

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**

Ivana Brekalo

**SCHIFFOVE BAZE IZVEDENE IZ MESALAZINA I
AROMATSKIH AMINA: MEHANOKEMIJSKA SINTEZA I
SINTEZA U ČVRSTOM STANJU POTPOMOGNUTA
PARAMA OTAPALA**

Zagreb, 2012.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju, Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Branka Kaitnera i neposrednim vodstvom dr. sc. Dominika Cinčića te je predan na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2011/2012.

U Zagrebu, 2. svibnja 2012.

Prije čitanja

Zbog preglednosti i izbjegavanja dugih i složenih sustavnih imena (IUPAC) te kako bi tekst bio što čitljiviji, za označavanje otapala, reagensa, sintetiziranih spojeva, produkata te raznih mjernih metoda i metoda sinteze služila sam se kraticama navedenim u Tablici 1. Pri tome sam se poslužila *Hrvatskom nomenklaturom anorganske kemije*, *Nomenklaturom organskih spojeva* i kraticama koje sam pronašla u literaturi.^{1,2}

Tablica 1. Popis kratica korištenih u tekstu i sustavnih imena spojeva ili metoda na koje se odnose.

Oznaka spoja/metode	Ime spoja/metode
1	2-hidroksi-5-(<i>N</i> -(2-hidroksi-3-metoksibenziliden))benzojeva kiselina
1·DMSO	dimetilsulfoksidni solvat 2-hidroksi-5-(<i>N</i> -(2-hidroksi-3-metoksibenziliden))benzojeve kiseline
2	2-hidroksi-5-(<i>N</i> -(4-hidroksi-3-metoksibenziliden))aminobenzoat
2·H₂O	2-hidroksi-5-(<i>N</i> -(4-hidroksi-3-metoksibenziliden))aminobenzoat monohidrat
3	1-[(4-hidroksi-3-karboksifenilamino)metilen]naftalen-2(<i>1H</i>)-on
4	2-hidroksi-5-(<i>N</i> -naftiliden)benzojeva kiselina
TEA	trietilamin
EtOH	etanol
HOAc	octena kiselina
RH	relativna vlažnost zraka (<i>relative humidity</i>)
NG	mljevenje bez prisutnosti otapala (<i>neat grinding</i>)
LAG	mljevenje potpomognuto tekućinom (<i>liquid assisted grinding</i>)
ILAG	mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (<i>ion and liquid assisted grinding</i>)
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
IR	infracrveno (<i>infrared</i>)
DSC	diferencijalna pretražna kalorimetrija (<i>differential scanning calorimetry</i>)
PXRD	difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku (<i>powder X-ray diffraction</i>)

Sadržaj

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED.....	2
2.1. Schiffove baze.....	2
2.1.2. Keto-enolna tautomerija i kromizam Schiffovih baza	4
2.2. Sinteza u čvrstom stanju i sinteza bez uporabe otapala	5
2.2.1. Mehanokemijska sinteza	5
2.2.1.1. Metode mehanokemijske sinteze	6
2.2.1.2. Vrste mehanokemijske sinteze obzirom na klasu spojeva.....	7
2.2.1.3. Kovalentna mehanokemijska sinteza organskih spojeva.....	7
2.2.2. Sinteza u čvrstom stanju potpomognuta parama otapala	8
2.3. Pretraživanje baze strukturnih podataka	9
2.3.1. Schiffove baze izvedene iz mesalazina.....	10
3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA	13
4. EKSPERIMENTALNI DIO	14
4.1. Opis polaznog materijala	14
4.2. Opis postupka sinteze spojeva	15
4.2.1. Solvokemijska sinteza.....	15
4.2.2. Mehanokemijska sinteza.....	15
4.2.3. Utjecaj vlage na sintezu u čvrstom stanju.....	16
4.2.4. Utjecaj para otapala na sintezu u čvrstom stanju	17
4.3. Opis instrumentacije uporabljene za prikupljanje podataka	18
4.3.1. IR spektroskopija	18
4.3.2. Termička istraživanja.....	18
4.3.3. Opis difrakcijskih pokusa na praškastom uzorku	18
4.3.4. Opis difrakcijskih pokusa na jediničnom kristalu i postupaka rješavanja strukture	19
5. REZULTATI I RASPRAVA	20
5.1. Pregled metoda sinteze pripremljenih spojeva.....	20
5.2. Rezultati solvokemijske sinteze	21
5.2.1. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima Schiffovih baza	22
5.3. Rasprava i rezultati termičke analize Schiffovih baza	26
5.4. Rasprava i rezultati IR spektroskopije Schiffovih baza	28

5.5. Rezultati mehanokemijske sinteze	29
5.6. Utjecaj para otapala na brzinu reakcije u čvrstom stanju.....	31
5.6.1. Utjecaj vlage na kinetiku sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju.....	32
5.6.2. Utjecaj para organskih otapala na kinetiku sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju	35
6. ZAKLJUČAK	42
7. LITERATurna VRELA.....	44
8. ZAHVALE.....	47
9. PRILOZI.....	48
9.1. Difraktogrami praškastih uzoraka	48
9.2. Rezultati eksperimenata difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalima	66
9.3. IR spektrogrami.....	71
9.4. DSC krivulje	73
10. SAŽETAK	76
11. SUMMARY	77
12. ŽIVOTOPIS	78

1. UVOD

Naglašen problem suvremene industrije, od proizvodnje lijekova do proizvodnje hrane, je uporaba prekomjernih količina organskih otapala, velik utrošak energije te relativno velika količina neželjenih produkata. Idealna proizvodna metoda, s ekonomskog i ekološkog gledišta, bila bi ona u kojoj se koristi što manja količina otapala i količina energije te koja postiže kvantitativnu pretvorbu reaktanata u produkte.³

Posljednjih desetak godina su mehanokemijske sintetske metode, poput mljevenja u tarioniku ili kugličnom mlinu, naveliko popularne u supramolekulskoj i organometalnoj sintetskoj kemiji. U mnogim su slučajevima sinteze organskih i organometalnih spojeva u čvrstom stanju uspješnije i selektivnije od onih koje se odvijaju u otopini. Općenito, supramolekulska i kovalentna mehanokemijska sinteza pruža jedinstvenu priliku sinteze u čvrstom stanju, koja je brza, velikog iskorištenja i lako se može kontrolirati.⁴

Schiffove baze su spojevi koji sadrže dvostruku vezu C=N gdje je na dušikov atom povezana alkilna ili arilna skupina.⁵ Zbog jednostavnosti pripreme, specifičnih stereokemijskih karakteristika te velike primjene u kemijskim i biološkim procesima, Schiffove baze su spojevi koji se intenzivno strukturno istražuju još od sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Ipak, mehanokemijske metode pripreme Schiffovih baza još uvijek su slabo istražene, a ponajviše je malo podataka o utjecaju vlage ili para otapala na reaktivnost aromatskih amina i aldehida u čvrstom stanju. U ovom su radu klasičnom otopinskom sintezom pripravljene Schiffove baze izvedenih iz mesalazina* i četiri aromatska aldehida: *o*-vanilina, vanilina, 2-hidroksi-1-naftaldehida i 2-naftaldehida. Spojevi su opisani FTIR spektroskopijom, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i difrakcijom rentgenskih zraka na praškastom uzorku i jediničnom kristalu. Kako bi se istražila reaktivnost mesalazina i odabranih aldehida u čvrstom stanju bila su postavljena dva opća cilja. Prvi cilj bio je ispitati mogućnosti mehanokemijske sinteze Schiffovih baza, sa i bez katalitičke količine otapala. Drugi cilj bio je istražiti reakcije mesalazina i aldehida u čvrstom stanju potpomognute vlagom ili parama organskih otapala (etanola, otopine trietilamina u etanolu, trietilamina i vodene otopine octene kiseline). Reaktivnost u čvrstom stanju i kinetika reakcije dovedena je u svezu s vrstom aldehida, atmosferom visoke relativne vlažnosti te sastavom i vrstom para otapala.

* Mesalazin, odnosno 5-aminosalicilna kiselina je farmaceutski aktivan spoj. Spada u skupinu protuupalnih lijekova, a koristi se za liječenje infekcija crijevnih puteva, posebno ulcerativnog kolitisa i slabe do srednje jake Crohnove bolesti.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Schiffove baze

Još šezdesetih godina devetnaestog stoljeća njemački kemičar Hugo Schiff[†] objavio je sintezu klase spojeva dobivenih kondenzacijom primarnih amina s karbonilnim spojevima.⁵ Produkti takve sinteze nazivaju se iminima, a u čast njihova pronalazitelja često se nazivaju i Schiffovim bazama. Danas su Schiffove baze dio standardnog udžbeničkog materijala organske kemije,⁶ a zbog njihove važnosti za mnoge biološke procese, važan su materijal i biokemijskih istraživanja.⁷

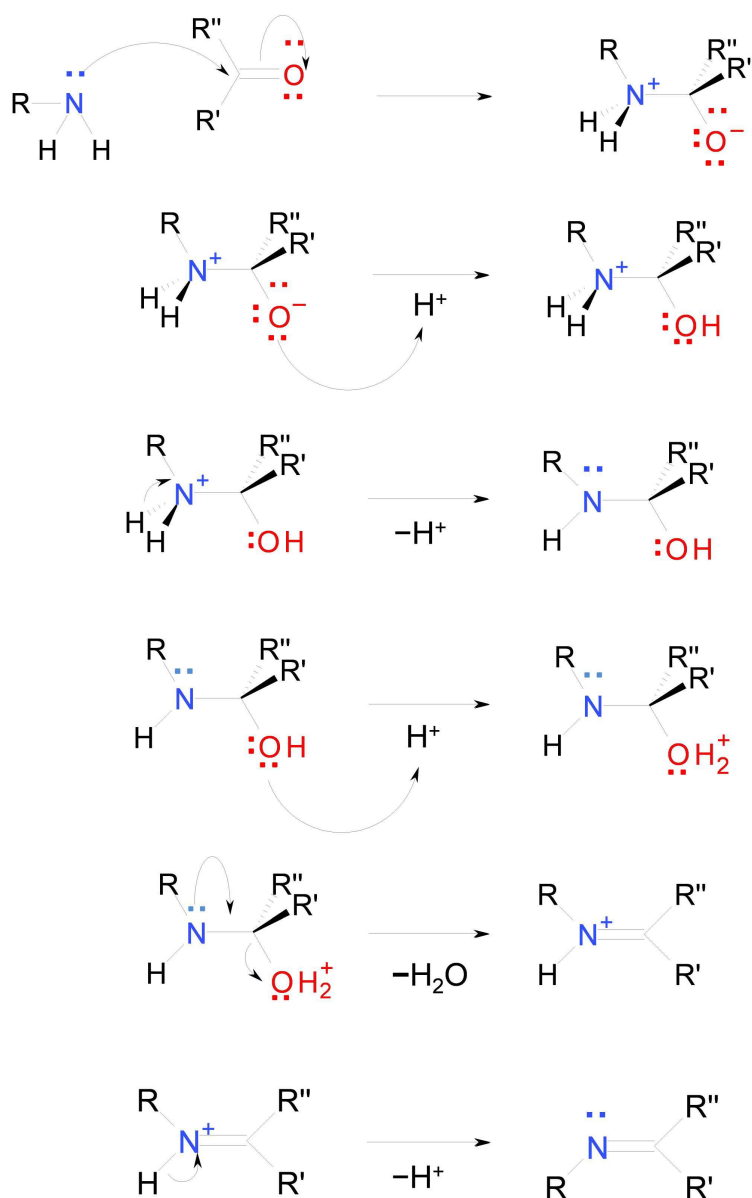
Mehanizam nastanka Schiffovih baza u otopini dobro je poznat i objašnjava se preko šest općih koraka prikazanih na Slici 1.⁸ Prvi korak je nukleofilni napadaminskog dušika na ugljikov atom karbonilne skupine. Zatim slijedi protonacija nastalog enolatnog aniona i deprotonacijaaminskog dušika. U četvrtom koraku se hidroksilna skupina protonira, da bi se zatim eliminirala u obliku molekule vode. Posljednji korak je deprotonacija iminskog dušika, što rezultira nastajanjem neutralnog imina, tj. Schiffove baze.

Optimalni uvjeti za izvođenje ove reakcije su umjereno kiseli, pri pH vrijednostima između 3 i 5. Kiseli uvjeti potrebni su za protonaciju hidroksilne skupine, bez koje nema eliminacije vode, ali prevelika kiselost smanjuje iskorištenje, jer, osim što usporava deprotonacijuaminskog/iminskog dušika nakon što kondenzacija već započne, ujedno i protoniranjem jako smanjuje nukleofilnost dušika primarnog amina, pa se početni nukleofilni napad ne odvija i reakcija ne teče.⁶

Stabilnost Schiffovih baza jako varira ovisno o supstituentima na aminskoj, odnosno karbonilnoj skupini. Neke Schiffove baze su iznimno podložne hidrolizi, toliko da je u njihovoj sintezi neophodno koristiti bezvodna otapala, a vodu nastalu u reakciji nužno je uklanjati. Druge pak Schiffove baze toliko su stabilne da se mogu prekrystalizirati iz vode. Bitno je primijetiti da Schiffove baze iz aldehida nastaju mnogo lakše nego Schiffove baze iz odgovarajućih ketona, što je i za očekivati s obzirom na veću općenitu reaktivnost aldehida u odnosu na ketone, te obzirom na njihovu manju steričku ometanost. Također je poznato da su Schiffove baze s aromatskim supstituentima, kako na karbonilu, tako i na aminu, bitno stabilnije.

[†] Hugo (Ugo) Schiff, pionir organske kemije 19. stoljeća. Rođen je 26. travnja 1834. godine u Frankfurtu na Maini. U Göttingenu 1857. godine završava disertaciju pod nazivom *Über einige Naphtyl- und Phenyl-derivate* pod mentorstvom Friedricha Wöhlera. Do 1863. godine radi kao privatni docent na Sveučilištu u Bernu i zatim odlazi u Italiju. 1870. godine, sa Stanislalom Cannizarom suosniva časopis *Gazzeta Chimica Italiana*. 1877. godine u Torinu postaje profesor opće kemije i dvije godine potom vraća se u Firencu gdje osniva *Kemijski institut Sveučilišta u Firenci*. Bio je velik pobornik socijalizma i poznanik Karla Marxa i Friedricha Engelsa. Umro je 8. rujna 1915. godine u Firenci.

Ovo je posljedica činjenice da π -sustav u blizini iminske dvostruke veze omogućuje delokalizaciju njenih π -elektrona u aromatski sustav čime se stabilizira imin.⁹



Slika 1. Shematski prikaz mehanizma kondenzacije karbonilnog spoja i primarnog amina u Schiffovu bazu.

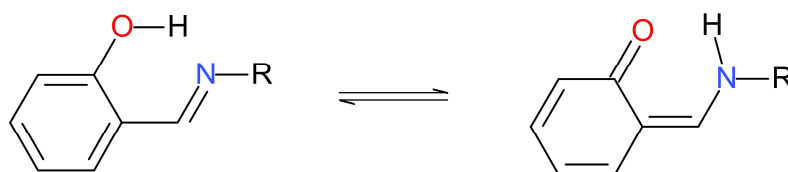
Još veći poticaj proučavanju Schiffovih baza daje njihova sposobnost da budu ligandi u koordinacijskim spojevima, i to mono-, di-, tri- te čak tetradentatni. Ovo u pravilu zahtijeva prethodnu deprotonaciju Schiffove baze, pa se koordinacijski spojevi najčešće pripremaju s metalnim acetatima koji lako deprotoniraju imin dajući pritom octenu kiselinu.¹⁰

2.1.1. IR spektroskopija Schiffovih baza

Kod identifikacije Schiffovih baza infracrvenom spektroskopijom važnu ulogu ima iminska skupina. Područje istezanja C=N dvostruke veze imino-spojeva općenito se može opaziti kao jaka vrpca u području od 1680 do 1603 cm^{-1} . Kod aldimina s alifatskim supstituentima na oba atoma imino skupine područje istezanja imino-veze je od 1680 do 1664 cm^{-1} . Imini s aromatskim supstituentom na atomu ugljika pokazuju frekvencije istezanja veze C=N od 1650 do 1638 cm^{-1} , a spojevi koji sadrže aromatske skupine vezane na oba atoma imino-veze pokazuju frekvencije istezanja od 1637 do 1613 cm^{-1} . Kod imina kojima je u *ortho*-položaju u odnosu na imino fragment prisutna hidroksilna skupina dolazi do batokromnog pomaka frekvencije istezanja imino-skupine u prosjeku za 8 cm^{-1} .⁵

2.1.2. Keto-enolna tautomerija i kromizam Schiffovih baza

Posebno su zanimljivi *o*-hidroksi imini poput 2-hidroksi-1-naftaldehidnih ili *o*-vanilinskih imina. Takvi imini imaju u neposrednom susjedstvu hidroksilnu skupinu s kojom je imino skupina povezana aromatskim sustavom. Ovo omogućava pojavu keto-enolne tautomerije pri čemu se Schiffove baze pojavljuju u dva tautomerna oblika, keto-aminskom i enol-iminskom. Osim toga, između hidroksilne (keto) i iminske (amino) skupine često se javlja iznimno snažna unutar-molekulska vodikova veza, zbog koje je proton ponekad delokaliziran između ovih dviju skupina. Ovaj efekt naziva se i kinoidnim efektom¹¹ zbog pojave duljih i kraćih veza u aromatskom sustavu, slično kao kod kinona. Vrlo su česti slučajevi pripisivanja krive kristalne i molekulske strukture Schiffovim bazama izvedenima iz *o*-hidroksialdehida, tj. pripisivanje zwitterionskog oblika strukturi kad je riječ samo o keto-aminskom obliku imina, ili pak obrnuto. Zbog ovoga je nužan oprez pri rješavanju struktura Schiffovih baza, a najbolji indikator točnosti strukture su usporedbe duljina veza s jednostrukim i dvostrukim C-C, C-N ili C-O vezama.¹⁰



Slika 2. Keto-enolna tautomerija kod Schiffovih baza izvedenih iz *o*-hidroksialdehida.

Osim kinoidnog efekta zanimljive pojave kod Schiffovih baza izvedenih iz *o*-hidroksi aldehida su i termo- i fotokromizam. Termokromizam je pojava promjene boje kristala uzrokovana promjenom temperature, dok kod fotokromnih spojeva istu efekt izaziva izlaganje određenim valnim duljinama svjetlosti. Uzrok ove pojave je upravo keto-enolna tautomerija, odnosno prijenos protona s hidroksilne skupine na iminski dušik, koji izrazito mijenja distribuciju π -elektrona u sustavu, a time i boju spoja. U većini slučajeva vrijedi empirijsko pravilo da neplanarne molekule pokazuju svojstvo fotokromizma, dok planarne pokazuju svojstvo termokromizma.⁹

2.2. Sinteza u čvrstom stanju i sinteza bez uporabe otapala

Sinteza u čvrstom stanju i sinteza bez uporabe otapala dugo su korišteni kao sinonimi, ali novija saznanja na ovom području znanosti upućuju da tomu nije uvijek tako. Postoje reakcije koje protječu bez uporabe otapala i u cijelosti u čvrstom stanju, poput mnogih fotokemijskih reakcija, reakcija čvrste faze s plinovitim reaktantima, te nekih mehanokemijskih reakcija.¹²

Drugu vrstu, međutim, čine reakcije bez dodatka otapala koje unatoč tomu nisu u čvrstom stanju. Primjer su reakcije uz zagrijavanje, pri čemu se reaktanti tale i reagiraju u taljevini, ali i mnoge reakcije za koje se dugo smatralo da se odvijaju u čvrstom stanju i bez dodatka otapala, a zapravo se događaju preko taljevine, ili u reakciji nastaje neki tekući sporedni produkt (često voda) zbog kojeg je reakcija samo formalno bez dodatka otapala.¹³

Treća vrsta su reakcije koje se većinom odvijaju u čvrstoj fazi unatoč dodatku otapala. Dobar primjer su mehanokemijske reakcije koje se odvijaju uz dodatak katalitičke količine neke otapala. Reakcijska smjesa u pravilu ostaje u čvrstom stanju i nakon dodatka otapala.

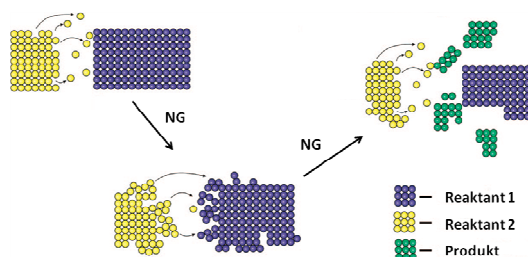
2.2.1. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemija je grana kemije koja se bavi kemijskim i fizikalno-kemijskim pretvorbama tvari u svim agregacijskim stanjima koje su uzrokovane utjecajem mehaničke energije.¹⁴

Prvo znanstveno proučavanje mehanokemijskih reakcija pripisuje se M. Carey Leu u 19. stoljeću¹⁵, a pravi razvoj mehanokemija je doživjela tek sredinom i krajem 20. stoljeća.

Mehanokemijska sinteza u čvrstom stanju provodi se tako da se čvrsti reaktanti usitnjavaju i miješaju mljevenjem, bilo rukom, bilo strojno. Time se reaktantima povećava dodirna površina i

daje energija potrebna za kretanje molekula. Osim toga uklanjaju se produkti s površine čestica reakcijske smjese, što omogućava daljnju reakciju (Slika 3).¹⁶



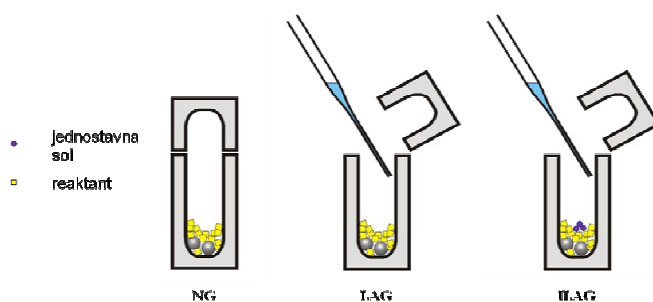
Slika 3. Shematski prikaz toka mehanokemijske reakcije u čvrstom stanju, bez dodatka otapala, na molekulskoj razini.¹⁶

2.2.1.1. Metode mehanokemijske sinteze

Tri su osnovne metode provođenja mehanokemijske sinteze. Kod sinteze bez prisutnosti otapala (NG, *neat grinding*) kruti se reaktanti melju u suhim uvjetima. Mljevenje može biti provedeno rukom, u tarioniku s tučkom, ili strojno, u kojem slučaju se najčešće koriste kuglični ili vibracijski mlin.

Kod sinteze potpomognute tekućinom (LAG, *liquid assisted grinding*) reaktanti se melju u prisutnosti katalitičke količine otapala, za koju se smatra da ima dvojni efekt. U prvom redu stvara sloj otapala na površini čestica reakcijske smjese koji olakšava međusobno prijanjanje čestica i difuziju molekula reaktanata. S druge strane, dodatak otapala ima i katalitički efekt koji ovisi o vrsti i svojstvima otapala. Tako se uporabom različitih vrsta i količina otapala može utjecati na vrstu produkta, na njegovo pakiranje u kristalu te na iskoristivost sinteze.¹⁷

Treći tip mehanokemijske sinteze je mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (ILAG, *ion and liquid assisted grinding*). Friščić i suradnici nedavno su pokazali¹⁸ da dodatak katalitičke količina jednostavnih soli može uvelike ubrzati sintetski proces i usmjeriti sintezu u željenom smjeru.



Slika 4. Shematski prikaz tri osnovne vrste mehanokemijske sinteze

Mnoge sintetske mogućnosti mehanokemije intenzivno se istražuju. Velik potencijal vidi se u stereoselektivnoj mehanokemijskoj sintezi te u kontroli polimornog ishoda organskih kovalentnih reakcija. Nedavno je objavljena nova potencijalno korisna metoda, mljevenje u prisutnosti klica određenog polimorfa (SEAG – *seeding-assisted grinding*), koja prisustvom klice određenog polimorfa u reakcijskoj smjesi omogućuje usmjeravanje supramolekulskog povezivanja molekula produkta nastalog u mehanokemijskoj reakciji prema željenom polimornom ishodu.¹⁹

2.2.1.2. Vrste mehanokemijske sinteze obzirom na klasu spojeva

Mehanokemijsku sintezu možemo ugrubo podijeliti na sintezu anorganskih spojeva, kovalentnu organsku sintezu, kovalentnu metaloorgansku, odnosno sintezu koordinacijskih spojeva te supramolekulsku mehanokemijsku sintezu.¹⁷

Kod anorganske mehanokemijske sinteze većinom se radi o reakcijama metala, slitina i metalnih oksida, te vrijede dva općeprihvaćena mehanistička modela: teorija vrućih točaka²⁰ te magma-plazma teorija.²¹

Kod supramolekulske mehanokemije glavni je cilj stvaranje supramolekulskih struktura pomoću nekovalentnih međumolekulskih interakcija. Najčešći primjeri ovog pristupa su sinteze kokristala, solvata te novih polimorfa.^{22,23} Ovaj pristup je posebno zanimljiv farmaceutskoj industriji jer omogućava pripremu novih aktivnih supstanci u različitim vešekomponentnim oblicima. Smatra se da većina reakcija supramolekulske mehanokemije protječe preko tri vrste mehanizama: transport molekula preko površine kristala, plinovite faze ili kroz unutrašnjost kristala; reakcija preko tekuće međufaze (nastajanje eutektika), ili pak reakcija preko amorfne međufaze.²⁴

U kovalentnoj mehanokemiji valja razlikovati metaloorgansku kovalentnu sintezu od kovalentne sinteze organskih spojeva. Metaloorganske kovalentne sinteze, koje su raznovrsne²⁵⁻²⁹, gotovo ih je nemoguće proučavati kao jednu cjelinu pa su stoga mehanistički i kinetički slabo istražene. Kovalentna sinteza organskih spojeva je intenzivnije proučavana i smatra se da većina organskih mehanokemijskih reakcija protječe preko tekuće međufaze.³⁰

2.2.1.3. Kovalentna mehanokemijska sinteza organskih spojeva

Reakcije kovalentne mehanokemijske sinteze organskih spojeva mnogobrojne su i raznovrsne. U usporedbi s klasičnim solvokemijskim reakcijama postižu veća iskorištenja, reakcijska vremena su bitno manja, potrebni su blaži reakcijski uvjeti, koriste se slabije kiseline,

odnosno baze kao katalizatori, koriste se manje količine otapala i sl.,¹⁷ a sintetske mogućnosti barem su jednake kao one u solvokemijskoj sintezi organskih spojeva. Tako su prema dostupnim literaturnim podacima uspješno provedene različite mehanokemijske kondenzacijske reakcije poput Knoevenagelove,³¹ aldolne,³² ili Morita-Baylis-Hillmanove kondenzacije³³, zatim Wittigova reakcija,³⁴ sinteza amida³⁵ te mnoge druge.

Za većinu mehanokemijskih kovalentnih reakcija pripreme organskih spojeva smatra se da protječu preko tekuće međufaze,³⁰ što je objašnjeno često egzotermnom prirodom organskih kovalentnih reakcija i sklonošću organskih reakcija da nastaju tekući neželjeni produkti ili lako taljivi produkti. Kaupp i sur. su međutim uočili da u nekim Knoevenagelovim reakcijama uz kontrolirane temperaturne uvjete nije moguće naći tekuću međufazu te se smatra da se ove reakcije odvijaju drukčijim mehanizmom.³¹

Pokazalo se i da se i u mehanokemijskim reakcijama može provoditi kataliza metalima, bilo s namjerom,^{36,37} ili slučajno, kad metal posudice u kojoj se radi mljevenje sudjeluje u katalizi reakcije.³⁶ Također, mnoga istraživanja koncentrirala su se na stereoselektivnu sintezu, gdje je u pravilu postizan bolji enantiomerni višak nego u otopini, ili pak je sinteza bila povoljna zbog uporabe manjih količina otapala i stehiometrijskih omjera reaktanata u odnosu na velike suviške koji su često potrebni u otopinskoj sintezi.³⁸

Nastajanje spojeva koji su tema ovog rada, Schiffovih baza, putem mehanokemijske sinteze, ili općenito sinteze bez dodatka otapala, poznato je u literaturi, iako ne ekstenzivno istraženo. Tako su Laulloo i sur. prikazali mehanokemijsku pripravu dvanaest Schiffovih baza izvedenih iz difenildisulfid-diamina ili *p*-vanilina uz iskorištenja znatno veća nego kod klasične solvokemijske sinteze,³⁹ a Dolotko i sur. nedavno su prikazali sintezu Schiffove baze izvedene iz *o*-vanilina i *p*-toluidina u uvjetima bez otapala.⁴⁰ Cinčić i sur. prikazali su sintezu Schiffove baze izvedene iz 2-hidroksi-1-naftaldehida i 2-aminobenzonitrila bez dodatka otapala, te pripravili produkt u četiri polimorfna oblika.¹⁹

2.2.2. Sintaza u čvrstom stanju potpomognuta parama otapala

Toda i suradnici proučavali su razdvajanje racemičnog 1,1'-binaftola na pojedine enantiomere pomoću vezanja u racemični kompleks s metanolom i tetrametilamonijevim kloridom. Primijetili su da, ako se taj racemični kompleks zagrije iznad 160 °C ili pak izloži djelovanju metanolnih para, dolazi do njegova razdvajanja na enantiomerne komplekse 1,1'-binaftola i

tetrametilamonijeva klorida.^{41,42} Ista grupa proširila je istraživanje na četiri nova primjera organskih reakcija (Michaelova adicija i tri različite adicije broma na spoj s dvostrukom vezom) te primijetili da kovalentna sinteza teče mnogo efikasnije ako se samljeveni i pomiješani reaktanti izlože parama diklormetana, etanola ili metanola, nego sinteza bez dodatka otapala ili otopinska sinteza. Pri tim reakcijama se diklormetan pokazao najučinkovitijim. Na primjeru bromiranja (*E*)-stilbena, primijećeno je pak da reakcija teče sporije u prisutnosti para diklormetana.⁴³

Braga i suradnici primijenili su ova saznanja i na supramolekulsku sintezu kokristala ferocenskog sendvič-kompleksa s antranilnom kiselinom te su potvrdili da pare metanola znatno ubrzavaju mehanokemijsku reakciju.⁴⁴ U daljnjem radu uzeli su sličan sustav, s pimeličnom kiselinom umjesto antranilne te proučavali utjecaj para raznih tekućina. Došli su do iznenađujućih rezultata: pare aprotičnih tekućina usmjeravale su reakciju prema nastajanju 1:1 adukta, dok su pare protičnih tekućina usmjeravale reakciju prema nastajanju 1:2 adukta. Primijetili su također da nije moguća njihova međusobna interkonverzija, iz čega se može zaključiti da 1:1 adukt nije međuprodukt u nastajanju 1:2 adukta.⁴⁵

2.3. Pretraživanje baze strukturnih podataka

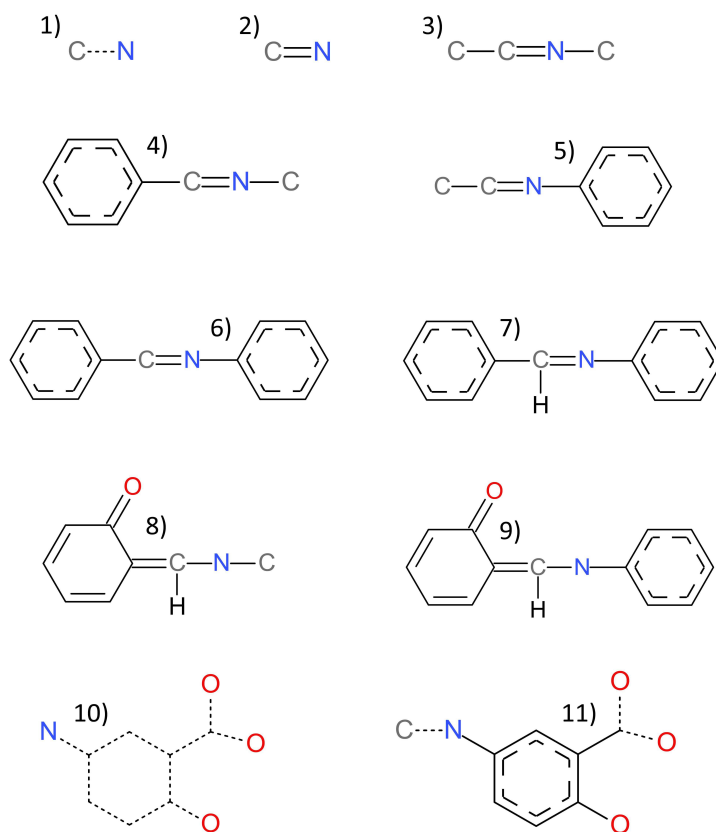
Baza strukturnih podataka *Cambridge Structural Database* (verzija 5.33) u travnju 2012. godine, sadržavala je 577 833 skupova podataka o kristalnim i molekulskim strukturama organskih spojeva te spojeva koji osim atoma ugljika u sebi sadrže atome metala i polumetala, a 242 267 skupova podataka o kristalnim i molekulskim strukturama organskih spojeva.⁴⁶ Podatci koji su zabilježeni u navedenim skupovima podataka prikupljeni su difrakcijom rentgenskog i neutronske zračenja na jediničnim kristalima uzoraka te difrakcijom na praškastim uzorcima.⁴⁷⁻⁴⁹ Baza podataka pretraživana je programom *ConQuest*.⁵⁰

Pretraživanje baze strukturnih podataka provedeno je sa 11 strukturnih motiva prikazanih na Slici 5. U svim pretragama upotrijebljeno je ograničenje skupa podataka na spojeve koji ne sadrže atome metala.

