



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Leonarda Vugrin

**ISTRAŽIVANJE MEHANOKEMIJSKIH REAKCIJA  
RAMANOVOM SPEKTROSKOPIJOM *IN SITU* –  
DOPRINOSI FIZIKALNIH I KEMIJSKIH ČIMBENIKA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:  
Dr. sc. Ivan Halasz

Zagreb, 2025.





University of Zagreb  
FACULTY OF SCIENCE

Leonarda Vugrin

**INVESTIGATION OF MECHANOCHEMICAL  
REACTIONS BY *IN SITU* RAMAN SPECTROSCOPY –  
CONTRIBUTIONS OF PHYSICAL AND CHEMICAL  
FACTORS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:  
Dr. sc. Ivan Halasz

Zagreb, 2025.



Ova doktorska disertacija izrađena je u Laboratoriju za sintezu i katalizu u čvrstom stanju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Ivana Halasza.

Disertacija je izrađena u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Sistematika mehanizama u bezotopinskoj ili tekućinski kataliziranoj sintezi u čvrstom stanju (SystForSynt)“ (HRZZ-IP-2020-02-1419).



## Zahvale

Ovo putovanje ne bi bilo moguće bez doprinosa puno ljudi, a koji su, svaki od njih na svoj način, pridonijeli oblikovanju osobe i znanstvenice kakva sam danas. Iako je nemoguće zahvaliti se svakome, želim izraziti iskrenu zahvalnost onima koji su ostavili poseban trag na ovom putu.

Na prvom mjestu, želim zahvaliti svom mentoru, Ivanu Halaszcu, čija je stručnost, podrška i strpljenje tijekom cijelog mog doktorskog studija bila ključna za moj znanstveni razvoj. Hvala mom mentoru na svemu što me naučio, a najviše na tome što je uvijek bio spreman za razgovor, usmjeravanje i dijeljenje ideja kad god je bilo potrebno. Posebno sam zahvalna na povjerenju koje mi je ukazao dopuštajući slobodu u istraživanju i eksperimentiranju. Njegova posvećenost znanosti, otvorenost prema novim pristupima i poticanje mog sudjelovanja na konferencijama i radionicama neizmjerno su obogatili moje iskustvo.

Hvala članovima komisije na čitanju disertacije, savjetima i korisnim komentarima.

Hvala cijeloj LSK grupi na prijateljstvu, susretljivosti, spremnosti za pomoć i suradnji. Hvala prijateljima "Ruđerovcima iz šestog krila" za motivaciju i smijeh bez kojih bi sve bilo puno teže.

Zahvaljujem i svim suradnicima s kojima sam imala prilike raditi tijekom domaćih i međunarodnih projekata, a čija su pomoć i doprinosi obogatili moje istraživanje. U Montpellieru sam imala privilegiju surađivati s grupom Prof. Eveline Colacino, a osim rada u laboratoriju, neizmjerno sam zahvalna na njihovoј toploj dobrodošlici, podršci i druženju. Hvala Dr. Marii Carti i Prof. Francescu Delogu sa Sveučilišta u Cagliariju na znanstvenoj suradnji i vrijednim rezultatima koji su proizigli iz našeg rada.

Hvala mojim prijateljima što su mi bili oslonac i učinili ovaj put sretnijim i smislenijim.

I na kraju, veliko hvala mojoj obitelji na vjeri u mene, konstantnoj podršci i ljubavi!



# Sadržaj

<b>SAŽETAK .....</b>	<b>XII</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XIV</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Povijest i suvremeni razvoj mehanokemije .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.1. Mehanizmi mehanokemijskih reakcija .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2. Mehanokemijski uređaji .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.3. Metode mehanokemijskih reakcija .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Praćenje mehanokemijskih reakcija .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.1. Ramanova spektroskopija in situ .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2. Rendgenska difrakcija na praškastom uzorku .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3. Kinetika mehanokemijskih reakcija .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3.1. Uvod u kinetički model .....</b>	<b>29</b>
<b>2.3.2. Utjecaj fizikalnih čimbenika .....</b>	<b>41</b>
<b>2.3.3. Utjecaj kemijskih čimbenika .....</b>	<b>46</b>
<b>2.4. Modeliranje mehanokemijskih reakcija .....</b>	<b>54</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1. Materijali i metode .....</b>	<b>56</b>
<b>3.2. Analiza podataka .....</b>	<b>58</b>
<b>3.2.1. PXRD analiza .....</b>	<b>58</b>
<b>3.2.2. Analiza Ramanovih spektara .....</b>	<b>59</b>
<b>3.3. Mehanokemijska sinteza modelnih spojeva .....</b>	<b>65</b>
<b>3.3.1. Priprava niklovog(II) dibenzoilmetanata .....</b>	<b>67</b>
<b>3.3.2. Priprava kalkonâ .....</b>	<b>74</b>
<b>3.3.3. Priprava iminâ .....</b>	<b>77</b>
<b>3.3.4. Priprava aza-Michaelovih adukatâ .....</b>	<b>80</b>
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1. Ispitivanje utjecaja fizikalnih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1.1. Parametrizacija eksperimentalnih uvjeta: frekvencija mljevenja, masa i promjer kuglice za mljevenje .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1.2. Usporedba globalne i lokalne kinetike mehaničke aktivacije .....</b>	<b>89</b>
<b>4.1.3. Usporedba kugličnog mlina i rezonancijsko-akustične miješalice .....</b>	<b>106</b>

<b>4.2. Ispitivanje utjecaja kemijskih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost .....</b>	<b>114</b>
4.2.1. Utjecaj elektronskih svojstava supstituenata.....	114
4.2.2. Utjecaj aditiva na kinetiku, mehanizam i selektivnost mehanokemijske reakcije .....	124
<b>§ 5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>132</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ .....</b>	<b>137</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>140</b>
<b>§ 8. DODATAK .....</b>	<b>XVII</b>
<b>8.1. Kinetička analiza: trimerizacija Ni(dbm)<sub>2</sub> .....</b>	<b>XVII</b>
8.1.1. Kinetika u cijelom volumenu uzorka.....	XVII
8.1.2. Kinetika u pogodenom volumenu uzorka .....	XXV
<b>8.2. Ramanovi spektri.....</b>	<b>XXVII</b>
8.2.1. Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata .....	XXVII
8.2.2. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ .....	XXVIII
8.2.3. Modelna reakcija: sinteza iminâ.....	XVII
8.2.4. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata .....	XVII
<b>8.3. NMR spektri.....</b>	<b>XIX</b>
8.3.1. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ .....	XIX
8.3.2. Modelna reakcija: sinteza iminâ.....	XXXVII
8.3.3. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata .....	XLVI
<b>8.5. Kristalografski podaci, podaci o mjerenu i rješavanju struktura.....</b>	<b>XVII</b>
8.5.1. Određivanje kristalne strukture spoja <b>4</b> .....	XVII
8.5.2. Određivanje kristalne strukture spoja <b>16a</b> .....	XVIII
<b>8.6. TGA analiza .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>8.7. IR spektri .....</b>	<b>XVII</b>
8.7.1. Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata .....	XVII
8.7.2. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ .....	XVII
8.7.3. Modelna reakcija: sinteza imina <b>13d</b> .....	XX
<b>8.8. DFT analiza.....</b>	<b>XX</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XVIII</b>





Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

**Kemijski odsjek**

Doktorska disertacija

## SAŽETAK

### ISTRAŽIVANJE MEHANOKEMIJSKIH REAKCIJA RAMANOVOM SPEKTROSKOPIJOM *IN SITU* – DOPRINOSI FIZIKALNIH I KEMIJSKIH ČIMBENIKA

Leonarda Vugrin

Insitut Ruđer Bošković, Bijenička c. 54, Zagreb, Hrvatska

U sklopu ove disertacije istražen je utjecaj eksperimentalnih parametara i molekulske strukture na mehanokemijsku reaktivnost. Na modelnoj reakciji jednostupanjske trimerizacije niklovog(II) dibenzoilmetanata sustavno je analiziran utjecaj frekvencije mljevenja, veličine i mase kuglice za mljevenje na kinetiku isključivo mehanički aktivirane transformacije. Uloga i učinak udarca kuglice ispitana je za proces kontinuiranog mljevenja u ukupnoj masi uzorka te na sloju praha, čime su povezane globalna i lokalna kinetika. Usapoređeni su reakcijski mehanizmi u kugličnom mlinu, gdje je dominatna mehanička sila, te u sustavu bez kuglica, odnosno u rezonancijsko-akustičnoj miješalici na modelu sinteze kalkonâ. Pored fizikalnih čimbenika, proučen je utjecaj elektronske strukture i aditiva na mehanosintezu iminâ te aza-Michaelovih adukata. Tim eksperimentima potvrđena je primjenjivost Hammettove korelacijske, koncepta razvijenog za reakcije u otopini.

(147 + XXI stranica, 79 slika, 10 tablica, 226 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: kinetika / reakcijski mehanizam / mehanokemija / Ramanova spektroskopija/ mehanokemijska reaktivnost / Hammettova korelacija

Mentor: dr. sc. Ivan Halasz (znanstveni savjetnik)

Rad prihvaćen: 05. ožujka 2025.

Ocenitelji:

1. prof. dr. sc. Dominik Cinčić, PMF, Zagreb
2. prof. dr. sc. Ernest Meštirović, FKIT, Zagreb
3. izv. prof. dr. sc. Tomislav Jednačak, PMF, Zagreb





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

Doctoral Thesis

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF MECHANOCHEMICAL REACTIONS BY *IN SITU* RAMAN SPECTROSCOPY – CONTRIBUTIONS OF PHYSICAL AND CHEMICAL FACTORS

Leonarda Vugrin  
Ruđer Bošković Institute, Bijenička c. 54, Zagreb, Croatia

As part of this doctoral thesis, the influence of experimental parameters and molecular structure on mechanochemical reactivity was investigated. Using the one-step trimerization of nickel(II) dibenzoylmethanate as a model system, the effects of milling frequency, ball size, and ball mass on the kinetics of a purely mechanically activated transformation were systematically analyzed. The role of ball impacts was examined both within the bulk and on the powder layer, thereby connecting global and local kinetics. Reaction mechanisms were compared between ball milling, where mechanical impact is the dominant force, and a system without milling balls, specifically a resonance acoustic mixer, using chalcone synthesis as a model reaction. In addition to physical factors, the influence of electronic structure and additives on the mechanosynthesis of imines and aza-Michael adducts was studied. These experiments confirmed the applicability of the Hammett correlation, a concept originally developed for solution-phase reactions.

(147 + XXI pages, 79 figures, 10 tables, 226 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: kinetics / reaction mechanism / mechanochemistry / Raman spectroscopy / mechanochemical reactivity / Hammett correlation

Supervisor: Dr. Ivan Halasz (Scientific Advisor)

Thesis accepted: March 05<sup>th</sup> 2025

Reviewers:

1. prof. dr. sc. Dominik Cincić, PMF, Zagreb
2. prof. dr. sc. Ernest Meštrović, FKIT, Zagreb
3. izv. prof. dr. sc. Tomislav Jednačak, PMF, Zagreb



## § 1. UVOD

Kemijske promjene, pored onih koje započinju spontano mogu biti potaknute izvorima energije poput topline, svjetlosti, električne struje ili mehaničke sile.<sup>1,2</sup> Mehanokemija proučava kemijske reakcije izazvane mehaničkom silom putem smicanja ili kompresije, a dobiva sve veći značaj ne samo u kontekstu zelene kemije, gdje omogućava održiv i ekološki prihvatljiv pristup kemijskoj sintezi, nego i u kemijskoj sintezi općenito, budući da omogućava provedbu reakcija koje se u otopini izvode teško ili se uopće ne mogu provesti.<sup>2–4</sup> Važnost mehanokemije očituje se i u tome što ju je Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC, engl. *International Union for Pure and Applied Chemistry*) svrstala među deset tehnologija koje imaju potencijal promijeniti svijet.<sup>5,6</sup> Temeljna značajka mehanokemijskih reakcija je da se odvijaju u čvrstom stanju, bez potrebe za otapanjem reaktanata.<sup>3,7</sup> Međutim, u brojnim istraživanjima otkriveno je da dodatak manjih količina tekućina, ne nužno otapala, može znatno ubrzati mehanokemijske reakcije, a u nekim slučajevima čak i utjecati na ishod reakcije. Stoga, tekući aditivi igraju sličnu ulogu kao i otapala u reakcijama koje se odvijaju u otopini, kada utječu na mehanizam ili tijek reakcija.<sup>8,9</sup>

Iako počeci mehanokemije kao inženjerske discipline sežu u prapovijest, posebice u kontekstu rудarstva, sustavna istraživanja mehanokemijskih reakcija započela su tek krajem 19. stoljeća. Razvoj moderne mehanokemije započeo je nakon uvođenja automatiziranih uređaja za mljevenje početkom 20. stoljeća kada je uveden prvi model vibracijskog mlinja odnosno sredinom stoljeća kada je registriran prvi patent za planetarni mlin.<sup>2,10,11</sup> Ključni razlog za kasni i spor razvoj mehanokemije leži u povijesnoj dominaciji kemije u otopini, kako zahvaljujući vjerovanju da je za reaktivnost potrebna mobilnost molekula u otopini tako i eksperimentalno jednostavnijim načinima za provođenje reakcija u otopinama. Složena mehanokemijska pitanjajavljala su se u različitim disciplinama, od metalurgije i obrade ruda do anorganske i organske sinteze, a često su bila proučavana isključivo unutar pojedinog područja, bez interdisciplinarnog pristupa.<sup>12–14</sup> Mehanokemijski procesi često se odvijaju u zatvorenoj posudi s kuglicama za mljevenje koje sudarima i kotrljanjem miješaju praškaste reaktante te ih usitnjavaju. Upravo tijekom sudara kuglice sa stijenkama posude dolazi do pretvorbe kinetičke energije u unutrašnju energiju što omogućava kemijsku transformaciju i napredak reakcije. Sudari kuglica u kugličnom mlinu diskretni su događaji, kratkotrajni i mnogobrojni, a kemijske se promjene

događaju upravo na nasumično raspoređenim mjestima uzorka praha koji dožive sudar te kompresiju.<sup>15,16</sup> Zbog učestalosti sudara, mehanička se energija prenosi kroz veliki broj mikrolokacija unutar praškaste smjese tijekom mljevenja. Time se kemijske reakcije odvijaju u više odvojenih točaka, ali dovoljno brzo da se promjene u cijelom sustavu mogu promatrati na glavnini uzorka. U tom kontekstu, mehanički je rad istovremeno raspodijeljen na veliki broj mjesta uzorka praha u nizu sudara, od kojih svako može biti izvor kemijske reakcije. Složenost mehanokemijskih procesa proizlazi upravo iz dinamike sudara te načina na koji se energija prenosi i raspodjeljuje na praškastu smjesu tijekom mljevenja.

Unatoč svom značaju u kontekstu ostvarivanja kemijskih transformacija bez potrebe za otapalima, mehanizmi mehanokemijskih reakcija i dalje su slabo istraženi. Svaka informacija, izravna ili neizravna, korisna je za stvaranje cjelovitije slike, a razvojem spektroskopskih i difrakcijskih tehnika, kao i računalnih simulacija, omogućeno je praćenje kemijskih reakcija i strukturnih promjena tijekom mljevenja, ali i razjašnjavanje tih procesa na mikroskopskoj razini.<sup>17,18</sup>

Osim razjašnjenja fundamentalne problematike, sve se više istraživanjâ usmjerava na ispitivanje skalabilnosti mehanokemijskih reakcija. Dok se diskontinuirani mehanokemijski procesi provode u vibrirajućim kugličnim mlinovima na miligramskoj skali te u planetarnim, atricijskim i bubnjastim kugličnim mlinovima na gramskoj ili kilogramskoj skali, raste interes za kontinuiranim (protočnim) mehanokemijskim pristupima. Takve se sinteze provode u ekstruderima ili rezonancijsko-akustičnim miješalicama, gdje se na materijal vrši kompresija pomoću pužnih vijaka ili vibracijama bez miješajućeg medija što značajno smanjuje rizik od kontaminacije reakcijske smjese radi abrazije aparature. Ove napredne metode omogućuju učinkovitu i održivu primjenu mehanokemije u industriji.

Primarni cilj ove doktorske disertacije je dati znanstveni doprinos razumijevanju temeljnih aspekata mehanokemijskih procesa. Za tu svrhu potrebno je pronaći i istražiti modelne sustave uz pomoć kojih će se opisati kompleksni mljeveni procesi, ali za koje će se istovremeno moći objasniti reakcijski putevi pomoću metoda *in situ*.

Hipoteze na kojima se temelji ovo doktorsko istraživanje su sljedeće: *i)* mehanička aktivacija reaktanata putem unosa kinetičke energije utječe na mehanokemijsku reaktivnost, *ii)* Ramanova spektroskopija *in situ* može omogućiti razumijevanje reakcijskih procesa kugličnim mljevenjem i rezonancijskim-akustičnim miješanjem, *iii)* principi kemijske reaktivnosti u otopini primjenjivi su i za reakcije u čvrstom stanju.

Ciljevi doktorskog istraživanja su: 1) iskoristiti Ramanovu spektroskopiju *in situ* za sistematsko istraživanje utjecaja eksperimentalnih parametara na ishod mehanokemijske reakcije, 2) povezati značajke prijenosa energije u sustavima s i bez kuglica za mljevenje, 3) proširiti znanja o utjecaju elektron-donorskih i elektron-akceptorskih supstituenata na mehanokemijsku reaktivnost te ispitati prenosivost postojećih kemijskih principa iz kemije u otopini na mehanokemijske sustave.

Kako bi se navedeni ciljevi ostvarili, u sklopu ovog rada razvijeni su mehanokemijski protokoli za pripravu trimera niklovog(II) dibenzoilmetanata, različito supstituiranih Schiffovih baza, kalkonâ i aza-Michaelovih adukata. Praćenje reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ*, u kombinaciji s tehnikama *ex situ*, nuklearnom magnetnom rezonancijom (NMR) (engl. *nuclear magnetic resonance*) i infracrvenom spektroskopijom (IR) (engl. *infrared spectroscopy*) te rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku (PXRD) (engl. *powder X-ray diffraction*), omogućilo je karakterizaciju vrsta uključenih u reakcije, izravan uvid u dinamiku transformacija i reakcijske puteve te uvid u faktore koji kontroliraju reaktivnost i selektivnost mehanokemijskih procesa.

U prvom dijelu disertacije sustavno su istraženi fizikalni mehanokemijski aspekti, odnosno utjecaji eksperimentalnih parametara kao što su frekvencija mljevenja te veličina i masa kuglica na ishod mehanokemijske reakcije. Kao modelna reakcija odabrana je trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata. Prema hipotezi *i*), za mehanokemijske reakcije bitan je prijenos kinetičke energije na mljeveni sustav te se očekuje da će razumijevanje kako različit unos kinetičke energije utječe na mehanokemijsku reaktivnost omogućiti dublje razumijevanje mehanokemijskih reakcija. Također, uspoređeni su odnosi prijenosa energije na lokalnoj (pojedinačni udari) i globalnoj (višestruki udari, kuglični mlin) razini. Pritom su razvijeni modeli potencijalno primjenjivi na različite tipove reakcijskih sustava.

Hipoteza *ii*) istražena je na modelnoj reakciji nastajanja  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva, kalkonâ, s karakterističnom konjugiranom ugljik–ugljik vezom. U tom djelu istraživanja proveden je niz mehanokemijskih reakcija kugličnim mljevenjem te u rezonancijsko-akustičnoj miješalici, uz praćenje Ramanovom spektroskopijom *in situ*.

Prema hipotezi *iii*), u drugom dijelu disertacije istražen je utjecaj elektronskih svojstava molekula na mehanokemijsku reaktivnost. Provedena je validacija temeljnog principa fizikalne organske kemije u otopini, Hammettove korelacije, za reakciju kondenzacije derivata aromatskog benzaldehida i različito supstituiranih anilina u čvrstom stanju. U okviru drugog

dijela disertacije ispitan je i katalitički utjecaj aditivâ s ciljem bolje racionalizacije njihove uporabe koja se do sad temeljila na iskustvu. Reakcije u čvrstom stanju nisu dovoljno istražene te bi pronalaženje poveznice s reakcijama u otopinama, odnosno shvaćanje veze između strukture i reaktivnosti molekula u čvrstom stanju, olakšalo njihovo daljnje razumijevanje i planiranje mehanosintetskih koraka.

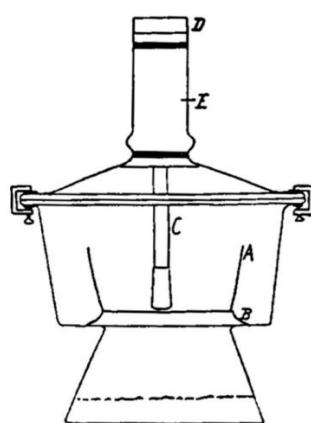
## § 2. LITERATURNI PREGLED

Sinergijsko povezivanje znanosti, industrije, tehnološkog napretka i zaštite okoliša predstavlja jedan od temeljnih izazova 21. stoljeća. Pandemije te globalne ekološke i ekonomske krize dovele su do povećane budnosti, propitkivanja i skeptičnosti široke populacije u sposobnost i kvalitetu rada liderâ u području farmaceutske industrije i znanstvene zajednice. Imperativ se sve više stavlja na implementaciju zelenijih i ekološki prihvatljivijih sintetskih procesa koji se smatraju održivom i pametnom strategijom za sprječavanje onečišćenja i minimiziranje mogućih nepoželjnih ishoda.<sup>4,19</sup> Sredinom 20. stoljeća kao potencijalno rješenje za problem otpadnih otapala javlja se mehanokemija, kod koje se energija u reakcijski sustav ne unosi kao toplina, nego primarno mehaničkim putem, čime se djelomično ili potpuno zaobilazi uporaba otapalâ. Tipične mehanokemijske tehnike uključuju uporabu vibracijskih kugličnih mlinova, vijčanih ekstrudera te rezonancijskih-akustičnih miješalica, a u novije vrijeme sve se više istražuju kombinacije mehanokemije s ostalim oblicima unosa energije, poput topline, svjetlosti ili zvuka.<sup>20,21</sup> Sintetski putevi razvijeni za pripravu različitih materijala u otopini sve se uspješnije mogu provesti mehanokemijskim procesima, pritom izbjegavajući ekstremne reakcijske uvjete ili dugotrajne reakcije, što daje dodatan motiv za daljnje razvijanje metoda mehanokemije.<sup>22</sup> Unatoč značajnom napretku, primjena mehanokemije na industrijskoj razini još je u povojima i suočava se s brojnim izazovima. Na istraživačima i tehnologima je prilagoditi postojeće metode i procese kako bi omogućili prijenos ove održivije tehnologije iz laboratorija na industrijsku skalu. Kako bi se razumjela današnja uloga mehanokemije i potaknuo njen daljnji razvoj, potrebno je sagledati njen povijesni kontekst, ključna otkrića i izazove koji oblikuju ovu rastuću disciplinu.

### 2.1. Povijest i suvremeniji razvoj mehanokemije

Povjesno gledano, mljevenje je jedan od najranijih načina obrade materijala, a služi ne samo za fizičku obradu već i za poticanje kemijskih promjena. Jedna od najranije dokumentiranih mehanokemijskih reakcija redukcija je minerala cinabarita u elementarnu živu uz prisutnost octene kiseline u bakrenom tarioniku.<sup>2,23</sup> Ovaj proces, poznat više od 2500 godina, iako izведен bez razumijevanja prirode procesa, svjedoči o značaju mehanokemije već u

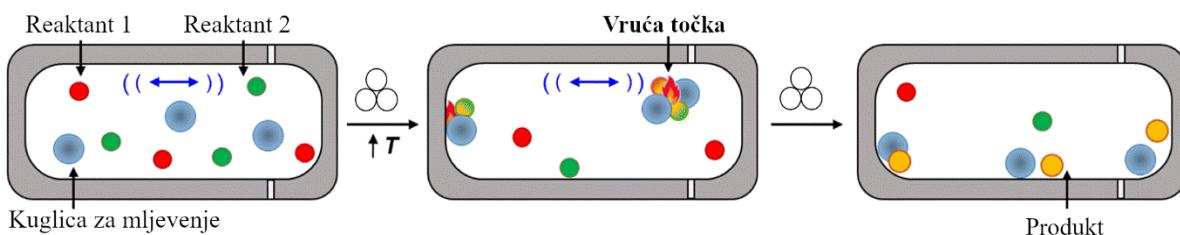
predznanstvenoj fazi razvoja kemije.<sup>23,24</sup> U 19. stoljeću M. Faraday opisao je redukciju srebrova klorida mljevenjem s cinkom, kositrom, željezom i bakrom u tarioniku, a nazvao ga je suhim putem poticanja kemijskih reakcija. To sugerira da je induciranje kemijskih promjena mljevenjem bilo poznato u njegovo vrijeme, iako su samo rijetki primjeri dokumentirani u znanstvenim radovima.<sup>25</sup> Danas je opće prihvaćena definicija mehanokemije ona koju je postavio G. Heinicke, a koji ju je opisao kao: „granu koja proučava kemijske i fizikalno-kemijske transformacije supstancija u svim agregacijskim stanjima, nastale pod utjecajem mehaničke energije.“<sup>26</sup> Sustavna istraživanja započela su krajem 19. stoljeća, kada su W. Spring u Belgiji i M. Carey Lea u Sjedinjenim Američkim Državama neovisno proučavali učinke mehaničke sile na kemijske reakcije. Springovi eksperimenti provedeni su uz pomoć uređaja za stvaranje tlakova do 6000 atm, kako bi se bolje proučilo nastajanje minerala u unutrašnjosti Zemlje te time postavilo temelje za razumijevanje kako mehanička energija izaziva promjene u strukturi materijala. S druge strane, otkrića M. Carey Lea pokazala su da mehanička sila izaziva kemijske promjene kvalitativno drugačije od onih izazvanih toplinskom energijom, čime je dan snažan doprinos razvoju mehanokemije kao zasebne grane kemije.<sup>27</sup> Američki kemičar L. H. Parker dodatno je proučavao kemijske reakcije u čvrstom stanju primjenom smičnog naprezanja, poput onog u tarioniku, koje izaziva lokalno ili površinsko taljenje reaktanata (slika 1), a istaknuo je i važnost kontroliranja atmosfere kako bi se smanjili sporedni učinci. Kao zasebna kemijska disciplina, mehanokemija je definirana početkom 20. stoljeća, kada ju je W. Ostwald uvrstio u svoj sustav kemijskih disciplina uz termokemiju, fotokemiju i elektrokemiju.<sup>2</sup>



**Slika 1.** Prvi mehanokemijski reaktor. Oznake na slici odgovaraju: A – tarioniku, B – željeznom okviru, C – tučku, D – ručki, E – gumenoj cijevi.<sup>28</sup>

Područje mehanokemije usporedno se razvijalo s kemijom čvrstog stanja tijekom 20. stoljeća, a prvi teorijski model reakcija u čvrstom stanju bila je teorija „vrućih točaka“ (engl. *Hot-spot theory*) (slika 2) koja je nastojala objasniti inicijaciju mehanokemijske reakcije kao posljedicu lokalnog povećanja temperature pri kontaktu čvrstih tvari tijekom kratkog trajanja sudara.<sup>2</sup> Ovaj model polazi od pretpostavke da trenje na površinama materijala reda veličine  $1 \text{ mm}^2$  može dovesti do okalnog zagrijavanja iznad  $1000 \text{ K}$ , a koje traje između  $10^{-4}$  i  $10^{-3} \text{ s}$ , što predstavlja ključni uzrok deformacija u strukturi materijala te posljedično mehanički iniciranih kemijskih promjena.

F. Delogu i suradnici istraživali su fazne prijelaze metalâ i metalnih oksida pod termičkom aktivacijom pri temperaturama od  $650 \text{ K}$  do  $720 \text{ K}$ .<sup>29</sup> Međutim, promjene faze nisu zabilježene tijekom mljevenja ovih materijala, iako bi temperature potrebne za te prijelaze, prema teoriji vrućih točaka, trebale biti dosegnute. S druge strane, model magma-plazma (engl. *magma-plasma model*) opisuje kako se još veća količina energije oslobađa na mjestu kontakta sudarajućih čestica, stvarajući plazmatično stanje karakterizirano emisijom visokoenergetskih kratkoživućih slobodnih elektrona.<sup>2,26,30</sup> Nedavni razvoj mehanokemijskih reaktora s implementiranim sustavom za mjerjenje temperature *in situ* omogućio je testiranje utjecaja mehaničkog udarca na promjenu u temperaturi u glavnini uzorka, pri čemu je utvrđeno da se temperatura reakcijskog sustava može povećati do  $10 \text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>31</sup> Međutim, izravna mjerena temperatura na mjestu sudara kuglica do sada nije provedena, stoga se naglašava da do sada provedeni eksperimenti ne daju informaciju o lokalnoj vrijednosti porasta temperature o kojima raspravlja teorija „vrućih točaka“. K. B. Gerasimov i suradnici koristili su kalorimetrijske tehnike za procjenu lokalnih temperatura kuglica tijekom mljevenja te su otkrili da temperature na površinama kuglica mogu doseći i do  $600 \text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>32</sup> Prema tome, uloga lokaliziranih vrućih točaka i temperaturnih skokova u povećanju brzine reakcija ostaje nerazriješena.



**Slika 2.** Pojednostavljeni prikaz teorije vrućih točaka za mehanokemijske reakcije u vibrirajućoj posudi za mljevenje.<sup>33</sup>

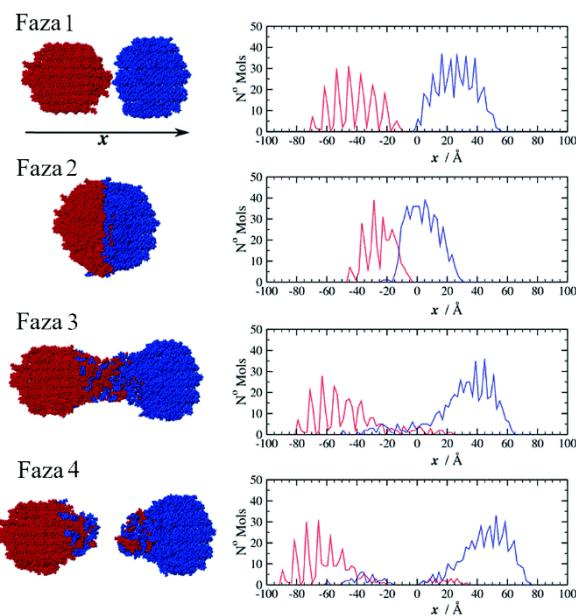
Za cijelovito razumijevanje mehanokemijskih procesa potrebno je zato razmotriti i druge aspekte, uključujući stvaranje kristalnih defekata,<sup>34,35</sup> lokalizirano zagrijavanje te mehanizme prijenosa energije. Napredak u fizici čvrstog stanja stvorio je povoljne uvjete za proučavanje različitih fenomena poput mehaničkog naprezanja i deformacija, što značajno doprinosi shvaćanju te eksperimentalnom ispitivanju mehanizama pretvorbe mehaničke u kemijsku energiju.<sup>36</sup>

### *2.1.1. Mechanizmi mehanokemijskih reakcija*

Jedan od važnijih pojmove koji se koriste u kontekstu mehanokemije je mehanička aktivacija. Taj je izraz posebno relevantan za fundamentalna istraživanja.<sup>37</sup> Pod mehaničkom aktivacijom podrazumijeva se višestupanjski proces koji prethodi mehanokemijskoj reakciji, a dovodi do promjene sastava ili strukture tvari zbog primjene mehaničke sile.<sup>28,36,38</sup> Smatra se da se energijski parametri i količina akumulirane energije čvrstih tvari<sup>34</sup> mijenjaju u svakom koraku, odnosno prilikom svakog mehaničkog djelovanja. Četiri važna procesa koja objedinjuju pojam mehaničke aktivacije su: stvaranje defekata, amorfizacija, nastajanje metastabilnih oblika i kemijska reakcija.<sup>38,39</sup> Primarni procesi, poput povećanja specifične površine, odnosno povećanja unutarnje i površinske energije, općenito povećavaju reaktivnost tvari. S druge strane, sekundarni procesi, poput agregacije, adsorpcije i rekristalizacije, odvijaju se spontano u aktiviranim sustavima i mogu se pojaviti čak i tijekom mljevenja ili nakon njegova završetka.

