. Ako se ukloni ograničenje na organske sustave, dobije se skup podataka za metalni kompleks u kojem je imin izveden iz 2-hidroksinaftaldehida i 4-aminoacetofenona koordiniran na bakar, a **1,4-tfib** je ditopičan donor halogenske veze i povezuje komplekse preko karbonilnih kisikovih atoma (BOQBOA, Slika 20)⁶.

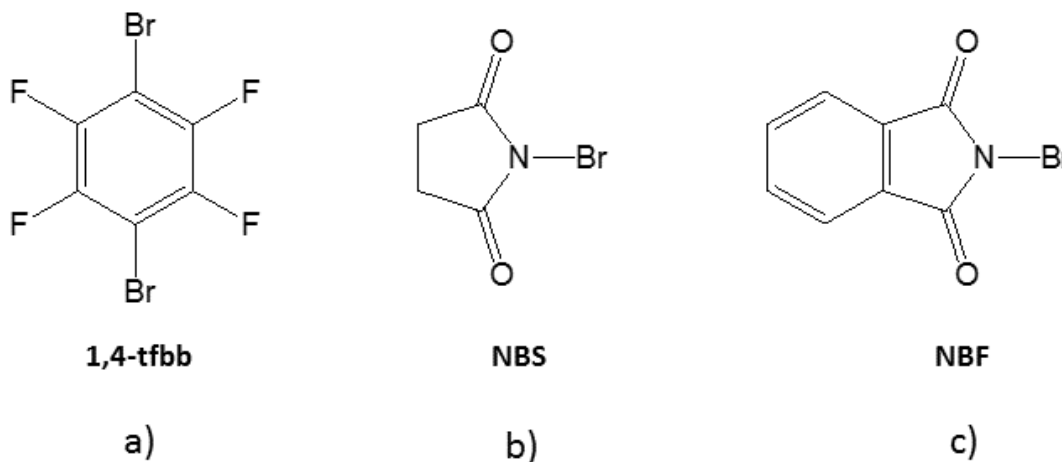
2. LITERATURNI PREGLED



Slika 20. Kristalna struktura BOQBOA; **1,4-tfib** je ditopičan donor halogenske veze i ulazi u interakciju s karbonilnim kisikovim atomima iminâ izvedenih iz 2-hidroksinaftaldehida i 4-aminoacetofenona

2.7.3. Pretraga prema motivu brom-supstituiranih donora halogenske veze

Na Slici 21 prikazane su molekulske strukture i kratice brom-supstituiranih donora halogenske veze korištenih u radu: 1,4-dibromtetrafluorbenzen, *N*-bromsukcinimid i *N*-bromftalimid.

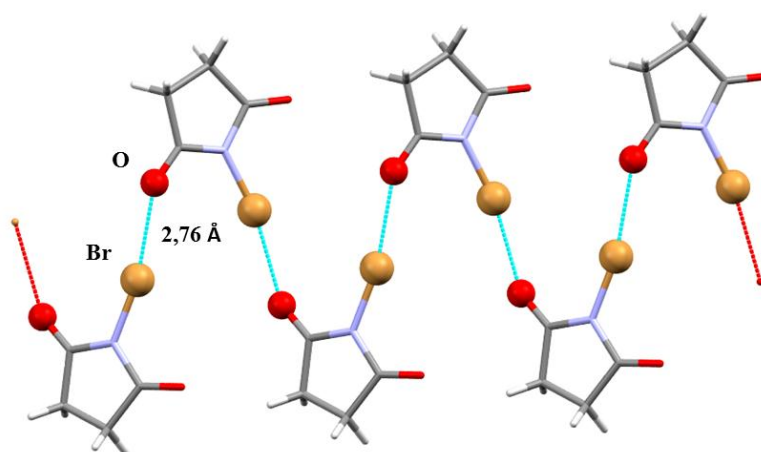


Slika 21. Molekulske strukture brom-supstituiranih donora halogenske veze: a) 1,4-dibromtetrafluorbenzen, b) *N*-bromsukcinimid i c) *N*-bromftalimid

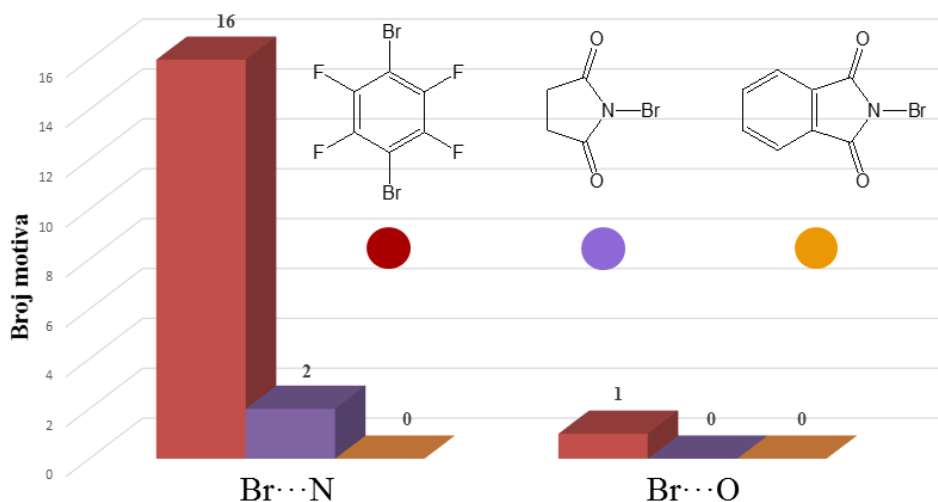
Pretraživanjem strukturnih podataka za motiv molekule **1,4-tfbb**-a pronađena su 23 skupa podataka. Halogenskoj vezi s bliskim kontaktom $\text{Br} \cdots \text{O}$ pripada samo jedan skup podataka (WOHMOX⁷⁹), dok halogenskoj vezi $\text{Br} \cdots \text{N}$ pripada šesnaest. Pretragom po motivu molekule **NBS**-a pronađeno je deset skupova podataka od kojih se tri odnose na kokristale, a pet na soli. U pronađenim višekomponentnim sustavima prisutna su dva skupa podataka s ostvarenim $\text{Br} \cdots \text{N}$ kontaktima, dok se halogenska veza $\text{Br} \cdots \text{O}$ ostvaruje samo pri međusobnom povezivanju

2. LITERATURNI PREGLED

molekula **NBS**-a (NBSUCA⁸⁰ i NBSUCA02⁸¹, Slika 22). Pretragom po motivu molekule **NBF**-a uočeno je da struktura same molekule nije pohranjena u bazi podataka, ali pronađena su tri skupa podataka koja se odnose na soli u čijem se sastavu nalazi **NBF** (Slika 23). U bazi podataka ne postoji višekomponentni organski sustav koji sadrži kombinaciju bilo kojeg od korištenih brom-supstituiranih donora halogenske veze s iminom izvedenim iz *o*-vanilina.



Slika 22. Međusobno povezivanje molekula *N*-bromsukcinimida $\text{Br}\cdots\text{O}$ halogenskim vezama u kristalnoj strukturi (NBSUCA02)

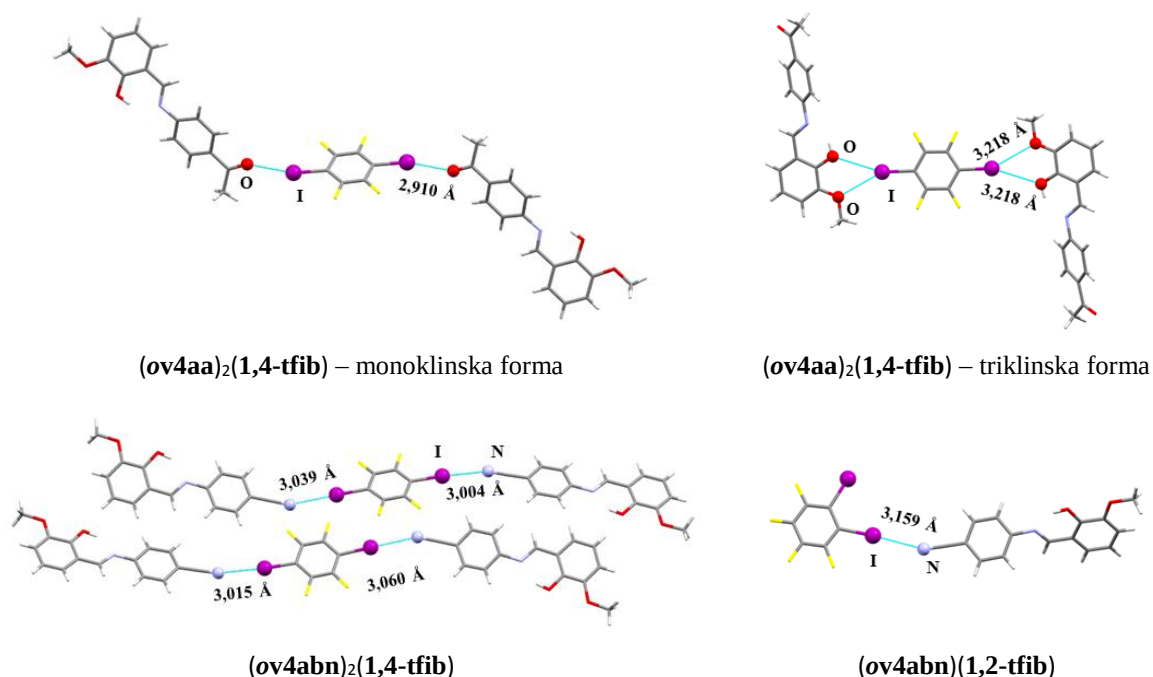


Slika 23. Brojnost strukturnih podataka pohranjenih u bazi strukturnih podataka CSD za višekomponentne sustave s brom-supstituiranim donorima halogenske veze koji sadrže $\text{Br}\cdots\text{O}$ i $\text{Br}\cdots\text{N}$ kontakte

S obzirom na to da je verzija baze strukturnih podataka CSD iz studenog 2015. godine nadopunjena u veljači 2016. godine, pretragom baze podataka nisu pronađeni skupovi podataka za višekomponentne sustave u čijem su sastavu *o*-hidroksi imini i odabrani donori halogenske veze. Međutim, ovaj je diplomski rad dio šireg istraživanja čiji su rezultati objavljeni u časopisu

2. LITERATURNI PREGLED

Crystal Growth and Design.⁸ Naime, u radu su objavljene strukture dvaju polimorfa kokristala **(ov4aa)₂(1,4-tfib)** te strukture kokristalâ s 1,2- i 1,4-dijodtetrafluorbenzenom kao donorima halogenske veze te iminom izvedenim iz 4-aminobenzonitrila kao njenim akceptorom; **(ov4abn)₂(1,4-tfib)** i **(ov4abn)(1,2-tfib)**.^{82,83} U kokristalu **(ov4aa)₂(1,4-tfib)** se molekule imina se povezuju s molekulama **1,4-tfib**-a preko karbonilnog kisikovog atoma, odnosno preko kisikovog atoma metoksi i hidroksilne skupine, dok se u kokristalima s iminom **ov4abn** halogenska veza ostvaruje samo preko dušikovog atoma nitrilne skupine jer je ta funkcionalna skupina bolji akceptor halogenske veze pa dolazi do kooperativnosti (Slika 24).



Slika 24. Prikaz molekulskih kompleksa dvaju polimorfa kokristala **(ov4aa)₂(1,4-tfib)** te kokristala **(ov4abn)₂(1,4-tfib)** i **(ov4abn)(1,2-tfib)**

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opis polaznog materijala

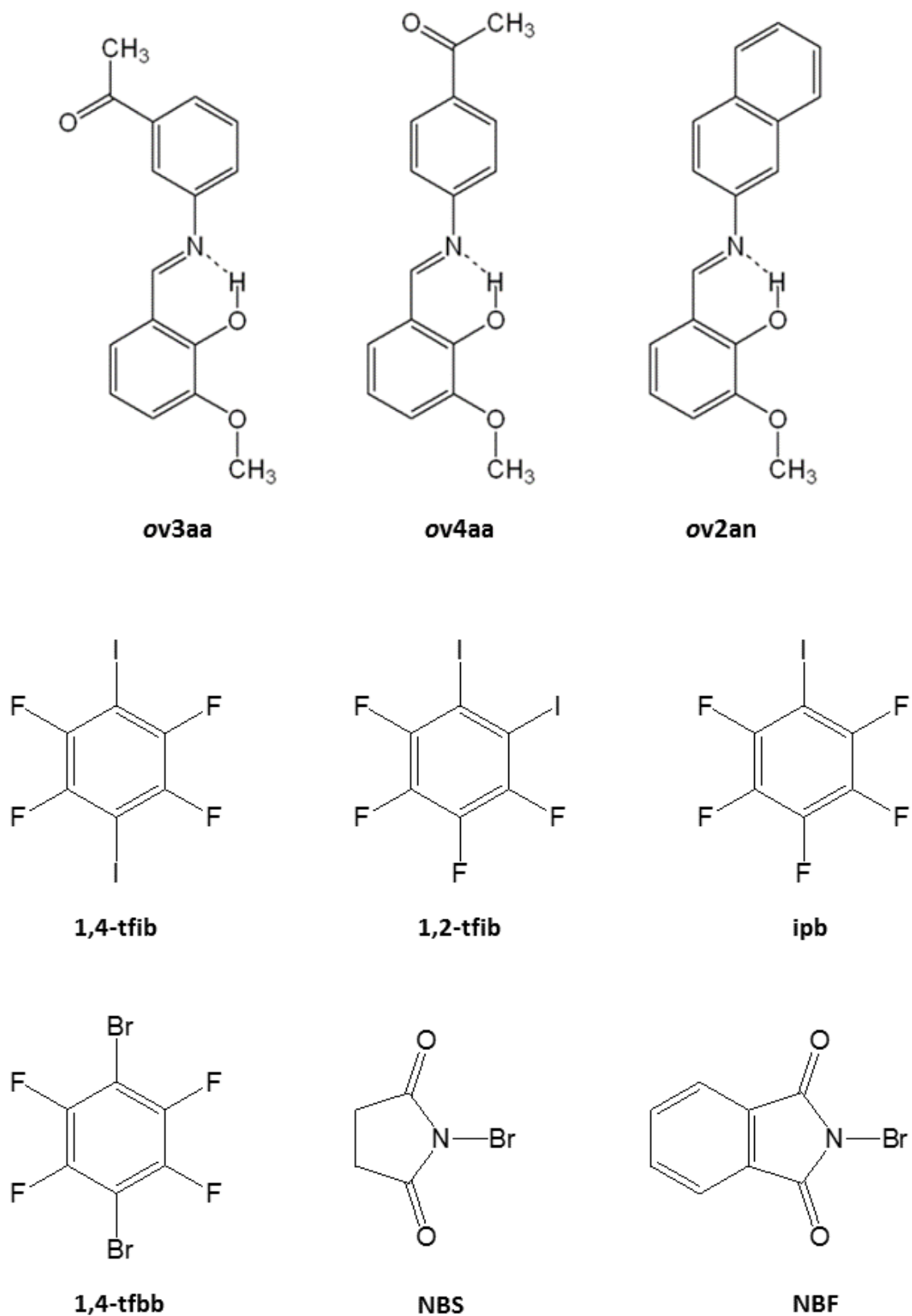
Svi polazni spojevi i otapala za sintezu i kristalizaciju korišteni su bez prethodnog pročišćavanja. Pregled njihovog podrijetla te pripadajuće molarne mase, tališta i vrelišta dani su u tablici 1, a molekulske strukture iminâ i donorâ halogenske veze prikazane su na slici 25. Popis korištenih kratica i akronima nalazi se u poglavlju 7 (Tablica 10).

Tablica 1. Pregled podrijetla i čistoće polaznih spojeva i otapala te njihove molarne mase, tališta i vrelišta

Spoj	Proizvođač	M_r	$t_t / ^\circ\text{C}$	$t_v / ^\circ\text{C}$
<i>o</i>-vanilin	Acros Organics	152,15	40-42	265-266
3-aminoacetofenon	Merck	135,16	94-98	289-290
4-aminoacetofenon	Merck	135,16	103-107	293
2-aminonaftalen	Carlo Erba	143,19	111-113	306
1,2-dijodtetrafluorbenzen	Aldrich	401,87	49-50	*
1,4-dijodtetrafluorbenzen	Aldrich	401,87	108-110	*
1,4-dibromtetrafluorbenzen	Aldrich	307,87	78-81	*
jodpentafluorbenzen	Aldrich	293,96	*	161
<i>N</i>-bromsukcinimid	Fluka	177,98	175-180	*
<i>N</i>-bromftalimid	Aldrich	226,03	194-198	*
sukcinimid	sintetiziran	99,09	123-125	285-290
ftalimid	sintetiziran	147,13	232-235	*
etanol, 96%	Alkaloid Skopje	46,07	-114	78
aceton	CLARO-PROM	58,08	-94	56
acetonitril	J.T.Baker	41,05	-48	81-82
propan-1-ol	Kemika	60,10	-127	97
nitrometan	Kemika	61,04	-29	101,2
diklormetan	Kemika	84,93	-97	39,8-40
<i>d</i>₆-dimetilsulfoksid	Aldrich	84,17	*	189

*nema podatka

3. EKSPERIMENTALNI DIO



Slika 25. Prikaz iminâ i donorâ halogenske veze

3.2. Priprava spojeva

Imini korišteni u ovom radu pripravljeni su sintezom iz otopine; reakcijama kondenzacije *o*-vanilina i pripadajućih amina u odgovarajućem otapalu, a kokristali mehanokemijskom sintezom iz iminâ i donorâ halogenske veze.

3.2.1. Sinteza iminâ

Polimorfna forma **I** imina **ov3aa** dobivena je otopinskom sintezom u acetonu.³ Ekvimolarne količine (5 mmol : 5 mmol) *o*-vanilina (**ov**) i 3-aminoacetofenona (**3aa**) zasebno su otopljene u acetonu uz blago zagrijavanje. Dobivene otopine su zatim pomiješane, a nastali narančasti kristali profiltrirani uz sniženi tlak. Monoklinska forma imina **ov4aa** dobivena je otopinskom sintezom u etanolu.⁸² Ekvimolarne količine (5 mmol : 5 mmol) *o*-vanilina (**ov**) i 4-aminoacetofenona (**4aa**) zasebno su otopljene u etanolu uz blago zagrijavanje. Dobivene otopine su zatim pomiješane, a nastali crveni kristali profiltrirani uz sniženi tlak. Imin **ov2an** dobiven je sintezom iz acetona.⁵ Ekvimolarne količine (5 mmol : 5 mmol) *o*-vanilina (**ov**) i 2-aminonaftalena (**2an**) zasebno su otopljene u acetonu uz blago zagrijavanje. Dobivene otopine su zatim pomiješane, a nastali narančasti kristali profiltrirani uz sniženi tlak.

Uspješnost provedenih sinteza navedenih imina provjerena je difrakcijskim pokusima. Usporedbe difraktograma prahova sintetiziranih imina s difraktogramima izračunatih iz pripadajućih podataka pohranjenih u bazi podataka (CSD) nalaze se u prilogu (Slika 58).

3.2.2. Mehanokemijski pokusi

Mehanokemijski pokusi provedeni su mljevenjem imina (**ov3aa**, **ov4aa** i **ov2an**) i donora halogenske veze (**1,2-tfib**, **1,4-tfib**, **1,4-tfbb**, **ipb**, **NBS** i **NBF**) u različitim stehiometrijskim odnosima te bez ili uz dodatak otapala. U Tablici 3 dan je pregled eksperimentalnih podataka svih provedenih mehanokemijskih pokusa. Mehanokemijska sinteza provodila se u kugličnom mlinu *Retsch MM 200* i u ahatnom tarioniku. Sinteza u kugličnom mlinu provodila se pri frekvenciji 25 Hz, u posudici od nehrđajućeg čelika volumena 10 mL. Korištene su dvije kuglice promjera 7 mm, također od nehrđajućeg čelika.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Tablica 3. Pregled eksperimentalnih podataka mehanokemijskih pokusa s iminima (A) i donorima halogenske veze (X)

Reaktanti		Omjer reaktanata	m(A) / g	m(X) / g	Mljevenje	Otapalo	V(otapalo) / μL	t / min
A	X							
ov3aa	1,4-tfib	2:1	0,108	0,080	NG _t	/	/	10
					NG	/	/	30
					LAG	EtOH	40	30
						ACN	40	30
						PrOH	40	30
	1,2-tfib	2:1	0,108	0,080	NG _t	/	/	10
					NG	/	/	30
					LAG	EtOH	40	30
		ACN	40	30				
		PrOH	40	30				
		1:1	0,108	0,161	LAG	EtOH	40	30
		1,4-tfbb	2:1	0,135	0,077	NG	/	/
	LAG					EtOH	40	30
ipb	1:1	0,100	0,022*	NG _t	/	/	25	
NBS	1:1	0,135	0,089	NG	/	/	10	
NBF	1:1	0,135	0,113	NG	/	/	10	
ov4aa	1,2-tfib	2:1	0,108	0,080	NG _t	/	/	10
					NG	/	/	30
					LAG	EtOH	40	30
		ACN	40	30				
		PrOH	40	30				
		1:1	0,108	0,161	LAG	EtOH	40	30
	1,4-tfbb	2:1	0,135	0,077	LAG	EtOH	40	30
						ACN	40	30
	ipb	1:1	0,100	0,022*	NG _t	/	/	5
	NBS	1:1	0,135	0,089	NG	/	/	10
	NBF	1:1	0,135	0,113	NG	/	/	10
ov2an	1,4-tfib	2:1	0,139	0,102	NG	/	/	30
					LAG	EtOH	40	30
		1:1	0,093	0,134		ace	60	10
					EtOH	50	60	
	1,2-tfib	2:1	0,139	0,102	NG	/	/	30
					LAG	EtOH	40	30
		1:1	0,093	0,134	NG _t	/	/	1
					/	/	15	
					NG	/	/	10
					LAG	EtOH	50	60
						ACN	30	30
		NMT	30	30				
		1,4-tfbb	2:1	0,114	0,077	NG	/	/
	LAG					EtOH	40	30
	ipb	1:1	0,100	0,012**	NG _t	/	/	5
	NBS	1:1	0,139	0,089	NG	/	/	10
	NBF	1:1	0,139	0,113	NG	/	/	10

* 50 μL; ** 59 μL; NG_t – suho mljevenje u ahatnom tarioniku.

3.2.3. Kristalizacijski pokusi (sinteza iz otopine)

Svi kristalizacijski pokusi provedeni su po istom općem postupku, na način da je oko 20 mg produkta dobivenog mehanokemijskom sintezom stavljeno u posudu za kristalizaciju i zatim je dodan određeni volumen otapala (1-2 mL). Ukoliko je bilo potrebno, smjesa je zagrijavana ili je posuda za kristalizaciju uronjena u ultrazvučnu kupelj kako bi se dobila bistra otopina. Bistra otopina je ostavljena pokrivena parafilmom s probušenim rupicama pri sobnoj temperaturi do kristalizacije produkta. U tablici 4 dan je pregled eksperimentalnih podataka vezanih uz provedene kristalizacijske pokuse.

Budući da je jodpentafluorbenzen (**ipb**) tekućina, provedena je i sinteza kokristalâ iz otopine acetona pri čemu je stehiometrijski odnos imina i **ipb**-a iznosio 1:2. 0,020 g imina zasebno je otopljeno u 1 mL acetona uz blago zagrijavanje. U otopinu **ov3aa** i **ov4aa** zatim je dodano 20 µL **ipb**-a, dok je u otopinu **ov2an**-a dodano 24 µL. Dobivene su otopine ostavljene pri sobnoj temperaturi pokrivene parafilmom do kristalizacije produkata.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Tablica 4. Pregled eksperimentalnih podataka kristalizacijskih pokusa priprave kokristala imina (A) i donora halogenske veze (X)

Reaktanti		Omjer reaktanata	Otapalo	V(otapalo) / mL
A	X			
ov3aa	1,4-tfib	2:1	ace	1,0
			EtOH	2,0
			ACN	1,0
			3FEtOH	1,0
			dcm	1,0
			2BuOH	2,0
			THF	1,0
	1,2-tfib	2:1	ace	1,0
			EtOH	2,0
			ACN	0,5
			dcm	0,5
			NMT	0,5
		1:1	ace	1,0
	1,4-tfbb	2:1	ace	1,0
			EtOH	2,0
			ACN	0,5
			dcm	0,5
			NMT	0,5
	ipb	1:1	ace	1,0
	NBS	1:1	ace	1,0
	NBF	1:1	ace	1,0
ov4aa	1,2-tfib	2:1	ace	1,0
			EtOH	2,0
		1:1	ace	1,0
	1,4-tfbb	2:1	ace	1,0
	ipb	1:1	ace	1,0
			EtOH	1,0
			ACN	1,0
	NBS	1:1	ace	1,0
	NBF	1:1	ace	1,0
ov2an	1,4-tfib	2:1	ace	1,0
			EtOH	2,0
			ACN	1,0
		1:1	ace	1,0
	1,2-tfib	2:1	ace	1,0
			ace	1,0
			EtOH	2,0
			ACN	1,0
	1,4-tfbb	2:1	ace	2,5
			EtOH	2,0
			ACN	1,0
			dcm	0,5
			NMT	1,0
	ipb	1:1	ace	1,0
			EtOH	1,0
			ACN	1,0
	NBS	1:1	ace	1,0
	NBF	1:1	ace	1,0

3.3. Instrumentne metode

3.3.1. Difrakcijski pokusi na praškastom uzorku

Difraktogrami praškastih uzoraka snimljeni su na rentgenskom difraktometru PHILIPS PW 1840. Za upravljanje difraktometrom i prikupljanje podataka korišten je programski paket *Philips X'Pert Data Collector*®1.3e.⁸⁴

Produkti dobiveni mehanokemijskom sintezom nanoseni su na nosač uzorka (izjetkanu staklenu pločicu) tako da su pokrivali površinu od $\approx 0,5 \text{ cm}^2$ te su poravnati pomoću metalne spatule kako bi se dobila što ravnija površina. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s bakrenom anodom i valnim duljinama izlaznog snopa rentgenskog zračenja $\lambda(K_{\alpha 1}) = 1,54056 \text{ \AA}$ i $\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$. Omjer intenziteta $K_{\alpha 1}/K_{\alpha 2}$ iznosio je 0,5. Radni napon cijevi iznosio je 40 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 40 mA. Difrakcijski maksimumi su bilježeni u području 2θ od 5° do 45° . Korak pomicanja brojača bio je $0,02^\circ$ uz vrijeme zadržavanja i zapisivanja intenziteta na pojedinom koraku u trajanju 0,5 s. Nakon snimanja je iz difraktograma uklonjena $K_{\alpha 2}$ komponenta i pretraženi su položaji difrakcijskih maksimuma, odnosno pripisane su im vrijednosti položajnih kutova i intenziteti. Obrada i usporedba dobivenih difraktograma provedene su uporabom seta programa *Philips X'Pert Graphic & Identify*⁸⁵ te *ConvX*.⁸⁶

3.3.2. Difrakcijski pokusi na jediničnom kristalu i postupak rješavanja strukture

Jedinični kristali pripremljenih spojeva pričvršćivani su na staklenu nit bezbojnim lakom. Uzorak je učvršćen na goniometarsku glavu te instaliran na četverokružni difraktometar *Xcalibur 3 Kappa CCD*, tvrtke *Oxford diffraction*. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s molibdenskom anodom ($\lambda = 0,71073 \text{ nm}$) radnog napona 50 kW, zagrijavana strujom jakosti 40 mA. Radom uređaja upravljano je programskim paketom *CrysAlis CCD 171.34*.⁸⁷ Jedinične ćelije određivane su programskim paketom *CrysAlis RED 171.34*⁸⁸ na temelju 15 difrakcijskih slika. S parametrima određenih jediničnih ćelija te pomoću programskog paketa *CrysAlis RED 171.34* optimizirani su difrakcijski pokusi i postupci prikupljanja podataka. Broj referentnih difrakcijskih slika kojima je provjeravana stabilnost spoja ovisio je o ukupnom broju difrakcijskih slika potrebnom za prikupljanje 99,0 % simetrijski neovisnih refleksa. Sakupljeni podatci također su obrađeni programskim paketom *CrysAlis RED 171.34*. Strukture su rješavane direktnom metodom uporabom kristalografskog programa *SHELXS*, a njihovi

3. EKSPERIMENTALNI DIO

osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa *SHELXL*⁸⁹. Dobiveni podatci obrađivani su programskim paketima *WinGX 1.80.05*⁹⁰, *PARST*^{91,92} i *CrystalExplorer*.^{93,94} Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni su programi: *Mercury v3.8*.⁹⁵ i *POVRay*⁹⁶.

3.3.3. Termička istraživanja

Usitnjeni uzorci su stavljeni u aluminijsku posudicu volumena 40 μL s poklopcem na kojem su probušene tri rupe. Termička istraživanja provedena su uporabom razlikovnog pretražnog kalorimetra *Mettler-Toledo DSC823*. Sva su istraživanja provedena u temperaturnom rasponu od 25 do 500 $^{\circ}\text{C}$, brzinom zagrijavanja uzorka od 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ i u dinamičkoj atmosferi dušika uz protok 200 $\text{cm}^3 \text{ min}^{-1}$. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je program *STAR^e Software 10.00*.⁹⁷

3.3.4. NMR spektroskopska istraživanja

Oko 20 mg pojedinog uzorka otopljeno je u 600 μL $\text{d}_6\text{-DMSO-a}$, dok je TMS korišten kao unutrašnji standard. Korištenjem Bruker Advance III HD 400 MHz/54 mm Ascend spektrometra s 5 mm PA BBI 1H/D-BB Z-GRAD probom snimljeni su 1D (^1H , DEPTq) i 2D (COSY, HSQC, HMBC, $^1\text{H}\text{--}^{15}\text{N}$ HMBC) spektri pri 298 K. Za prikupljanje i obradu podataka korišten su standardni Bruker pulsni programi.⁹⁸

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati i rasprava mehanokemijske sinteze i sinteze iz otopine

U ovome su radu kondenzacijom *o*-vanilina i aminâ pripravljena tri imina (**ov3aa**, **ov4aa** i **ov2an**) čije funkcionalne skupine na rubnim dijelovima molekule mogu poslužiti kao akceptori halogenske veze. Imini **ov3aa** i **ov4aa** su potencijalni tritopični akceptori halogenske veze u kojima se halogenska veza može ostvariti preko kisikovih atoma hidroksilne i metoksi skupine na aldehidnom dijelu molekule te preko kisika karbonilne skupine na dijelu molekule koja potječe od amina. Imin **ov2an** razlikuje se od prethodnih po tome što uz hidroksilnu i metoksi skupinu na aldehidnom dijelu molekule ne sadrži funkcionalne skupine na aminskom dijelu, već samo aromatski naftalenski sustav.