Pretraga s općenitim strukturnim motivom 1 dala je 160 074 skupa podataka, što predstavlja sve spojeve koji sadrže vezu ugljik-dušik. Ukoliko se pretraga suzi na spojeve u kojima su ugljik i dušik vezani dvostrukom vezom (motiv 2) dobiva se 43 127 skupova podataka. Dodatkom ugljikovih atoma na obje strane C-N dvostruke veze osiguravamo da u pretragu nisu uključeni neželjeni spojevi poput oksimâ (motiv 3). Ovom pretragom dobivena su 17 544 skupa podataka.

Spojeva gdje je na ugljik iminske veze vezan aromatski sustav (motiv 4) ima 6 865, a spojeva gdje je aromatski sustav vezan na iminski dušik (motiv 5) ima 5 564. Oba uvjeta (motiv 6) ispunjena su za 2 413 spojeva. Da bi se pretraga ograničila samo na Schiffove baze izvedene iz aldehida upotrijebljen je strukturni motiv 7, čime je dobiven 1 241 skup podataka. Zbog kinoidnog efekta prisutnog u Schiffovih baza izvedenih iz *o*-hidroksiarilaldehida pretraga nije potpuna bez motiva 8, čijih se 103 skupa podataka treba pridodati skupovima podataka dobivenih pretragom motiva 4, te bez motiva 9, čijih se 53 skupa podataka pridodaje pretrazi motiva 7.

Pretraga strukturnog motiva 10 koji predstavlja osnovni kostur molekule mesalazina, bez atoma vodika, dala je 66 skupova podataka. Uvodeći ograničenje da je atom dušika vezan na atom ugljika dobiva se samo 8 skupova podataka, od kojih su 7 Schiffove baze, dok je jedan spoj amid.

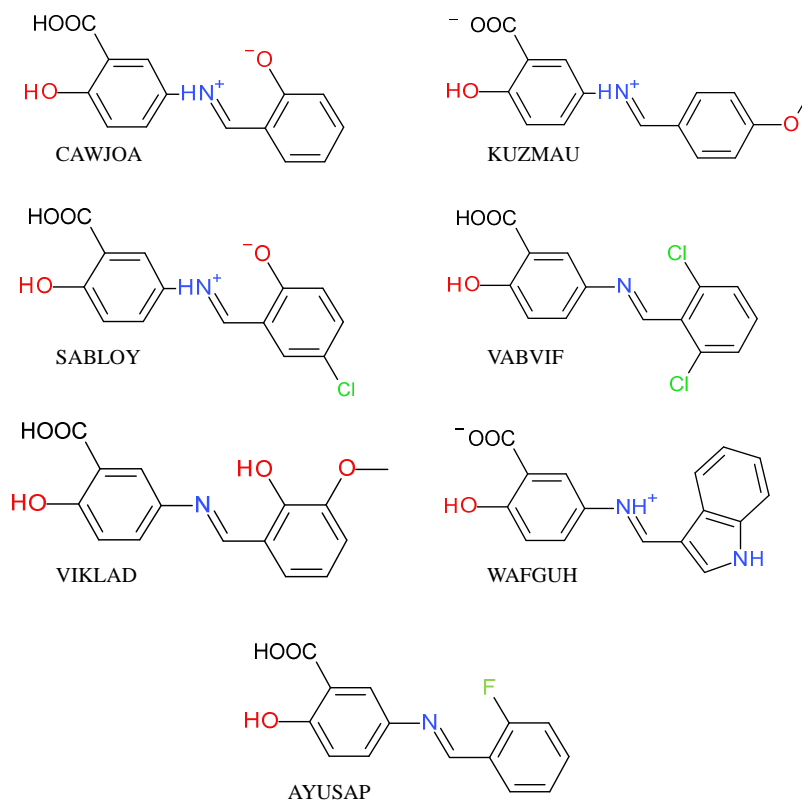


Slika 5. Prikaz strukturnih motiva korištenih pri pretraživanju Schiffovih baza u CSD bazi podataka.

2.3.1. Schiffove baze izvedene iz mesalazina

U bazi strukturnih podataka pronađeno je 7 Schiffovih baza izvedenih iz mesalazina (Slika 6) Od 7 navedenih spojeva, njih 4 su objavljena u zwitterionskom obliku, pri čemu su dva spoja deprotonirana na mesalazinskoj karboksilnoj skupini (i sam mesalazin je zwitterion s protoniranom

amino i deprotoniranom karboksilnom skupinom), dok su druga dva objavljena kao zwitterioni s protoniranom imino skupinom i deprotoniranom hidroksilnom skupinom u *ortho*-položaju u odnosu na imino skupinu.



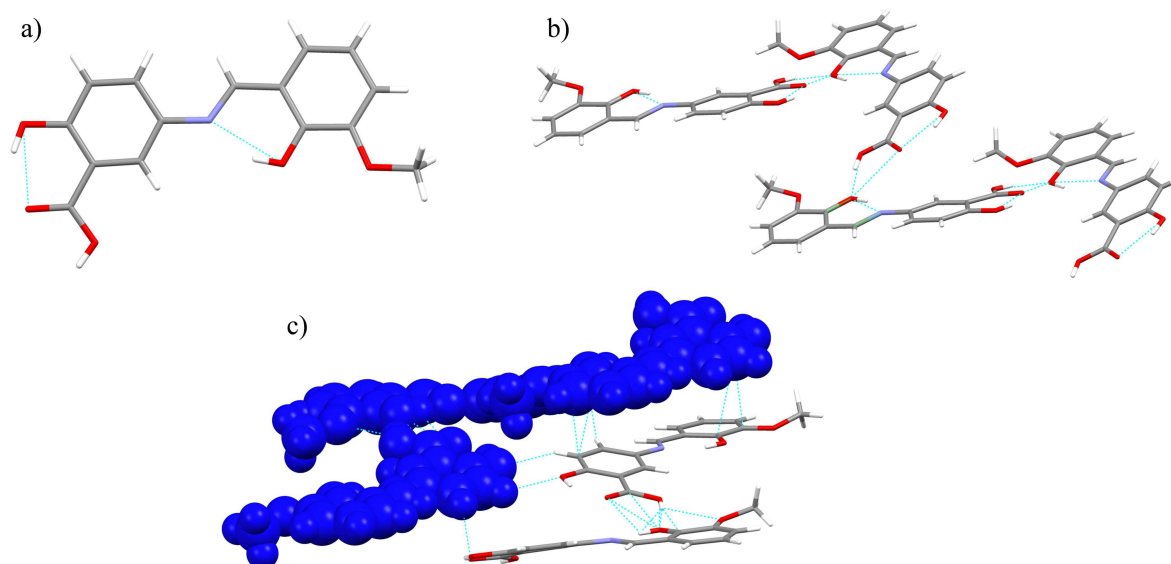
Slika 6. Schiffove baze izvedene iz mesalazina dobivene pretragom baze strukturnih podataka s pripadajućim CSD-oznakama skupova strukturnih podataka.

Kao što je već spomenuto, česta je greška pripisivanje zwitterionskog oblika molekuli Schiffove baze kod koje dolazi do keto-enolne tautomerije pri čemu je molekula u keto-amino obliku. Tako su i u ovom slučaju duljine veza C-N i C-O (Tablica 2.) kod obje Schiffove baze u graničnim vrijednostima između dva tautomerna oblika i iz dostupnih strukturnih podataka nije moguće procijeniti je li molekula uistinu zwitterion[‡].

Tablica 2. Duljine C–N i C–O veza u molekulama Schiffovih baza CSD oznakâ SABLOY i CAWJOA.

CSD kod Schiffove baze	$d(\text{C-N})/\text{Å}$	$d(\text{C-O})/\text{Å}$
SABLOY	1,306	1,305
CAWJOA	1,303	1,310

Spoj **1** (VIKLAD)⁵¹ izveden je iz *o*-vanilina i mesalazina i u kristalu se nalazi kao neutralna molekula u enol-imino obliku, čemu odgovaraju i duljine C–O, odnosno C–N veze ($d(\text{C–O})=1,296 \text{ \AA}$, $d(\text{C–N})=1,303 \text{ \AA}$). Prisutne su dvije unutarmolekulske vodikove veze (Slika 7a), a međumolekulske vodikove veze povezuju diskretne molekule u dvodimenzionalne slojeve (Slika 7b). Veze između slojeva ostvaruju se slabim C–H \cdots O interakcijama i π – σ kontaktima (Slika 7c).



Slika 7. a) Unutarmolekulske vodikove veze u molekuli spoja **1** b) slaganje molekula spoja **1** u dvodimenzionalni sloj c) slaganje dvodimenzionalnih slojeva molekula spoja **1** slabim C–H \cdots O interakcijama i π – σ kontaktima u trodimenzionalnu strukturu.

[‡] Bilo bi uputno proučiti na koji način je nađen atom vodika na imino skupini pri rješavanju kristalne strukture i je li uistinu riječ o zwitterionskom obliku, ili ipak o keto-aminskom.

3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj rada priprava je Schiffovih baza izvedenih iz mesalazina i aromatskih aldehida (*o*-vanilina, vanilina, 2-hidroksi-1-naftaldehida i 2-naftaldehida) metodama otopinske i mehanokemijske sinteze te sinteze u čvrstom stanju potpomognute vlagom ili parama otapala.

Specifični ciljevi rada su:

1. Mehanokemijska sinteza navedenih Schiffovih baza. Ispitivanje mogućnosti sinteze mljevenjem uz prisutnost različitih otapala i bez dodatka otapala.

2. Solvokemijska sinteza navedenih spojeva. Ispitivanje mogućnosti pripreme jediničnih kristala.

3. Ispitivanje utjecaja vlage i para otapala na sintezu navedenih spojeva u čvrstom stanju.

4. Određivanje kristalne i molekulske strukture pomoću difrakcije rentgenskih zraka na jediničnom kristalu onim spojevima kojima se pripreve prikladni jedinični kristali.

5. Ispitivanje termičkih svojstava pripremljenih spojeva pomoću diferencijalne pretražne kalorimetrije.

6. Strukturna karakterizacija praškastih uzoraka. Ispitivanje fazne čistoće i kristalnosti pripremljenih spojeva metodom difrakcije rentgenskog zračenja na praškastom uzorku i korelacija rezultata s podacima dobivenim difrakcijom na jediničnom kristalu.

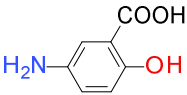
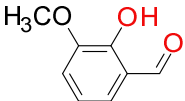
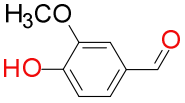
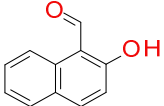
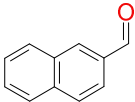
7. Ispitivanje spektroskopskih svojstava pripremljenih spojeva pomoću FTIR spektroskopije.

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opis polaznog materijala

Sva otapala i polazni spojevi korišteni su bez prethodnog pročišćavanja, osim 2-hidroksi-1-naftaldehida koji je prekristaliziran iz etanola. U Tablici 3 dan je pregled njihovog porijekla i čistoće.

Tablica 3. Pregled čistoće i porijekla polaznih spojeva i otapala korištenih u pripravi spojeva i kristalizacijskim eksperimentima.

Spoj	Proizvođač	Stupanj čistoće	M_r	
mesalazin		Sigma	p. a.	153,14
<i>o</i> -vanilin		Acros organics	p. a.	152,15
vanilin		Merck	p. a.	152,15
2-hidroksi-1-naftaldehid		Aldrich	p. a.	172,18
2-naftaldehid		Acros organics	p. a.	156,18
etanol	Kefo	p. a.	46,07	
dimetilsulfoksid	Carlo Erba	p. a.	78,13	
triethylamin	Merck	p. a.	101,19	
octena kiselina	Kemika	p. a.	62,98	
natrijev klorid	Kemika	p. a.	58,44	
kalijev sulfat	Alkaloid	p. a.	174,26	
natrijev hidroksid	Kemika	p. a.	40,01	

4.2. Opis postupka sinteze spojeva

4.2.1. Solvokemijska sinteza

Odvagani su mesalazin i odgovarajući aldehid u množinskom omjeru 1:1 (Tablica 4). Aldehid je otopljen u vrijućem etanolu te je napravljena suspenzija mesalazina, također u vrijućem etanolu. Miješanjem otopine aldehida i suspenzije mesalazina te zagrijavanjem smjese došlo je nakon kratkog vremena (10-30 s) do promjene boje smjese i njenog razbistrivanja. Smjesa je profiltrirana vruća da bi se uklonio talog neizreagirano mesalazina, te ostavljena da kristalizira isparavanjem.

Jedinični kristali spojeva **1·DMSO** i **2·H₂O** dobiveni su izravno sintezom, sporim isparavanjem otapala. Jedinični kristali spoja **3** dobiveni su prekrizacijom spoja **3** iz dimetilsulfoksida.

Tablica 4. Eksperimentalni podatci za pokuse solvokemijske sinteze spojeva **1-4**.

spoj	<i>m</i> (aldehid)/mg	<i>m</i> (mesalazin)/mg	V(etanol)/mL	
1	187,6	180,1	10 + 1(DMSO)	narančastocrveni kristali
1·DMSO	213,8	211,2	6 + 4(DMSO)	žutonarančaste iglice
2·H₂O	125,3	118,7	50	žutosmeđi kristali
3	178,2	131,7	50	narančasti kristali
4	156,9	139,7	60	žutosmeđi prah

4.2.2. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemijska sinteza Schiffovih baza provodila se u kugličnom mlinu *Retsch MM 200*, u posudici od nehrđajućeg čelika volumena 10 mL uz dvije kuglice promjera 7 mm od istog materijala. Frekvencija mljevenja bila je 25 Hz, a vrijeme mljevenja 30, odnosno 45 minuta. Pripravljena je reakcijska smjesa sačinjena od mesalazina i odgovarajućeg aldehida u množinskom omjeru 1:1 (Tablica 5). Kod LAG eksperimenata dodano je 40 µL otapala, u jednom slučaju etanola, u drugom slučaju 5%[§] otopine trietilamina u etanolu. Ručna NG

[§] Ukoliko u tekstu nije drugačije naznačeno, sastav otopina je izražen volumnim udjelom.

sintheza napravljena je u ahatnom tarioniku s tučkom, pri čemu su reaktanti pomiješani i rukom mljeveni tokom 20 minuta.

Tablica 5. Eksperimentalni podatci za pokuse mehanokemijske sintheze spojeva **1-4**.

spoj	<i>m</i> (aldehid)/mg	<i>m</i> (mesalazin)/mg	LAG	metoda	<i>t</i> /min
1	62,9	63,1		tarionik	20
	106,0	106,7	EtOH	m lin	30
	99,7	100,4	EtOH/TEA	m lin	30
2·H₂O	70,3	70,9		tarionik	20
	94,3	95,0	EtOH	m lin	30
	97,5	98,3	EtOH/TEA	m lin	30
3	81,7	72,7		tarionik	20
	107,4	95,5	EtOH	m lin	30
	105,9	94,0	EtOH/TEA	m lin	30
	104,9	93,0	EtOH/TEA	m lin	45
4	66,5	65,1		tarionik	20
	101,8	99,5	EtOH	m lin	30
	100,9	99,0	EtOH/TEA	m lin	30

4.2.3. Utjecaj vlage na sinthezu u čvrstom stanju

Odvagani su mesalazin i odgovarajući aldehid u množinskom omjeru 1:1. Reaktanti su usitnjavani i miješani u ahatnom tarioniku tijekom 5 minuta (Tablica 7). Dobivena smjesa razdijeljena je u tri dijela i stavljena u otvorene staklene posudice. Uzorci su stavljeni u eksikatorne kontrolirane vlažnosti zraka (Tablica 6) pri sobnoj temperaturi.⁵² Uvjeti relativne vlažnosti zraka praćeni su karticama indikatora vlažnosti (Sigma Aldrich).

Tablica 6. Sadržaj eksikatora za pokuse kontrolirane vlažnosti zraka.

punilo eksikatora	NaOH(s)	NaCl(aq), zasićena	K ₂ SO ₄ (aq), zasićena
relativna vlažnost zraka / %	0	75	98

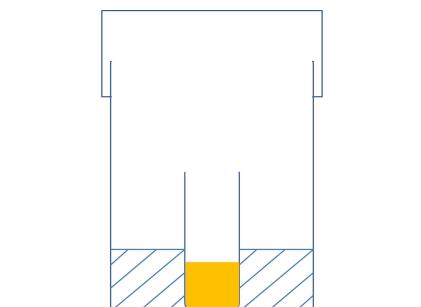
Kinetika reakcije praćena je snimanjem difraktogramâ rentgenskog zraćenja na praškastom uzorku kroz period od 28 dana.

Tablica 7. Eksperimentalni podatci za pokuse sinteze u ćvrstom stanju uz prisutstvo vlage.

spoj	$m(\text{aldehid})/\text{mg}$	$m(\text{mesalazin})/\text{mg}$
1	100,7	101,3
2	106,5	107,3
3	102,3	91,0
4	105,0	102,7

4.2.4. Utjecaj para otapala na sintezu u ćvrstom stanju

Odvagani su mesalazin i odgovarajući aldehid u množinskom omjeru 1:1. Reaktanti su usitnjavani i miješani u ahatnom tarioniku tijekom 5 minuta (Tablica 8). Dobivena smjesa je razdijeljena u ćetiri dijela i stavljena u plastićne epruvete volumena 2 mL. Po jedan dio uzorka stavljen je u pare etanola, trietilamina, 5% otopine trietilamina u etanolu i 5% otopine octene kiseline, Slika 8. Kinetika reakcije praćena je snimanjem difraktogramâ rentgenskog zraćenja na praškastom uzorku kroz period od 15 dana.



Slika 8. Prikaz aparature za sintezu u ćvrstom stanju potpomognutu parama otapala.

Tablica 8. Eksperimentalni podatci za pokuse sinteze u ćvrstom stanju uz prisutstvo para otapala.

spoj	$m(\text{aldehid})/\text{mg}$	$m(\text{mesalazin})/\text{mg}$
1	89,8	90,3
2	97,8	98,1
3	107,4	95,6
4	95,6	93,8

4.3. Opis instrumentacije uporabljene za prikupljanje podataka

4.3.1. IR spektroskopija

IR spektri u području od 4000 do 400 cm^{-1} snimljeni su spektrometrom *EQUINOX 55 FTIR*, proizvođača *Bruker Optik GmbH* tehnikom KBr pastile uz razlučenje od 4 cm^{-1} (32 *scana*). Pastile su priređivane prešanjem smjese uzorka i kalijevog bromida, gdje je udio uzorka bio približno 1%, pod tlakom od 10^6 Pa. Svi spektri korigirani su prema osnovnoj liniji. Za upravljanje spektroskopom, prikupljanje i obradu podataka korišten je programski paket *OPUS 4.0*.⁵⁴

4.3.2. Termička istraživanja

Termička istraživanja obavljena su diferencijalnim pretražnim kalorimetrom *Mettler-Toledo DSC823* u dinamičkoj struji dušika. Termički pokusi načinjeni su u temperaturnom rasponu od 25 do 500 °C brzinom zagrijavanja uzorka od 10 °C min^{-1} uz protok plina od 200 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$.

Uzorci su prije pokusa smrvljeni u sitan prah na staklenoj pločici, a zatim stavljeni u aluminijski nosač s poklopcem na kojem su probušene rupe. Mase uzoraka bile su u rasponu od 5,42 do 18,21 mg. Za prikupljanje podataka i njihovu obradu korišten je program *STAR^e Software 9.01*.⁵⁵

4.3.3. Opis difrakcijskih pokusa na praškastom uzorku

Difraktogrami svih polikristalnih 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*.⁵⁶

Prije pokusa uzorak je smrvljen u sitan prah u ahatnom tarioniku. Tako priređeni uzorak nanesen je na nosač uzorka (izjetkanu staklenu pločicu), tako da pokriva površinu ~0,5 cm^2 . Uzorak je prekriven malim komadom papira i poravnat pomoću predmetnog stakalca, kako bi površina nanesenog materijala bila što ravnija. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s bakrenom anodom i valnim duljinama izlaznog snopa rentgenskog zračenja $\lambda(K_{\alpha 1})=1,54056$

$\lambda(K_{\alpha 2}) = 1,54439 \text{ \AA}$. 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 od 40 mA. Maksimumi su bilježeni u području 2θ od 5° do 40° . Korak pomicanja brojača bio je $0,03^\circ$ uz vrijeme zadržavanja i zapisivanja intenziteta na pojednom koraku u trajanju 0,2 s. Nakon snimanja načinjeno je odvajanje linije $K_{\alpha 2}$ iz difraktograma, te su difrakcijskim maksimumima pripisane vrijednosti položajnih kutova i intenziteti. Obrada i usporedba izmjerenih difraktograma načinjena je uporabom seta programa *Philips X'Pert Graphic & Identify*.⁵⁷

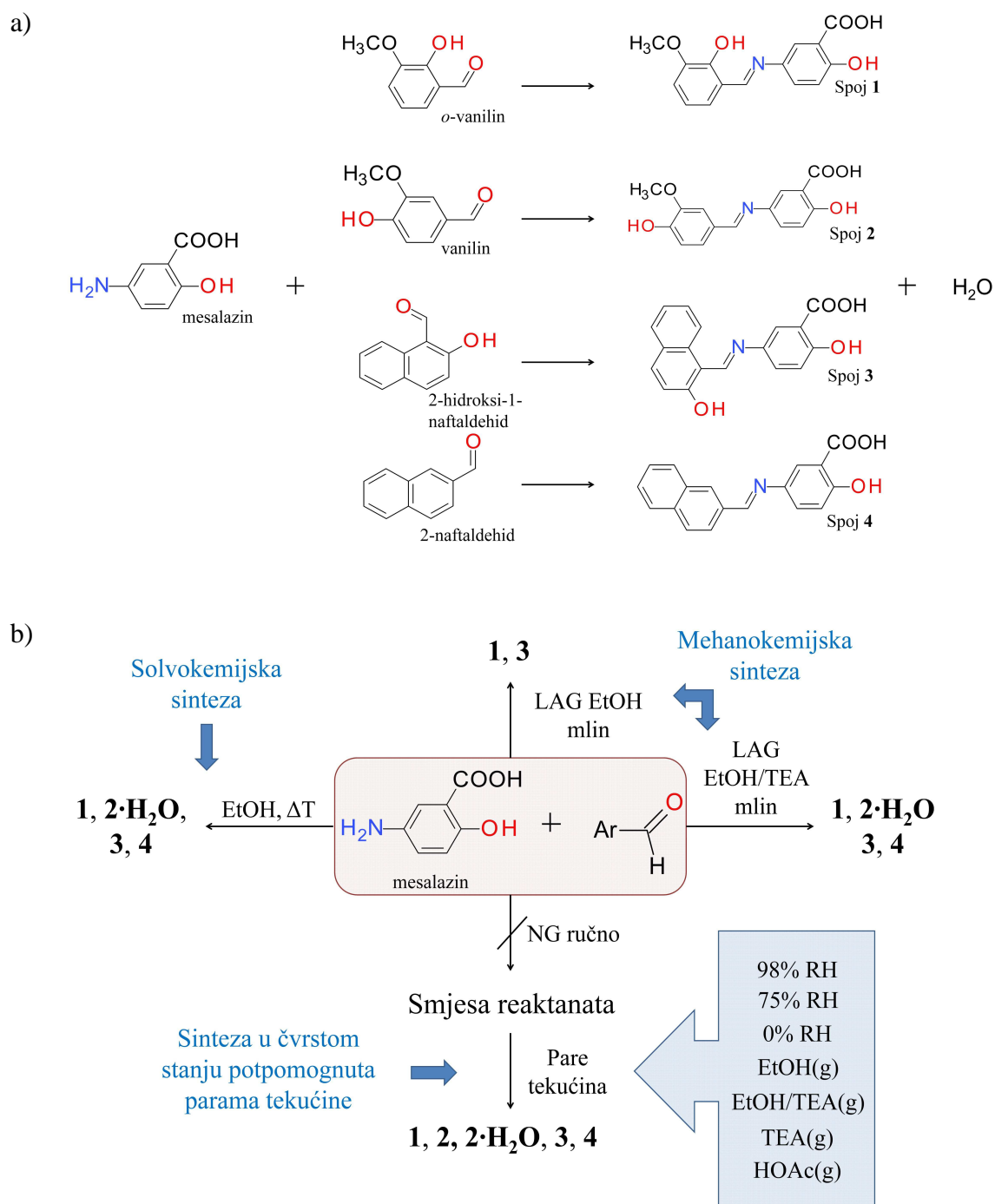
4.3.4. Opis difrakcijskih pokusa na jediničnom kristalu i postupaka rješavanja strukture

Jedinični kristali pripremljenih spojeva pričvršćeni su na staklenu nit bezbojnim lakom. Uzorak je učvršćen na goniometarsku glavu te instaliran na *Xcalibur 3 Kappa CCD*, četverokružni difraktometar tvrtke *Oxford diffraction*. Izvor zračenja je rentgenska cijev s molibdenskom anodom radnog napona 50 kW, zagrijavana strujom jakosti 40 mA. Rad uređaja upravljan je programskim paketom *CrysAlis CCD 171.26*.⁵⁸ Elementarne ćelije određivane su programskim paketom *CrysAlis RED 171.26* (ili *171.31.7*)⁵⁹ na temelju 15 difrakcijskih Slika. S parametrima određenih jediničnih ćelija, a uz pomoć programskog paketa *CrysAlis RED 171.26* (ili *171.31.7*) optimiziran je difrakcijski pokus i postupak 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 obrađeni su programskim paketom *CrysAlis RED 171.26* (ili *171.31.7*). Strukture su rješavane direktnom metodom kristalografskim programom *SHELXS97*,⁶⁰ a njihovi osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa *SHELXL97*.⁶⁰ Dobiveni podatci obrađivani su programskim paketima *WinGX 1.64.05*,⁶¹ *PARST95*⁶² i *CrystalExplorer 2.1*.⁶³ Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni su programi *Mercury v1.2*.^{64,65} i *Ortep-3 v1.076*.⁶⁶ Dobiveni strukturni parametri korišteni su za računanje difraktograma praškastog uzorka uporabom seta programa *Philips X'Pert Plus*.⁶⁷

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Pregled metoda sinteze pripremljenih spojeva

Spojevi **1-4** pripremljeni su (Slika 9a) klasičnom otopinskom sintezom, mehanokemijskom sintezom, te sintezom u čvrstom stanju potpomognutom parama različitih otapala. Shematski prikaz svih upotrijebljenih sintetskih metoda i njihovi rezultati dan je na Slici 9b.

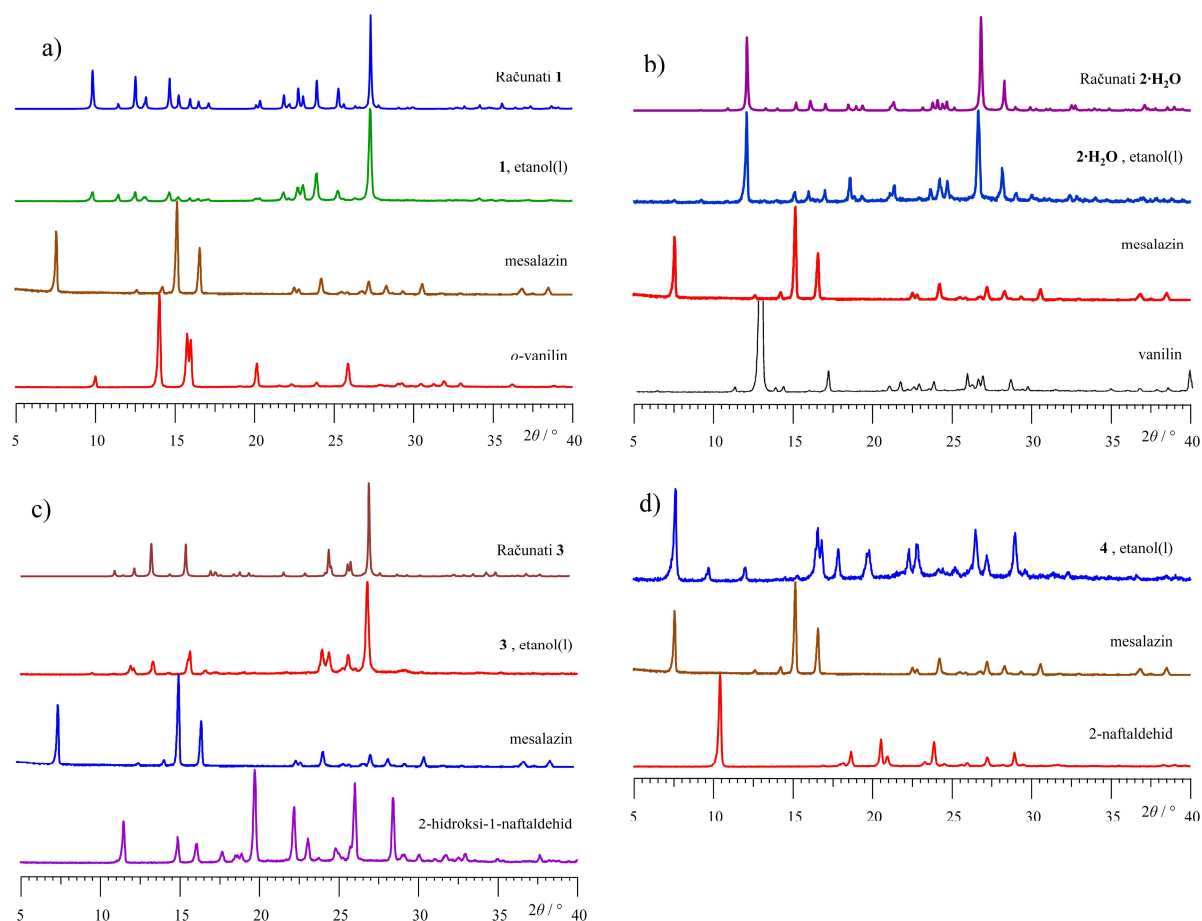


Slika 9. a) Shematski prikaz reakcija pripreve spojeva **1-4**. b) Prikaz metoda upotrijebljenih u sintezi spojeva **1-4** i dobiveni rezultati.

5.2. Rezultati solvokemijske sinteze

Klasičnom otopinskom sintezom pripremljeni su spojevi **1**, **1·DMSO**, **2·H₂O**, **3** i **4**. Svi spojevi pripremljeni su pri gotovo istim uvjetima odnosno prema istom općem postupku sinteze (Eksperimentalni dio, str. 17) i izolirani su uz relativno dobra iskorištenja koja su iznosila od 50 do 60%. Ustanovljeno je da su iskorištenja u najvećoj mjeri povezana s topljivošću produkata u reakcijskoj smjesi.

Produkti sinteza identificirani su vibracijskom spektroskopijom, diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom i usporedbom rentgenskih difraktograma njihovih praškastih uzoraka s rentgenskim difraktogramima računatim na temelju strukturnih podataka dobivenih difrakcijom na jediničnim kristalima, Slika 10.



Slika 10. Usporedba difraktograma praškastog uzorka produkta dobivenog solvokemijskom sintezom s difraktogramima reaktanata i difraktogramom izračunatim iz kristalografskih podataka za spojeve a) **1** b) **2·H₂O** c) **3** i d) **4**.

5.2.1. Rasprava rezultata difrakcijskih pokusa na jediničnim kristalima Schiffovih baza

U okviru ovog rada za tri spoja, **1·DMSO**, **2·H₂O** i **3**, određena je molekulska i kristalna struktura metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Za spoj **4** nisu dobiveni jedinični kristali prikladni za difrakcijske pokuse, a za spoj **1** strukturni podatci koji su korišteni u raspravi iznađeni su u bazi strukturnih podataka. Pripadajući mu literaturni navod naveden je u Literaturnim vrelima. Pri rješavanju struktura kod svih spojeva vodikovi atomi aromatskih prstenova smješteni su na svoje geometrijski izračunate položaje gdje je udaljenost C-H 0,930 Å i $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Vodikovi atomi vezani na dušikove ili kisikove atome pronađeni su u diferentnoj Fourierovoj mapi te im je položaj, ovisno o kvaliteti podataka za pojedini spoj, utočnjavan ili fiksiran prije utočnjavanja strukture. Parametri jedinične ćelije spojeva prikazani su u Tablici 9, a osnovni i kristalografski podatci dani su u Tablicama 13. do 15. (Prilog, str. 63. do 65.). Molekulske građe spojeva sa shemom označavanja atoma također su dane u Prilogu na Slici 22.