Makroskopski gledano, mehanička obrada materijala mljevenjem u tarioniku dovodi do usitnjavanja čestica, a time i povećanja njihove specifične površine te stvaranja deformacija na zahvaćenim površinama praškastog materijala, dok kontinuirano miješanje osigurava homogenu raspodjelu čestica. Mikroskopski gledano, mehanizmi prijenosa molekula na površinama kristala, zatim nastajanje tekuće eutektičke međufaze pri kontaktu, kao i lokalno zagrijavanje, detaljnije opisuju promjene prilikom mehaničke aktivacije. Za bolji opis danas se sve više primjenjuju napredne metode poput računalnih simulacija i molekulske dinamike, koje omogućuju dublje razumijevanje prijenosa energije i reakcijskih mehanizama.<sup>40</sup> Na primjeru računalne simulacije nanoindentacije molekulske klastera acetilsalicilne kiseline i meloksikama (slika 3), pokazano je da miješanje na molekulskoj razini u automatiziranim mlinovima može biti učinkovito u uvjetima bez dodatka otapala te je dokazano da dolazi do

stvaranja tzv. „*connective neck*“ struktura između sudarajućih klastera, kao i amorfizacije na kontaktnoj površini, što povećava mobilnost molekula u tim područjima.<sup>41</sup>

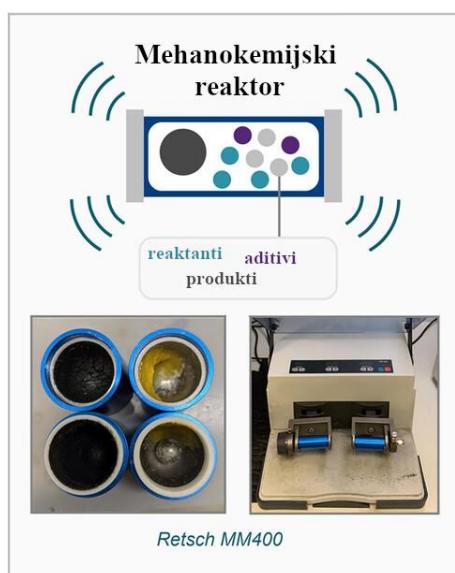


**Slika 3.** Simulirana indentacija između sfernih klastera meloksikama (crveno) i acetilsalicilne kiseline (plavo). Prikazani su odabrani trenutci zabilježeni tijekom simulacije, a koji opisuju raspodjelu molekula od početnog položaja, trenutka kontakta klastera, zatim odvajanje klastera te konačni oblik nakon potpunog odvajanja pojedinog klastera. Brzina kretanja klastera iznosila je 4 m/s.<sup>40</sup>

#### 2.1.2. Mehanokemijski uređaji

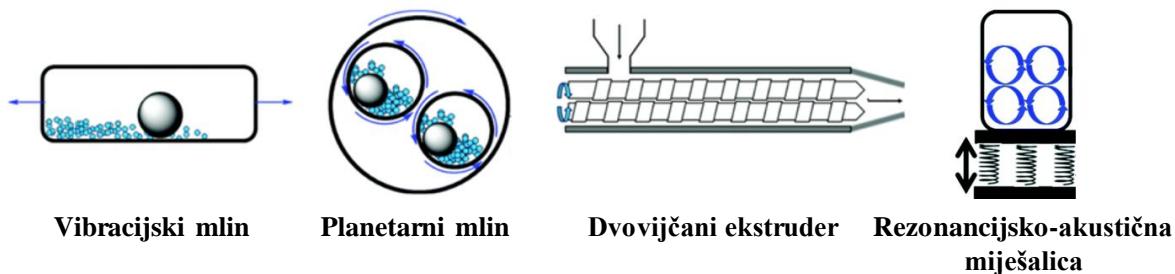
Mehanokemijske reakcije temelje se na mehaničkom miješanju i usitnjavanju reakcijske smjese, pri čemu se mehanička energija prenosi na reaktante, omogućujući njihovu kemijsku transformaciju. Ovaj se pristup može provesti na različite načine, od tradicionalnih metoda pomoću tarionika i tučka do modernih, automatiziranih uređaja dizajniranih za kontroliranu i ponovljivu sintezu. Razvoj modernih kugličnih mlinova, poput vibracijskih i planetarnih, omogućio je precizniju kontrolu reakcijskih uvjeta, poboljšanje učinkovitosti prijenosa mehaničke energije i veću reproducibilnost mehanokemijskih reakcija. Pritom, svaka tehnologija ima svoje prednosti i ograničenja, a izbor ovisi o vrsti reakcije, potrebnoj količini produkta i specifičnim uvjetima procesa. Dok kuglični mlinovi ostaju standard za laboratorijska istraživanja, ekstruder i rezonancijsko-akustične miješalice otvaraju nove mogućnosti za industrijsku primjenu mehanokemije, čime se povećava njezina relevantnost u farmaceutskoj i kemijskoj industriji te industriji materijala.

Prvi i najjednostavniji alat za mehanokemijske reakcije čine tučak i tarionik, koji se stoljećima koristio za usitnjavanje čvrstih tvari. Međutim, rad u tarioniku slabo je reproducibilan, jer značajno ovisi o operateru, njegovo tehnici i uvjetima mljevenja, a dugotrajan i fizički naporan rad čini ovu metodu nepraktičnom za sustavna istraživanja. Automatizirani električni mlinovi preferirani su za mehanokemijske reakcije zbog veće reproducibilnosti, ali i intenzivnijeg mehaničkog djelovanja. Zatvoreni reakcijski sustavi omogućuju produljeno mljevenje u kontroliranim uvjetima, dok se automatizacijom te putem optimizacije parametara mljevenja postiže precizan unos mehaničke energije u sustav. Standardni vibracijski kuglični mlin sastoji se od elektromotora koji pokreće dvije ruke koje istovremeno i međusobno nasuprotno osciliraju te električkog sklopa kojim se kontroliraju frekvencija i trajanje mljevenja. Ruke su konstruirane za čvrst prihvatanje posudica za mljevenje, u koje se prije same reakcije dodaju komponente reakcijske smjese te kuglice za mljevenje. U vibracijskim kugličnim mlinovima posude osciliraju u horizontalnoj ravnini, s frekvencijama tipično u rasponu od 20 do 36 Hz te do 50 Hz za vertikalne oscilacije (slika 4).<sup>17,18</sup> Pritom dolazi do sudarâ kuglice za mljevenje i stijenke posude, a materijal koji se nađe na mjestu sudara, preuzima kinetičku energiju što omogućava kemijsku transformaciju. Intenzitet miješanja regulira se brojem i veličinom kuglica: manji broj većih kuglica osigurava visoku udarnu energiju, dok veći broj manjih kuglica poboljšava miješanje i povećava broj udaraca u jedinici vremena.<sup>42</sup>



**Slika 4.** Gore: shematski prikaz mehanokemijskog reaktora. Dolje: raspodjela reakcijske smjese unutar posude za mljevenje s kuglicom izrađenom od nehrđajućeg čelika nakon mljevenja u vibracijskom kugličnom mlinu (Retsch, model MM400).<sup>43</sup>

S druge strane, planetarni mlinovi, dizajnirani za sintezu na skali do 1 kg, koriste prvenstveno smične sile te omogućuju veći prijenos mehaničke energije na mljeveni uzorak ili materijal zahvaljujući kombiniranim rotacijskim pokretima posuda i diska brzinama vrtnje od 400 do 600 rpm.<sup>44</sup> Unatoč velikim mogućnostima kugličnih mlinova, pitanje skalabilnosti mehanokemijskih reakcija predstavlja izazov. Rješenje za industrijsko povećanje mehanokemijskih metoda predstavlja tehnika ekstruzije, koja omogućuje kontinuiranu sintezu u količinama od više kilograma po satu. U dvovijčanim ekstruderima (TSE, engl. *twin-screw extruder*) čvrsti reaktanti dodaju se u sustav te se, uz pomoć rotirajućih pužnih vijaka, transportiraju i intenzivno miješaju (slika 5).<sup>45,46</sup> Segmenti za mljevenje i transportiranje odnosno miješanje reakcijskog materijala razlikuju se u geometriji, a time i učinku na reakcijski materijal. Konfiguracija pužnih vijaka unutar ekstrudera i kontrola temperature ključni su faktori koji značajno utječu na cijeli sintetski proces. Također, tlak unutar ekstrudera, brzina vrtnje vijaka, kapacitet te specifičan utrošak energije važni su procesni parametri koji mogu značajno utjecati na učinkovitost i selektivnost reakcije.<sup>47</sup>

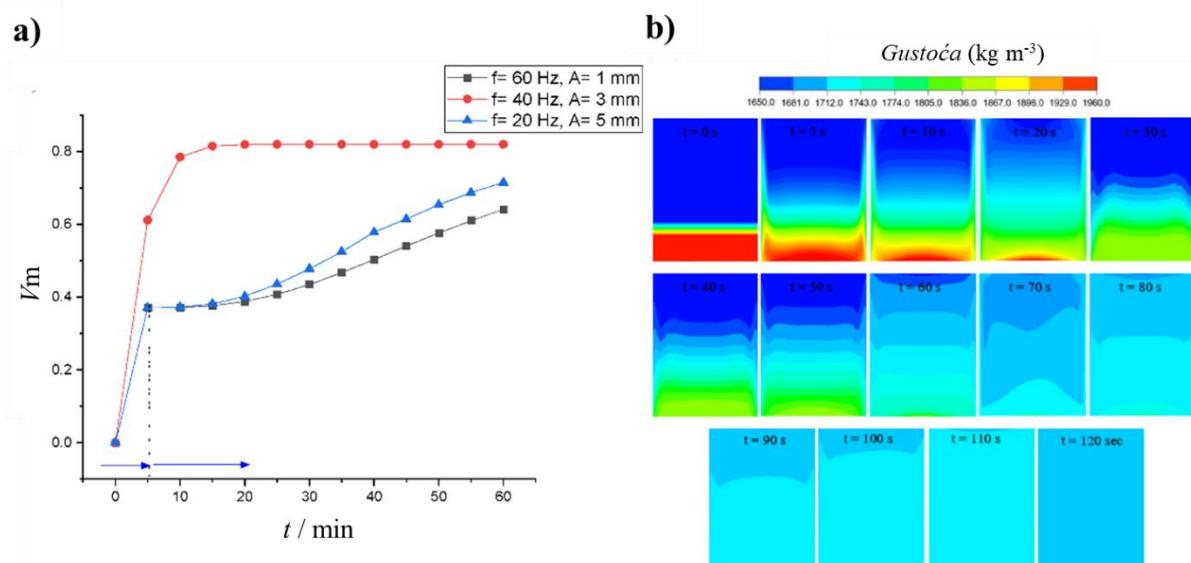


**Slika 5.** Shematski prikaz principa rada raznih mehanokemijskih uređaja.<sup>2,11,48</sup>

Jedan od alternativnih i novijih uređaja koji se uvodi u mehanokemiju za provođenje sinteze na uvećanoj skali, ali bez kuglica za mljevenje, jest rezonancijsko-akustična miješalica, koja sukladno svom nazivu koristi princip rezonancijskog-akustičnog miješanja (RAM, engl. *resonant acoustic mixing*).<sup>48–50</sup> Reakcijski materijal smješta se u zatvorene posude (najčeće polipropilenske boćice), koje se drže u specijaliziranom nosaču unutar komore za miješanje. Mehanizam rada temelji se na vertikalnim oscilacijama reakcijskog materijala pri rezonantnoj frekvenciji od 60 Hz, čime se postiže homogenizacija bez upotrebe medija za mljevenje.<sup>51</sup> Ovom se tehnikom mehanokemijski procesi izvode, osim na laboratorijskoj skali (do nekoliko grama), sve do industrijskih razmjera (do nekoliko kilograma), uz održavanje visoke reproducibilnosti te uz minimizaciju abrazije, odnosno kontaminacije reakcijskog materijala.<sup>52</sup>

Do sada, koristeći rezonancijsko-akustičnu miješalicu dobiveni su obećavajući rezultati u mehanokemijskoj sintezi metalo-organskih mreža (MOF, engl. *metal-organic frameworks*)<sup>53</sup>, kokristala<sup>52,54</sup> i farmaceutskih spojeva.<sup>55</sup> Osim što omogućuje klasične mehanokemijske reakcije, ova se tehnika pokazala pogodnom i za piezoelektričku katalizu, pri čemu je mehanička energija dovoljna za polarizaciju piezoelektričnih materijala poput barijevog titanata, npr. u reakciji borilacije diazonijevih soli.<sup>50</sup>

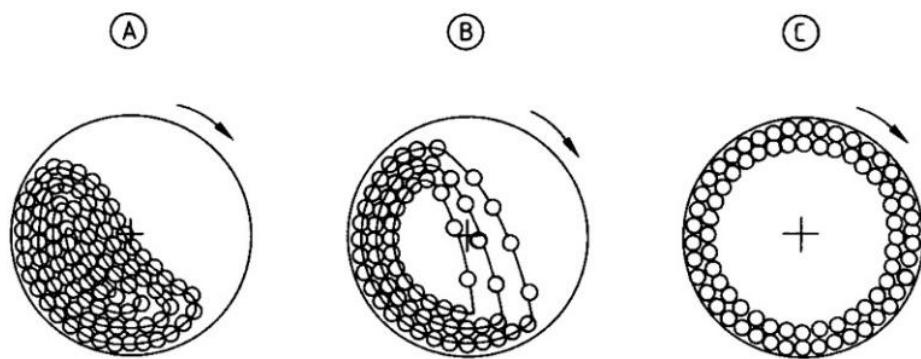
Iako je ova tehnologija obećavajuća, dinamičko ponašanje materijala unutar uređaja za RAM i optimizacija parametara još uvijek nisu u potpunosti istraženi, što otvara prostor za daljnji razvoj i prilagodbu uređaja specifičnim kemijskim sustavima. Dosadašnje numeričke simulacije pokazale su da povećanjem amplitute i frekvencije vibracija dolazi do značajnog skraćenja vremena potrebnog za potpuno miješanje odnosno homogenizaciju, primjerice u pripremi smjese eksploziva Oktogen (ciklotetrametilen-tetranitramin, HMX) i trinitrotoluena (slika 6).<sup>56</sup>



**Slika 6.** Rezultat numeričkih simulacija u uređaju za RAM: a) utjecaj frekvencije i amplitude na vrijeme potrebno za postizanje potpunog miješanja trinitrotoluena i eksploziva HMX u rezonancijsko-akustičnoj miješalici, b) proces miješanja prikazan u obliku kontura gustoće tijekom različitih vremenskih koraka simulacije.<sup>56</sup>

Višestupanjska priroda mehaničke aktivacije zahtijeva primjenu visokoučinkovitih električnih mlinova, čija konstrukcija i način rada određuju različite mehanizme miješanja reakcijskog materijala. Ovisno o vrsti mlina i načinu rada, mogu se uočiti različiti obrasci gibanja kuglica koji izravno utječu na reologiju reakcijskog materijala i efikasnost mljevenja.

Dok je reproducibilnost izazov već na laboratorijskoj skali, na industrijskoj razini ti izazovi postaju sve izraženiji. Primjerice, u ekscentričnom vibracijskom mlinu, koji je prilagođen za industrijsku primjenu, opaženi su različiti režimi gibanja kuglica, koji su ključni za optimizaciju procesa i osiguravanje konzistentnih rezultata (slika 7).



**Slika 7.** Shematski prikaz različitih tipova gibanja kuglica za mljevenje u bubenjastom kugličnom mlinu: (A) kaskadno pri sporijim brzinama rotacije, (B) slobodni pad pri umjerenim brzinama rotacije te (C) pri visokim brzinama rotacije kuglice se drže uz stijenke posude uslijed centrifugalnih sila.<sup>28,57</sup> U slučaju (C), kuglice se više ne sudaraju niti kotrljaju, što znači da mljevenje prestaje.

Osim izazova vezanih uz skalabilnost, značajan problem u mehanokemiji predstavlja kontaminacija reakcijskih smjesa uslijed abarazije stijenke posude i kuglica za mljevenje. Naime, uslijed velikih sila koje se javljaju u mehanokemijskim procesima dolazi do postupnog trošenja materijala posudica i kuglica, što rezultira kontaminacijom mljevene smjese,<sup>58–60</sup> pri čemu stupanj kontaminacije ovisi o čvrstoći prisutnih materijala, kao i o kemijskim interakcijama materijala posudice i kuglica te reakcijske smjese. Standardni materijali od kojih može biti izrađena reakcijska posuda su čelik, teflon i prozirni poli(metil-metakrilat) (PMMA, engl. *poly(methyl metacrylate)*), odnosno pleksiglas, posebice često korišten za izvođenje spektroskopskih mjeranja *in situ*. U posude se stavljuju jedna ili više kuglica za mljevenje koje mogu biti različitih veličina i sastava, a najčešće su izrađene od čelika, cirkonijevog dioksida, volframovog karbida i teflona. Naime, male veličine čestica i velika specifična površina pogoduju interakcijama s materijalima posude i kuglica, što često rezultira kontaminacijom, primjerice željezom.<sup>61</sup> Iako se kontaminacija može smanjiti uporabom posuda od tvrdih, inertnih materijala poput ahata ili cirkonijevog dioksida, ovo nije univerzalno rješenje, osobito za sustave koji zahtijevaju velike mehaničke sile i dugotrajno mljevenje.<sup>61</sup>

S druge strane, mogućnost odvajanja čestica materijala posudica ili kuglica, odnosno interakcija tih materijala s reakcijskim smjesama inspirirala je pojedine istraživače da materijal kuglica ili posudica pokušaju iskoristiti kao katalizator za pojedine kemijske reakcije. Konkretno, uzme li se u obzir da mehanička abrazija dovodi do aktivacije površine materijala, kao i da se mehanokemijske reakcije zbivaju upravo na površinama, može se očekivati da bi korištenje kuglica koje na površini imaju katalitički aktivne tvari moglo nadomjestiti uporabu katalizatorâ. Taj inovativan pristup, poznat pod imenom direktna mehanokataliza (DM, engl. *direct mechanocatalysis*), prvotno je krenuo od korištenja kuglica ili posudica za mljevenje izrađenih od katalitički aktivnih materijala poput nikla, bakra i čelika.<sup>20,49</sup> Primjerice, korištenje kuglica od bakra, nikla ili legura čelika omogućava provođenje katalitičkih reakcija poput cikloadicije,<sup>62–64</sup> C–C sprezanja<sup>65,66</sup> i reakcija hidrogenacije<sup>67</sup> uz minimalnu kontaminaciju i visoku učinkovitost. Među prvim primjenama metode DM istaknuli su se kuglični mlinovi, ali nedavno je razvijen pristup direktnе mehanokatalize unutar ekstrudera na primjeru Suzuki-Miyaurove reakcije, pri čemu je unutarnja površina ekstrudera kao površina pužnih vijaka obložena slojem metalnog paladija, a samo je jedan ciklus rezultirao s 36 % ciljnog spoja.<sup>68</sup> Za razliku od kugličnih mlinova, gdje je katalitički materijal potrošan zbog abrazije i konstantnih snažnih udaraca kuglice za mljevenje, u ekstruderima je moguće produžiti vijek trajanja katalitičke površine kroz re-katalizaciju, odnosno obnavljanje katalitičkog sloja nakon određenog broja ciklusa. Ovo istraživanje pokazalo je potencijal direktne mehanokatalize kao skalabilnog i kontinuiranog procesa, s mogućnošću primjene u industrijskim sintezama. Kao još jedan dokaz koncepta metode DM, provedena je bakrom katalizirana alkin-azidna cikloadicija (CuAAC, engl. *copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*), gdje je umjesto katalitičkih kuglica korištena jednostavna bakrena spirala unutar rezonancijsko-akustične miješalice.<sup>49</sup> Eksperimentalni podaci pokazali su da se reakcija odvija isključivo na površini metala, pri čemu se tijekom miješanja generiraju reaktivne bakrove(I) vrste, ključne za katalizu. Koncept je uspješno primijenjen za gramsku sintezu farmaceutskog spoja Rufinamida. Ukratko, pravilnim odabirom materijala kuglica, korištenjem zaštitnih prevlaka, kao i optimizacijom parametara mljevenja, moguće je minimizirati kontaminaciju i istovremeno iskoristiti prednosti mehanokatalitičkih efekata u mehanokemijskim sintezama.

Osim navedenih tehnika, u području mehanokemije sve veći interes izazivaju nove eksperimentalne tehnike koje kombiniraju različite izvore energije s primarnom, mehaničkom energijom. U novije tehnike spadaju: termomehanokemija, gdje se tijekom mljevenja dodatno

kontrolira temperatura, čime se može utjecati na kinetiku i termodinamičku stabilnost produkata, zatim sonomehanokemija, koja kombinira mljevenje ultrazvukom, fotomehanokemija, gdje prozirne posudice od kvarca ili PMMA<sup>69</sup> omogućuju istovremeno mljevenje i ozračivanje reakcijske smjese, kao i elektromehanokemija.<sup>1</sup>

### 2.1.3. Metode mehanokemijskih reakcija

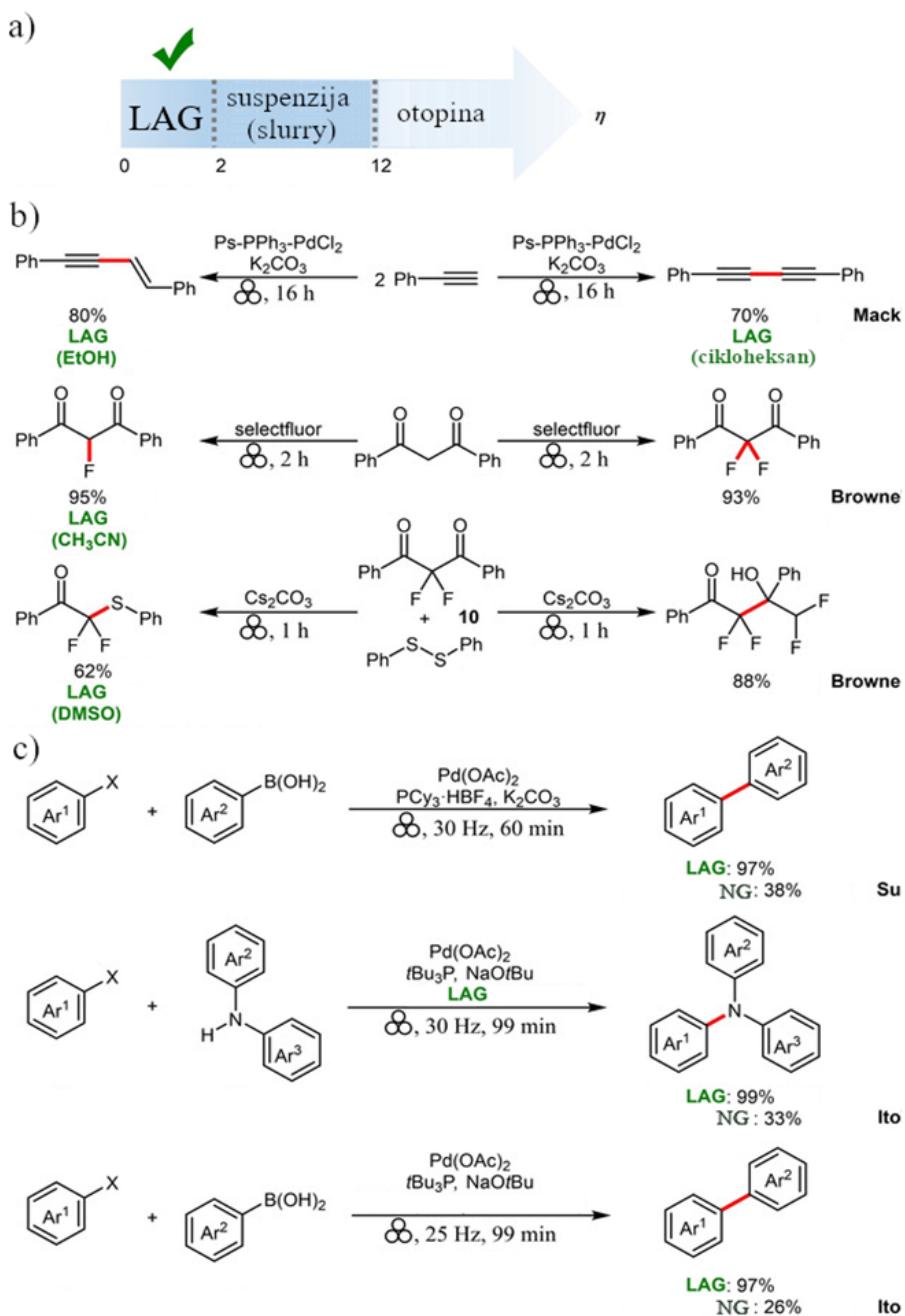
Sinteze u otopini općenito karakterizira korištenje tekućina koje su često toksične i mogu biti štetne za okoliš, a dodatak skupih katalizatora ponekad je neizbjegjan. U duhu često, ali pogrešno citirane Aristotelove izjave da se reakcije mogu provoditi samo u tekućem agregacijskom stanju (lat. *non corpora agunt nisi fluida seu soluta*)<sup>70</sup>, ideja reakcija izravno između čvrstih tvari mnogim znanstvenicima djelovala je neprirodno. Međutim, organske čvrste tvari, u kojima su molekule unutar kristala međusobno povezane nekovalentnim vezama, općenito su mekane. To znači da već i male sile mogu odvojiti čestice od površine, čime se efektivno snižava reakcijska barijera, tako da se mnoge reakcije mogu odvijati čak i ručnim mljevenjem u tarioniku. Nasuprot tome, procesi pucanja kovalentnih i ionskih veza zahtijevaju veći unos mehaničke energije, primjerice kontinuirano kuglično mljevenje tijekom više sati. Ipak, neke reakcije poput sinteze olovovog(II) jodida iz kalijevog jodida i olovovog(II) nitrata, također se mogu izvesti u tarioniku tako da se mehanokemijska reaktivnost ne može uvijek procijeniti samo na osnovu vrsta veza među česticama reaktanata.

Osnovne metode sinteze u mehanokemiji zasnivaju se na miješanju čvrstih reaktanata bez dodatka otapala. Međutim, otkriveno je da se mnoge mehanokemijske reakcije mogu ubrzati dodatkom malih količina čvrstih ili tekućih aditiva<sup>71,72</sup>, a u nekim slučajevima može se utjecati i na ishod reakcije tj. usmjeriti reakciju prema određenom produktu dodatkom specifičnog aditiva (slika 8). S obzirom na prisutnost aditivâ, mehanokemijske metode podijeljene su na mljevenje bez dodatka aditiva (NG, engl. *neat grinding*), tekućinom potpomognuto mljevenje (LAG, engl. *liquid-assisted grinding*)<sup>73</sup>, mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (ILAG, engl. *ion- and liquid-assisted grinding*)<sup>74</sup> te mljevenje potpomognuto polimerom (POLAG, engl. *polymer-assisted grinding*).<sup>75</sup> U mehanokemijskim sustavima često se koriste inertni čvrsti aditivi poput silicijevog i aluminijevog oksida radi poboljšavanja reoloških svojstva smjese, a također osiguravaju homogenizaciju, smanjuju lijepljenje materijala za stijenke posude i kuglice. Poseban su primjer već spomenute reakcije mehanoredoks arilacije i borilacije, gdje se primjenom piezoelektričnih materijala poput barijevog titanata tijekom

kugličnog mljevenja postiže redoks reaktivnost. Piezoelektrični materijal podvrgnut je periodičnim mehaničkim udarcima, pri čemu dolazi do njegove deformacije i stvaranja površinskog električnog naboja koji pokreće redoks procese, a koji se inače odvijaju u sustavima s otapalom koje prenosi električni naboј. Pritom su moguće i razne kombinacije aditivâ. Primjerice, korištenjem acetonitrila (MeCN) kao aditiva za LAG kod mehanoredoks reakcija povećano je iskorištenje borilacijskog produkta s 21 % (mljevenje metodom NG) na 81 %.<sup>43,76,77</sup>

LAG podrazumijeva dodatak male količine tekućine čvrstim reaktantima radi olakšavanja difuzije molekula i povećanja vjerojatnosti međusobnog kontakta reaktanata. Kod reakcija gdje je jedan od reaktanata hidratiran, čak i početno suho mljevenje može dovesti do procesa LAG, budući da se tijekom reakcije oslobađa tekuća voda. Dodatkom tekućine mogu nastati produkti drugačiji u odnosu na produkte u reakcijama u otopini i tako značajno utjecati na mehanokemijske reakcije zbog ovisnosti o termodinamičkoj ili kinetičkoj stabilnosti.<sup>72</sup> Kod metode LAG, količina dodane tekućine iskazuje se parametrom  $\eta$  koji se izračunava kao omjer volumena dodane tekućine (izraženog u  $\mu\text{L}$ ) i ukupne mase reakcijske smjese (izražene u mg). Kod sinteze bez prisutnosti tekućeg aditiva,  $\eta$  iznosi 0, dok je kod sinteze uz dodatak tekućine uglavnom u rasponu 0–2  $\mu\text{L}/\text{mg}$ , pri čemu ishod reakcije općenito ne ovisi o topljivosti reaktanata u aditivu. Istraživanja u području mehanokemije pokazala su da na tijek, brzinu, ishod i selektivnost reakcije utječu priroda i polarnost dodanog otapala, kao i dodani volumen tekućine.<sup>78,79</sup> Metoda LAG pokazala se učinkovitom u razvoju lijekova te kontroli nastajanja polimorfa<sup>9</sup>, kokristala<sup>80</sup> i solvata<sup>9,81</sup>. Primjerice, J. Mack i suradnici pokazali su mogućnost korištenja metode LAG za promjenu reakcijskih puteva, gdje je produkt reakcije katalizirane paladijem ovisio o prirodi tekućine, odnosno o njezinoj polarnosti (slika 8b).<sup>82</sup> D. L. Browneova grupa izvijestila je o selektivnoj fluoraciji  $\beta$ -diketonâ pod utjecajem dodane tekućine, gdje je kemoselektivnost promijenjena zamjenom tekućine suhim mljevenjem (slika 8b).<sup>8</sup> Nadalje, W.-K. Su i suradnici razvili su protokol za provedbu Suzuki-Miyaurove reakcije pri čemu je standardno iskorištenje reakcije dodavanjem malih količina metanola povećano s 38 % na 97 %.<sup>83</sup> Osim toga, H. Itova grupa je nedavno objavila prve rezultate o reakcijama umrežavanja novih C–N i C–C veza u čvrstom stanju, pri čemu 1,5-ciklooctadien djeluje kao učinkoviti stabilizator za paladijev katalizator.<sup>65,84</sup> Međutim, kako bi se u potpunosti iskoristio potencijal ovih metoda, potrebni su daljnje istraživanje mehanizama te optimizacija parametara koji utječu

na selektivnost i učinkovitost reakcija, što predstavlja veliki izazov zbog velikog broja parametara koji se simultano mijenjaju.