U svrhu izučavanja mogućnosti nastanka kokristala pripremljenih iminâ **ov3aa**, **ov4aa** i **ov2an** s odabranim donorima halogenske veze: **1,2-tfib**, **1,4-tfib**, **ipb**, **1,4-tfbb**, **NBS** i **NBF**, provedene su mehanokemijska sinteza u čvrstom stanju i kristalizacija iz otopine. U sintezi su korišteni različiti stehiometrijski omjeri reaktanata, a njezin se ishod pratio usporedbom rentgenskih difraktograma reaktanata i produkata. Produkti su identificirani usporedbom njihovih rentgenskih difraktograma s rentgenskim difraktogramima izračunatima na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnim kristalima te difraktogramima reaktanata. Osim toga, produkti su potvrđeni i razlikovnom pretražnom kalorimetrijom. Svi pojedinačni difraktogrami praškastih uzoraka zajedno s krivuljama DSC-a nalaze se u dodatku (Poglavlje 8). U tablici 5 dan je sažeti prikaz rezultata mljevenja i kokristalizacije.

Svi mehanokemijski pokusi kokristalizacije izvedeni su prema gotovo istom općem postupku sinteze te su se pokazali dobrima za brzo i učinkovito ispitivanje mogućnosti pripreme kokristala pripremljenih imina s odabranim donorima halogenske veze te za određivanje stehiometrijskog omjera u kojem reaktanti reagiraju. Pregled rezultata svih mehanokemijskih pokusa nalazi se u tablici 6, a pregled svih pokusa kristalizacije u tablici 7. Mljevenjem odgovarajućih imina i **1,4-tfib**-a u stehiometrijskom odnosu 2:1 pripremljeni su kokristali (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**) i (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**). Kristalizacijom iz etanola i acetona dobiveni su kristali pogodni za difrakcijske pokuse. Mljevenjem **ov2an**-a i **1,2-tfib**-a u stehiometrijskom omjeru 1:1 dobiven je kokristal (**ov4aa**)(**1,2-tfib**). Kristal pogodan za difrakcijski pokus dobiven je prekrizacijom iz acetona. Usporedbom rentgenskih difraktograma svih pripremljenih kokristala s difraktogramima izračunatima na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijskim pokusima utvrđeno je da su u svim slučajevima dobivene fazno čiste

4. REZULTATI I RASPRAVA

jednokomponentne kristalne faze. Difrakcijski pokusi i analiza DSC-om provedeni su na uzorcima dobivenim mehanokemijskom sintezom iz **ov3aa**, **ov2an**-a i **1,2-tfib**-a u stehiometrijskom omjeru 1:1 pokazali su da nastaju odgovarajući kokristali (**ov3aa**)(**1,2-tfib**) i (**ov2an**)(**1,2-tfib**). Međutim, tim kokristalima nisu riješene molekulska i kristalna struktura, o čemu će više biti riječ u poglavlju 4.1.2..

Osim navedenih kokristala, u ovom su radu također dobiveni neočekivani kristalni produkti. Naime, prekrizalizacija praškastih produkata dobivenih mljevenjem imina **ov2an**-a s **NBF**-om ili **NBS**-om iz acetona rezultirala je bromiranjem i ciklizacijom imina.

Tablica 5. Rezultati pripreme kokristalâ pripravljenih iminâ i odabranih donora halogenske veze

Donor \ Imin	ov3aa	ov4aa	ov2an
1,4-tfib		*	
1,2-tfib			
ipb			
1,4-tfbb			
NBS			 Pov1
NBF			 Pov1, Pov2

Zelena kvačica - pokus u kojem je dobiven kokristal;

Siva kvačica – pokus u kojem je dobivena nova kristalna faza u smjesi s reaktantima;

Plava kvačica – pokus u kojem je dobivena smjesa reaktanata, novih kristalnih formi i dehalogeniranih donora halogenske veze;

Žuta kocka - molekulska i kristalna struktura kokristala iznađene su difrakcijom na jediničnom kristalu;

X - nema reakcije;

Pov1 i **Pov2** – dvije polimorfne forme produkta Povarovljeve reakcije ciklizacije;

*Vedran Vulić, Diplomski rad.⁸²

4. REZULTATI I RASPRAVA

Tablica 6. Pregled rezultata mehanokemijskih pokusa pokusa s iminima (A) i donorima halogenske veze (X)

Reaktanti		Omjer reaktanata	Mljevenje	Otapalo	Ishod
A	X				
ov3aa	1,4-tfib	2:1	NG _t	/	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt
			NG	/	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)
			LAG	EtOH	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)
				ACN	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)
				PrOH	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)
	1,2-tfib	2:1	NG	/	(ov3aa)(1,2-tfib) + ov3aa
			NG	/	(ov3aa)(1,2-tfib) + ov3aa
			LAG	EtOH	(ov3aa)(1,2-tfib) + ov3aa
				ACN	(ov3aa)(1,2-tfib) + ov3aa
				PrOH	(ov3aa)(1,2-tfib) + ov3aa
		1:1	LAG	EtOH	(ov3aa)(1,2-tfib)
	1,4-tfbb	2:1	NG	/	kristalni produkt + 1,4-tfbb
			LAG	EtOH	kristalni produkt + 1,4-tfbb
	ipb	1:1	NG _t	/	ov3aa
	NBS	1:1	NG	/	kristalni produkt + NHS
	NBF	1:1	NG	/	kristalni produkt + NHF
ov4aa	1,2-tfib	2:1	NG _t	/	(ov4aa)(1,2-tfib) + ov4aa
			NG	/	(ov4aa)(1,2-tfib) + ov4aa
			LAG	EtOH	(ov4aa)(1,2-tfib) + ov4aa
				ACN	(ov4aa)(1,2-tfib) + ov4aa
				PrOH	(ov4aa)(1,2-tfib) + ov4aa
		1:1	LAG	EtOH	(ov4aa)(1,2-tfib)
	1,4-tfbb	2:1	LAG	EtOH	smjesa reaktanata
				ACN	smjesa reaktanata
	ipb	1:1	NG _t	/	kristalni produkt + ov4aa
	NBS	1:1	NG	/	smjesa reaktanata + NHS
	NBF	1:1	NG	/	smjesa reaktanata + NHF
ov2an	1,4-tfib	2:1	NG	/	(ov2an) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt
			LAG	EtOH	(ov2an) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt
				ace	(ov2an) ₂ (1,4-tfib)
		1:1		EtOH	(ov2an) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt + 1,4-tfib
	1,2-tfib	2:1	NG	/	(ov2an)(1,2-tfib) + ov2an
			LAG	EtOH	(ov2an)(1,2-tfib) + ov2an
		1:1	NG _t	/	smola
				/	(ov2an)(1,2-tfib) + ov2an
			NG	/	(ov2an)(1,2-tfib) + ov2an
			LAG	EtOH	smola
				ACN	smola
				NMT	smola
	1,4-tfbb	2:1	NG	/	kristalni produkt + reaktanti
			LAG	EtOH	kristalni produkt + reaktanti
	ipb	1:1	NG _t	/	kristalni produkt + ov2an
	NBS	1:1	NG	/	kristalni produkt + NHS
	NBF	1:1	NG	/	kristalni produkt + bromirani ov2an + NHF + reaktanti

NG_t – suho mljevenje u ahatnom tarioniku.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Tablica 7. Pregled rezultata kristalizacijskih pokusa pripreve kokristala iminâ (A) s donorima halogenske veze (X)

Reaktanti		Omjer reaktanata	Otapalo	Ishod
A	X			
ov3aa	1,4-tfib	2:1	ace	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt
			EtOH	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)
			ACN	smola
			3FEtOH	smola
			dcm	smola
			2BuOH	smola
			THF	(ov3aa) ₂ (1,4-tfib) + kristalni produkt
	1,2-tfib	2:1	ace	(ov3aa)(1,2-tfib)
			EtOH	kristalni produkt + ov3aa
			ACN	kristalni produkt + ov3aa
			dcm	smola
			NMT	kristalni produkt + ov3aa
		1:1	ace	smola
		1,4-tfbb	2:1	ace
	EtOH			smola
	ACN			smola
	dcm			smola
	NMT			smola
	ipb			1:1
	NBS	1:1	ace	smola
	NBF	1:1	ace	NHF
ov4aa	1,2-tfib	2:1	ace	smola
			EtOH	smola
	1:1	ace	(ov4aa)(1,2-tfib)	
	1,4-tfbb	2:1	ace	smola
	ipb	1:1	ace	kristalni produkt + ov4aa
			EtOH	smola
			ACN	smola
	NBS	1:1	ace	smola
NBF	1:1	ace	NHF	
ov2an	1,4-tfib	2:1	ace	(ov2an) ₂ (1,4-tfib)
			EtOH	smola
			ACN	smola
		1:1	ace	smola
	1,2-tfib	2:1	ace	smola
			ace	smola
			1:1	ace
		EtOH	smola	
		ACN	smola	
		1,4-tfbb	2:1	ace
	EtOH			smola
	ACN			smola
	dcm			smola
	NMT			smola
	ipb			1:1
	EtOH	smola		
	ACN	smola		
	NBS	1:1	ace	Pov1
	NBF	1:1	ace	Pov1 i Pov2

4.1.1. Pokusi s 1,4-dijodtetrafluorbenzenom

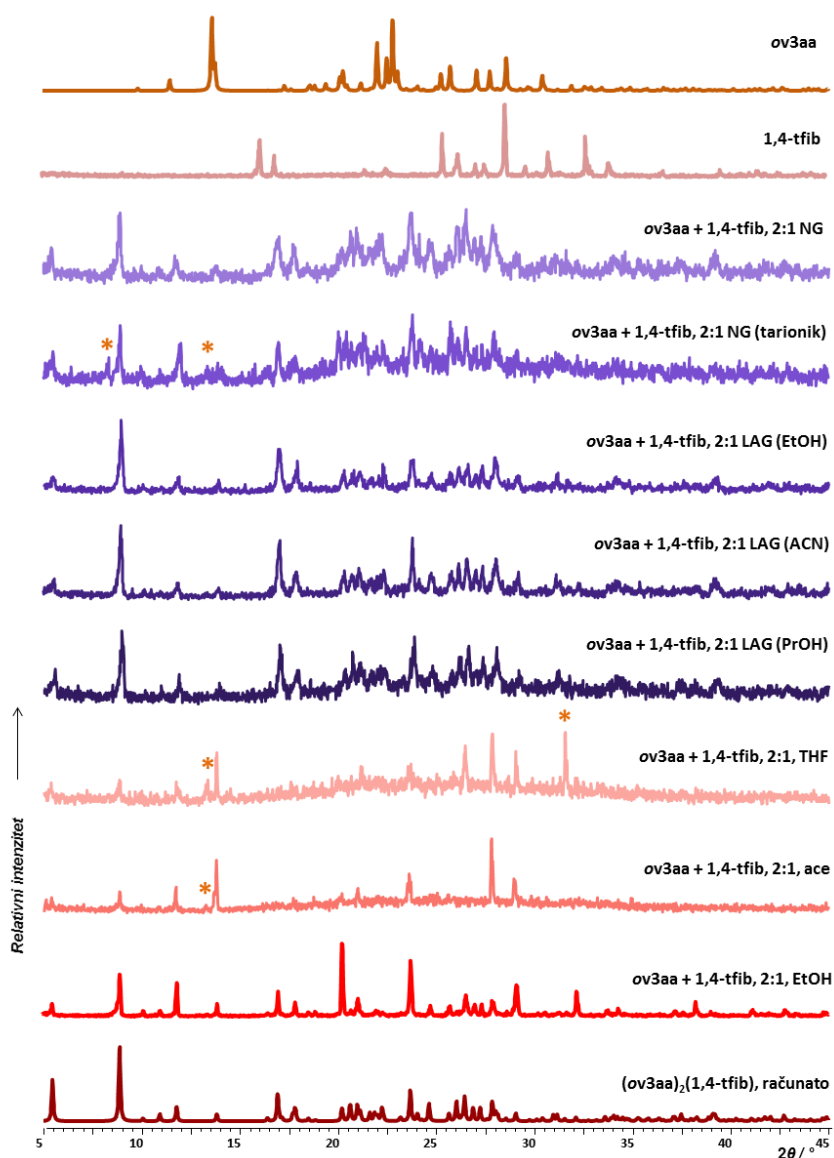
Kao što je već opisano u literaturnom pregledu, poznate su dvije polimorfne forme kokristala **(ov4aa)₂(1,4-tfib)** u čijem su sastavu imin **ov4aa** i **1,4-tfib** u stehiometrijskom odnosu 2:1.⁸² U ovom su radu mehanokemijskom sintezom i kristalizacijom iz otopine uspješno sintetizirani koristali iminâ **ov3aa** i **ov2an** s istim donorem halogenske veze, **(ov3aa)₂(1,4-tfib)** te **(ov2an)₂(1,4-tfib)**.

4.1.1.1. Kokristal **(ov3aa)₂(1,4-tfib)**

U svrhu pripreme kokristala imina **ov3aa** i **1,4-tfib**-a, reaktanti su pomiješani u stehiometrijskom omjeru 2:1 te su provedeni mehanokemijski pokusi. Osim suhog mljevenja, provedena su i mljevenja uz dodatak katalitičke količine triju tekućina (EtOH, PrOH i ACN) kako bi se ispitalo utječe li odabir otapala na polimorfni ishod kao u slučaju sinteze **(ov4aa)₂(1,4-tfib)**.⁸² Usporedba rentgenskih difraktograma dobivenih svijetlonarančastih praškastih produkata s računatim difraktogramom kokristala **(ov3aa)₂(1,4-tfib)** ukazuje na uspješnost sinteze kokristala, a izostanak difrakcijskih maksimuma reaktanata na njihovu faznu čistoću (Slika 26). U svrhu dobivanja jediničnog kristala provedena je kristalizacija evaporacijom otapala. Korištena otapala bila su ace, EtOH, ACN, 3FetOH, 2BuOH i THF, a samo su u acetonu, etanolu i tetrahidrofuranu dobiveni kristalni produkti. Prekristalizacijom iz etanola dobiven je narančasto-žuti jedinični kristal pogodan za difrakcijski pokus.

U rentgenskim difraktogramima praškastih produkata dobivenih suhim mljevenjem u ahatnom tarioniku te prekristalizacijom praškastog produkta iz acetona ili tetrahidrofurana prisutni su difrakcijski maksimumi pri kutevima $2\theta = 8,2^\circ$, $13,2^\circ$ i $31,5^\circ$ (naznačeni narančastom zvjezdicom na slici 26) koji pripadaju novoj kristalnoj fazi, odnosno mogli bi ukazivati na prisutnost nove polimorfne forme kokristala **(ov3aa)₂(1,4-tfib)** ili imina **ov3aa**.

4. REZULTATI I RASPRAVA



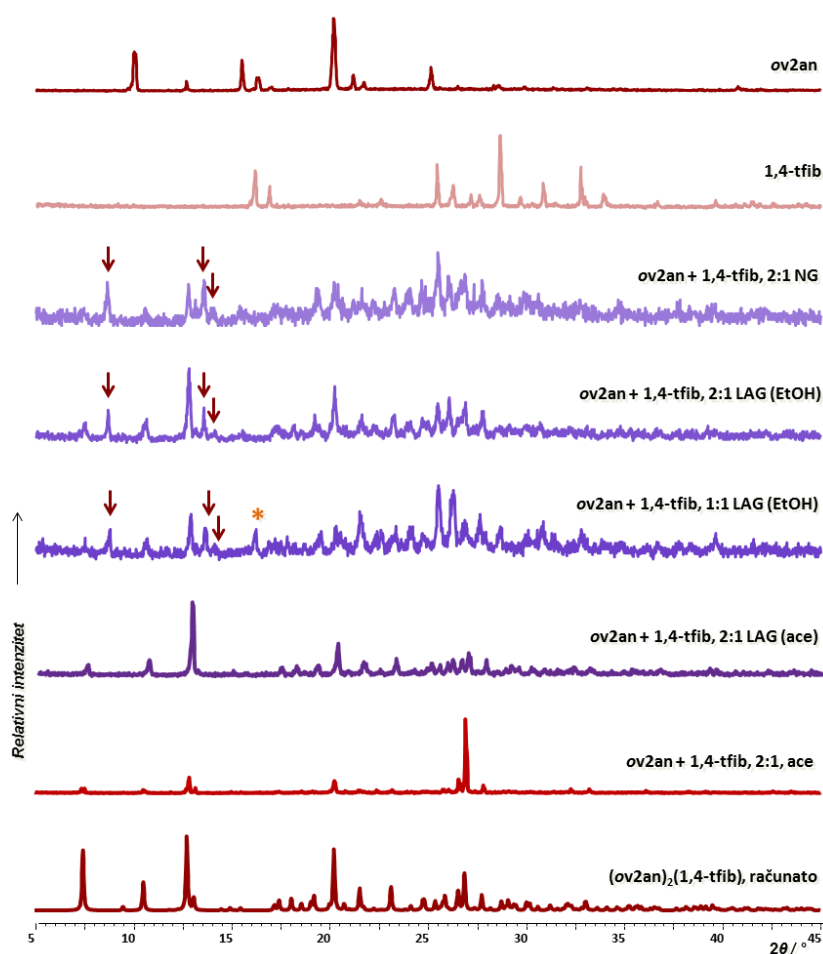
Slika 26. Usporedba difraktogramâ prâškastih uzoraka reaktanata **ov3aa** i **1,4-tfib**-a, produkata suhog mljevenja ili mljevenja uz dodatak katalitičke količine tekućine (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1), uzoraka dobivenih kristalizacijskim pokusima i difraktograma izračunatog na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**)

4.1.1.2. Kokristal (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**)

Reaktanti **ov2an** i **1,4-tfib** pomiješani su u stehiometrijskim omjerima 2:1 i 1:1 te su mljeveni bez dodatka otapala ili uz dodatak katalitičke količine etanola, odnosno acetona. U svim su slučajevima dobiveni žuti praškasti produkti. Usporedbom difraktograma prahova svih produkata mljevenja s difraktogramima reaktanata i računatim difraktogramom kokristala (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**) (Slika 27) uočeno je da je u svim slučajevima kokristal uspješno sintetiziran te da nastaje kao fazno čisti produkt jedino pri mljevenju reaktanata u stehiometrijskom omjeru

4. REZULTATI I RASPRAVA

2:1 uz dodatak acetona. Preostali difraktogrami prahova sadrže dodatne difrakcijske maksimume pri $2\theta = 8,7^\circ$, $13,5^\circ$ i $14,0^\circ$ (naznačeni crvenom strelicom), a oni pripadaju nepoznatoj kristalnoj formi koja bi mogla biti druga polimorfna forma kokristala. U svim difraktogramima izostaju difrakcijski maksimumi reaktanata ukazujući na potpunu pretvorbu reaktanata u produkte, osim u slučaju kad je stehiometrijski odnos reaktanata iznosio 1:1, odnosno kad je **1,4-tfib** bio u suvišku ($2\theta = 16,0^\circ$ (naznačen narančastom zvjezdicom)). U svrhu dobivanja jediničnih kristala, praškasti produkti su otopljeni u trima otapalima: acetonu, etanolu i acetonitrilu. Nakon evaporacije otapala iz acetona je dobiven jedinični kristal žute boje pogodan za difrakcijski pokus.

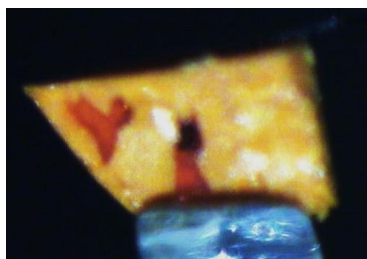


Slika 27. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **1,4-tfib**-a, produkata suhog mljevenja ili mljevenja uz dodatak katalitičke količine tekućine (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1 i 1:1), uzoraka dobivenih kristalizacijskim pokusom i difraktograma izračunatog na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu **(ov2an)₂(1,4-tfib)**

4.1.2. Pokusi s 1,2-dijodtetrafluorbenzenom

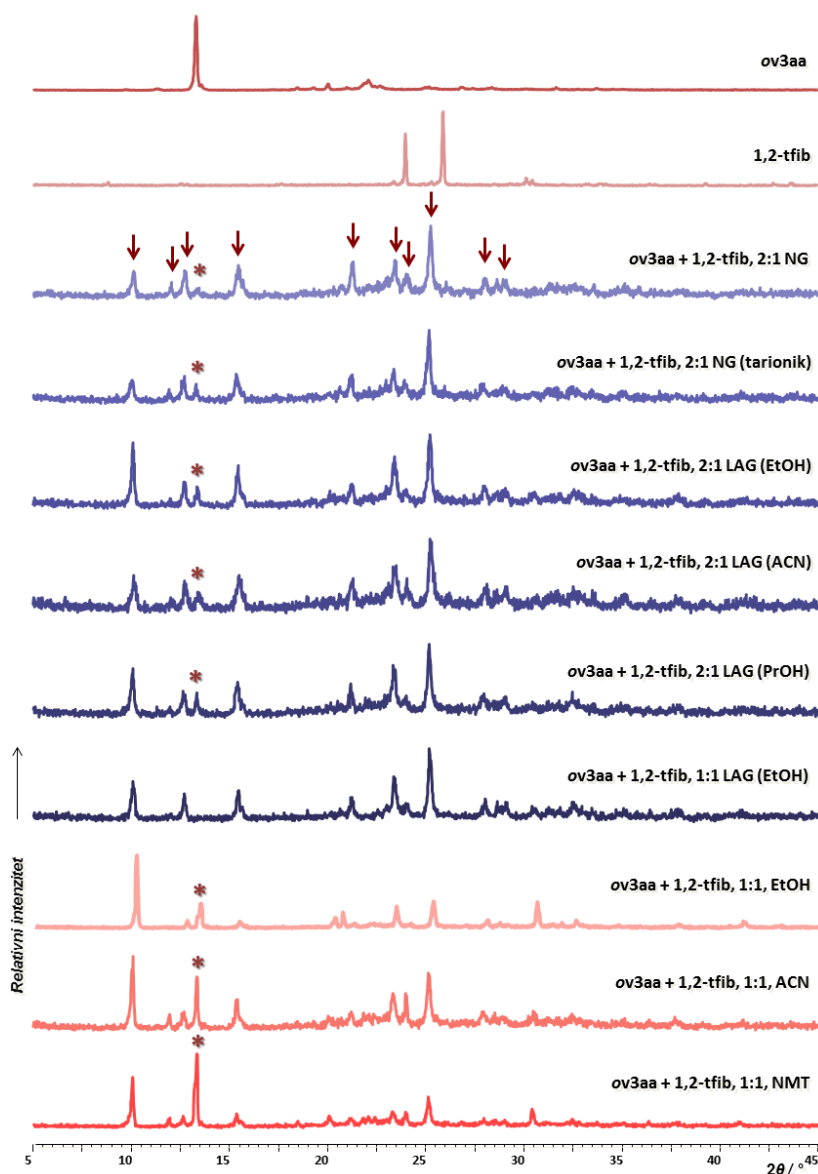
Uz pretpostavku da će upotrebom donora halogenske veze **1,2-tfib**-a, koji se od prethodnog razlikuje samo po međusobnom položaju atoma joda također nastati kokristali u kojima je stehiometrijski omjer reaktanata 2:1, načinjen je niz eksperimenata u kojima su imini mljeveni u navedenom omjeru bez ili u prisutstvu tekućine (EtOH, ACN, PrOH). Naime, nasuprot očekivanjima, pokusima su uspješno sintetizirani kokristali sa stehiometrijskim omjerom komponenata 1:1: **(ov3aa)(1,2-tfib)**, **(ov2an)(1,2-tfib)** i **(ov4aa)(1,2-tfib)**. Prva dva dobivena su mehanokemijskom sintezom i potvrđena razlikovno pretražnom kalorimetrijom, dok je zadnji potvrđen i rentgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu.

Mljevenjem reaktanata **ov3aa** i **1,2-tfib**-a dobiveni su narančasti praškasti produkti. Njihovi su rentgenski difraktogrami prikazani na slici 29. U svim su difraktogramima prisutni difrakcijski maksimumi na položajima $2\theta = 10,0^\circ$, $12,0^\circ$, $12,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,5^\circ$, $21,3^\circ$, $24,0^\circ$, $25,1^\circ$, $28,0^\circ$ i $29,0^\circ$ (naznačeni crvenim strelicama samo na prvom difraktogramu zbog bolje preglednosti rezultata). Izuzetak je samo praškasti produkt u kojem je omjer reaktanata iznosio 1:1 jer u njemu nedostaje difrakcijski maksimum pri $2\theta = 13,2^\circ$ (naznačen narančastom zvjezdicom). S obzirom na to da imin posjeduje maksimum na tom položaju te da je u kokristalu s **ov4aa** pravilan stehiometrijski omjer reaktanata iznosio 1:1, moguće je pretpostaviti da preostali difrakcijski maksimumi novog kristalnog produkta pripadaju kokristalu **ov3aa** i **1,2-tfib**-a. U svrhu dobivanja jediničnog kristala provedena je prekrystalizacija praškastih produkata iz ace, EtOH, ACN, dcm i NMT. Iz etanola, acetona i nitrometana su evaporacijom otapala dobiveni kristalni produkti kojima su snimljeni rentgenski difraktogrami. U svima su prisutni difrakcijski maksimumi novog kristalnog produkta dobivenog mljevenjem te je vidljivo da pretvorba u produkt nije potpuna, zbog suviška imina, kao u prethodnim slučajevima. U difraktogramu praha dobivenog prekrystalizacijom iz etanola izostaju maksimumi pri $2\theta = 12,0^\circ$ i $24,0^\circ$. Iz etanola su dobiveni tamnonarančasti kristali koji zbog svog brzog raspada nisu pogodni za analizu metodom SCXRD pri sobnoj temperaturi. Raspad kristala na sobnoj temperaturi popraćen je promjenom boje u žutu (Slika 28).



Slika 28. Fotografija raspadnog kristal dobiven prekrystalizacijom produkta mljevenja **ov3aa** i **1,2-tfib**-a iz etanola

4. REZULTATI I RASPRAVA

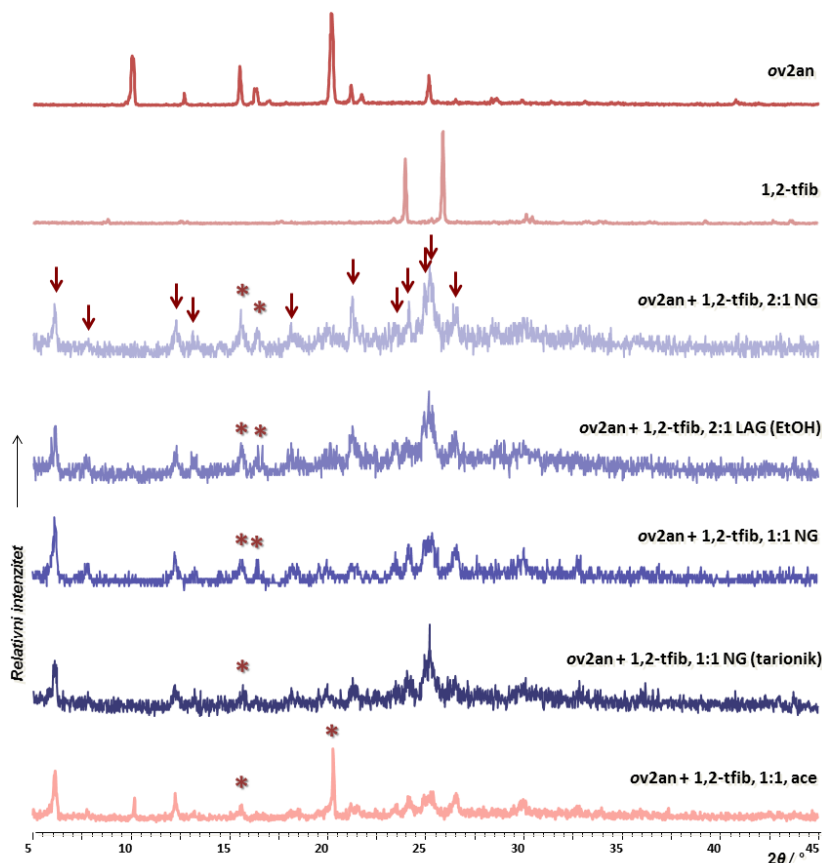


Slika 29. Usporedba difraktogramâ prâškastih uzoraka reaktanata **ov3aa** i **1,2-tfib**-a, produkata suhog mljevenja i mljevenja uz dodatak katalitičke količine tekućine (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1 i 1:1) te difraktograma prâškastih uzoraka dobivenih kristalizacijskim pokusima

U svrhu priprave kokristala imina **ov2an**-a i **1,2-tfib**-a, reaktanti su najprije pomiješani u stehiometrijskom omjeru 2:1 te je provedeno suho mljevenje i mljevenje uz dodatak katalitičke količine etanola. Na taj su način dobiveni narančasti prâškasti produkti čiji su rentgenski difraktogrami prikazani na slici 30. Budući da su uz nove difrakcijske maksimume pri kutevima $2\theta = 6,0^\circ, 8,0^\circ, 12,2^\circ, 13,0^\circ, 18,2^\circ, 21,3^\circ, 23,5^\circ, 24,0^\circ, 25,0^\circ, 25,3^\circ$ i $26,5^\circ$ (naznačeni crvenim strelicama samo na prvom difraktogramu) prisutna i dva maksimuma pri $2\theta = 15,5^\circ$ i $16,5^\circ$ (naznačeni narančastom zvjezdicom) koja ukazuju na suvišak imina u reakcijskoj smjesi, provedeno je mljevenje reaktanata u stehiometrijskom omjeru 1:1 uz

4. REZULTATI I RASPRAVA

dodatak katalitičke količine ace, ACN i NMT. Rezultat svih triju mljevenja bila je crvenosmeđa smola koja nije promijenila teksturu niti nakon stajanja na zraku jedan dan.^{iv} Kako bi se pokušalo izbjeći formiranje smole, mljevenje je provedeno bez dodatka otapala, u kugličnom mlinu i ahatnom tarioniku.