Tablica 9. Osnovni kristalografski podatci za spojeve kojima je riješena kristalna struktura.

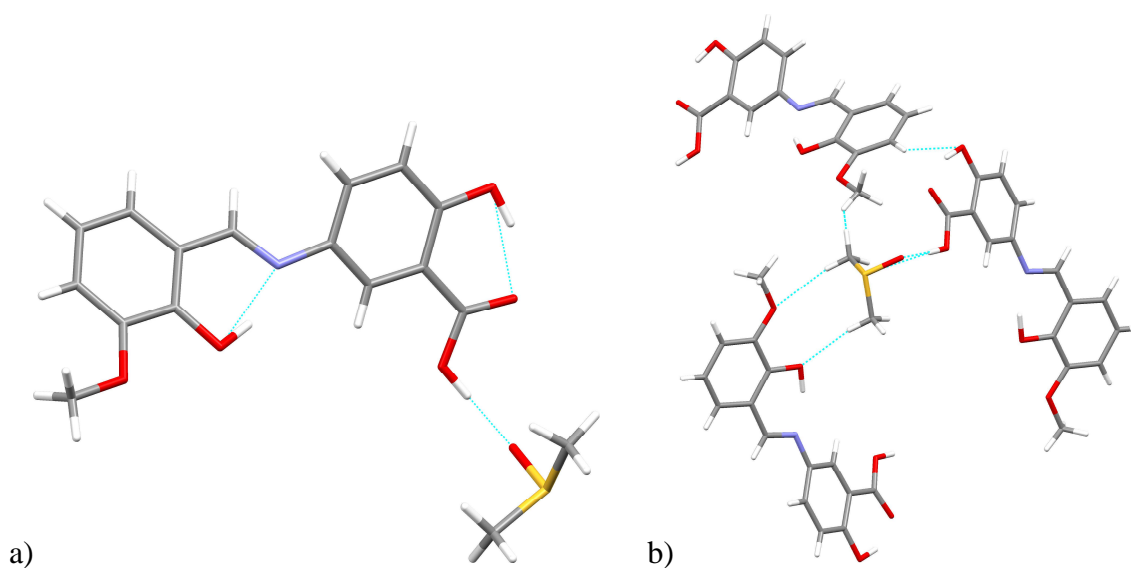
Parametri jedinične ćelije:	Spoj 1·DMSO	Spoj 2·H₂O	Spoj 3
$a / \text{Å}$	17,5987(14)	11,0959(6)	10,4331(5)
$b / \text{Å}$	4,7956(3)	8,3683(4)	11,4045(5)
$c / \text{Å}$	21,4888(19)	14,7951(8)	11,4271(6)
$\alpha / ^\circ$	90,00	90,00	90,00
$\beta / ^\circ$	106,645(9)	100,062(5)	97,02
$\gamma / ^\circ$	90,00	90,00	90,00
$V / \text{Å}^3$	1737,6(2)	1352,65(12)	1349,45(11)

Molekule pripremljenih Schiffovih baza nemaju unutarnju simetriju stoga se nalaze u općim položajima prostornih grupa. Sva tri spoja kristaliziraju u monoklinskom sustavu u prostornoj grupi rednoga broja 14* ($P2_1/n$ i $P2_1/c$). Na osnovi preklapanja difraktograma praškastih uzoraka pripremljenih Schiffovih baza i difraktograma računatih na temelju njihovih strukturnih parametara dobiven je uvid njihove fazne čistoće (Slika 10, str. 23).

Spoj **1·DMSO** kristalizira u prostornoj grupi $P2_1/c$ s četiri formulske jedinice po jediničnoj ćeliji. Asimetrična jedinica sadrži jednu molekulu Schiffove baze i molekulu

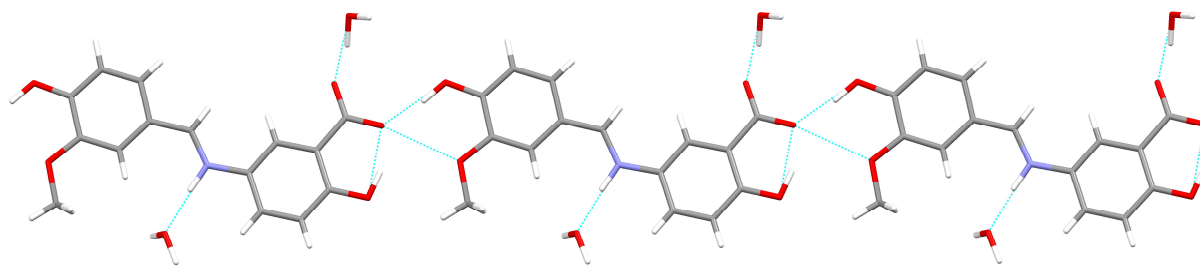
* prema Međunarodnim kristalografskim Tablicama.

dimetilsulfoksida. Na osnovi geometrijskih parametara ustanovljeno je da je molekula Schiffove baze u enol-imino obliku, kojoj duljine C9–O4 i C14–N1 iznose 1,350 Å i 1,284 Å. Dva od tri donora jake vodikove veze sudjeluju u unutarmolekulskoj O–H···N i O–H···O vodikovoj vezi, dok je slobodna karboksilna skupina mesalazinskog dijela molekule vezana jakom O–H···O vodikovom vezom sa molekulom dimetilsulfoksida (Slika 11a). Molekule su nadalje povezane slabim C–H···O interakcijama pri čemu jedna molekula dimetilsulfoksida ostvaruje veze sa tri druge molekule Schiffove baze (Slika 11b) tvoreći tako trodimenzionalnu strukturu.



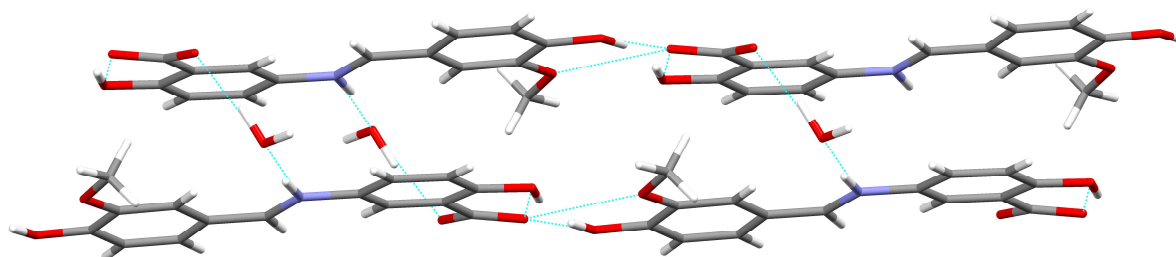
Slika 11. a) Prikaz vodikovih veza u strukturi spoja **1-DMSO** b) Prikaz povezivanja iminskih molekula spoja **1-DMSO** preko molekula dimetilsulfoksida.

Spoj **2·H₂O** kristalizira u prostornoj grupi $P2_1/n$ s četiri formulske jedinice po jediničnoj ćeliji. Asimetrična jedinica sadrži jednu molekulu Schiffove baze i molekulu vode. Molekula Schiffove baze je u zwitterionskom obliku, sadrži protoniranu imino skupinu i deprotoniranu mesalazinsku karboksilnu skupinu. Mesalazinske hidroksilna i karboksilatna skupina vezane su jakom O–H···O unutarmolekulskom vodikovom vezom. Karboksilatna skupina nadalje vezana je jakom O–H···O vodikovom vezom sa vanilinskom metoksi skupinom i karboksilnom skupinom susjedne molekule Schiffove baze. Te interakcije povezuju molekule Schiffove baze u jednodimenzionalnu lančastu strukturu (Slika 12).



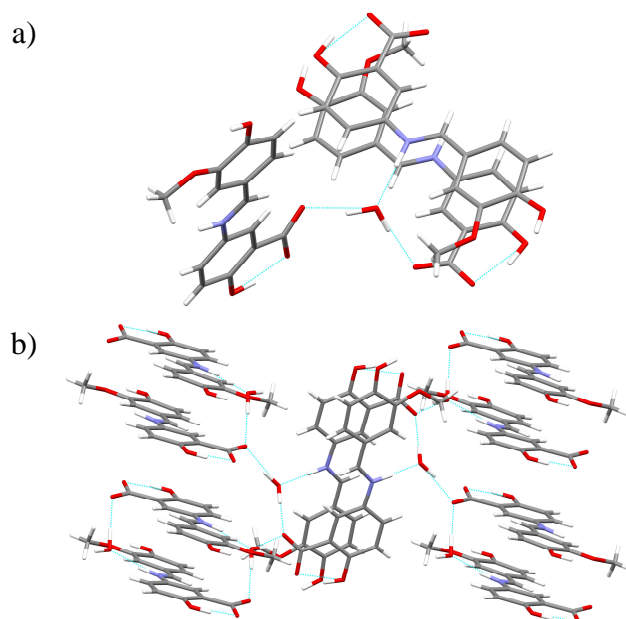
Slika 12. Povezivanje molekula spoja $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ u lance.

1-D lanci molekula slažu se jedni iznad drugoga tvoreći dvodimenzionalnu slojevitú strukturu, a za povezivanje lanaca odgovorne su molekule vode koje jakim $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ vodikovim vezama premošćuju imino skupinu jedne molekule Schiffove baze i mesalazinsku karboksilatnu skupinu druge molekule Schiffove baze (Slika 13).



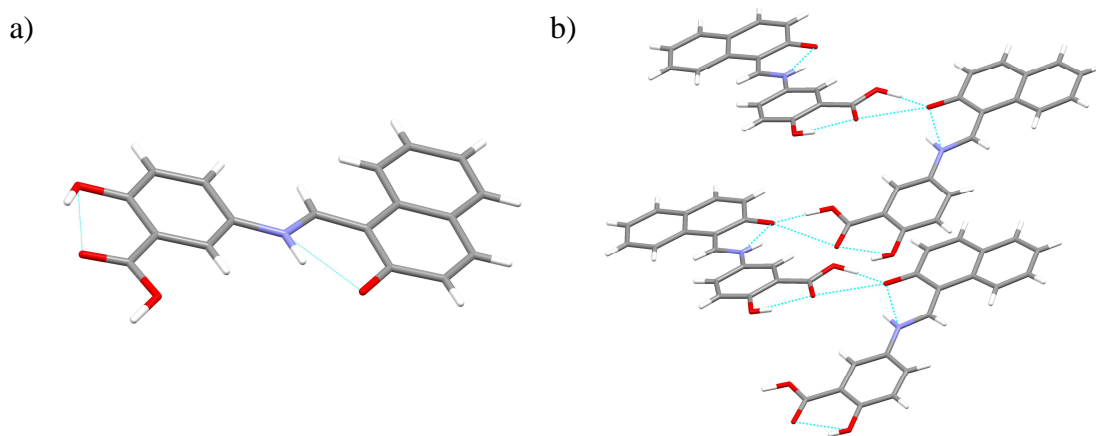
Slika 13. Povezivanje lanaca molekula spoja $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ u dvodimenzionalnu strukturu.

Nadalje 3-D struktura građena je od unakrsno posloženih dvodimenzionalnih slojeva lanaca koji su opet povezani vodikovim vezama s molekulama vode. One, osim što premošćuju karboksilatnu i imino skupinu dvije koplanarne molekule Schiffove baze, su vezane i na karboksilnu skupinu mesalazinskog dijela molekula Schiffove baze u ortogonalnoj ravnini (Slika 14a). Zanimljivo je primijetiti da je vanilinski dio molekula uključen samo u stvaranje jednodimenzionalnih lanaca molekula spoja $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ dok je mesalazinski dio odgovoran za slaganje kako lanaca u slojeve, tako i za povezivanje slojeva u trodimenzionalnu strukturu preko molekula vode (Slika 14b).

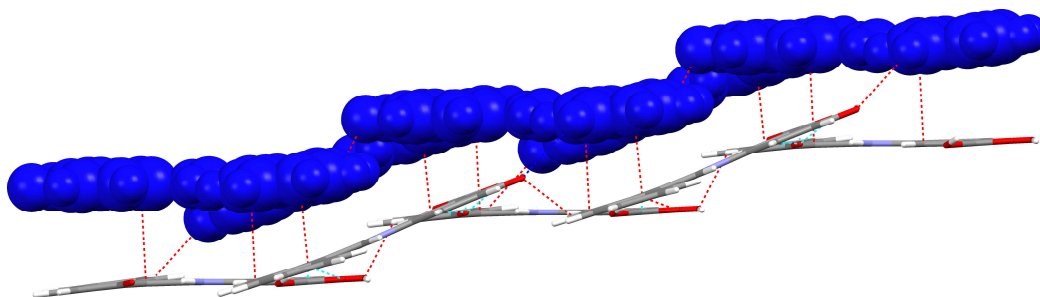


Slika 14. Prikaz a) vodikovih veza koje tvori molekula vode u strukturi spoja $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ b) slaganja spoja $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ u trodimenzionalnu strukturu.

Spoj **3** kristalizira u prostornoj grupi $P2_1/n$ s četiri molekule po jediničnoj ćeliji. Na osnovi geometrijskih parametara ustanovljeno je da je molekula Schiffove baze u keto-aminskom obliku, kojoj duljine C8–O4 i C18–N1 iznose 1,287 Å i 1,321 Å. Kao i kod spoja **1** dva od tri donora jake vodikove veze sudjeluju u unutarmolekulskoj O–H···N i O–H···O vodikovoj vezi. Slobodna karboksilna skupina jakom O–H···O vodikovom povezuje molekule u 1-D lance (Slika 15a). Jednodimenzionalni lanci molekula se zatim slabim interakcijama, C–H···O vodikovim vezama i π – σ kontaktima, povezuju u slojeve i daju konačnu trodimenzionalnu strukturu (Slika 16).



Slika 15. a) unutarmolekulske vodikove veze u molekuli spoja **3** b) međumolekulske vodikove veze koje povezuju molekule Schiffove baze **3** u 1-D lance.



Slika 16. Slaganje dvodimenzionalne mreže molekula spoja **3** u slojevitu trodimenzionalnu strukturu pomoću slabih C–H...O i π – σ interakcija.

5.3. Rasprava i rezultati termičke analize Schiffovih baza

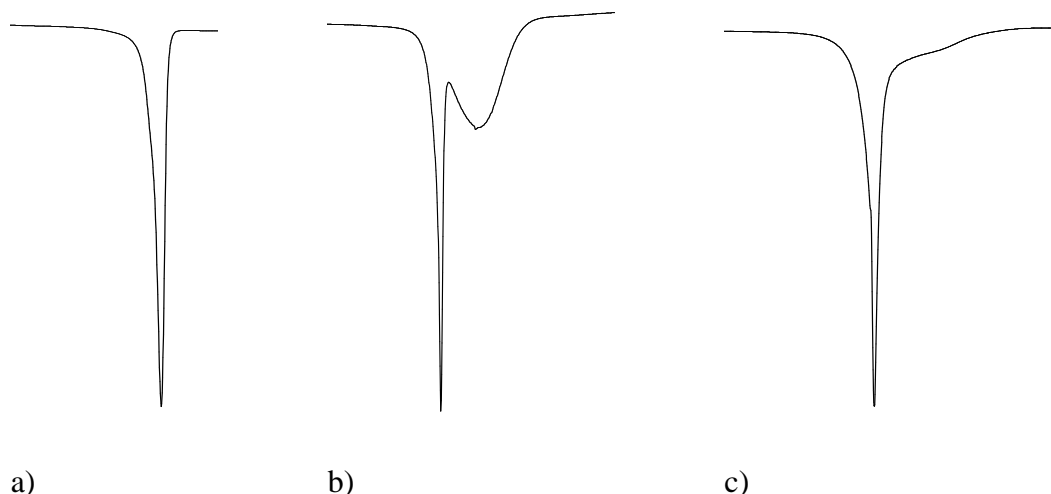
U Tablici 10 sažeto su prikazani rezultati termičke analize sintetiziranih Schiffovih baza prema kojima se može zaključiti kako su analizirani spojevi dobre čistoće i kako dva od njih kristaliziraju i u obliku solvata. DSC krivulje za sve pripravljene spojeve nalaze se u Prilogu (slike 70-75).

Tablica 10. Rezultati DSC eksperimenata.

Spoj	talište / °C	Entalpija taljenja / kJmol^{-1}	temperatura desolvatacije / °C	Entalpija desolvatacije / kJmol^{-1}
1	228	33,5		
1·DMSO	217	30,1	87	12,4
2	272	51,0		
2·H₂O	271	57,6	121	51,8
3	292	83,5		
4	261	51,7		

S obzirom na izgled signala DSC krivulje koji opisuje taljenje spoja analizirani spojevi mogu se podijeliti u tri skupine. Prvoj skupini pripadaju spojevi **2** i **4** kojima DSC krivulja sadrži jedan oštar signal endotermne promjene koji odgovara njihovom talištu (Slika 17a). Drugoj skupini pripadaju spojevi **1** i **1·DMSO**. U njihovim krivuljama odmah iza jakog signala tališta pojavljuje se još jedan signal endotermne promjene koji je manji, ali širi (Slika 17b). On se može pripisati pirolitičkom raspadu koji se odvija odmah iza taljenja. Treća skupina (spojevi **3** i **2·H₂O**) vrlo je slična drugoj jer se uzorci također raspadaju odmah uslijed taljenja ali signali koji odgovaraju taljenju i raspadu spoja u krivuljama nisu jasno definirani odnosno odvojeni (Slika 17c). Signali koji odgovaraju taljenju tih spojeva asimetrični su i tek

blizu bazne linije nešto širi. Osim toga, u DSC krivuljama spojeva **1·DMSO** i **2·H₂O** prisutni su i signali desolvatacije. Signal gubitka dimetilsulfoksida u DSC krivulji spoja **1·DMSO** jak je i oštar, dok je signal gubitka molekula vode u DSC krivulji spoja **2·H₂O** širok i bitno slabiji.



Slika 17. Signali DSC krivulja analiziranih Schiffovih baza: a) signal koji opisuje taljenje spoja, b) dva signala koja opisuju taljenje spoja koje prethodi endotermnom raspadu, c) signal koji opisuje taljenje i raspad spoja istodobno.⁹

Entalpije taljenja pripremljenih Schiffovih baza dobivene kalorimetrijskim pokusima nisu bitno različite. Kreću se u rasponu od 30,1 do 57,6 kJ mol⁻¹ uz iznimku entalpije taljenja spoja **3** koja je iznad prosjeka i iznosi 83,5 kJ mol⁻¹. Naime, DSC krivulja spoja **3**, kao što je već prethodno opisano, nema točno definirana dva signala koja opisuju taljenje i endotermni raspad, stoga dobivena vrijednost entalpije jest suma entalpije taljenja i entalpije raspada.

Najmanju entalpiju taljenja (30,1 kJ mol⁻¹) očekivano ima spoj najniže temperature taljenja, (**1·DMSO**) što je pak posljedica odsutnosti jakih vodikovih veza koje bi međusobno povezivale molekule u tri dimenzije. Najviše talište ima spoj **3** s obzirom da su molekule povezane u dvije dimenzije jakim O–H···O vodikovim vezama.

5.4. Rasprava i rezultati IR spektroskopije Schiffovih baza

Vibracijska spektroskopija pripremljenih Schiffovih baza korištena je ponajviše kao dopuna metodi difrakcije rentgenskog zračenja na praškastim uzorcima i DSC pokusima za potvrdu identiteta pripremljenih koordinacijskih spojeva. U tu svrhu uglavnom je rabljeno područje spektra od 3500 do 1300 cm^{-1} .

Spektri svih analiziranih spojeva (slike 65-69) u području od 3100 do 2800 cm^{-1} bogati su vrpama koje potječu od istezanja veza C–H aromatskih prstenova, $\nu(\text{C}_{\text{ar}}\text{--H})$, te istezanja metilne i metinske skupine, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, $\nu(\text{CH})$. U području od 2500 do 3500 cm^{-1} mogu se pronaći istežne vibracijske vrpce veza N–H i O–H, pri čemu treba naglasiti prisutstvo istežnih vibracijskih vrpca karboksilne skupine mesalazinskog dijela molekule. Posebno karakterističan dio spektra je područje u kojem se pojavljuju vrpce istezanja iminske veze C=N, te vrpce istezanja karbonilnog dijela mesalazinske karboksilne skupine C=O (Tablica 11).

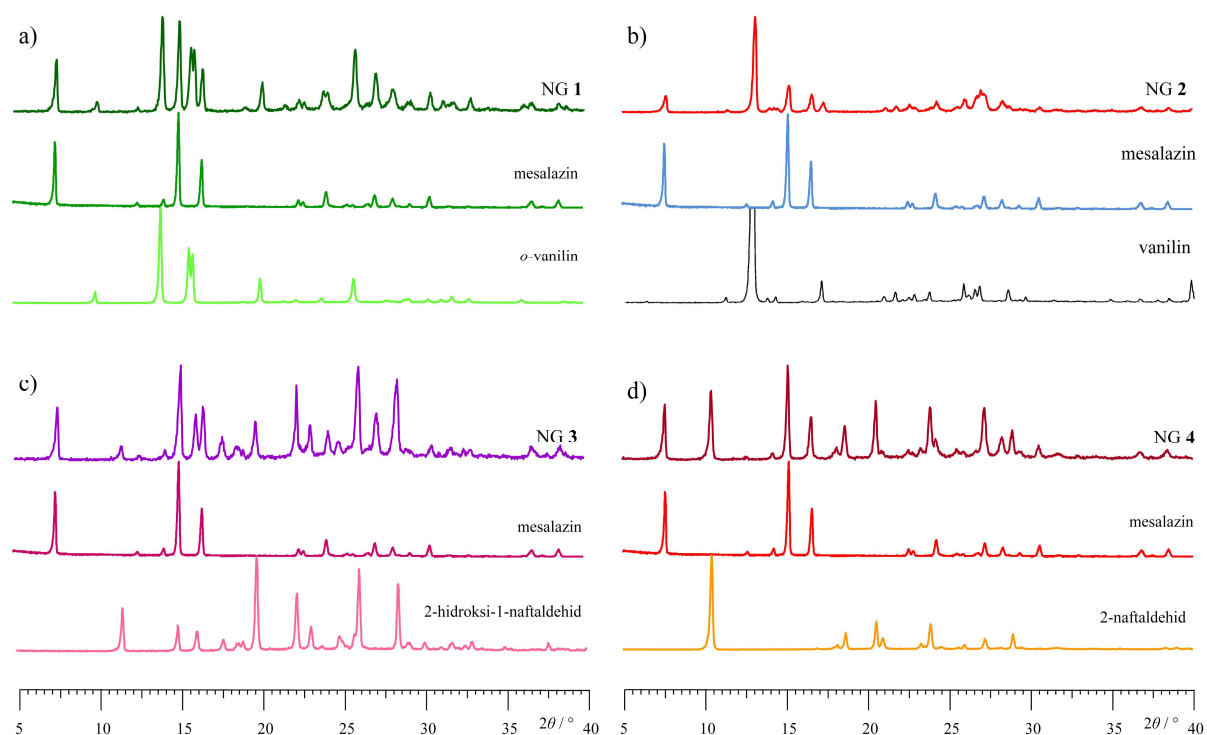
Tablica 11. Frekvencije istežnih vibracijskih vrpca u IR spektrogramima koje odgovaraju karbonilnoj, odnosno iminskoj skupini.

Spoj	$\nu_{\text{s}}(\text{C=O})/\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{s}}(\text{C=N})/\text{cm}^{-1}$
1	1660	1621
1·DMSO	1670	1616
2·H₂O	1667	1600
3	1663	1617
4	1674	1625

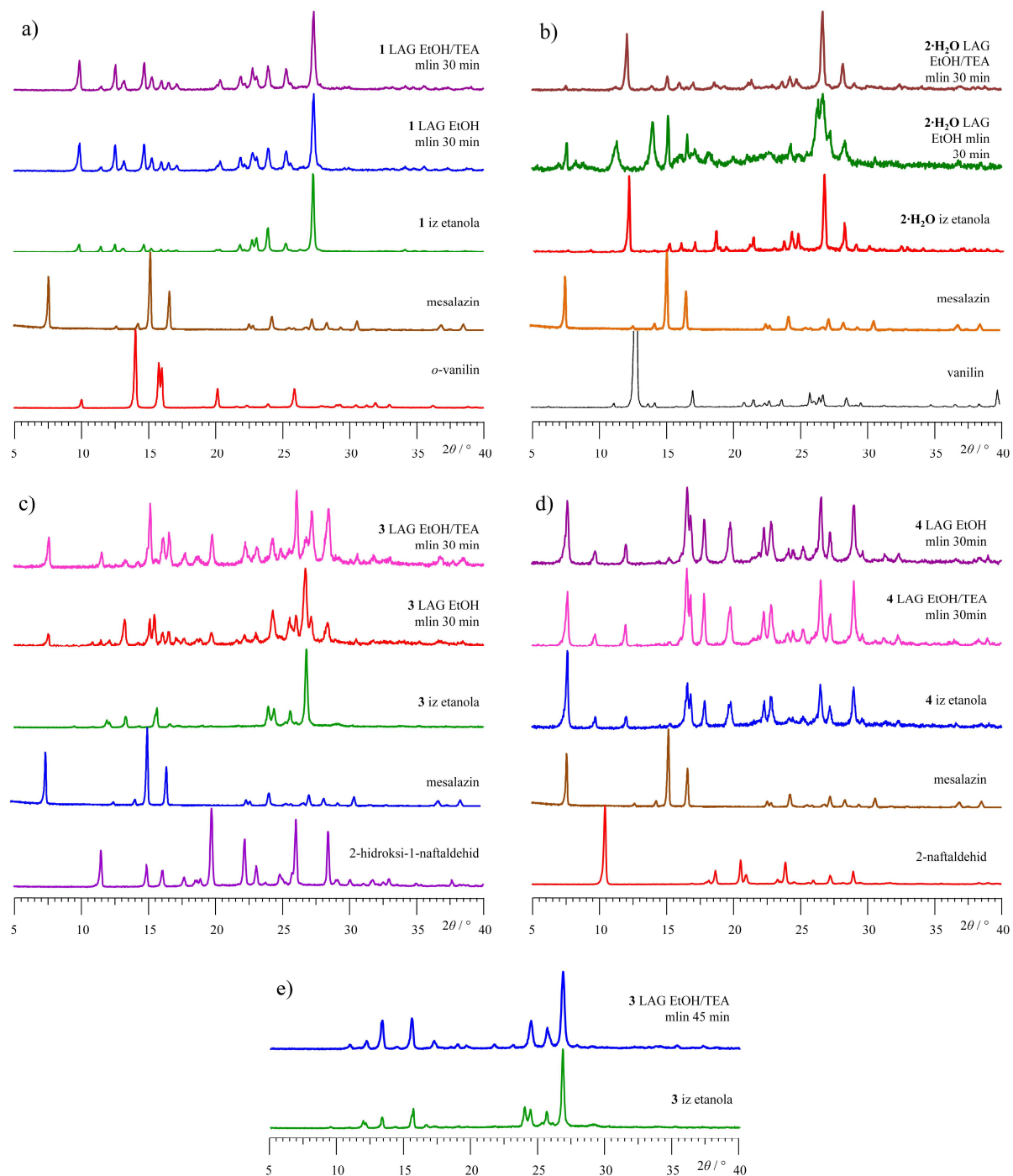
Vrpce istezanja iminske veze C=N nalaze se u frekvencijskom području od 1600 do 1625 cm^{-1} , što je u skladu s literaturnim podacima. Batokromni pomak vidljiv je kod spojeva **2·H₂O** i **3** i posljedica je protoniranja imino skupine, te kod spoja **1·DMSO** gdje je posljedica jake unutarmolekulske O–H \cdots N vodikove veze. Također, vidljiv je izražen batokromni pomak kod vrpca istezanja karbonilne skupine u spektrogramima svih sintetiziranih spojeva (u odnosu na literaturnu vrijednost frekvencije istezanja karbonilne skupine od $\approx 1700 \text{ cm}^{-1}$), a također je posljedica jakih unutarmolekulskih O–H \cdots O i N–H \cdots O vodikovih veza.

5.5. Rezultati mehanokemijske sinteze

Pokušaji mehanokemijske sinteze spojeva **1-4** ručnim mljevenjem u tarioniku rezultirali su smjesom reaktanata što se zorno može vidjeti usporedbom rentgenskih difraktograma praškastih uzoraka sa difraktogramima reaktanata (Slika 18). Različitu reaktivnost odabranih aldehida s mesalazinom u čvrstom stanju pokazali su tek mehanokemijski pokusi izvedeni pomoću kugličnog mlina. Mehanokemijski pokusi uz dodatak katalitičke količine etanola dali su u slučaju sinteze spojeva **1** i **4** željene produkte već nakon 30 minuta mljevenja, Slika 19a i d. Mehanokemijska sinteza spojeva **2·H₂O** i **3** provedena u kugličnom mlinu uz dodatak iste katalitičke količine etanola nakon 30 minuta mljevenja bila je nepotpuna. To se može ponajviše zaključiti prema difraktogramima njihovih praškastih uzoraka koji uz signale produkata sadrže signale reaktanata, Slika 19b i c. Pokusi provedeni u kugličnom mlinu uz dodatak katalitičke količine otopine trietilamina u etanolu rezultirali su kvantitativnom sintezom spojeva **1**, **2·H₂O** i **4** nakon 30 minuta i spoja **3** tek nakon 45 minuta mljevenja (Slika 19).



Slika 18. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka reaktanata, te produkata 20-minutnih ručnih mljevenja bez dodatka otapala za a) spoj **1** b) spoj **2·H₂O** c) spoj **3** i d) spoj **4**.



Slika 19. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka reaktanata, spoja iz etanolne otopine, te produkata 30-minutnih LAG pokusa u mlinu s etanolom, odnosno smjesom etanol/trietilamin kao dodanom tekućinom za a) spoj **1** b) spoj **2·H₂O** c) spoj **3** i d) spoj **4** e) usporedba difraktograma praškastog uzorka spoja **3** iz etanolne otopine, te produkata 45 minutnog LAG mljevenja u mlinu sa smjesom etanol/trietilamin kao dodanom tekućinom.

5.6. Utjecaj para otapala na brzinu reakcije u čvrstom stanju

S obzirom na rezultate mehanokemijske sinteze pomoću kugličnog mlina i ponukani utjecajem male količine otapala, a ponajviše bazičnoga trietilamina na ishod sinteze, odlučili smo istražiti kakav utjecaj imaju pare otapala na reaktivnost mesalazina i aldehida u čvrstom stanju.

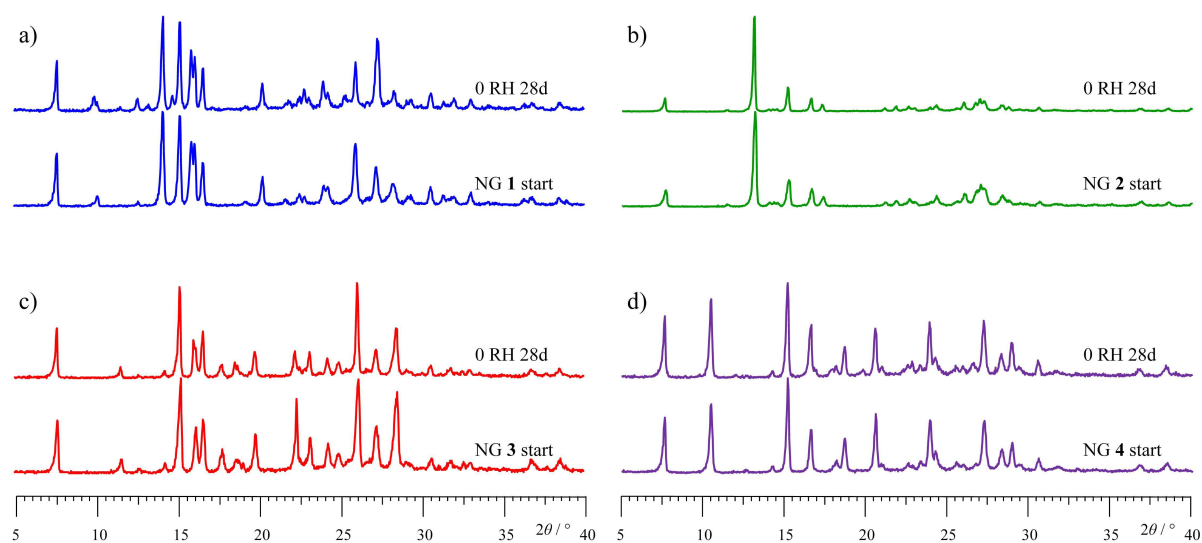
Tablica 12. Usporedba vremena potrebnog da se u difraktogramima praškastog uzorka pojave prvi signali produkata i da reakcija bude dovršena za spojeve **1-4** u atmosferi relativne vlažnosti 75% i 98%, te u parama etanola, trietilamina, 5% otopine trietilamina u etanolu i 5% otopine octene kiseline.

spoj	uvjeti	<i>t</i> (prvi signali produkta)	<i>t</i> (završetak reakcije)
NG1	RH 98%	< 1 dan	1 dan
	RH 75%	5 dana	28 dana
	EtOH	< 1 sat	1 sat
	EtOH/TEA	< 1 sat	1 sat
	TEA	nema promjene	nema promjene
	HOAc	< 1 dan	1 dan
NG2	RH 98%	1 dan	5 dana
	RH 75%	5 dana	nije dovršeno
	EtOH	< 1 dan	1 dan
	EtOH/TEA	nema promjene	nema promjene
	TEA	nema promjene	nema promjene
	HOAc	3 sata	<15 dana
NG3	RH 98%	8 dana	nije dovršeno
	RH 75%	nema promjene	nema promjene
	EtOH	1 dan	nije dovršeno
	EtOH/TEA	3 sata	1 dan
	TEA	nema promjene	nema promjene
	HOAc	15 dana	nije dovršeno
NG4	RH 98%	1 dan	nije dovršeno
	RH 75%	5 dana	nije dovršeno
	EtOH	< 1 dan	1 dan
	EtOH/TEA	< 1 dan	1 dan
	TEA	nema promjene	nema promjene
	HOAc	15 dana	nije dovršeno

Obzirom da je voda jedan od produkata ravnotežne reakcije nastajanja Schiffovih baza čest je slučaj da u otopinskoj sintezi prisutnost vode pomiče ravnotežu reakcije ka hidrolizi nastalih amina. Stoga smo u prvome dijelu istraživanja proučavali utjecaj relativne vlažnosti zraka na kinetiku sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju. U drugom dijelu istraživanja kinetike sinteze u čvrstom stanju proučavan je utjecaj para organskih otapala: etanola, trietilamina i octene kiseline. Rezultati istraživanja utjecaja para otapala na kinetiku reakcije u čvrstom stanju sažeti su u Tablici 12, a kinetika reakcije praćena je pomoću difraktograma praškastog uzorka.