**Slika 8.** Uloga tekućine u mehanokemijskim organskim reakcijama: a) vrste mehanokemijskih reakcija prema parametru  $\eta$ , b) usmjerivač različitih sintetskih tokova, c) katalizator.<sup>81</sup>

## 2.2. Praćenje mehanokemijskih reakcija

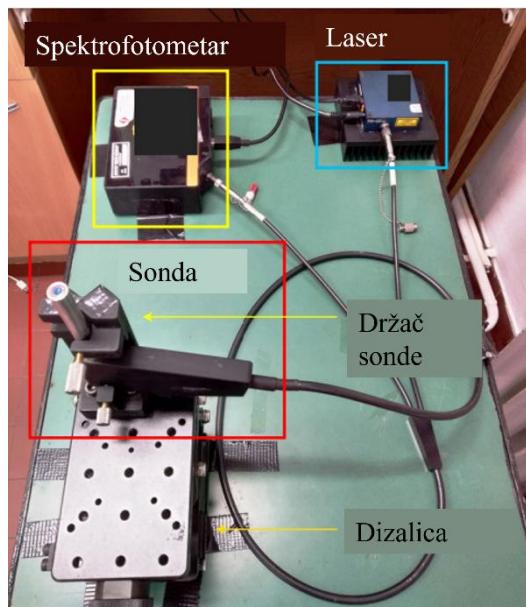
Mehanokemijske reakcije provode se u zatvorenim reakcijskim posudama koje brzo osciliraju, čime se sprječava direktni uvid u tijek reakcija, budući da se znatno otežava korištenje metoda praćenja poput spektroskopije NMR, ali i uzorkovanje za metode *ex situ*. Zbog toga je razvoj analitičkih tehnika za praćenje procesa u realnom vremenu bio od iznimne važnosti za napredak u području mehanokemije. Ključan iskorak ostvaren je uvođenjem tehnika za praćenje procesa mljevenja *in situ*, prvo difrakcijom rendgenskog zračenja 2013. godine<sup>17</sup>, a potom i Ramanovom spektroskopijom 2014. godine,<sup>18</sup> te tandemskom<sup>85</sup> tehnikom koja ih rabi istovremeno.<sup>85–87</sup> Kako bi se dobio dublji uvid u reakcijske mehanizme, primjenjuje se tandemna tehnika<sup>88</sup> koja kombinira Ramanovu spektroskopiju s dodatnim metodama, poput fluorescencijske emisije.<sup>89</sup> Osim toga, razvijena je i metoda za praćenje *in situ* temeljena na spektroskopiji ssNMR (engl. *solid-state nuclear magnetic resonance*), kojom su se dodatno proširele mogućnosti praćenja mehanokemijskih reakcija.<sup>90</sup> Kako difrakcijska tako i Ramanova tehnika zahtijevaju uporabu prozirnih reakcijskih posuda od PMMA koje omogućuju laserskom ili rendgenskom zračenju prolaz kroz stijenke posude te interakciju s reakcijskim materijalom.<sup>91</sup> Spomenute metode međusobno su komplementarne, rendgenska difrakcija daje uvid u kristalnu strukturu uzorka, odnosno identitete i sastav kristalnih sastavnica reakcijske smjese, dok Ramanova spektroskopija pruža informacije o cijelom uzorku neovisno o njegovoj kristalnosti odnosno osjetljiva je na amorfnost uzorka.<sup>91</sup> Ramanova spektroskopija u realnom vremenu pruža informacije o vibracijama unutar molekula, a razvojem tehnike NMR u čvrstom stanju za snimanja *in situ* dodatno se dobivaju informacije o elektronskom okruženju pojedinih atoma u česticama.<sup>92</sup> Ramanova je spektroskopija pritom osjetljiva ne samo na molekulski identitet i kristalnu fazu komponenti, nego i na prisutnost amorfnih ili tekućih faza.<sup>93</sup> S druge strane, ograničena je mogućom fluorescencijom pojedinih vrsta tvari.<sup>40,94,95</sup>

### 2.2.1. Ramanova spektroskopija *in situ*

Ramanova spektroskopija temelji se na osvjetljavanju uzorka monokromatskim, danas tipično laserskim zračenjem, te raspršenju u obliku elastičnog Rayleighovog i neelastičnog Ramanovog raspršenja.<sup>96,97</sup> Kod Ramanovog raspršenja molekule ili kristalna rešetka pobuđuju se u kratkotrajna virtualna elektronska stanja, nakon čega slijedi relaksacija u polazno elektronsko, ali različito vibracijsko stanje. U slučaju kad je dio energije upadnog fotona

apsorbiran, završno vibracijsko stanje više je od početnog (Stokesovo raspršenje), dok u suprotnom slučaju (anti-Stokesovo raspršenje) odlazni foton ima višu energiju od upadnog, a završna vibracijska razina je niža.<sup>98</sup> Konačan ishod neelastičnog raspršenja je Ramanov spektar koji je specifičan za pojedine vrste molekula. U slučaju kondenziranih tvari, zbog utjecaja međumolekulskih interakcija na energije vibracija, moguće je razlikovati i tekućine i amorfne faze te pojedine polimorfe na temelju Ramanovih spektara.<sup>99</sup>

Ramanov spektrometar sastoji se od izvora zračenja (najčešće ionskog, konkretno argonskog ili kriptonskog lasera), zatim čelije za uzorak, detektora i sustava za procesiranje signala. Za provođenje spektroskopskih mjerena *in situ*, posebice za mehanokemijske reakcije, uz izvor lasera i spektrofotometar, koristi se i Ramanova sonda koja je optičkim vlaknima povezana s izvorom zračenja i spektrofotometrom. Iako upotreba sonde znatno olakšava dizajn uređaja za praćenje *in situ*, ona je ograničena time što kod većih duljina optičkih vlakana znatno opada intenzitet prenesenog zračenja (slika 9). Početni izbor valne duljine lasera posebno je važan radi postizanja velikih intenziteta Ramanovih signala uz što manju fluorescenciju i apsorpciju te fotoraspad uzorka.<sup>99,100</sup>

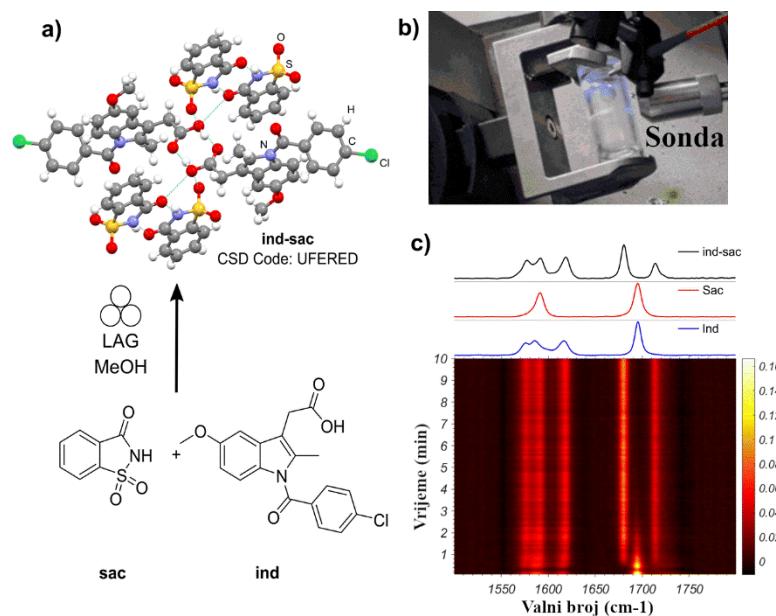


**Slika 9.** Oprema za praćenje mehanokemijskih reakcija u laboratoriju pomoću Ramanove spektroskopije *in situ*.<sup>93</sup>

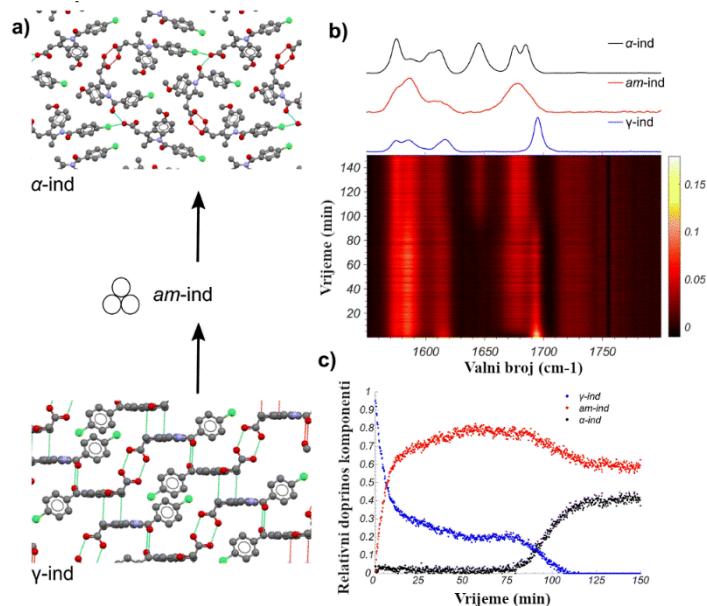
Postoji nekoliko glavnih problema koji se mogu pojaviti pri snimanju Ramanovih spektra, a to su zagrijavanje uzorka laserskim zračenjem, koje se rješava smanjenjem snage lasera (primjerice za laser PD-LD (Necsel) BlueBox, minimalna vrijednost snage lasera je oko 10 mW), zatim fluorescencija uzrokovana bilo nečistoćama ili nekim od sudionika reakcije, koja

se može umanjiti optimizacijom snage lasera, prilagodbom ekspozicije odnosno integracijskog vremena te promjenom valne duljine pobudnog zračenja.<sup>101</sup> Kvantifikacija uzorka na temelju Ramanovog raspršenja izuzetno je izazovna zbog preklapanja Ramanovih vrpc i ponekad niskih intenziteta u Ramanovim spektrima. Drugi se problem načelno rješava korištenjem metalnih površina (poput Al, Cu, Ag, i Au), konkretno u tzv. površinski pojačanoj Ramanovoj spektroskopiji (SERS, engl. *surface-enhanced Raman spectroscopy*).<sup>97</sup> Taj pristup, međutim, zasad nije primjenjen u mehanokemijskim istraživanjima.

Vrlo dobar primjer primjene Ramanove spektroskopije u kombinaciji s fluorescencijskom emisijskom spektroskopijom u realnom vremenu istraživanje je mehanokemijske kokristalizacije indometacina i saharina (slika 10). Rezultati su pokazali da reakcija kokristalizacije započinje vrlo brzo, već na početku mljevenja, uz nastajanje kokristala unutar nekoliko min.<sup>89</sup> Tandemski pristup pružio je uvid u strukturne promjene unutar krutih faza, osobito kod amorfizacije indometacina (slika 11), gdje je smanjenje intenziteta emisije ukazivalo na progresivnu transformaciju u amorfnu fazu. Kombinacija dviju spektroskopskih metoda omogućila je komplementaran pristup, gdje Ramanova spektroskopija osigurava informacije o vibracijskim prijelazima molekula te omogućava kvantitativno praćenje udjela pojedinih faza kroz vremenske intervale mljevenja, a fluorescencijska spektroskopija detektira promjene u elektronskim stanjima. Osim toga, obje tehnike pokazale su različite kinetičke profile transformacije u čvrstom stanju, gdje je fluorescencijska spektroskopija detektirala bržu pretvorbu. Pretpostavlja se da je ta razlika posljedica toga što fluorescencijska emisija dolazi prvenstveno s površine čestica, dok Ramanovo raspršenje dolazi iz glavnine uzorka i bilježi unutarnje fazne promjene.



**Slika 10.** a) Kokristalizacija saharina i indometacina u vibracijskom mlinu uz dodatak metanola. b) Korištena posuda od PMMA u kombinaciji sa sondom za praćenje reakcije u realnom vremenu. c) Ramanovi spektri prikupljeni tijekom 10 min mljevenja.<sup>89</sup>



**Slika 11.** a) Promjena polimorfnog oblika početnog materijala indometacina prilikom neprekidnog mljevenja. b) Ramanovi spektri u realnom vremenu prikazani za vrijeme mljevenja od 140 min. c) Polimorfne faze i njihovi relativni doprinosi kroz reakcijsko vrijeme.<sup>89</sup>

U novije vrijeme, pored klasične Ramanove spektroskopije koja se fokusira na intramolekulske vibracije u rasponu od 200 do  $3500\text{ cm}^{-1}$ , raste interes za niskofrekveničku to jest terahercnu Ramanovu spektroskopiju (THz-Raman) koja istražuje vibracijsko područje od  $1\text{ cm}^{-1}$  do  $200\text{ cm}^{-1}$ , omogućujući detekciju vibracija kristalne rešetke kod čvrstih tvari.<sup>102</sup> Ova izvedba Ramanove spektroskopije osobito je korisna za proučavanje polimorfâ i kokristalâ te za opažanje međufaznih stanja tijekom kokristalizacije. Primjena THz-Ramanove spektroskopije dodatno je unaprijeđena primjenom teorije funkcionala gustoće (DFT, engl. *density functional theory*), koja olakšava interpretaciju vibracijskih spektara.

### 2.2.2. Rendgenska difrakcija na praškastom uzorku

Najdetaljnije informacije o molekulskoj i supramolekulskoj strukturi tvari dobivaju se rendgenskom difrakcijom monokristala (SCXRD, engl. *single crystal X-ray diffraction*), ali primjena ove metode ograničena je na one tvari koje mogu dati dovoljno kvalitetne monokristale za difrakcijska mjerena. Nasuprot tome, difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku ne iziskuje velike pojedinačne kristale, a za razliku od difrakcije na monokristalu omogućava identifikaciju te uvid u fazni sastav kristalnih sastojaka smjese. Pored toga, tom se tehnikom mogu odrediti parametri jedinične ćelije pojedinih tvari, a često i otkriti njihove kristalne strukture.<sup>103</sup>

Princip metode temelji se na interakciji rendgenskih zraka s kristalnom rešetkom, pri čemu dolazi do konstruktivne interferencije valova prema Braggovom zakonu. U laboratorijskim uvjetima rendgenske zrake generiraju se pomoću rendgenske cijevi, gdje se elektroni ubrzani visokim naponom sudaraju s metalnom anodom (najčešće bakrenom,  $\text{CuK}\alpha = 1,5418\text{ \AA}$ ), čime nastaje rendgenski emisijski spektar materijala anode. Oslobođeno zračenje prolazi kroz monokromator i kolimator kako bi se dobila uska monokromatska zraka koja zatim pada na uzorak, a na kojem se zbiva difrakcija. Detekcija difraktiranog zračenja provodi se pomoću 1D ili 2D detektora, pri čemu se dobiva difrakcijski uzorak koji omogućuje analizu kristalnih faza i njihovih struktura. Za složenije eksperimente, koji zahtijevaju bolje prostorno razlučivanje, koristi se visokoenergetsko sinkrotronsko zračenje (npr.  $\approx 90\text{ keV}$ ). Glavne prednosti korištenja sinkrotronskog zračenja uključuju visoku osjetljivost, brzo prikupljanje podataka i bolje razlučivanje signala. Međutim, za razliku od laboratorijskih difraktometara koji su dostupni za rutinske analize, sinkrotronski eksperimenti zahtijevaju pristup posebnim postrojenjima. Osim kod istraživanja dinamike i praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija u

realnom vremenu, metoda PXRD može se iskoristiti i za određivanje kristalnih struktura uzoraka, što je osobito važno kod nastajanja kristalnih međufaza koje se ne mogu izolirati.

Prvi korak u obradi difrakcijskih podataka s ciljem kvalitativne analize jest identifikacija prisutnih kristalnih faza usporedbom difrakcijskih uzoraka s poznatim podacima iz kristalografskih baza poput baze CSD (engl. *Cambridge Structural Database*).<sup>104</sup> Ako su strukture poznate, daljnja analiza uključuje Rietveldovo utočnjavanje, koje se temelji na usporedbi eksperimentalnog i teorijskog difrakcijskog profila. Rietveldova metoda optimizira parametre kao što su veličina kristalita, unutarnja naprezanja i položaji atoma unutar kristalne rešetke, kako bi se postiglo što bolje slaganje modela s eksperimentalnim podacima. Pritom je ključan faktor  $R_{wp}$  koji služi za procjenu kvalitete modela: niža vrijednost ukazuje na bolje slaganje modela s eksperimentalnim podacima:

$$R_{wp}^2 = \frac{\sum_i w_i (y_{c,i} - y_{o,i})^2}{\sum_i w_i (y_{o,i})^2} \quad (1)$$

gdje  $y_c$  i  $y_o$  predstavljaju izračunati i eksperimentalni, promatrani intenzitet za svaku točku  $i$ , dok su  $w_i$  težinski faktori.

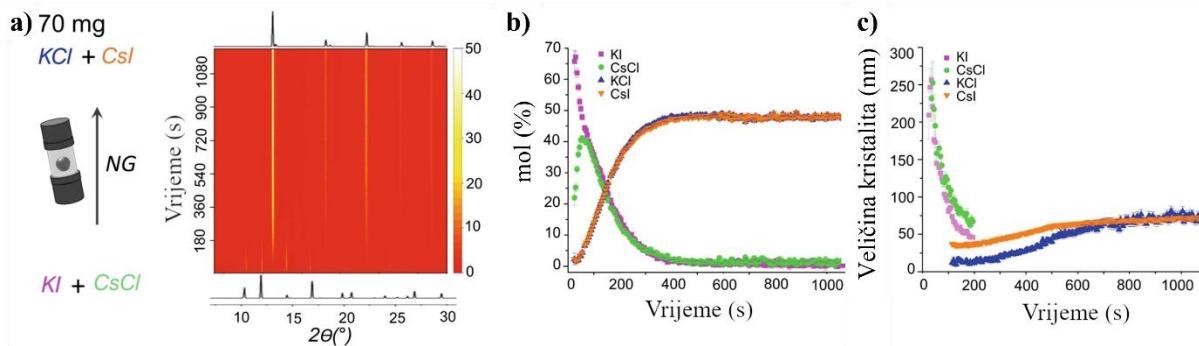
U slučajevima kada kristalna struktura nije poznata, difrakcijski podaci mogu se koristiti i za određivanje kristalne strukture. Općenito, određivanje kristalne strukture iz difraktograma na prahu temelji se na iterativnim koracima: opisu oblika difrakcijskih signala, indeksiranju (identifikaciji refleksa) i povezivanju ili nalaženju tipa jedinične čelije, odnosno određivanju parametara jedinične čelije i prostorne grupe, postavljanju inicijalnog modela te Rietveldovom utočnjavanju atomskih parametara unutar postavljenog modela. Bitan parametar je oblik difrakcijskog signala, najčešće opisan pseudo-Voigtovom funkcijom koja linearno kombinira gaussijanski i lorenzijanski doprinos. Osim toga, za dobar izračun bitno je uključiti korekciju za fazni pomak zbog mehaničkog gibanja posude, te veličinu kristalitâ, koja se određuje pomoću Scherrerove jednadžbe:

$$L(nm) = \frac{K_s \cdot \lambda}{(\cos\theta) \cdot 10 \cdot \tau} \quad (2)$$

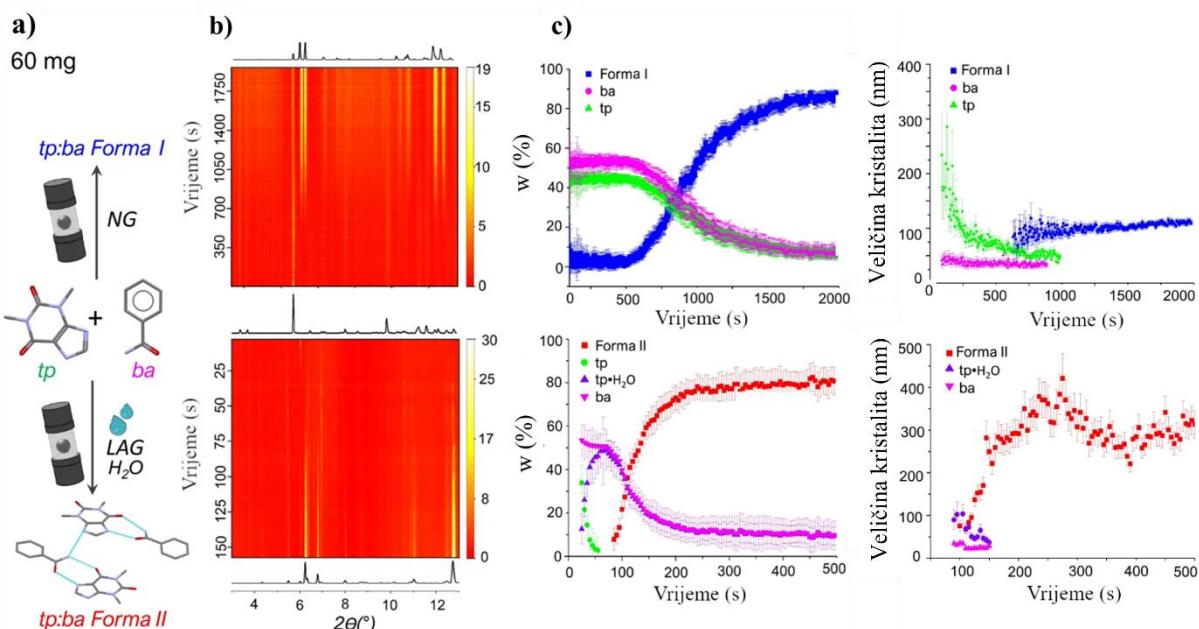
gdje je  $L$  veličina kristalitâ (nm),  $K_s$  faktor oblika (0,9 za sfere),  $\lambda$  valna duljina rendgenskih zraka, a  $\tau$  širina refleksa u radijanima. Poznati softverski paketi koji se koriste za rješavanje kristalnih struktura su EXPO<sup>105</sup>, GSAS<sup>106</sup> te TOPAS.<sup>107–109</sup> U sklopu ove disertacije, TOPAS je korišten za rješavanje kristalnih struktura, čime je omogućena precizna interpretacija eksperimentalnih podataka prikupljenih metodom PXRD. Kvantitativna fazna analiza služi za

određivanje relativnih udjela prisutnih kristalnih faza u uzorku na temelju difrakcijskih podataka. Ako su strukture poznate, direktno računanje faznih udjela moguće je na temelju Rietveldovog utočnjavanja. Alternativna metoda uključuje unutarnji standard, pri čemu se uzorku dodaje poznata količina inertne faze (npr. Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), što omogućuje procjenu udjela materijala koji nije obuhvaćen modelom, poput amorfnih komponenata.

Tandemski pristup praćenja mehanokemijskih reakcija u stvarnom vremenu, pomoću sinkrotronske rendgenske difrakcije na praškastom uzorku dopunjene Ramanovom spektroskopijom, predstavlja značajan napredak u proučavanju mehanokemijske dinamike.<sup>18,110</sup> Tandemske metode nude značajne prednosti u odnosu na pojedinačne tehnike budući da se istovremeno dobiva informacija o mogućim kratkotrajnim ili nestabilnim vrstama koje nije moguće opaziti temeljem konvencionalnih stop-start pristupa te isključivo analize *ex situ*. Prilikom praćenja mehanokemijskih reakcija *in situ* poželjno je da detektirani signal dolazi primarno od uzorka koji se proučava, a ne od posudice ili kuglica za mljevenje, kroz koje rendgenska zraka također prolazi tijekom eksperimenta. Pored difrakcije na kristalnim komponentama uzorka, može doći i do difrakcije na kuglicama ili materijalu posudice, ako su kristalne građe, kao i do raspršenja zračenja. Kako bi se minimiziralo raspršenje fotona na stijenkama posude, koriste se posude izradene od pleksiglasa, zbog njegovog niskog koeficijenta apsorpcije rendgenskih zraka. Međutim, zbog male količine uzorka unutar rendgenske zrake u bilo kojem trenutku, signal difrakcije od praha često ostaje slabo vidljiv iznad uzorka pleksiglasa, zbog čega je nužno koristiti posude sa što manjom debljinom stijenki kako bi se dobio povoljniji omjer signala i šuma.<sup>111,112</sup> Upravo se sinkrotronska PXRD tehnika pokazala kao ključna za direktno praćenje promjena kristalnih faza tijekom mljevenja, ne samo detektiranjem konačnih produkata, nego i prepoznavanjem međuprodukata, odnosno međufaza.<sup>17,86,113</sup> Primjerice, praćenjem dvostrukе zamjene anorganskih soli (KI + CsCl → KCl + CsI) demonstrirana je mogućnost preciznog kvantitativnog praćenja faznih promjena te nastajanja produkata (slika 12).<sup>112,114</sup> Slično, praćenje reakcije kokristalizacije teofilina i benzamida ukazalo je na postojanje različitih polimorfnih oblika (slika 13).<sup>115</sup> U usporedbi s anorganskim metatezom, mehanosinteza organskog kokristala teofilin:benzamid uključuje izraženo induksijsko razdoblje (oko 500 s) tijekom kojeg nije zabilježena sinteza, ali su jasno vidljivi znakovi značajne fragmentacije kristalitâ početnog reaktanta teofilina. Zabilježeno je kako kokristalizacija počinje tek kada veličina kristalita teofilina padne ispod 100 nm, što ukazuje na postojanje kritične veličine kristalita za početak reakcije.



**Slika 12.** Mechanokemijska reakcija kalijevog jodida i cezijevog klorida praćena u realnom vremenu sinkotronskim zračenjem: a) shema reakcije prikazana s pripadajućim 2D vremenski razlučenim difraktogramom, b) fazni sastav reakcijske smjese izračunat pomoću Rietveldove analize difraktograma reakcijske smjese, c) promjena veličine kristalitâ kroz vrijeme, izvedena pomoću Scherrerove jednadžbe.<sup>111</sup>



**Slika 13.** Mechanokemijska kokristalizacija teofilina i benzamida: a) reakcijska shema za LAG i NG s pripadajućim 2D vremenski razlučenim difraktogramima, b) dvodimenzionalni graf promjena difrakcijskih refleksa kroz vrijeme; c) fazni sastav reakcijske smjese izračunat pomoću Rietveldove analize difraktograma reakcijske smjese. Uočava se i nastanak hidrata teofilina (ljubičasta krivulja). Veličina kristalita izvedena prema ranije opisanoj Scherrerovoj jednadžbi.<sup>111</sup>

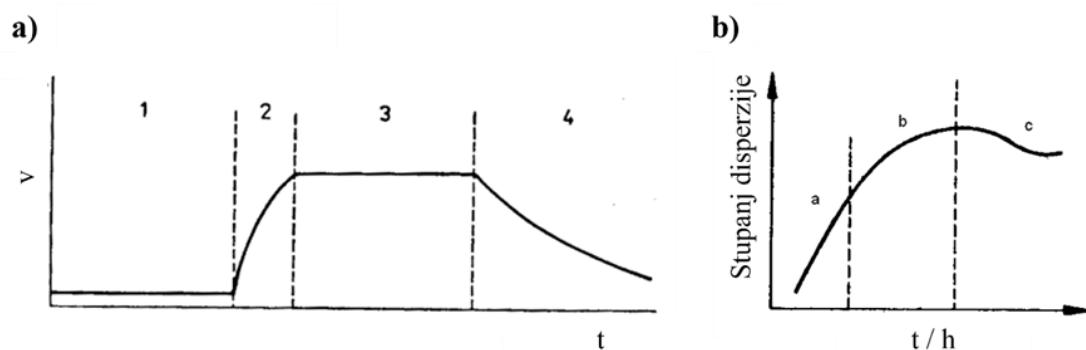
Iako PXRD omogućuje izravno praćenje kristalnih transformacija, izazovi poput proširenja signala, nehomogenosti uzorka i preklapanja faznih refleksa ostaju važna tehnička ograničenja koja zahtijevaju daljnji razvoj analitičkih metoda. Količina i položaj praha u putanji zrake u bilo kojem trenutku može se samo grubo procijeniti, a omjer prisutnih faza ne mora nužno odražavati stvarni sastav uzorka kao cjeline. Primjerice, u istraživanju gdje je kao modelni sustav korištena reakcija  $\gamma$ -glicina i dihidrata oksalne kiseline, kojom nastaju bis(glicinijev) oksalat i glicinijev hemioksalat, potvrđeno je da miješanje ima zanemariv utjecaj na napredak reakcije. Ovo se može pripisati činjenici da je napredak reakcije prvenstveno kontroliran kinetikom kemijskih transformacija, dok je miješanje praha u mehanokemijskom reaktoru nevažno. Takvi rezultati otvaraju nove perspektive za industrijsku primjenu mehanokemije, budući da ukazuju na mogućnost optimizacije procesa bez potrebe za strožom kontrolom homogenizacije uzorka tijekom mljevenja. Dosadašnja istraživanja ukazuju na važnost praćenja mehanokemijskih reakcija *in situ* kako bi se razumjeli ključni faktori koji upravljaju reakcijskom kinetikom i omogućilo bolje modeliranje i kontrola procesa. Međutim, rezultati također naglašavaju ograničenja trenutnih metoda, posebice izazove povezane s preciznim mjeranjem uzorka u nehomogenim uvjetima i interpretacijom podataka dobivenih u stvarnom vremenu.<sup>110</sup>

### 2.3. Kinetika mehanokemijskih reakcija

Za razliku od reakcija u otopinama kod kojih je brzina reakcije u prvom redu povezana s učestalošću bimolekulskih sudara, reakcije u čvrstom stanju ovise o većem broju faktora specifičnih za stanje i identitet reakcijske smjese te za konkretnе reakcijske uvjete. Pored toga, praćenje se može dodatno zakomplicirati promjenama reoloških svojstava reakcijskih smjesa za vrijeme reakcije. Zbog toga proučavanje, odnosno modeliranje reakcija u čvrstom stanju ne iziskuje samo posebne tehnike praćenja, poput rendgenske difracije ili Ramanove spektroskopije, nego i kompleksne modele ili numeričke simulacije kojima će se opisati njihova kinetika.<sup>10</sup>

Mehanokemijske reakcije karakteriziraju složeni kinetički procesi koji se često ne mogu opisati jednostavnom kinetikom prvog ili drugog reda, kao što je slučaj s reakcijama u otopinama.<sup>16</sup> Opći tijek reakcije pod utjecajem mehaničke energije može se ilustrirati dijagramom na slici 14a. Reakcija koja se odvija prije početka mehaničke obrade (faza 1) određena je toplinskom ekscitacijom te je funkcija temperature reakcije. Pri sobnoj temperaturi

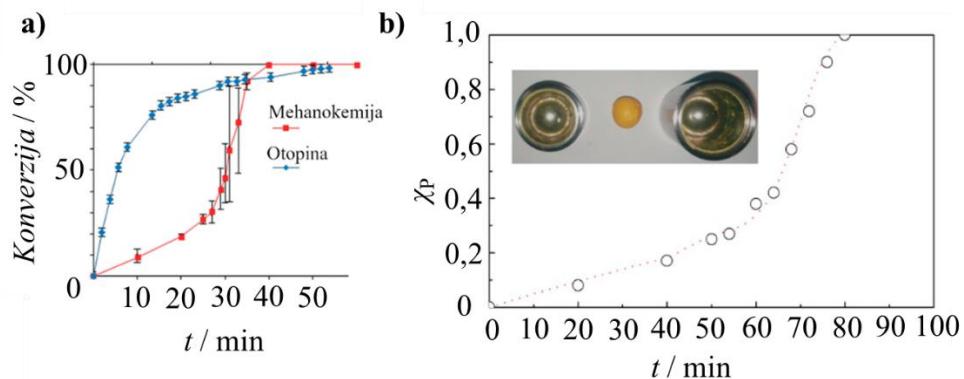
većina reakcija u čvrstoj fazi odvija se zanemarivo sporo, stoga primjenom mehaničke energije dolazi do značajnog povećanja brzine reakcije (faza 2), a potom do ustaljenog stanja pri stalnim vanjskim uvjetima (faza 3). Nakon prekida mehaničke obrade ili kako se limitirajući reaktant troši, dolazi do smanjivanja brzine reakcije (faza 4). Usporedno s kinetikom reakcije, mehanička obrada utječe i na fizička svojstva čvrste tvari, posebice na stupanj disperzije, što je prikazano na slici 14b. U početnoj fazi mljevenja dolazi do smanjenja veličine čestica i povećanja njihove disperzije (faza a). Međutim, nakon određenog vremena, dolazi do pojave agregacije i aglomeracije, pri čemu se efektivna površina ne povećava proporcionalno s uloženom mehaničkom energijom (faza b). U kasnijoj fazi mljevenja dolazi do dostizanja ravnoteže (faza c). Ova dva dijagrama zajedno daju cjelovit prikaz učinka mehaničke energije na čvrste sustave. Kombinacija kinetičkog i fizikalnog aspekta mljevenja ključna je za razumijevanje mehanokemijskih reakcija, jer sinergija između ovih faktora može imati presudnu ulogu u kontroli reakcijskih puteva i konačnih produkata.



**Slika 14.** Parametri važni za kinetiku mehanokemijskih reakcija: a) ovisnost brzine mehanokemijske reakcije o vremenu s naznačenim područjima: 1 - početna faza, 2 - početak reakcije, 3 - stagnacijsko područje, 4 - područje relaksacije,<sup>28,57</sup> b) promjena stupnja disperzije tijekom mljevenja s opisom faza: (a) fragmentacija čestica (Rittingerova faza), faza (b) agregacija, faza (c) aglomeracija, pri čemu se čestice povezuju kemijskim vezama.

Kinetičke krivulje za mehanokemijske reakcije često su sigmoidalnog oblika, u kojemu se vide induksijski period, faza ubrzavanja i završna stabilizacija reakcijske smjese. Ovaj specifičan oblik proizlazi iz kombinacije mehaničkih i kemijskih čimbenika, uključujući promjene u reološkim svojstvima smjese tijekom mljevenja (stvaranje adhezivnih slojeva i autokatalitičke efekte koji se često odnose na nukleaciju i rast kristala).<sup>116</sup> Na primjeru Knoevenagelove kondenzacije na reakciji vanilina i barbiturne kiseline uočena je

transformacija reakcijske smjese iz praškastog u gumasti sloj tijekom ubrzanja reakcije, dok je nakon završetka reakcije smjesa ponovno postala praškasta.<sup>16</sup> Navedeni modelni sustav pruža značajan primjer kako promjene u reološkim svojstvima reakcijske smjese utječu na kinetički profil koji poprima sigmoidalni oblik, različit u odnosu na kinetički profil za reakciju u otopini. Indukcijsko razdoblje, tijekom kojeg se sloj tek počinje stvarati, traje približno 27 min, nakon čega brzina reakcije naglo raste (slika 15a). Mehanička energija generirana sudarima i trenjem u kugličnim mlinovima može uzrokovati raznolike transformacije, a na ovom je primjeru uočen fenomen poznat kao *efekt snježne grude* (slika 15b).<sup>117</sup> Navedeni efekt u mehanokemiji odnosi se na proces pri kojem reakcijska smjesa postane kompaktna tijekom mljevenja, a pri čemu se postupno stvara sloj reakcijskog materijala na površini kuglica za mljevenje koji otežava ili onemogućava daljnju homogenizaciju i mehaničku obradu kao rezultat kombinacije mehaničkih i reoloških svojstava sustava. Ovaj se efekt često opaža u sustavima s visokom plastičnošću, vlažnim reaktantima ili onda kad tijekom mljevenja dolazi do nastanka međufaza s adhezivnim svojstvima. Spriječavanje *efekta snježne grude* postiže se dodavanjem inertnih dodataka, optimizacijom omjera mase kuglica i mase reaktanta te prilagodbom parametara mljevenja.



**Slika 15.** Knoevenagelova kondenzacija barbiturne kiseline i vanilina: a) kinetički profil reakcije provedene mehanokemijski (sigmoidalan) i u otopini (eksponencijalan); b) primjer sigmoidalnog kinetičkog profila prikazan preko udjela produkta  $\chi_p$  kao funkcije vremena. Umetak prikazuje čeličnu kuglicu za mljevenje s gumastim slojem zalijepljene reakcijske smjese.