Slika 30. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **1,2-tfib**-a, produkata suhog mljevenja i mljevenja uz dodatak katalitičke količine tekućine (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1 i 1:1) te difraktograma praškastih uzoraka dobivenih kristalizacijskim pokusom

Mljevenjem u mlinu dobiven je vlažni narančasti prah, a u tarioniku je uslijed kontakta reaktanata odmah nastala smola (Slika 31) koja se u vremenskom razdoblju od 15 minuta potpuno pretvorila u narančasti prah. Prekristalizacijom iz acetona dobiveni su kristali za koje je usporedbom rentgenskih difraktograma utvrđeno da su smjesa novog kristalnog produkta i imina (uz maksimume pri $2\theta = 15,5^\circ$ i $16,5^\circ$ prisutan je i maksimum pri $2\theta = 20,5^\circ$ također naznačen narančastom zvjezdicom). Tri narančasta kristala bila su pogodna za analizu SCXRD-om, ali su okarakterizirani kao **ov2an**. Potrebno je pronaći pogodno otapalo iz kojeg

^{iv} Smola ukazuje na nastanak eutektičke smjese, odnosno taljevine koja nastaje pri temperaturi koja je niža od tališta obje komponente; $t_f(\text{ov2an}) = 96^\circ\text{C}$, $t_f(1,2\text{-tfib}) = 50^\circ\text{C}$.

4. REZULTATI I RASPRAVA

bi kristalizirao kokristal. Međutim, to je izazovno na što ukazuje trokomponentni fazni dijagram na slici 14.

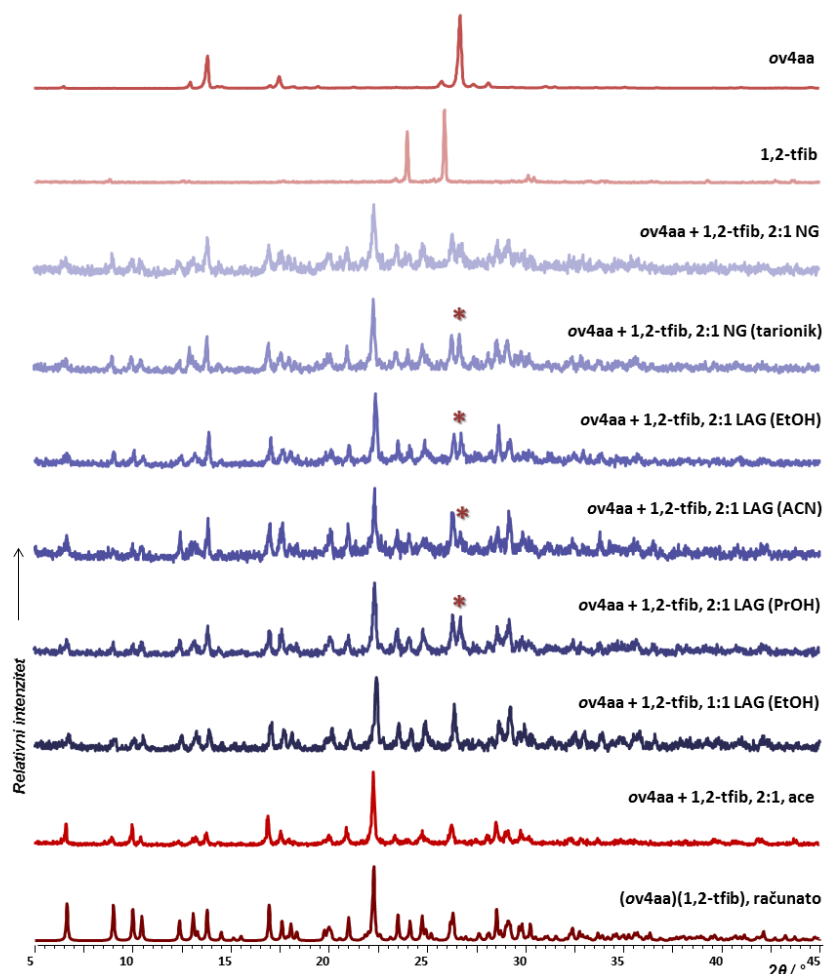


Slika 31. Crvenosmeđa smola dobivena ručnim suhim mljevenjem **ov2an**-a i **1,2-tfib**-a u ahatnom tarioniku

4.1.2.1. Kokristal (**ov4aa**)(**1,2-tfib**)

Kao što je prethodno navedeno u tekstu, reaktanti **ov4aa** i **1,2-tfib** mljeveni su u stehiometrijskom omjeru 2:1 bez i uz dodatak otapala. Slaganje rentgenskih difraktograma dobivenih praškastih produkata bež boje s računatim difraktogramom kokristala (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) ukazuje na uspješnost sinteze kokristala (Slika 32). Budući da je u difraktogramima, osim difrakcijskih maksimuma kokristala prisutan i maksimum pri $2\theta = 26,6^\circ$ koji pripada iminu, ponovljena je priprava kokristala uz stehiometrijski omjer reaktanata 1:1. Dobiven je žuti praškasti produkt, a njegovom prekristalizacijom iz acetona dobiveni su žuti jedinični kristali pogodni za analizu SCXRD-om.

4. REZULTATI I RASPRAVA



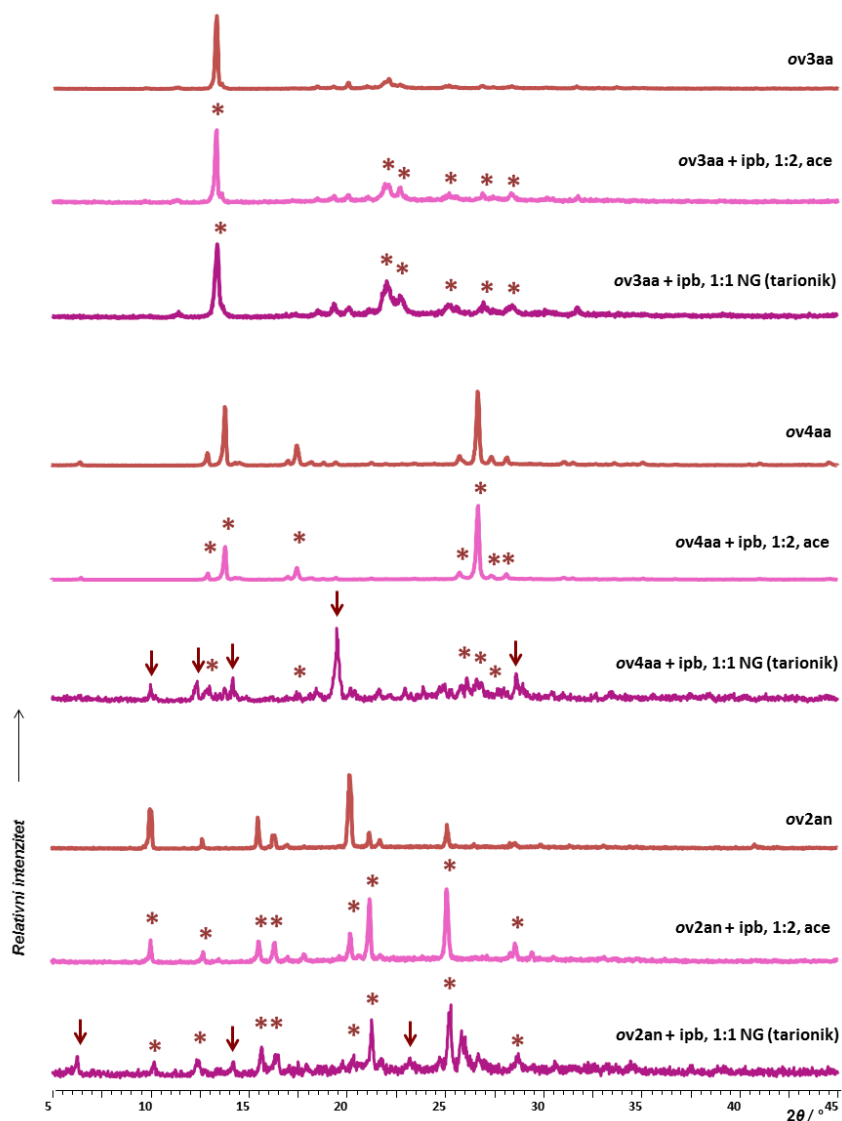
Slika 32. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov4aa** i **1,2-tfib**-a, produkata suhog mljevenja ili mljevenja uz dodatak katalitičke količine tekućine (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1 i 1:1), uzoraka dobivenih kristalizacijskim pokusom i difraktograma izračunatog na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu (**ov4aa**)(**1,2-tfib**)

4.1.3. Pokusi s jodpentafluorbenzenom

Jodpentafluorbenzen je bezbojna hlapljiva tekućina. Kako bi se ispitala mogućnost nastanka kokristala, najprije je provedena sinteza iz otopine acetona pri čemu je stehiometrijski omjer iminâ i **ipb**-a iznosio 1:2. Usporedbom rentgenskih difraktogramâ svih triju dobivenih svjetlonarančastih produkata s difraktogramima iminâ (Slika 33) uočeno je da se maksimumi u potpunosti podudaraju, odnosno da iz otopine iskristalizira samo imin. Nakon toga je provedeno suho mljevenje u ahatnom tarioniku, sa stehiometrijskim omjerom reaktanata 1:1. Budući da difraktogrami prahova produkata s **ov4aa** sadrže nove difrakcijske maksimume pri $2\theta = 10,5^\circ$, $12,5^\circ$, $14,2^\circ$, $19,5^\circ$ i $28,6^\circ$, a s **ov2an** pri $2\theta = 6,1^\circ$, $14,2^\circ$ i $23,2^\circ$, moguće je pretpostaviti da mljevenja rezultiraju nastankom kokristalâ. Preklapanje difraktograma produkta dobivenog mljevenjem s **ov3aa** i difraktograma imina može biti posljedica hlapljenja **ipb**-a tijekom

4. REZULTATI I RASPRAVA

mljevenja u tarioniku. Iz istog razloga, moguće je da u mehanokemijskim sintezama sa stehiometrijskim omjerima **ov4aa** te **ov2an**-a i **ipb**-a 1:1 zaostaje dio neizreagiranih imina.

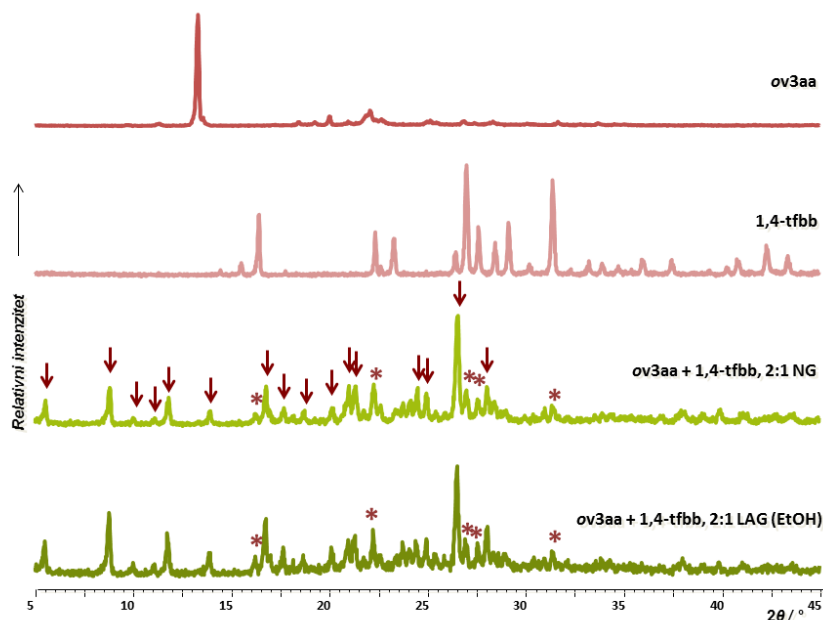


Slika 33. Usporedba difraktogramâ prâškastih uzoraka svih triju imina, produkata sinteze kokristalâ iz otopine te produkata suhog mljevenja reaktanata, imina i **ipb**-a, u ahatnom tarioniku

4.1.4. Pokusi s 1,4-dibromtetrafluorbenzenom

Budući da su u molekuli 1,4-dibromtetrafluorbenzena atomi broma na jednakim položajima kao i atomi joda u 1,4-dijodtetrafluorbenzenu (Shema 1), očekuje se slično povezivanje u kokristalima pa je u pokusima mljevenja korišteni stehiometrijski omjer iminâ i **1,4-tfbb**-a iznosio 2:1. S iminima **ov3aa** i **ov2an**-om provedeno je suho mljevenje i mljevenje potpomognuto katalitičkom količinom etanola, a s **ov4aa** mljevenje potpomognuto katalitičkom količinom etanola i acetonitrila.

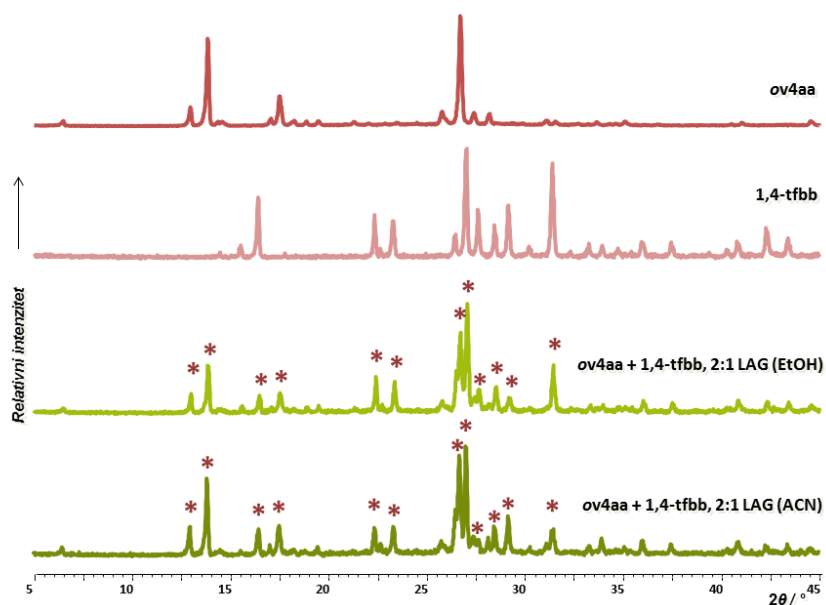
Rentgenski difraktogrami narančastih praškastih produkata dobiveni mljevenjem **ov3aa** s **1,4-tfbb**-om sadrže nove difrakcijske maksimume pri $2\theta = 5,5^\circ, 8,7^\circ, 10,1^\circ, 11,0^\circ, 11,9^\circ, 13,9^\circ, 16,7^\circ, 17,6^\circ, 18,8^\circ, 20,1^\circ, 21,0^\circ, 21,3^\circ, 24,5^\circ, 25,0^\circ, 26,5^\circ, 27,6^\circ$ i $28,0^\circ$ (naznačeni crvenom strelicom samo na prvom difraktogramu zbog bolje preglednosti) (Slika 34). Oni upućuju na nastanak novog kristalnog produkta koji bi mogao biti željeni kokristal (**ov3aa**)₂(**1,4-tfbb**). Pokušaji prekristalizacije iz različitih otapala (ace, EtOH, ACN, dcm, NMT) rezultirali su pojavom smeđe smole. Pretvorba reaktanata u novi kristalni produkt nije potpuna; difrakcijski maksimumi označeni narančastom strelicom ukazuju na suvišak reaktanta **1,4-tfbb**-a u reakcijskoj smjesi, odnosno na to da reaktanti reagiraju u drugačijem omjeru od pretpostavljenog.



Slika 34. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov3aa** i **1,4-tfbb**-a, produkta suhog mljevenja i produkta mljevenja uz dodatak katalitičke količine etanola (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1)

4. REZULTATI I RASPRAVA

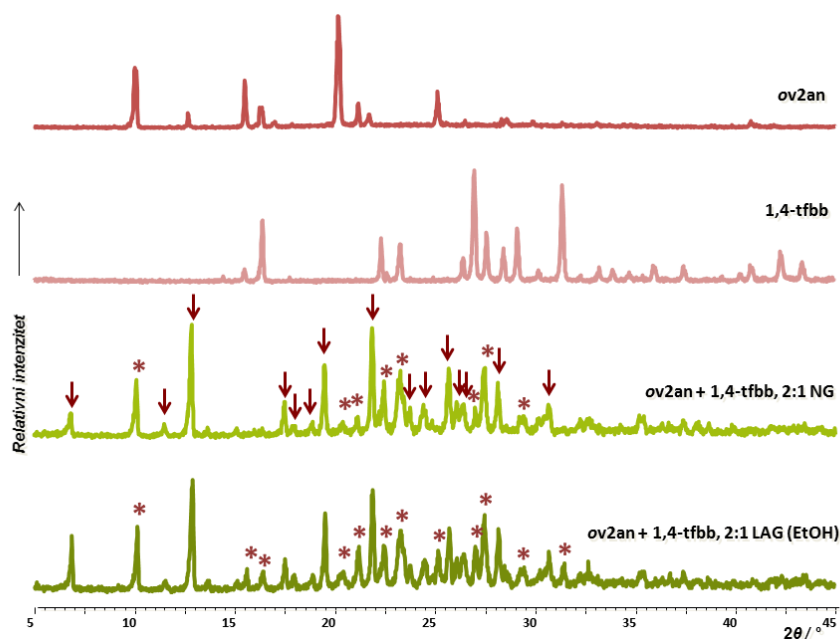
Pokusi mljevenja s iminom **ov4aa** rezultirali su nastankom tamnonarančastih praškastih produkata. Temeljem preklapanja rentgenskih difraktograma oba produkta s difraktogramima reaktanata (Slika 35) ustanovljeno je da je mljevenjem dobivena fizička smjesa reaktanata. Na slici su difrakcijski maksimumi neizreagiranih reaktanata naznačeni narančastom zvjezdicom. Prekristalizacijom praškastih produkata iz acetona dobivena je smeđa smola.



Slika 35. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov4aa** i **1,4-tfbb**-a i produkata mljevenja uz dodatak katalitičke količine etanola i acetonitrila (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1)

Pokusima mljevenja s **ov2an**-om dobiveni su narančasti praškasti produkti. Usporedba njihovih rentgenskih difraktograma s difraktogramima reaktanata (Slika 36) ukazuje na nastanak novog kristalnog produkta čiji su difrakcijski maksimumi naznačeni crvenom strelicom samo na prvom difraktogramu zbog bolje preglednosti rezultata ($2\theta = 6,7^\circ, 11,5^\circ, 12,9^\circ, 17,5^\circ, 18,0^\circ, 19,0^\circ, 19,5^\circ, 21,7^\circ, 23,6^\circ, 24,5^\circ, 25,6^\circ, 26,1^\circ, 26,5^\circ, 28,0^\circ$ i $30,6^\circ$). Osim toga, prisutni su i difrakcijski maksimumi oba reaktanta (naznačeni narančastom zvjezdicom) koji ukazuju na to da pretvorba u produkt nije potpuna. Kao i u pokusima s **ov3aa**, pokusi kristalizacije rezultirali su nastankom smeđe smole.

4. REZULTATI I RASPRAVA



Slika 36. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **1,4-tfbb**-a, produkta suhog mljevenja ili mljevenja uz dodatak katalitičke količine etanola (stehiometrijski omjer reaktanata 2:1)

4.1.5. Pokusi s *N*-bromsukcinimidom i *N*-bromftalimidom

N-bromsukcinimid i *N*-bromftalimid pripadaju skupini *N*-haloimida, komercijalno dostupnih spojeva koji se najčešće primjenjuju kao sredstva za halogeniranje i katalizatori u različitim reakcijama ciklizacije i halolaktonizacije u organskoj kemiji.⁹⁹ U posljednjih nekoliko godina privukli su pažnju u sintezi kokristala jer mogu poslužiti kao donori halogenske veze.^{30,31}

U svrhu pripreme kokristalâ odabranih iminâ i spomenutih *N*-bromimida, reaktanti su pomiješani u stehiometrijskom omjeru 1:1 te su provedeni mehanokemijski pokusi suhog mljevenja u kugličnom mlinu. U svim svim su slučajevima dobiveni narančasti praškasti produkti, čija se boja značajno mijenjala starenjem uzorka.^v U tablici 8 prikazana je promjena boje praškastih produkata tijekom šest mjeseci. Kako bi se dobili jedinični kristali pogodni za metodu difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu, dobiveni produkti su otopljeni u acetonu.

^v produkti mljevenja su zaštićeni od svjetlosti

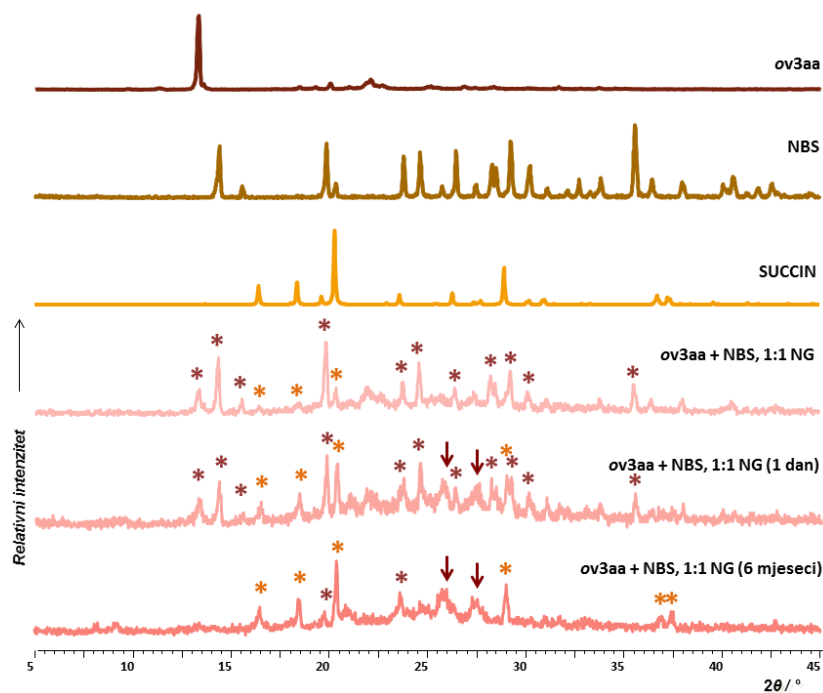
4. REZULTATI I RASPRAVA

Tablica 8. Promjena boje praškastih produkata dobivenih mljevenjem iminâ s NBS i NBF u stehiometrijskom omjeru 1:1 starenjem 6 mjeseci pri normalnim laboratorijskim uvjetima (25 °C, 30–70 RH%)

uzorak	nakon mljevenja	3 dana	6 mjeseci
ov3aa + NBS	narančasta	oker	smeda
ov4aa + NBS	tamnonarančasta	svijetlonarančasta	crveno-smeda
ov2an + NBS	tamnonarančasta	narančasto smeda	crveno-smeda
ov3aa + NBF	narančasta	oker	oker
ov4aa + NBF	tamnonarančasta	svijetlonarančasta	boja breskve
ov2an + NBF	tamnonarančasta	narančasto-smeda	svijetlo-smeda

Mljevenje imina **ov3aa** s **NBS**-om rezultiralo je nastankom fizičke smjese reaktanata i sukcinimida (Slika 37), no sastav reakcijske smjese mijenjao se starenjem uzorka. Naime, intenziteti difrakcijskih maksimuma u difraktogramima praha istog uzorka mijenjaju se u vremenskom razdoblju od 6 mjeseci. Difraktogram uzorka koji je stajao 6 mjeseci ima pojačane intenzitete difrakcijskih maksimuma koji pripadaju sukcinimidu, a difrakcijski maksimum imina u potpunosti izostaje. Osim toga, može se uočiti i nastajanje novog kristalnog produkta kojem pripadaju novi maksimumi pri $2\theta = 26,0^\circ$ i $27,4^\circ$ (crvene strelice). Iako su maksimumi pri $2\theta = 19,7^\circ$ i $23,5^\circ$ pripisani neizreagiralom **NBS**-u (žute zvjezdice), oni bi također mogli pripadati novom produktu. Budući da je starenjem vjerojatno došlo do reakcija dehalogeniranja i protoniranja *N*-bromsukcinimida, pri čemu je nastao sukcinimid (**NHS**), a u reakcijskoj smjesi nije prisutan imin, moguće je pretpostaviti da je novonastali kristalni produkt bromirani imin.

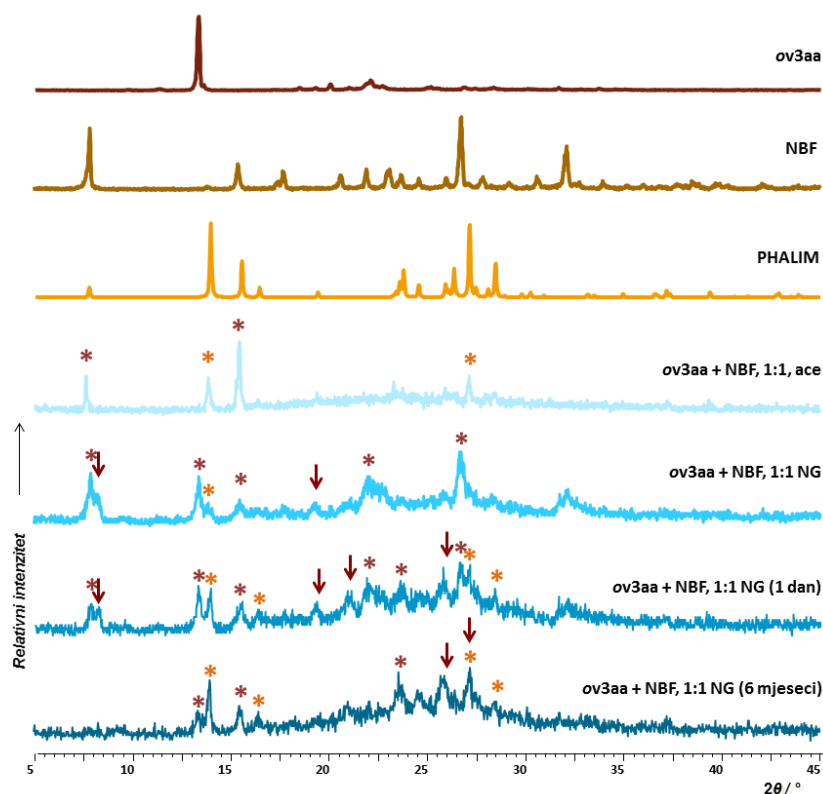
4. REZULTATI I RASPRAVA



Slika 37. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov3aa** i **NBS**-a, sukcinimida te produkta suhog mljevenja (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

Mljevenje **ov3aa** s **NBF**-om također rezultira nastankom fizičke smjese reaktanata (Slika 38, smeđe zvjezdice). Starenjem vjerojatno dolazi do dehalogeniranja i protoniranja **NBF**-a pri čemu nastaje ftalimid (žute zvjezdice). Nakon stajanja uzorka jedan dan u reakcijskoj smjesi je prisutan novi kristalni produkt čiji se difrakcijski maksimumi nalaze pri $2\theta = 8,2^\circ$, $19,4^\circ$, $21,0^\circ$ i $26,0^\circ$. U rentgenskom difraktogramu istog praha snimljenog nakon 6 mjeseci, kao i u prethodnom slučaju, u potpunosti izostaje difrakcijski maksimum imina, a prisutni su maksimumi pri $2\theta = 26,0^\circ$ i $27,4^\circ$, što vodi do zaključka da u oba slučaja uslijed dehalogeniranja *N*-bromoimina vjerojatno dolazi i do reakcije bromiranja imina **ov3aa**.