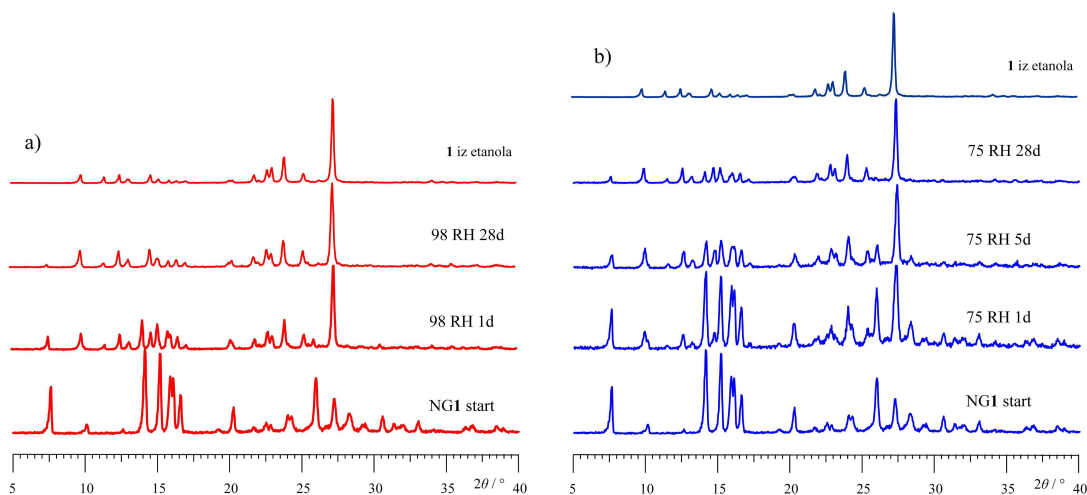
5.6.1. Utjecaj vlage na kinetiku sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju

Pri sintezi svih spojeva **1-4** u uvjetima relativne vlažnosti 0% pokazalo se da su reaktanti u potpunosti inertni. U atmosferi relativne vlažnosti 98% kod sinteze spojeva **1** i **4** dolazi do potpune pretvorbe reaktanata u produkte, dok kod sinteze spojeva **2** i **3** dolazi do djelomične pretvorbe u istom vremenskom periodu. Stajanje reakcijskih smjesa u atmosferi relativne vlažnosti 75% pokazuje trend analogan onom u atmosferi relativne vlažnosti 98%, ali reakcija bitno sporije napreduje, pa tako kod sinteze spoja **3** nema naznaka nastajanja produkta, kod sinteze spojeva **2** i **4** dolazi do djelomične pretvorbe reaktanata u produkte, a samo je sinteza spoja **1** bila potpuno uspješna.



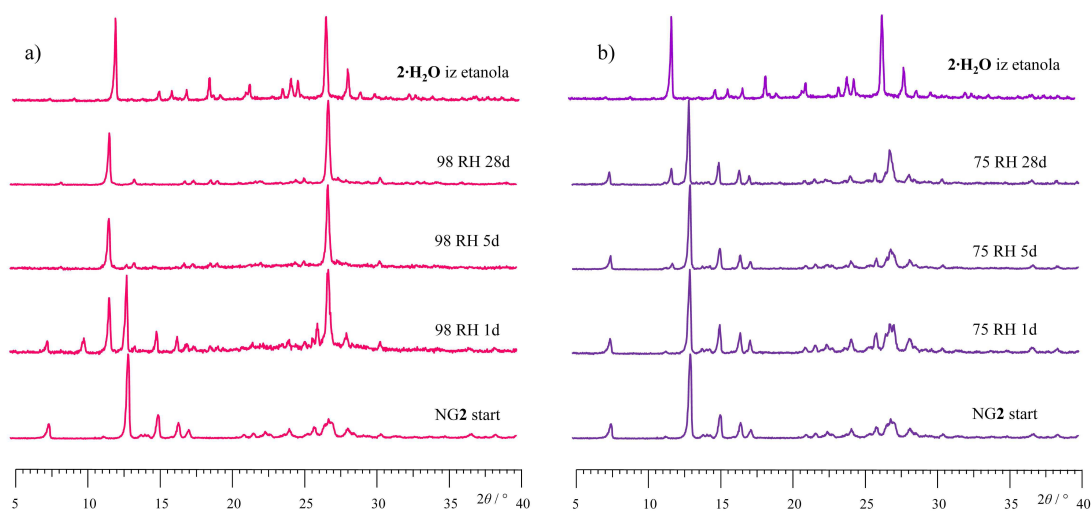
Slika 20. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata i smjese nakon stajanja 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 0% za a) spoj **1** b) spoj **2**·**H₂O** c) spoj **3** i d) spoj **4**.

Kod sinteze spoja **1** primjećeno je da već nakon jednog dana stajanja u atmosferi relativne vlažnosti 98% dolazi do gotovo potpune pretvorbe reaktanata u produkt. Nakon 28 dana stajanja u istoj atmosferi dobiven je praškasti produkt čiji difraktogram nema signala reaktanata (Slika 21a.). U atmosferi relativne vlažnosti 75% reakcija sinteze u čvrstom stanju teče osjetno sporije, pa se prvi signali produkata u difraktogramu praškastog uzorka javljaju tek nakon 5 dana. Do potpune pretvorbe reaktanata u produkt nije došlo niti nakon 28 dana (Slika 21b).



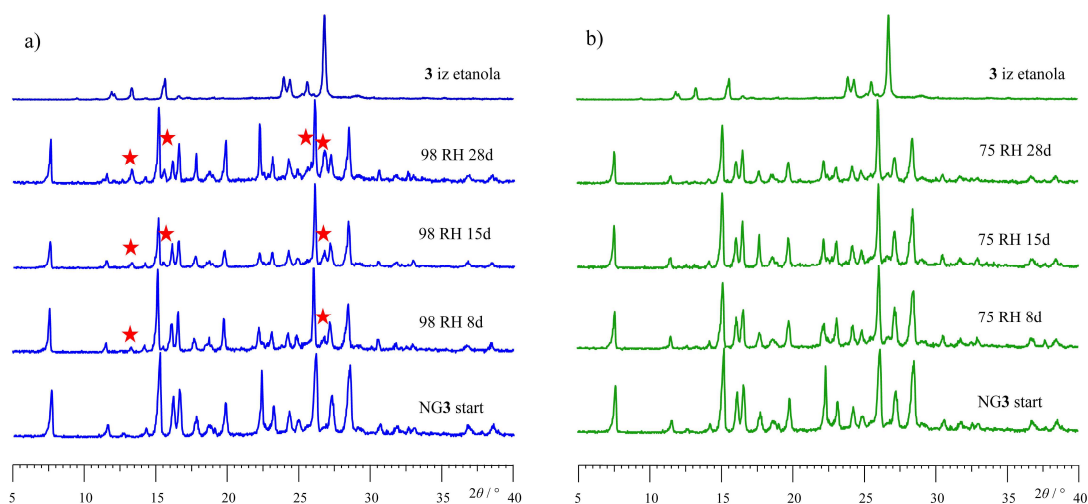
Slika 21. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, spoja **1** iz etanolne otopine i smjese nakon stajanja a) 1 i 28 dana u atmosferi vlažnosti 98% RH b) 1,5 i 28 dana u atmosferi vlažnosti 75% RH.

Kod sinteze spoja **2·H₂O** u čvrstom stanju nakon jednog dana stajanja u atmosferi relativne vlažnosti 98% dolazi do djelomičnog nastajanja produkta te je nakon 5 dana reakcija gotovo dovršena. Nakon 28 dana stajanja u istoj atmosferi difraktogram dobivenog praškastog uzorka ne sadrži signale reaktanata (Slika 22a). Kod dijela uzorka koji je stajao u atmosferi relativne vlažnosti 75% reakcija bitno sporije teče, produkt se počinje pojavljivati u naznakama tek nakon 5 dana, a i nakon 28 dana u difraktogramu praškastog uzorka još su vidljivi signali reaktanata (Slika 22b).



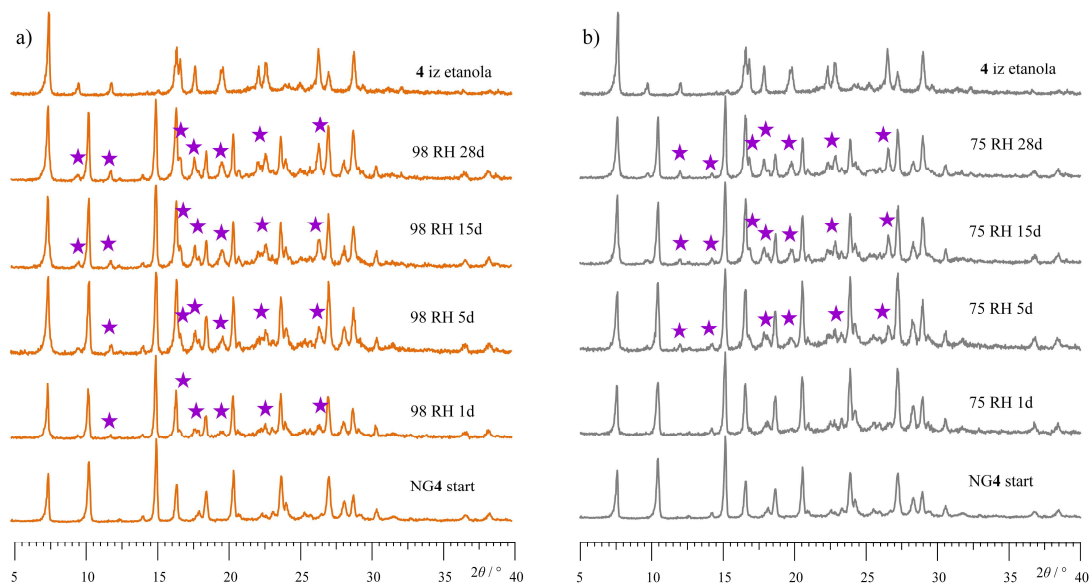
Slika 22. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, spoja $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ iz etanolne otopine i smjese nakon stajanja a) 1 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 98% b) 1,5 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 75%.

Kod sinteze spoja **3** nakon 28 dana stajanja reakcijske smjese u atmosferi relativne vlažnosti 75% ne vidi se u difraktogramu praškastog uzorka pojava signala produkta (Slika 23b). Tek kod stajanja uzorka u atmosferi relativne vlažnosti 98% tijekom 10-15 dana vide se u difraktogramu praškastog uzorka signali koji odgovaraju difraktogramu produkta (Slika 23a).



Slika 23. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, spoja **3** iz etanolne otopine i smjese nakon stajanja a) 8, 15 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 98%. Crvenim zvjezdicama su označeni signali produkta u smjesi b) 8, 15 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 75%.

Kod sinteze spoja **4** u čvrstom stanju vidljivi su u difraktogramu praškastog uzorka signali produkta već nakon jednog dana stajanja reakcijske smjese u atmosferi relativne vlažnosti 98%, a u atmosferi relativne vlažnosti 75% nakon 5 dana. Reakcija teče mnogo sporije nego kod sinteze spojeva **1** i **2** u čvrstom stanju, pa su i nakon 28 dana stajanja reakcijske smjese u atmosferi relativne vlažnosti 75, odnosno 98% signali produkta u difraktogramu praškastog uzorka slabiji od signala reaktanata. (Slika 24)



Slika 24. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, spoja **4** iz etanolne otopine i smjese nakon stajanja a) 1, 5, 15 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 98% b) 1, 5, 15 i 28 dana u atmosferi relativne vlažnosti 75%. Ljubičastim zvjezdicama označeni su signali produkta u difraktogramu praškastog uzorka.

5.6.2. Utjecaj para organskih otapala na kinetiku sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju

Kod svih pripremljenih spojeva stajanje u atmosferi zasićenoj parama etanola uvelike ubrzava reakciju sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju, tako da svi reakcijski sustavi pokazuju djelomičnu (sinteza spoja **3**) ili potpunu (sinteza spojeva **1**, $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i **4**) pretvorbu reaktanata u produkte, pri čemu reakcija najbrže napreduje pri sintezi spoja **1**, zatim kod sinteze spojeva $2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i **4**, a najsporije kod sinteze spoja **3**.

Kod pokusa stajanja uzoraka u parama otopine trietilamina u etanolu vidljiva je potpuna pretvorba reaktanata u produkte već nakon jednog dana za spojeve **1**, **3** i **4**, dok kod spoja **2**·H₂O ni nakon 15 dana nisu vidljivi tragovi produkta u reakcijskoj smjesi.

Stajanje uzoraka u parama trietilamina je i nakon 15 dana u svim slučajevima sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju rezultiralo smjesom reaktanata, pri čemu se trietilamin adsorbira na uzorak i nastaje smolasta tvar u čijem se difraktogramu vide samo signali reaktanata. Ovo se može objasniti sprječavanjem uklanjanja produkata reakcije s površine čestica reakcijske smjese adsorbiranim slojem trietilamina i mogućim nastalim amorfnim produktom solvolize, čime se inhibira daljnja reakcija jer nije moguć pristup molekula reaktanata ostatku reakcijske smjese.¹⁶

Stajanje uzoraka u parama octene kiseline kod sinteze spojeva **1** i **2** u čvrstom stanju ubrzava reakciju jednako kao i stajanje u parama vode, odnosno etanola, a kod spoja **2** čak i nešto više, dok kod sinteze spojeva **3** i **4** u čvrstom stanju pare octene kiseline nemaju utjecaja, odnosno imaju nepovoljan utjecaj na brzinu kemijske reakcije u odnosu na stajanje reakcijske smjese u atmosferi relativne vlažnosti 98%.

Iz podataka u Tablici 12 vidljivo je da pare otopine trietilamina u etanolu imaju u skoro svim slučajevima jednak ili veći utjecaj nego pare etanola. S obzirom da je tlak para trietilamina manji nego tlak para etanola, ne može se reći da je riječ o efektu bolje hlapljivosti, odnosno većeg zasićenja atmosfere. Dva su efekta koja mogu imati utjecaj, činjenica da je mesalazin (koji je inače teško topljiv u većini organskih otapala) dobro topljiv u trietilaminu, te činjenica da je trietilamin baza koja može djelovati kao katalizator. Da bi se odredilo koji od ovih utjecaja ima presudnu ulogu potrebna su daljnja istraživanja te usporedba s utjecajem drugih tekućina slične bazičnosti, a drugačije solvatacijske snage s obzirom na mesalazin, ili s tekućinama koje jednako dobro otapaju mesalazin, ali su drugačije bazičnosti.

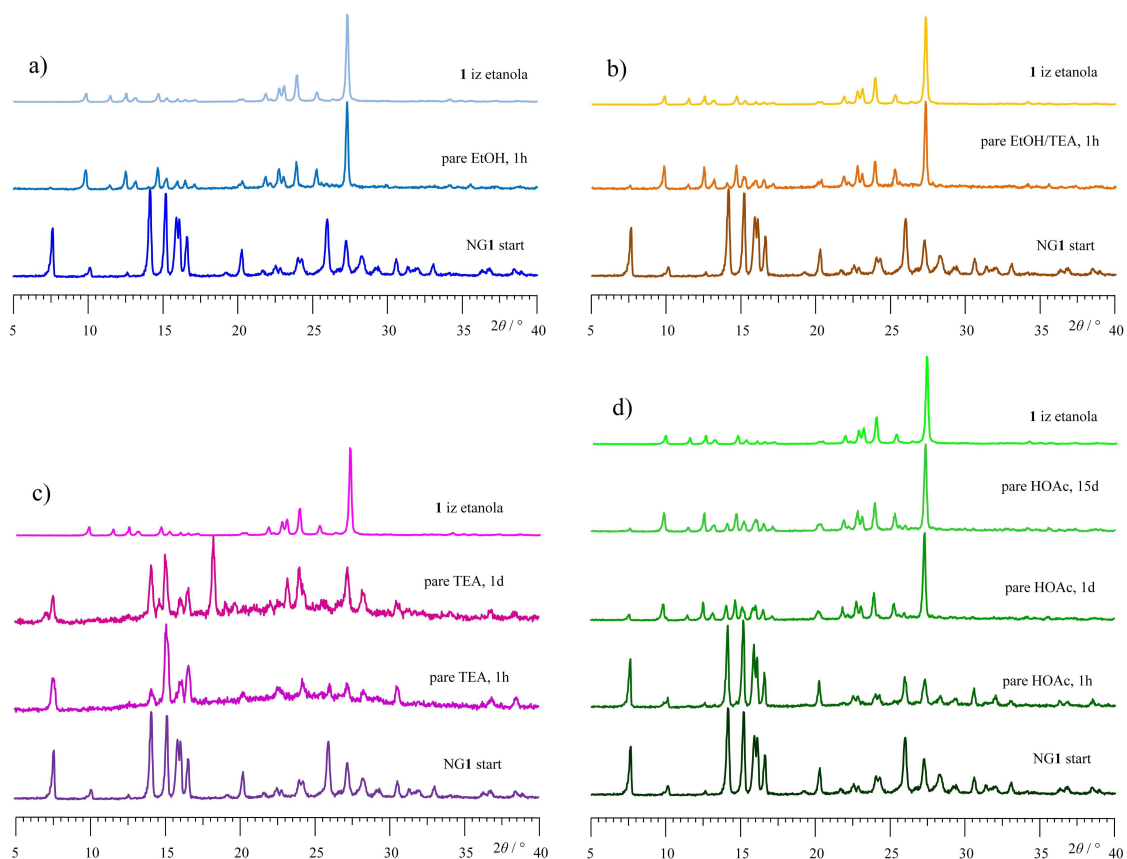
Također, pare otopine trietilamina u etanolu ne ubrzavaju reakciju sinteze spoja **2** u čvrstom stanju, za razliku od para vodene otopine octene kiseline, koje imaju povoljan utjecaj na sintezu te Schiffove baze. S druge strane, na brzinu sinteze spoja **3** u čvrstom stanju povoljno utječu pare otopine trietilamina u etanolu, dok pare octene kiseline ili nemaju utjecaja, ili čak imaju blago nepovoljan utjecaj.

U mehanizmu nastajanja Schiffovih baza opisanom u Literaturnom pregledu vidi se da postoje kiselinom katalizirani i bazom katalizirani koraci. Kod otopinske sinteze stupanj koji određuje brzinu kemijske reakcije je kataliziran kiselinom pa brzinu sinteze povećava kisela

sredina. S obzirom da su reakcijski uvjeti u sintezi u čvrstom stanju bitno drugačiji moguće je da je, ovisno o aldehidu koji je reaktant, drugačiji stupanj u mehanizmu onaj koji određuje brzinu kemijske reakcije pa je i vrsta katalize drugačija.

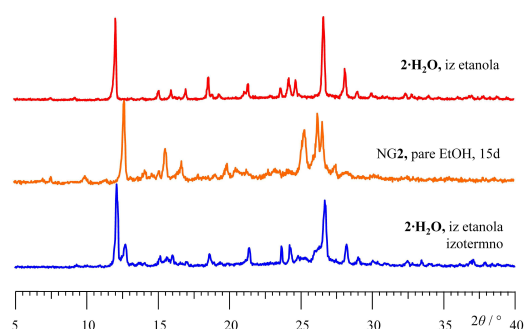
Kod sinteze Schiffove baze izvedene iz *o*-vanilina stajanjem u parama etanola i otopine trietilamina u etanolu se već nakon jednog sata vidi potpuna pretvorba smjese reaktanata u produkte (Slika 25a).

Kod para čistog trietilamina, dolazi pak do adsorpcije trietilamina na površinu pri čemu nastaje tamna smolasta tvar. Iz difraktograma nastale smolaste tvari, vidi se da nakon jednog sata i jednog dana ne dolazi do reakcije, već nastaje smjesa reaktanata izrazito slabe kristalnosti (Slika 25c). Stajanjem reakcijske smjese u parama 5% octene kiseline nakon jednog sata nema velike promjene, ali već nakon jednog dana dolazi do gotovo potpune pretvorbe reaktanata u spoj **1** (Slika 25d). Rezultati se dobro slažu s rezultatima pokusa stajanja reakcijske smjese u atmosferi relativne vlažnosti 98%, s obzirom da su većina para kojima je posudica sa otopinom octene kiseline zasićena zapravo pare vode.



Slika 25. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, difraktograma produkta solvokemijske sinteze za spoj **1** i smjese nakon stajanja a) 1 sat u atmosferi zasićenoj parama etanola b) 1 sat u atmosferi zasićenoj parama otopine trietilamina u etanolu c) 1 sat i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama trietilamina d) 1 sat, 1 dan i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama razrijeđene octene kiseline.

Kod sinteze spoja **2** u čvrstom stanju potpomognute parama etanola nakon jednog sata u difraktogramu praškastog uzorka ne vide se znakovi produkta, ali se nakon jednog dana mogao zamijetiti nestanak signala reaktanata. Difraktogram praškastog uzorka za dobiveni produkt se, međutim, ne poklapa s difraktogramom produkta iz etanolne otopine. DSC krivulja (Slika 73) pokazuje da je uistinu riječ o čistom spoju pošto nema signala koji bi upućivali na desolvataciju, a signal pri 274 °C koji odgovara taljenju produkta slaže se sa signalom koji odgovara taljenju spoja **2·H₂O** nakon što se otpusti kristalizacijska voda.

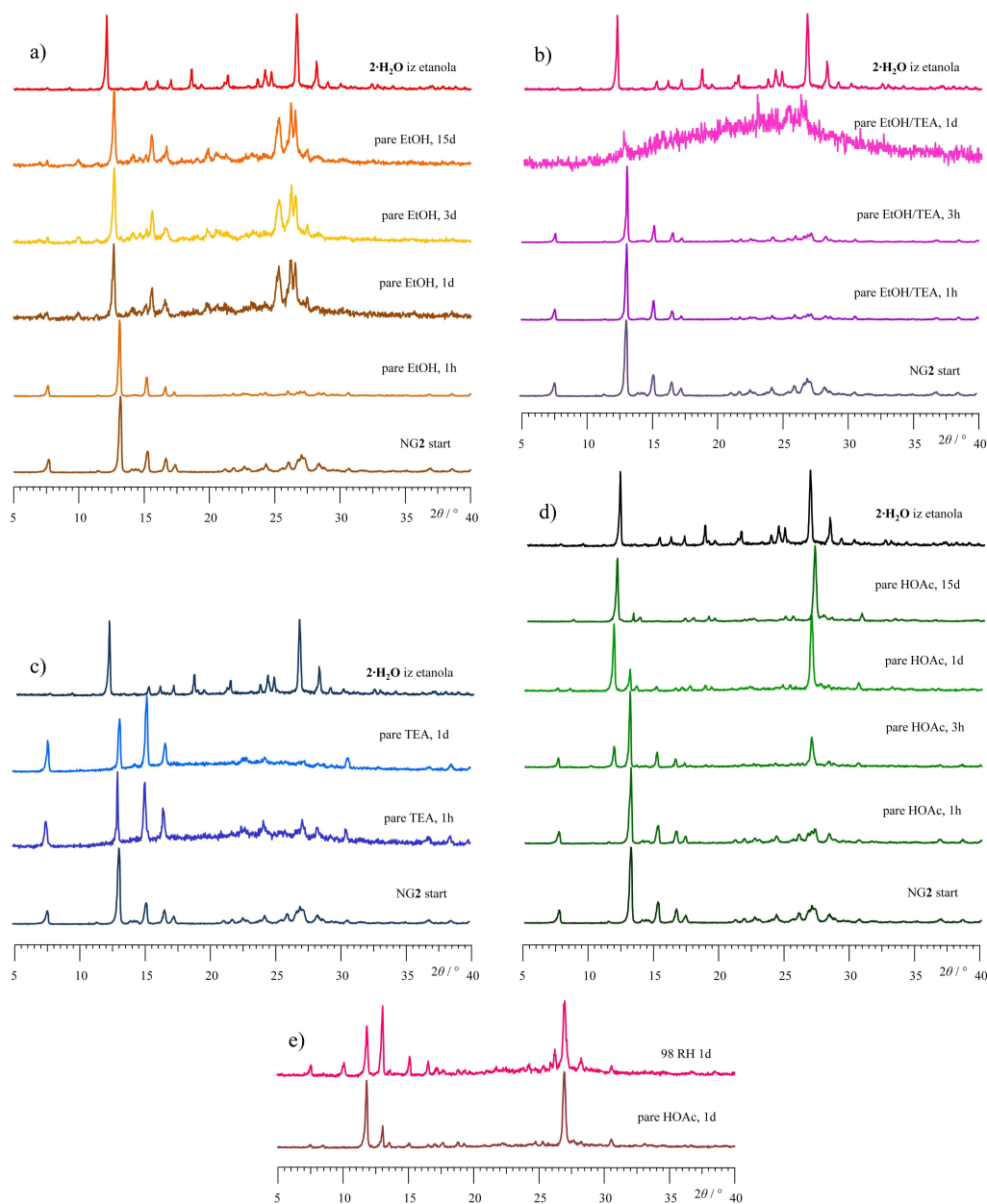


Slika 26. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka spoja **2** dobivenog sintezom u čvrstom stanju potpomognutom stajanjem 15 dana u atmosferi zasićenoj parama etanola, solvokemijskom sintezom i izotermnim grijanjem spoja **2·H₂O** u dinamičkoj struji dušika na 145°C tijekom jedne minute.

Iz svega navedenog može se zaključiti da je riječ o čistoj, nesolvatiranoj Schiffovoj bazi izvedenoj iz vanilina i mesalazina što dodatno potvrđuje činjenica da se u difraktogramu praškastog uzorka produkta dobivenog izotermnim grijanjem spoja **2·H₂O** u dinamičkoj struji dušika na 145°C tijekom jedne minute vide, uz signale neizreagirano spoja **2·H₂O**, i signali produkta dobivenog sintezom spoja **2** u čvrstom stanju potpomognutom stajanjem u parama etanola (Slika 26).

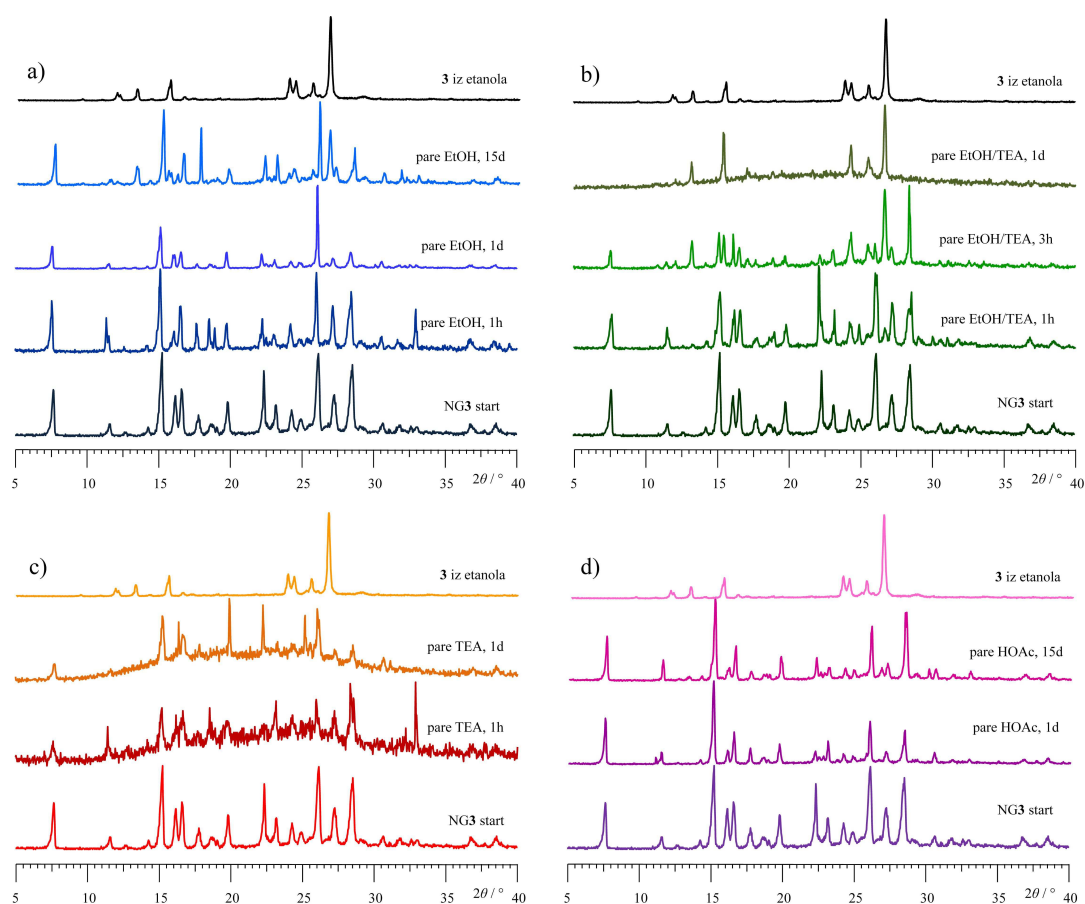
Kod sinteze spoja **2** u čvrstom stanju pare otopine trietilamina u etanolu ne ubrzavaju reakciju, već nakon jednog dana nastaje amorfna smjesa u čijem se difraktogramu praškastog uzorka vide signali reaktanata (Slika 27b). Kod sinteze potpomognute stajanjem u parama čistog trietilamina opet dolazi do adsorpcije trietilamina na površinu i nastaje tamna smolasta tvar. Iz difraktograma nastale smolaste tvari vidi se da niti nakon jednog sata niti nakon jednog dana ne dolazi do reakcije, već dolazi do amorfizacije reakcijske smjese (Slika 27c). U atmosferi para 5% otopine octene kiseline nakon tri sata dolazi do nastanka spoja **2·H₂O**. Nakon jednog su dana signali spoja **2·H₂O** u difraktogramu praškastog uzorka još izraženiji, dok je nakon 15 dana pretvorba reaktanata u produkt potpuna (Slika 27d). Usporedba

difraktograma praškastog uzorka nakon jednog dana u parama 5% otopine octene kiseline i uzorka nakon stajanja jedan dan u atmosferi relativne vlažnosti 98% pokazuje da je reakcija sinteze spoja 2 u čvrstom stanju potpomognuta parama octene kiseline bitno više uznapredovala.