Dodatni, fizikalni uvidi u proces kugličnog mljevenja, mogu se dobiti primjenom jednostavnog stohastičkog modela koji polazi od individualnih sudara kuglice i stijenke posude. Kod tog modela pretpostavlja se da za transformaciju materijal mora biti komprimiran

iznad određene kritične granice opterećenja (CLC, engl. *critical loading condition*), karakteristične za proces, barem  $i$  puta. Samo mali volumen praškastog uzorka, označen kao  $v^*$ , postiže CLC tijekom jednog sudara. U svakom sudaru komprimira se drugačiji volumen, ali se pretpostavlja da veličina  $v^*$  ostaje ista. Također se pretpostavlja da je prah dovoljno efikasno pomiješan da je stanje bilo kojeg  $v^*$  jednakо prosječnom stanju cijelog praha. Sljedeća jednadžba:

$$v_i(n) = i! (k \cdot n)^i \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3)$$

opisuje volumni udio praha ( $v_i$ ) komprimiranog točno  $i$  puta nakon  $n$  sudara, dok je  $k$  kinetička konstanta koja opisuje brzinu promjene sustava. Model je koristan za analizu ovisnosti kinetike o parametrima poput sastava, mase praha i energije sudara, pružajući temeljt uvid u mikroskopske mehanizme. Volumen stlačenog materijala iznad CLC-a direktno utječe na napredak reakcije, gdje se uočava nelinearan odnos ovisan o specifičnoj reakciji, pri čemu kinetika najčešće slijedi sigmoidalni oblik.<sup>118</sup> S obzirom na složenost kinetike mehanokemijskih reakcija i njihovu osjetljivost na fizikalne parametre, za njihovo razumijevanje nužno je razviti odgovarajuće kinetičke modele. U nastavku se detaljnije razmatraju kinetički modeli odnosno matematički pristupi koji omogućuju opis mehanokemijskih transformacija. Njihova primjena ovisi o dostupnosti preciznih eksperimentalnih podataka, koji su ključni za pouzdano modeliranje kinetike i razumijevanje temeljnih mehanizama ovih procesa.

### 2.3.1. Uvod u kinetički model

Primjena mehaničke sile na praškasti uzorak dovodi do kompresije, a time i mehaničkih naprezanja unutar reakcijskog materijala. Ovisno o karakteristikama mehaničke obrade, način primjene sile može biti diskontinuiran ili kontinuiran. U diskontinuiranim metodama, poput kugličnog mljevenja, materijal prolazi kroz niz periodičnih udaraca, dok je u kontinuiranim metodama, poput ekstruzije, mehaničko naprezanje prisutno u svakom trenutku. Mehanički odgovori materijala ovise o njegovim svojstvima, pri čemu unutarnja naprezanja mogu dovesti do elastičnih ili plastičnih deformacija, odnosno na mikroskopskoj razini do istezanja i savijanja kemijskih veza, defekata u kristalnoj rešetki te lokalnog pucanja veza. Kada mehaničko naprezanje premaši kritično opterećenje, pojedini podvolumen uzorka,  $v^*$  prolazi kroz fizikalne i kemijske promjene.

Cilj je razviti unificiran matematički opis mehanokemijskih procesa kojim će se obuhvatiti različite tehnike mehaničke obrade.<sup>118</sup> Kinetički opis mehanokemijskih reakcija temelji se na sljedećim pretpostavkama:

- i) Diskontinuirane i kontinuirane metode mehaničke obrade mogu se prikazati kao niz diskretnih mehaničkih udara koji su međusobno nezavisni.
- ii) Kemijske transformacije mogu se dogoditi samo ako lokalna mehanička naprezanja pređu kritični prag, čime se definiraju kritični uvjeti opterećenja (CLC).
- iii) Svaki dio volumena uzorka ima jednaku vjerojatnost da bude zahvaćen tijekom pojedinačnog mehaničkog udara.
- iv) Stohastična priroda mljevenja osigurava homogenu raspodjelu energije unutar uzorka, pri čemu ukupni volumen uzorka,  $V$  predstavlja cjelokupnu količinu obrađenog materijala.

### Statistički model

Kinetiku mehanokemijskih procesa moguće je teorijski opisati pomoću statističkih modela koji se temelje na binomnoj i Poissonovoj raspodjeli.<sup>118</sup> U statistici, binomna raspodjela opisuje vjerojatnost da će se neki slučajni događaj ostvariti točno  $i$  puta u  $m$  nezavisnih pokusa. Ova raspodjela primjenjuje se u slučajevima kada je svaki ishod diskretan, binaran (npr. uspjeh ili neuspjeh) te kad su svi pokusi međusobno nezavisni. Broj mogućih načina na koje se može rasporediti  $i$  uspješnih ishoda unutar  $m$  nezavisnih pokusa izračunava se pomoću binomnog koeficijenta definiranog izrazom:

$$\binom{m}{i} = \frac{m!}{i! (m-i)!} \quad (4)$$

U kontekstu mehanokemijskih transformacija, binomnom se raspodjelom opisuje vjerojatnost da će određeni podvolumen praha  $v^*$  doživjeti CLC  $i$  puta unutar ukupno  $m$  mehaničkih udara na cijeli mljeveni uzorak. Raspodjela vjerojatnosti za slučajnu varijablu  $i$ , odnosno za pojedini podvolumen da doživi CLC, može se opisati putem:

$$\chi_i(m) = \frac{m!}{i! (m-i)!} \kappa^i (1-\kappa)^{m-i} \quad (5)$$

odnosno zamjenom prvog člana s binomnim koeficijentom:

$$\chi_i(m) = \binom{m}{i} \kappa^i (1-\kappa)^{m-i} \quad (6)$$

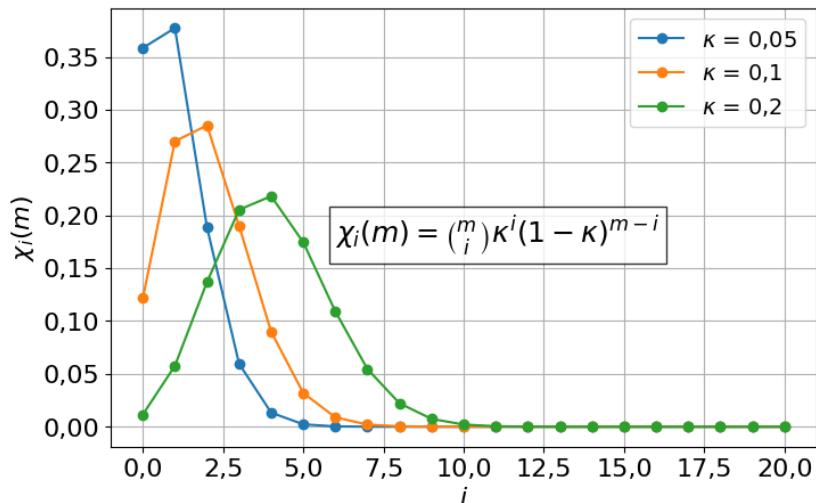
pri čemu je  $\kappa$  volumni udio praha zahvaćenog podvolumena koji je podvrnut CLC-u,  $v^*$ , unutar ukupnog volumena praha u reakcijskom sustavu,  $V$ :

$$\kappa = \frac{v^*}{V} \quad (7)$$

Budući da svaki podvolumen praha, može biti pogoden od 0 do  $m$  puta, vrijedi uvjet normalizacije, što znači da zbroj vjerojatnosti svih mogućih ishoda mora biti jednak 1:

$$\sum_{i=0}^m \chi_i(m) = 1 \quad (8)$$

Povećanjem volumnog udjela praha podvrnutog CLC-u u svakom udaru,  $\kappa$ , raste i vjerojatnost da će isti podvolumen,  $v^*$ , biti pogoden više puta tijekom mehaničke obrade. Zbog toga se krivulja raspodjele pomiče prema većim vrijednostima  $i$  što znači da je veća vjerojatnost da će pojedini podvolumen praha,  $v^*$  doživjeti veći broj pogodaka odnosno CLC-a (slika 16) za jednaki ukupni broj udaraca.



**Slika 16.** Binomna raspodjela vjerojatnosti,  $\chi_i(m)$  za tri različite vrijednosti  $\kappa$  (0,05, 0,1 i 0,2), pri fiksnom broju udara  $m = 20$ . S povećanjem  $\kappa$  raste i broj uspješnih događaja,  $i$ , odnosno raspodjela vjerojatnosti postaje šira, što znači da je broj uspješnih događaja,  $i$  češći, odnosno veći broj podvolumena,  $v^*$ , češće prolazi kroz više ciklusa CLC-a.

Poissonova raspodjela izvodi se iz binomne raspodjele za rijetke događaje, odnosno one događaje koji imaju veliki uzorak, tj. veliki broj ponavljanja mehaničkih udara,  $m$  ( $m \rightarrow \infty$ ) te malu vjerojatnost pojedinačnog događaja,  $\kappa \ll$ . Drugim riječima, svaki pojedini mehanički udar

u kugličnom mlinu može, ali ne mora izazvati CLC u nekom podvolumenu praha. U tom slučaju velikog broja pokušaja (mehaničkih udara,  $m$ ), vjerojatnost za broj CLC-a slijedi Poissonovu raspodjelu:

$$\chi_i(m) = \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} \cdot e^{-\kappa \cdot m} \approx \frac{(\lambda)^i}{i!} \cdot e^{-\lambda} \quad (9)$$

Poissonova aproksimacija omogućuje povezivanje broja udara i vjerojatnosti kemijske transformacije u pojedinom podvolumenu, čime se definira prosječan broj transformacija u sustavu. U jednadžbu za opis Poissonove raspodjele uveden je parametar,  $\lambda$  koji predstavlja prosječan broj CLC događaja u vremenskom intervalu  $m$  za pojedini podvolumen,  $v^*$ :

$$\lambda = \kappa \cdot m \quad (10)$$

Time se volumni udio praha koji je podvrgnut CLC-u,  $\kappa$  može zapisati kao:

$$\kappa = \frac{\lambda}{m} \quad (11)$$

Za veliki broj udara  $m \gg 1$  i malu vjerojatnost  $\kappa \ll 1$ , koriste se dvije aproksimacije, za binomni koeficijent:

$${m \choose i} = \frac{m!}{i!(m-i)!} \approx \frac{m^i}{i!} \quad (12)$$

te za drugi član  $(1 - \kappa)^{m-i}$  u binomnoj formuli (5) pri čemu se aproksimacija temelji na Taylorovom razvijanju logaritamske funkcije:

$$\ln(1-x) \approx -x, \text{ za } x \ll 1 \quad (13)$$

odnosno,

$$\ln(1-\kappa) \approx -\kappa, \text{ za } \kappa \ll 1 \quad (14)$$

$$(1 - \kappa)^{m-i} = e^{(m-i) \cdot \ln(1-\kappa)} \approx e^{(m-i) \cdot (-\kappa)} \approx e^{-(m-i) \cdot \frac{\lambda}{m}} \quad (15)$$

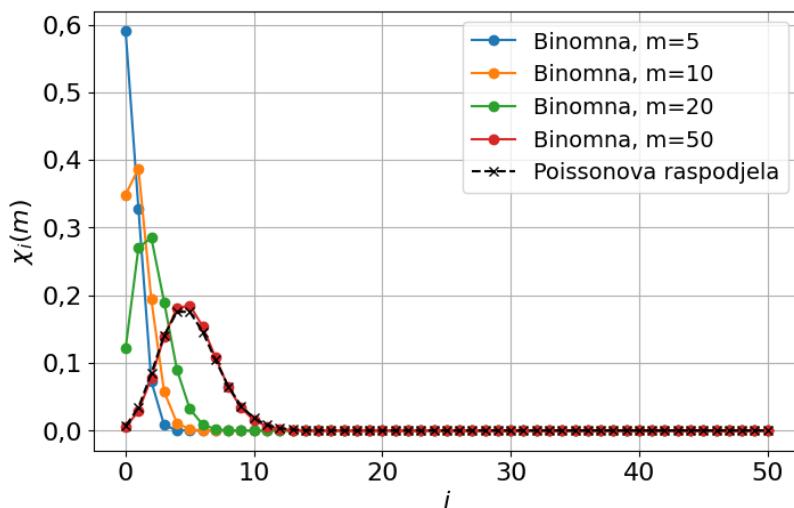
Uz uvjet da  $m \rightarrow \infty$ , izraz konvergira prema:

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{\lambda}{m}\right)^m = e^{-\lambda} \quad (16)$$

Preuređivanjem binomne formule (5) dobiva se konačni oblik jednadžbe (9)<sup>118</sup>:

$$\chi_i(m) = \frac{m^i}{i!} \cdot \left(\frac{\lambda}{m}\right)^i \cdot \left(1 - \frac{\lambda}{m}\right)^{m-i} = \frac{\lambda^i}{i!} \cdot e^{-\lambda} \quad (17)$$

Time je izведен prijelaz binomne u Poissonovu raspodjelu, pri čemu je vidljivo na slici 17 kako povećanjem vrijednosti za  $m$ , binomna raspodjela postaje sve sličnija Poissonovoj.



**Slika 17.** Usporedba binomne i Poissonove raspodjele. Vjerojatnost broja CLC događaja  $\chi_i(m)$  u ovisnosti o  $i$  za različite vrijednosti  $m$ , uz fiksnu vrijednost  $\kappa = 0,1$ . Kada broj mehaničkih udara,  $m$  postane dovoljno velike vrijednosti, binomna raspodjela konvergira u Poissonovu raspodjelu.

Jednadžbe koje opisuju raspodjelu učestalosti mehaničkih udara na podvolumene praha, bilo u okviru binomne ili Poissonove raspodjele, definiraju koliko puta pojedini podvolumen prolazi kroz kritične uvjete opterećenja. Međutim, one same po sebi ne uzimaju u obzir kemijske promjene koje se događaju unutar tih podvolumena. U praksi je iznimno teško izolirati podvolumene praha i karakterizirati njihove fizikalne i kemijske promjene budući da su izuzetno mali, u rasponu nanometara, te su distribuirani unutar velikog volumena obrađenog materijala. Ni najnaprednije metode *in situ* ne mogu direktno promatrati procese na ovoj vremenskoj skali. Osim toga, heterogenost materijala znači da CLC različito utječe na različite podvolumene, a vrijeme trajanja fizikalnih i kemijskih promjena izuzetno je kratko, u rasponu od mikrosekundi do nanosekundi. Pritom eksperimentalni podaci ne daju izravnu informaciju o individualnim kemijskim promjenama na razini pojedinačnih podvolumena već samo uprosječenu sliku kinetike transformacije.

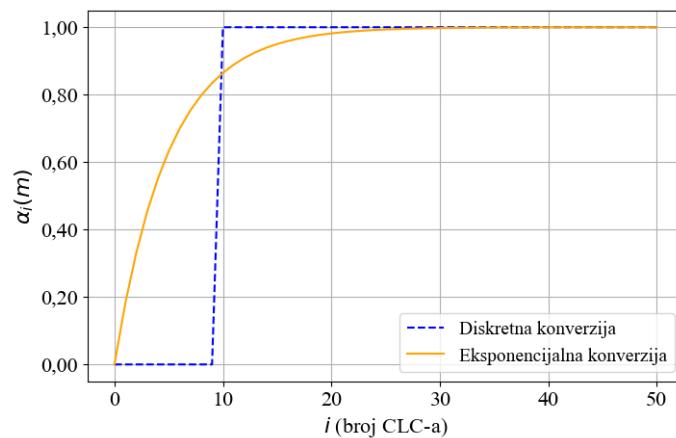
U ovoj disertaciji, kinetika mehanokemijske reakcije opisana je pomoću Poissonove raspodjele broja CLC događaja na pojedinom podvolumenu, u kombinaciji s eksponencijalnom promjenom volumnog udjela reaktanta koji se nalazi unutar područja zahvaćenog CLC-om.

Ukupni stupanj kemijske pretvorbe za cijeli sustav može se izraziti kao:

$$\alpha(m) = \sum_{i=1}^{\infty} \chi_i(m) \cdot \alpha_i(m) \quad (18)$$

pri čemu  $\chi_i(m)$  predstavlja volumni udio praha koji je prošao kroz CLC točno  $i$  broj puta. Ova jednadžba opisuje doprinos svakog podvolumena praškastog uzorka,  $v^*$  ukupnoj kemijskoj pretvorbi, uzimajući u obzir kako je svaki podvolumen prošao različit broj mehaničkih udara te time doživio različit stupanj kemijske promjene. Budući da je broj udara ( $m$ ) proporcionalan frekvenciji mljevenja  $f$ , broj udara može se zamijeniti s  $m = f \cdot t$ , čime će konačna jednadžba (18) poprimiti vremenski oblik.

Ovisno o načinu kemijske pretvorbe unutar pogođenih podvolumena, moguće je razlikovati tri kinetička modela<sup>118</sup>: a) diskretna pretvorba – kemijska transformacija događa se trenutno nakon što podvolumen praha dosegne određeni prag mehaničkih udaraca. Ovaj model se može usporediti s klasičnim nukleacijskim mehanizmima, gdje je potreban minimalan broj sudara da bi došlo do inicijacije reakcije. Stupanj pretvorbe naglo raste nakon dosezanja praga, a zatim stagnira. b) eksponencijalna pretvorba – stupanj kemijske pretvorbe raste postupno i eksponencijalno s brojem CLC udara. Pritom se kemijska reakcija događa odmah nakon prvog CLC-a, ali brzina reakcije opada kako raste broj udara. c) sigmoidalna pretvorba – karakteristična za reakcije koje uključuju više mehanizama, poput nukleacije i rasta kristalnih faza (slika 18).



**Slika 18.** Diskretna konverzija (plava isprekidana linija), pri kojoj se kemijska promjena događa naglo nakon praga od  $n = 10$  udara te eksponencijalna konverzija (narančasta linija), gdje vjerojatnost reakcije raste kontinuirano s brojem udara. Oba modela se koriste za izračun ukupnog stupnja konverzije uz korištenje Poissonove raspodjele broja udara u podvolumenima praha.

### 1. slučaj: diskretna kemijska pretvorba

U slučaju ekvimolarne smjese praha sastavljene od dvije komponente, A i B, pretpostavlja se da one reagiraju te da nastaje produkt C bez prisutnosti međuprodukata:



Prema stehiometriji reakcije, u svakom trenutku vrijedi:

$$\alpha_A(m) = \alpha_B(m) \quad (19)$$

$$\alpha_C(m) = 1 - \alpha_A(m) - \alpha_B(m) = 1 - \alpha_R(m) \quad (20)$$

pri čemu se ukupna pretvorba reaktanata definira kao:

$$\alpha_R(m) = \alpha_A(m) + \alpha_B(m) \quad (21)$$

Ako je jedan CLC dovoljan za potpunu kemijsku transformaciju, tada su svi stupnjevi pretvorbe za pojedine volumne udjele  $\chi_i(m)$  podvrgnuti barem jednom CLC-u jednaki 1.

Iz toga slijedi da se jednadžba za nastanak produkta pojednostavljuje na:

$$\alpha_C(m) = \sum_{i=n}^m \chi_i(m) \quad (22)$$

pri čemu je  $n$  minimalni broj CLC-a potreban za stvaranje produkta. Sukladno tome, stupanj pretvorbe reaktanta opisuje se kao:

$$\alpha_R(m) = 1 - \alpha_C(m) = \chi_0(m) \quad (23)$$

gdje  $\chi_0(m)$  označava volumni udio početne homogene smjese reaktanata koja još nije podvrgnuta CLC-u. Općenitije, može se pretpostaviti da je za reakciju potrebno dvaili više CLC-a kako bi se potaknula kemijska transformacija.

U tom slučaju:

$$\alpha_C(m) = \sum_{i=n}^{\infty} \chi_i(m) \quad (24)$$

a odgovarajući stupanj pretvorbe reaktanata je:

$$\alpha_R(m) = 1 - \sum_{i=n}^{\infty} \chi_i(m) \quad (25)$$

### 2. slučaj: postupna kemijska pretvorba

Realni sustavi često pokazuju postupnu promjenu stupnja kemijske pretvorbe, odnosno kinetika mehanokemijske transformacije nije trenutačna, već ovisi o tome koliko je puta određeni

podvolumen,  $v^*$  uzorka bio izložen mehaničkom opterećenju. Pretpostavlja se da stupanj kemijske pretvorbe  $\alpha_i$  eksponencijalno ovisi o broju CLC-ova,  $i$  prema sljedećim jednadžbama:

$$\alpha_{R,i} = e^{-\theta i} \quad (26)$$

$$\alpha_{P,i} = 1 - e^{-\theta i} \quad (27)$$

gdje je  $\theta$  konstanta brzine mehanokemijske transformacije u pojedinačnim podvolumenima,  $v^*, \alpha_{R,i}$  je stupanj pretvorbe reaktanta te  $\alpha_{P,i}$  stupanj pretvorbe produkta.

Ukupni stupanj kemijske pretvorbe cijelog sustava izražava se jednadžbama:

$$\alpha_R(m) = \sum_{i=0}^{\infty} \chi_i(m) \cdot \alpha_{R,i} \quad (28)$$

$$\alpha_P(m) = \sum_{i=0}^{\infty} \chi_i(m) \cdot \alpha_{P,i} \quad (29)$$

pri čemu su vrijednosti  $\alpha_R(m) = 1$  i  $\alpha_P(m) = 0$  za  $i < n$ , što znači da kemijska pretvorba ne započinje dok podvolumen uzorka,  $v^*$  nije izložen minimalnom broju udara  $n$ . Ako se pretpostavi da je dovoljan samo jedan CLC za pokretanje kemijske transformacije, tj.  $n = 1$ , tada se jednadžbe mogu preoblikovati koristeći Poissonovu aproksimaciju:

$$\alpha_R(m) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} \cdot e^{-\kappa \cdot m} \cdot e^{-\theta i} \quad (30)$$

$$\alpha_P(m) = 1 - \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} \cdot e^{-\kappa \cdot m} \cdot (1 - e^{-\theta i}) \quad (31)$$

Dalnjom manipulacijom dobiva se:

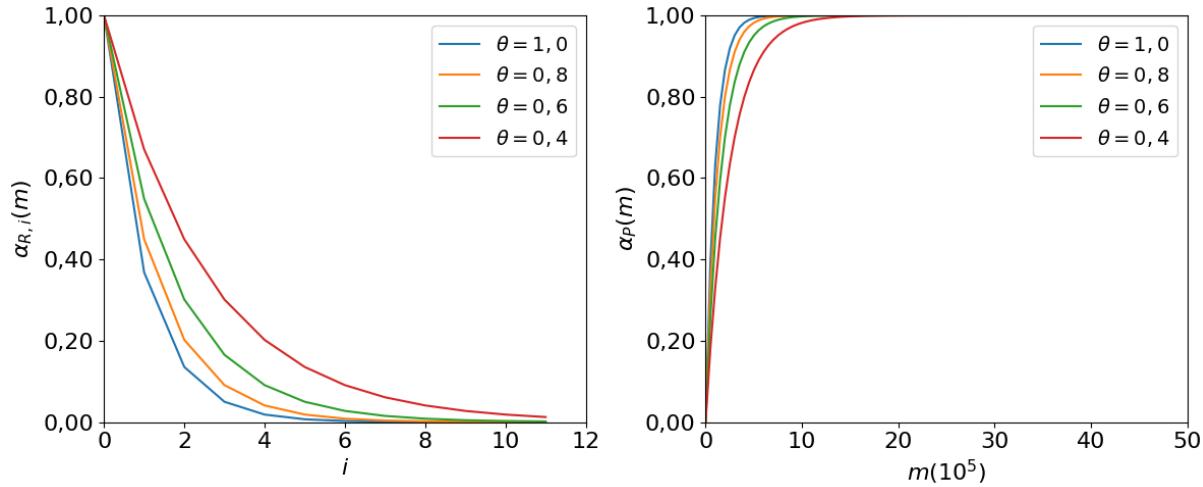
$$\alpha_R(m) = \sum_{i=0}^{\infty} \left\{ \frac{\kappa \cdot e^{-\theta} \cdot m}{i!} \right\} \cdot e^{-\kappa \cdot m} = e^{[\kappa \cdot (-\theta)m]} \quad (32)$$

Odnosno:

$$\alpha_R(m) = e^{[-\kappa \cdot (1 - e^{-\theta})m]} \quad (33)$$

$$\alpha_P(m) = 1 - e^{[-\kappa \cdot (1 - e^{-\theta})m]} \quad (34)$$

Modeli (33) i (34) uključuje statističke ( $\kappa$ ) i kemijske ( $\theta$ ) efekte. Ako je parametar  $\theta$  velik, kemijska transformacija se događa brzo te je dugi član u jednadžbi jednak:  $\kappa \cdot [1 - e^{-\theta}] \sim \kappa$ . Ako je parametar  $\theta$  mali, kemijska transformacija je sporija, te je  $\kappa \cdot [1 - e^{-\theta}] \ll \kappa$ , što znači da kemijski efekti značajno utječu na kinetiku.



**Slika 19.** Stupanj kemijske pretvorbe: a) reaktanta,  $\alpha_R$  prikazan kao funkcija broja CLC-a, i b) produkta,  $\alpha_P$  kao funkcija broja mehaničkih udara,  $m$ . Krivulje su opisane eksponencijalnim modelom (33) i (34).

Opis mehanokemijskih transformacija se može podijeliti na dva slučaja, prvi dio koji podrazumijeva da svi podvolumeni koji su prošli manje od  $n$  broja CLC, nisu transformirani te drugi koji se odnosi na kemijsku transformaciju nakon  $n$  ili više CLC-ova. To dovodi do preuređivanja jednadžbe (30):

$$\alpha_R(m) = \sum_{i=0}^{n-1} \chi_i(m) + \sum_{i=n}^{\infty} \chi_i(m) \cdot e^{-\theta(i-n)} \quad (35)$$

Navedeno se može napisati i u obliku Poissonove aproksimacije:

$$\alpha_R(m) = e^{-\kappa \cdot m} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} + e^{-\kappa \cdot m} \sum_{i=n}^{\infty} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} \cdot e^{-\theta(i-n)} \quad (36)$$

$$\alpha_R(m) = e^{-\kappa \cdot m} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} + e^{-(\kappa \cdot m + \theta \cdot n)} \sum_{i=n}^{\infty} \frac{(\kappa \cdot m \cdot e^{-\theta})^i}{i!} \quad (37)$$

Uzimajući u obzir svojstvo Poissonove raspodjele:

$$\sum_{i=0}^{\infty} \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} = 1 \quad (38)$$

gdje je:

$$\lambda = \kappa \cdot m \cdot e^{-\theta} \quad (39)$$

Uzveši u obzir Taylorov red za aproksimaciju eksponencijalnih izraza:

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!} = e^x \quad (40)$$

Može se napisati:

$$\sum_{i=0}^{\infty} \frac{(\kappa \cdot m \cdot e^{-\theta})^i}{i!} = e^{\kappa \cdot m \cdot e^{-\theta}} \quad (41)$$

$$\alpha_R(m) = e^{-\kappa \cdot m} \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} + e^{-(\kappa \cdot m + \theta \cdot n)} (1 - e^{-(\kappa \cdot m \cdot e^{-\theta})}) \quad (42)$$

Prvi član u jednadžbi (42) dolazi iz Poissonove raspodjele, gdje se koristi sumacija za vjerojatnost da se CLC dogodi manje od  $n$  puta, dok drugi član uzima u obzir kemijsku transformaciju nakon  $n$  CLC-a. Time je omogućeno prevođenje diskretnе vjerojatnosti u kontinuirani opis kinetike.

Dodatno, mehanokemijska reakcija ne ovisi samo o broju udara, već i o kontaktnoj površini reaktanata, koja se mijenja tijekom mljevenja. Kako se reaktanti usitnjavaju i deformiraju, povećava se međupovršina između njih, što utječe na brzinu reakcije. To se može opisati izrazom:

$$S_i = \frac{S_0 \cdot S_{fin}}{S_0 \cdot (S_{fin} - S_0) \cdot e^{-r \cdot i}} \quad (43)$$

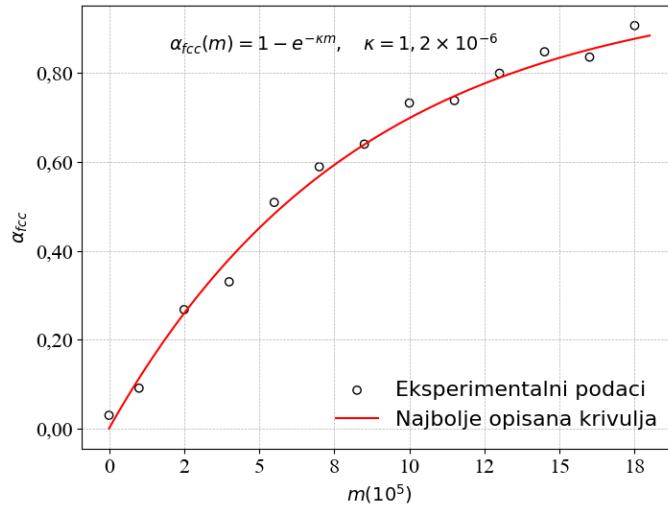
gdje je  $S_0$  početna površina kontakta između reaktanata,  $S_{fin}$  konačna površina konakta,  $r$  stopa stvaranja međupovršine koja opisuje koliko se brzo povećava površina kontakta. Također, kemijska reakcija se ne događa odmah nakon što se stvori međupovršina, potrebna je odgovarajuća orijentacija molekula i dovoljno energije. Ova se vjerojatnost opisuje parametrom, a temelji se na Arrheniusovoj jednadžbi:

$$\Pi = e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (44)$$

### Primjena kinetičkog modela na realne sustave

Postupna mehanokemijska transformacija kobaltovog praha opisana je eksponencijalnom krivuljom pod pretpostavkom da je jedan CLC dovoljan da izazove trenutačnu kemijsku pretvorbu u podvolumenima praha (slika 20).<sup>118</sup> Optimalna vrijednost parametra  $\kappa$  odnosno volumnog udjela praha koji je zahvaćen CLC-ovima tijekom pojedinačnih  $m$  mehaničkih udara iznosi približno  $1,2 \times 10^{-6}$ . Iz toga se može zaključiti da je samo vrlo mali dio praha kobalta

uključen u mehanički potaknutu faznu transformaciju. Konkretno, budući da su eksperimenti izvedeni s 8 g praha, CLC-ovi utječu na samo oko 1 mg materijala.



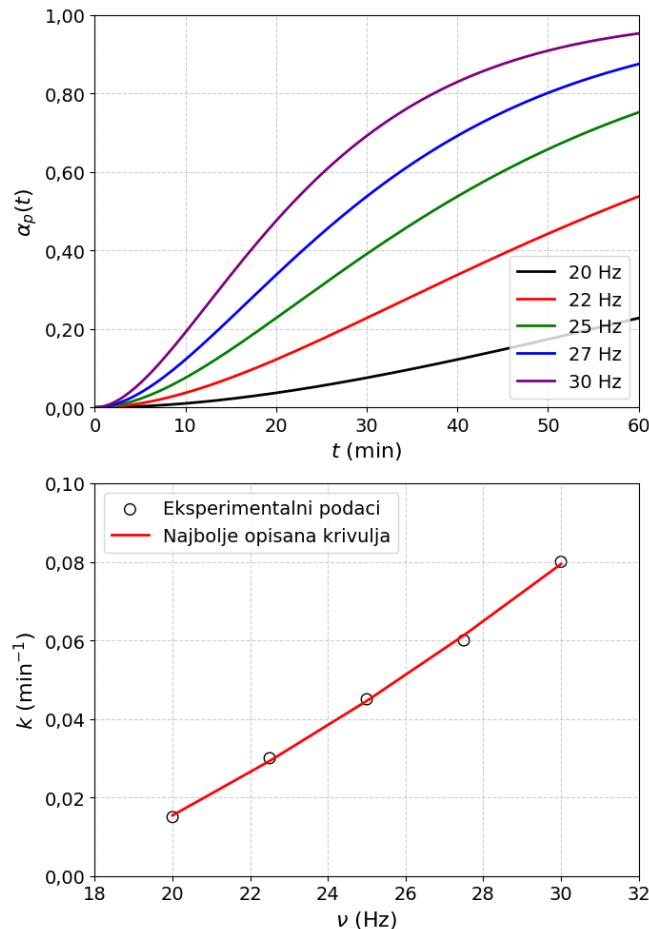
**Slika 20.** Promjena masenog udjela kobalta kubično plošno centrirane rešetke kao funkcija broja mehaničkih udara ( $m$ ). Eksperimentalni podaci (prazni kružići) prikupljeni su pod kontroliranim uvjetima, a prikazana krivulja odgovara eksponencijalnom modelu kinetike fazne transformacije.