4. REZULTATI I RASPRAVA

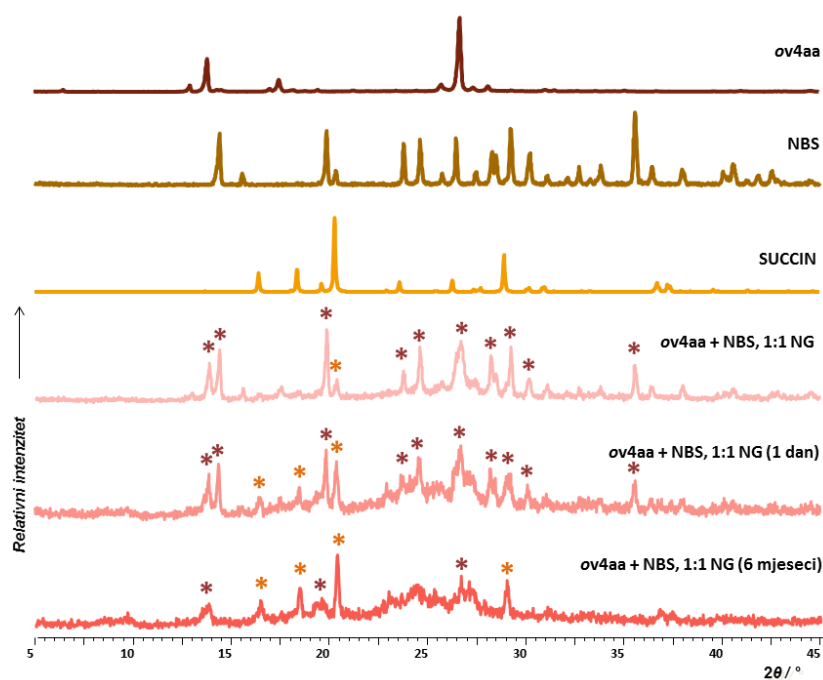


Slika 38. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov3aa** i **NBF**-a, ftalimida, produkta suhog mljevenja i produkta prekrystalizacije u acetonu (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

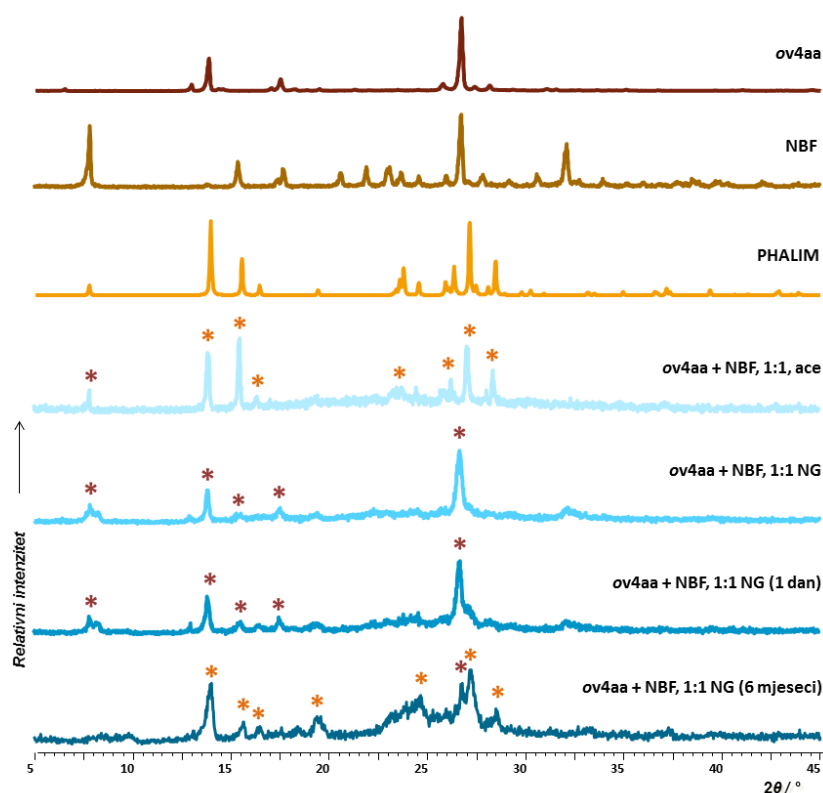
Mljevenjem **ov4aa** s **NBS**-om nastaje praškasti produkt koji je okarakteriziran kao fizička smjesa reaktanata (Slika 39). Starenjem uzorka ne dolazi do nastanka novih kristalnih produkata, već do dehalogeniranja i protoniranja *N*-bromsukcinimida. Ta je pojava na difraktogramima prahova popraćena smanjenjem intenziteta difrakcijskih maksimuma *N*-bromsukcinimida i povećanjem intenziteta maksimuma koji pripadaju sukcinimidu (žute zvjezdice).

Praškasti produkt dobiven mljevenjem **ov4aa** s **NBF**-om također ne sadrži nove kristalne produkte, već fizičku smjesu reaktanata (Slika 40). Starenjem i prekrystalizacijom u acetonu uslijed dehalogeniranja i protoniranja *N*-bromftalimida nastaje ftalimid. Prekrystalizacijom praškastog produkta iz acetona dobiveni su zeleni kristali. Metodom SCXRD utvrđeno je da se radi o kristalima ftalimida.

4. REZULTATI I RASPRAVA



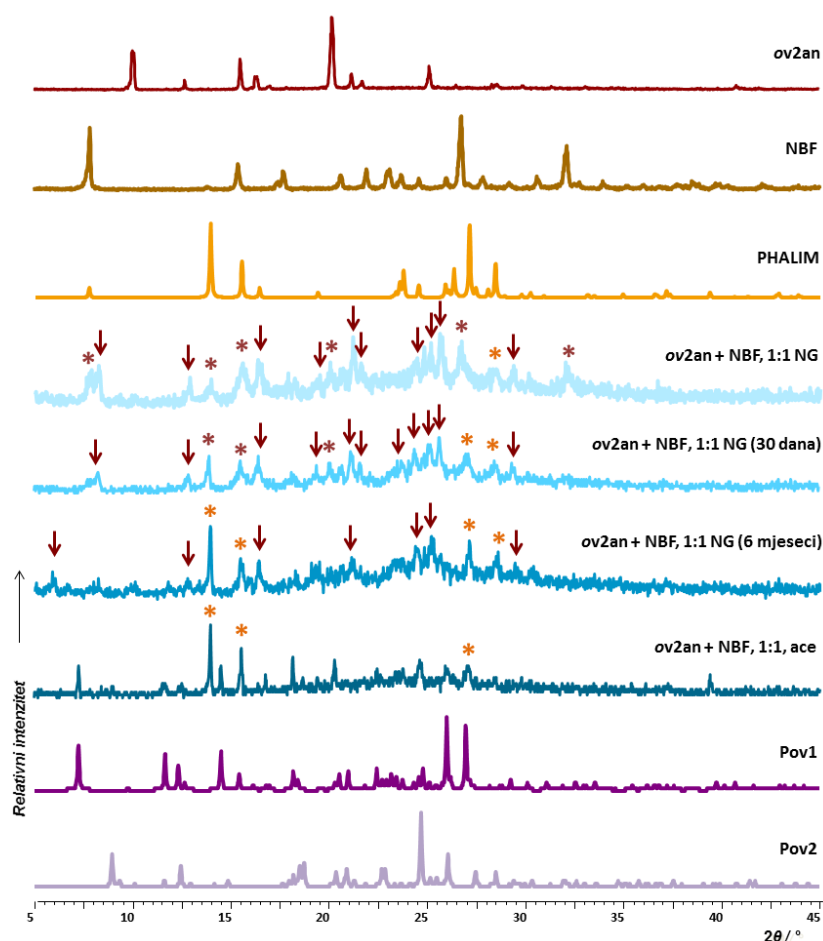
Slika 39. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov4aa** i **NBS**-a, sukcinimida i produkta suhog mljevenja (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)



Slika 40. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov4aa** i **NBF**-a, ftalimida, produkta suhog mljevenja te produkta dobivenog prekrystalizacijom iz acetona (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

4. REZULTATI I RASPRAVA

Mljevenjem **ov2an**-a s **NBF**-om u stehiometrijskom omjeru 1:1 dobiven je praškasti produkt čije je rentgenske difraktograme teško asignirati zbog velikog broja difrakcijskih maksimuma koji se preklapaju (Slika 41). NMR spektroskopijom utvrđeno je da je u otopini produkta dobivenog mljevenjem, osim reaktanata i ftalimida prisutan i bromirani imin (Dodatak). Signal kvaternog ugljika (C5) pri 109,35 ppm te dva dubleta susjednih vodikovih atoma (H4 i H6) s konstantom sprege $^4J_{\text{H4,H6}} \approx 2,3 \text{ Hz}$ upućuju na nastajanje Br–C veze tj. halogeniranje **ov2an**-a. Usporedbom rentgenskih difraktograma može se uočiti da starenjem samljevenog uzorka nastaje novi kristalni produkt koji se s vremenom raspada uz istovremeno nastajanje ftalimida. Prekristalizacijom produkta mljevenja iz acetona dobiveni su žuti i narančasti kristali pogodni za difrakcijske pokuse. Međutim, analizom je utvrđeno da su na taj način izolirane dvije polimorfne forme produkata reakcije ciklizacije između bromiranog imina i acetona, **Pov1** i **Pov2**. Usporedbom difraktograma potvrđeno je da je u reakcijskoj smjesi nakon isparavanja acetona, osim ciklizacijskih produkata, prisutan i ftalimid.

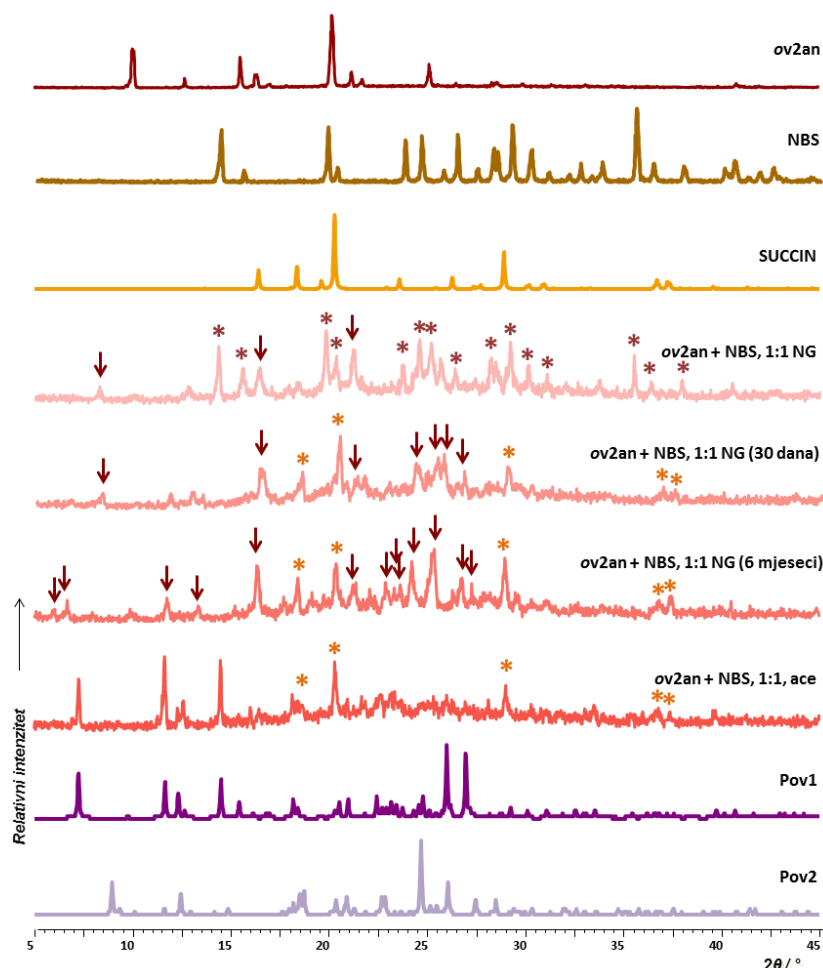


Slika 41. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **NBF**-a, ftalimida, produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a, produkta suhog mljevenja te produkta dobivenog sintezom iz otopine acetona (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

4. REZULTATI I RASPRAVA

Kao i kod pokusa s **NBF**-om, mljevenjem **ov2an**-a i **NBS**-a u stehiometrijskom omjeru 1:1 dobije se praškasti produkt čije rentgenske difraktograme nije jednostavno asignirati, zbog preklapanja difrakcijskih maksimuma dobivenog višekomponentnog sustava. Međutim, može se uočiti da starenjem uzorka dolazi do promjene sastava reakcijske smjese (Slika 42). Osim nastajanja sukcinimida, novi difrakcijski maksimumi ukazuju i na pojavu/nestanak novih kristalnih formi koje bi mogle biti rezultat bromiranja imina, nastanka željenog kokristala ili oboje.

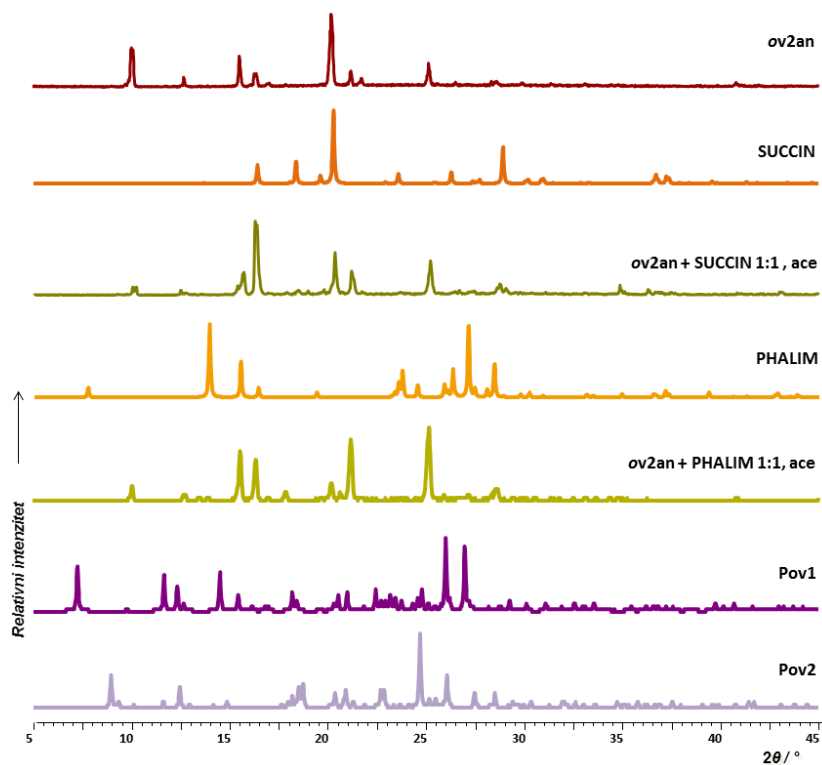
Također je provedena sinteza iz otopine otapanjem 0,139 g **ov2an**-a i 0,089 g **NBS**-a u acetonu uz pomoć ultrazvučne kupelji. Dobivene otopine su zatim pomiješane i ostavljene na sobnoj temperaturi do kristalizacije produkta. Analizom praškastog uzorka i jedničnog kristala potvrđeno je da je dobivena monoklinska forma produkta ciklizacije, **Pov1**.



Slika 42. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **NBS**-a, sukcinimida, produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a, produkta suhog mljevenja te produkta dobivenog sintezom iz otopine acetona (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

4. REZULTATI I RASPRAVA

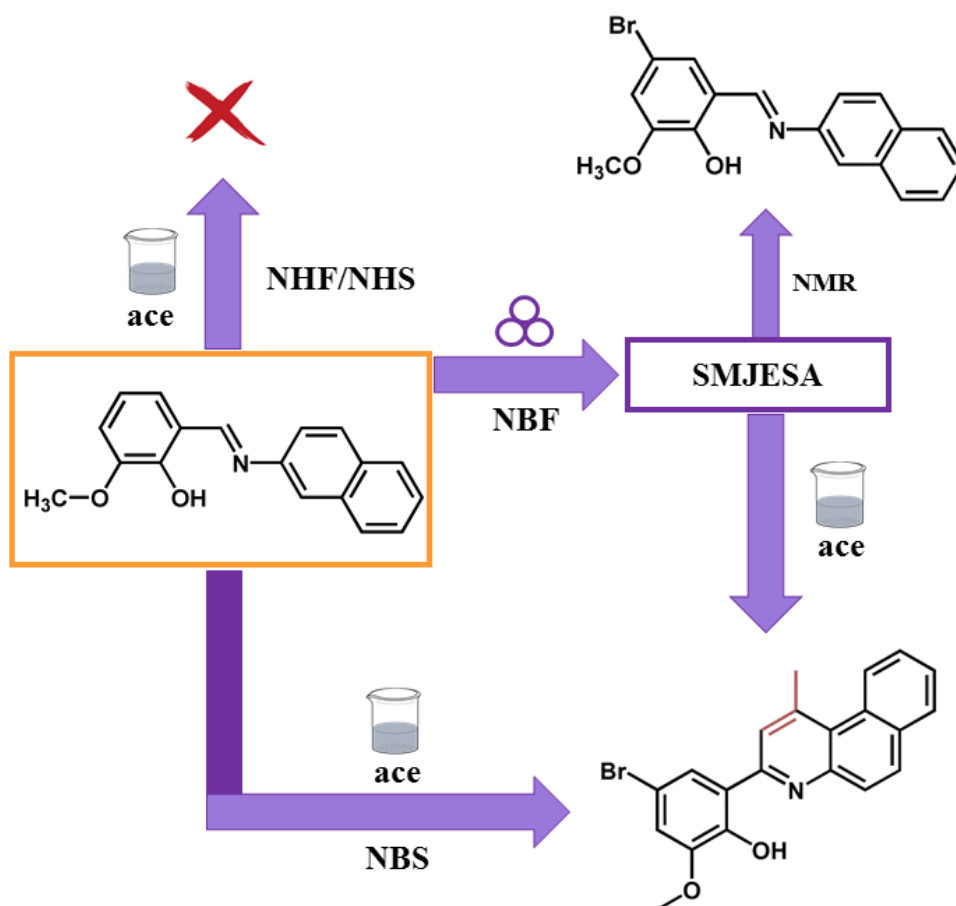
Kako bi se provjerilo hoće li doći do Povarovljeve pregradnje imina **ov2an**-a korištenjem ftalimida umjesto *N*-bromftalimida te sukcinimida umjesto *N*-bromsukcinimida, provedene su odgovarajuće reakcije iz otopine. Iz rezultata difrakcijskih pokusa načinjenih na dobivenim uzorcima može se zaključiti da do pregradnje dolazi jedino ako se imin prethodno bromira. Naime, kako je i vidljivo iz slike 43, ovim pokusima nastale su fizičke smjese reaktanata.



Slika 43. Usporedba difraktogramâ praškastih uzoraka reaktanata **ov2an**-a i **NBS**-a, sukcinimida, produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a, produkta suhog mljevenja te produkta dobivenog sintezom iz otopine acetona (stehiometrijski omjer reaktanata 1:1)

Na shemi 3 dan je sažeti prikaz rezultata mehanokemijskih i kristalizacijskih pokusa pri pokušaju kokristalizacije **ov2an**-a s bromiranim, odnosno protoniranim sukcinimidom i ftalimidom.

4. REZULTATI I RASPRAVA



Shema 3. Prikaz značajnih rezultata mehanokemijskih pokusa i pokusa kristalizacije **ov2an**-a s bromiranim, odnosno protoniranim sukcinimidom i ftalimidom

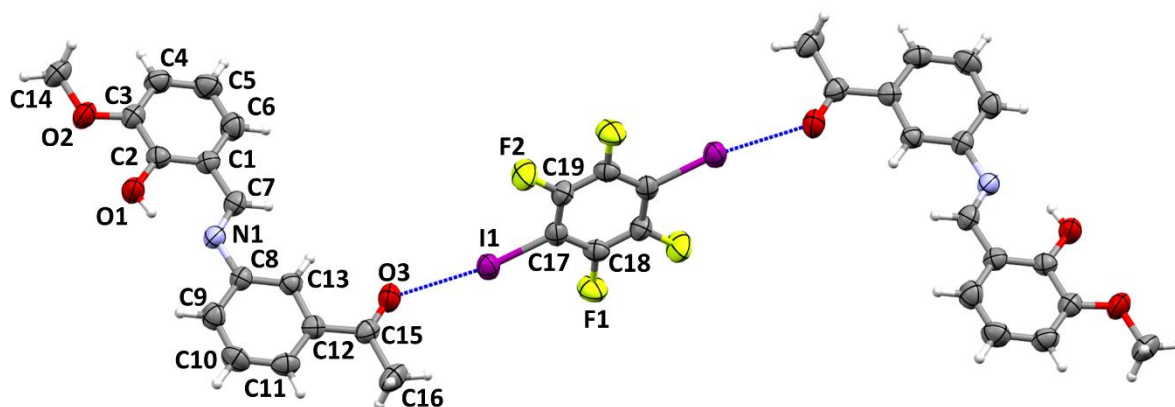
4.2. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima pripremljenih spojeva

Svim pripremljenim jediničnim kristalima; (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**), (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**), (**ov3aa**)₂(**1,2-tfib**), **Pov1** i **Pov2** kristalna i molekulska struktura određene su metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu pri sobnoj temperaturi. Pri rješavanju struktura vodikovi atomi su smješteni na svoje geometrijski izračunate položaje gdje je udaljenost C–H = 0,93 Å i $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$; C–H = 0,97 Å i $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Osnovni kristalografski podatci dani su u Dodatku u tablicama 11-15, a geometrijski podatci o vodikovim i halogenskim vezama u tablicama 15-20.

4.2.1. Kokristal (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**)

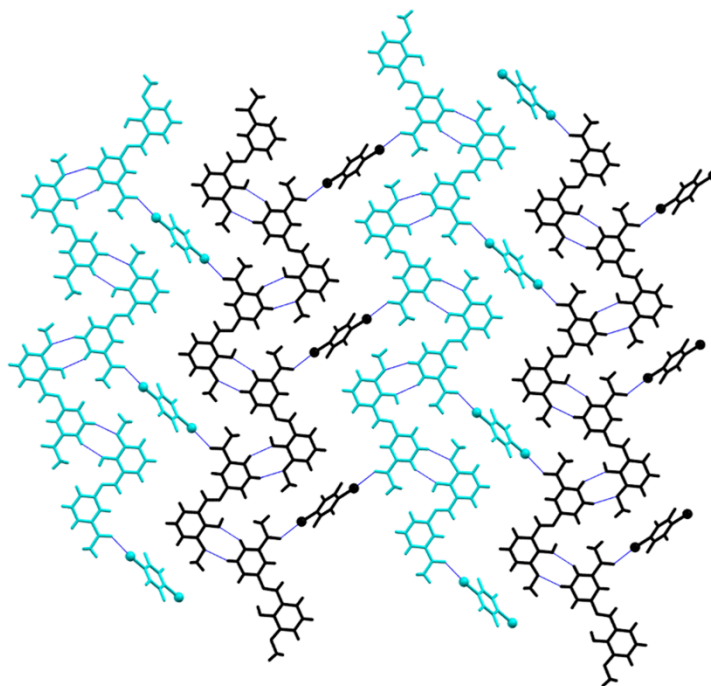
Kokristal (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**) kristalizira u $P2_1/c$ prostornoj grupi monoklinskog sustava. Jedinična ćelija kokristala sadrži dvije formulske jedinice. Asimetrična jedinica sadrži jednu molekulu **ov3aa** i polovicu molekule **1,4-tfib**-a. Iako molekule **ov3aa** i **ov4aa** imaju iste funkcionalne skupine, za razliku od kokristala s **ov4aa** u kojem su halogenske veze veze s **1,4-tfib**-om ostvarene preko karbonilnog kisika ili bifurkirano preko dvaju kisikovih atoma hidroksilne i metoksi skupine, u kokristalu s **ov3aa** se veza ostvaruje samo preko karbonilnog kisikovog atoma. Molekule u kokristalu povezane su halogenskim vezama $\text{I} \cdots \text{O}_{\text{karbonilni}}$ ($d(\text{I1} \cdots \text{O3}) = 2,845 \text{ Å}$) u molekulski kompleks koji sadrži jednu molekulu **1,4-tfib**-a i dvije molekule **ov3aa** (Slika 44). Kontakt $\text{I} \cdots \text{O}$ je 18,71 % kraći od sume van der Waalsovih radijusa atoma kisika i joda te je, prema dostupnim literaturnim podacima, najkraći u odnosu na halogenske veze u kokristalima s istim motivom. Također je zanimljivo da se vrijednost kuta $\text{C}=\text{O} \cdots \text{I}$ sa svojom vrijednošću $136,7^\circ$ razlikuje od vrijednosti 120° koja je očekivana prilikom nastajanja halogenske veze.

4. REZULTATI I RASPRAVA

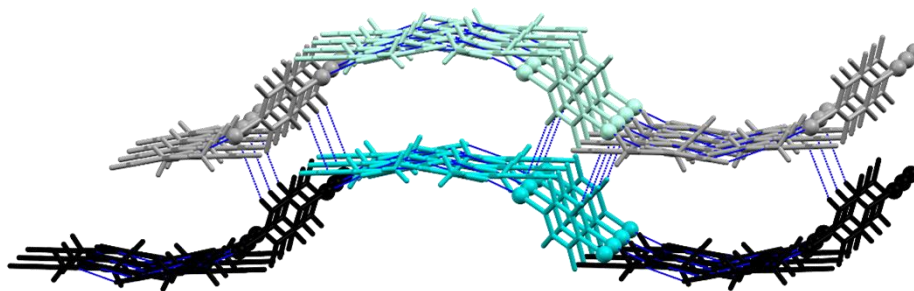


Slika 44. ORTEP prikaz strukture kokristala $(\text{ov3aa})_2(1,4\text{-tfib})$ s označenim atomima i halogenskom vezom (plava linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa 0,15 Å.

Susjedne molekule **ov3aa** u molekulskim kompleksima međusobno su povezane vodikovim vezama $\text{C-H}\cdots\text{O}_{\text{hidroksilni}}$ i $\text{C-H}\cdots\text{O}_{\text{metoksi}}$ ($d(\text{C11}\cdots\text{O1}) = 3,363$ Å i $d(\text{C11}\cdots\text{O1}) = 3,429$ Å) u lance i tvore centrosimetrične $R_2^2(8)$ prstenove. Lanci se nadalje povezuju u slojeve halogenskim $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{karbonilni}}$ i vodikovim $\text{C-H}\cdots\text{F}$ vezama ($d(\text{C14}\cdots\text{F1}) = 3,350$ Å) (Slika 45), odnosno u mrežu $\text{C-H}\cdots\text{F}$ vodikovim vezama ($d(\text{C5}\cdots\text{F2}) = 3,259$ Å i $d(\text{C6}\cdots\text{F2}) = 3,242$ Å) (Slika 46).



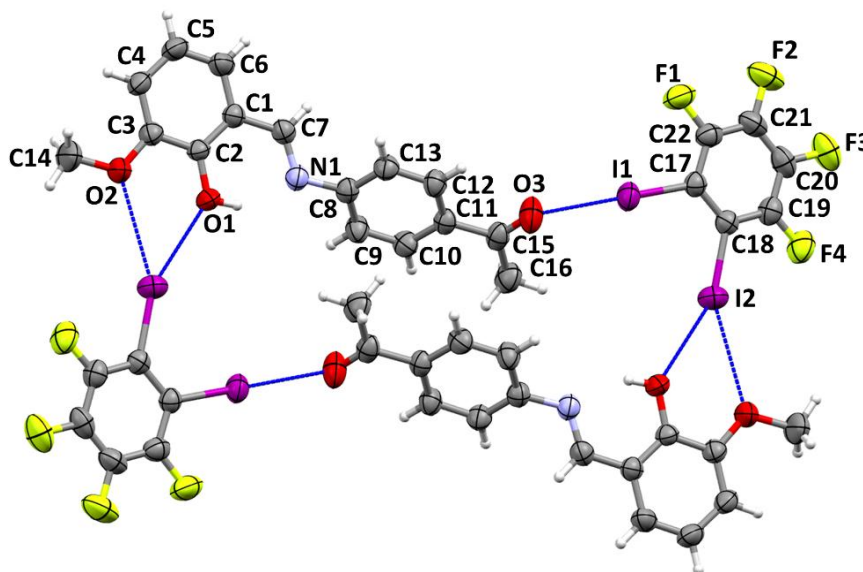
Slika 45. Prikaz povezivanja lanaca molekulskih kompleksa u kokristalu $(\text{ov3aa})_2(1,4\text{-tfib})$ u slojeve



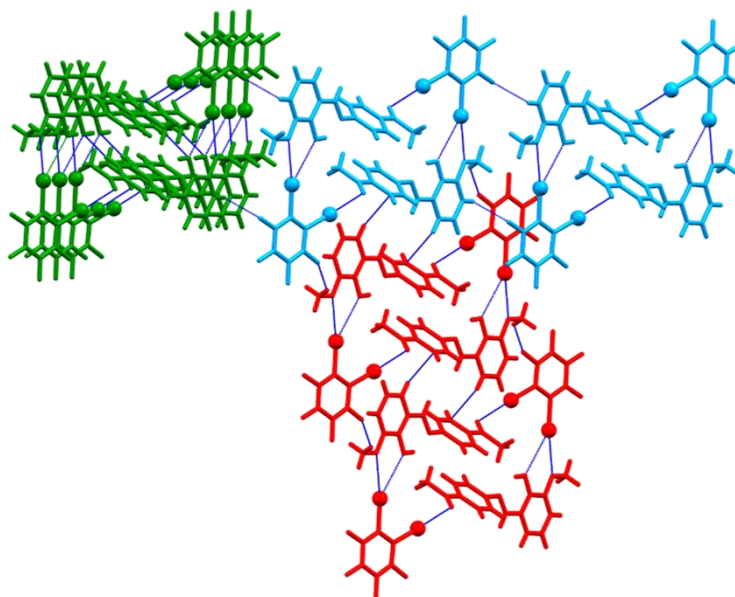
Slika 46. Prikaz povezivanja lanaca molekulskih kompleksa u kokristalu $(ov3aa)_2(1,4\text{-tfib})$ u mreže

4.2.2. Kokristal $(ov4aa)(1,2\text{-tfib})$

Kokristal $(ov4aa)(1,2\text{-tfib})$ kristalizira u $P\bar{1}$ prostornoj grupi triklinskog sustava. U njemu dolazi do kooperativnosti između halogenskih veza $I(\cdots O)_2$ i $I\cdots O_{\text{karbonilni}}$ koje tvore molekularni kompleks dviju molekula imina i dviju molekula **1,4-tfib**-a (Slika 47). Jedan atom joda sudjeluje u bifurkiranoj halogenskoj vezi, odnosno vezan je halogenskom vezom s kisikovim atomima hidroksilne i metoksi skupine imina, dok je drugi atom joda halogenskom vezom vezan na karbonilni kisik susjedne molekule **ov4aa**. Molekulski kompleksi su nadalje povezani u lance vodikovim vezama $C-H\cdots O_{\text{hidroksilni}}$ ($d(C10\cdots O1) = 3,372 \text{ \AA}$) između molekula **ov4aa**. Lanci se nadalje povezuju u slojeve i mreže vodikovim vezama $C-H\cdots F$ (Slika 48).



Slika 47. ORTEP prikaz strukture kokristala $(ov4aa)(1,2\text{-tfib})$ s označenim atomima i halogenskim vezama (plava linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa 0,15 $\text{\AA}$.