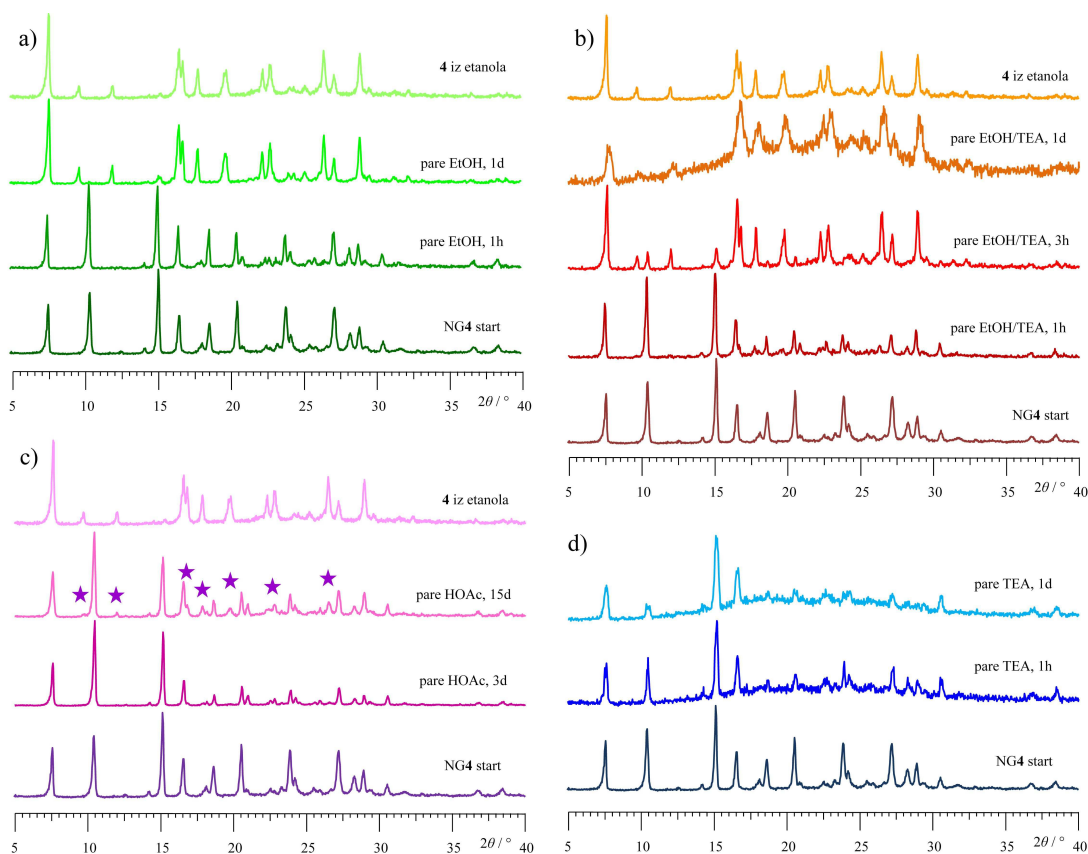
Slika 27. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, difraktograma produkta solvokemijske sinteze za spoj $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ i smjese nakon stajanja a) 1 sat, 1, 3 i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama etanola b) 1 i 3 sata i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama otopine trietilamina u etanolu c) 1 sat i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama trietilamina d) 1 i 3 sata, te 1 dan i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama razrijeđene octene kiseline e) 1 dan u atmosferi zasićenoj parama razrijeđene octene kiseline i 1 dan u atmosferi relativne vlažnosti 98%.

Kod sinteze spoja **3** u čvrstom stanju potpomognute parama etanola, odnosno otopine trietilamina u etanolu nakon jednog sata ne vidi se promjena, ali u difraktogramu praškastog uzorka kod sinteze potpomognute parama otopine trietilamina u etanolu već nakon tri sata javljaju se snažni signali produkta. Nakon jednog je dana reakcija završena. (Slika 28b) Kod difraktograma praškastog uzorka produkta sinteze potpomognute parama etanola nema signala produkta nakon jednog dana, a i nakon 15 dana su značajniji signali reaktanata nego produkta. (Slika 28a) Kao i u prethodnim primjerima, u parama trietilamina dolazi do značajne amorfizacije reakcijske smjese, a u difraktogramu praškastog uzorka ne vide se signali produkta. (Slika 28c) Također je došlo do adsorpcije trietilamina na reakcijsku smjesu i do nastanka smolaste smjese. U difraktogramu praškastog uzorka produkta dobivenog stajanjem u parama octene kiseline vide se jako slabi signali produkta nakon 15 dana, što je u skladu s pokusima pri relativnoj vlažnosti od 98%. (Slika 28d)



Slika 28. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, produkta solvokemijske sinteze za spoj **3** i smjese nakon stajanja a) 1 sat, 1 i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama etanola b) 1 i 3 sata i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama otopine trietilamina u etanolu c) 1 sat i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama trietilamina d) 1 dan i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama razrijeđene octene kiseline.

Kod sinteze spoja **4** u čvrstom stanju nakon jednog sata stajanja u parama čistog etanola i u parama smjese etanola i trietilamina ne vidi se velika promjena u difraktogramu praškastog uzorka, ali je u oba slučaja nakon jednog dana reakcija dovršena, štoviše, kod produkta sinteze potpomognute parama smjese etanola i trietilamina vidi se da je reakcija skoro u potpunosti dovršena već nakon 3 sata. Suprotno tome, u parama trietilamina reakcija i nakon jednog dana uopće ne napreduje, već se u difraktogramu praškastog uzorka vidi amorfizacija smjese, a prisutni su samo signali reaktanata. Kao i kod prethodno opisanih pokusa sinteze **1-3** došlo je do adsorpcije trietilamina na uzorak i nastanka smolaste smjese. U difraktogramu praškastog uzorka produkta dobivenog stajanjem u parama octene kiseline vide se jako slabi signali produkta nakon 15 dana, što je u skladu s pokusima pri relativnoj vlažnosti od 98%, Slika 29.



Slika 29. Usporedba difraktogramâ praškastog uzorka tek samljevenih reaktanata, produkta solvokemijske sinteze za spoj **4** i smjese nakon stajanja a) 1 sat i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama etanola b) 1 i 3 sata i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama otopine trietilamina u etanolu c) 3 i 15 dana u atmosferi zasićenoj parama razrijeđene octene kiseline d) 1 sat i 1 dan u atmosferi zasićenoj parama trietilamina.

6. ZAKLJUČAK

U ovome radu bila su postavljena tri opća cilja. Prvi je bio priprava Schiffovih baza izvedenih iz mesalazina i različitih aromatskih aldehida klasičnom otopinskom sintezom, zatim određivanje njihovih termičkih i spektroskopskih svojstava te određivanje njihove molekulske i kristalne strukture. Drugi cilj bio je ispitivanje mogućnosti mehanokemijske sinteze u čvrstom stanju, sa i bez katalitičke količine otapala. Treći cilj bio je ispitivanje utjecaja vlage i para organskih otapala na reaktivnost mesalazina i aldehida u čvrstom stanju.

Metodom difrakcije rentgenskih zraka na jediničnom kristalu određene su molekulske i kristalne strukture triju spojeva. Sva tri spojeva kristaliziraju u monoklinskom sustavu, u prostornoj grupi rednog broja 14^{**} ($P2_1/n$ i $P2_1/c$). Spoj **1**·DMSO je u enol-imino formi, spoj **2**·H₂O u zwitterionskoj formi s protoniranom imino skupinom i deprotoniranom mesalazinskom karboksilnom skupinom, a spoj **3** u keto-amino obliku, što je i uobičajeno za naftaldiminske Schiffove baze. U kristalnim strukturama pripremljenih Schiffovih baza dominiraju međumolekulski $\pi \cdots \sigma$ kontakti i slabe međumolekulske interakcije vrste C–H \cdots N i C–H \cdots O, te unutar molekulske vodikove veze vrste O–H \cdots N i O–H \cdots O.

Navedeni spojevi pripremljeni su i mehanokemijskom sintezom uz dodatak katalitičke količine otapala, pri čemu dodatak etanolne otopine trietilamina ima povoljniji utjecaj na kinetiku mehanokemijske reakcije od dodatka etanola. Mehanokemijska sinteza bez dodatka otapala kao rezultat daje smjesu reaktanata.

Ispitan je utjecaj relativne vlažnosti zraka na kinetiku reakcije sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju. Pri sintezi svih spojeva 1-4 u uvjetima relativne vlažnosti 0% pokazalo se da su reaktanti u potpunosti inertni. U atmosferi relativne vlažnosti 98% kod sinteze spojeva **1** i **4** dolazi do potpune pretvorbe reaktanata u produkte, dok kod sinteze spojeva **2** i **3** dolazi do djelomične pretvorbe u istom vremenskom periodu. Stajanje reakcijskih smjesa u atmosferi relativne vlažnosti 75% pokazuje trend analogan onom u atmosferi relativne vlažnosti 98%, ali reakcije bitno sporije napreduju.

Ispitan je utjecaj para etanola, otopine trietilamina u etanolu, trietilamina i otopine octene kiseline na kinetiku reakcije sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju. Kod svih pripremljenih spojeva stajanje u atmosferi zasićenoj parama etanola uvelike ubrzava reakciju sinteze Schiffovih baza u čvrstom stanju. Sinteza spoja **2** potpomognuta parama etanola daje drugačiji produkt nego solvokemijska sinteza. Stajanje uzoraka u parama otopine trietilamina u etanolu ima još povoljniji utjecaj na brzinu reakcije u čvrstom stanju kod sinteze svih

** prema *Međunarodnim kristalografskim Tablicama*.

spojeva, osim spoja **2**. Stajanje uzoraka u parama trietilamina inhibira reakciju sinteze u čvrstom stanju za sve modelne spojeve, što se može objasniti sprječavanjem uklanjanja produkata reakcije s površine čestica reakcijske smjese adsorbiranim slojem trietilamina, te mogućim nastalim amorfnim produktom solvolize, čime se inhibira daljnja reakcija jer nije moguć pristup molekula reaktanta ostatku reakcijske smjese. Stajanje uzoraka u parama octene kiseline nema utjecaja, odnosno ima nepovoljan utjecaj na brzinu sinteze svih spojeva osim spoja **2**.

U čvrstom stanju sustav *o*-vanilin/mesalazin pokazuje najveću reaktivnost, bez obzira na metodu sinteze. Slijedi ga sustav 2-naftaldehid/mesalazin koji pokazuje slabiju reaktivnost od prvog sustava kod sinteze u čvrstom stanju potpomognute parama octene kiseline i kod sinteze potpomognute stajanjem u atmosferi relativne vlažnosti 75%. Sustav vanilin/mesalazin pokazuje slabiju reaktivnost u čvrstom stanju od prva dva sustava pri svim sintetskim metodama, osim kod sinteze u čvrstom stanju potpomognute parama octene kiseline, gdje je reaktivniji od drugog sustava. Sustav 2-hidroksi-1-naftaldehid/mesalazin najslabije je reaktivan kod svih sintetskih metoda, osim kod sinteze u čvrstom stanju potpomognute parama otopine trietilamina u etanolu, gdje pokazuje veću reaktivnost od sustava vanilin/mesalazin, a jednaku reaktivnost ostalim dvama sustavima.

7. LITERATURNÁ VRELA

1. T. J. Nameroff, R.J. Garant, M. B. Albert, *Research Policy*, **33** (2004) 959–974.
2. J. García-Serna, L. Pérez-Barrigón, M. J. Cocero, *Chem. Eng. J.*, **133** (2007) 7–30.
3. P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998, p. 30.
4. I. Brekalo, D. Cinčić i B. Kaitner; *Mechanochemical synthesis of metalloorganic salts and coordination compounds of copper(II)*, 20th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, June 16-20, 2011, Baška, Croatia.
5. H. Schiff, *Ann. Chim.* **131** (1864) 118–124.
6. S. Patai, *The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*, John Wiley & Sons, Ltd., London, 1970.
7. A. L. Lehninger, *Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, 1976. / L. Stryer, *Biochemistry, 5th Edition*, W.H. Freeman & Company, 1995.
8. F. A. Carey, *Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York, 2003.
9. D. Cinčić, Doktorska disertacija, Zagreb, 2009.
10. A. Blagus, D. Cinčić, T. Friščić, B. Kaitner, V. Stilinović, *Maced. J. Chem. Eng.* **29** (2010) 117–138.
11. R. Exelby, R. Grinter, *Chem.Rev.* **65** (1965) 247–260.
12. G. Kaupp; Prediction of reactivity in solid state chemistry; D.Braga i F.Grepioni, Making crystals by design, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
13. G. Rothenberg, A. P. Downie, C. L. Raston, J. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **123**(2001) 8701–8708.
14. G. Heinicke, *Tribochemistry*, Akademie – Verlag, Berlin (1984).
15. L. Takacs; *J. Mater. Sci.*, **39** (2004) 4987–4993.
16. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth. Des.*, **9** (2009) 1621–1637.
17. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
18. T. Friščić, D. G. Reid, I. Halasz, R. S. Stein, R. E. Dinnebier, M. J. Duer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** (2010) 712–715.
19. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Cryst. Growth. Des.* **12** (2012) 44–48.
20. P. G. Fox, *J. Mater. Sci.* **10** (1975) 340.
21. P. Balasz, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008.
22. S. Karki, T. Friščić, William Jones, W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharm.* **4** (2007) 347–354.
23. T. Friščić, A. V. Trask, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Angew.Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 7546–7550.
24. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621.
25. W. Yuan, T. Friščić, D. Apperley, S. L. James, *Angew. Chem.,Int. Ed.* **49** (2010) 3916.

26. G. A. Bowmaker, J. V. Hanna, R. D. Hart, B. W. Skelton, A. H. White, *Dalton Trans.* (2008) 5290.
27. G. A. Bowmaker, J. V. Hanna, B. W. Skelton, A. H. White, *Chem. Commun.* (2009) 2168.
28. A. Pichon, S. L. James, *CrystEngComm*, **10** (2008) 1839.
29. A. Pichon, A. Lazuen-Garay, S. L. James, *CrystEngComm* **8** (2006) 211.
30. G. Rothenberg, A. Downie, C. Raston, J. Scott, *J. Am. Chem.Soc.* **123** (2001) 8701.
31. G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, J. Schmeyers, *Tetrahedron* **59** (2003) 3753.
32. E. M. C. Gerard, H. Sahin, A. Encinas, S. Bräse, *Synlett* (2008) 2702–2704.
33. J. Mack, M. Shumba, *Green Chem.* **9** (2007) 328–330.
34. V. P. Balema, J. W. Wiench, M. Pruski, V. K. Pecharsky, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 6244–6245.
35. J. Gao, G.-W. Wang, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 2955–2958.
36. D.A. Fulmer, W.C. Shearouse, S.T. Medonza, J. Mack, *Green Chem.* **11** (2009) 1821–1825.
37. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green Chem.* **12** (2010) 985–991.
38. B. Rodriguez, A. Bruckmann, C. Bolm, *Chem.–Eur. J.* **13** (2007) 4710–4722.
39. D. J.–N. Uppiah, M. G. Bhowon, S. J. Laulloo, *E-Journal of Chemistry* **6(S1)** (2009) S195–S200
40. O. Dolotko, J. W. Wiench, K. W. Dennis, V. K. Pecharsky, V. P. Balema, *New. J. Chem.* **34** (2010) 25–28.
41. K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Chem. Commun.* (2004) 1844–1845.
42. K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda, *Tetrahedron* **60** (2004) 7767–7774.
43. S. Nakamatsu, S. Toyota, W. Jones, F. Toda, *Chem. Commun.* (2005) 3808–3810.
44. D. Braga, S. L. Giaffreda, K. Rubini, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, *CrystEngComm* **9** (2007) 39–45.
45. D. Braga, S. L. Giaffreda, F. Grepioni, M. R. Chierotti, R. Gobetto, G. Palladino, M. Polito, *CrystEngComm* **9** (2007) 879–881.
46. F. H. Allen, *Acta Cryst.*, **B58** (2002) 380–388.
47. S. Karki, L. Fabian, T. Friščić, W. Jones, *Org. Lett.*, **9** (2007) 3133–3136.
48. W. I. F. David, K. Shankland, N. Shankland, *Chem. Commun.*, (1998) 931–932.
49. G. M. Espallargas, L. Brammer, J. van de Streek, K. Shankland, A. J. Florence, H. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (2006) 9584–9585.
50. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst.*, **B58** (2002) 389–397.
51. Rui-Ting Xue, Mei-Ju Niu, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **63** (2007) o3812.
52. A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones, *Int. J. Pharm.* **320** (2006) 114–123.
53. L. Greenspan, *J. Res. Natl. Bur. Stand* **81A** (1977) 89–96.
54. *OPUS 4.0* (2003), Bruker Optik GmbH 1997–2003.
55. *STARe Software V.9.01.*, MettlerToledo GmbH, 2006.
56. *Philips X'Pert Data Collector 1.3e*, Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001.
57. *Philips X'Pert Graphic & Identify 1.3e*, Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001.

58. *CrysAlis CCD* v171.23, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK
59. *CrysAlis RED* v171.23, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK.
60. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **64** (2008) 112–122.
61. L. J. Farrugia, *WinGX, J. Appl. Cryst.*, **32** (1999) 837–838.
62. M. Nardelli, *Comput. Chem.*, **7** (1983) 95–97.
63. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, **28** (1995) 659–667.
64. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr.*, **B58** (2002) 389–397.
65. C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, **39** (2006) 453–457.
66. L. J. Farrugia, ORTEP-3 for Windows, *J. Appl. Cryst.*, **30** (1997) 565.
67. *Philips X'Pert Plus 1.0*, Philips Analytical B. V., Netherlands, 1999.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Branku Kaitneru na podršci i pomoći u uključivanju u znanstveno-istraživački rad.

Zahvaljujem neposrednom voditelju rada, dr. sc. Dominiku Cinčiću na neumornoj pomoći i potpori koju mi je pružao i pruža u svakodnevnom radu, na strpljenju sa svim mojim greškama i propustima, te na svim konstruktivnim savjetima i kritikama kojima usmjerava moj rad. Posebno hvala na triku s PowerPointom i prahovima.

Hvala Mariji i Vladi na mnogim savjetima i društvu.

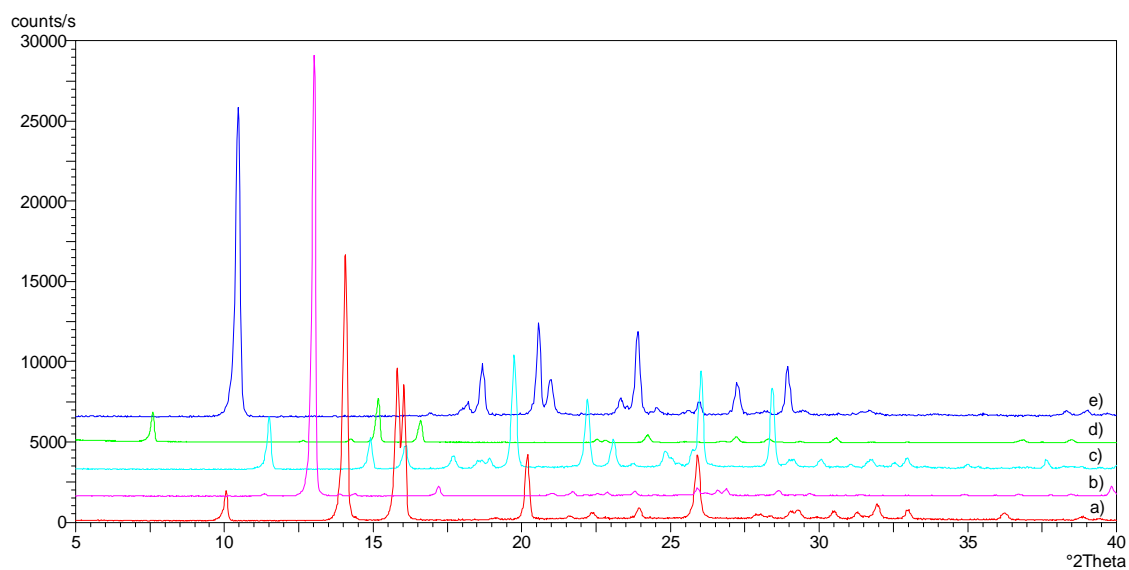
Hvala Borisu na vremenu utrošenom u čitanje ovog rada i svim ispravcima kojima mi je pomogao.

Hvala Lani što strpljivo podnosi moje besane noći i nervozu, budi me kad ni budilica više ne pomaže i zabavlja kad rad umori.

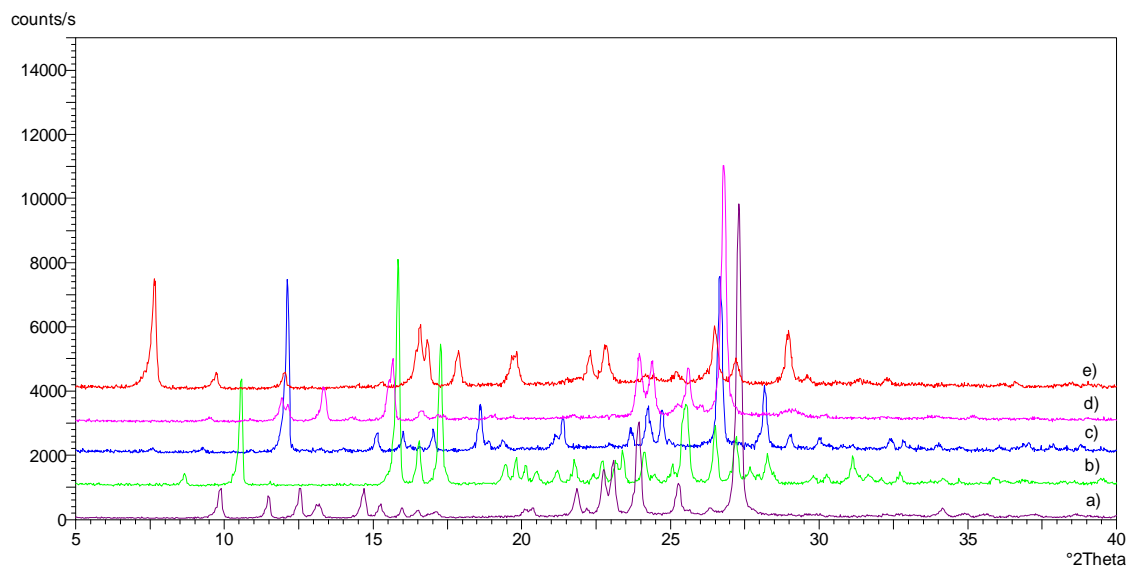
Na kraju, hvala mojoj obitelji i prijateljima bez čije podrške bih odavno posustala u svim nastojanjima.

9. PRILOZI

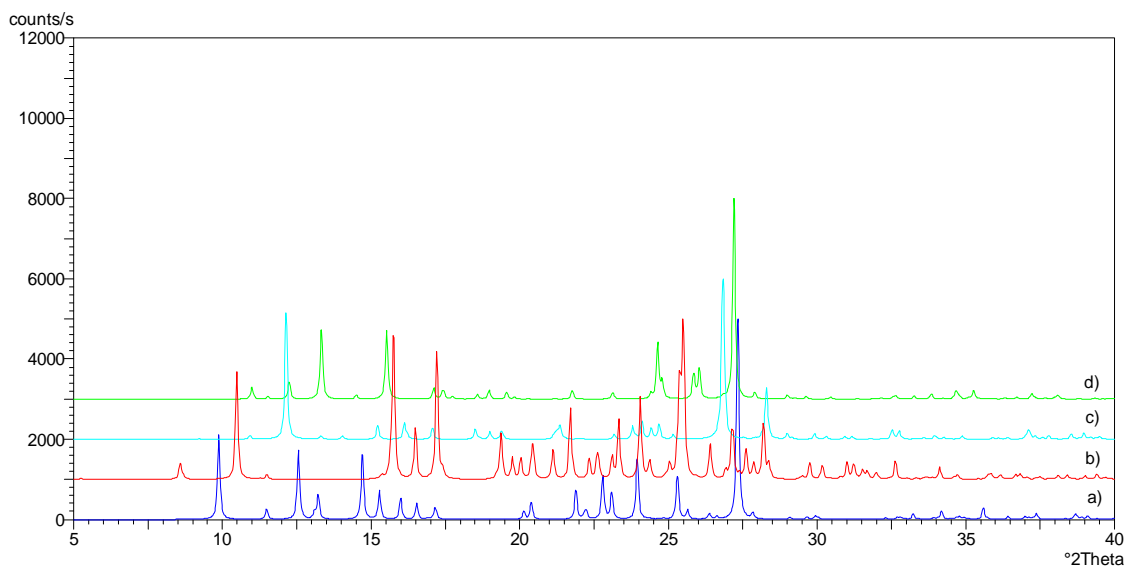
9.1. Difraktogrami praškastih uzoraka



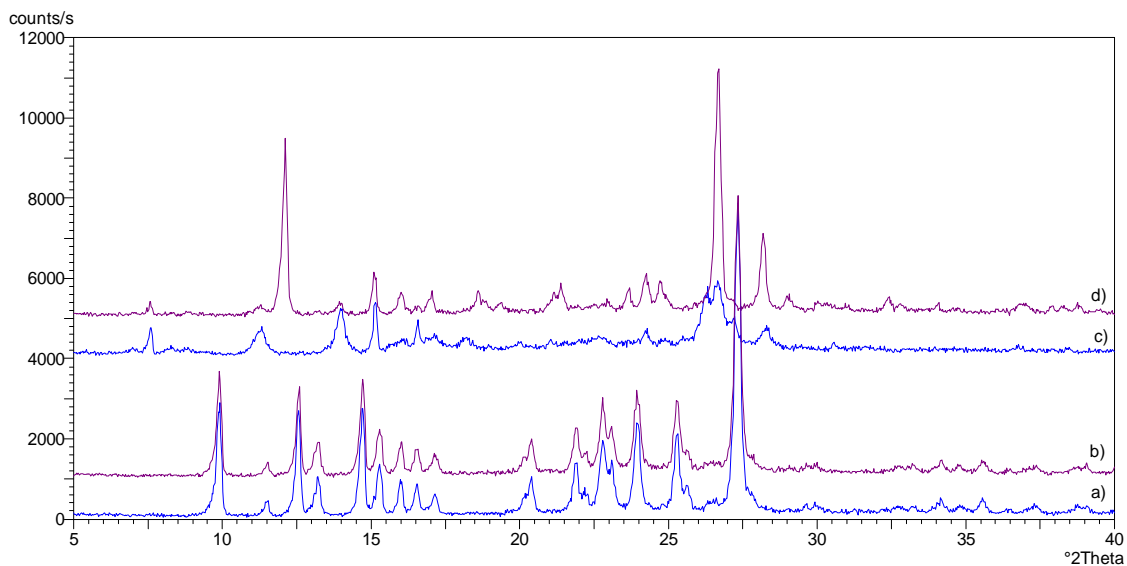
Slika 30. Difraktogrami praškastog uzorka reaktanata a) *o*-vanilin b) vanilin c) 2-hidroksi-1-naftaldehid d) 2-naftaldehid e) mesalazin.



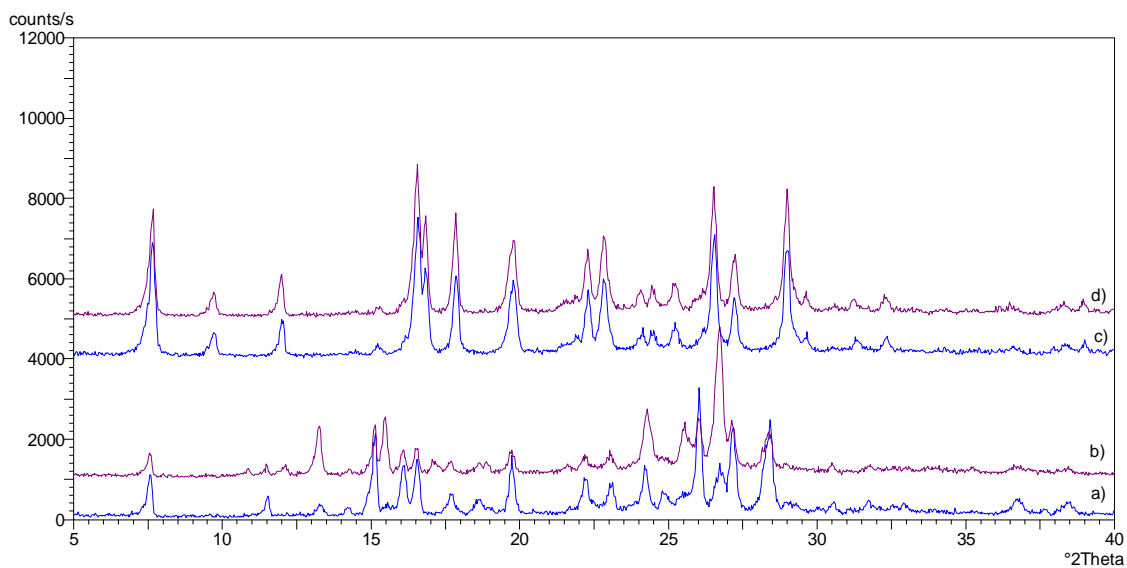
Slika 31. Difraktogrami praškastog uzorka spojeva dobivenih otopinskom sintezom a) spoj **1** b) spoj **1**·DMSO c) spoj **2**·H₂O d) spoj **3** e) spoj **4**.



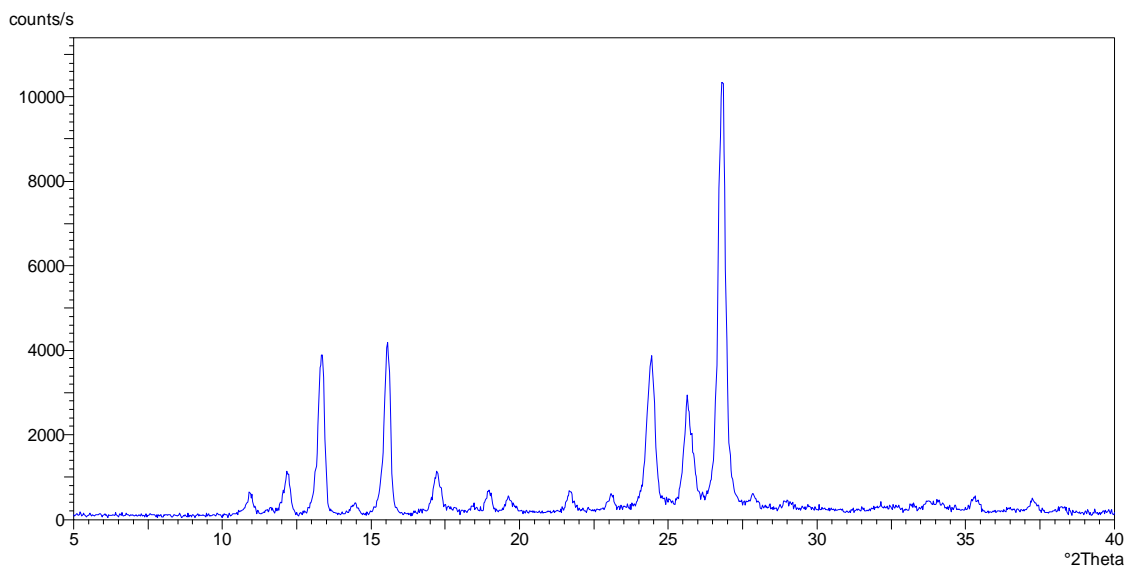
Slika 32. Difraktogrami praškastog uzorka računati iz kristalografskih podataka za a) spoj **1** b) spoj **1·DMSO** c) spoj **2·H₂O** d) spoj **3**.



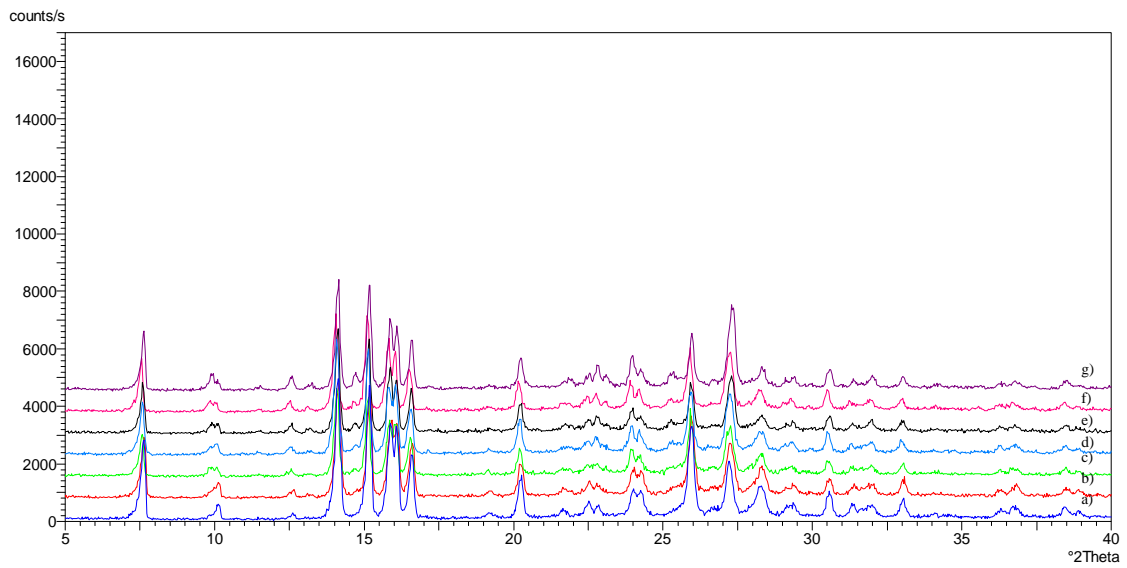
Slika 33. Difraktogrami praškastog uzorka produkata dobivenih LAG mehanokemijskom sintezom u mlinu tokom 30 minuta za a) spoj **1**, LAG etanolom b) spoj **1**, LAG 5% otopinom trietilamina u etanolu c) spoj **2·H₂O**, LAG etanolom d) spoj **2·H₂O**, LAG 5% otopinom trietilamina u etanolu.