Nedavno je pokazano da mehanička obrada kugličnim mljevenjem omogućuje sintezu 2,3-difenilkinoksalina polazeći od benzila i *o*-fenilendiamina, a eksperimenti su provedeni sustavno uz variranje jednog od parametara obrade, točnije frekvencije mljevenja između 20 i 30 Hz.<sup>118</sup> U skladu s očekivanjima, brzina reakcije raste s povećanjem frekvencije mljevenja. Uočeno je da su pri višim frekvencijama mljevenja krivulje sigmoidne, dok pri nižim kinetička krivulja poprima linearni izgled (slika 21). Prepostavljen je da je za sigmoidalni oblik kinetičkih krivulja na višim frekvencijama potrebno najmanje dva CLC-a. Pritom se stupanj kemijske pretvorbe produkta može izraziti kao:

$$\alpha_p(t) = 1 - (1 + \kappa \cdot t) \cdot e^{-\kappa t} \quad (45)$$

Pokazano je da  $\kappa$  raste s frekvencijom i može se najbolje opisati polinomom trećeg reda. Ovaj rezultat je zanimljiv jer raniji radovi pokazuju da frekvencija mljevenja u vibracijskim mlinovima varira linearno s frekvencijom mljevenja, zatim da brzina udara raste linearno s frekvencijom mljevenja te da je brzina mehanički aktiviranih transformacija povezana s energijom udara, tj. s količinom energije koju kuglice prenose na prašak pri pojedinom udaru. Stoga se očekuje ovisnost brzine mehanokemijske reakcije o trećoj potenciji frekvencije mljevenja. U ovoj doktorskoj disertaciji prvi put je potvrđeni slučaj mehanički aktivirane

anorganske reakcije s takvom ovisnošću. Osim toga, najbolje prilagođeni polinom presijeca apscisu pri pozitivnoj vrijednosti frekvencije mljevenja što sugerira da postoji minimalna frekvencija mljevenja ispod koje reakcija ne može započeti.



**Slika 21.** (gore) Kinetičke krivulje stupnja kemijske pretvorbe produkta  $\alpha_P$  u funkciji vremena  $t$ , za različite frekvencije mljevenja (20 – 30 Hz) opisane modelom (45). Ovisnost konstante brzine reakcije  $k$  o frekvenciji mljevenja  $v$ . (dolje) Eksperimentalni podaci prikazani su kružićima, dok je crvena linija najbolje prilagođena funkcija u obliku kvadratnog polinoma. Ova nelinearna ovisnost sugerira da brzina reakcije raste s frekvencijom, pri čemu je moguće da postoji prag ispod kojeg se reakcija ne odvija.

Sumarno, mehanokemijske transformacije proizlaze iz kemijskih promjena koje se odvijaju unutar nasumično raspoređenih podvolumena uzorka izloženih lokalnim opterećenjima. Polazeći od najopćenitije jednadžbe (5), moguće je razviti kinetičke modele prilagođene za specifične reakcijske sustave. Ključno je razdvojiti statističke i kemijske učinke, što je moguće samo kada su dostupni precizni eksperimentalni podaci i sustavno istraživanje. Buduća

istraživanja trebala bi obuhvatiti širi spektar kemijskih sustava kako bi se unaprijedilo razumijevanje kinetike mehanokemijskih reakcija.

### 2.3.2. Utjecaj fizikalnih čimbenika

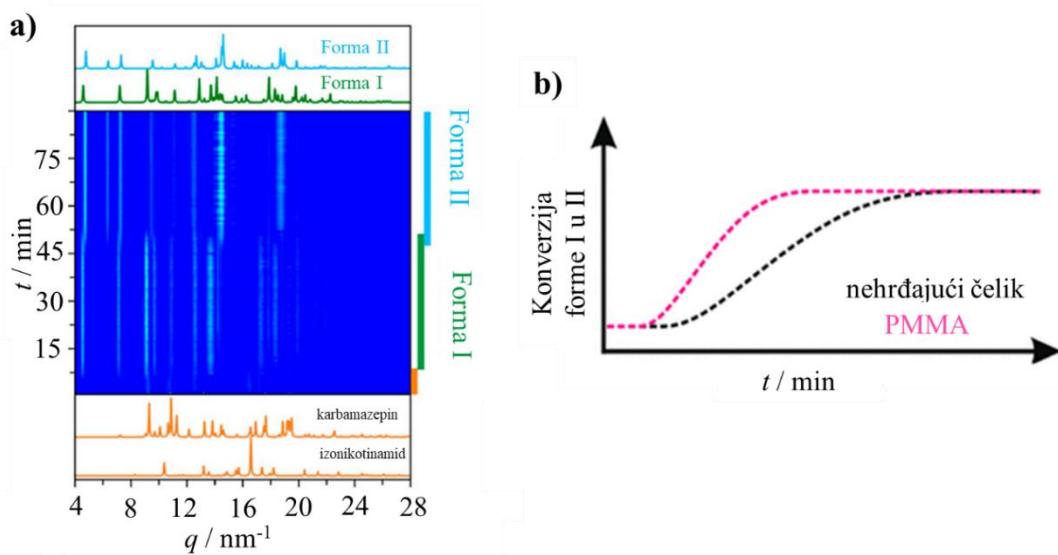
Na proces mljevenja utječe niz varijabli, uključujući vrstu mehanokemijskog reaktora odnosno mlinova. U slučaju kugličnih mlinova, među parametre spadaju veličina, broj i materijal kuglica za mljevenje, kao i omjer mase kuglica i volumen reakcijskog praha, stupanj ispunjenosti reaktora, dok su općenito značajni i atmosfera u kojoj se mljevenje odvija, temperatura, brzina i trajanje mljevenja.<sup>16,86</sup> Osim toga, fizikalni parametri koji će oblikovati mehanokemijski reakcijski put su i fizikalna svojstva materijala, poput tališta i tvrdoće.<sup>119</sup>

Materijali korišteni za provedbu mehanokemijskih reakcija (reaktor, kuglice) mogu znatno utjecati na brzinu reakcije. Najčešće korišteni materijali su: različite vrste čelika, volframov karbid, cirkonijev dioksid, ahat, aluminijev oksid, silicijev nitrid te za *in situ* mjerjenja pleksiglas (PMMA).<sup>12</sup> Osim samog materijala, važni su i geometrijski parametri kuglica, prvenstveno njihov promjer i masa odnosno tvrdoća. Primjerice, kod mehanokemijske kokristalizacije teofilina i nikotinamida utvrđeno je da i promjer kuglica i njihova masa igraju ključne uloge u određivanju brzine mehanokemijske reakcije.<sup>120,121</sup> U istraživanju<sup>120</sup> je analiziran specifičan utjecaj veličine i mase kuglica na brzinu mehanokemijske reakcije, bez dodatka tekućih aditiva. Konkretno, provedeni su eksperimenti mehanokemijske kokristalizacije teofilina i nikotinamida, pritom održavajući konstantnu masu kuglica, te mijenjajući njihovu veličinu kao i paralelni testovi s konstantnim promjerom, ali različitom masom kuglica.<sup>121</sup> Očekivano, ustanovljeno je da kuglice većeg promjera (automatski i mase, ako se radi o istom materijalu) prenose više energije pri sudaru.

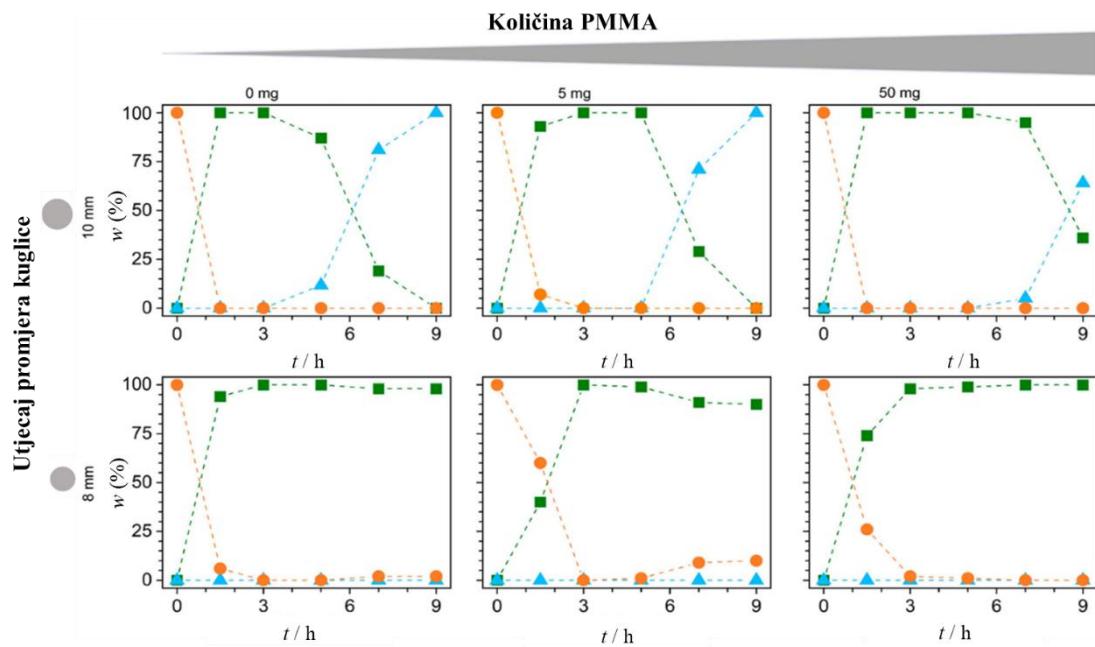
Dodatno, istraživanja su pokazala da ključnu ulogu igra materijal kuglica, osobito u prisutnosti tekućeg aditiva. Za usporedbu su se koristile kuglice istih veličina, ali različitih masa, te kuglice istih masa, ali različitih veličina, izrađene od različitih materijala poput najlona, politetrafluoretilena (PTFE, engl. *polytetrafluoroethylene*), aluminija i mjenidi. Rezultati su pokazali da je, unatoč istoj veličini, najlakša kuglica (izrađena od najlona) bila najučinkovitija u iniciranju kokristalizacije. Ova pojava može se objasniti svojstvima najlona, koji ima sposobnost adsorpcije etanola (EtOH). Ova saznanja naglašavaju važnost odabira odgovarajućeg materijala kuglica za mljevenje u mehanokemijskim reakcijama, budući da

materijal može značajno utjecati na učinkovitost i brzinu reakcije, ne samo zbog svojih mehaničkih svojstava, već i zbog interakcija s dodanim tekućinama ili reaktantima.<sup>121</sup>

Također, poznato je da se materijal od kojeg je izrađena posuda troši pod utjecajem mehaničkih podražaja ili agresivnih tekućina, zbog čega kod mehanokemijskih procesa treba voditi računa o abraziji i kontaminaciji.<sup>122</sup> Za specifične reakcije određene površine i materijali mogu pogodovati nastanku pojedinih vrsta ili čak katalizirati reakcije kao što je to u slučaju prethodno spomenute direktnе mehanokatalize.<sup>44,123</sup> Primjerice, u reakciji kokristalizacije izonikotinamida i karbamazepina pokazalo se da je posuda od PMMA pogodnija od nehrđajućeg čelika za polimorfnu transformaciju iz forme I u formu II (slika 22).<sup>35</sup> Nasuprot tome, dodatna istraživanja pokazala su da dodavanje praškastog PMMA kao punila smanjuje brzinu polimorfne transformacije kod korištenja kuglica promjera 10 mm, dok s kuglicom od 8 mm reakcija ne napreduje dalje od forme I. To sugerira da je učinak smanjenja brzine prilikom dodatka polimera opća karakteristika ovog sustava te posljedica niže udarne energije (slika 23). Ovaj učinak može biti posljedica različitih svojstava PMMA, uključujući njegovu nižu tvrdoću i moguće interakcije s površinama kristalâ tijekom mljevenja. Nasuprot tome, dodavanje PMMA u praškastom obliku kao punila smanjuje brzinu polimorfne transformacije, što se može objasniti njegovim djelovanjem kao amortizera udaraca, koji smanjuje učinkovitost prijenosa mehaničke energije na uzorak. Ovi rezultati sugeriraju da izbor materijala posude i dodanih punila može značajno utjecati na kinetiku reakcije, ne samo kroz mehaničke parametre poput tvrdoće i energije udara, već i kroz površinske i reološke efekte koji reguliraju dinamiku sustava tijekom mljevenja.



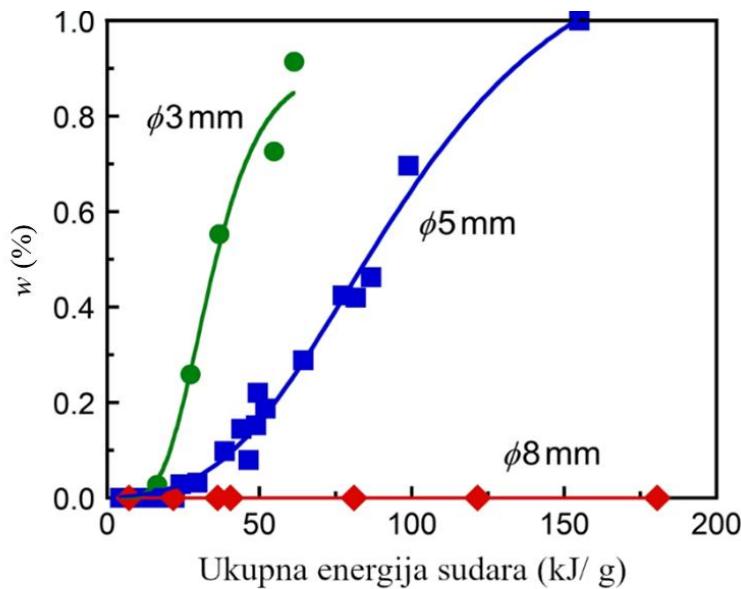
**Slika 22.** a) Praćenje reakcije polimorfne transformacije kokristala izonikotinamida i karbamazepina u realnom vremenu uz pomoć PXRD tehnike. Mljevenje je provedeno u vibracijskom mlinu koji oscilira vertikalno pri 50 Hz koristeći jednu čeličnu (SS) kuglicu promjera 15 mm. b) Shematski prikaz utjecaja materijala posude za mljevenje na brzinu polimorfne transformacije kokristala.



**Slika 23.** Utjecaj promjera kuglica i dodatka različitih količina praškastog PMMA na polimorfnu transformaciju kokristala izonikotinamida i karbamazepina pri frekvenciji od 50 Hz. Podaci su prikazani kao zbroj udjela početnih materijala (narančasti krug), udio forme I (zeleni kvadrat) te udio forme II (plavi trokut).

Za razliku od kemije u otopinama, zone reakcije u mehanokemiji ograničene su na područje uzorka koje je mehanički aktivirano kuglicama.<sup>124</sup> Stoga je za očekivati da povećanje površine kuglica, odnosno njezinog promjera, povećava udio uzorka koji se aktivira pri svakom udarcu.<sup>125</sup> Uz utjecaj promjera i mase kuglica na kinetiku, E. Boldyreva i suradnici proučavali su učinkovitost miješanja prahova te su zaključili da parametri poput vremena miješanja, metode miješanja, veličine i oblika čestica, gustoće i krutosti te stvaranje površinskih naboja ili fluidnih faza bitno utječu na rezultat.<sup>126</sup> Također su otkrili da je često potrebno predmljevenje jednog ili više reaktanata prije nego što se dva reaktanta pomiješaju, jer u protivnom može doći do heterogenizacije čestica umjesto homogenog miješanja. Za poboljšano miješanje često se koristi više kuglica za mljevenje reakcijskog materijala. U eksperimentima mljevenja u kojima se koristi više kuglica, povećanje brzine reakcije nije rezultat povećanja energije pojedinačnog sudara, već povećanja njihove učestalosti.<sup>121</sup>

T. Kozawa i suradnici u svom radu<sup>125</sup> pokazuju da manji promjeri kuglica omogućuju veću frekvenciju sudarâ, što rezultira češćim aktivacijama manjih dijelova uzorka. Na primjer, s kuglicama promjera 1 mm postiglo se znatno brže nastajanje litijevog titanata hidrata u usporedbi s kuglicama promjera 5 mm (slika 24). S druge strane, prema eksperimentalnim opažanjima do izražaja često dolazi broj kuglica, a ne njihova veličina, budući da ponekad razmjerno nisku energiju aktivacije mogu nadvladati i udarci manjih kuglica, tako da njihov veći broj, preko većeg broja udaraca u jedinici vremena, znači i proporcionalno veću brzinu reakcije.<sup>127</sup> Međutim, u određenim slučajevima stvaranje reaktivnih kontakata (tj. miješanje) može biti ograničavajući faktor, a mehanokemijska reakcija može se provesti i u odsutnosti kuglica kao što je to u slučaju rezonancijsko-akustične miješalice, detaljnije opisane u odjeljku 2.1.2.



**Slika 24.** Utjecaj promjera kuglice za mljevenje na nastanak produkta litijevog titanata hidrata iz litijevog hidroksida monohidrata i titanijevog dioksida.<sup>125</sup>

Kako bi se mogli razvijati standardizirani protokoli za mehanokemijske procese, važno je poznavati vezu između ulazne energije i napretka reakcije. Većina trenutno dostupnih informacija dolazi iz numeričkih simulacija i fenomenološkim modelima.<sup>128</sup> Dosadašnji numerički modeli pokazali su da energija sudara ovisi o brzini kuglica, kutu kontakta i masi praha. Prilikom mljevenja potrebno je osigurati dovoljno praha kako bi sudari bili potpuno neelastični te kako bi se ostvarilo periodično gibanje kuglice.<sup>129</sup> U slučaju jednostavnog oscilatornog gibanja kuglice proteklo vrijeme mljevenja može se zamijeniti brojem sudara ili ukupnom količinom mehaničke energije isporučene po jedinici mase reakcijske smjese. Brojanje sudarâ umjesto mjerenja vremena razumljivo je i iz fizikalnog gledišta, budući da se mehanokemijski procesi događaju impulsno tijekom sudarâ koji traju samo djelić mikrosekunde. Odabrani volumni element praha većinu vremena nije pod mehaničkim stresom zato što se kuglica nalazi u letu ili udara u drugi volumni element praha. Tipično, brzina udara za 10 mm kuglicu od nehrđajućeg čelika iznosi oko 5 m/s, što isporučuje najviše 0,15 J kinetičke energije po sudaru, što za frekvenciju od 30,0 Hz rezultira mehaničkim unosom snage vrijednosti od 4,5 W.<sup>16,129</sup> Numerička i eksperimentalna mjerenja pokazuju da se tek dio ukupne mehaničke energije ( $\sim 500$  mW) pretvara u toplinu, dok se ostatak disipira putem elastičnih sudara, deformacija i drugih mehaničkih gubitaka.<sup>31</sup>

Prilikom udara dolazi do lokalnog zagrijavanja uzorka, što također utječe na brzinu reakcije. Istraživanje kokristalizacije karbamazepina i izonikotinamida kao modelnog sustava pokazalo je da stope zagrijavanja tijekom mljevenja nisu odgovorne za različitu kinetiku transformacije.<sup>130</sup> Naime, pri najvećoj udarnoj energiji (50 Hz, kuglice promjera 15 mm), razlika u temperaturi između PMMA i čeličnih posuda iznosila je  $\Delta T = 5$  K, dok je za najnižu udarnu energiju (20 Hz, kuglice promjera 8 mm) zabilježena manja razlika,  $\Delta T = 3$  K. Takve male razlike u temperaturi tijekom mljevenja nisu utjecale na kinetiku polimorfne transformacije. Utjecaj vanjske temperature bio je značajniji budući da je polimorfna transformacija zahtjevala 5 h mljevenja na sobnoj temperaturi, dok je na 313 K ista reakcija trajala samo 1 h.<sup>35</sup> Uz vanjsku temperaturu, atmosfera u reakcijskoj posudi također može utjecati na reologiju praškastog materijala ili ga kontaminirati.<sup>131</sup>

Uz povećanje broja kuglica, energija koja se unosi u sustav može se povećati uvećanjem frekvencije mljevenja odnosno brzine rada mlina.<sup>131</sup> Međutim, tada također lakše dolazi do kontaminacije uzorka uslijed pojačane abrazije. Intenzivniji sudari mogu ubrzati reakcije, ali istovremeno smanjiti kristalnost produkta.<sup>81</sup>

Najveće temperatura na koju se može zagrijati mljeveni sustav ovisi o vrsti mlina i svim ostalim uvjetima mlejenja.<sup>132</sup> Također, smatra se da u nekim sustavima snažna mehanička deformacija može uzrokovati lokalne procese taljenja koji dovode do otapanja i potiču difuziju, a može potaknuti i samopropagirajuću kemiju reakciju.<sup>57</sup> Ovaj fenomen može se objasniti kroz prethodno spomenutu teoriju „vrućih točaka“, prema kojoj mehanička energija prenesena tijekom sudara kuglica stvara lokalna mikropodručja s visokim temperaturama i tlakovima, a u kojima dolazi do lokalnog taljenja.

### 2.3.3. Utjecaj kemijskih čimbenika

Za razliku od klasičnih reakcija u otopinama, gdje često velika količina otapala omogućava kontroliranu i homogenu sredinu, mehanokemijski procesi odvijaju se u heterogenim sustavima koji uključuju čvrste čestice.<sup>133</sup> Takva razlika čini ulogu kemijskih čimbenika u mehanokemiji izrazito specifičnom i kompleksnom. U mehanokemijskim uvjetima interakcije između čvrstih čestica, njihova kristalna struktura, površinska svojstva te prisutnost dodataka i katalizatora postaju ključni faktori koji definiraju reaktivnost sustava. Kako će mehanička energija biti rasподijeljena te hoće li rezultirati željenom reakcijom, ovisi o specifičnim kemijskim svojstvima reaktanata i uvjetima reakcije.<sup>16</sup> Prilikom istraživanja utjecaja kemijskih čimbenika

na mehanokemijske reakcije ključno je koristiti jednostavne i jasno definirane modelne reakcijske sustave.

### 2.3.3.1. Utjecaj aditiva

Aditivi u mehanokemiji imaju ključnu ulogu u modifikaciji i poboljšanju reakcijskih uvjeta. Aditivi mogu biti u obliku tekućina, čvrstih tvari ili plinova, a njihova prisutnost može utjecati na raspodjelu energije, interakcije među česticama, na stabilnost međuprodukata te na selektivost u dobivanju različitih produkata.

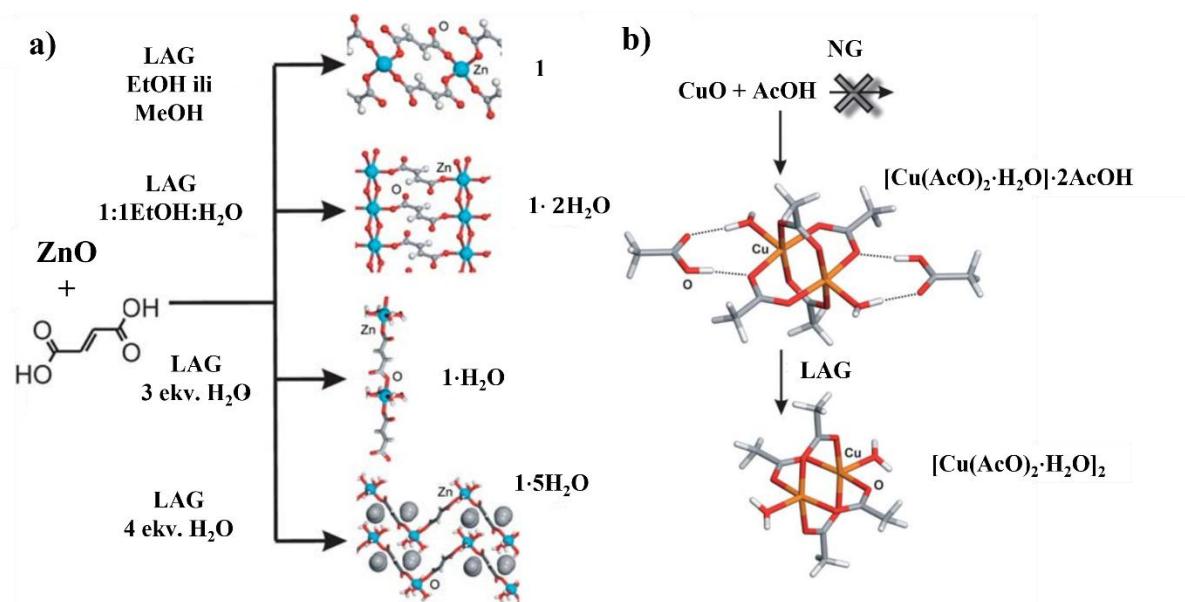
#### Tekući aditivi

LAG omogućava bolju homogenizaciju reaktanata, smanjuje trenje između čestica i olakšava prijenos mehaničke energije. Tekući aditivi također utječu na površinsku kemiju čestica, povećavajući kontakt između reaktanata. Često korišteni tekući aditivi su polarne tekućine poput vode, metanola ili acetona, koje mogu stvarati vodikove veze s reaktantima. Međutim, koriste se i manje polarni aditivi, što pokazuje primjer pretvorbe benzamida u tiokarbonilne derivate pomoću Lawessonovog reagensa. U tom slučaju, upotreba nepolarnog i aprotičnog tetrahidrofurana (THF) kao tekućeg aditiva omogućila je veći kontakt između reaktanata i rezultirala većim prinosima produkta (do 96 %).<sup>134</sup> THF ima nisku dielektričnu konstantu (7,52), a pokazao se najučinkovitijim budući da osigurava optimalnu disperziju reaktanata bez razrjeđivanja. Radi usporedbe, polarniji aditivi, poput MeCN, iako su omogućili reakciju, dali su niže prinose (88 %), dok je vrlo polaran diklormetan bio najmanje učinkovit (31 %). U mehanokemijskim reakcijama prevelika količina aditiva može smanjiti brzinu reakcije stvaranjem viskoznijih sustava, dok premala količina neće omogućiti dostatan kontakt između čestica reaktanata. Optimizacija uvjeta za navedeni primjer pokazala je da je parametar  $\eta = 1,25$  rezultirao najvećim prinosom produkta. Također, kvaliteta korištenog tekućeg aditiva također je imala značajan utjecaj na ishod reakcije te se pokazalo da nedestilirani THF smanjuje prinos reakcija za više od 30 %. Taj slučaj, unatoč brojnim primjerima mehanokemijskih reakcija koje, nasuprot reakcijama u otopini, nisu osjetljive na prisustvo nečistoća te vlage ili zraka, ukazuje na važnost kontrole svih reakcijskih parametara, uključujući i čistoću korištenih aditiva.

Nadalje, smjer mehanokemijske reakcije će se ponekad razlikovati ovisno o tome koristi li se NG ili LAG. Mljevenje difluoriranog diketona s cezijevim karbonatom i difenil-disulfidom

u suhim uvjetima rezultiralo je tetrafluorohidroksiketonom za koji je poznato da je kinetički produkt. Suprotno tome, LAG s dodatkom tekućine DMSO omogućio je nastanak tioetera koji je preferirani termodinamički produkt.<sup>79</sup> Istraživanja na istom sustavu su također pokazala kako polarnost tekućih aditiva može značajno utjecati na selektivnost reakcije. Osim toga, rezultati su sugerirali da otapala s visokim dielektričnim konstantama omogućuju brže miješanje reagensa, čime se povećava učestalost sudara između ključnih međuprodukata i disulfida.

LAG se također pokazao superiornom tehnikom kod sinteze koordinacijskih polimera, osobito metalo-organskih mreža. U usporedbi s konvencionalnim metodama u otopini, mehanokemijski pristupi često omogućuju sintezu MOF-ova u okolišno prihvativijim uvjetima, eliminirajući potrebu za toksičnim otapalima i omogućujući učinkovitiju pretvorbu reaktanata. Mehanokemijski dobiveni MOF-ovi često pokazuju poboljšana strukturalna i adsorpcijska svojstva, što ih čini posebno zanimljivima za primjene u separaciji plinova, katalizi i skladištenju energije. Konkretno, odabirom optimalnih eksperimentalnih uvjeta moguće je selektivno sintetizirati različite hidratne oblike istog materijala, čime se postiže fino podešavanje poroznosti i reaktivnosti konačnih struktura. Primjerice, koristeći jednostavan metalni prekursor poput cinkovog oksida (ZnO) u reakciji s fumarnom kiselinom u različitim uvjetima mljevenja, moguće je prirediti razne hidratne oblike mijenjajući izbor otapala, konkretno vode i metanola (slika 25a). Ovakva selektivna kontrola hidratacije u mehanokemijskoj sintezi MOF-ova posebno je značajna jer omogućuje precizno podešavanje njihove relativne površine i adsorpcijske moći.<sup>73</sup> Mehanokemijska sinteza rezultirala je s četiri različita koordinacijska polimera, ovisno o vrsti i omjeru korištene tekućine za mljevenje, od potpuno bezvodnog oblika do pentahidratnog spoja. Osim ZnO, brojni drugi metalni prekursori, poput bakrovog(II) oksida (CuO), također su uspješno korišteni u mehanokemijskoj sintezi MOF. Istraživanja su pokazala da se mehanokemijska reakcija CuO i octene kiseline može ubrzati dodatkom vode, što ukazuje na ključnu ulogu otapala u optimizaciji reakcijskih uvjeta i poboljšanju iskorištenja. Ovaj učinak može se pripisati povećanoj ionizaciji kiseline u prisutnosti vode, što olakšava stvaranje koordinacijskih kompleksa (slika 25b).



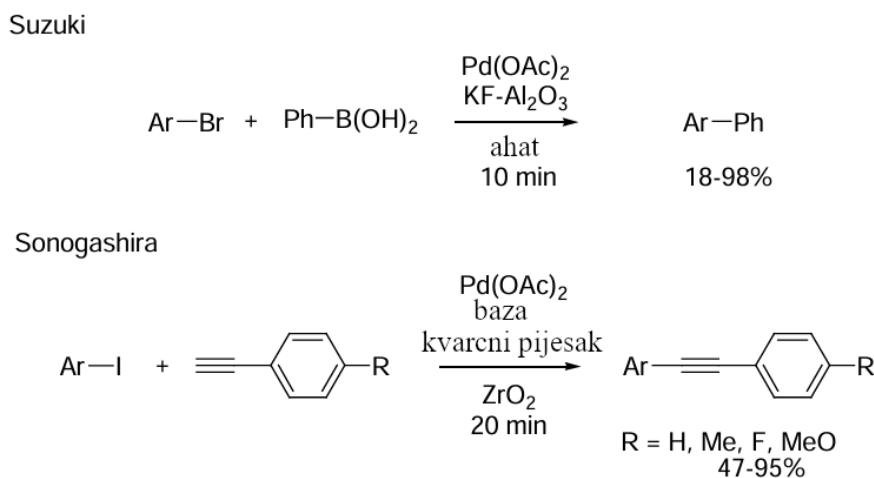
**Slika 25.** Mehanosinteza koordinacijskih polimera u reakcijama: a) ZnO i fumarne kiseline te b) CuO i octene kiseline uz dodatak različitih količina i vrsta tekućina.<sup>73</sup>

Važno je naglasiti da atmosferska vлага, kao i prisutnost para otapala, može igrati ključnu ulogu u mehanokemijskim i općenito čvrsto faznim reakcijama. Mnogi organski reaktanti su higroskopni, a prisutna vлага može nemamjerno inducirati LAG, olakšavajući stvaranje novih faza. S druge strane, brojna istraživanja pokazala su da reakcije u čvrstom stanju mogu napredovati i bez mehaničkog djelovanja, stajanjem pod utjecajem specifične atmosfere, primjerice, u prisutnosti vodene pare ili para otapala, što može djelovati kao okidač transformacije.<sup>135</sup> Ovi procesi mogu značajno utjecati na stabilnost, svojstva i učinkovitost materijala, što je posebno važno u područjima poput farmaceutske i materijalne kemije. Tako su primjerice, S. Nakamatsu i suradnici pokazali da neke organske reakcije u čvrstom stanju mogu vrlo učinkovito i selektivno napredovati u prisutnosti male količine para otapala.<sup>136</sup> U određenim slučajevima, vлага može ubrzati reakciju, omogućujući bolju difuziju reaktanata, dok u drugima može inhibirati proces zbog promjena u reološkim svojstvima praha ili zbog hidrolize pojedinih reaktanata ili produkata. Zbog toga je kod istraživanja mehanokemijskih reakcija potrebno obratiti pažnju na utjecaj okolišnih uvjeta, uključujući relativnu vlažnost zraka, jer ona može značajno utjecati na brzinu i tijek reakcije.<sup>137</sup> Osim što poboljšavaju reaktivnost, tekući aditivi mogu utjecati na preuređenje kristalne rešetke odnosno promjenu morfologije kao i stabilizirati određene polimorfne oblike. U mehanokemijskim reakcijama, gdje je amorfizacija često povezana s većom reaktivnošću, tekući aditivi potiču prijelaz u amorfna stanja, čime se povećava površina reaktanata raspoloživa za reakciju.<sup>81</sup>

## Čvrsti aditivi

Čvrsti aditivi, poput silike, grafita ili metalnih oksida, često se koriste za smanjenje aglomeracije čestica i olakšavanje homogenog prijenosa energije. Oni također sprječavaju lijepljenje čestica na stijenke posude i osiguravaju bolju raspodjelu mehaničke energije unutar sustava. Čvrsti aditivi poput kvarcnog pijeska ili kalijevog fluorida na aluminijevom oksidu ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) mogu poboljšati reaktivnost stvaranjem homogenije mješavine i povećanjem površinskog kontakta među reagensima.<sup>138</sup>

Osim što smanjuju fizičke prepreke tijekom reakcije, čvrsti aditivi često imaju i kemiju ulogu. Na primjer, smjese soli i aluminijevog oksida, poput  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  koriste se kao baze za promicanje reakcija kao što je Suzukijevo unakrsno spajanje, dok inertni materijali poput kvarcnog pijeska stabiliziraju osjetljive reagense poput azidâ u reakcijama cikloadicije (slika 26). Uloga aditiva također može uključivati modulaciju reakcijske kinetike, a omjer čvrstih aditiva i reaktanata često određuje brzinu reakcije i konačno iskorištenje. Osim uloge u olakšavanju reakcije, aditivi mogu utjecati i na selektivnost reakcija. U Sonogashirinoj reakciji, na primjer, prisutnost diazabiciklo[2.2.2]oktana (DABCO) potiče reakciju, ali i značajno smanjuje stvaranje nusprodukata poput homo-spajanja.