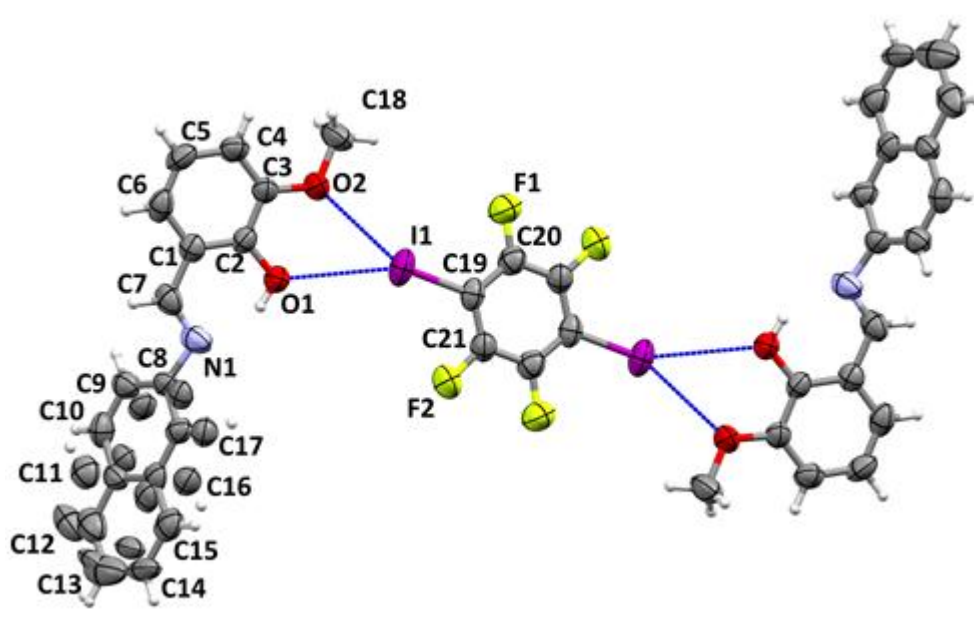


Slika 48. Prikaz povezivanja lanaca molekulskih kompleksa u kokristalu (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) u mreže

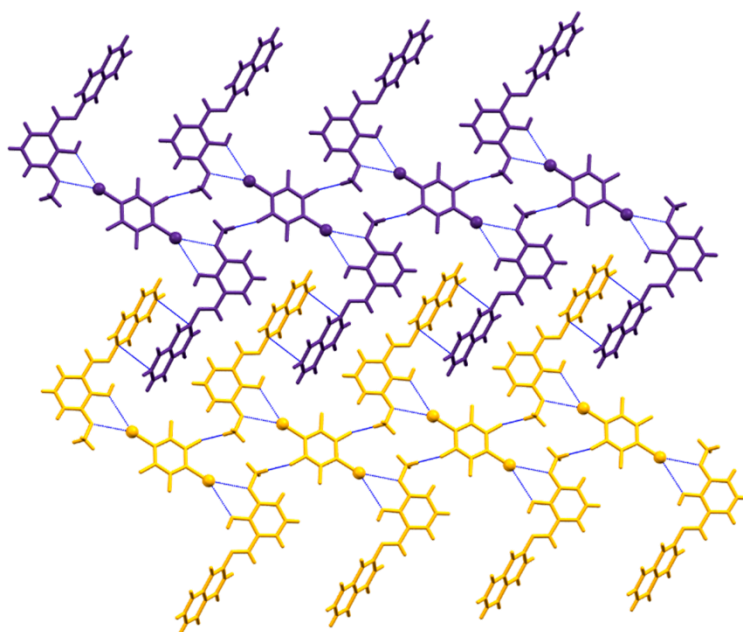
4.2.3. Kokristal (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**)

Kokristal (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**) kristalizira u prostornoj grupi $P\bar{1}$ triklinskog sustava. Asimetrična jedinica sadrži jednu molekulu imina i polovicu molekule **1,4-tfib**-a. Molekule u kokristalu su povezane halogenskim vezama $I \cdots O$ tvoreći molekulski kompleks koji u sastavu ima jednu molekulu **1,4-tfib**-a i dvije molekule imina (Slika 49). Donor halogenske veze je bifurkiran. Ostvaruje vezu preko kisikovih atoma hidroksilne i metoksi skupine na iminu ($d(I1 \cdots O1) = 3,352 \text{ \AA}$ i $d(I1 \cdots O2) = 3,197 \text{ \AA}$). Ti su kisikovi atomi ujedno i jedina akceptorska područja na molekuli **ov2an**-a. Molekulski kompleksi su kontaktima $C-H \cdots F$ ($d(C18 \cdots F1) = 3,49 \text{ \AA}$) povezani u lance koji se nadalje povezuju u slojeve kontaktima $C \cdots C$ između naftalenskih prstenova koji su u kristalnoj strukturi u simetrijskom neredu.

4. REZULTATI I RASPRAVA



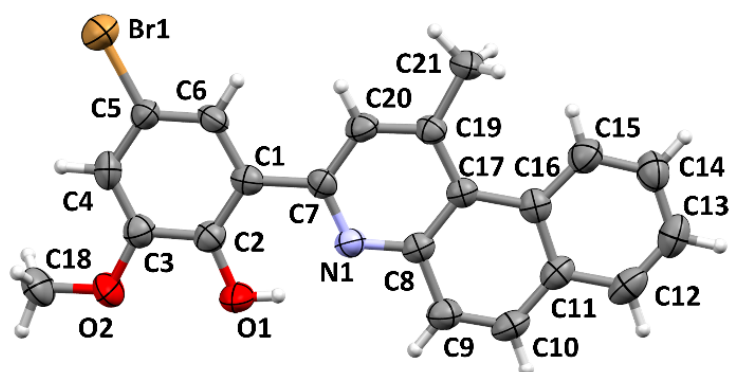
Slika 49. ORTEP prikaz strukture kokristala **(ov2an)₂(1,4-tfib)** s označenim atomima i halogenskom vezom (plava linija). Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa 0,15 Å.



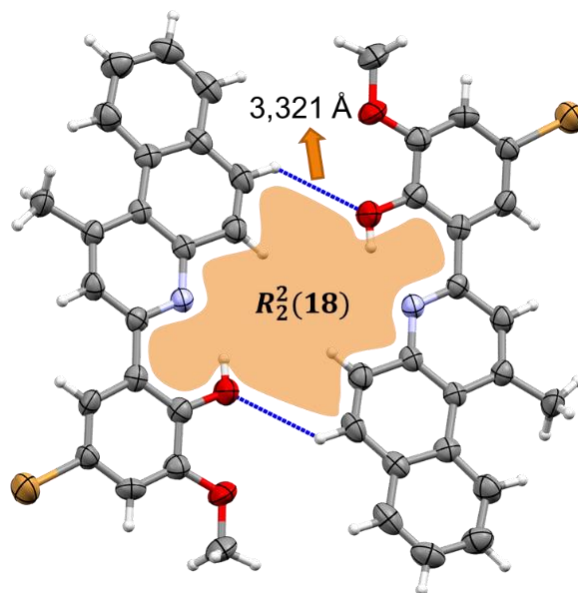
Slika 50. Prikaz povezivanja molekulskih kompleksa u kokristalu **(ov2an)(1,4-tfib)** u lance i slojeve

4.2.4. Produkt bromiranja i ciklizacije **ov2an-a**

Narančasti kristali produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an-a** kristaliziraju u monoklinskom sustavu, prostorna grupa $P2_1/c$. Molekule spoja (Slika 51) su međusobno povezane vodikovim vezama C–H $\cdots$ O_{hidroksilni} ($d(\text{C10}\cdots\text{O1}) = 3,32 \text{ \AA}$) u centrosimetrične dimere (Slika 52), tvoreći motiv $R_2^2(18)$, a nadalje se povezuju kontaktima C–H $\cdots\pi$ ($d(\text{C18}\cdots\pi(\text{C10}–\text{C11})) = 3,31 \text{ \AA}$) u *cik-cak* lance i mreže (Slika 53). Halogenske veze nisu pronađene.

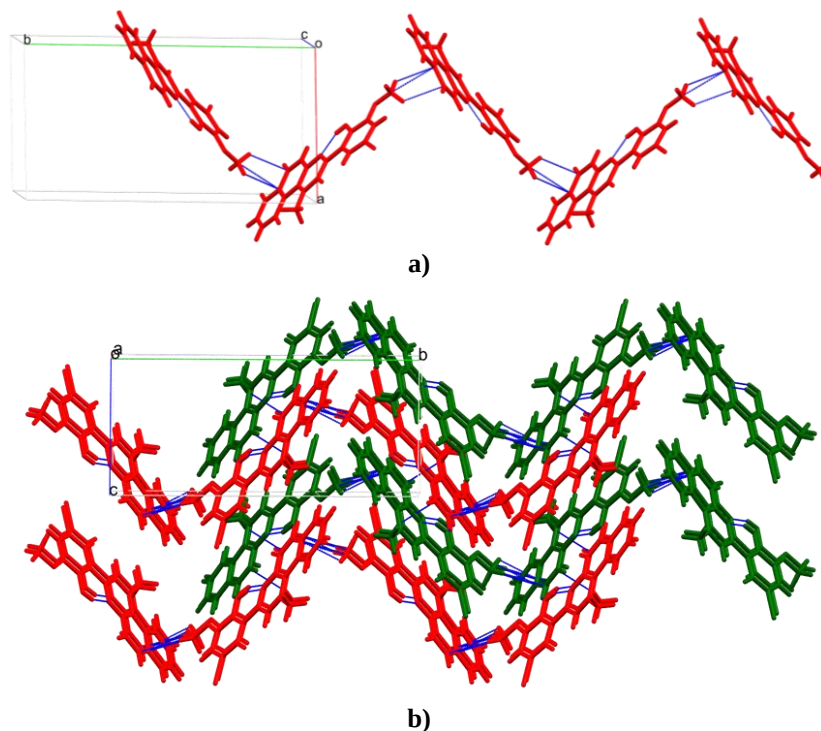


Slika 51. ORTEP prikaz molekulske strukture monoklinske forme Povarovljeva produkta **Pov1** s označenim atomima. Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa 0,15 Å.



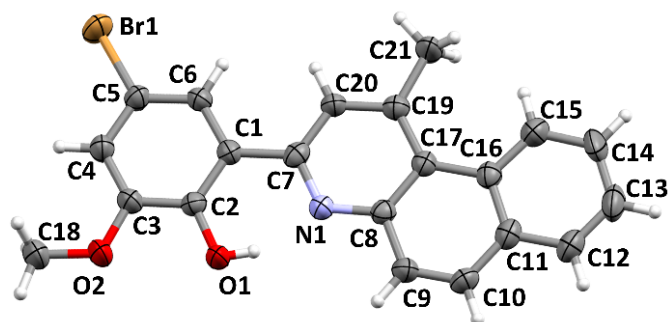
Slika 52. Prikaz povezivanja molekula **Pov1** u centrosimetrične dimere

4. REZULTATI I RASPRAVA



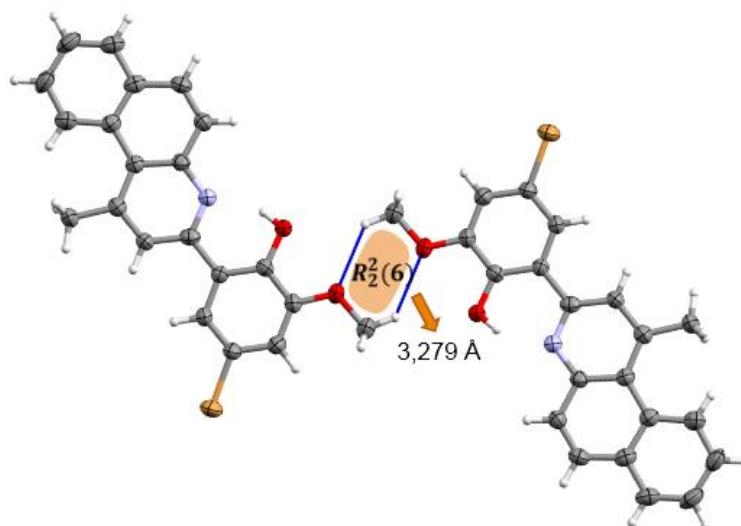
Slika 53. Prikaz povezivanja molekula **Pov1** u a) lance i b) mreže

Žuti kristali produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a kristaliziraju u $P\bar{1}$ prostornoj grupi triklinskog sustava. Za razliku od monoklinske polimorfne forme gdje su molekule povezane vodikovim vezama preko hidroksilnog kisikovog atoma, ovdje su molekule (Slika 54) povezane vodikovim vezama C–H $\cdots$ O_{metoksi} ($d(\text{C10}\cdots\text{O1}) = 3,28 \text{ \AA}$) u centrosimetrične dimere (Slika 55) tvoreći motiv $R_2^2(6)$, a nadalje se povezuju kontaktima $\pi\cdots\pi$ ($d = 3,43 - 3,44 \text{ \AA}$) aromatskih sustava u dvije dimenzije (Slika 56).

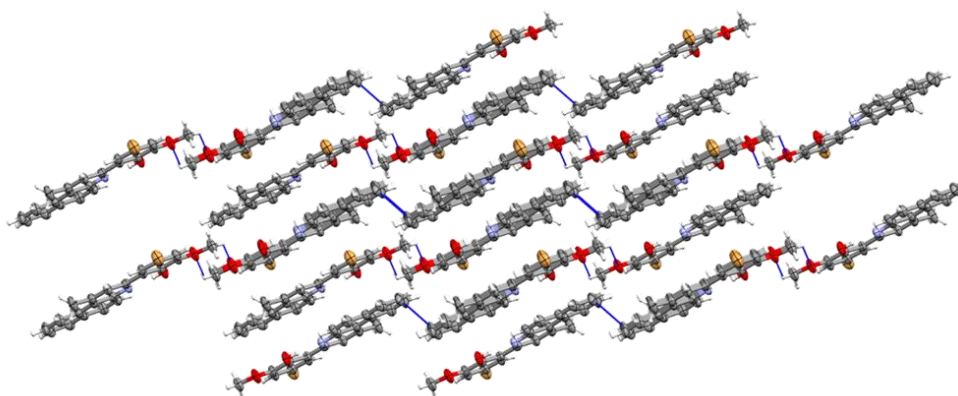


Slika 54. ORTEP prikaz molekulske strukture monoklinske forme Povarovljeva produkta **Pov2** s označenim atomima. Elipsoidi svih atoma (osim vodikovih) prikazani su na razini vjerojatnosti od 45 %. Vodikovi atomi prikazani su sferama radijusa $0,15 \text{ \AA}$.

4. REZULTATI I RASPRAVA

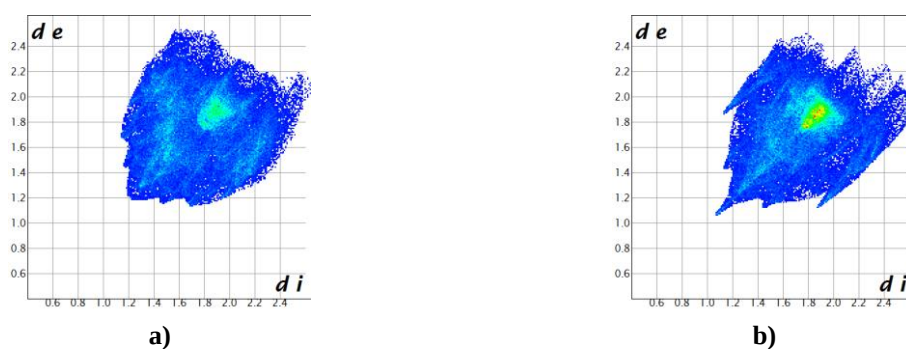


Slika 55. Prikaz povezivanja molekula **Pov2** u centrosimetrične dimere



Slika 56. Prikaz povezivanja molekula **Pov2** u slojeve

Razlika u međumolekulskom povezivanju dviju polimorfnih formi produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a jasno je vidljiva iz grafičkih prikaza ovisnosti d_e o d_i (Slika 57) izračunatih na temelju Hirshfeldovih ploha oko molekula imina u kristalnim strukturama oba polimorfa.



Slika 57. Grafički prikazi ovisnosti d_e o d_i izračunatih na temelju Hirshfeldovih ploha oko molekula produkta bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a u kristalnim strukturama a) monoklinske i b) triklinske polimorfne forme

4.3. Termička istraživanja

Termička istraživanja provedena su za one spojeve kojima su iznađene molekulska i kristalna struktura te za kokristale **(ov3aa)(1,2-tfib)** i **(ov2an)(1,2-tfib)**. Uzorci sintetiziranih produkata odabrani su prema rezultatima difrakcijskih pokusa gdje je pronađeno da su metode sinteze dale produkte najbolje fazne čistoće. Analiza DSC-om također je načinjen i za produkt nastao mljevenjem imina **ov2an** i **NBF**-a te za produkt bromiranja i ciklizacije **ov2an**-a. U tablici 9 navedeni su podatci dobiveni metodom DSC. Pripadajuće krivulje nalaze se u prilogu.

Tablica 9 Rezultati pokusa termičkih istraživanja (DSC)

spoj	$t_e / ^\circ\text{C}$	$\Delta H / \text{kJ mol}^{-1}$	$t_{p.r.} / ^\circ\text{C}^*$
(ov3aa)₂(1,4-tfib)	100	61,22	190
(ov4aa)(1,2-tfib)	102	34,00	210
(ov2an)₂(1,4-tfib)	93	45,76	220
(ov3aa)(1,2-tfib)	107	34,40	210
(ov2an)(1,2-tfib)	43	4,64	po taljenju
(ov2an)+(NBF), 1:1 NG	43	-	-
(ov2an)+(NBF), 1:1, ace	115	-	-

* temperatura početka pirolitičkog raspada spoja

Iz rezultata dobivenih metodom DSC može se zaključiti da su svi uzorci pripremljenih kokristala fazno čisti. Njihova tališta određena su iz pripadajućih krivulja kao prvi signal endotermne promjene. Kokristal **(ov3aa)₂(1,4-tfib)** tali se pri temperaturi nižoj od tališta imina (102 °C) i donora (109 °C) od kojih se sastoji dok se kokristal **(ov3aa)(1,2-tfib)** tali pri temperaturi višoj i od tališta imina te **1,2-tfib**-a (50 °C). Kokristal **(ov2an)₂(1,4-tfib)** se tali pri samo 3 °C višoj temperaturi od tališta imina (96 °C), a čak 16 °C nižoj u odnosu na talište **1,4-tfib**-a. Kokristal **(ov2an)(1,4-tfib)** se tali na temperaturi nižoj od oba reaktanta te se odmah potom raspada. Kokristal **(ov4aa)(1,2-tfib)** se tali pri 102 °C što je za 52 °C više od tališta **1,2-tfib**-a, a 18 °C niže od temperature početka polimornog prijelaza imina (120 °C) te 27 °C niže od tališta visokotemperaturne forme **ov4aa** (129 °C).

Iz krivulja dobivenih metodom DSC za produkt dobiven suhim mljevenjem imina **ov2an**-a s **NBF**-om te produkt bromiranja i ciklizacije (**Pov1**, **Pov2**) može se samo zaključiti da su pokusima mljevenja nastale smjese te da su uzorci fazno nečisti (Slika 64 i Slika 65).

5. ZAKLJUČAK

Prvi cilj ovog rada bio je mehanokemijskom sintezom i kristalizacijom iz otopine ispitati mogućnost pripreme kokristala *o*-hidroksi iminâ (**ov3aa**, **ov4aa** i **ov2an**) s odabranim donorima halogenske veze (**1,4-tfib**, **1,2-tfib**, **ipb**, **1,4-tfbb**, **NBS** i **NBF**). Drugi cilj je bio pripravljenim kristalima izučiti strukturu metodom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu i termička svojstva razlikovnom pretražnom kalorimetrijom.

Upotrebom perfluoriranih donora halogenske veze uspješno je sintetizirano pet kokristala. Dva kokristala, (**ov3aa**)(**1,2-tfib**) i (**ov2an**)₂(**1,2-tfib**), potvrđena su difrakcijom rentgenskog zračenja na praškastom uzorku i temičkom analizom, dok su trima kokristalima iznađene molekulska i kristalna struktura: (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**), (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) i (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**). U sva tri kokristala molekule donora su ditopične i povezuju se s molekulama iminâ halogenskim vezama I···O. U kokristalu (**ov3aa**)₂(**1,4-tfib**) nastaje molekularni kompleks koji sadrži jednu molekulu **1,4-tfib**-a i dvije molekule imina čije su karbonilne skupine akseptori halogenske veze. Za razliku od njega, u kokristalu (**ov2an**)₂(**1,4-tfib**) su akseptori halogenske veze hidroksilne i metoksi skupine imina, stoga nastaje strukturni motiv u kojem je bifurkirani donor povezan s dvije molekule **ov2an**-a. U kokristalu (**ov4aa**)(**1,2-tfib**) prisutna su oba strukturna motiva halogenske veze, odnosno **1,2-tfib** je povezan bifurkirano s hidroksilnom i metoksi skupinom jedne molekule imina, te monofurkirano s karbonilnom skupinom druge molekule. Razlikovnom pretražnom kalorimetrijom utvrđeno je da su kokristali kojima su iznađene molekulska i kristalna struktura te kokristali (**ov3aa**)(**1,2-tfib**) i (**ov2an**)₂(**1,2-tfib**) izolirani kao fazno čiste kristalne faze. U pokusima kokristalizacije s **ipb**-om i **1,4-tfbb**-om nisu izolirani željeni produkti.

Za razliku od pokusa s perfluoriranim donorima pokusi kokristalizacije imina s *N*-bromimidima nisu rezultirali željenim produktima. U pokusima mljevenja sa svim iminima nastali su praškasti produkti (smjese reaktanata i nastalih produkata) kojima se starenjem mijenjao sastav u smjeru dehalogeniranja *N*-bromimidima, ali samo su s **ov3aa** i **ov2an**-om nastale nove kristalne faze. Niti jedan pokušaj prekrystalizacije praškastih produkata iz acetona nije rezultirao kokristalima, a prekrystalizacija produkta dobivenog mljevenjem **ov2an**-a i **NBF**-a iz acetona rezultirala je kristalizacijom dviju polimorfni formi produkta (**Pov1** i **Pov2**) nastalog bromiranjem i ciklizacijom imina. Za oba polimorfa iznađene su molekulska i kristalna struktura.

6. LITERATURNÁ VĚLA

6. LITERATURNNA VRELA

1. G. R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, 1989.
2. A. Blagus, D. Cinčić, T. Friščić, B. Kaitner i V. Stilinović, *Maced. J. Chem. Chem. Eng.* **29** (2010) 117.
3. M. Zbačnik, I. Nogalo, D. Cinčić i B. Kaitner, *CrystEngComm* **17** (2015) 7870-7877.
4. M. Zbačnik i B. Kaitner, *Croat. Chem. Acta*, **89** (2016) 1-8.
5. M. Zbačnik i B. Kaitner, *CrystEngComm* **16** (2014) 4162-4168.
6. D. Cinčić i T. Friščić, *CrystEngComm* **16** (2014) 10169-10172.
7. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **B58** (2002) 380-388.
8. M. Zbačnik, M. Vitković, V. Vulić, I. Nogalo i D. Cinčić, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 6381-6389.
9. J. W. Steed i J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2. izdanje, John Wiley & Sons, UK, 2009.
10. D. Braga i F. Greponi, *Making Crystals by Design*, Wiley-VCH, Njemačka, 2007.
11. G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **27** (1971) 647-678.
12. A. I. Kitaigorodsky, *Molecular Crystals*, Academic Press, New York, 1995.
13. G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 2311-2327.
14. A. De Santis, A. Forni, R. Liantonio, P. Metrangolo, T. Pilati i G. Resnati, *Chem.-Eur.J.* **9** (2003) 3974-3981.
15. W.-W. du Mont, V. Stenzel, J. Jeske, P. G. Jones, A. Sebald, S. Pohl, W. Saak i M. Batcher, *Inorg. Chem.* **33** (1994) 1502-1505.
16. S. V. Lindeman, J. Hecht i J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 11597-11606.
17. A. I. Kitaigorodsky, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, 1973.
18. J. D. Wright, *Molecular Crystals*, 2. izdanje, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
19. G. Gilli i P. Gilli, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Chichester, **6** (2012) 2829-2868.
20. G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, 1997.
21. T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 48-76.
22. J. J. Novoa i C. Sosa, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 15837-15845.
23. M. C. Etter, J. C. MacDonald i J. Bernstein, *Acta Crystallogr. Sect. B* **46** (1990) 256-262.

6. LITERATURA VRELA

24. P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati i G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 6114-6127.
25. A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo i G. Resnati, *Accounts of Chemical Research* **46** (2013) 2686-2695.
26. C. B. Aakeröy, M. Baldrighi, J. Desper, P. Metrangolo i G. Resnati, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 16240-16247.
27. R. W. Troff, T. Mäkelä, F. Topić, A. Valkonen, K. Raatikainen i K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 1617-1637.
28. D. Cinčić, T. Friščić i W. Jones, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 747-753.
29. D. Cinčić i T. Friščić, W. Jones, *Chem. Mater.* **20** (2008) 6623-6626.
30. K. Raatikainen i K. Rissanen, *CrystEngComm*, **13** (2011) 6972-9977.
31. J. Mavračić, D. Cinčić i B. Kaitner, *CrystEngComm* **18** (2016), 3343-3346.
32. S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. Guru Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. K. Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna i M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 2147-2152.
33. M. C. Etter i G. M. Frankenbach, *Chem. Mater.* **1** (1989) 10-12.
34. G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **5** (2003) 466-467.
35. J. D. Dunitz, *CrystEngComm* **5** (2003) 506-506.
36. C. B. Aakeröy i D. J. Salmon, *CrystEngComm* **7** (2005) 439-448.
37. N. Shan i M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today* **13** (2008) 440-446.
38. C. Phurat, T. Teerawatananond, N. Muangsin, *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.*, **66** (2010) o2423.
39. T. Friščić i W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621-1637.
40. S. Aitipamula, P. S. Chow i R. B. H. Tan, *CrystEngComm* **16** (2014) 3451-3465.
41. A. Mukherjee i G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **47** (2011) 4090-4092.
42. S. Aitipamula, P. S. Chow i R. B. H. Tan, *CrystEngComm* **14** (2012) 2381-2385.
43. S. Aitipamula, P. S. Chow i R. B. H. Tan, *CrystEngComm* **12** (2010) 3691-3697.
44. S. Skovsgaard i A. D. Bond, *CrystEngComm* **11** (2009) 444-453.

6. LITERATurna VRELA

45. G. R. Desiraju, J. J. Vittal i A. Ramanan, *Crystal Engineering: A Textbook*, IISC Press and World Scientific Publishing, Singapur, 2011.
46. S. L. Childs i K. I. Hardcastle, *Cryst. Growth Des.* **7** (2007) 1291–1304.
47. F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 5. izdanje, McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2003.
48. IUPAC *Compendium of chemical terminology* (electronic version).
<http://goldbook.iupac.org/T06252.html> (7.11.2016.)
49. R. A. Sayle, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **24** (2010) 485–496.
50. F. H. Kamounah, L. Antonov, V. Petrov, G. J. van der Zwan, *J. Phys. Org. Chem.* **20** (2007) 313–320.
51. D. L. Nedeltcheva, Antonov, *J. Phys. Org. Chem.* **22** (2009) 274–281.
52. A. Hantzsch i W. A. Herrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20** (1887) 2803–2811.
53. M. Rubčić, K. Užarević, I. Halasz, N. Bregović, M. Mališ, I. Đilović, Z. Kokan, R. S. Stein, R. E. Dinnebier i V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 5620–5631.
54. D.-K. Bučar, R. W. Lancaster i J. Bernstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 6972–6993.
55. R. A. Chiarella, R. J. Davey i M. L. Peterson, *Cryst. Growth Des.* **7** (2007) 1223–1226.
56. A. D. McNaught i A. Wilkinson, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 2. izdanje, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1997.
57. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steedk, D. C. Waddelli, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
58. T. Friščić, A. V. Trask, W. Jones i W. D. S. Motherwell, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 7546–7550.
59. T. Friščić, *J. Mater. Chem.* **20** (2010) 7599–7605.
60. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 44–48.
61. T. Friščić, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi i W. Jones, *CrystEngComm* **11** (2009) 418–426.
62. H. Schiff, *Ann. Chim.* **131** (1864) 118–124.
63. M. Zbačnik, *Suodnos struktura-svojstvo termokromnih aromatskih Schiffovih baza*, Doktorska disertacija, Zagreb, 2013.
64. A. Blagus, D. Cinčić, T. Friščić, B. Kaitner i V. Stilinović, *Maced. J. Chem. Eng.* **29** (2010) 117–138.
65. H. Chen, J. Rhodes, *J. Mol. Med.* **74** (1996) 497–504.
66. E. Hadjoudis i I. M. Mavridis, *Chem. Soc. Rev.* **33** (2004) 579–588.

6. LITERATURNNA VRELA

67. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6. izdanje, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007.
68. D. Cinčić, I. Brekalo i B. Kaitner, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11683–11685.
69. A. Kaura, L. Sharma, V. J. Dhar, *Int. J. Chem. Sci.* **9** (2011) 2009–2015.
70. M. R. Grimmett, G. Hajos, F. Mathey, Z. Riedl, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*, R. Neier, *Five-membered Heteroarenes with Two Nitrogen or Phosphorus Atoms*, Vol. 12, Georg Thieme Verlag, 2014.
71. J. J. Li, *Name reactions : a collection of detailed reaction mechanisms*, 3. izdanje, Springer, Berlin, 2006.
72. L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **36** (1967) 656–670.
73. V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **65** (2009) 2721–2750.
74. A. Carletta, X. Buol, T. Leyssens, B. Champagne i J. Wouters, *J. Phys. Chem. C* **120** (2016) 10001–10008.
75. K. M. Hutchins, S. Dutta, B. P. Loren i L. R. MacGillivray, *Chem. Mater.* **26** (2014) 3042–3044.
76. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson i R. Taylor, *Acta Cryst.* **B58** (2002) 389–397.
77. B. Ji, W. Wang, D. Deng i Y. Zhang, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 3622–3628.
78. H. D. Arman, R. L. Giesecking, T. W. Hanks, W. T. Pennington, *Chem. Commun.* **46** (2010) 1854–1856.
79. V. Vasylyeva, S. K. Nayak, G. Terraneo, G. Cavallo, P. Metrangolo i G. Resnati, *CrystEngComm* (2014), **16**, 8102–8105.
80. O. Jabay, H. Pritzkow i J. Jander, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **32** (1977) 1416–1420.
81. G. T. McCandless, D. Pangeni i F. R. Fronczek, *Private Communication*, 2005.
82. V. Vulić, *Mehanokemijska kokristalizacija imina s donorom halogenske veze: ugađanje boje Schiffove baze u čvrstom stanju*, Diplomski rad, Zagreb, 2015.
83. I. Nogalo, *Sinteza i struktura kokristalâ o-hidroksi imina povezanih halogenskom vezom*, Diplomski rad, Zagreb, 2016.
84. *Philips X'Pert Data Collector© 1.3e*, Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001.
85. *Philips X'Pert Graphic & Identify 1.3e*, Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001.
86. *ConvX*, www.ccp14.ac.uk/ccp/web-mirrors/convx/. (7.11.2016.)
87. *CrysAlis CCD V171.34*, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK.