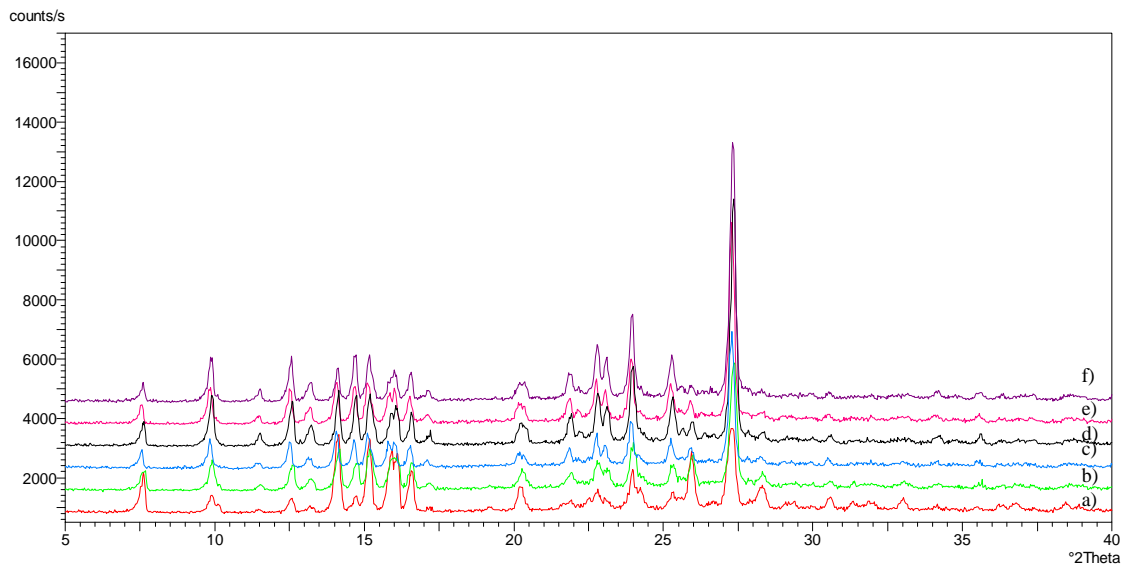
Slika 34. Difraktogrami praškastog uzorka produkata dobivenih LAG mehanokemijskom sintezom u mlinu tokom 30 minuta za a) spoj **3**, LAG etanolom b) spoj **3**, LAG 5% otopinom trietilamina u etanolu c) spoj **4**, LAG etanolom d) spoj **4**, LAG 5% otopinom trietilamina u etanolu.



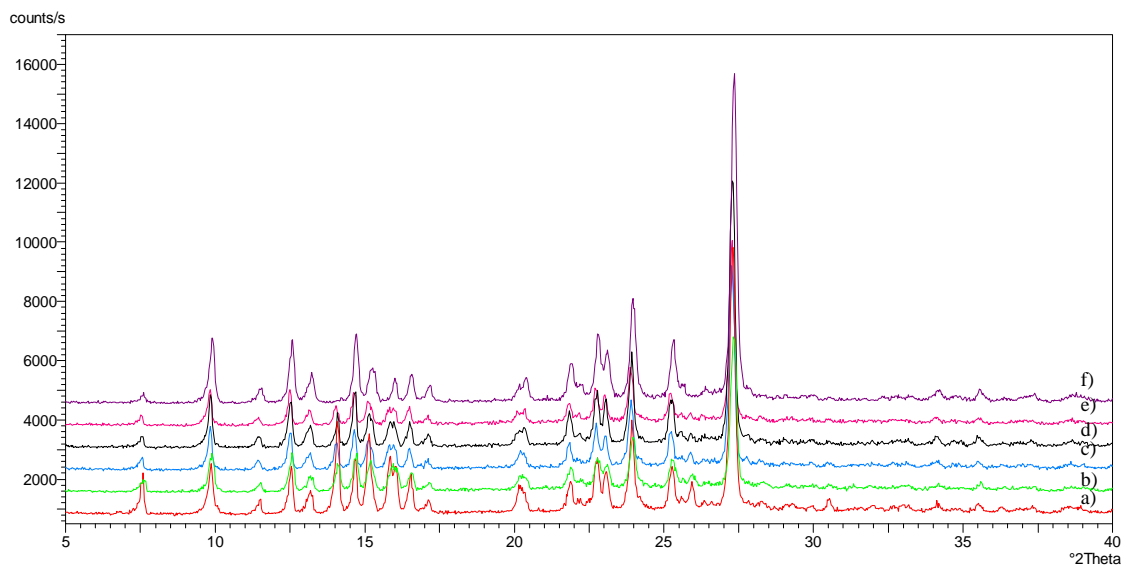
Slika 35. Difraktogrami praškastog uzorka produkata dobivenih LAG mehanokemijskom sintezom u mlinu pomoću 5% otopine trietilamina u etanolu tokom 45 minuta za spoj **3**.



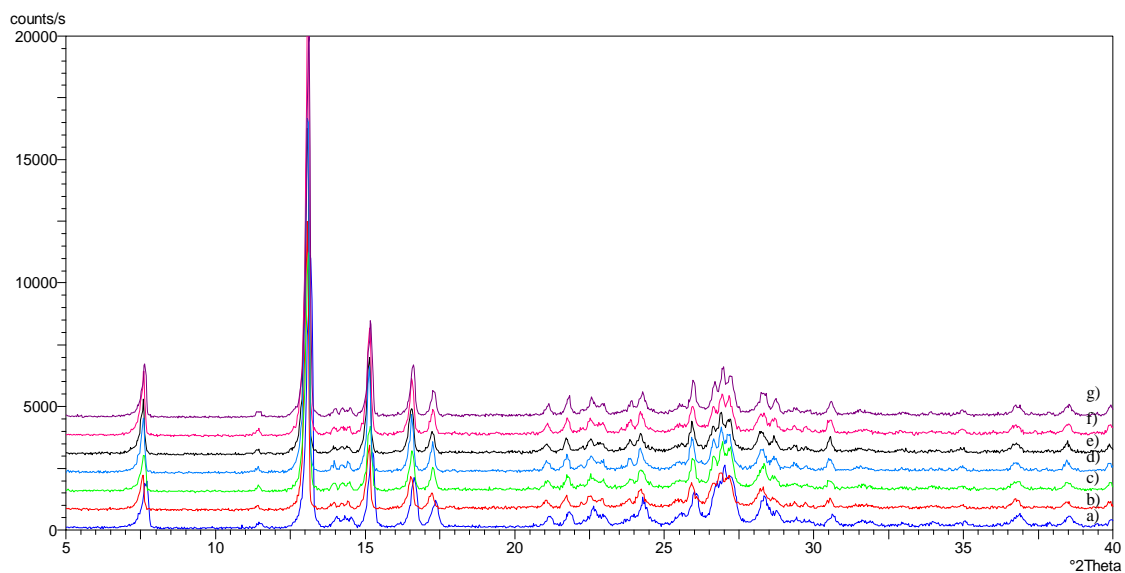
Slika 36. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** na 0% RH nakon a) 0 dana b) 1 dana c) 5 dana d) 8dana e) 12 dana f) 15 dana g) 28 dana.



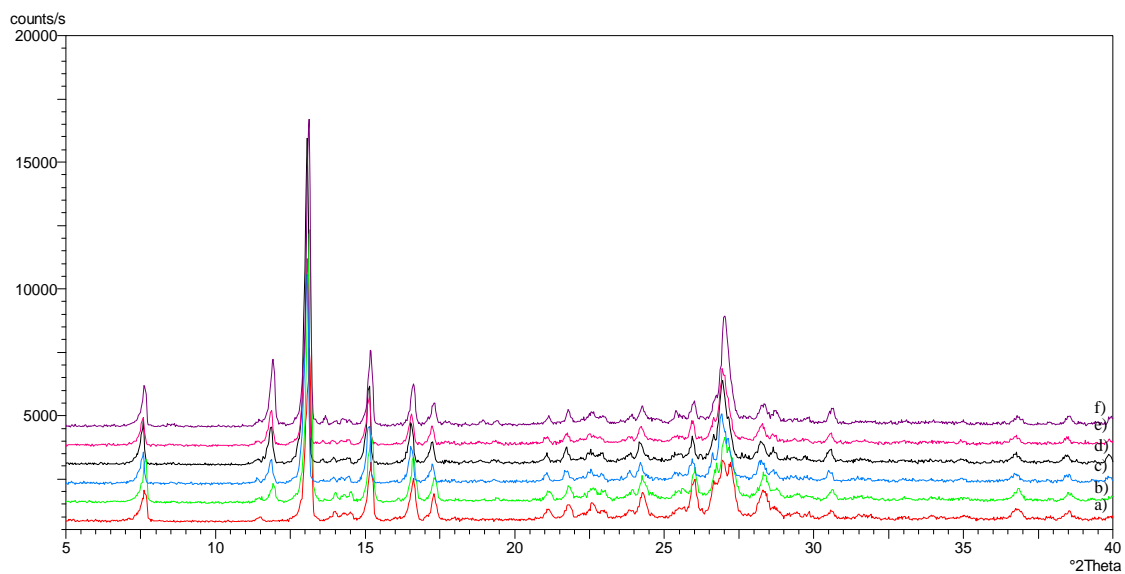
Slika 37. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** na 75% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



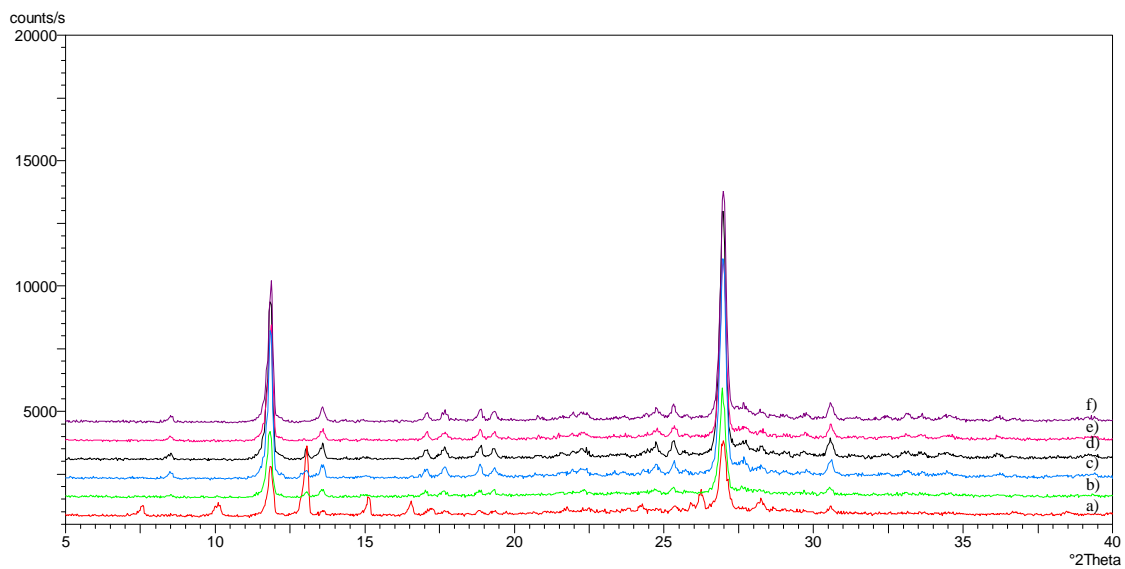
Slika 38. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** na 98% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



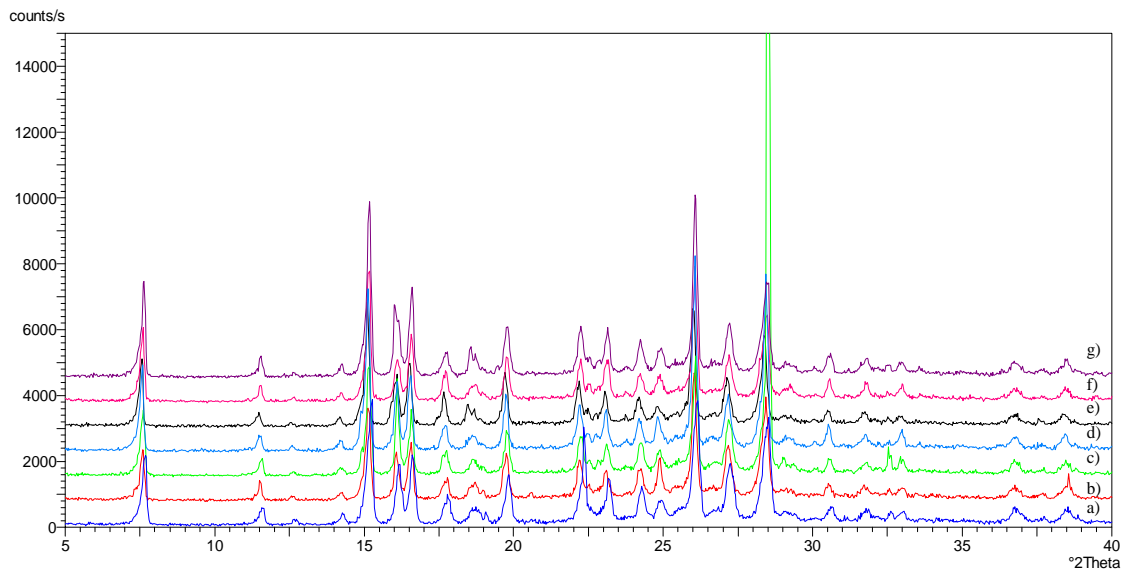
Slika 39. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** na 0% RH nakon a) 0 dana b) 1 dana c) 5 dana d) 8dana e) 12 dana f) 15 dana g) 28 dana.



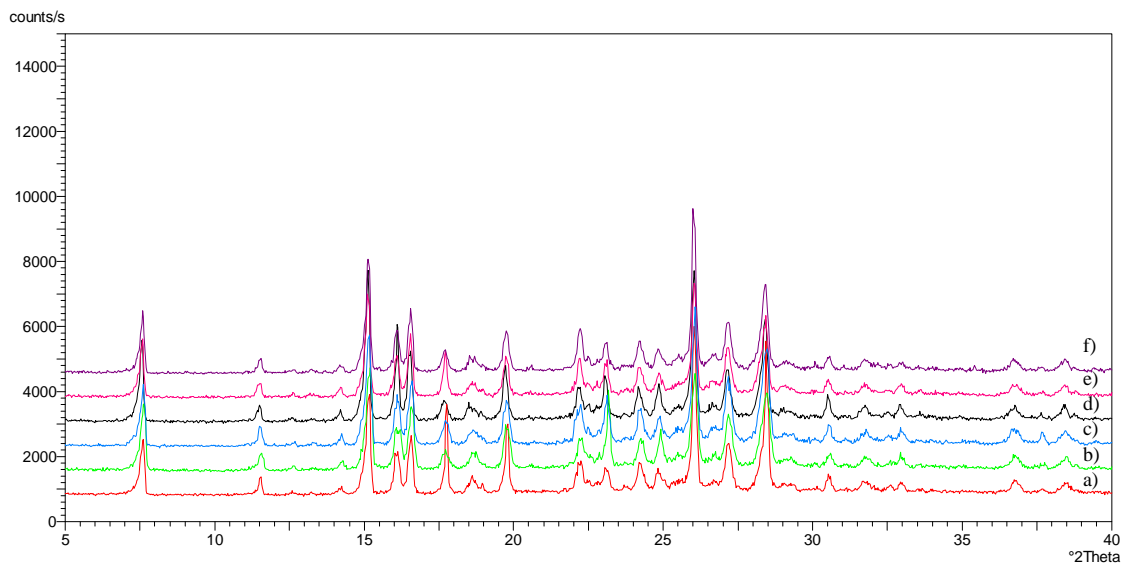
Slika 40. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** na 75% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



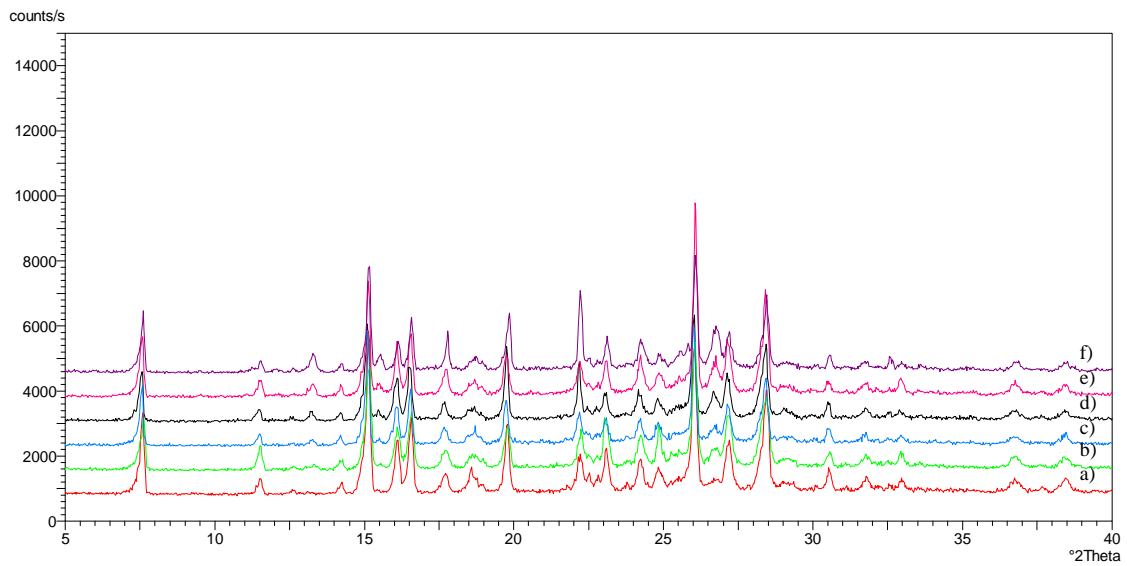
Slika 41. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** na 98% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



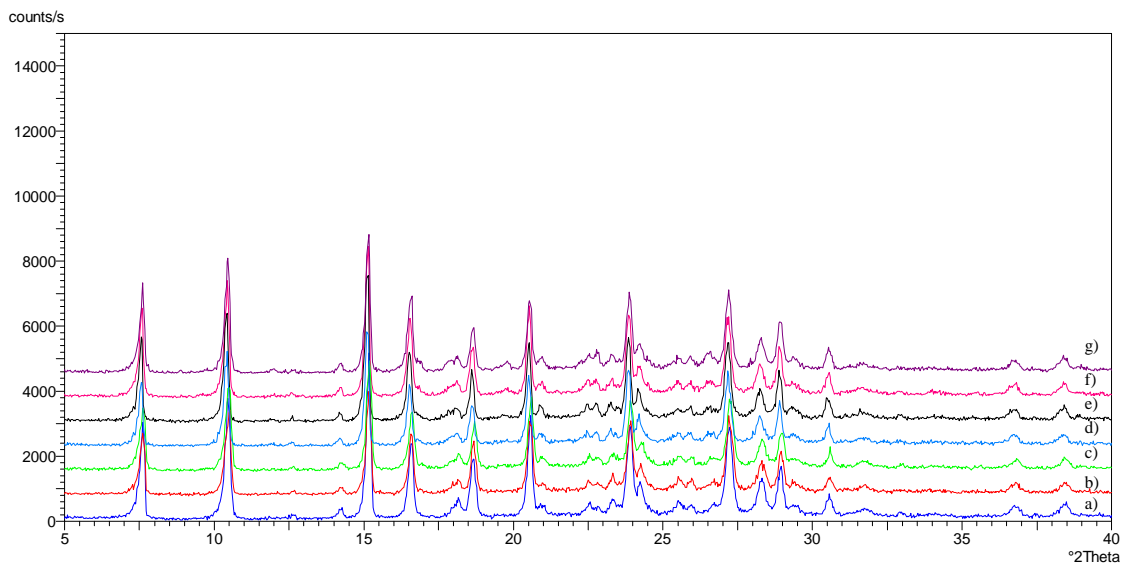
Slika 42. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** na 0% RH nakon a) 0 dana b) 1 dana c) 5 dana d) 8dana e) 12 dana f) 15 dana g) 28 dana.



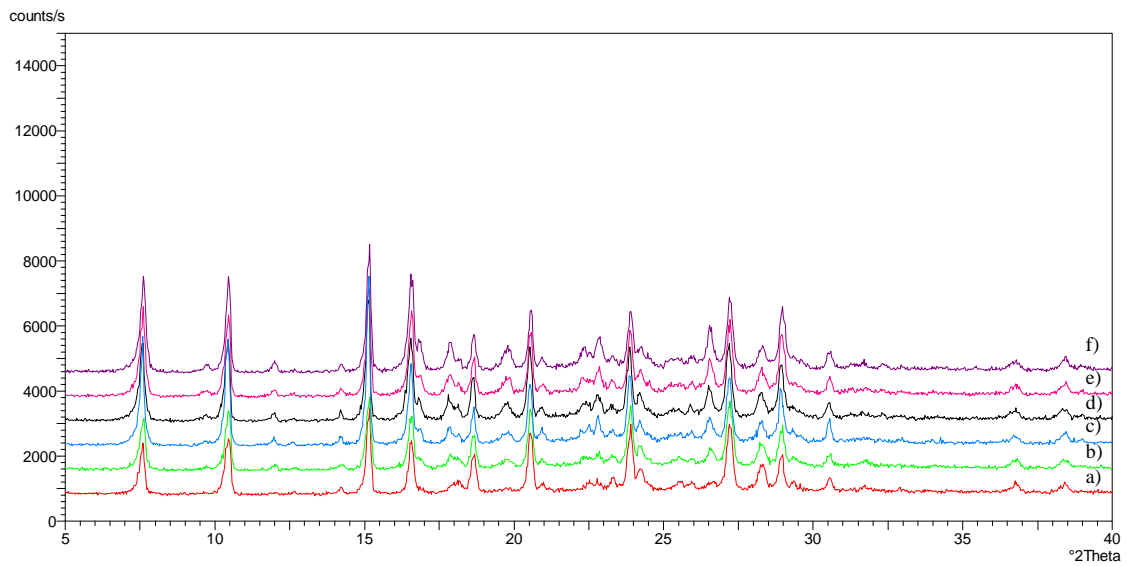
Slika 43. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** na 75% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



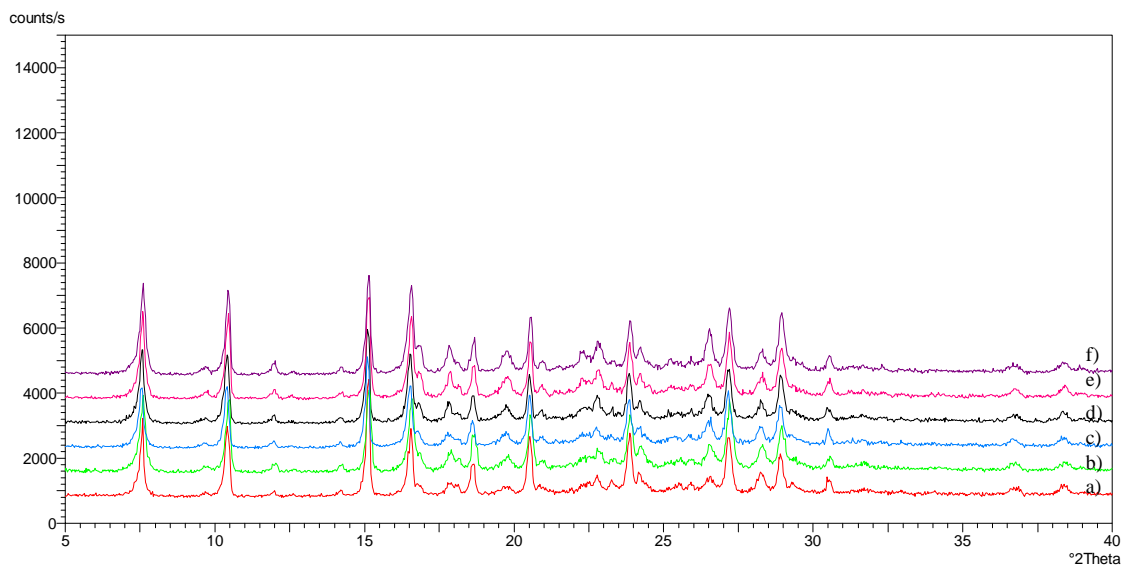
Slika 44. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** na 98% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



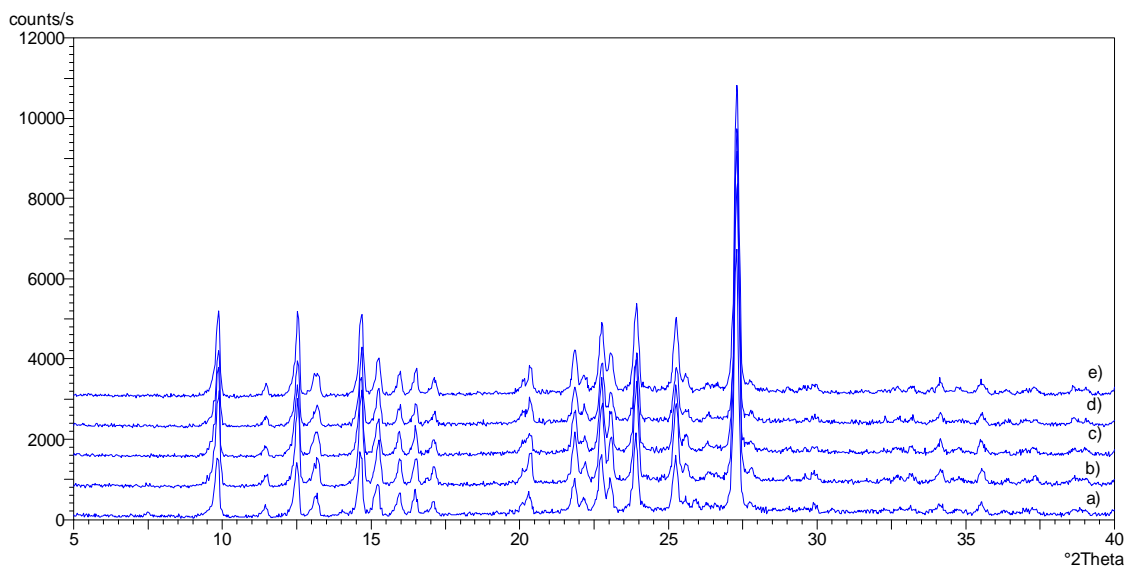
Slika 45. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** na 0% RH nakon a) 0 dana b) 1 dana c) 5 dana d) 8dana e) 12 dana f) 15 dana g) 28 dana.



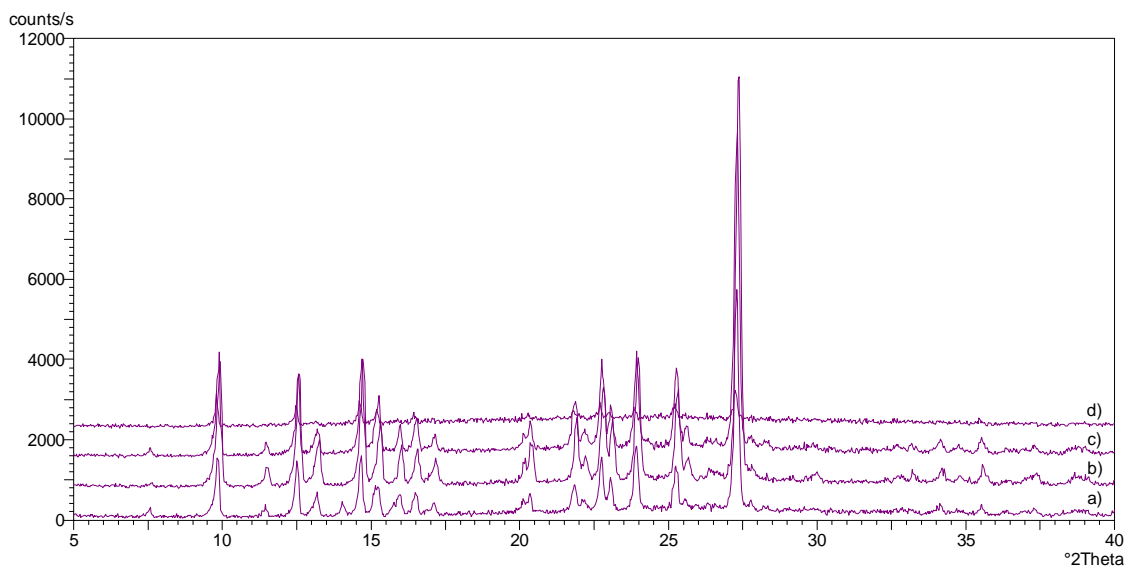
Slika 46. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** na 75% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



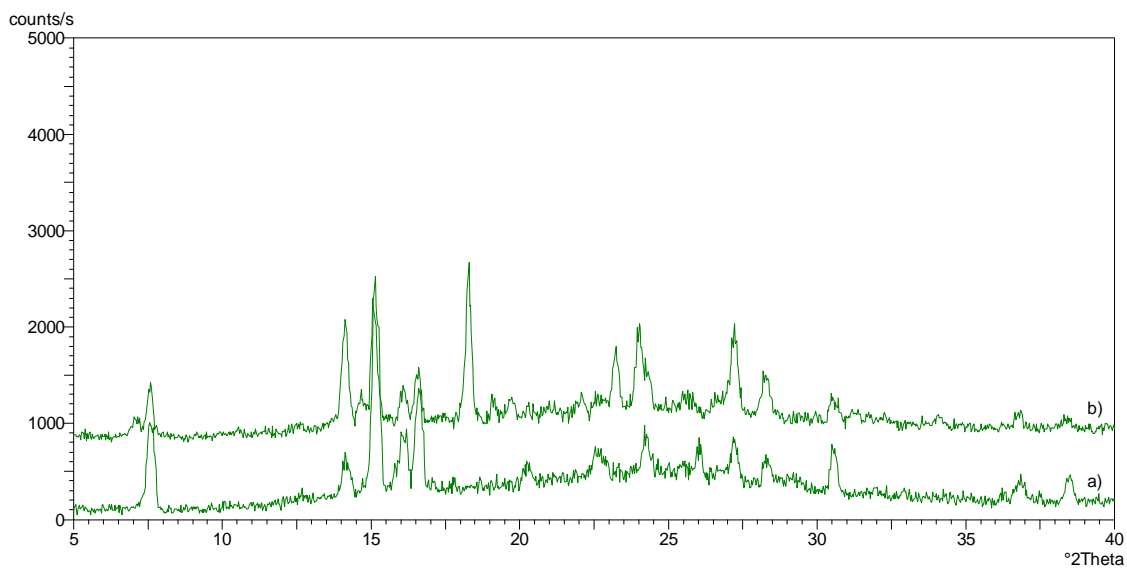
Slika 47. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** na 98% RH nakon a) 1 dana b) 5 dana c) 8 dana d) 12 dana e) 15 dana f) 28 dana.



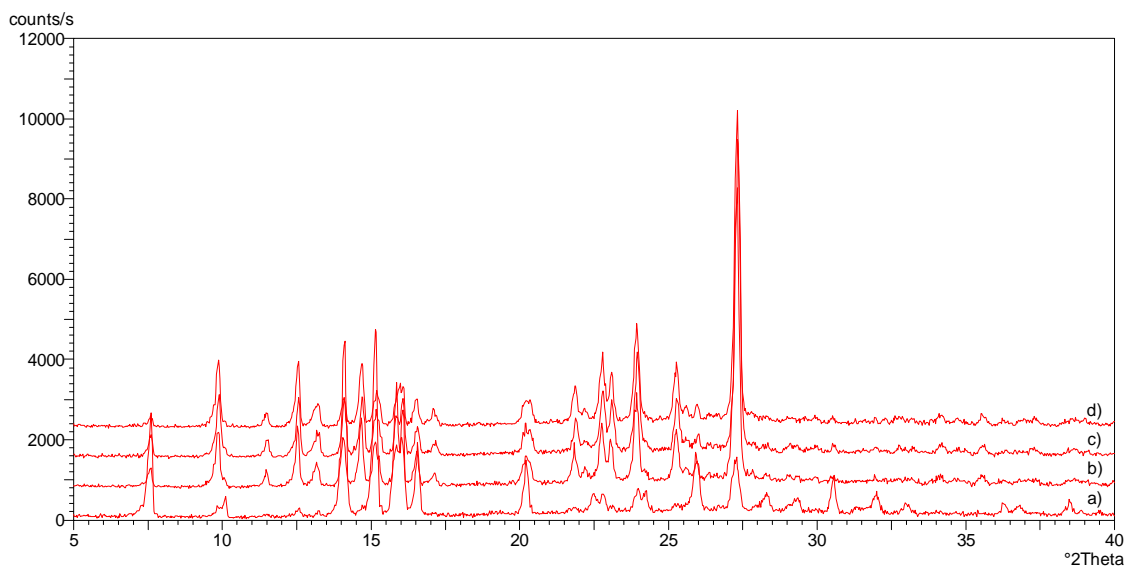
Slika 48. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama etanola nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 2 dana d) 3 dana e) 15 dana.