**Slika 26.** Primjer utjecaja čvrstog aditiva u Suzuki-Miyaurovoj i Sonogashirinoj reakciji unakrsnog sprezanja provedenima u kugličnom mlinu.<sup>66,84,139</sup>

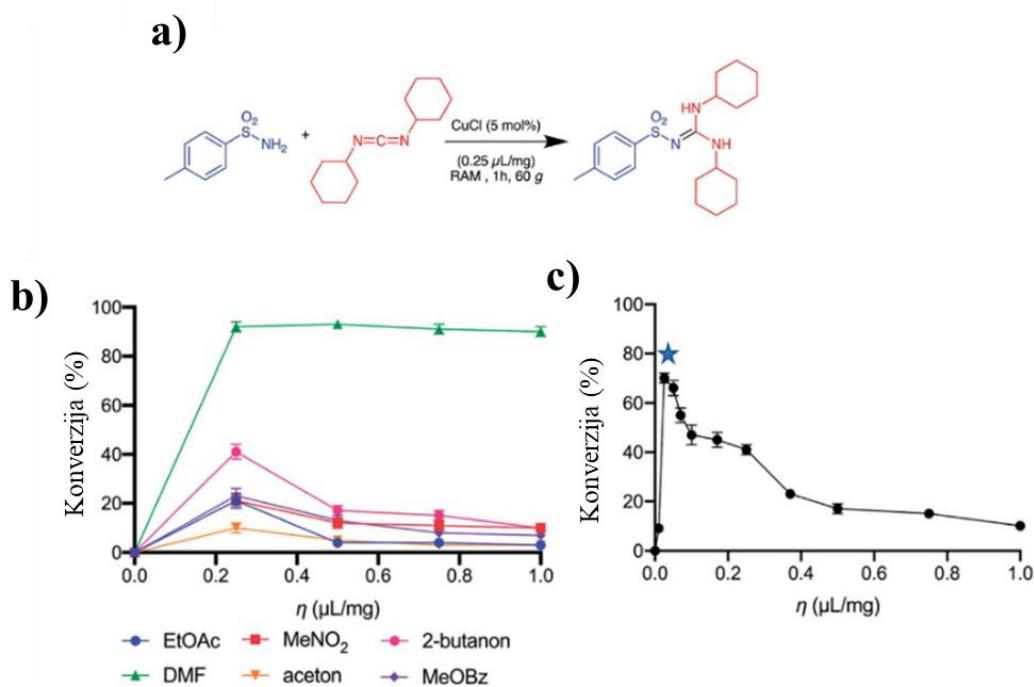
Za procesno inženjerstvo odabir i prilagodba aditiva ključni su za optimizaciju mehanokemijskih sinteza. Njihova prisutnost omogućuje precizniju kontrolu nad parametrima poput selektivnosti, brzine reakcije i iskorištenja. Na primjer, kod bakrom kataliziranih cikloadicija kvarcni pijesak djeluje kao mehanički stabilizator, omogućujući visoke prinose čak

i u slučajevima gdje su reagensi osjetljivi na udarce ili promjene tlaka.<sup>140</sup> Primjena aditiva također ima važnu ulogu u energetskoj učinkovitosti. Poboljšanjem prijenosa energije i sprječavanjem gubitaka zbog ljepljenja ili nehomogene raspodjele, aditivi pridonose smanjenju ukupne potrošnje energije tijekom reakcije, ali s druge strane dovode do potrebe za dodatnim pročišćavanjem reakcijske smjese. Nadalje, omogućavaju sinteze na nižim temperaturama ili kraćim vremenima, što dodatno smanjuje potrošnju energije u cijelom procesu.<sup>138</sup>

### Aditivi kao katalizatori

Minimalne količine tekućine na površini čvrstih reagensa mogu djelovati kao lubrikanti, smanjujući trenje i omogućujući veću mobilnost čestica unutar reaktora. Katalitički aditivi, poput metalnih soli, kompleksâ ili heterogenih katalizatora, mogu drastično smanjiti energiju aktivacije reakcija u mehanokemijskim sustavima. Njihova prisutnost olakšava stvaranje prijelaznih stanja, povećava selektivnost reakcije i smanjuje vrijeme potrebno za završetak procesa.<sup>8</sup> Na primjer, J. Mack i suradnici pokazali su kako promjene u polarnosti tekućeg aditiva mogu odrediti tijek mehanokemijske dimerizacije terminalnih alkina, proizvodeći ili nepolarni diin ili polarni enin.<sup>82</sup> D. Hasa i suradnici pokazali su da variranje količine tekućine može dovesti do različitih polimorfnih oblika kokristala kofeina i antranilne kiseline tijekom metode LAG.<sup>141</sup> Nedavno istraživanje P. A. Juliena i suradnika pokazalo je da čak i vrlo male količine tekućeg aditiva mogu snažno utjecati na mehanokemijsku reakciju, demonstrirajući autokatalitičko ponašanje u mehanosintezi gnojiva kokristala kalcijevog fosfata i uree, što je bilo povezano s oslobođanjem vode kao nusprodukta pri vrijednostima parametra  $\eta$  od samo  $0,007 \mu\text{L mg}^{-1}$ .<sup>116</sup>

Na modelnom sustavu reakcije bakrom kataliziranog povezivanja *p*-toluensulfonamida s karbodiimidima u uređaju za RAM ispitana je utjecaj tekućeg aditiva na sintezu sulfonilgvanidina gdje je pokazano da se reakcija ne mijenja linearno u odnosu na volumen dodane tekućine (slika 27).<sup>49</sup> Umjesto toga, za određeno vrijeme miješanja, stupanj pretvorbe reakcije pokazuje visoku vrijednost maksimalne pretvorbe ( $\eta_{\max}$ ), čime je po prvi put u organskoj mehanosintezi opisano da čak i male promjene u količini tekućeg aditiva mogu znatno utjecati na ishod mehanokemijske reakcije.



**Slika 27.** Bakrom katalizirana reakcija sinteza sulfonilgvanidina, uz korištenje rezonancijsko-akustične miješalice pri ubrzaju od 60 g tijekom 1 h. a) Reakcijska shema nastajanja sulfonilgvanidina iz dicikloheksil-karbodiimida te *p*-toluensulfonamida uz prisutnost bakrovog(I) klorida. b) Utjecaj vrste tekućine na pretvorbu. c) Utjecaj količine dodane tekućine, specifično 2-butanola na pretvorbu. Zvjezdicom je naznačen maksimum za vrijednost  $\eta$  koja označava optimalni volumen dodane tekućine ( $\eta_{\max} = 0,025 \text{ mL mg}^{-1}$ ).<sup>49</sup>

### 2.3.3.2. Utjecaj elektronskih svojstava supstituenata

Elektronska struktura reaktanata i međuprodukata ima presudan utjecaj na reaktivnost, selektivnost i kinetiku mehanokemijskih reakcija. Modifikacije elektronske gustoće na molekulama, primjerice putem supstituenata, mogu mijenjati reaktivnost i selektivnost reakcija, a ovakvi učinci mogu se kvantitativno opisati, npr. pomoću Hammettove korelacije.<sup>142,143</sup>

Hammettova jednadžba koristi se za opisivanje učinka supstituenata na brzinu reakcije ili ravnotežne konstante reakcija, a opisuje se jednadžbom:

$$\log \left( \frac{k_0}{k} \right) = \sigma \cdot \rho \quad (46)$$

gdje je  $k$  brzina reakcije za spoj s određenim supstituentom,  $k_0$  brzina reakcije referentnog spoja bez supstituenata (npr. benzen), Hammettova konstanta supstituenta,  $\sigma$ , koja opisuje njegov elektronski efekt (pozitivne vrijednosti označavaju elektron-odvlačeće funkcijeske skupine,

negativne elektron-donorske supstituente),  $\rho$  reakcijska konstanta specifična za određeni mehanizam reakcije. Na primjer, u reakcijama spajanja arilnih supstrata (npr. Suzukijeve reakcije), supstituenti s elektron-odvlačećim supstituentima, poput nitro-skupine ( $-NO_2$ ), ubrzavaju reakciju zbog stabilizacije prijelaznog stanja, dok supstituenti s elektronski donirajućim svojstvima, poput ( $-CH_3$ ), mogu usporiti reakciju.<sup>84,139</sup> Hammettova konstanta supstituenata ( $\sigma$ ) pritom omogućuje korelaciju ovih učinaka s kinetičkim parametrima, pružajući uvid u elektronski kontrolirane mehanizme mehanokemijskih reakcija.

Elektronska struktura može također utjecati na polarizaciju veza unutar molekule, što određuje kako će se čestice ponašati tijekom mehanokemijskog mljevenja.<sup>144</sup> Na primjer, u reakcijama nukleofilne supstitucije, elektron-odvlačeći supstituenti na supstratu povećavaju elektrofilnost centra reakcije, olakšavajući nukleofilni napad. Primjena Hammettove korelacije u mehanokemiji proširuje razumijevanje reakcijskih mehanizama te bi mogla omogućiti racionalniji dizajn reaktanata i optimiranje uvjeta za povećanje selektivnosti i brzine reakcija.

#### 2.3.3.3. Utjecaj kristalne strukture

Reaktivnost u mehanokemijskim reakcijama ovisi o parametrima poput rasporeda molekula u kristalu, vrste i snage međumolekularnih interakcija te defekata u kristalnoj rešetci.<sup>144,145</sup> Kristali gdje se gradivne jedinice povezuju slabijim interakcijama, poput disperzijskih ili  $\pi$ - $\pi$  interakcija, općenito pokazuju veću reaktivnost u mehanokemijskim procesima.<sup>144</sup> Polimorfija, odnosno postojanje različitih kristalnih oblika iste molekule, također značajno utječe na reaktivnost. Metastabilni oblici posebno su važni jer, zbog svoje više energije i termodinamičke nepovoljnosti, često pokazuju veću reaktivnost.<sup>114</sup> Njihova kristalna rešetka se dodatno lakše narušava prilikom djelovanja mehaničke sile. Kristalna struktura može se promijeniti tijekom mehaničkog djelovanja, što može utjecati na tijek reakcije.<sup>146</sup> Na primjer, reakcija acetilsalicilne kiseline s kofeinom uključuje prijelaz u amorfnu fazu<sup>147</sup> tijekom kugličnog mljevenja, što značajno ubrzava reakciju, omogućujući selektivnu sintezu kokristala.<sup>148</sup>

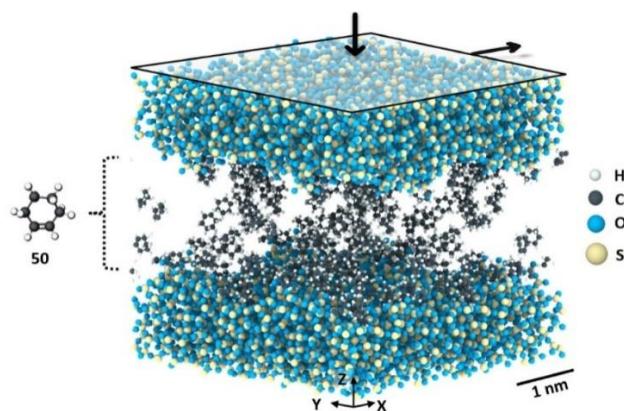
Defekti u kristalnoj strukturi, poput dislokacija ili poremećaja u molekulskom rasporedu, mogu poslužiti kao mjesta inicijacije reakcija. Amorfni materijali, koji nemaju strogo definiranu kristalnu strukturu često imaju veću reaktivnost zato što je veća dostupnost površine za interakciju među reaktantima. Amorfne faze često se koriste za povećanje bioraspoloživosti lijekova, a u mehanokemiji služe i kao međuproducti koji ubrzavaju reakciju.

## 2.4. Modeliranje mehanokemijskih reakcija

Molekulsko modeliranje predstavlja sve važniji alat za razumijevanje mehanokemijskih reakcija na atomskoj i molekularnoj razini, jer omogućava detaljan uvid u prijelazna stanja, potencijalne reakcijske puteve te interakcije između reaktanata pod utjecajem mehaničke energije. Za razliku od klasičnih metoda praćenja kinetike i reakcijskih mehanizama, molekulsko modeliranje može simulirati kako vanjske sile, poput sudara kuglica, utječu na kemijske veze i dinamiku reakcijskog sustava.

Primjena molekulskog modeliranja u mehanokemiji uključuje nekoliko metoda poput molekulske dinamike (MD, engl. *molecular dynamics*), DFT<sup>149</sup> te kombinirani kvantomehanički pristup s molekularnom mehanikom.<sup>40</sup> Metoda MD omogućuje simulaciju ponašanja atoma i molekula u realnom vremenu pod utjecajem mehaničkih sila, a koristi se za proučavanje kako sudari kuglica induciraju deformacije u kristalnim strukturama i olakšavaju reakcije poput interakcija između reaktanata.<sup>150,151</sup> Metoda DFT pruža detaljan uvid u prijelazna stanja reakcija i promjene u energijama kemijskih veza pod utjecajem vanjskih sila. Kombinirani pristup povezuje kvantnu mehaniku za opis reaktivnih centara i molekulsku mehaniku za opis većih sustava, čime omogućuje analizu reakcija u složenim sustavima. Jedan od novijih primjera je istraživanje oligomerizacije cikloheksena na silicijevim podlogama potaknuto trenjem podloge (slika 28). Istraživanje je kombiniralo eksperimentalne metode i MD-simulacije kako bi se kvantificirao utjecaj smicanja na deformaciju molekula i energetske barijere reakcije, a pokazano je eksponencijalno povećanje reakcijskog iskorištenja s povećanjem brzine smicanja.<sup>152</sup> Prije same reakcije, primijećena je deformacija pojedinih C–C veza u cikloheksenu, što je rezultiralo snižavanjem energetske barijere reakcije.

Dodatno, razvijene su simulacije za mapiranje raspodjele pritiska i kontaktnih površina u na primjeru oktadecilsilana.<sup>150</sup> Međutim, unatoč značajnom dosadašnjem napretku, molekulsko modeliranje mehanokemijskih reakcija suočeno je s izazovima skalabilnosti, kvantifikacijom vanjskih sila i integracijom s eksperimentima. S obzirom da su alati za izvođenje ovakvih ispitivanja u razvoju, sustavna ispitivanja o mehanokemijskim reakcijama na ovom nivou se očekuju u narednim godinama.



**Slika 28.** Simulacijski model koji sadrži dvije silicijske podlove i 50 molekula cikloheksena, pri čemu su naznačeni smjerovi sila koje djeluju na podlogu.<sup>152</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Kemikalije i otapala korišteni prilikom sinteze spojeva u okviru ove doktorske disertacije analitičke su čistoće, nabavljeni od komercijalnih dobavljača i nisu dodatno pročišćavani. Tijek reakcija praćen je pomoću tankoslojne kromatografije na pločicama aluminijevog oksida ili silikagela (Merck, DC-Alufolien Kieselgel 60 F254; Merck 60F-254). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka; 0,063–0,2 mm).

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  1D i 2D COSY spektri NMR snimljeni su pomoću spektrometara Bruker Avance 300 MHz ili 600 MHz pri  $(25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$  u deuteriranom dimetil-sulfoksidu ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ili kloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ), uz TMS ili signal otapala kao referentni signal. Kod određivanja iskorištenjâ reakcija kao unutarnji standard korišten je 1,3,5-trimetoksibenzen (TMB) ( $\delta\text{H}_{(\text{Ar})} = 6,09$  ppm,  $\delta\text{H}_{(\text{CH}_3)} = 3,77$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) ili dibrommetan ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ) ( $\delta\text{H}_{(\text{Ar})} = 7,60, 7,16$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ). Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm), a konstante sprege ( $J$ ) izražene su u Hz. Signali su označeni kao s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet. Spektri su analizirani u programskim paketima SpinWorks<sup>153</sup> i MestreNova<sup>154</sup>.

Infracrveni spektri snimljeni su na instrumentu PerkinElmer Spectrum Two (FTIR-IR) tehnikom ATR pri sobnoj temperaturi. Spektri su obrađeni korištenjem programa Matlab<sup>155</sup> ili Spectra Perkin Elmer<sup>156</sup>.

Uzorci su dodatno okarakterizirani spektrometrijom masa visokog razlučivanja (HR/ MS, engl. *high-resolution mass spectrometry*). HR/MS spektri novih spojeva snimljeni su pomoću spektrometra masa visokog razlučivanja Agilent 6550 Series Accurate-Mass-Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF), koristeći kromatografsku kolonu Zorbax Eclipse Plus C18,  $3,0 \times 50$  mm,  $1,8 \mu\text{m}$  pri temperaturi kolone  $40^\circ\text{C}$ . Kao mobilne faze korišteni su voda i acetonitril s  $0,1\%$   $\text{HCOOH}$  kao modifikatora, a protok je iznosio  $0,3 \text{ mL min}^{-1}$ . Kao protočni plin i plin za desolvataciju korišten je dušik.

Ramanovi *in situ* i *ex situ* eksperimenti u čvrstom stanju provedeni su pomoću prijenosnog Ramanovog sustava s PD-LD (sada Necsel) BlueBox izvorom laserskog zračenja pobude 785 nm. Ramanov sustav opremljen je sondom B&W-TEK Raman BAC102 koja je optičkim vlaknom povezana sa spektrometrom OceanOptics Maya2000Pro. Sonda se nalazila oko 5 mm

ispod prozirne reakcijske posudice od PMMA, a fokus zrake lasera bio je oko 1 mm iznad unutarnje stijenke reakcijske posudice. Spektri su prikupljani automatski prema prethodno razvijenom algoritmu unutar softvera Matlab, u kojem su dodatno kasnije i obrađivani. Autori skripti za provođenje automatskog prikupljanja spektara članovi su istraživačke grupe te su svi koraci detaljno opisani u njihovim prethodnim znanstvenim publikacijama.<sup>93</sup> Kalibracija lasera provedena je svakodnevno pomoću silicijeve pločice, a položaj sonde podešavan je kako bi se maksimalizirao signal iz mljevenog materijala. Vrijeme akvizicije spektra bilo je obično između 500 i 1250 ms, a za dobivanje konačnog pojedinačnog Ramanovog spektra uprosjećeno je 7–15 spektara. Vremenska razlučivost između uzastopnih Ramanovih spektara iznosila je 5–15 s. Detaljniju kinetičku analizu za prvu tematsku cjelinu proveli su dr. sc. Stipe Lukin s Instituta Ruđer Bošković te dr. sc. Maria Carta sa Sveučilišta u Cagliariju, Italija.

Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku za rješavanje strukture dihidratne forme niklovog(II) dibenzoilmetanata  $[Ni(dbm)_2(H_2O)_2]$  provedena je na PANalytical Empyrean difraktometru koristeći kapilaru od borosilikatnog stakla ( $MoK\alpha$  zračenje). Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku za rješavanje kristalne strukture aza-Michaelovog adukta  $C_{20}H_{21}Br_2NO$ , ali i ostalih praškastih uzoraka analiziranih u sklopu disertacije provedena je na rendgenskom difraktometru PANalytical Aeris u Bragg-Brentanovoj geometriji (Ni-filtrirano  $CuK\alpha$  zračenje). Uzorci su naneseni u tankom sloju na silicijevu pločicu, a uvjeti snimanja bili su 40 kV, 7 mA. Difraktogrami su snimani u različitim kutnim područjima ovisno o eksperimentu, najčešće u granicama  $2\theta = 5\text{--}50^\circ$  ili  $2\theta = 5\text{--}80^\circ$ . Dobiveni difraktogrami analizirani su u programu XPert HighScore Plus v.2.2.0<sup>157</sup> te TOPAS<sup>109</sup> v. 4. 2. (Bruker-AXS. Karlsruhe, Njemačka).

Termogravimetrijska i diferencijalna kalorimetrijska analiza (TGA/DSC, engl. *thermogravimetric analysis/differential scanning calorimetry*) provedena je na instrumentu PerkinElmer 6000 u struji dušika protoka 30 L/ min uz brzinu zagrijavanja 5 °C/ min i 10 °C/ min u standardnim aluminijskim posudicama. Uzorci su zagrijavani u području od 35 °C do 250 °C. Dobiveni termogrami analizirani su u programu Pyris 13.3<sup>158</sup>.

## 3.2. Analiza podataka

### 3.2.1. PXRD analiza

Strukturne informacije dobivene su analizom difraktogramâ praškastog uzorka pomoću Rietveldove metode<sup>159</sup> koja je omogućila kvantifikaciju kristalnih faza pod uvjetom da su poznate kristalne strukture svih prisutnih faza, a do kojih je bilo moguće doći pretraživanjem kristalografske baze podataka (CSD). Kada je to bilo moguće, Rietveldovo utočnjavanje provedeno je koristeći program TOPAS, a uključivalo je parametre za opisivanje pozadinske linije pomoću Čebyševljeve polinomne funkcije, korekciju nultog pomaka, doprinose gaussianske i lorentzianske funkcije na širine na pola visine difrakcijske vrpce (FWHM), te parametre jedinične čelije. Nakon svakog ciklusa utočnjavanja i konvergencije parametara, izračunati su maseni udjeli pojedinih faza. Parametri koji su uključeni u Rietveldovu metodu podijeljeni su na strukturne (prostorna grupa, parametri jedinične čelije (dimenzije, kutevi), koordinate atomâ unutar jedinične čelije, termički faktori (*B*-faktori), instrumentalne (geometrijski faktori (pozadinska linija, korekcija nultog pomaka), funkcija oblika vrhova te mikrostrukturne parametre (veličina kristalita, unutarnje naprezanje u kristalima). Kao alternativna metoda u slučajevima kada kristalne strukture nisu poznate korištena je Pawleyeva metoda<sup>160</sup> kojom se slobodno prilagođavaju intenziteti refleksâ, a pritom i parametri jedinične čelije. U sklopu disertacije otkrivene su dvije nove kristalne strukture temeljem difrakcijskih podataka iz praškastog uzorka: spoj **4** (uneseno u bazu podataka CSD podoznakom: GUGYOA)<sup>161</sup> te spoj **16a** (oznaka u CSD: YULMEB)<sup>162</sup>. Uzorak koji je odgovarao spoju **4** snimljen je u kapilari kako bi se smanjio efekt preferirane orijentacije odnosno neujednačenih intenziteta difrakcijskih refleksa. Kapilara je rotirana tijekom cijelog snimanja čime je osigurana nasumična raspodjela čestica i bolja pouzdanost prikazivanja stvarne kristalne strukture uzorka. S druge strane, uzorak koji je odgovarao spoju **16a** pripremljen je mehaničkim pritiskanjem, odnosno nanošenjem na silicijsku pločicu.

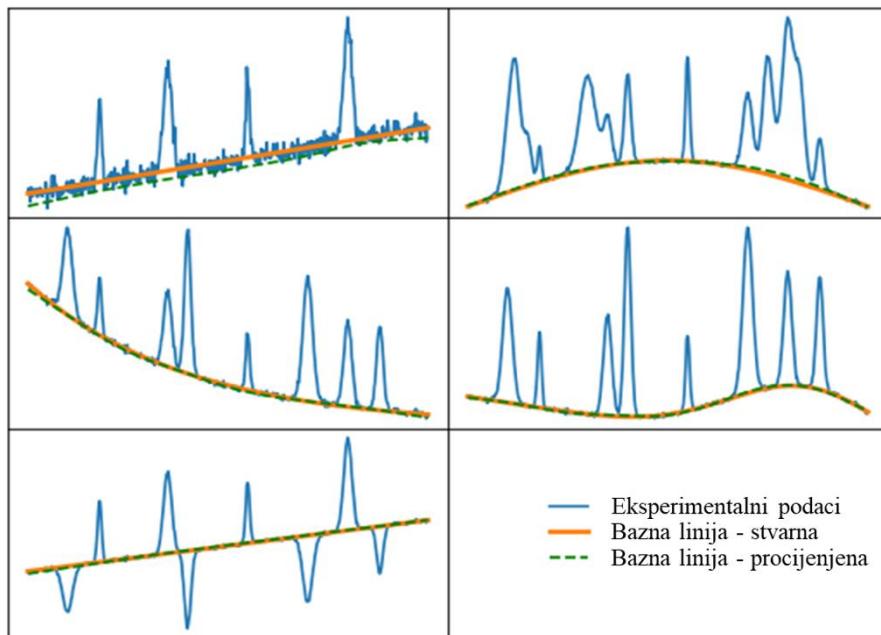
### 3.2.2. Analiza Ramanovih spektara

#### 3.2.2.1. Računanje bazne linije pomoću ALS algoritma

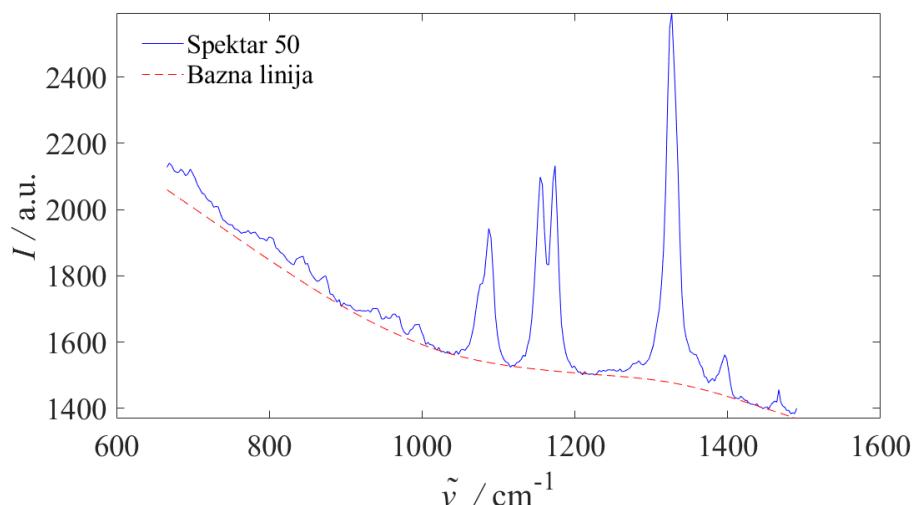
Sofisticirani algoritmi poput Sonneveld-Visserove metode<sup>163</sup> ili asimetrične metode najmanjih kvadrata (ALS, engl. *asymmetric least square analysis*) korišteni su za izglađivanje bazne linije u Ramanovim spektrima čime je značajno poboljšana kvaliteta analize. Dok ALS metoda koristi pristup temeljen na minimizaciji odstupanja između eksperimentalnih podataka i modela bazne linije, SV metoda se temelji na iterativnom prepoznavanju lokalnih minimuma spektra. Obje metode učinkovito uklanjaju pozadinski signal u specifičnim intervalima spektra, primjerice u valnom području  $700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ , koje je karakteristično za pozadinske signale materijala posude (u ovom radu standardno PMMA). Matematička formulacija ALS metode dana je sljedećom funkcijom:

$$\sum_{i=1}^n w_i (y_i - z_i)^2 + \lambda \sum_{i=2}^{n-1} (z_{i-1} - 2z_i + z_{i+1})^2 \quad (47)$$

pri čemu je  $y$  vektor s originalnim, sirovim spektralnim podacima,  $z$  procijenjena bazna linija,  $w_i$  težinski faktori (omogućuju penalizaciju negativnih vrijednosti),  $\lambda$  parametar koji kontrolira glatkoću krivulje, a  $n$  broj točaka u spektru.<sup>164</sup> Prvi član izraza minimizira razliku između eksperimentalnih podataka i procijenjene bazne linije, dok drugi član penalizira nagle promjene u baznoj liniji koristeći parametar  $\lambda$  (slika 29). Pored Whittakerovog izglađivanja, u analizi Ramanovih spektara korišten je i Savitzky-Golay filter ovisno o složenosti pozadinskog signala.



**Slika 29.** Primjeri računanja bazne linije u različitim scenarijima spektralnih podataka algoritmom Whittakerovog izglađivanja, specifično metodom ALS.<sup>164</sup>



**Slika 30.** Primjer Ramanovog spektra rednog broja 50 prikupljenog tijekom praćenja reakcije mljevenja *p*-nitrobenzaldehida (**11**) i *p*-kloroanilina (**12a**) u sintezi imina (**13a**) tijekom 60 min suhog mljevenja pri frekvenciji 30 Hz. Bazna linija izračunata je metodom ALS. Nakon izglađivanja bazne linije, posebno je uočljivo poboljšanje signala u karakterističnim valnim brojevima za dvostruku vezu ugljik–dušik, što je omogućilo preciznije praćenje nastajanja produkata koji sadrže tu vezu.

### 3.2.2.2. Normiranje Ramanovih spektara

Normiranje spektara provedeno je nakon oduzimanja bazne linije, a ključno je kako bi se eliminirala varijacija intenziteta proizašla iz promjena u raspodjeli uzorka unutar posudice te u količini uzorka dostupnog laserskoj zraci tijekom mjerjenja pojedinog spektra. Koristile su se dvije metode normalizacije,  $l^1$ -norma i  $l^2$ -norma, pri čemu je u konačnoj analizi spektara u sklopu doktorske disertacije primijenjena  $l^2$ -norma (slika 31).

$l^1$ -norma računa sumu apsolutnih vrijednosti intenzitetâ spektra, a spektar se normalizira tako da se svaki intenzitet,  $x_i$  podijeli s ukupnom sumom intenziteta u spektru:

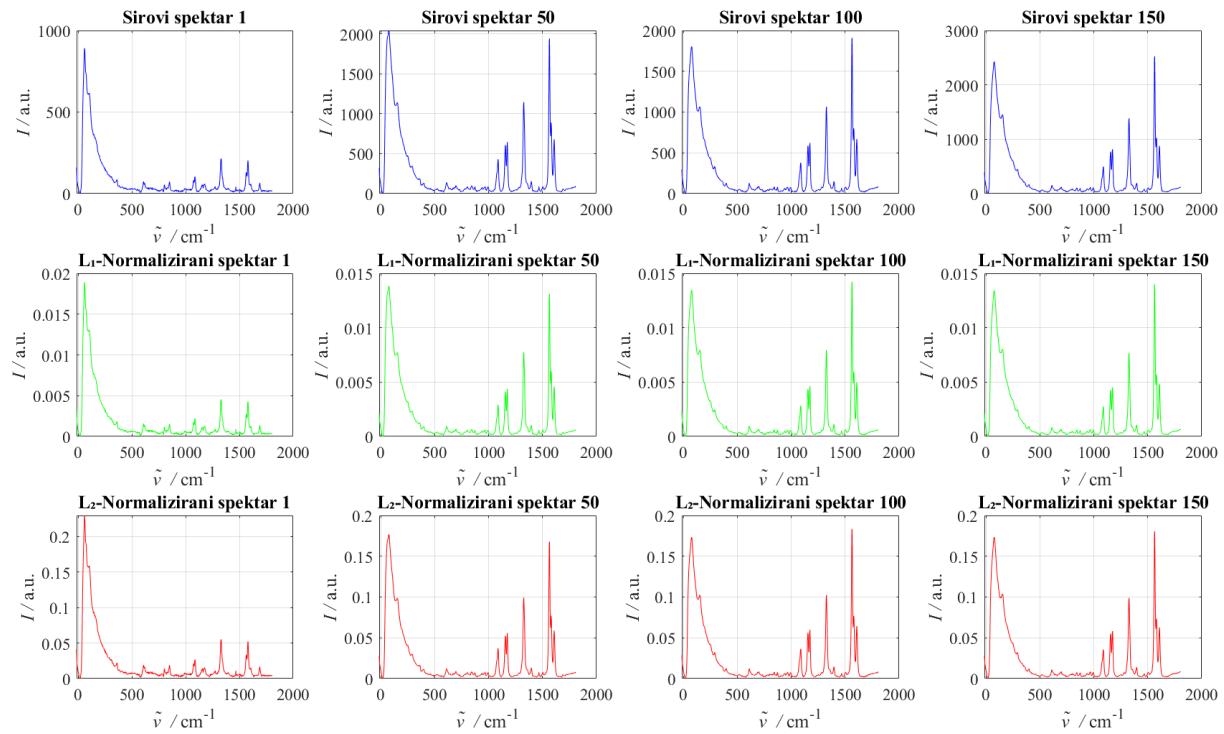
$$\| x \|_1 = \sum_{i=1}^n |x_i| \quad (48)$$

$$x_{norm,i} = \frac{x_i}{\| x \|_1} \quad (49)$$

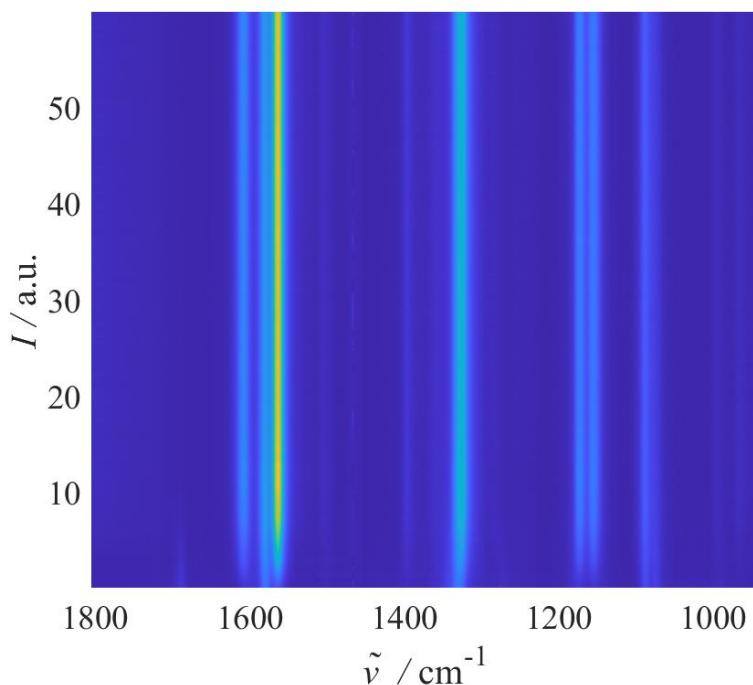
$l^2$ -norma ili Euklidska norma računa kvadratni korijen sume kvadratâ intenziteta spektra prema formuli:

$$\| x \|_2 = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (50)$$

$$x_{norm,i} = \frac{x_i}{\| x \|_2} \quad (51)$$



**Slika 31.** Usporedba korištenja norme  $l^1$  i  $l^2$  na intenzitet signalâ u Ramanovim spektrima prilikom snimanja priprave imina **13a**. Iako se spektri ne mijenjaju, različite norme rezultiraju različitim skalama intenziteta. Normalizacija sirovih spektara prikupljenih u realnom vremenu omogućuje njihovu usporedivost, neovisno o varijacijama intenziteta uzrokovanim eksperimentalnim uvjetima



**Slika 32.** Vremenski razlučeni Ramanov 2D spektar za praćenje reakcije mljevenja spojeva **11** i **12a** tijekom 60 min, dobiven nakon uklanjanja bazne linije te provedbe normalizacije pomoću  $l^2$ -norme.