6. LITERATURA VRELA

88. *CrysAlis RED V171.34*, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK.
89. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **A64** (2008) 112-122.
90. L. J. Farrugia, *WinGX, J. Appl. Cryst.* **32** (1999) 837–838.
91. M. Nardelli, *Comput. Chem.* **7** (1983) 95–97.
92. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.* **28** (1995) 659–667.
93. M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* **11** (2009) 19-32.
94. M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *CrystEngComm*, 2002, **4**, 378-392.
95. C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van der Streek, *J. Appl. Cryst.* **39** (2006) 453–457.
96. Persistence of Vision Pty (2004). Persistence of Vision Raytracer (POV-RAY). Version 3.6. <http://povray.org/download/>
97. *STAR^e Software 10.00.*, MettlerToledo GmbH, 2006.
98. <https://www.bruker.com/> (12.11.2016.)
99. H. Nakatsuji, Y. Sawamura, A. Sakakura, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 6974-6977.

7. POPIS OZNAKA I KRATICA

7. POPIS OZNAKA I KRATICA

Zbog preglednosti i izbjegavanja dugih i složenih sustavnih imena (IUPAC) te kako bi tekst bio što čitljiviji, za označavanje reaktanata, produkata, sintetiziranih spojeva, otapala, raznih metoda sinteze i mjernih metoda korištene su kratice, posebno one pronađene u *Hrvatskoj nomenklaturi anorganske kemije*, *Nomenklaturi organskih spojeva* i drugdje u literaturi.

U tablici 10 popisane su kratice korištene u tekstu uz sustavna imena spojeva ili metoda na koje se odnose.

Tablica 10. Popis kratica i oznaka te sustavnih imena spojeva i metoda korištenih u tekstu

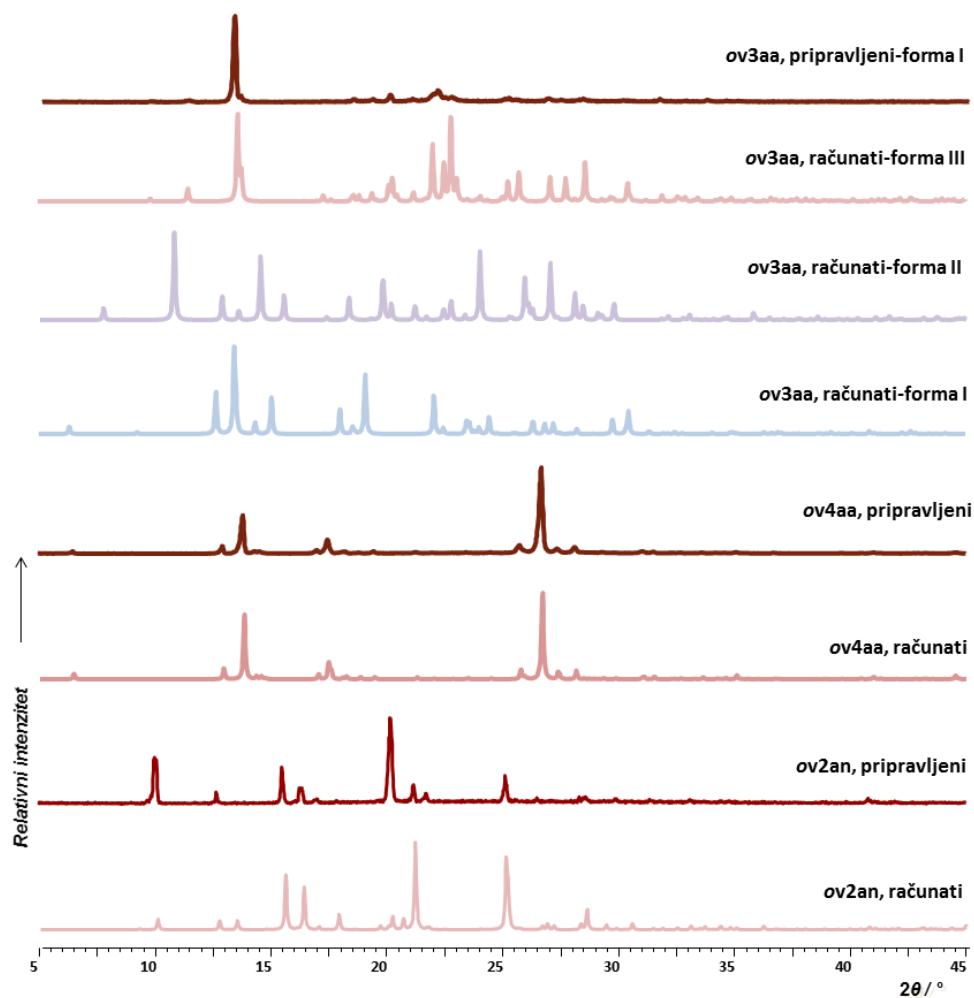
Oznaka spoja	Ime spoja
ov	<i>o</i> -vanilin
3aa	3-aminoacetofenon
4aa	4-aminoacetofenon
ov3aa	imin izveden iz <i>o</i> -vanilina i 3-aminoacetofenona
ov4aa	imin izveden iz <i>o</i> -vanilina i 4-aminoacetofenona
ov2an	imin izveden iz <i>o</i> -vanilina i 2-aminonaftalena
1,2-tfib	1,2-dijodtetrafluorbenzen
1,4-tfib	1,4-dijodtetrafluorbenzen
1,4-tfbb	1,4-dibromtetrafluorbenzen
ipb	jodpentafluorbenzen
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NBF	<i>N</i> -bromftalimid
SUCCIN	oznaka sukcinimida u CSD-u
PHALIM	oznaka ftalimida u CSD-u
NHS	sukcinimid
NHF	ftalimid
EtOH	etanol
PrOH	propan-1-ol
ace	aceton
ACN	acetonitril
NMT	nitrometan
dcm	diklormetan

7. POPIS OZNAKA I KRATICA

(ov3aa) ₂ (1,4-tfib)	kokristal imina ov3aa i 1,4-tetrafluorbenzena
(ov4aa)(1,2-tfib)	kokristal imina ov4aa i 1,2-tetrafluorbenzena
(ov2an) ₂ (1,4-tfib)	kokristal imina ov2an i 1,4-tetrafluorbenzena
Pov1	Monoklinska forma produkta bromiranja i ciklizacije ov2an-a
Pov2	Triklinska forma produkta bromiranja i ciklizacije ov2an-a
Oznaka metode	Ime metode
NG	suho mljevenje (eng. <i>neat grinding</i>) u kugličnom mlinu
NG (tarionik) / NG _t	suho mljevenje u ahatnom tarioniku
LAG	tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. <i>liquid assisted grinding</i>) u kugličnom mlinu
PXRD	difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku (eng. <i>powder X-ray diffraction</i>)
SCXRD	difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu (eng. <i>single crystal X-ray diffraction</i>)
DSC	razlikovna pretražna kalorimetrija (eng. <i>differential scanning calorimetry</i>)
CSD	baza podataka <i>Cambridge Structural Database</i>

8. DODATAK

8.1. Difrakcijski pokusi na praškastom uzorku



Slika 58. Usporedba rentgenskih difraktograma iminâ **ov3aa**, **ov4aa** i **ov2an**-a dobivenih otopinskom sintezom s difraktogramima izračunatim na temelju skupa podataka dobivenih rentgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu

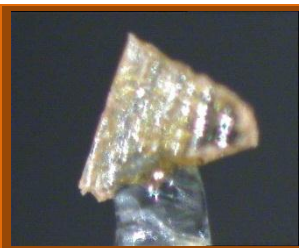
8.2. Difrakcijski pokusi na jediničnom kristalu

Tablica 11. Opći i kristalografski podatci kokristala (ov3aa)₂(1,4-tfib)

Molekulska formula	(C ₁₆ H ₁₅ NO ₃) ₂ (C ₆ F ₄ I ₂)	
Relativna molekulska masa, <i>M</i> _r	940,44	
Kristalni sustav	monoklinski	
Prostorna grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Parametri jedinične ćelije		
<i>a</i> / Å	5,3049(3)	
<i>b</i> / Å	32,345(2)	
<i>c</i> / Å	10,6606(9)	
<i>α</i> / °	90	
<i>β</i> / °	101,172(7)	
<i>γ</i> / °	90	
<i>V</i> / Å ³	1794,6(2)	
Broj formulačkih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	2	
Računata gustoća, <i>D</i> _c / g cm ⁻³	1,740	
Valna duljina zračenja, λ(MoK _α) / Å	0,71073	
<i>T</i> / K	298	
Dimenzije kristala / mm	0,68 x 0,22 x 0,04	
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm ⁻¹	1,823	
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	924	
Metoda pretraživanja refleksa	ω	
Broj sakupljenih refleksa	20959	
Broj neovisnih refleksa	3903	
Broj utočnjavanih parametara	237	
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> _o ²)	0,0283	
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0,0561	
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,965	

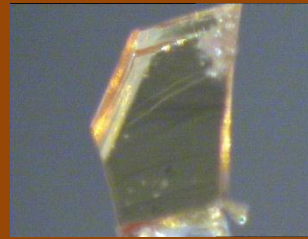
8. DODATAK

Tablica 12. Opći i kristalografski podatci kokristala (ov4aa)(1,2-tfib)

Molekulska formula	(C ₁₆ H ₁₅ NO ₃)(C ₆ F ₄ I ₂)	
Relativna molekulska masa, <i>M</i> _r	671,15	
Kristalni sustav	triklinski	
Prostorna grupa	<i>P</i> $\bar{1}$	
Parametri jedinične ćelije		
<i>a</i> / Å	8,4968(4)	
<i>b</i> / Å	10,1408(6)	
<i>c</i> / Å	13,5957(8)	
<i>α</i> / °	77,501(5)	
<i>β</i> / °	88,706(4)	
<i>γ</i> / °	84,242(4)	
<i>V</i> / Å ³	1137,93(11)	
Broj formulačkih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	2	
Računata gustoća, <i>D</i> _c / g cm ⁻³	1,959	
Valna duljina zračenja, λ(MoK _α) / Å	0,71073	
<i>T</i> / K	298	
Dimenzije kristala / mm	0,64 x 0,60 x 0,08	
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm ⁻¹	2,820	
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	640	
Metoda pretraživanja refleksa	<i>ω</i>	
Broj sakupljenih refleksa	9165	
Broj neovisnih refleksa	4856	
Broj utočnjavanih parametara	291	
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> _o ²)	0,0273	
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0,0723	
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,950	

8. DODATAK

Tablica 13. Opći i kristalografski podatci kokristala (ov2an)₂(1,4-tfib)

Molekulska formula	(C ₁₈ H ₁₅ NO ₂) ₂ (C ₆ F ₄ I ₂)	
Relativna molekulska masa, <i>M</i> _r	956,51	
Kristalni sustav	triklinski	
Prostorna grupa	<i>P</i> $\bar{1}$	
Parametri jedinične ćelije		
<i>a</i> / Å	8,546(5)	
<i>b</i> / Å	9,480(5)	
<i>c</i> / Å	11,859(5)	
<i>α</i> / °	87,522(5)	
<i>β</i> / °	87,897(5)	
<i>γ</i> / °	79,173(5)	
<i>V</i> / Å ³	942,4(8)	
Broj formulačkih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	1	
Računata gustoća, <i>D</i> _c / g cm ⁻³	1,685	
Valna duljina zračenja, λ(Mo <i>K</i> _α) / Å	0,71073	
<i>T</i> / K	298	
Dimenzije kristala / mm	0,72 x 0,53 x 0,11	
Linearni apsorpcijski koeficijent, <i>μ</i> / mm ⁻¹	1,734	
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	470	
Metoda pretraživanja refleksa	<i>ω</i>	
Broj sakupljenih refleksa	6009	
Broj neovisnih refleksa	3959	
Broj utočnjavanih parametara	334	
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> ₀ ²)	0,0704	
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0,1730	
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,983	

8. DODATAK

Tablica 14. Opći i kristalografski podatci za **Pov1**

Molekulska formula	C ₂₁ H ₁₆ NO ₂ Br	
Relativna molekulska masa, <i>M</i> _r	394,25	
Kristalni sustav	monoklinski	
Prostorna grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	
Parametri jedinične ćelije		
<i>a</i> / Å	10,4040(10)	
<i>b</i> / Å	18,9349(14)	
<i>c</i> / Å	8,7673(6)	
<i>α</i> / °	90	
<i>β</i> / °	108,7673(6)	
<i>γ</i> / °	90	
<i>V</i> / Å ³	1638,9(2)	
Broj formulačkih jedinki u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	4	
Računata gustoća, <i>D</i> _c / g cm ⁻³	1,991	
Valna duljina zračenja, λ(Mo <i>K</i> _α) / Å	0,71073	
<i>T</i> / K	298	
Dimenzije kristala / mm	0,76 x 0,10 x 0,12	
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm ⁻¹	2,555	
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	1000	
Metoda pretraživanja refleksa	<i>ω</i>	
Broj sakupljenih refleksa	5376	
Broj neovisnih refleksa	3341	
Broj utočnjavanih parametara	228	
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> ₀ ²)	0,0380	
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0,0784	
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,680	

8. DODATAK

Tablica 15. Opći i kristalografski podatci za **Pov2**

Molekulska formula	C ₂₁ H ₁₆ NO ₂ Br	
Relativna molekulska masa, <i>M</i> _r	394,25	
Kristalni sustav	triklinski	
Prostorna grupa	<i>P</i> $\bar{1}$	
Parametri jedinične ćelije		
<i>a</i> / Å	7,3615(5)	
<i>b</i> / Å	9,1179(6)	
<i>c</i> / Å	12,5499(8)	
<i>α</i> / °	84,385(5)	
<i>β</i> / °	77,525(6)	
<i>γ</i> / °	85,897(6)	
<i>V</i> / Å ³	817,43(10)	
Broj formulačkih jedinica u jediničnoj ćeliji, <i>Z</i>	2	
Računata gustoća, <i>D</i> _c / g cm ⁻³	2,045	
Valna duljina zračenja, λ(MoK _α) / Å	0,71073	
<i>T</i> / K	298	
Dimenzije kristala / mm	0,77 x 0,22 x 0,06	
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm ⁻¹	2,564	
Strukturni faktor refleksa, <i>F</i> (000)	512	
Metoda pretraživanja refleksa	<i>ω</i>	
Broj sakupljenih refleksa	6839	
Broj neovisnih refleksa	3481	
Broj utočnjavanih parametara	231	
Faktor nepouzdanosti, <i>R</i> (<i>F</i> _o ²)	0,0829	
w <i>R</i> (<i>F</i> ²)	0,2362	
Valjanost korištene težinske jednadžbe <i>F</i> ² , <i>S</i>	0,940	

8. DODATAK

Tablica 16. Geometrija intramolekulskih vodikovih veza i intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza (Å, °) u kokristalu (ov3aa)₂(1,4-tfib); D – atom donor, A – atom akceptor

I...A	d(I...A) / Å	simetrijski operator
I1...O3	2,845(3)	1+x,y,z
D-H...A	d(D...A) / Å	simetrijski operator
O1-H1...N1*	2,595(5)	x, y, z
C5-H5...F2	3,259(6)	-1+x,y,z
C6-H6...F2	3,242(6)	-1+x,y,z
C11-H11...O1	3,363(5)	1+x,1/2-y,-1/2+z
C10-H10...O2	3,429(6)	-1+x,1/2-y,1/2+z
C14-H14...F1	3,350(6)	1+x,y,-1+z

*intramolekulska

Tablica 17. Geometrija intramolekulskih vodikovih veza i intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza (Å, °) u kokristalu (ov4aa)(1,2-tfib); D – atom donor, A – atom akceptor

I...A	d(I...A) / Å	simetrijski operator
I1...O3	2,987(3)	-1+x,y,z
I2...O1	3,207(2)	-x,-y,1-z
I2...O2	3,368(2)	-x,-y,1-z
D-H...A	d(D...A) / Å	simetrijski operator
O1-H1...N1*	2,607(3)	x, y, z
C4-H4...F4	3,242(4)	1+x,y,-1+z
C10-H10...O1	3,372(4)	-x,-y,1-z
C16-H16a...F3	3,443(4)	-x+2,-y+1,-z
C14-H14...F1	3,384(4)	-x,-y+1,-z+1

*intramolekulska

8. DODATAK

Tablica 18. Geometrija intramolekulskih vodikovih veza i intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza (Å, °) u kokristalu (ov2an)₂(1,4-tfib); D – atom donor, A – atom akceptor

I...A	d(I...A) / Å	simetrijski operator
I1...O1	3,359(4)	-1+x,y,z
I1...O2	3,206(4)	-1+x,y,z
D-H...A	d(D...A) / Å	simetrijski operator
O1-H1...N1*	2,605(7)	x, y, z
C18-H18c...F1	3,473(8)	2-x,1-y,1-z

*intramolekulska

Tablica 19. Geometrija intramolekulskih vodikovih veza i intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza (Å, °) u kristalu Pov1; D – atom donor, A – atom akceptor

D-H...A	d(D...A) / Å	simetrijski operator
O1-H1...N1*	2,534(7)	x, y, z
C18-H18a...O2	3,282(11)	-x+1,-y+2,-z

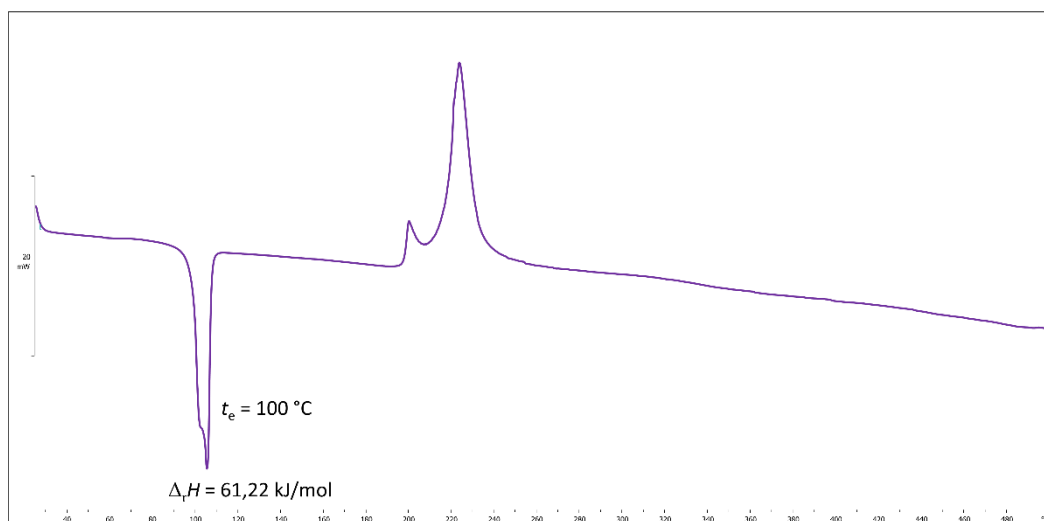
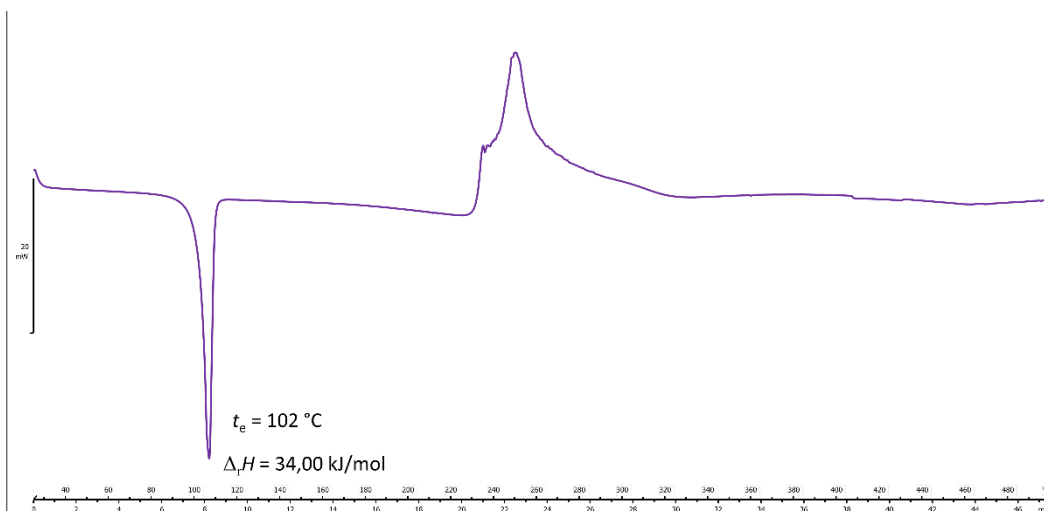
*intramolekulska

Tablica 20. Geometrija intramolekulskih vodikovih veza i intermolekulskih halogenskih i vodikovih veza (Å, °) u kokristalu Pov2; D – atom donor, A – atom akceptor

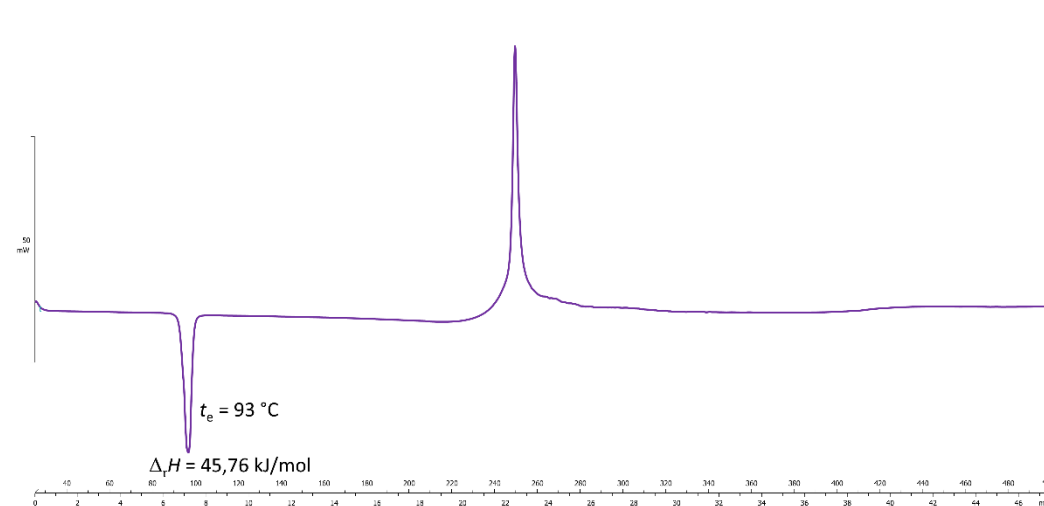
D-H...A	d(D...A) / Å	simetrijski operator
O1-H1...N1*	2,542(4)	x, y, z
C10-H10...O1	3,322(6)	-x+1,-y+1,-z-1
C9-H9...O1	3,377(6)	-x+1,-y+1,-z-1

*intramolekulska

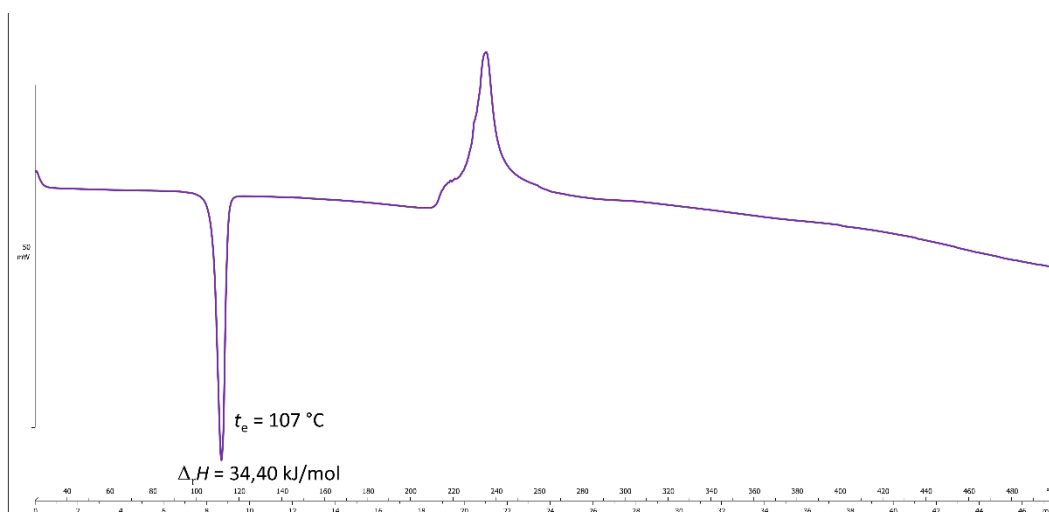
8.3. Termička analiza

Slika 59. Krivulja dobivena metodom DSC za kokristal $(\text{ov3aa})_2(14\text{tfib})$ Slika 60. Krivulja dobivena metodom DSC za kokristal $(\text{ov4aa})(12\text{tfib})$

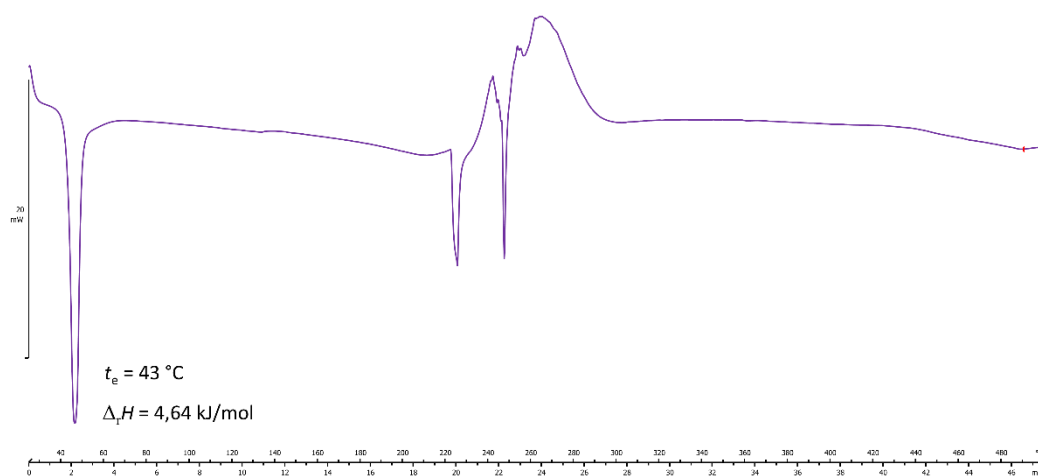
8. DODATAK



Slika 61. Krivulja dobivena metodom DSC za kokristal (ov2an)₂(14tfib)

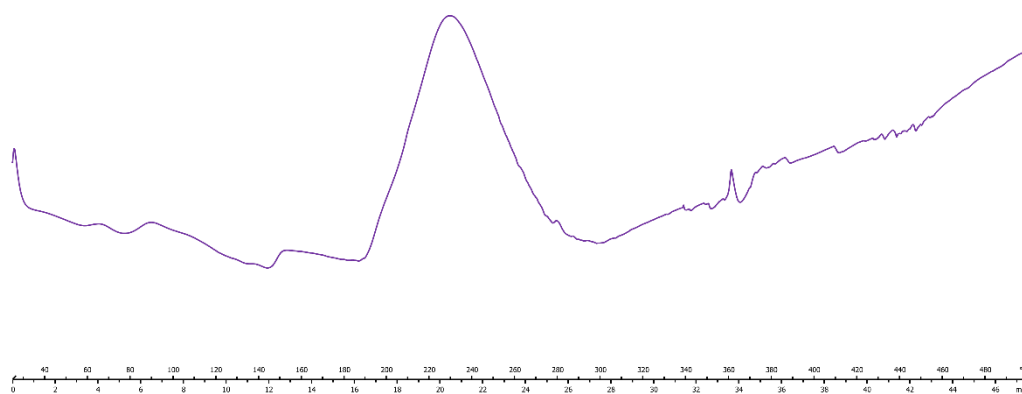


Slika 62. Krivulja dobivena metodom DSC za kokristal (ov3aa)(12tfib)

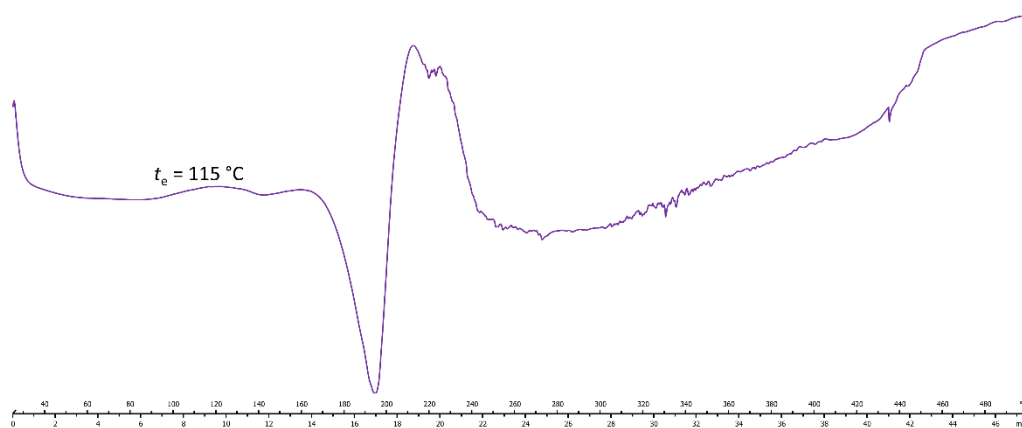


Slika 63. Krivulja dobivena metodom DSC za kokristal (ov2an)(12tfib)

8. DODATAK



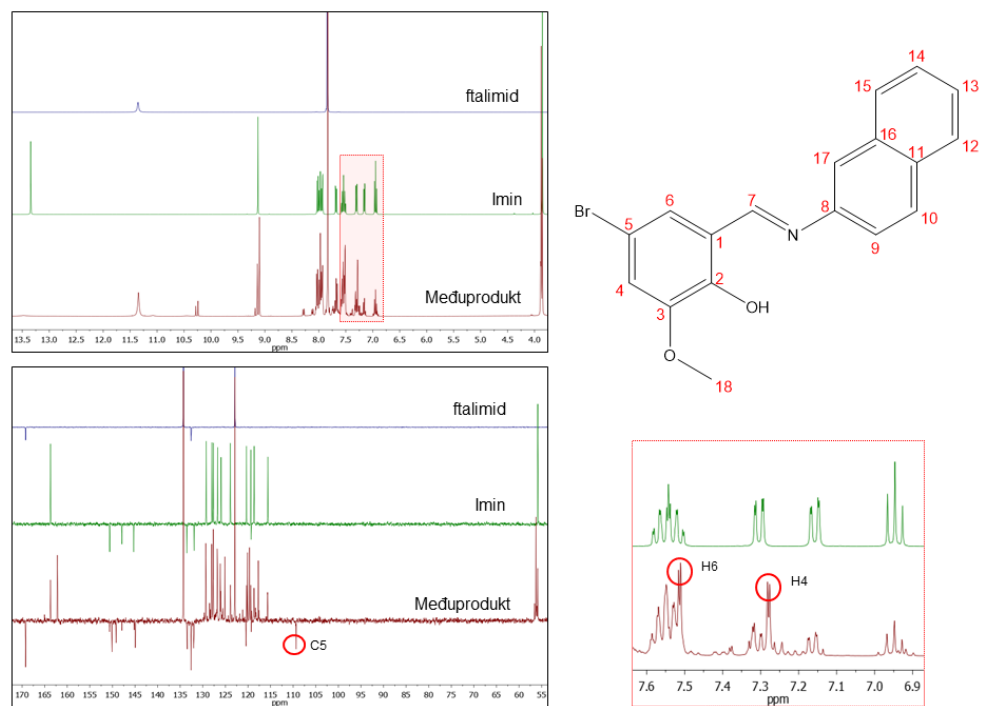
Slika 64. Krivulja dobivena metodom DSC za produkt suhog mljevenja **ov2an-a** i **NBF-a**



Slika 65. Krivulja dobivena metodom DSC za produkt bromiranja i ciklizacije **ov2an-a**

8. DODATAK

8.4. NMR spektroskopija



Slika 66. Rezultati NMR spektroskopskih mjerenja

Znanstveni rad

**Competition between Halogen Bonds in Cocrystals of Imines
Derived from *o*-Vanillin**

M. Zbačnik, M. Vitković, V. Vulić, I. Nogalo i D. Cinčić,

Cryst. Growth Des. **16** (2016) 6381-6389.

kopiran uz dozvolu Američkog kemijskog društva*

* Reprinted with permission from *Cryst. Growth Des.*, **2016**, 16 (11), pp 6381-6389. Copyright 2016 American Chemical Society.