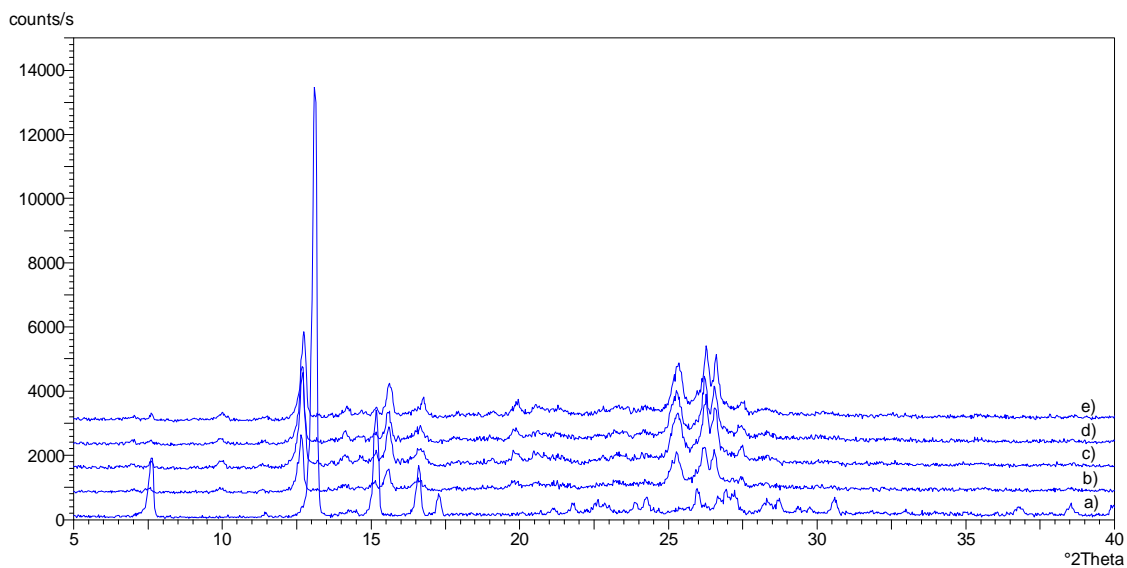
Slika 49. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama 5% otopine trietilamina u etanolu nakon a) 1 sata b) 3 sata i 1 dan stajanja na 0%RH c) 3 sata d) 1 dana.



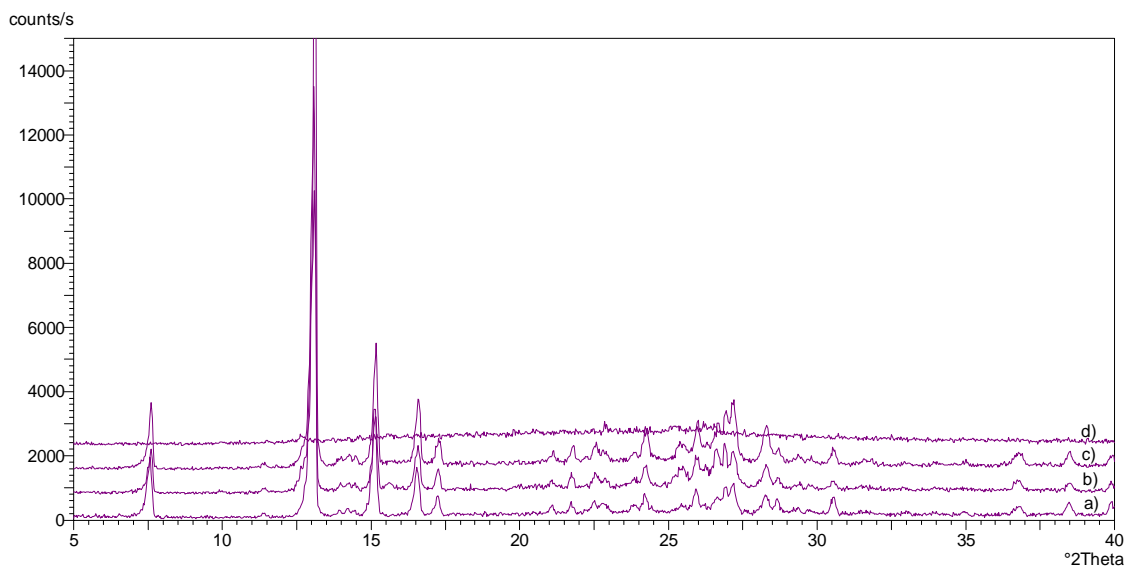
Slika 50. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama trietilamina nakon a) 1 sata b) 1 dana.



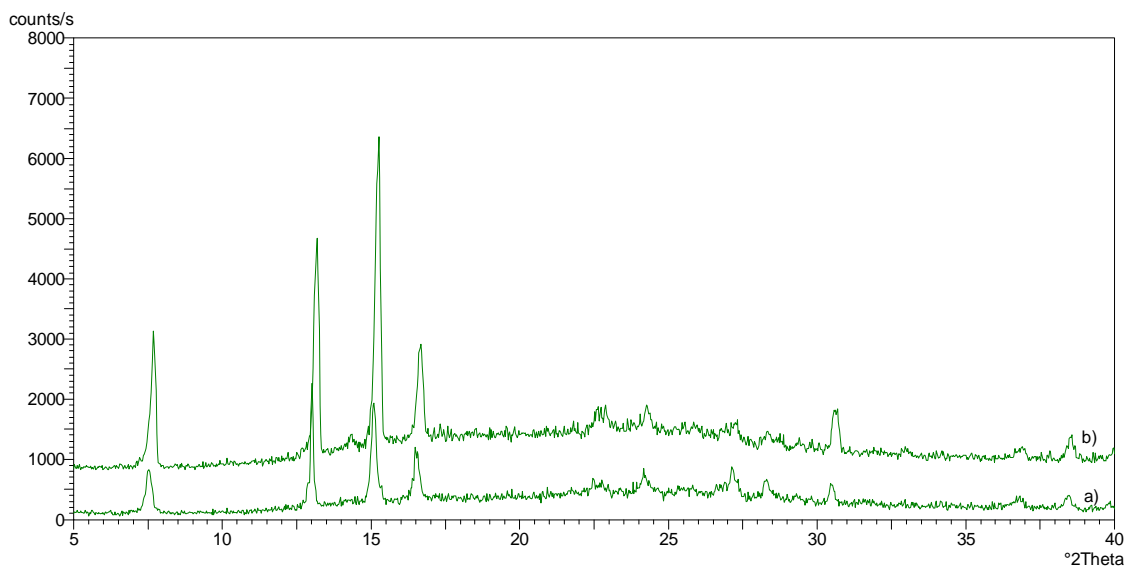
Slika 51. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama 5% otopine octene kiseline nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 3 dana d) 15 dana.



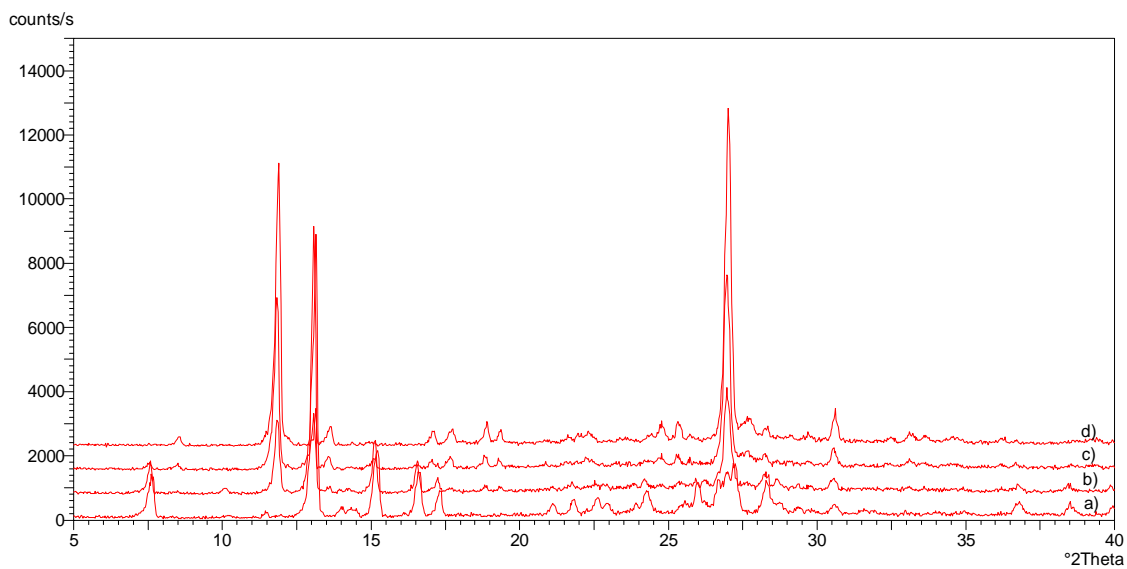
Slika 52. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** u parama etanola nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 2 dana d) 3 dana e) 15 dana.



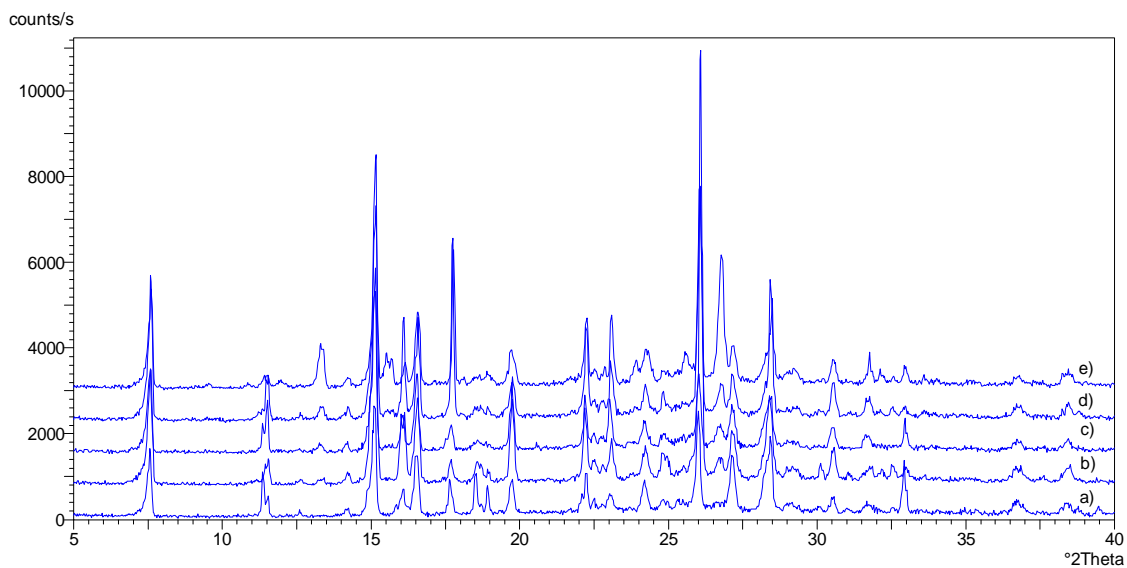
Slika 53. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** u parama 5% otopine trietilamina u etanolu nakon a) 1 sata b) 3 sata i 1 dan stajanja na 0%RH c) 3 sata d) 1 dana.



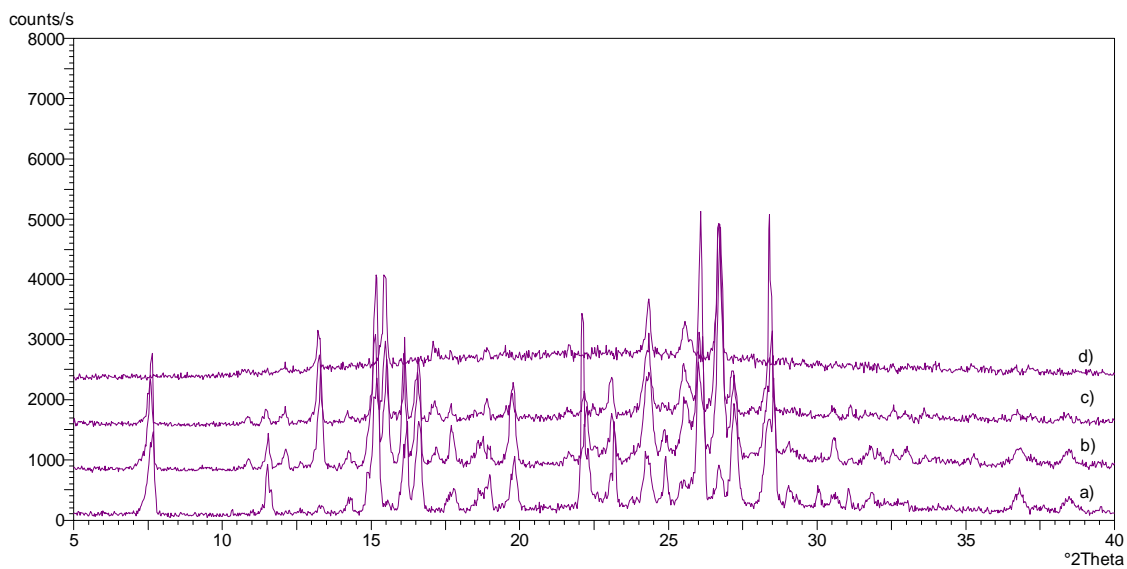
Slika 54. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **2** u parama trietilamina nakon a) 1 sata b) 1 dana.



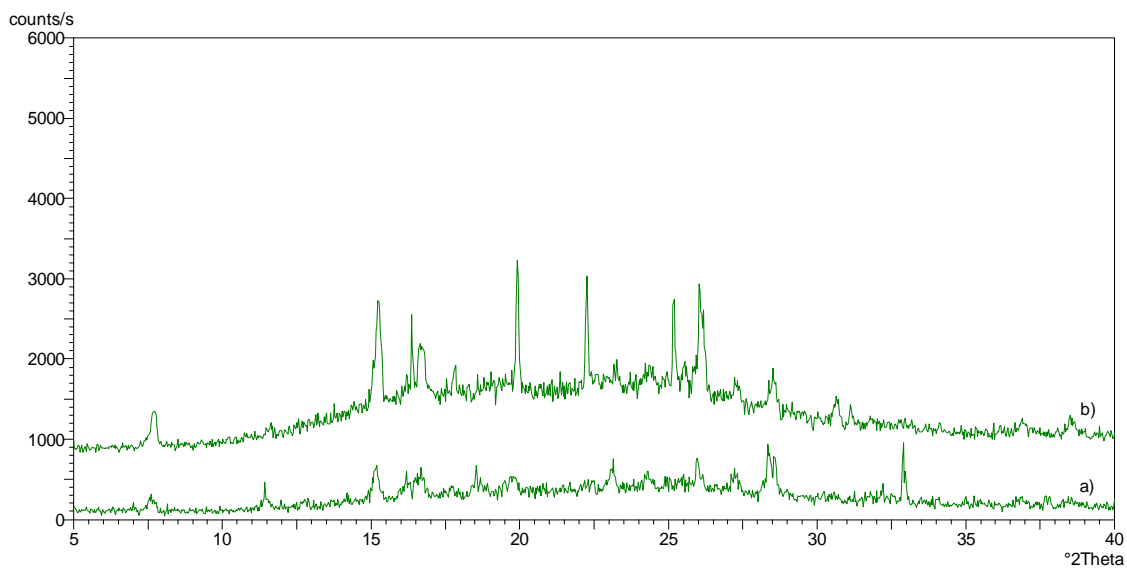
Slika 55. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama 5% otopine octene kiseline nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 3 dana d) 15 dana.



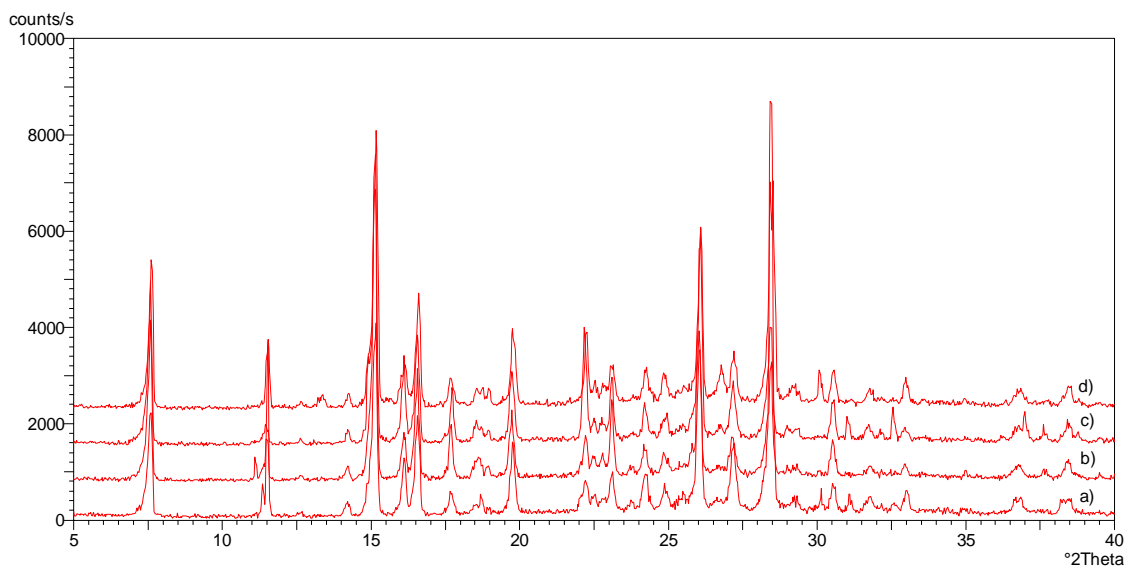
Slika 56. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** u parama etanola nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 2 dana d) 3 dana e) 15 dana.



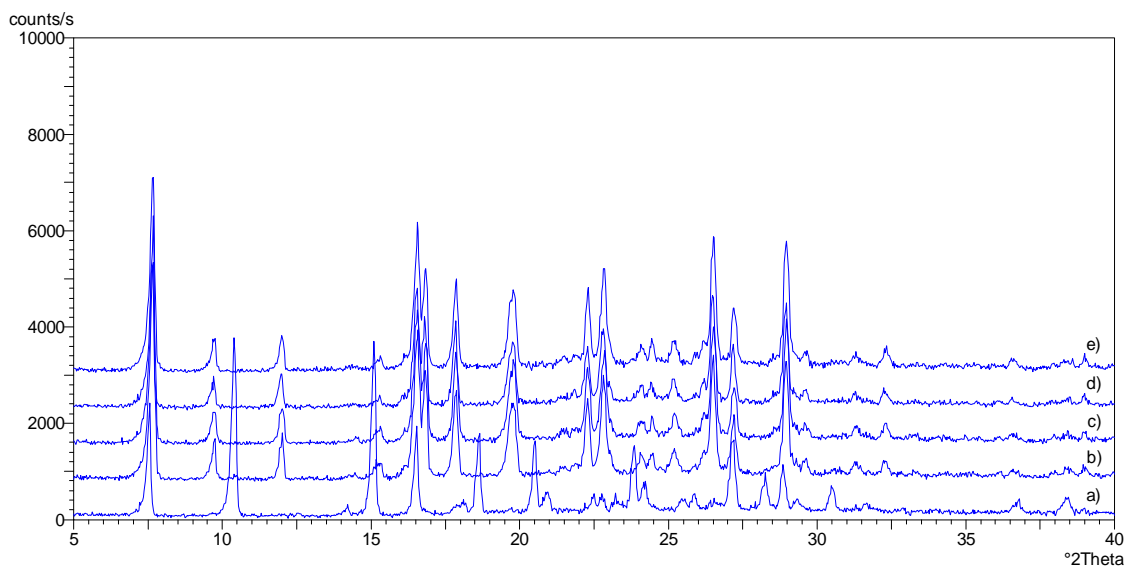
Slika 57. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** u parama 5% otopine trietilamina u etanolu nakon a) 1 sata b) 3 sata i 1 dan stajanja na 0%RH c) 3 sata d) 1 dana.



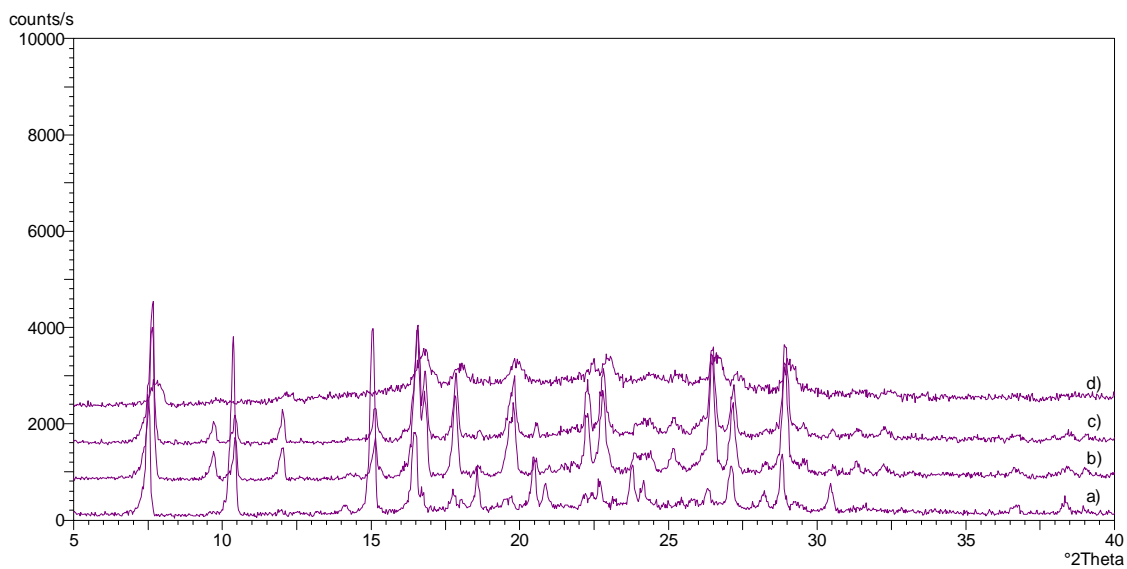
Slika 58. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **3** u parama trietilamina nakon a) 1 sata b) 1 dana.



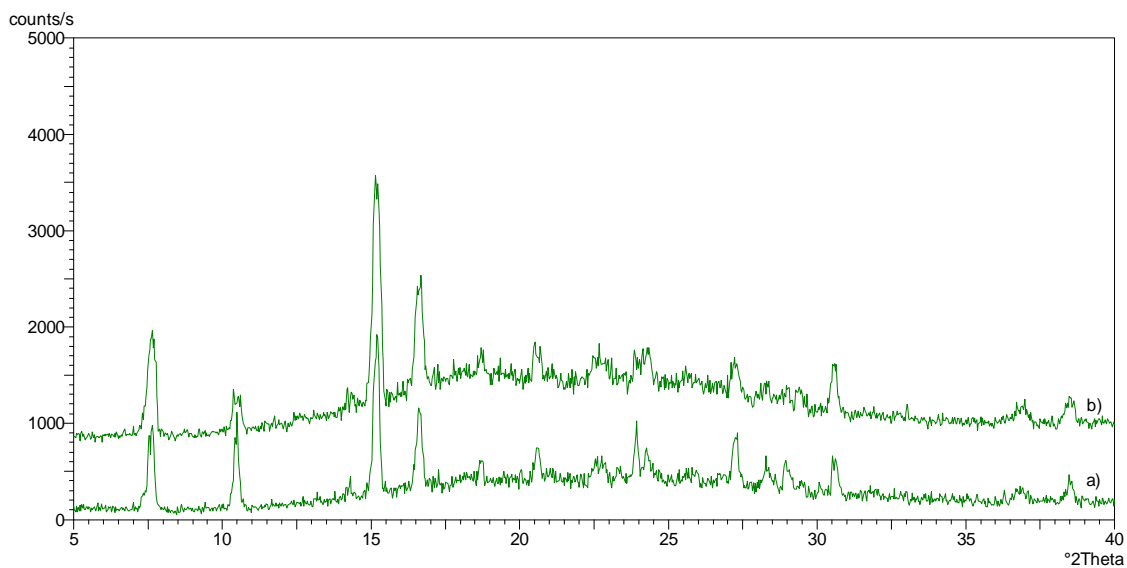
Slika 59. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama 5% otopine octene kiseline nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 3 dana d) 15 dana.



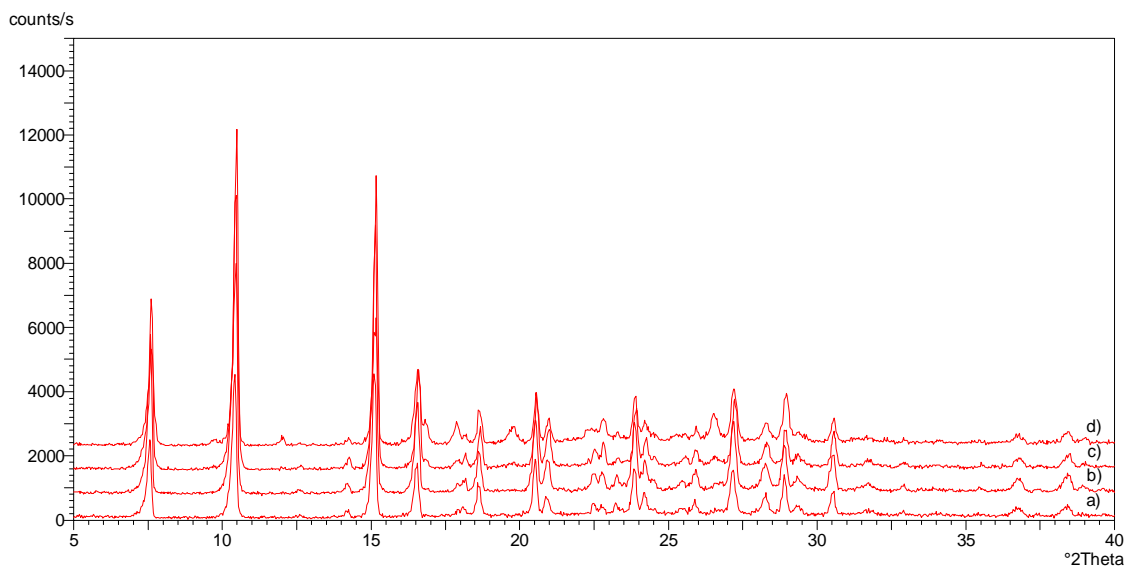
Slika 60. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** u parama etanola nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 2 dana d) 3 dana e) 15 dana.



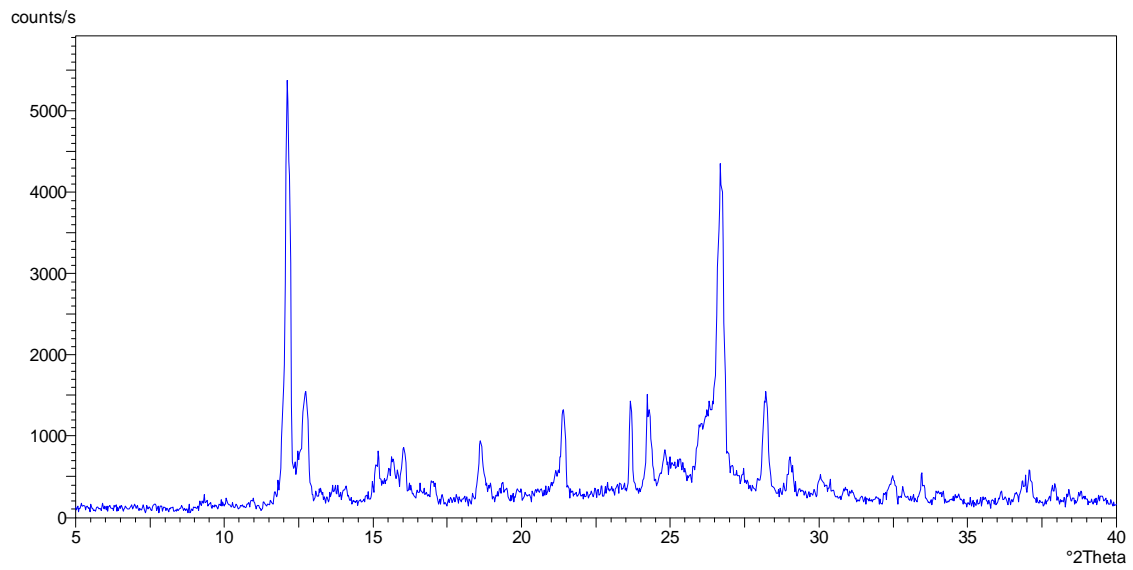
Slika 61. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** u parama 5% otopine trietilamina u etanolu nakon a) 1 sata b) 3 sata i 1 dan stajanja na 0%RH c) 3 sata d) 1 dana.



Slika 62. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **4** u parama trietilamina nakon a) 1 sata b) 1 dana.




Slika 63. Difraktogrami praškastog uzorka ručno mljevenog spoja **1** u parama 5% otopine octene kiseline nakon a) 1 sata b) 1 dana c) 3 dana d) 15 dana.




Slika 64. Difraktogram praškastog uzorka spoja **2** dobivenog izotermnim grijanjem spoja $2\cdot\text{H}_2\text{O}$ u dinamičkoj struji dušika na 145°C tijekom jedne minute.

9.2. Rezultati eksperimenata difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalima


Tablica 13. Opći i kristalografski podatci za spoj 1·DMSO.

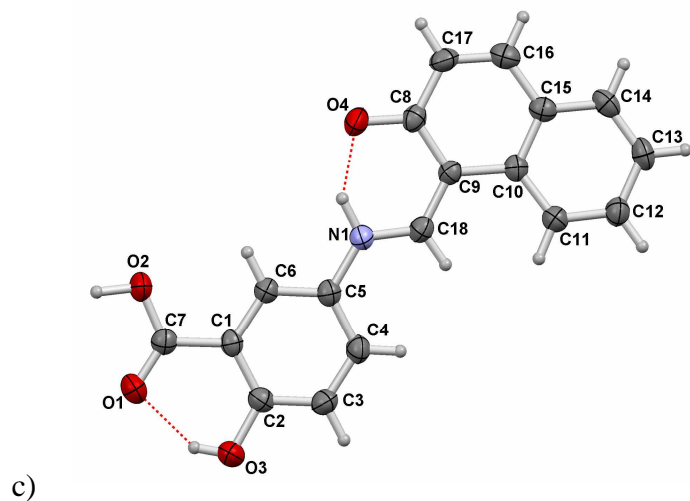
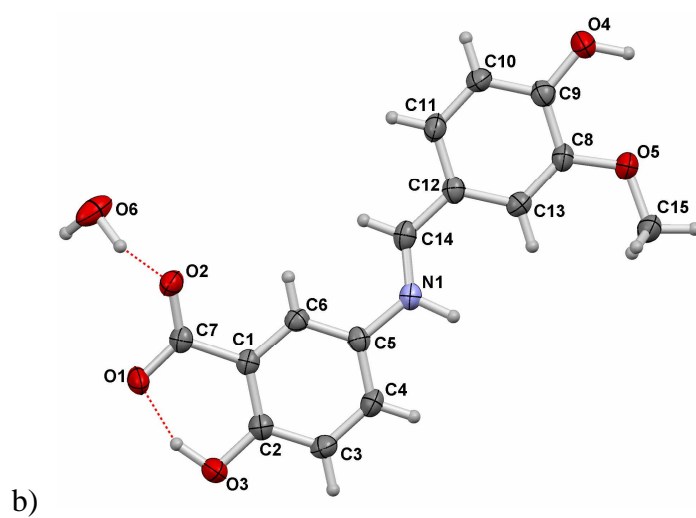
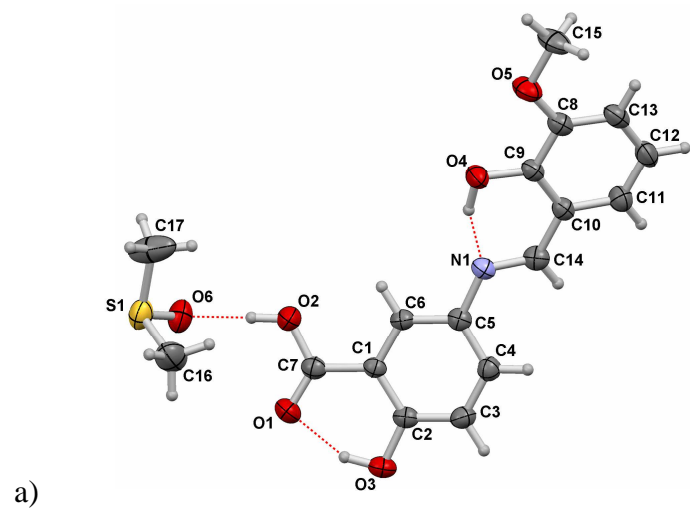
Schiffova baza izvedena iz mesalazina i <i>o</i> -vanilina, dimetilsulfoksidni solvat	
Molekulska formula	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆ S
Relativna molekulska masa, M_r	365,39
Kristalni sustav	monoklinski
Prostorna grupa	$P2_1/c$
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	17,5987(14)
$b / \text{Å}$	4,7956(3)
$c / \text{Å}$	21,4888(19)
$\alpha / ^\circ$	90,00
$\beta / ^\circ$	106,645(9)
$\gamma / ^\circ$	90,00
$V / \text{Å}^3$	1737,6(2)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	4
Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,397
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$	0,71073
T / K	293(2)
Dimenzije kristala / mm ³	0,12x0,30x0,63
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	0,220
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$	768
θ -područje sakupljanja refleksa / °	4,00 – 27,00
h	$-22 < h < 20$
k	$-6 < k < 6$
l	$-27 < l < 11$
Metoda pretraživanja refleksa	ω
Broj sakupljenih refleksa	9482
Broj neovisnih refleksa	3732
Broj opaženih refleksa [$I > 4\sigma(I)$]	1797
Broj utočnjavanih parametara	238
Ostatak elektronske gustoće u ∂F -mapi, $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e Å}^{-3}$	0,209, -0,311
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0)$	0,0451
Težinski faktor nepouzdanosti, $R_w(F_0^2)$	0,1167
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2, S	0,847

Tablica 14. Opći i kristalografski podatci za spoj 2·H₂O.