### 3.2.2.3. Računanje reakcijskih profila

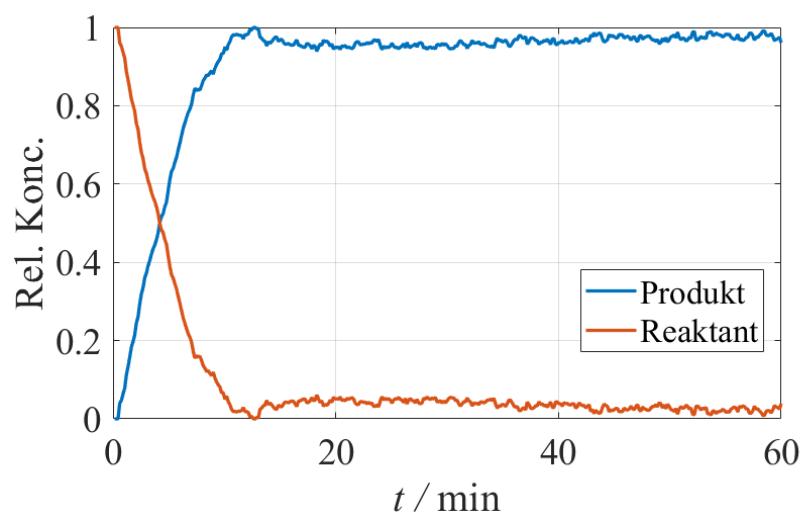
Za izračun reakcijskih profila korištena je metoda glavnih komponenata (PCA, engl. *principal component analysis*) pri čemu je pretpostavljeno da se eksperimentalni spektar može izraziti kao linearna kombinacija spektara čistih faza:

$$Y = X \cdot S \quad (52)$$

gdje je  $Y$  matrica eksperimentalnih spektara,  $X$  matrica množinskih udjela, a  $S$  matrica spektara pojedinih komponenti. Za određivanje koncentracija reakcijskih komponenti koristi se metoda najmanjih kvadrata, pri čemu se matrica, prema najmanjim kvadratima procjenjenih, množinskih udjela izračunava iz:

$$\hat{X} = Y \cdot S^T \cdot (S \cdot S^T)^{-1} \quad (53)$$

Također, reakcijske profile moguće je dobiti metodom multivarijatne dekompozicije pomoću MCR-ALS (engl. *multivariate curve resolution - alternating least squares*), koja je primjenjena u sklopu disertacije (slika 33). Matematički, MCR-ALS metoda rješava isti model kao PCA, a temelji se na iterativnom algoritmu.

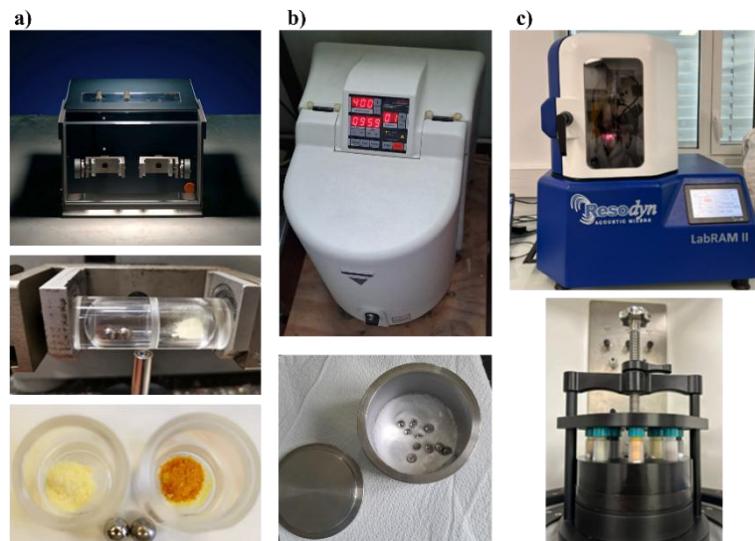


**Slika 33.** Normirani reakcijski profil dobiven za reakciju nastanka imina **13a** korištenjem metode MCR-ALS. Spektralni podaci rastavljeni su na komponente reaktanta i produkta, korištenjem PCA (komponente su određene prema varijacijama u intenzitetu odnosno površini signala). Ovom metodom nije identificirana treća komponenta odnosno međuprojekt.

### 3.3. Mehanokemijska sinteza modelnih spojeva

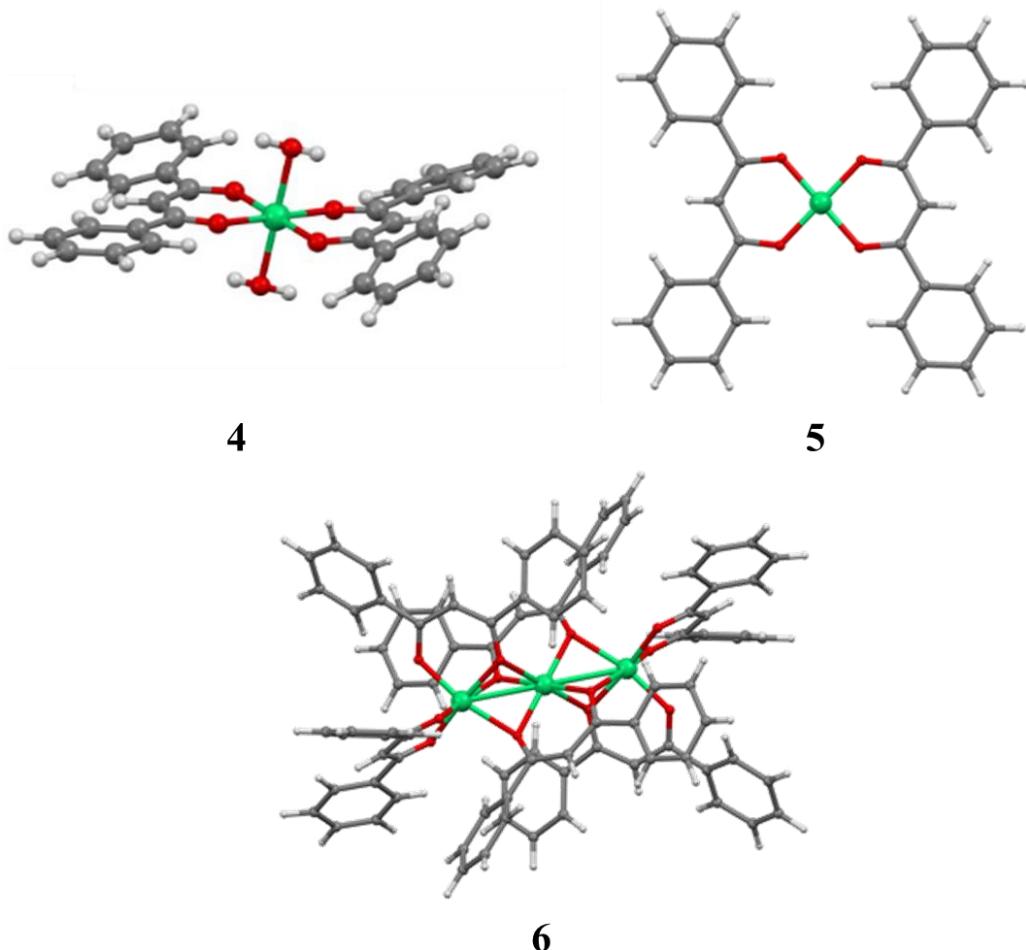
Mehanokemijske reakcije provedene su korištenjem vibracijskog kugličnog mlina s ugrađenim ventilatorom za hlađenje motora (*InSolido Technologies*, IST500 te IST636, Hrvatska), planetarnog mlina (*Fritsch GmbH*, *Pulverisette 7*, Njemačka) te rezonancijsko-akustične miješalice (*LabRAM II*, *Resodyn*, SAD) (slika 34). U eksperimentima provedenima u kugličnom mlinu korištene su posude izrađene od poli(metil-metakrilata) (PMMA; pleksiglas), za eksperimente provedene u planetarnom mlinu posude od nehrđajućeg čelika, za preliminarna odnosno testna ispitivanja u rezonancijsko-akustičnoj miješalici posudice od polipropilena. Za provedbu mjeranjâ u realnom vremenu korištene su prozirne posude od PMMA unutarnjeg volumena 14 mL te 7 mL, proizvedene na Institutu Ruđer Bošković. U posude za mljevenje stavljane su kuglice za mljevenje izrađene od različitih materijala, nehrđajućeg čelika (SS, engl. *stainless steel*), volframovog(IV) karbida (WC, engl. *tungsten carbide*), cirkonijeva(IV) oksida ( $ZrO_2$ ) ili ahata ( $SiO_2$ ). Promjer kuglica i njihova ukupna masa varirani su ovisno o eksperimentalnim uvjetima, prilagođavajući se specifičnostima reakcijskih sustava. Kao standardni medij za mljevenje korištene su po dvije kuglice od nehrđajućeg čelika promjera 7 mm te mase 1,4 g. Postupak pripreme sastojao se od stavljanja komponenti reakcijske smjese u posudu za mljevenje zajedno s kuglicama za mljevenje. Prije početka mljevenja posuda s uzorkom i kuglicama postavljena je na nosač mlinu, a ručno su podešeni frekvencija (20,0 – 36 Hz) i trajanje mljevenja. Svi eksperimenti provedeni su na sobnoj temperaturi od  $23 \pm 2$  °C te pri atmosferskom tlaku.

Kod mljevenja NG, svaki reaktant (obično oko 1 mmol) odvagnut je u zasebnu polovicu posude kako bi se spriječio njihov kontakt prije početka mljevenja. U slučaju većeg broja komponenti, u svaku polovicu posude bili bi odvagnuti oni sastojci za koje je bilo najmanje vjerojatno da će reagirati prije početka mljevenja. Kod eksperimenata u kojima su korištene i tekućine dvije polovice posude brzo su spajane kako bi se spriječilo isparavanje tekućina, a posuda je potom odmah postavljena na nosač mlinu kako bi se osigurao nesmetan početak mljevenja.<sup>93</sup> Kemiske reakcije u otopini, provedene radi dobivanja reaktanata za mehanokemijske eksperimente ili s ciljem uspoređivanja reaktivnosti u otopini, provedene su u skladu s literurnim sintetskim protokolima, kao i procesi pročišćavanja reakcijskih smjesa (filtriranje, kolonska kromatografija).



**Slika 34.** a) Vibracijski kuglični mlin IST-500 s PMMA posudom za mljevenje unutarnjeg volumena 14 mL, koja sadrži reakcijsku smjesu i dvije čelične kuglice za mljevenje promjera 7 mm, mase 1,4 g. Ramanova sonda smještena ispod središnjeg dijela dna posude. b) Planetarni mlin tvrtke Fritsch te čelična posuda za mljevenje s reakcijskom smjesom i čeličnim kuglicama promjera 7 mm te mase 1,4 g. c) Uredaj za RAM prikazan s postoljem za vertikalne oscilacije posuda izrađenih od polipropilena.

### 3.3.1. Priprava niklovog(II) dibenzoilmelanata



**Slika 35.** Pripravljeni i okarakterizirani spojevi, dihidrat (**4**), monomer niklovog(II) kompleksa (**5**) te trimer niklovog(II) kompleksa (**6**). Detalji o sintezi i prekursorima opisani su u nastavku poglavlja, dok je predloženi mehanizam s odgovarajućom numeracijom prikazan u *Dodatku*. Prikaz izrađen iz njihovih kristalnih struktura pomoću programa Mercury<sup>165,166</sup>.

#### 1. Sinteza monomera niklovog(II) kompleksa (**5**)

U Erlenmeyerovoj tikvici otopljeno je pri sobnoj temperaturi 2,24 g (40 mmol) kalijevog hidroksida (KOH) u smjesi otapalâ voda/etanol (4:1). Zatim je otopljeno 8,97 g (40 mmol) dibenzoilmetana (**1**) (Hdbm) u 100 mL apsolutnog etanola (EtOH) uz miješanje i zagrijavanje pri temperaturi 70 °C. Nakon toga, dvije otopine su pomiješane, pri čemu je nastalo narančasto obojenje. U tu otopinu zatim je dodana vodena otopina niklovog(II) klorida heksahidrata (**3**) (4,75 g (20 mmol) u 50 mL vode), uslijed čega je boja otopine prešla u zelenu te je nastao talog. Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi od 80 °C, a nakon 15 min provedeno je digeriranje uz tretiranje ultrazvukom te dodatak destilirane vode. Reakcijska smjesa miješana je

kontinuirano 60 min, a zatim je ohlađena. Produkt je izoliran filtriranjem preko Büchnerovog lijevka, pri čemu je ispran matičnicom. Dobiven je svijetlo zeleni produkt, niklov(II) dibenzoilmetanat dihidrat (**4**) ( $\text{Ni}(\text{dbm})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) te mu je riješena kristalna struktura pomoću metode PXRD spomenute u poglavlju 3.1. Dobiveni parametri jedinične čelije spoja **4** koji kristalizira u prostornoj grupi  $P2_1/n$  su sljedeći:  $a = 20,579 \text{ \AA}$ ,  $b = 24,618 \text{ \AA}$ ,  $c = 4,889 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 84,43^\circ$  (struktura je pohranjena u bazu CSD pod oznakom: GUGYOA)<sup>161</sup>. S obzirom da je riječ o novom spoju, dobiveni dihidrat **4** dodatno je okarakteriziran metodom TGA, pri čemu je potvrđena prisutnost dvije molekula vode. Spoj (**5**) potom je priređen otapanjem i dehidratiranjem prethodno pripravljenog spoja **4** u 450 mL izootkana zagrijanog do vrenja, uz miješanje na magnetskoj miješalici sve dok suspenzija nije postala tamno smeđa. Nakon 2 h zagrijavanja, ohlađena smjesa je profiltrirana te je izolirano 11,9 g (82,0 %) smeđeg produkta, niklovog(II) dibenzoilmetanata. Difraktogram praha dobivenog produkta **5** u skladu je s već poznatom strukturom (oznaka u CSD: ADEREG01).<sup>167</sup> Parametri jedinične čelije spoja **5** koji kristalizira u  $C2/c$  su sljedeći:  $a = 26,502(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 5,774(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 16,456(2) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 116,03^\circ$ ). Reakcijska shema dostupna je u poglavlju *Dodatak 8.1*.

## 2. Sinteza trimera niklovog(II) kompleksa (**6**)

### Metoda A: termička trimerizacija

Uzorak spoja **5** zagrijavan je u Petrijevoj zdjelici pri  $250^\circ\text{C}$  kroz 90 min, čime je dobiven zeleni produkt **6**. Difraktogram praha termički dobivenog produkta **6** odgovarao je strukturi poznatoj iz literature (oznaka u CSD: ADERIK01).<sup>167</sup>

### Metoda B: mehanokemijska trimerizacija

Uzorak spoja **5** (200 mg, 0,4 mmol) te jedna čelična kuglica mase 3,9 g i promjera 10 mm stavljeni su u posudu za mljevenje od PMMA (unutarnji volumen 14 mL). Nakon 45 min mljevenja pri frekvenciji od 30,0 Hz dobiven je zeleno obojen spoj **6**, odnosno trimer niklovog(II) dibenzoilmetanata [ $\text{Ni}_3(\text{dbm})_6$ ]. Difraktogram praha mehanokemijski dobivenog produkta **6** odgovarao je strukturi poznatoj iz literature (oznaka u CSD: ADERIK01).<sup>167</sup>

**Tablica 1.** Kristalografski podaci za priredene spojeve **5** i **6** čiji su izmjereni podaci u skladu s literaturnim te spoj **4** koji je novootkriven.

Kemijski spoj	[Ni(dbm) <sub>2</sub> ] (5)	[Ni(dbm) <sub>2</sub> ×(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] (4)	[Ni <sub>3</sub> (dbm) <sub>6</sub> ] (6)
<b>Empirijska formula</b>	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> NiO <sub>4</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> NiO <sub>6</sub>	C <sub>90</sub> H <sub>66</sub> Ni <sub>3</sub> O <sub>12</sub>
<b>Prostorna grupa</b>	<i>C</i> 2/c	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n
<b>a /Å</b>	26,502	20,579	13,819
<b>b /Å</b>	5,774	24,618	16,252
<b>c /Å</b>	16,456	4,889	17,351
<b>β /°</b>	116,030	84,430	108,280
<b>V /Å<sup>3</sup></b>	2262,7	2465,3	3701,6

### 3.3.1.1. Kinetička ispitivanja u cijelom uzorku

Kemijske promjene uzrokovane pojedinačnim i višestrukim udarcima kuglice istražene su Ramanovom spektroskopijom *ex situ* koristeći spektrometar MS750, SOL instruments Ltd., opremljen mikroskopom Nikon Eclipse Ni i dva različita lasera. Laserski snop bio je fokusiran pomoću objektiva Olympus 10×. Mjerenja su provedena na sobnoj temperaturi. Za prikupljanje podataka za izradu mapa raspodjele prah je postavljen na staklenu pločicu i pobuđivan zračenjem valne duljine od 532 nm te snagom od 3 mW. Spektralna razlučivost bila je 1 cm<sup>-1</sup>, dok je vremenska razlučivost između dva spektra bila 15 s. Ukupno vrijeme snimanja za svaku mapu iznosilo je 100 min. Ramanovi spektri za istraživanje kemijske pretvorbe uzrokovane višestrukim udarcima kuglice dobiveni su korištenjem zračenja valne duljine od 785 nm i snagom od 7,5 mW. Spektralna razlučivost bila je 0,4 cm<sup>-1</sup>, a vrijeme akvizicije za svaki spektar bilo je 30 s.

Za praćenje reakcije trimerizacije Ramanovom spektroskopijom *in situ*, 200 mg (0,4 mmol) smeđeg kompleksa **5** izvagano je u posudu od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL), zajedno s jednom kuglicom za mljevenje, mijenjajući materijal od kojeg je izrađena, čelik, volframov karbid, ahat i ZrO<sub>2</sub> (tablica 2). Ukupno vrijeme snimanja bilo je 45 min za frekvencije mljevenja od 32,5 i 35,0 Hz te 60 min za frekvencije od 27,5 i 30,0 Hz. Ramanovi spektri prikupljani su s vremenom akvizicije od 1000 ms, pri čemu je novi spektar pozadine (“dark”) snimljen prije svakog eksperimentalnog spektra. Vrijeme između dva uzastopna spektra bilo je 2 s. Ramanovi spektri su grupirani i prosječno analizirani u setovima od pet spektra, čime se ukupan broj

eksperimentalnih spektara smanjio pet puta, dok se vremenska rezolucija smanjila na 10 s, a omjer signala i šuma povećao. Snaga lasera pri 785 nm bila je 485 mW. Reakcijski profili procijenjeni su korištenjem metode najmanjih kvadrata uz uvjet ne-negativnosti. Svaki eksperiment mljevenja ponovljen je tri puta kako bi se dobio prosječan reakcijski profil za svake eksperimentalne uvjete. Za oduzimanje Ramanovog signala posude prikupljeni su spektri prazne posude pod istim uvjetima i parametrima kao i za eksperimente *in situ*, a ukupno je snimljeno 900 Ramanovih spektara prazne posude. Za oduzimanje doprinosa signala PMMA korišten je sljedeći postupak: prvo je uprosječeno 75 slučajno odabralih spektra prazne posude. Prosječni spektar skaliran je na temelju intenziteta Ramanovog signala u rasponu od 2909–2989 cm<sup>-1</sup> pomoću metode najmanjih kvadrata, kako bi se razlika između eksperimentalnog spektra i prazne posude minimizirala. Skalirani spektar prazne posude oduzet je od eksperimentalnog spektra. Nakon oduzimanja signala PMMA, za kinetičku analizu korišten je raspon valnih brojeva od 906 do 1670 cm<sup>-1</sup>, gdje se tijekom reakcije javljaju najizraženije promjene.

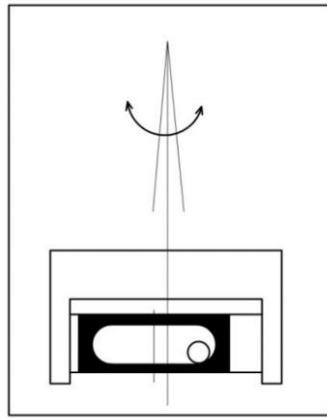
Eksperimenti s termičkom trimerizacijom provedeni su koristeći peć tubularne geometrije Nabertherm N 7/H. Eksperimenti su izvedeni s otprilike 14 mg monomernog praha stavljenog u keramičku posudu i smještenog u peć. Temperatura je povećavana brzinom zagrijavanja od 10 °C min<sup>-1</sup>. Prahovi su žareni u laboratorijskoj peći 30 min na temperaturama u rasponu između 150 °C i 220 °C.

**Tablica 2.** Prikaz korištenih frekvencija, materijala kuglica za mljevenje te trajanja mljevenja prilikom mehanosinteze spoja 6.

<b>Materijal kuglice</b>	<b>Promjer kuglice / mm</b>		<b>Frekvencija / Hz</b>	<b>Vrijeme / min</b>
	8	10		
	<b>Masa kuglice / g</b>			
<b>SS</b>	2,0	4,0	35,0	60
<b>ZrO<sub>2</sub></b>	1,6	3,5	32,5	
<b>WC</b>	3,9	/	30,0	
<b>ahat</b>	/	1,5	27,5	45

Uz kinetička ispitivanja, provedene su i numeričke simulacije kretanja kuglice zamljevenje. Vibracijski kuglični mlin IST636 tvrtke *InSolido Technologies*, upotrebljen u eksperimentima, koristi električni motor za prijenos jednostavnog harmonijskog gibanja u horizontalnoj ravnini na posudu pričvršćenu za mehaničku ruku. Korištena posuda za mljevenje ima cilindričnu

geometriju sa zaobljenim bazama, a njezino središte nalazi se blago izvan osi mehaničke ruke (slika 36).



**Slika 36.** Shematski prikaz kugličnog mlina s jednom kuglicom za mljevenje, korištenog za provedbu numeričkog modeliranja kretanja kuglice te računanja njenog gibanja i energije.

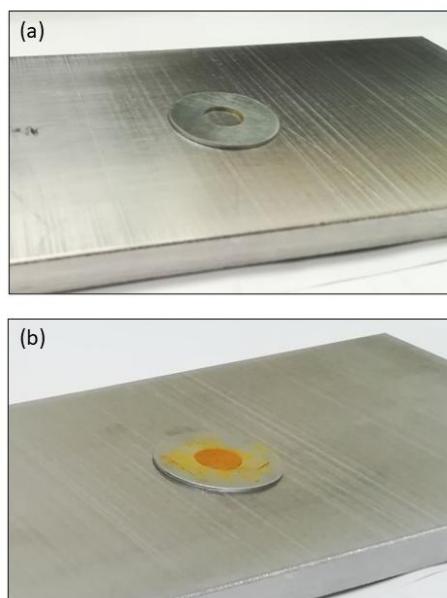
Kut oscilacija posude mijenja se prema jednadžbi:

$$\theta = \theta_{max} \sin(\omega t + \delta) \quad (54)$$

gdje je  $\theta_{max}$  amplituda kutnog gibanja,  $\omega = 2 \cdot \pi \cdot \nu$ ,  $\nu$  je frekvencija mljevenja, dok je  $\delta$  fazni pomak određen početnom pozicijom mehaničke ruke. Za izvedbu simulacija razmatrana su dva kartezijska koordinatna sustava, inercijski sustav s koordinatama (X,Y,Z) te drugi, pomični sustav s koordinatama (x,y,z), a jednadžbe izvedene na temelju oba koordinatna sustava činile su osnovu za numerički opis putanje kuglice unutar pomične posude. Derivacijom po vremenu definirana je brzina kuglice za mljevenje, odnosno akceleracija. Jednadžbe gibanja riješene su Taylorovom ekspanzijom (dvije iteracije), a trajanje udaraca određeno je uz pomoć Hertzove teorije kojom se opisuje deformacija čvrstih čestica prilikom njihovog kontakta te uzima u obzir elastičnost sudara. Ovom teorijom procijenjeno je trajanje udarca od oko 0,01 ms.<sup>168</sup> Numerička simulacija putanje kuglice započela je dodjeljivanjem nasumičnog položaja i brzine kuglici. Sustavu je zatim dopušteno da dosegne stacionarno stanje, što se obično događa unutar 5 s simulacije. Iz tog razloga, prvih 10 s simulacije se zanemaruje, a sve statističke analize provode se na podacima dobivenim nakon 10 s. Pritom, gibanje kuglice pokazuje značajnu periodičnost s preferiranim putevima. Modeliranje su proveli Dr. Maria Carta te Prof. Francesco Delogu sa Sveučilišta u Cagliariju, Italija.

### 3.3.1.1. Kinetička ispitivanja u sloju pogodenog uzorka

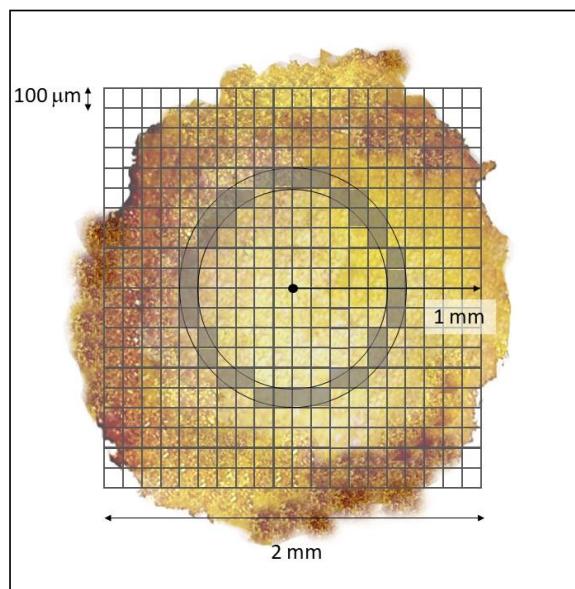
Eksperimenti su provedeni na praškastim uzorcima spoja **5** koji su podvrgnuti pojedinačnim udarcima kuglice od volframovog karbida mase 14,1 g i promjera 12 mm, s visine od 1 m pri sobnoj temperaturi i ambijentalnoj vlažnosti zraka, uobičajenoj za laboratorijske uvjete (40 – 60 %). Sloj praha pripremljen je pomoću kalupa od nehrđajućeg čelika s kružnom šupljinom promjera oko 10 mm i dubine 0,5 mm (slika 37). Uniformni sloj praha bio je debljine 0,5 mm, a dobiveni kompaktni slojevi praha analizirani su Ramanovom mikroskopijom kako bi se identificirale prisutne kemijske vrste te procijenili njihovi relativni udjeli. Na temelju podataka izrađene su mape raspodjele kemijskih vrsta detektiranih u kompaktnim slojevima praha.



**Slika 37.** Eksperimentalni sustav za provođenje utjecaja pojedinačnih udaraca na prah spoja **5**.  
a) Kalup za pripremu uzorka. (b) Sloj praha unutar kalupa priređen za analizu Ramanovom mikroskopijom.

Za mapiranje uzorka Ramanovom spektroskopijom korišten je laserski snop promjera 70  $\mu\text{m}$ . Skenirano područje podijeljeno je na mrežu od  $20 \times 20$  ćelija, pri čemu je svaka ćelija imala stranicu duljine 100  $\mu\text{m}$  (slika 38). Ova mreža je superponirana na sliku površine praškastog uzorka, omogućujući detaljniju analizu raspodjele različitih kemijskih faza. Radijalna raspodjela produkata određena je procjenom broja ćelija čiji se centar nalazi unutar zadanog radijalnog intervala  $R$  do  $R + s$  od središta uzorka. Na temelju prikupljenih spektara izrađene su karte raspodjele kemijskih vrsta, gdje je određen relativni sadržaj monomera **5**, trimera **6** i hidratne

faze 4 unutar svake ćelije mreže. Tako dobivene mape raspodjele omogućile su uvid u način na koji se reakcijski produkti raspoređuju unutar uzorka nakon pojedinačnih mehaničkih udaraca. Ramanovo mapiranje provela je Dr. Maria Carta sa Sveučilišta u Cagliariju, Italija.

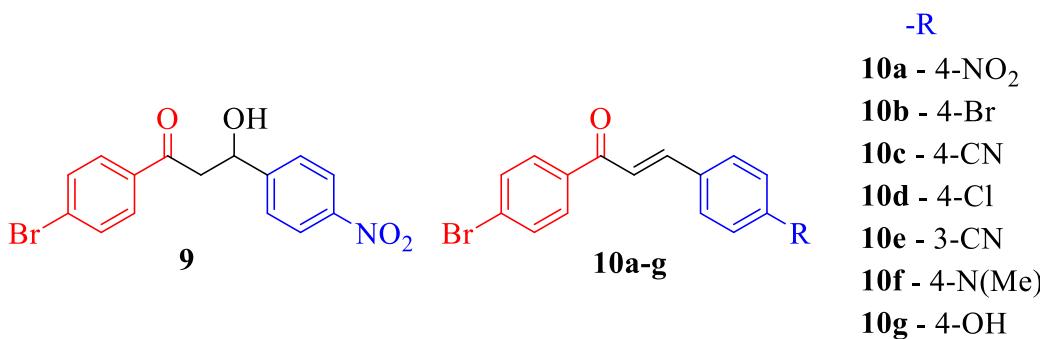


**Slika 38.** Mreža (400 kvadratnih ćelija) korištena za analizu sastava površine sloja praha nakon udarca kuglice.

Potpune optimizacije geometrije i izračuni energija vibracijskih stanja provedeni su koristeći metodu  $\omega$ b97xd i bazni set def2tzvp, implementirane u programu Gaussian16.<sup>169</sup> Sve geometrije identificirane su kao minimumi, a Ramanove frekvencije skalirane su s faktorom 0,97. Izračuni elektronske strukture s optimizacijom geometrije provedeni su unutar teorije funkcionala gustoće (DFT), implementirane u paketu QUANTUM ESPRESSO koristeći bazni set i pseudopotencijale.<sup>170,171</sup> Za valne funkcije postavljen je parametar ravnih valova na 40,0 Ry, dok je za gustoću naboja i potencijal korišten parametar od 400,0 Ry. Energija izmjene i korelacije računata je unutar generalizirane gradijentne aproksimacije (GGA) prema metodi Perdewa, Burkea i Ernzerhofa.<sup>172</sup> Kako bi se uključile van der Waalsove korekcije, korištena je Grimmeova aproksimacija DFT-D3.<sup>173</sup> Za integraciju Brillouinove zone korištena je  $\Gamma$ -točka. Za simulaciju mehanokemijskog događaja, jedinična ćelija je komprimirana duž kristalografske osi  $b$ , dok je za kristalografske osi  $a$  i  $c$  dopuštena djelomična relaksacija tijekom izračuna. DFT-izračune provela je dr. sc. Marina Juribašić-Kulcsar s Instituta Ruđer Bošković.