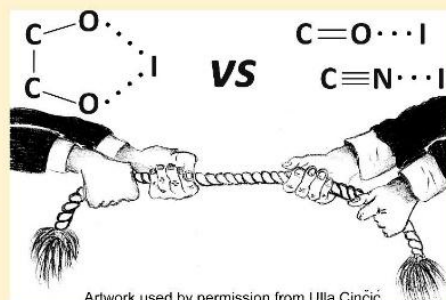
Competition between Halogen Bonds in Cocrystals of Imines Derived from *o*-Vanillin

Marija Zbačnik, Matea Vitković, Vedran Vulić, Ivana Nogalo, and Dominik Cinčić*

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Croatia

Supporting Information

ABSTRACT: In this work, we report halogen bonded cocrystals of four *o*-hydroxy imines with two halogen bond donors, 1,2-diiodotetrafluorobenzene and 1,4-diiodotetrafluorobenzene, prepared by both mechanochemical synthesis (liquid-assisted grinding) and conventional solution-based method. We have used, as halogen bond acceptors, imines derived from *o*-vanillin and four selected aromatic amines: 2-aminonaphthalene, 3-aminoacetophenone, 4-aminoacetophenone, and 4-aminobenzonitrile. The selected imines have both a hydroxy and a methoxy group on the aldehyde moiety, and three of the imines have an additional functional group on the amine moiety, a carbonyl or a nitrile group. Crystal structure determination of cocrystals revealed that the molecules are connected via halogen bonds of I $\cdots$ O or I $\cdots$ N type as well as the existence of halogen bond acceptor competition (hydroxy, methoxy, carbonyl, and nitrile groups). To the best of our knowledge, we report the first known halogen bonded cocrystals of *o*-hydroxy imines as well as cocrystals with a novel robust I $\cdots$ (O) $_2$ halogen bond motif, containing a bifurcated halogen bond donor with hydroxy and methoxy groups. In the crystal structures of cocrystals with the imine derived from 4-aminobenzonitrile, only the I $\cdots$ N_{nitrile} halogen bond was found, demonstrating a competition between hydroxy/methoxy and nitrile groups as acceptors in favor of I $\cdots$ N_{nitrile} halogen bond.



Artwork used by permission from Ulla Cinčić

INTRODUCTION

Over the past decade the role of halogen bonding^{1,2} in the design of cocrystals,^{3–13} liquid crystals,^{14,15} functional materials,^{16–20} pharmaceuticals,^{21–23} metal–organic materials,^{24,25} etc., has been well recognized. Typical halogen bonds are similar to hydrogen bonds in terms of both length and directionality. Halogen bond strength strongly depends on the surrounding to which the halogen atom is bonded and on acceptor atom basicity.² An improved insight into the hierarchy of halogen bonds by strength, how these interactions may compete with each other, and the flexibility of halogen bond synthons is important for the design and evaluation of new materials, such as molecular receptors and pharmaceuticals. An overview of currently available literature on halogen bonded cocrystals reveals that an overwhelming majority of reported research studies have been based on cocrystals with halogen bond acceptors containing nitrogen atoms, particularly the pyridine nitrogen atom (proven as a strong halogen bond acceptor).²⁶

In this study, we set out to investigate the binding abilities of classic ditopic halogen bond donors by cocrystallizing them with acceptors containing functional groups which are able to take part in halogen and hydrogen bonding (hydroxy, methoxy, carbonyl, and nitrile groups). The acceptors we were interested in are the *N*-substituted imines derived from *o*-vanillin (**ov**) and four selected aromatic amines: 2-aminonaphthalene (**2an**), 3-aminoacetophenone (**3aa**), 4-aminoacetophenone (**4aa**), and 4-aminobenzonitrile (**4abn**) (Scheme 1). The selected imines

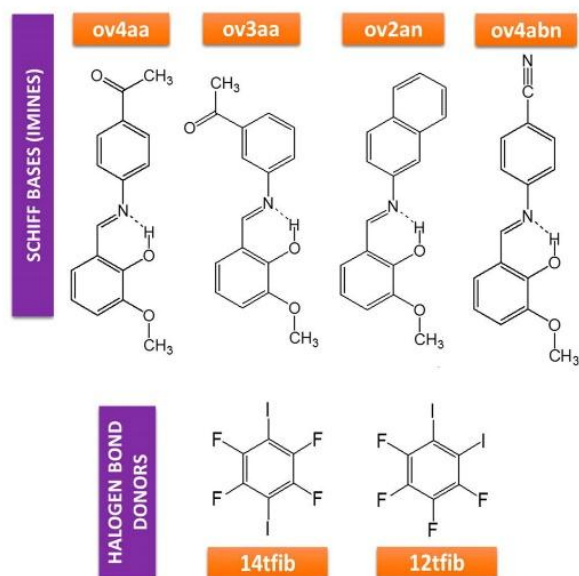
have both a hydroxy and a methoxy group on the aldehyde moiety, and three of the imines have an additional functional group on the amine moiety, a carbonyl or a nitrile group. *N*-substituted imines, also known as Schiff bases, can be effortlessly obtained by a condensation reaction of primary amines with carbonyl compounds (aldehydes/ketones).^{27–31} By varying the type of amine and carbonyl compounds as well as substituents on them, a great number of imines with different supramolecular bonding capabilities can be designed, which in turn enables great diversity in crystal packing.^{28,32–34} During the past 5 decades a vast number of structural studies on imines derived from hydroxyaryl aldehydes and their coordination compounds have been undertaken.²⁸ A cursory search of the Cambridge Structural Database²⁶ (CSD) based on multicomponent systems containing classic halogen bond donors³⁵ and aromatic *o*-hydroxy imines has revealed that there are no halogen bonded cocrystals, in spite of the fact that aromatic *o*-hydroxy imines are a valuable group of compounds in crystal engineering and solid state chemistry.²⁸ However, our group has recently reported the synthesis of a halogen bonded Cu(II) complex of the chelating Schiff base and described a one-pot “all at once” milling approach to assemble four components, Cu(OAc) $_2$ ·H $_2$ O, **4aa**, 2-hydroxy-1-naphthaldehyde, and 1,4-diiodotetrafluorobenzene (**14tifb**).³⁶ The mechanochemical

Received: July 12, 2016

Revised: September 5, 2016

Published: September 26, 2016

Scheme 1. Imines and Halogen Bond Donors Used to Obtain Cocrystals



synthesis yielded a halogen bonded metal–organic framework, where each molecule of the Cu(II) complex is associated with two **14tfib** molecules via almost linear $I\cdots O_{\text{carbonyl}}$ halogen bonds.

In this work, we report halogen bonded cocrystals of four *o*-hydroxy imines with two classic halogen bond donors, 1,2-diiodotetrafluorobenzene (**12tfib**) and **14tfib**, prepared by both mechanochemical synthesis (liquid-assisted grinding) and conventional solution-based method. All reactants and products have been characterized by means of powder X-ray diffraction (PXRD) and differential scanning calorimetry (DSC). The structures of seven cocrystals were determined by single-crystal X-ray diffraction (SCXRD). The crystal structure determination of cocrystals revealed that the molecules are connected via halogen bonds of $I\cdots O$ or $I\cdots N$ type as well as the existence of halogen bond acceptor competition (hydroxy, methoxy, carbonyl and nitrile groups). To the best of our knowledge, we report the first known halogen bonded cocrystals of *o*-hydroxy imines as well as cocrystals with a novel robust $I(\cdots O)_2$ halogen bond motif, containing a bifurcated halogen bond donor with hydroxy and methoxy groups.

RESULTS AND DISCUSSION

Cambridge Structural Database Analysis. We conducted a search of the CSD to explore the halogen bonding motives for organic systems using entries with 3D-coordinates determined and ones which experience no errors. We have focused on systems involving acceptors containing oxygen and nitrogen atoms. In particular, we looked for a structure which contains halogen bonds between iodine atoms and carbonyl and/or nitrile groups (Figure 1). A search based on multi-component systems containing the molecule of **14tfib** or **12tfib** has resulted in 211 and 33 hits, respectively. The search with a halogen bond of $I\cdots O$ type revealed 35 hits for **14tfib** and 16 for **12tfib**. Among them, only 19 entries were found for structures where **14tfib** and **12tfib** are halogen bonded with an oxygen atom covalently bound to a carbon atom. Of those, 10 entries corresponded to cocrystals where **14tfib** was halogen bonded with a carbonyl oxygen atom,³⁷ out of which in four entries the carbonyl carbon atom was bound to two other $C_{\text{aliphatic}}$ atoms and one entry where the C_{carbonyl} atom is bound to one aliphatic and one aromatic bond. For one entry, the halogen bond was realized between the I atom of **14tfib** and an oxygen bound by a single bond to a C atom as a part of the 1,4-dioxane ring (DIVDAO). Interestingly, there is only one entry (EXIFEX) with a bifurcated $I\cdots O$ halogen bond motif, containing a bifurcated halogen bond donor bound to carbonyl oxygen atoms. There are no such entries for **12tfib**. In addition, only two entries correspond to cocrystals where **12tfib** is connected to a carbonyl O atom.³⁸

The search with an $I\cdots N$ halogen bond revealed 97 hits for **14tfib**. Of those, only five entries corresponded to cocrystals where **14tfib** participated in halogen bonds with a nitrile nitrogen atom, out of which in two entries the cyano group is bound to a carbon atom.^{39,40} However, with the same search motif for **12tfib** only 15 entries were found. In two cases **12tfib** is in interaction with a nitrile group,⁴¹ but none of them are compounds with the cyano group bound to a carbon atom (Figure 1).

Synthesis. In order to explore the stoichiometric ratio of imines and halogen bond donors as well as the reactivity in the solid state, we first attempted mechanochemical synthesis^{42,43} of **ov4aa** (imine derived from **ov** and **4aa**) cocrystals by neat grinding (NG) and liquid-assisted grinding (LAG)^{42,43} with **14tfib** and **12tfib**, respectively, in stoichiometric ratios of 1:1, 2:1, and 1:2 (see the Supporting Information (SI)). Milling was conducted in a Retsch MM200 mill using a stainless steel milling assembly (see SI) under normal laboratory conditions (temperature, ca. 25 °C; 40–50% relative humidity (RH)).

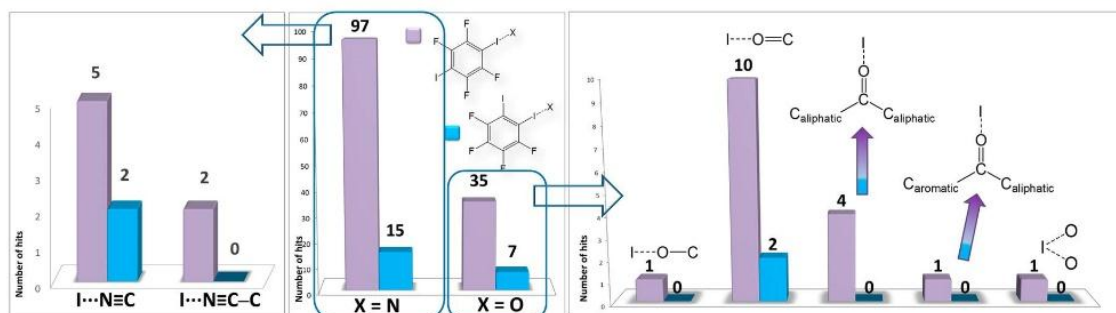


Figure 1. Distribution diagrams showing the number of entries in the CSD containing $I\cdots X$ halogen bonds ($X = N$ or O) in cocrystals of **12tfib** and **14tfib**.

To observe the grinding experiments, as well as to facilitate the characterization of the new cocrystals by single-crystal X-ray diffraction, mechanochemical experiments were accompanied by crystallization from the solution. All reactants and products have been characterized by means of PXRD and DSC. Cocrystals $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$, $(\text{ov3aa})_2(14\text{tfib})$, $(\text{ov2an})_2(14\text{tfib})$, and $(\text{ov4abn})_2(14\text{tfib})$ were obtained by LAG⁴⁴ of imine and 14tfib in the 2:1 stoichiometric ratio. Crystallization of the powder products from EtOH or acetone (see Experimental Section) gave suitable single crystals for SCXRD. The measured PXRD patterns of all cocrystals obtained by both methods, by grinding and from the solution, are in good agreement with those calculated from single-crystal data, thus confirming that all products were obtained as pure single phases (Figure 2; see SI).

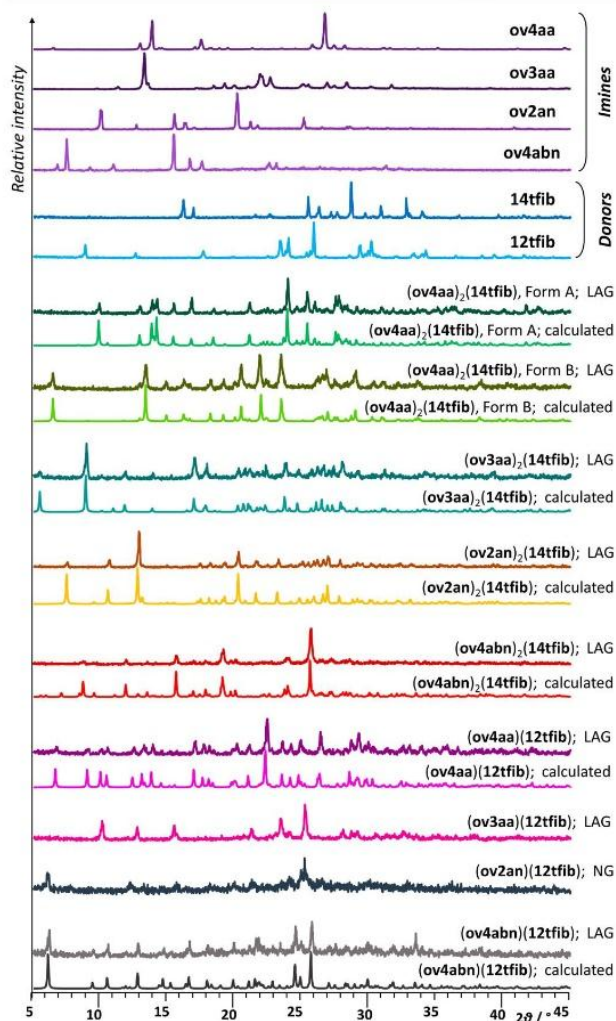


Figure 2. PXRD patterns of imines, donors, and their cocrystals.

Additionally, for $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$ we were able to obtain two polymorphs using different liquids for LAG. An orange powder, form A, was obtained by LAG⁴⁴ using 2,2,2-trifluoroethanol (3FtOH), while form B was obtained when 1-propanol (PrOH) was used (Figure 2). The crystallization experiments resulted in a mixture of products, where both polymorphs of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$ crystallized concomitantly with ov4aa and 14tfib.

Cocrystals $(\text{ov4aa})(12\text{tfib})$, $(\text{ov3aa})(12\text{tfib})$, and $(\text{ov4abn})(12\text{tfib})$ were obtained by LAG⁴⁴ of imine and 12tfib in the 1:1 stoichiometric ratio.⁴⁴ Crystallization experiments for $(\text{ov4aa})(12\text{tfib})$ and $(\text{ov4abn})(12\text{tfib})$ from acetone (see Experimental Section) gave suitable single crystals for SCXRD. The measured PXRD patterns of cocrystals obtained by both methods, by grinding and from the solution, are in good agreement with those calculated from single-crystal data, thus confirming that all products were obtained as pure single phases (Figure 2, see ESI).

The bulk obtained by crystallizing $(\text{ov3aa})(12\text{tfib})$ and $(\text{ov2an})(12\text{tfib})$ from EtOH and acetone, respectively, is a mixture of the mentioned cocrystals as main products and trace amounts of the reactants. However, the measured PXRD patterns of obtained bulks corresponded to cocrystals obtained by LAG (see ESI).

The LAG⁴⁴ experiment using ov2an and 12tfib in the 1:1 ratio gave an orange-brown paste which did not solidify even after 1 day. For that reason, we obtained the cocrystal $(\text{ov2an})(12\text{tfib})$ by NG. We obtained the crystals by means of a crystallization experiment from EtOH but their quality was not suitable for SCXRD. The PXRD pattern of the bulk material shows poor crystallinity but it is in good agreement with the pattern of the grinding product (see ESI, Figure S23).

Structural Analysis. General and crystallographic data for all compounds and hydrogen- and halogen bond geometry data are given in ESI, Tables S3–S8 and Table S9–S15, respectively. Thermal ellipsoid plots showing the atom-labeling schemes are given in ESI (Figures S1–S7), while the packing diagrams are shown in Figures S8–S14. For all cocrystal structures the imine molecules are in enol-imine tautomeric form as concluded from the molecular geometries and difference Fourier maps.

Halogen bond motifs formed in all seven cocrystals are schematically presented in Figure 3. Crystal structure determination of cocrystals with imines derived from 2an, 3aa and 4aa revealed that they form various halogen bonds of $\text{I}\cdots\text{O}$ type as well as the existence of halogen bond acceptor competition (hydroxy, methoxy and carbonyl group). In structures of form B of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$, $(\text{ov2an})_2(14\text{tfib})$, and $(\text{ov4aa})(12\text{tfib})$ the molecules are connected with an $\text{I}(\cdots\text{O})_2$ halogen bond motif, containing a bifurcated halogen bond donor with hydroxy and methoxy groups. Another halogen bond motif with a carbonyl O atom connects the molecules in the structure of $(\text{ov3aa})_2(14\text{tfib})$, form A, of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$, and concomitantly with the bifurcated $\text{I}(\cdots\text{O})_2$ halogen bond in $(\text{ov4aa})(12\text{tfib})$.

In the crystal structures of cocrystals $(\text{ov4abn})_2(14\text{tfib})$ and $(\text{ov4abn})(12\text{tfib})$, with the imine derived from 4abn, only the $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bond was found, demonstrating a competition between hydroxy/methoxy and nitrile groups as acceptors in favor of $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bond.

The details about the molecular and crystal structures of cocrystal structures are discussed and explained further in text while Table 1 comprises $\text{I}\cdots\text{O}$ and $\text{I}\cdots\text{N}$ halogen bond distances and angles as well as relative shortenings of nonbonded contacts found in compounds reported here.

Cocrystal $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$ crystallizes in two forms as a result of establishing two different halogen bond synthons, $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ and $\text{I}(\cdots\text{O})_2$ types. Form A crystallizes in the monoclinic system with two formula units per unit cell while the asymmetric unit contains one molecule of ov4aa and half of a 14tfib molecule. The molecules in the cocrystal are connected via an $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ halogen bond ($d(\text{I}\cdots\text{O3}) = 2.910 \text{ \AA}$) into a

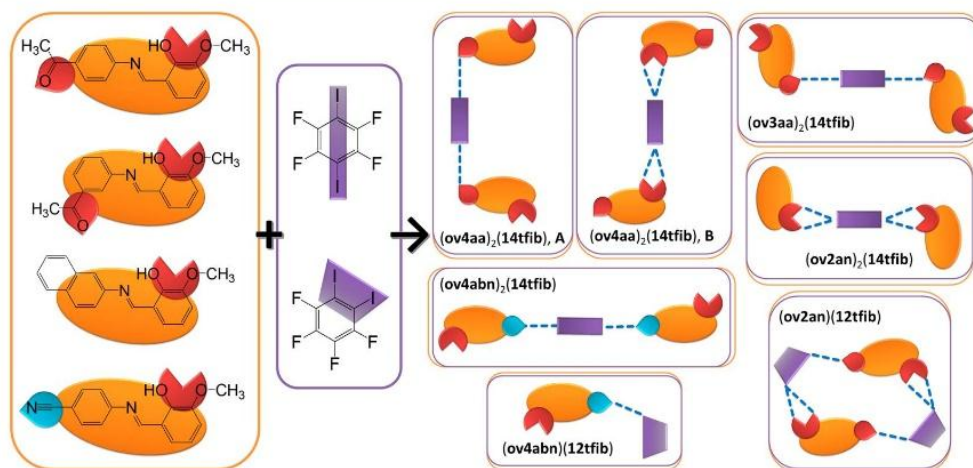


Figure 3. Supramolecular motifs formed by means of halogen bonding in prepared cocrystals. The aromatic part (skeleton) of the imines is presented as an orange ellipsoid with the groups bearing oxygen atoms (hydroxy, methoxy, and carbonyl) in red and bearing the nitrile group in blue. The donor molecules are schematically presented as a purple rectangle for **14tfib** and trapezoid for **12tfib**. Halogen bonds are presented as dashed blue lines.

Table 1. I...X Halogen Bond Geometry in Cocrystal Structures

	X	$d(\text{I}\cdots\text{X})/\text{\AA}$	$\angle(\text{C}-\text{I}\cdots\text{X})/\text{deg}$	$\angle(\text{I}\cdots\text{X}-\text{C})/\text{deg}$	$\text{RS}(\text{I}\cdots\text{X})/\%$ ^a
(ov4aa) ₂ (14tfib), form A	O _{carbonyl}	2.910	165.2	142.7	16.86
(ov4aa) ₂ (14tfib), form B	O _{hydroxy}	3.378	155.4	119.0	3.49
	O _{methoxy}	3.218	151.4	124.2	8.06
(ov3aa) ₂ (14tfib)	O _{carbonyl}	2.845	169.3	136.7	18.71
(ov2aa) ₂ (14tfib)	O _{hydroxy}	3.352	154.9	126.9	4.23
	O _{methoxy}	3.197	158.4	134.6	8.66
(ov4abn) ₂ (14tfib)	N _{nitrile}	3.060	178.1	155.3	13.31
		3.015	176.2	161.4	14.59
		3.039	174.5	156.3	13.91
		3.004	176.5	161.6	14.90
(ov4aa)(12tfib)	O _{hydroxy}	3.207	152.7	131.0	8.37
	O _{methoxy}	3.368	154.0	125.5	3.77
	O _{carbonyl}	2.987	177.7	120.6	14.66
(ov4abn)(12tfib)	N _{nitrile}	3.159	176.6	156.9	10.51

^aRelative shortening of nonbonded contact defined as $\text{RS} = \frac{\sum_{X=1, X} r_{\text{vdW}}(X) - d(\text{I}\cdots\text{X})}{\sum_{X=1, X} r_{\text{vdW}}(X)}$.

molecular complex of one **14tfib** molecule and two **ov4aa** molecules, where the acceptor of the halogen bond is the carbonyl O atom of the **ov4aa** molecule (Figure 4a). A notable detail of the mentioned halogen bond is the C=O...I angle of 142.7°, instead of 120° ideally expected for halogen bonding to an sp²-hybridized O atom.

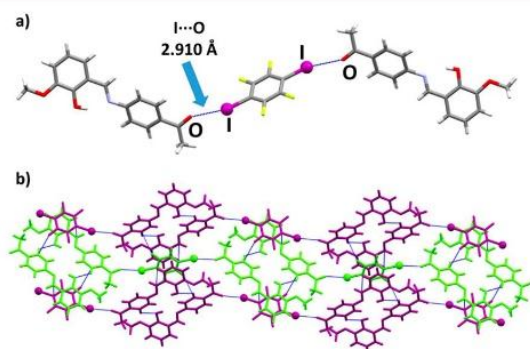


Figure 4. Form A of (**ov4aa**)₂(**14tfib**): (a) molecular complex formed by means of I...O halogen bonds and (b) 1D-chains (purple and green) connected into a sheet via hydrogen bonds.

The molecular complexes are further connected into chains via C—H...O hydrogen bonds ($d(\text{C}10\cdots\text{O}1) = 3.373 \text{ \AA}$) formed between neighboring **ov4aa** molecules. In that way a centrosymmetric R₂²(18) ring is formed. The mentioned chains are further connected into sheets by means of C...C contacts ($d(\text{C}8\cdots\text{C}13) = 3.395 \text{ \AA}$) between the imine aromatic subunits, Figure 4 b. The distance between the planes formed by carbon atoms of the interconnected aromatic systems of the adjacent molecules is 3.37 Å. The C...F contacts ($d(\text{F}2\cdots\text{C}10) = 3.163 \text{ \AA}$) between the aromatic systems of **ov4aa** molecules and **14tfib** molecules connect the sheets into a 3D-network (Figure S8).

Form B crystallizes in the triclinic system with one formula unit per unit cell while the asymmetric unit has half of a **14tfib** molecule and one **ov4aa** molecule. The molecules of the cocrystal are connected by I...O halogen bonds forming a molecular complex made of one **14tfib** and two **ov4aa** molecules (Figure 5a). The iodine atom of the halogen bond donor is bifurcated, participating in two halogen bonds with O atoms (hydroxy and methoxy), and building an unusual halogen bond motif. An interesting detail of this motif are the long halogen bonds with contact distances 3.378 and 3.218 Å (I...O_{methoxy} and I...O_{hydroxy}) which are only 3.69% and 8.06%

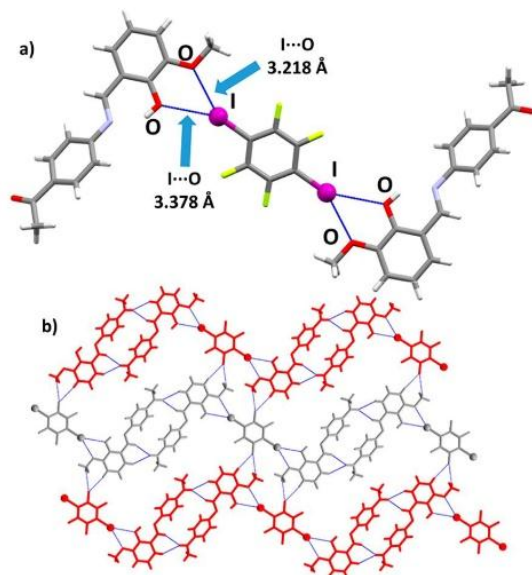


Figure 5. Form B of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$: (a) molecular complex formed by $\text{I}\cdots\text{O}$ halogen bonds and (b) chains (red and gray) connected into a sheet via hydrogen bonds.

shorter than the sum of the van der Waals (vdW) radii of oxygen and iodine, respectively. This is expected as a consequence of a rigid synthon geometry in a five-membered ring.

The molecular complexes are connected into chains by means of $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds ($d(\text{C6}\cdots\text{O3}) = 3.480 \text{ \AA}$ and $d(\text{C7}\cdots\text{O3}) = 3.440 \text{ \AA}$) formed between adjacent **ov4aa** molecules with the O atom being a bifurcated hydrogen bond acceptor. In such a manner a centrosymmetric $R_2^2(18)$ ring is formed. The chains are additionally connected into layers (Figure 5b) by means of $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{F}$ contacts ($d(\text{C14}\cdots\text{F2}) = 3.153 \text{ \AA}$) between the imine methyl groups and **14tfib**. The layers form a 3D-network (Figure S9) by means of $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{C}$ hydrogen bonds ($d(\text{C12}\cdots\text{C1}) = 3.439 \text{ \AA}$) between the adjacent **ov4aa** molecules and by means of $\text{C}\cdots\text{C}$ contacts ($d(\text{C17}\cdots\text{C5}) = 3.434 \text{ \AA}$) between the aromatic subunits of neighboring **ov4aa** and **14tfib** (see SI, Table S9).