Schiffova baza izvedena iz mesalazina i vanilina, monohidrat	
Molekulska formula	$C_{15}H_{15}NO_6$
Relativna molekulska masa, M_r	305,287
Kristalni sustav	monoklinski
Prostorna grupa	$P2_1/n$
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	11,0959(6)
$b / \text{Å}$	8,3683(4)
$c / \text{Å}$	14,7951(8)
$\alpha / ^\circ$	90,00
$\beta / ^\circ$	100,062(5)
$\gamma / ^\circ$	90,00
$V / \text{Å}^3$	1352,65(12)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	4
Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,499
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$	0,71073
T / K	293(2)
Dimenzije kristala / mm^3	0,15x0,16x0,17
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	0,117
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$	640
θ -područje sakupljanja refleksa / $^\circ$	4,25 – 27,00
h	$-13 < h < 14$
k	$-10 < k < 10$
l	$-17 < l < 18$
Metoda pretraživanja refleksa	ω
Broj sakupljenih refleksa	7332
Broj neovisnih refleksa	2932
Broj opaženih refleksa [$I > 4\sigma(I)$]	1847
Broj utočnjavanih parametara	209
Ostatak elektronske gustoće u ∂F -mapi, $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / e \text{ Å}^{-3}$	1,499, -1,281
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0)$	0,0528
Težinski faktor nepouzdanosti, $R_w(F_0^2)$	0,1428
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2, S	0,934

Tablica 15. Opći i kristalografski podatci za spoj **3**.

Schiffova baza izvedena iz mesalazina i 2-hidroksi-1-naftaldehida	
Molekulska formula	$C_{18}H_{13}NO_4$
Relativna molekulska masa, M_r	307,305
Kristalni sustav	monoklinski
Prostorna grupa	$P2_1/n$
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	10,4331(5)
$b / \text{Å}$	11,4045(5)
$c / \text{Å}$	11,4271(6)
$\alpha / ^\circ$	90,00
$\beta / ^\circ$	97,02
$\gamma / ^\circ$	90,00
$V / \text{Å}^3$	1349,45(11)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	4
Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,5126
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$	0,71073
T / K	293(2)
Dimenzije kristala / mm^3	0,09x0,19x0,21
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	1,081
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$	640
θ -područje sakupljanja refleksa / $^\circ$	4,27 – 27,00
h	$-13 < h < 13$
k	$-12 < k < 14$
l	$-14 < l < 14$
Metoda pretraživanja refleksa	ω
Broj sakupljenih refleksa	7453
Broj neovisnih refleksa	2910
Broj opaženih refleksa [$I > 4\sigma(I)$]	2006
Broj utočnjavanih parametara	214
Ostatak elektronske gustoće u ∂F -mapi, $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e Å}^{-3}$	0,289, -0,230
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0)$	0,0549
Težinski faktor nepouzdanosti, $R_w(F_0^2)$	0,1459
Valjanost korištene težinske jednadžbe F^2, S	1,017

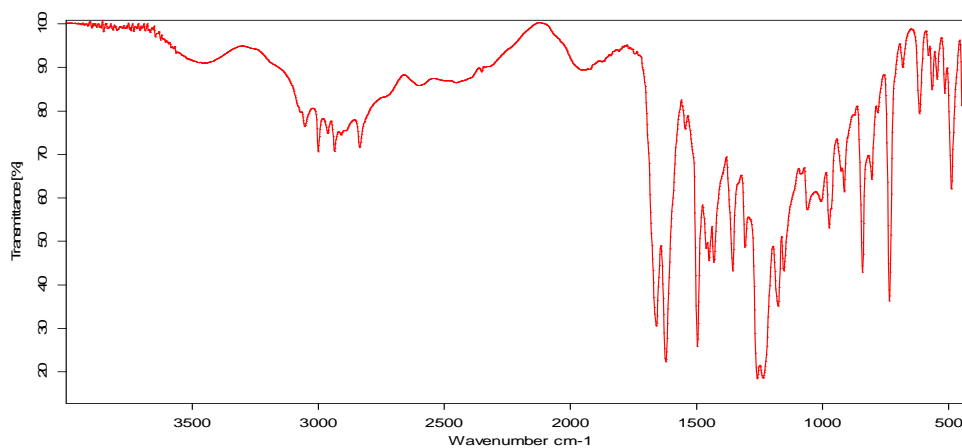


Slika 65. Crteži molekula a) spoja **1·DMSO** b) spoja **2·H₂O** i c) spoja **4** u kojima su prikazane i sheme označavanja atoma. Vibracijski elipsoidi nevodikovih atoma odgovaraju 30 %-tnoj vjerojatnosti elektronske gustoće. Crtež je načinjen programom *Ortep-3 v1.076*.⁶⁶

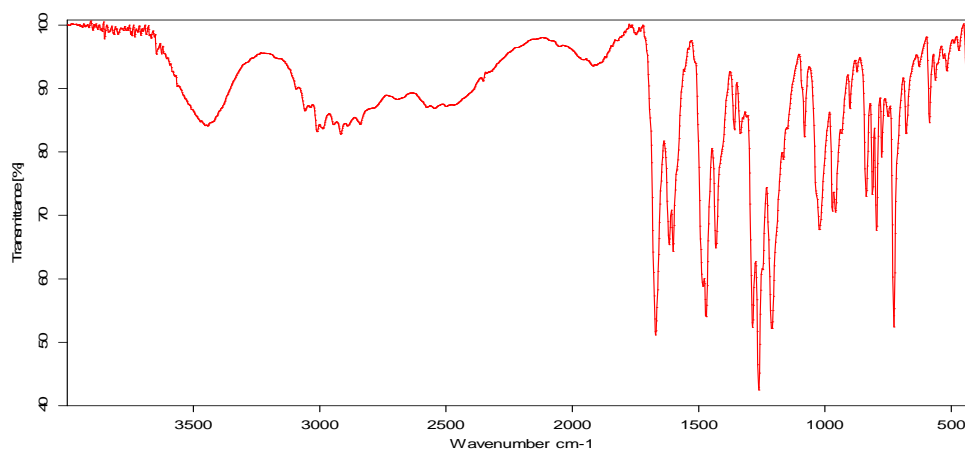
Tablica 16. Geometrijski parametri vodikovih veza i međumolekulskih kontakata Schiffovih baza.

spoj	$D-H...A$	$D-H$	$D...A$	$H...A$	$D-H...A$	simetrijski operator
1·DMSO	O3-H3A...O1	0,927(30)	2,604(2)	1,731(28)	156(3)	x, y, z
	O4-H4A...N1	0,995	2,615(2)	1,674	156	x, y, z
	O2-H2A...O6	0,891(34)	2,604(3)	1,717(33)	173(3)	x, y, z
2·H ₂ O	O6-H6B...O2	1,045	2,700(2)	1,688	162	x, y, z
	O3-H3...O1	0,949(31)	2,497(2)	1,595(33)	157(3)	x, y, z
	O4-H4A...O1	0,958(34)	2,615(2)	1,667(35)	170(3)	x - 1, y + 1, z
	O6-H6A...O2	0,987	2,773(2)	1,803	171	-x + 1/2, y - 1/2, -z + 1/2
3	N1-H1A...O4	0,947(24)	2,544(2)	1,727(23)	143(2)	x, y, z
	O3-H3A...O1	0,820	2,577(2)	1,858	145	x, y, z
	O2-H2A...O4	1,007	2,541(2)	1,535	177	-x - 1/2, y + 1/2, -z + 1/2

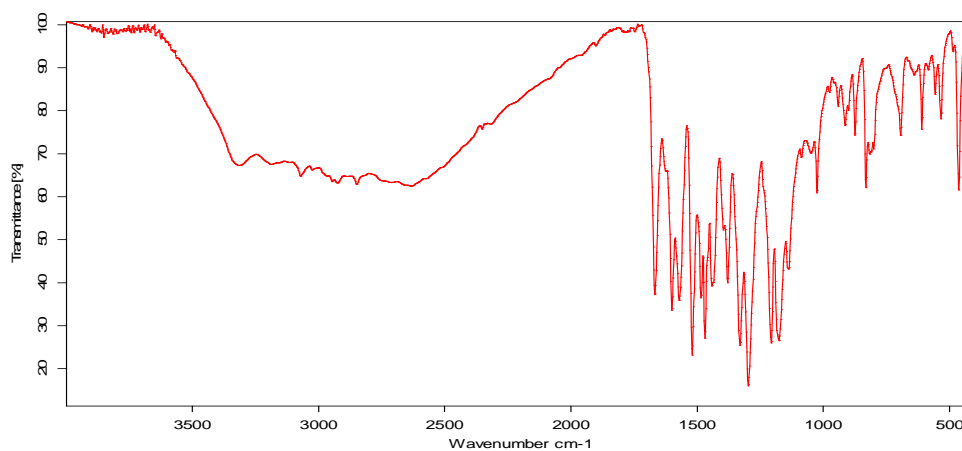
9.3. IR spektrogrami



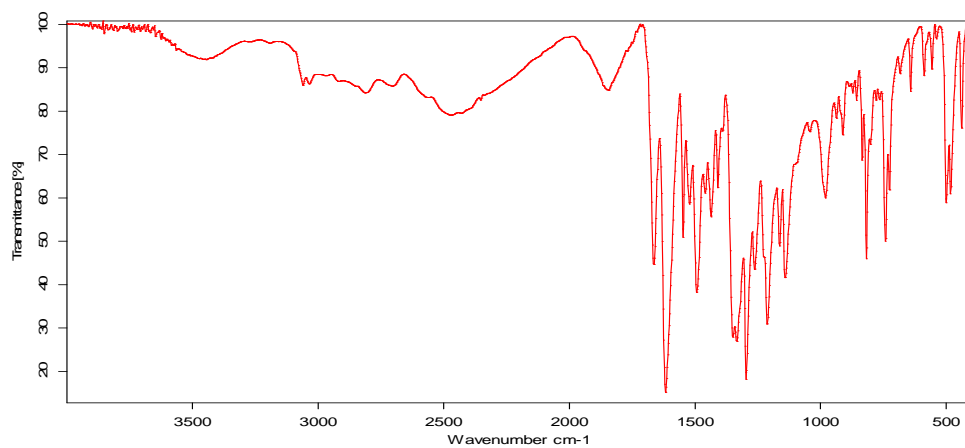
Slika 66. IR spektrogram spoja 1 snimljen tehnikom KBr pastile u području od 400 do 4000 cm⁻¹.



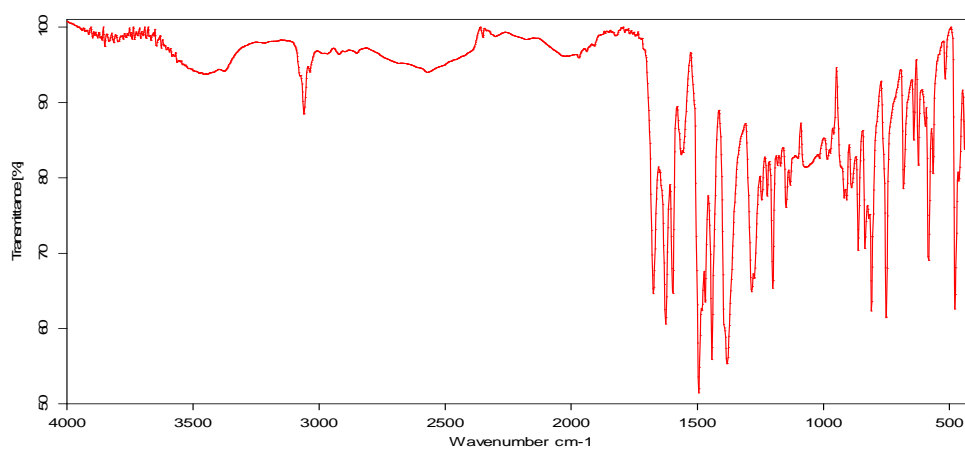
Slika 67. IR spektrogram spoja 1·DMSO snimljen tehnikom KBr pastile u području od 400 do 4000 cm⁻¹.



Slika 68. IR spektrogram spoja 2·H₂O snimljen tehnikom KBr pastile u području od 400 do 4000 cm⁻¹.

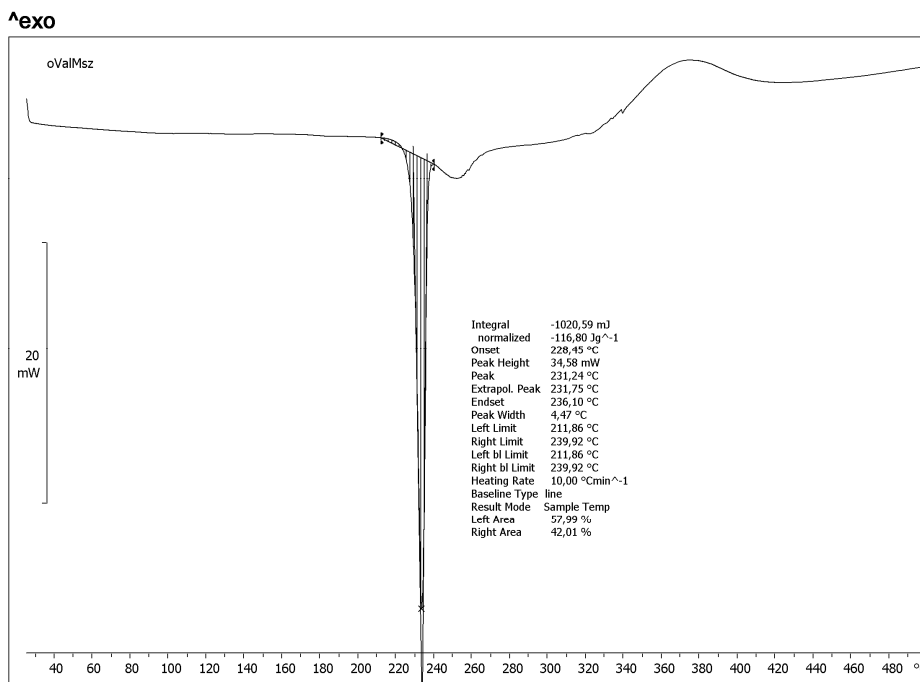


Slika 69. IR spektrogram spoja **3** snimljen tehnikom KBr pastile u području od 400 do 4000 cm⁻¹.

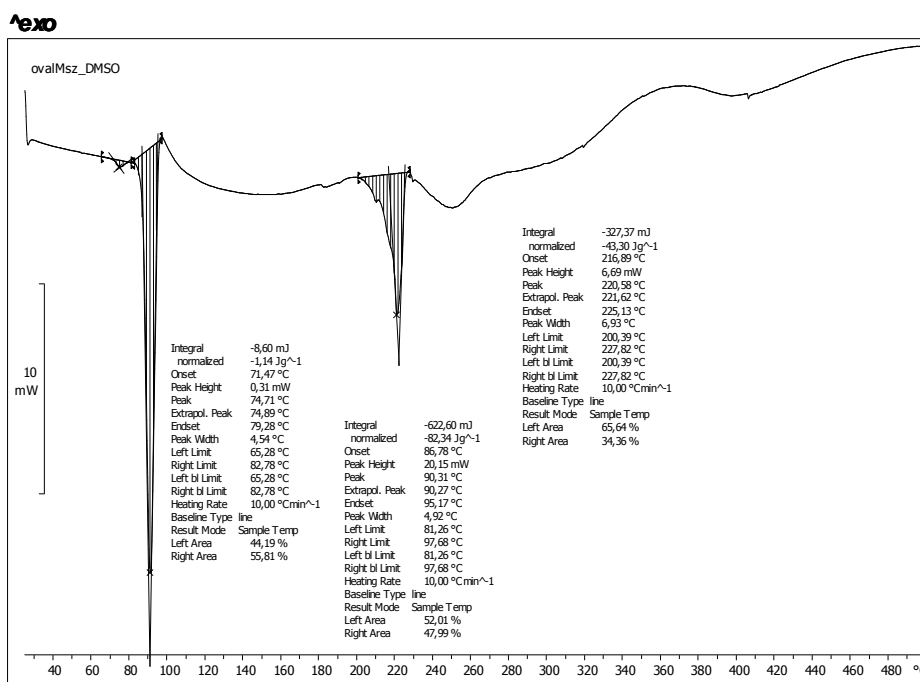


Slika 70. IR spektrogram spoja **4** snimljen tehnikom KBr pastile u području od 400 do 4000 cm⁻¹.

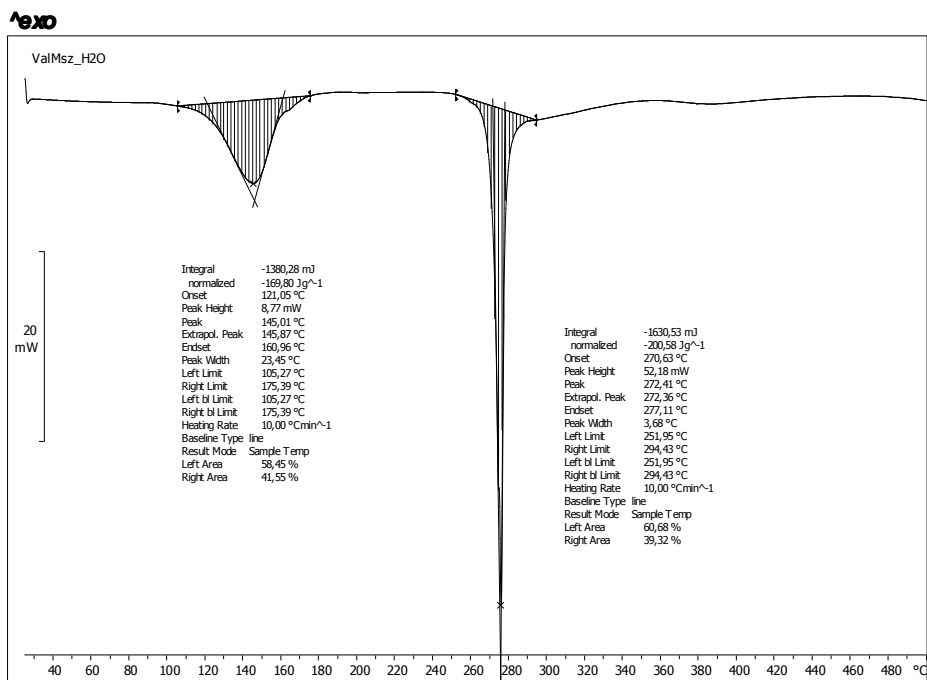
9.4. DSC krivulje



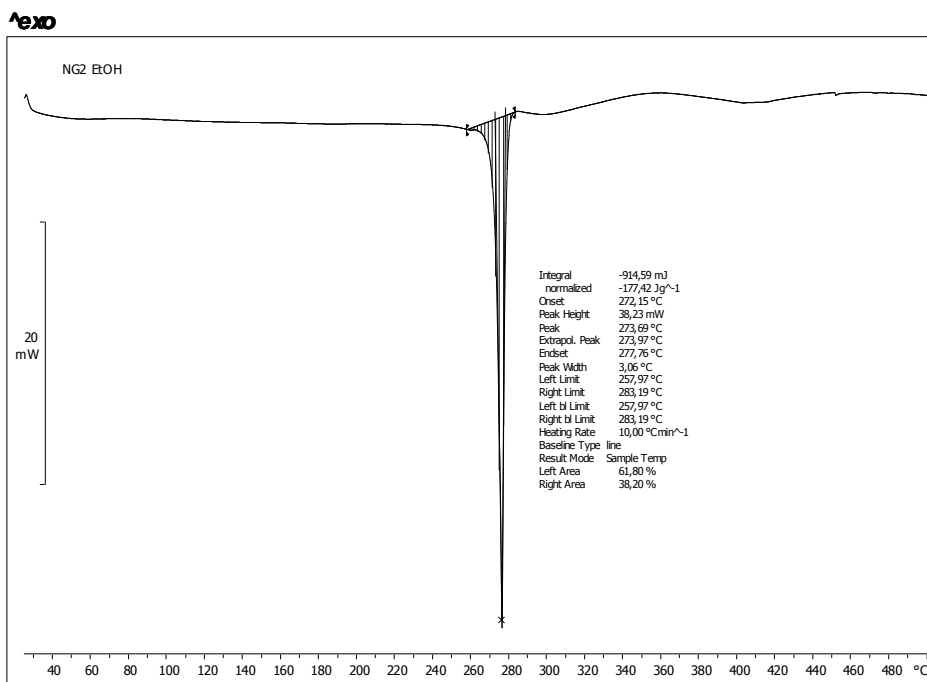
Slika 71. DSC krivulja spoja 1.



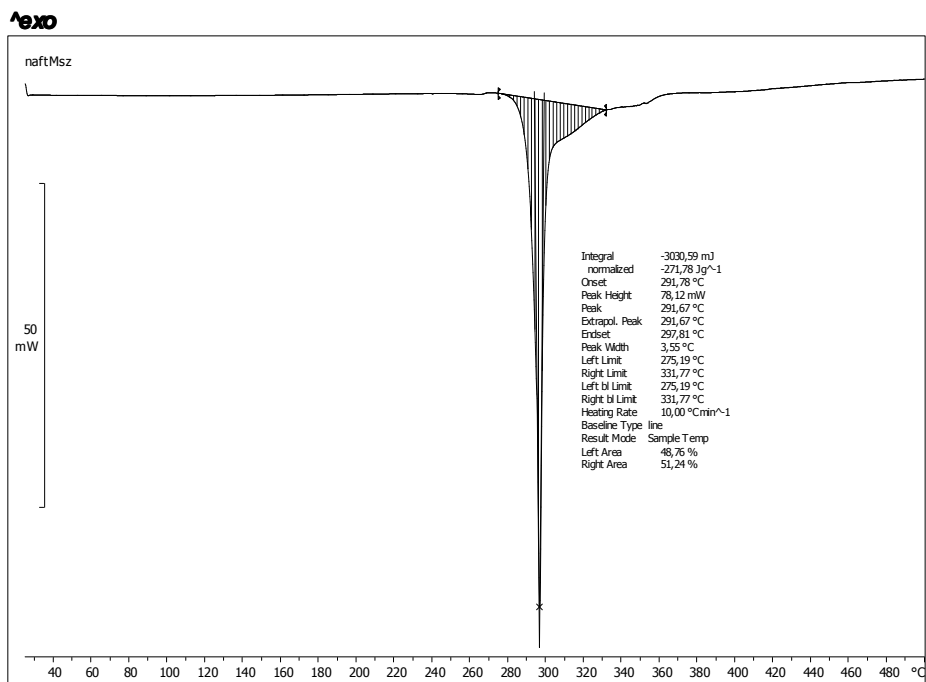
Slika 72. DSC krivulja spoja 1-DMSO.



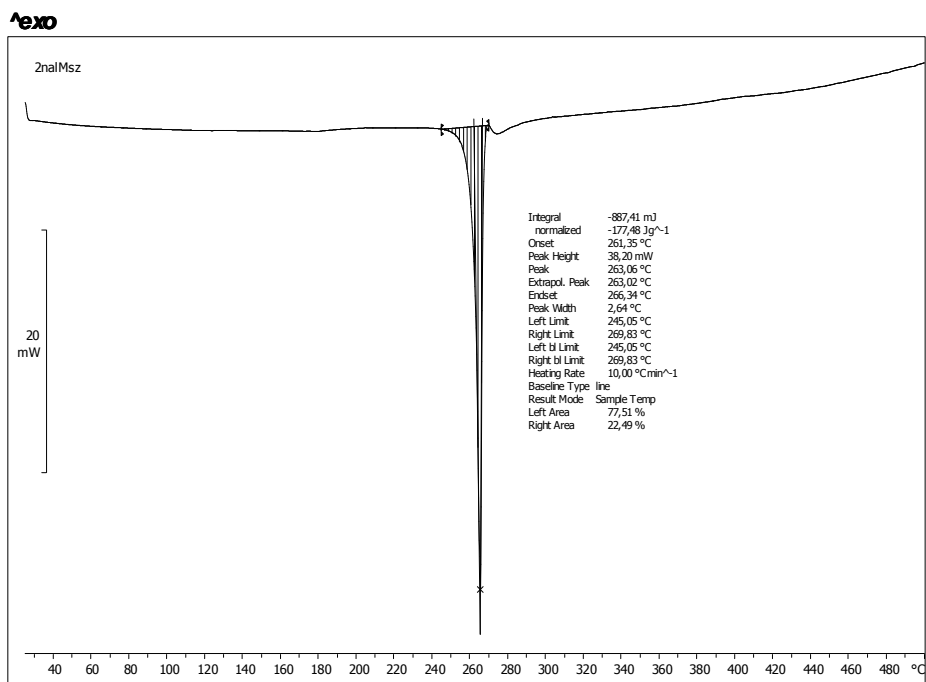
Slika 73. DSC krivulja spoja 2·H₂O.



Slika 74. DSC krivulja spoja 2 dobivenog stajanjem ručno mljevene smjese vanilina i mesalazina u parama etanola.



Slika 75. DSC krivulja spoja 3.



Slika 76. DSC krivulja spoja 4.

10. SAŽETAK

**SCHIFFOVE BAZE IZVEDENE IZ MESALAZINA I AROMATSKIH AMINA:
MEHANOKEMIJSKA SINTEZA I SINTEZA U ČVRSTOM STANJU
POTPOMOGNUTA PARAMA OTAPALA**

Ivana Brekalo

Zbog jednostavnosti pripreve i velike primjene u kemijskim i biološkim procesima, Schiffove baze su spojevi koji se intenzivno strukturno istražuju još od sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća. Ipak, mehanokemijske metode pripreve Schiffovih baza još uvijek su slabo istražene, a ponajviše je malo podataka o utjecaju vlage ili para otapala na reaktivnost aromatskih amina i aldehida u čvrstom stanju. U ovome su radu klasičnom otopinskom sintezom pripravljene Schiffove baze izvedene iz mesalazina i četiri aromatska aldehida: *o*-vanilina, vanilina, 2-hidroksi-1-naftaldehida i 2-naftaldehida. Spojevi su opisani FTIR spektroskopijom, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i difrakcijom rentgenskih zraka na praškastom uzorku i jediničnom kristalu. Kako bi se istražila reaktivnost mesalazina i odabranih aldehida u čvrstom stanju Schiffove baze sintetizirane su na dva načina. Prvi način bio je mehanokemijska sinteza u čvrstom stanju, sa i bez katalitičke količine otapala, pri čemu se pokazalo da je dodatak etanolne otopine trietilamina imao najpovoljniji utjecaj na kinetiku mehanokemijske reakcije. Drugi način sinteze bile su reakcije mesalazina i aldehida u čvrstom stanju potpomognute vlagom ili parama organskih otapala (etanola, otopine trietilamina u etanolu, trietilamina i vodene otopine octene kiseline). Reaktivnost u čvrstom stanju i kinetika reakcije dovedena je u svezu s vrstom aldehida, atmosferom visoke relativne vlažnosti te sastavom i vrstom para otapala.

Ključne riječi: Schiffove baze, mesalazin, kovalentna mehanokemija, sinteza u čvrstom stanju

11. SUMMARY

SUMMARY

SCHIFF BASES DERIVED FROM MESALAZINE AND AROMATIC AMINES: MECHANOCHEMICAL AND VAPOUR DIGESTION SOLID-STATE SYNTHESIS

Ivana Brekalo

Schiff bases have been extensively studied since the 1970's because of their applicability in chemical and biological processes, and the ease of their synthesis. However, mechanochemical synthetic methods, especially the effect of ambient humidity and solvent vapour on the reactivity of aromatic amines and aldehydes in the solid state have been scarcely studied. Herein we demonstrate the classical solvochemical synthesis of Schiff bases derived from mesalazine and four aromatic aldehydes, namely: *o*-vanillin, vanillin, 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and 2-naphthaldehyde. The prepared compounds were characterized by FTIR spectroscopy, differential scanning calorimetry and powder and single crystal X-ray diffraction. To explore the solid-state reactivity of mesalazine and the target aldehydes, the Schiff bases were synthesised in two ways. Firstly, by solid state mechanochemical synthesis, with and without the addition of a catalytic amount of liquid, where it is shown that the most favorable effect on the kinetics of the mechanochemical reaction is caused by adding the ethanol solution of triethylamine. Secondly, mesalazine and the solid aldehydes reacted in the solid state, assisted by moisture and organic solvent (ethanol, ethanol solution of triethylamine, triethylamine and acetic acid) vapour digestion. The solid state reactivity and reaction kinetics were correlated with the type of aldehyde, high relative humidity atmosphere and the composition and type of solvent vapour.

Keywords: Schiff bases, covalent mechanochemistry, mesalazine, solid-state synthesis

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. 12. 1988. godine u Splitu.

Pohađala sam OŠ Lučac, te III. gimnaziju u Splitu (prirodoslovno-matematička gimnazija), oboje s izvrsnim uspjehom i prosjekom 5,0 tokom svih godina školovanja.

Na natjecanjima kroz to razdoblje postigla sam zapažene rezultate, od kojih bih istaknula dva prva i jedno drugo mjesto na državnim natjecanjima iz kemije te sudjelovanje na 39. međunarodnoj kemijskoj olimpijadi u Moskvi 2007. god.

2007. godine upisala sam preddiplomski studij kemije na Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, a od 2010. godine pohađam diplomski studij kemije, istraživački smjer, grane organska te anorganska i strukturna kemija. Prosjek svih položenih predmeta dosad je 5,0.

2010. i 2012. god dobila sam pohvalnice fakultetskog vijeća za izvanredan uspjeh na preddiplomskom, odnosno diplomskom studiju.

U toku studija radila sam kao demonstrator na Zavodu za opću i anorgansku kemiju, a 2009. god. uključila sam se u znanstvenoistraživački rad pod vodstvom dr.sc. Dominika Cinčića i dr.sc. Branka Kaitnera, red.prof. u sklopu projekta *Novi organski i koordinacijski spojevi - sinteza i suodnos struktura - svojstvo (119- 1193079-3069)*. Sudjelovala sam na više skupova s posterskim priopćenjima, te sam koautor jednog znanstvenog rada.

Uključena sam u nekoliko projekata vezanih uz obrazovanje i popularizaciju znanosti (voditeljica više radionica na Ljetnoj tvornici znanosti, Otvorenom danu kemijskog odsjeka, E-školi kemije, Festivalu znanosti i sl.).

Vrlo dobro govorim i pišem engleski jezik, posjedujem znanje osnova francuskog, njemačkog i talijanskog jezika.

Znanstveni radovi:

1. D. Cinčić, I. Brekalo i B. Kaitner;
Solvent-Free Polymorphism Control in a Covalent Mechanochemical Reaction
Cryst. Growth Des. 12 (2012) 44-48.

Posterska priopćenja:

1. I. Brekalo, D. Cinčić, V. Stilinović i B. Kaitner;
Schiffova baza ili ne?,
VIII. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2010.

2. D. Cinčić, I. Brekalo i B. Kaitner;

Solvent-free organic synthesis and solvent-free controllable polymorphs: concomitant and conformational polymorphism in (Z)-2-[2-hydroxy-1-naphthyl)methyleneamino]-benzotrile,
19th Slovenian-Croatian Crystallographic Meeting, June 16-20, 2010, Strunjan, Slovenia.

3. I. Brekalo, D. Cinčić i B. Kaitner,
Supramolekulsko samoudruživanje kompleksa bakra(II) u čvrstom stanju: međusobno djelovanje koordinativne i vodikove veze,
XXII. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, 2011.

4. D. Cinčić, I. Brekalo i B. Kaitner,
Naftaldiminska Schiffova baza: sinteza i izolacija tri polimorfa bez prisustva otapala,
XXII. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, 2011.

5. I. Brekalo, D. Cinčić i B. Kaitner;
Mechanochemical synthesis of metaloorganic salts and coordination compounds of copper(II),
20th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, June 16-20, 2011, Baška, Croatia.

6. D. Cinčić, I. Brekalo i B. Kaitner,
Seeding-assisted grinding: solvent-free polymorphism control in a covalent mechanochemical reaction,
Crystal Forms at Bologna: The 6th Workshop on Crystal Forms, January 19-20, 2012.

7. I. Brekalo, D. Cinčić i B. Kaitner,
Metaloorganske soli i koordinacijski spojevi bakra(II) i aromatskih amina,
IX. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2012.

U Zagrebu, 2. svibnja 2012.

Ivana Brekalo, univ. bacc. chem.