Cocrystal $(\text{ov3aa})_2(14\text{tfib})$ crystallizes in the monoclinic system with two formula units per unit cell. The asymmetric unit contains one **ov3aa** molecule and half of a **14tfib** molecule. Although the **ov3aa** molecule has the same functional groups as the **ov4aa** molecule, the halogen bond is formed only via the $\text{O}_{\text{carbonyl}}$ atom. The molecules in the cocrystal are connected by the $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ halogen bond ($d(\text{I1}\cdots\text{O3}) = 2.845 \text{ \AA}$) into a molecular complex of one **14tfib** molecule and two **ov3aa** molecules (Figure 6a). Including published data on **14tfib** cocrystals³⁷ and our own results, this is the shortest halogen bond found of $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ type with the contact 18.71% shorter than the sum of the van der Waals (vdW) radii of oxygen and iodine (Table 1). As in form A of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$, an interesting detail for this cocrystal is the $\text{C}=\text{O}\cdots\text{I}$ angle of 136.7° , instead of 120° ideally expected for halogen bonding.

The neighboring **ov3aa** molecules of complexes are connected by means of $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}_{\text{hydroxy}}$ and $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}_{\text{methoxy}}$ hydrogen bonds ($d(\text{C11}\cdots\text{O1}) = 3.363 \text{ \AA}$ and $d(\text{C11}\cdots\text{O1}) = 3.429 \text{ \AA}$) forming chains. In that way a centrosymmetric $R_2^2(8)$ ring is formed. The before mentioned $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ halogen bonds and $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{F}$ hydrogen bonds ($d(\text{C14}\cdots\text{F1}) = 3.350 \text{ \AA}$) connect the chains into sheets (Figure 6b) which are further connected

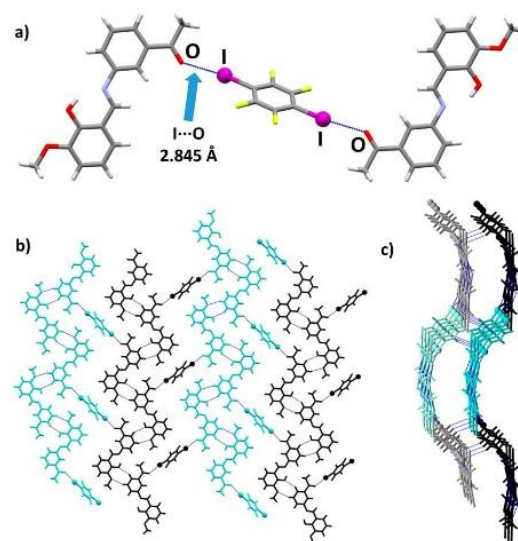


Figure 6. (a) $(\text{ov3aa})_2(14\text{tfib})$ molecular complex formed by $\text{I}\cdots\text{O}$ halogen bond, (b) chains (blue and black) connected into a sheet via hydrogen bonds, and (c) in a 3D-network.

into a 3D-network by $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{F}$ hydrogen bonds ($d(\text{C5}\cdots\text{F2}) = 3.259 \text{ \AA}$ and $d(\text{C6}\cdots\text{F2}) = 3.242 \text{ \AA}$) (Figures 6c and S10).

Cocrystal $(\text{ov2an})_2(14\text{tfib})$ crystallizes in the triclinic system with one formula unit per unit cell. The asymmetric unit contains one **ov2an** molecule and half of a **14tfib** molecule. The **ov2an** molecule in the cocrystal contains only the $\text{O}_{\text{hydroxy}}$ and $\text{O}_{\text{methoxy}}$ atoms as potential halogen bond acceptor sites. The molecules in the cocrystal are connected by $\text{I}\cdots\text{O}$ halogen bonds forming a molecular complex of one **14tfib** and two **ov2an** molecules (Figure 7a). As in form B of $(\text{ov4aa})_2(14\text{tfib})$,

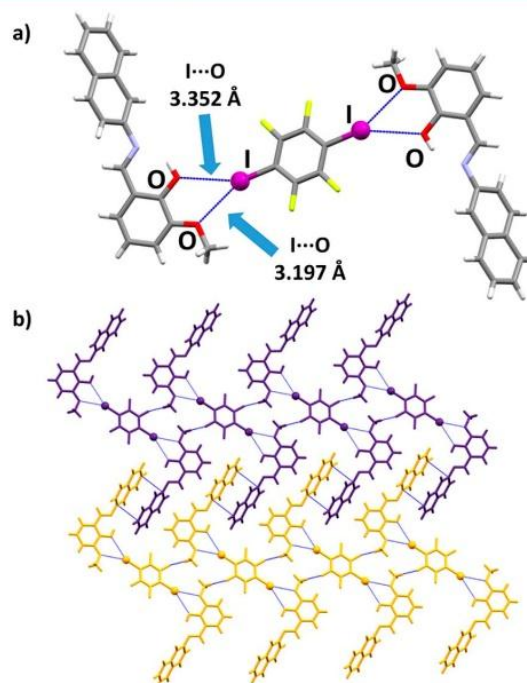


Figure 7. (a) $(\text{ov2an})_2(14\text{tfib})$ molecular complex formed by $\text{I}\cdots\text{O}$ halogen bonds and (b) chains (violet and yellow) connected into a sheet via hydrogen bonds.

the halogen bond donor is bifurcated, participating in two halogen bonds with O atoms of hydroxy and methoxy groups ($d(\text{I}1\cdots\text{O}1) = 3.352 \text{ \AA}$ and $d(\text{I}1\cdots\text{O}2) = 3.197 \text{ \AA}$). The molecular complexes are connected into chains by means of $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ contacts ($d(\text{C}18\cdots\text{F}1) = 3.49 \text{ \AA}$) which are further connected into sheets by $\text{C}\cdots\text{C}$ contacts between the naphthalene moieties, which are in orientation disorder (Figure 7b; see SI).

Cocrystal $(\text{ov}4\text{abn})_2(14\text{tfib})$ crystallizes in the monoclinic system with four formula units per unit cell. The asymmetric unit contains four crystallographically independent **ov4abn** molecules and two **14tfib** molecules. The molecules in the cocrystal are connected by means of $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bonds into a molecular complex of two **ov4abn** molecules and one **14tfib** molecule (Figure 8a). Halogen bonds of $\text{I}\cdots\text{O}$ types are

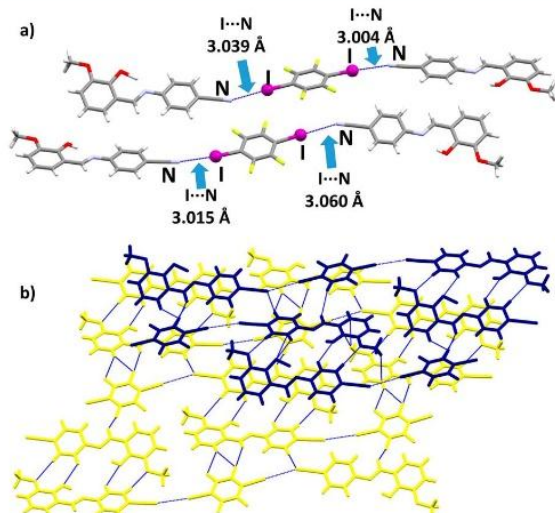


Figure 8. (a) $(\text{ov}4\text{abn})_2(14\text{tfib})$ molecular complexes formed by means of $\text{I}\cdots\text{N}$ halogen bonds and (b) sheets (blue and yellow) connected into a 3D-network via hydrogen bonds.

not present in this compound. The hydroxy and methoxy group of **ov4abn** molecules are involved in $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds (SI, Table S13) forming dimers of neighboring **ov4abn** molecules and in that way two $\text{R}_2^2(8)$ and one $\text{R}_2^2(16)$ rings between the imines. The complexes are further interconnected via $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ hydrogen bonds into sheets. The same is with the other crystallographically independent pair of **ov4abn** molecules and the other **14tfib** molecule. In that way, two pairs of sheets are formed (Figure 8b) which then form a 3D-network (Figure S12) by two pairs of $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ contacts (SI, Table S13) between the methoxy group of the **ov4abn** molecule of one sheet and the fluorine atom of the **14tfib** molecule of the other sheet.

Cocrystal $(\text{ov}4\text{aa})(12\text{tfib})$ is unique and the most interesting of all prepared cocrystals since it shows cooperativity between the previously described halogen bonds, the $\text{I}(\cdots\text{O})_2$ halogen bond, and the $\text{I}\cdots\text{O}_{\text{carbonyl}}$ halogen bond. They connect molecules of the cocrystal into a molecular complex of two **ov4aa** molecules and two **14tfib** molecules (Figure 9a). One of the two iodine atoms of **14tfib** is bifurcated and halogen bonded with O atoms (hydroxy and methoxy) such as in form B of $(\text{ov}4\text{aa})_2(14\text{tfib})$ and $(\text{ov}2\text{an})_2(14\text{tfib})$ and the other iodine atom is halogen bonded to the carbonyl oxygen atom of another neighboring **ov4aa** molecule, such as in form A $(\text{ov}4\text{aa})_2(14\text{tfib})$ and $(\text{ov}3\text{aa})_2(14\text{tfib})$. The molecular complexes

are connected into chains by means of $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}_{\text{hydroxy}}$ hydrogen bonds ($d(\text{C}10\cdots\text{O}1) = 3.372 \text{ \AA}$) formed between adjacent **ov4aa** molecules. The chains are further connected into sheets and a 3D-network via $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ hydrogen bonds, (Figure 9b).

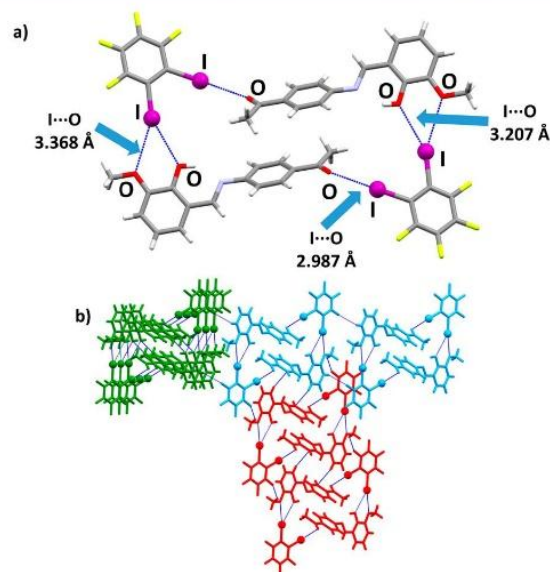


Figure 9. (a) $(\text{ov}4\text{aa})(12\text{tfib})$ molecular complex formed by means of three types of $\text{I}\cdots\text{O}$ halogen bonds and (b) chains (green, blue, and red) connected into a 3D-network via hydrogen bonds.

Cocrystal $(\text{ov}4\text{abn})(12\text{tfib})$ crystallizes in the monoclinic system with four formula units per unit cell. As in $(\text{ov}4\text{abn})_2(14\text{tfib})$ only the $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bond was found, demonstrating a competition between hydroxy/methoxy and nitrile groups as acceptors in favor of $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bond. The molecules of **ov4abn** and **12tfib** are connected by the $\text{I}\cdots\text{N}_{\text{nitrile}}$ halogen bond ($d(\text{I}1\cdots\text{N}2) = 3.159 \text{ \AA}$) forming a molecular complex made of one **12tfib** and one **ov4abn** molecule, where only one iodine atom of **12tfib** participates in halogen bonding. (Figure 10a). The molecular complexes are further connected via $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ interactions between **ov4abn** molecules and form chains ($d(\text{C}9\cdots\text{O}1) = 3.399 \text{ \AA}$, $d(\text{C}10\cdots\text{O}2) = 3.386 \text{ \AA}$, and $d(\text{C}10\cdots\text{O}1) = 3.413 \text{ \AA}$). The chains form a 3D-network by means of $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ and $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ contacts (Figure 10b).

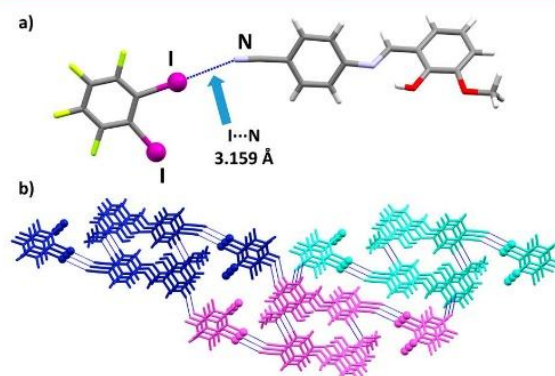


Figure 10. (a) $(\text{ov}4\text{abn})(12\text{tfib})$ molecular complex formed by $\text{I}\cdots\text{N}$ halogen bonds and (b) 1D-chains (cyan, blue, and pink) connected into a 3D-network via hydrogen bonds.

CONCLUSIONS

An overview of currently available literature on halogen bonded cocrystals reveals that cocrystals with halogen bond acceptors such as cyano group N atom as well as the methoxy, hydroxy, and carbonyl group O atom have scarcely been explored. To test our hypothesis regarding the potential of such unusual types of halogen bonds and their hierarchy and to explore the competition/cooperation in creating multicomponent crystals, we prepared the first cocrystals of **12tfib** and **14tfib** with selected acceptors, *N*-substituted imines derived from **ov** and aromatic amines: **2an**, **3aa**, **4aa**, and **4abn**. The selected imines have both a hydroxy and a methoxy group on the aldehyde moiety, and three of the imines have an additional functional group on the amine moiety, a carbonyl or a nitrile group. The molecular and crystal structures for six cocrystals were determined using SCXRD. We have proven the potential of the nitrile, hydroxy, methoxy, and carbonyl groups to act as halogen bond acceptors in cocrystals with classic perfluorinated halogen bond donors. To the best of our knowledge, we report the first known cocrystals, form B of **(ov4aa)₂(14tfib)**, **(ov2an)₂(14tfib)**, and **(ov4aa)(12tfib)** with a novel I(⋯O)₂ halogen bond motif, containing a bifurcated halogen bond donor with hydroxy and methoxy groups. The halogen bond motif of I⋯O_{carbonyl} type connects the molecules in the structure of **(ov3aa)₂(14tfib)** and in form A of **(ov4aa)₂(14tfib)**. A notable and most interesting cocrystal is **(ov4aa)(12tfib)** having both bifurcated I(⋯O)₂ and I⋯O_{carbonyl} halogen bonds in cooperativity. In the crystal structures of **(ov4abn)₂(14tfib)** and **(ov4abn)(12tfib)**, with the imine derived from **4abn**, only the I⋯N_{nitrile} halogen bond was found, demonstrating the preferential formation of I⋯N instead of I⋯O halogen bonds. The difference in the geometry of the halogen bond donors as well as the geometry and potential for halogen bonding of acceptor molecules control the overall supramolecular outcome, which is evident from our results. In order to acquire more data on the hierarchy of I⋯O halogen bonds in cocrystals, further investigations on electron-rich Lewis bases with a variety of nucleophilic O atoms should be performed.

EXPERIMENTAL SECTION

Syntheses. All reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received. The imines were obtained by solution-based methods from suitable solvents as follows: **ov4aa**⁴¹ and **ov4abn** from ethanol and **ov3aa**⁴⁰ and **ov2an**³⁹ from acetone. The corresponding aldehyde (5 mmol) and amine (5 mmol) were separately dissolved in the mentioned solvents and mixed, and the reaction mixture was left for the solvent to slowly evaporate at room temperature. Mechanochemical syntheses of cocrystals were conducted in a Retsch MM200 ball mill operating at 25 Hz frequency using a 10 mL stainless steel jar along with stainless steel balls of 7 mm in diameter. All syntheses were repeated to ensure reproducibility.

Form A of **(ov4aa)₂(14tfib).** For the LAG experiment **ov4aa** (108 mg, 0.40 mmol) and **14tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 20 μ L of 2,2,2-trifluoroethanol and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 10 min in a ball mill giving an orange powder of **(ov4aa)₂(14tfib)**. DSC analysis: 101 °C polymorph conversion into form B accompanied by melting at 107 °C; pyrolytic decomposition above 180 °C (see SI).

Form B of **(ov4aa)₂(14tfib).** For the LAG experiment, **ov4aa** (108 mg, 0.40 mmol) and **14tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 20 μ L of *PrOH* and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 10 min in a ball mill giving an orange powder of **(ov4aa)₂(14tfib)**. DSC analysis: melting onset at 107 °C; pyrolytic decomposition above

180 °C (see SI). Single crystals of both polymorphs suitable for X-ray diffraction were obtained concomitantly by recrystallization of 20 mg of the powder products from 2 mL of 2,2,2-trifluoroethanol.

Cocrystal **(ov3aa)₂(14tfib).** For the LAG experiment **ov3aa** (108 mg, 0.40 mmol) and **14tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 30 μ L of EtOH and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in a ball mill giving a light-orange powder of **(ov3aa)₂(14tfib)**. DSC analysis: melting onset at 100 °C; pyrolytic decomposition above 190 °C (see SI). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of EtOH.

Cocrystal **(ov2an)₂(14tfib).** For the LAG experiment **ov2an** (113 mg, 0.40 mmol) and **14tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 40 μ L of acetone and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in a ball mill giving a light-orange powder of **(ov3aa)₂(14tfib)**. DSC analysis: melting onset at 93 °C; pyrolytic decomposition above 220 °C (see SI). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of acetone.

Cocrystal **(ov4abn)₂(14tfib).** For the LAG experiment **ov4abn** (101 mg, 0.40 mmol) and **14tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 60 μ L of acetone and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 40 min in a ball mill giving an orange powder of **(ov3aa)₂(14tfib)**. DSC analysis: melting onset at 154 °C; pyrolytic decomposition above 220 °C (see SI). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of acetone.

Cocrystal **(ov4aa)(12tfib).** For the LAG experiment **ov4aa** (108 mg, 0.40 mmol) and **12tfib** (160 mg, 0.40 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 40 μ L of EtOH and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in a ball mill giving a beige powder of **(ov4aa)(12tfib)**. DSC analysis: melting onset at 102 °C; pyrolytic decomposition above 210 °C (see SI). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of acetone.

Cocrystal **(ov3aa)(12tfib).** For the LAG experiment **ov3aa** (108 mg, 0.40 mmol) and **12tfib** (80 mg, 0.20 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 40 μ L of EtOH and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in a ball mill giving a dark orange powder of **(ov3aa)(12tfib)**. DSC analysis: melting onset at 107 °C; pyrolytic decomposition above 210 °C (see SI). Crystals of **(ov3aa)(12tfib)** as the main product along with reactants in traces were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of EtOH.

Cocrystal **(ov2an)(12tfib).** For NG experiment **ov2an** (110 mg, 0.40 mmol) and **12tfib** (160 mg, 0.40 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in ball mill giving moist orange powder of **(ov2an)(12tfib)** (see ESI). Crystals of **(ov2an)(12tfib)** as the main product along with reactants in traces were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of acetone. DSC analysis: melting onset at 43 °C followed by decomposition (see SI).

Cocrystal **(ov4abn)(12tfib).** For the LAG experiment **ov4abn** (84 mg, 0.33 mmol) and **12tfib** (134 mg, 0.33 mmol) were placed in a 10 mL stainless steel jar along with 40 μ L of EtOH and two stainless steel balls 7 mm in diameter. The mixture was then milled for 30 min in a ball mill giving a yellow powder identified as **(ov4abn)(12tfib)** (see SI). DSC analysis: melting onset at 101 °C followed by decomposition (see SI). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by recrystallization of 20 mg of the powder product from 2 mL of 2-butanol.

Crystallography. Powder X-ray Diffraction. The experiments were performed on a PHILIPS PW 1840 X-ray diffractometer with Cu K α (1.54056 Å) radiation at 40 mA and 40 kV. The scattered intensities were measured with a scintillation counter. The angular

range (2θ) was from 5 to 45° with steps of 0.02° , and the measuring time was 0.5 s per step. PXRD patterns are given in SI, Figures S17–S26.

Single-Crystal X-ray Diffraction. Crystal and molecular structures of seven cocrystals were determined using single-crystal X-ray diffraction. Diffraction measurements were made on an Oxford Diffraction Xcalibur Kappa CCD X-ray diffractometer with graphite-monochromated Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å) radiation.⁴⁵ The data sets were collected using the ω scan mode over the 2θ range up to 54° . The structures were solved by direct methods and refined using the SHELXS and SHELXL programs, respectively⁴⁶ as a part of WinGX program suite (Version 2014.1).⁴⁷ The structural refinement was performed on F^2 using all data. The hydrogen atoms were placed in calculated positions and treated as riding on their parent atoms [C–H = 0.93 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$; C–H = 0.97 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$]. Crystal data and refinement details are given in SI, Tables S3–S8. The .cif files have been deposited in the Cambridge Structural Database (CCDC deposition nos. 1484315–1484321).

Thermal Analysis. Differential Scanning Calorimetry. The measurements were performed on a Mettler Toledo DSC823^c module in sealed aluminum pans (40 μL) with three pinholes in the lid, heated in flowing nitrogen (200 mL min^{-1}) at a rate of $10^\circ\text{C min}^{-1}$. The data collection and analysis were performed using the program package STARe Software 14.00.⁴⁸ DSC spectra are given in SI, Figures S26–S30.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01037.

Details on synthetic procedures and instrumental characterization and analysis (PXRD, SCXRD, and DSC) (PDF)

Accession Codes

CCDC 1484315–1484321 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: dominik@chem.pmf.hr. Tel.: +38514606362.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Croatian Science Foundation under Project IP-2014-09-7367 and Croatian Academy of Sciences and Arts. We are grateful to Prof. Vladimir Stilinović and Vinko Nemec for productive discussions and helpful suggestions and to Ulla Cinčić for help on the graphical abstract.

■ REFERENCES

- Priimagi, A.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686–2695.
- Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478–2601.
- Troff, R. W.; Mäkelä, T.; Topić, F.; Valkonen, A.; Raatikainen, K.; Rissanen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1617–1637.
- Aakeröy, C. B.; Wijethunga, T. K.; Haj, M. A.; Desper, J.; Moore, C. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 7218–7225.
- Raatikainen, K.; Huuskonen, J.; Lahtinen, M.; Metrangolo, P.; Rissanen, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2160–2162.

- Fourmigué, M. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, *13*, 36–45.
- Bruce, D. W.; Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Präsang, C.; Resnati, G.; Terraneo, G.; Wainwright, S. G.; Whitwood, A. C. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 9511–9524.
- Eccles, K. S.; Morrison, R. E.; Stokes, S. P.; O'Mahony, G. E.; Hayes, J. A.; Kelly, D. M.; O'Boyle, N. M.; Fábán, L.; Moynihan, H. A.; Maguire, A. R.; Lawrence, S. E. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2969–2977.
- Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 3224–3231.
- Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 747–753.
- Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7524–7525.
- Yan, D.; Bučar, D. K.; Delori, A.; Patel, B.; Lloyd, G. O.; Jones, W.; Duan, X. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 8213–8219.
- Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1776–1781.
- Präsang, C.; Nguyen, H. L.; Horton, P. N.; Whitwood, A. C.; Bruce, D. W. *Chem. Commun.* **2008**, 6164–6166.
- Metrangolo, P.; Präsang, C.; Resnati, G.; Liantonio, R.; Whitwood, A. C.; Bruce, D. W. *Chem. Commun.* **2006**, 3290–3292.
- Bushuyev, O. S.; Tan, D.; Barrett, C. J.; Friščić, T. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 73–80.
- Bushuyev, O. S.; Tomberg, A.; Vinden, J. R.; Moitessier; Barrett, C. J.; Friščić, T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2103–2106.
- Bushuyev, O. S.; Barrett, C. J.; Friščić, T. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 541.
- Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 6623–6626.
- Yan, D.; Delori, A.; Lloyd, G. O.; Friščić, T.; Day, G. M.; Jones, W.; Lu, J.; Wei, M.; Evans, D. G.; Duan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12483–12486.
- Liu, R.; Loll, P. J.; Eckenhoff, R. G. *FASEB J.* **2005**, *19*, S67–S76.
- Rowlinson, S. W.; Kiefer, J. R.; Prusakiewicz, J. J.; Pawlitz, J. L.; Kozak, K. R.; Kalgutkar, A. S.; Stallings, W. C.; Kurumbail, R. G.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 45763–45769.
- Ghuman, J.; Zunszain, P. A.; Petitpas, I.; Bhattacharya, A. A.; Ottagiri, M.; Curry, S. *J. Mol. Biol.* **2005**, *353*, 38–52.
- Sgarbossa, P.; Bertani, R.; Di Noto, V.; Piga, M.; Giffin, G. A.; Terraneo, G.; Pilati, T.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 297–305.
- Johnson, M. T.; Džolić, Z.; Cetina, M.; Wendt, O. F.; Ohrstrom, L.; Rissanen, K. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 362–368.
- Allen, F. R. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *58*, 380–388.
- Schiff, H. *Ann. Chim.* **1864**, *131*, 118.
- Blagus, A.; Cinčić, D.; Friščić, T.; Kaitner, B.; Stilinović, V. *Maced. J. Chem. Chem. Eng.* **2010**, *29*, 117–138.
- Zbačnik, M.; Kaitner, B. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 4162.
- Zbačnik, M.; Nogalo, I.; Cinčić, D.; Kaitner, B. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 7870.
- Cinčić, D.; Brekalo, I.; Kaitner, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11683–11685.
- Zbačnik, M.; Kaitner, B. *Croat. Chem. Acta* **2016**, *89*, 125.
- Stilinović, V.; Cinčić, D.; Zbačnik, M.; Kaitner, B. *Croat. Chem. Acta* **2012**, *85*, 485–493.
- Stilinović, V.; Cinčić, D.; Kaitner, B. *Acta Chim. Slov.* **2008**, *55*, 874–879.
- The “classic” halogen bond donors are commonly used perfluorohalocarbons: 1,4-diiodotetrafluorobenzene, 1,2-diiodotetrafluorobenzene, 1,4-dibromotetrafluorobenzene, iodopentafluorobenzene, and octafluoro-1,4-diiodobutane, etc. Their behavior has been well-documented in reviews: see refs 1, 2, 6.
- Cinčić, D.; Friščić, T. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 10169–10172.
- CSD Refcodes: BIYGIB, BIYGOH, EXIFAT, EXIFEX, FEQVON, GIDMAI, HISZIU, IPOSIP, TOJCEB, and ZARFUV.

- (38) CSD Refcodes: HISZeq and WOHMIR.
- (39) CSD Refcodes AHajAV, AHajEZ, FAKFII, HUMLOQ, and PAMDIS.
- (40) CSD Refcodes: FAKFII and HUMLOQ.
- (41) CSD Refcodes: AHahOH and PAMDOY.
- (42) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413–447.
- (43) Frišćić, T.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1621–1637.
- (44) The catalytic amount of liquid was 20–40 μL /(200 mg of reactants), corresponding to a liquid-to-solid ratio of $\eta = 0.1\text{--}0.2 \mu\text{L}/\text{mg}$; see: Frišćić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, A. A.; Jones, W. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 418–426.
- (45) *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*, Version 1.170; Oxford Diffraction: Wroclaw, Poland, 2003.
- (46) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- (47) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.
- (48) *STARe Evaluation Software*, Version 14.00; Mettler-Toledo AG: Schwerzenbach, Switzerland, 1993–2015.

9. ŽIVOTOPIS

Matea Vitković

e-mail: mvitkovic93@gmail.com

Osobni podatci:

Datum rođenja: 1. travnja 1993.

Mjesto rođenja: Koprivnica

Poznavanje jezika:

Materinji: hrvatski

Aktivno: engleski

Pasivno: njemački

Članstva u strukovnim udrugama:

Hrvatska kristalografska zajednica (od 2016.)

Obrazovanje:

2014. - 2016. **Diplomski studij - istraživački smjer** (smjer analitička i anorganska i strukturna kemija), Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

2014. **Sveučilišna prvostupnica kemije** sa završnim radom *Plemeniti metali*

2011. - 2014. **Prediplomski studij kemije**, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

2007. - 2011. Opća gimnazija Vrbovec, Vrbovec, Hrvatska

2003. - 2007. Osnovna škola Gradec, Gradec, Hrvatska

1999. - 2003. Osnovna škola Vladimira Nazora, Križevci, Hrvatska

Nagrade

lipanj, 2013. **Posebna Rektorova nagrada** za projekt „*Otvoreni dan Kemijskog odsjeka*“

veljača, 2016. Nagrada za najbolji poster na **XI. Susretu mladih kemijskih inženjera**

M. Vitković, V. Vulić, M. Zbačnik, D. Cinčić

Kristalno inženjerstvo višekomponentnih kristala s neuobičajenim motivima halogenske veze

Sudjelovanje na znanstvenim skupovima

XI. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska

veljača, 2016. M. Vitković, V. Vulić, M. Zbačnik, D. Cinčić

Kristalno inženjerstvo višekomponentnih kristala s neuobičajenim motivima halogenske veze

24. Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, Bol, Brač, Hrvatska

rujan, 2016. M. Vitković, M. Zbačnik, K. Pičuljan, D. Cinčić

Two polymorphs of a Povarov cyclization product derived from an *o*-vanillalaldimine

3. simpozij studenata kemičara, Zagreb, Hrvatska

listopad, 2016. M. Vitković, M. Zbačnik, K. Pičuljan, D. Cinčić

Uloga *N*-bromftalimida u Povarovljevoj reakciji *o*-vanilaldimina i acetona

Objavljivani radovi

1. M. Zbačnik, M. Vitković, V. Vulić, I. Nogalo, D. Cinčić, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 6381-6389.

Radno iskustvo - popularizacija znanosti

studeni, 2016. **Smotra Sveučilišta u Zagrebu**

travanj, 2016. **Otvoreni dan PMF-a**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

lipanj, 2015. **Otvoreni dan Instituta Ruđer Bošković**

Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

travanj, 2015. **Otvoreni dan Kemijskog odsjeka**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

travanj, 2014. **Otvoreni dan Kemijskog odsjeka**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

travanj, 2013. **Otvoreni dan Kemijskog odsjeka**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

ožujak, 2012. **Otvoreni dan Kemijskog odsjeka**

Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

Radno iskustvo - ostalo

ak. god. 2016./2017. Demonstratorica u praktikumu opće i anorganske kemije na Zavodu za opću i anorgansku kemiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

ak. god. 2015./2016. Rad na projektu *Kristalno inženjerstvo višekomponentnih metaloorganskih materijala povezanih halogenskom vezom: ususret supramolekulskom ugađanju strukture i svojstava*, Zavod za opću i anorgansku kemiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

6/2016. – 10/2016. Rad u laboratoriju na odjelu Unaprijeđenje tehnoloških procesa i podrška proizvodnji, Istraživanje i razvoj, PLIVA HRVATSKA d.o.o.