### 3.3.2. Priprava kalkonâ

#### 3.3.2.1. Usporedba reakcijskog mehanizma u uređaju s i bez kuglica za mljevenje



**Slika 39.** Međuproduct, aldol (**9**) i kalkoni (**10a–g**) pripravljeni mljevenjem *p*-bromacetofenona (**7**) i različito supstituiranih derivata benzaldehida (**8a–g**) u kugličnom mlinu i rezonancijsko-akustičnoj miješalici. Detalji o sintezi i prekursorima opisani su u poglavlju 4.1.3.

#### Opći postupak za mehanokemijsku pripremu kalkonâ (**10a–g**):

Mehanokemijske reakcije provedene su kugličnim mljevenjem (BM, engl. *ball milling*) u vibracijskom kugličnom mlinu korištenjem uređaja IST500 Mixer Mill (*InSolido Technologies*, Zagreb, Hrvatska) u posudama za mljevenje od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) pri frekvenciji od 30,0 Hz. Polazni materijali dodani su u stehiometrijskom omjeru s bazičnim katalizatorom KOH (10 mol %) zajedno s dvije čelične kuglice (promjera 7 mm, mase 1,4 g) (tablica 3). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom korištenjem ploča od silikagela kao stacionarne faze te otapala diklorometana ili *n*-heksan/etil-acetat (8:2, v/v) kao mobilne faze. Reakcije su provedene do 120 min, nakon čega su sirove reakcijske smjese analizirane spektroskopijom <sup>1</sup>H NMR (300 MHz i 600 MHz).

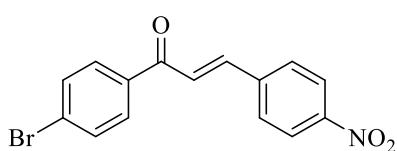
Mehanokemijske reakcije u planetarnom kugličnom mlinu (PM, engl. *planetary ball mill*) provedene su u uređaju Pulverisette P7 (*Fritsch GmbH*, Njemačka), koristeći posude za mljevenje od cirkonijeva oksida (volumen 12 mL) i kuglice promjera 5 mm (mase 0,39 g svaka). Za reakcije provedene u rezonancijskoj akustičnoj miješalici (*LabRAM II, Resodyn*, SAD) korištene su posude za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL ili 7 mL), dok su za probne eksperimente korištene posude izrađene od polipropilena. U usporedbi s reakcijama kugličnog mljevenja, eksperimenti provedeni u uređaju za RAM izvedeni su s dodatkom male količine etanola ( $\eta = 0,05\text{--}1,0 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) kao i različitim čvrstim aditivima pri

čemu se natrijev sulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) pokazao kao najbolji odabir. Eksperimenti za RAM izvedeni su pri rezonantnoj frekvenciji 60 Hz te ubrzaju od 80 g.

Za dobivanje čistog kalkona, sirova reakcijska smjesa prekristalizirana je u etanolu. Stupanj pretvorbe je izračunat pomoću spektara NMR prema integralima metilne skupine početnog *p*-bromacetofenona, (7), i aromatskih protona produkata. Za izračun iskorištenja korišteni su unutarnji standardi 1,3,5-trimetoksibenzen ili 1,2-dibrombenzen.

**Tablica 3.** Molarne mase i tališta korištenih početnih materijala kod sinteze kalkonâ.

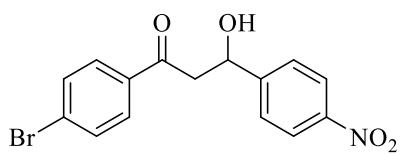
Početni materijali	Molarna masa (g/mol)	Talište/°C
7	199,04	50,5
8a	151,12	74,5
8b	185,02	47,5
8c	131,13	67,0
8d	140,56	101,0
8e	131,13	76,5
8f	149,19	70,7
8g	122,12	118,0



**10a:(E)-1-(4-bromfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on**

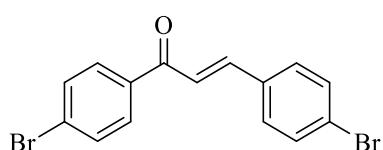
(žuti prah, 95 %)

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8,29$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H).<sup>174</sup>



**9:(E)-1-(4-bromfenil)-3-hidroksi-3-(4-nitrofenil)propan-1-on**

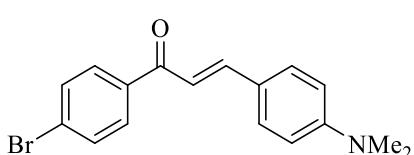
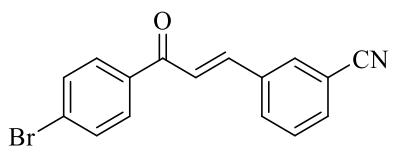
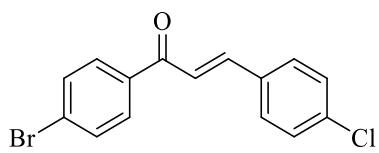
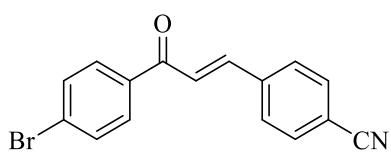
(rozi prah, pročišćen kromatografijom na stupcu, 175,6 mg, 50,2 %),  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8,23$  (d,  $J = 8,68$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,52$  Hz, 2H), 7,63 – 7,59 (m, 4H), 5,46 – 5,43 (m, 1H), 3,66 (d,  $J = 3,16$  Hz, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 2H).<sup>175</sup>



**10b:(E)-1,3-bis(4-bromfenil)prop-2-en-1-on**

(žuti prah, 94 %)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7,88$  (dt,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,65 (dt,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 1,8$  Hz, 2H), 7,56 (dt,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 2H), 7,50 (dt,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H).<sup>176</sup>



**10c: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-cijanofenil)prop-2-en-1-on**  
(tamno narančasti prah, 100 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7,87-7,90 (m, 2H), 7,78 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,70-7,72 (m, 4H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,54 (d, J = 15,7 Hz, 1H).<sup>177,178</sup>

**10d: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-klorfenil)prop-2-en-1-on**  
(žuti prah, 98 %)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H).<sup>179,180</sup>

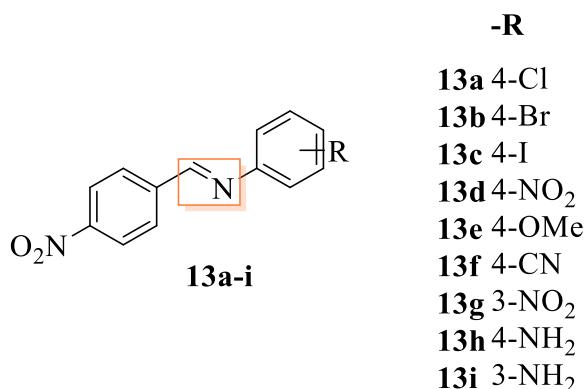
**10e: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-cijanofenil)prop-2-en-1-on**  
(žuti prah, 98 %)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ/ppm = 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H).<sup>177,181</sup>

**10f: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-on**  
(žuti prah, 23 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).<sup>182,183</sup>

### 3.3.3. Priprava iminâ



**Slika 40.** Produkti, imini (**13a–i**) pripravljeni mljevenjem *p*-nitrobenzaldehida (**11**) i različito supstituiranih aromatskih anilina (**12a–i**) u kugličnom mlinu.

#### Opći postupak za mehanokemijsku pripremu iminâ (**13a–i**):

Mehanokemijske reakcije za sintezu Schiffovih baza (**13a–i**) provedene su u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) u vibracijskom kugličnom mlinu IST-500 na sobnoj temperaturi i ambijentalnoj vlažnosti zraka, uobičajenoj za laboratorijske uvjete (40 – 60 %) te pri frekvenciji od 30 Hz. Za provedbu mehanosinteze iminâ odabrani su *p*-nitrobenzaldehid (**11**) te različito supstituirani anilini (**12a–i**) karakterizirani visokim talištem i neosjetljivošću na vlagu (prema sigurnosno-tehničkim listovima) (tablica 4). Reakcije su praćene u realnom vremenu Ramanovom spektroskopijom *in situ* te dodatno pomoću tankoslojnih kromatografskih ploča sa silikagelom te diklormetanom kao mobilnom fazom. Nakon mljevenja, sirova je reakcijska smjesa odmah analizirana tehnikom PXRD i spektroskopijom <sup>1</sup>H NMR u otopini bez daljnog pročišćavanja. Karakterizacija spojeva spektroskopijom NMR u skladu je s literaturnim podacima koji su navedeni uz pojedinu molekulu pri čemu je izračun pretvorbe temeljen na integralima karakterističnih signala reaktanata i produkata u spektrima NMR.

#### 1. Metoda NG

Za reakciju su korišteni *p*-nitrobenzaldehid **11** (1 mmol, 151 mg) te različito supstituirani anilini **12a–i** (1 mol. ekviv., 138 mg) vagani u stehiometrijskom omjeru 1:1. Vrijeme mljevenja iznosilo je 60 min, nakon čega je reakcijska smjesa sastrugana sa stijenki posude i analizirana.

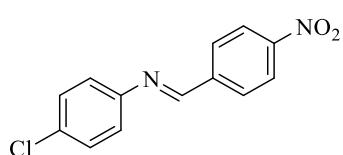
#### 2. Metoda tekućinom potpomognutog mljevenja

Za reakciju su korišteni *p*-nitrobenzaldehid **11** (1 mmol, 151 mg) te *p*-nitroanilin (**12d**) (1 mol. ekviv., 138 mg), uz dodatak male količine krutog ili tekućeg aditiva (0,1 mol. ekviv.)

(acetonitril (MeCN), nitrometan (MeNO<sub>2</sub>), aceton, *n*-heptan, dietil-eter (Et<sub>2</sub>O), izopropanol (*i*-PrOH), metanol (MeOH), voda, trietilamin (TEA), dimetilformamid (DMF), octena kiselina (AcOH), 1,8-diazabiciklo(5.4.0)undec-7-en (dBU), metakrilna kiselina (META), salicilna kiselina (SA), benzojeva kiselina (BA), limunska kiselina (CA) te amonijev acetat (AMC)). Reakcijsko vrijeme varirano je ovisno o dodanom aditivu. Za provedbe eksperimenta ispitani su i različiti omjeri početnih materijala. Ako je mljevenje provedeno dugotrajno tijekom noći, zbog uočljive kontaminacije željezom iz čeličnih kuglica reakcijska smjesa je bila otopljena u diklorometanu, filtrirana kroz celit i uparena prije analize <sup>1</sup>H NMR.

**Tablica 4.** Molarne mase i tališta korištenih početnih materijala kod sinteze iminâ.

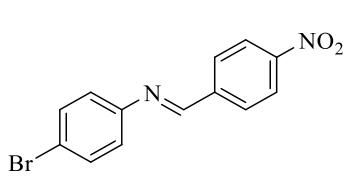
Početni materijali	Molarna masa (g/mol)	Talište/ °C
<b>11</b>	151,12	104,5
<b>12a</b>	127,57	69,5
<b>12b</b>	172,02	59,0
<b>12c</b>	219,02	62,0
<b>12d</b>	138,12	147,5
<b>12e</b>	123,15	84,0
<b>12f</b>	118,14	57,5
<b>12g</b>	138,12	114,0
<b>12h</b>	108,14	143,5
<b>12i</b>	108,14	65,0



**13a: (E)-N-(4-klorfenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin**

(žuti prah, 98 %)

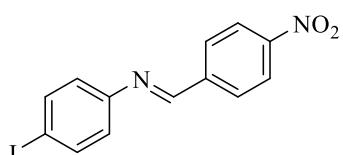
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8,82$  (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H) ppm.<sup>184</sup>



**13b: (E)-N-(4-bromfenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin**

(žuti prah, 98 %)

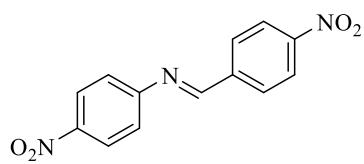
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,83$  (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H) ppm.<sup>185</sup>



**13c: (E)-N-(4-jodfenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin**

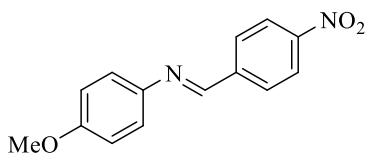
(svijetlo-žuti prah, 100 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,81$  (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 8,18 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 7$  Hz, 2H) ppm.<sup>186</sup>



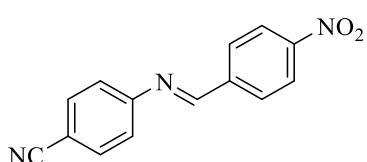
**13d: (E)-N,1-bis(4-nitrofenil)metanimin** (žuti prah, mljevenje metodom NG: 0 %, tekućinsko mljevenje (AcOH): 100 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,85$  (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 8,33 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,23 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H) ppm.<sup>187</sup>



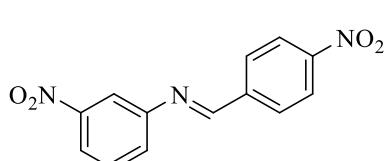
**13e: (E)-N-(4-metoksifenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin** (tamno-žuti prah, 99 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,84$  (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,16 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H) ppm.<sup>188</sup>



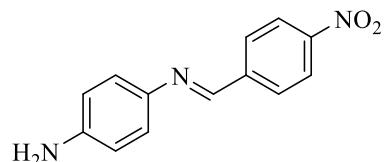
**13f: (E)-N-(4-cijanofenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin** (svijetlo-žuti prah, 97 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,82$  (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H) ppm.<sup>186</sup>



**13g: (E)-N-(3-nitrofenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin** (svijetlo-žuti prah, 98 %)

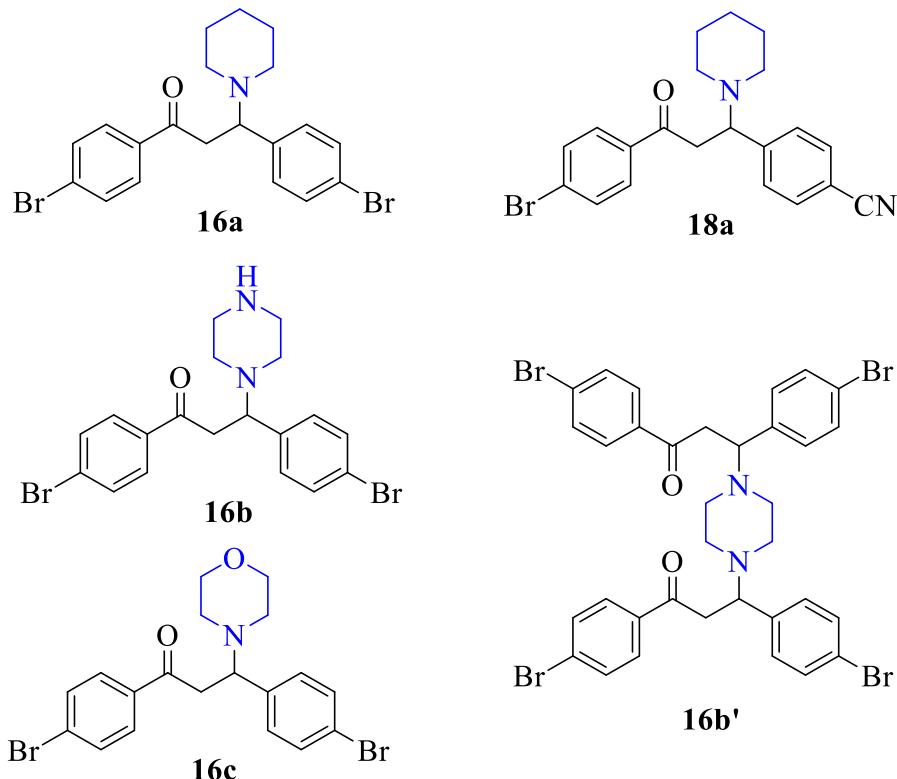
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,94$  (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 8,23 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,88 – 7,69 (m, 2H) ppm.<sup>189</sup>



**13h: (E)-N-(4-aminofenil)-1-(4-nitrofenil)metanimin** (crveni prah, 100 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 8,78$  (s, 1H), 8,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,09 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,47 (s, 2H) ppm.<sup>190</sup>

## 3.3.4. Priprava aza-Michaelovih adukata



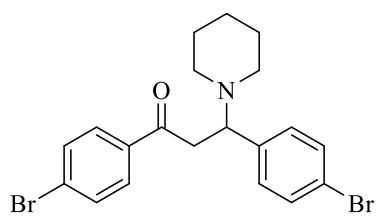
**Slika 41.** Proizvodi (**16a–c**, **18a**) pripravljeni mljevenjem kalkonâ (**14**, **17**) te sekundarnih cikličkih alifatskih amina (**15a–c**) u kugličnom mlinu.

**Opći postupak za mehanokemijsku pripremu aza-Michaelovih adukata (**16a–c**, **18a**):**

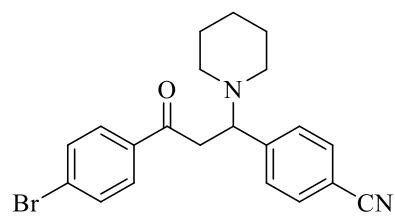
Prethodno sintetizirani kalkon (**14**) (1 mmol) mljeven je s različitim aminima (1 mol. ekviv.) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) pri frekvenciji od 30,0 Hz te s vremenom mljevenja od 120 min na sobnoj temperaturi. U posudu za mljevenje dodane su dvije kuglice za mljevenje izrađene od ZrO<sub>2</sub> (masa kuglice 1,6 g, promjer 8 mm). Osim suhog mljevenja, ispitivane su i reakcije uz dodatak male količine otapala (CHCl<sub>3</sub>), kao i utjecaj vanjskog zagrijavanja na ishod reakcije. Tijek mljevenja praćen je u stvarnom vremenu pomoću Ramanove spektroskopije *in situ*. Nakon završetka mljevenja, sirova reakcijska smjesa analizirana je tehnikom PXRD, spektroskopijom <sup>1</sup>H NMR u otopini te visoko-rezolucijskom spektrometrijom masa (HR-MS).

**16a: 1,3-bis(4-bromfenil)-3-(piperidin-1-il)propan-1-on**

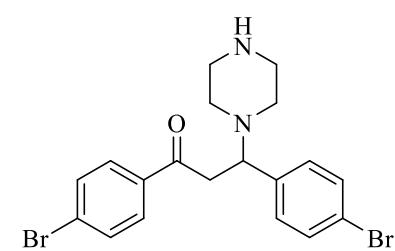
(žuti prah, 98 %)



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ ppm = 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 16,3, 6 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 16,2, 7,7 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 61,2 Hz, 4H), 1,49 (d, *J* = 3 Hz, 4H), 1,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H). HRMS, m/z: [MH]<sup>+</sup> izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>NO, 452,19; pronađeno, 452,00.

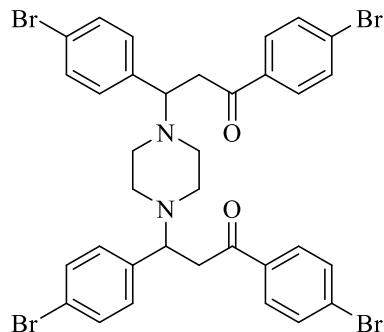
**18a: 4-(3-(4-bromfenil)-3-okso-1-(piperidin-1-****il)propil)benzonitril (žuti prah, 93 %)**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ ppm = 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 10,1 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,55 (dd, *J* = 16,4, 4,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 16,4, 7,6 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 39,2 Hz, 4H), 1,51 (s, 4H), 1,35 (s, 2H). HRMS, m/z: [MH]<sup>+</sup> izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O, 397,08; pronađeno, 397,09.

**16b: 1,3-bis(4-bromfenil)-3-(4-piperazin-1-il)propan-1-on (žuti prah, 80 %)**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ ppm = 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 16,3, 6,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, *J* = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,36 (m, 6H). HRMS, m/z: [MH]<sup>+</sup> izrač. za C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 453,18; pronađeno, 453,00.

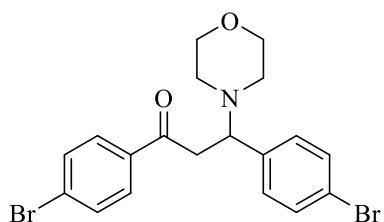
**16b':3,3'-(piperazin-1,4-diil)bis(1,3-bis(4-bromfenil)propan-1-on)**



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ / ppm = 7,74 (d,  $J$  = 8,53 Hz, 2H), 7,65 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d,  $J$  = 8,54 Hz, 2H), 7,42 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (t,  $J$  = 7 Hz, 120H), 4,12 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J$  = 16,3, 6,1 Hz, 1H), 3,28 (dd,  $J$  = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 2,84 (s, 8H). HRMS, m/z: [MH]<sup>+</sup> izrač. za  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$ , 819,24; pronađeno, 818,91. Spoj nije izoliran, ali je identificiran u spektrima NMR te potvrđen u spektrima HR/ MS.

**16c: 1,3-bis(4-bromfenil)-3-morfolinpropan-1-on**

(žuti prah, 87 %)



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ / ppm = 7,73 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,40 (m, 4H). HRMS, m/z: [MH]<sup>+</sup> izrač. za  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}_2$ , 454,17; pronađeno, 453,98.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

Optimizacija kemijske reakcije podrazumijeva prilagodbu reakcijskih parametara s ciljem postizanja što većeg iskorištenja, uz minimalan utrošak energije, sirovina i finansijskih resursa te uz najmanji mogući utjecaj na okoliš. Varijable koje definiraju reakcijski sustav mogu biti kontinuirane, poput temperature, koncentracije ili vremena reakcije te diskretne, poput izbora otapala i identiteta reagirajućih vrsta.<sup>191</sup> U mehanokemijskim reakcijama, gdje se otapalo uklanja iz eksperimentalnog sustava, kinetika reakcije ovisi o parametrima povezanimi s mehaničkim unosom energije tj. mehanokemijska reaktivnost ovisi o učestalosti i intenzitetu sudara čestica, njihovoj površini, interakcijama u čvrstom stanju te lokalnim mehaničkim deformacijama koje nastaju tijekom procesa mljevenja.<sup>117</sup> Iako je poznato da parametri poput frekvencije mljevenja, vrste i mase kuglica za mljevenje te geometrije reaktora značajno utječu na tijek mehanokemijske reakcije, sustavno razumijevanje individualnih doprinosa ovih parametara mehanokemijskoj reaktivnosti nije u potpunosti uspostavljen.<sup>77</sup>

Jedan od osnovnih ciljeva ove doktorske disertacije je parametrizacija mehanokemijskih procesa, odnosno provedba detaljne kinetičke analize kako bi se omogućila bolja optimizacija ovih procesa. Prvi dio istraživanja usmjeren je na ispitivanje ovisnosti napredovanja mehanokemijskih reakcija o unesenoj mehaničkoj energiji kroz sustavno variranje uvjetâ mljevenja. Time se nastoje prikupiti podaci potrebni za razvoj fizičkih modela koji će omogućiti dublje razumijevanje reakcijskih mehanizama. Primjena tih modela konceptualna je ideja druge tematske cjeline.

Prvo je istražen utjecaj fizikalnih parametara na kinetiku reakcije, konkretno frekvencije mljevenja te mase i promjera kuglica za mljevenje, i to na modelu reakcije trimerizacije niklovog(II) kompleksa. Zatim su na modelu sinteze kalkonâ uspoređeni mehanizmi rada uređaja s različitim načinima miješanja materijala: kuglični mlin i rezonancijsko-akustična mješalica. Reakcija trimerizacije prikladna je za proučavanje kinetike budući da je monomolekulska, čime se izbjegava međusobna interakcija čestica više reaktanata, a uz to su i početni i konačni materijal stabilne kristalne krutine. Iza toga je proučena organska sinteza  $\alpha,\beta$ -nezasićenih aminoketona odnosno kalkonâ u sustavima s kuglicama i bez kuglica za mljevenje (RAM). Za razliku od anorganskog sustava koji uključuje jedan polazni materijal te je prikidan za provedbu detaljne kinetičke analize, sinteza kalkonâ odabrana je zbog svoje složenije

prirode, koja dominantno proizlazi iz postojanja više sudionika reakcije u zasebnim fazama pri čemu do izražaja dolaze interakcije među česticama. Budući da u kugličnom mlinu dominira udarna sila kuglica, a u uređaju za RAM se generiraju visokofrekventne oscilacije, čestice sudionikâ reakcija međusobno interagiraju na drugačiji način. U slučaju kugličnog mlina dominiraju pritisne i smične sile, a u uređaju za RAM međusobni sudari susjednih čestica, što može voditi i do različitih fizikalnih mehanizama koji vode do reakcije, a potencijalno i u različite molekulske reakcijske mehanizme.

Druga istraživačka cjelina bavi se utjecajem kemijskih čimbenika na tijek i ishod kemijskih reakcija. Proučeni su intrinzični čimbenici poput elektronskih svojstava reaktanata i ekstrinzičnih poput prisutnosti aditivâ. Kao modelne reakcije korišteni su sinteza Schiffovih baza (iminâ), konkretno za ispitivanje mogućnosti primjene Hammettove korelacije u reakcijama u čvrstom stanju, te priprava aza-Michaelovih adukata s ciljem proširenja sintetskog mehanokemijskog opusa, potvrđivanja utjecaja elektronskih svojstava na tijek reakcije, kao i dodatno utvrđivanje mogućnosti usmjeravanja mehanokemijske reakcije.

#### **4.1. Ispitivanje utjecaja fizikalnih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost**

Mehanička obrada kugličnim mljevenjem temelji se na ponavljajućim pojedinačnim udarnim događajima tijekom kojih su čestice praha zarobljene i podvrgnute deformaciji.<sup>191</sup> Osim izravnog prijenosa energije putem sudara, tijekom mljevenja dolazi i do dodatnih procesa poput trenja i miješanja. Pri svakom udarcu kuglice na reakcijsku smjesu prenosi se odgovarajuća količina energije koja je ovisna o brzini i masi kuglice, dok je snaga prijenosa energije ovisna i o trajanju udarca. Radi jednostavnijeg opisa kinetike, u svim eksperimentima korištena je samo jedna kuglica za mljevenje koja osigurava jednoličnu oscilaciju, a time i linearnu vezu između frekvencije uređaja i frekvencije udarca. Ovim pristupom pojednostavljena je analiza kinetike procesa, budući da se izbjegava kompleksna dinamika više kuglica koja uključuje dodatne interakcije i varijabilnost u raspodjeli energije. Prilikom izvođenja eksperimenata nužno je bilo voditi računa o dovoljnoj količini praha (konkretno 200 mg praha u reakcijskoj posudi volumena  $14 \text{ cm}^3$  i površine stijenke  $34 \text{ cm}^2$ ), kako bi se osiguralo da se značajan dio kinetičke energije tijekom mehaničkog udara prenosi na sloj uzorka na stijenci posude. Specifično za ovu reakciju pokazano je da je bitna isporučena energija putem udara, a ne drugi spomenuti faktori poput efekta miješanja.

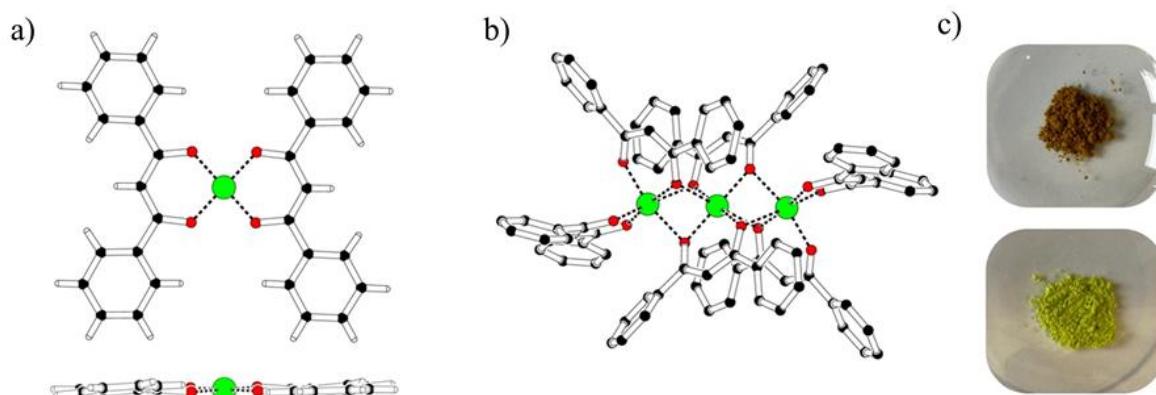
#### 4.1.1. Parametrizacija eksperimentalnih uvjeta: frekvencija mljevenja, masa i promjer kuglice za mljevenje

Poznato je da upotreba različitih posuda i kuglica za mljevenje te odabir različitih frekvencija mogu značajno utjecati na iskorištenje mehanokemijske reakcije, a ponekad mogu promijeniti i reakcijsku selektivnost.<sup>192–194</sup> Većina dosadašnjih istraživanja parametrizacije bila su prvenstveno usmjerena na metalurške procese<sup>129</sup>, dok za anorganske i organske sustave kakvi su češći u laboratorijskim istraživanjima, primjerice u pripravi farmaceutskih spojeva, nedostaju jasni rezultati.<sup>195</sup>

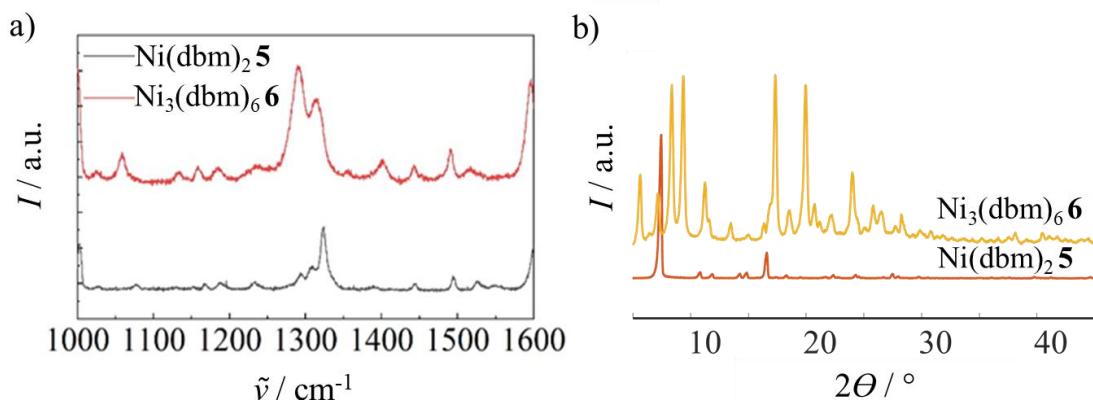
##### 1) Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata

Eksperimenti su provedeni pri četiri različite frekvencije mljevenja (27,5 Hz, 30,0 Hz, 32,5 Hz i 35,0 Hz), s kuglicama od četiri različita materijala (ahat, nehrđajući čelik (SS), cirkonijev oksid ( $ZrO_2$ ) i volframov(IV) karbid (WC)) te promjera 8 ili 10 mm. Svi eksperimenti provedeni su u triplikatu u trajanju od 60 min (pri frekvencijama 27,5 Hz i 30,0 Hz) te 45 min (pri frekvencijama 32,5 Hz i 35,0 Hz) kako bi se sustavno ispitao utjecaj različitih parametara na stupanj pretvorbe, odnosno na kinetiku mehanokemijske reakcije. Pritom je prikupljena velika količina podataka, koji su, osim za 2D vizualizaciju Ramanovih promjena, poslužili za ekstrakciju reakcijskih profila i za kinetičku analizu. U inicijalnim eksperimentima varirane su frekvencije mljevenja, dok masa materijala u reakcijskoj posudi (0,4 mmol, 200,0 mg), materijal i volumen reakcijske posude (PMMA, unutarnji volumen 14 mL), te kuglica za mljevenje (čelik, mase 2,0 g, promjera 8,0 mm) nisu mijenjani. Prilikom mljevenja početnog monomera,  $Ni(dbm)_2$  **5**, reakcijska smjesa ostaje u praškastom obliku, jednoliko raspoređena po posudi, što omogućuje kontinuirano praćenje promjena u Ramanovim spektrima.

Početni smeđi monomer **5** karakterizira kvadratno-planarna koordinacija s dvije slobodne apikalne koordinacijske pozicije, dok je kod zeleno obojanog trimera  $[Ni(dbm)_2]_3$  **6**, nikal(II) koordiniran oktaedarski (slika 42). Nastanak spoja **6** je, osim vizualnom detekcijom odnosno promjenom boje zbog promjene koordinacije atoma nikla(II), potvrđeno i difrakcijom na prahu i Ramanovom spektroskopijom (slika 43).



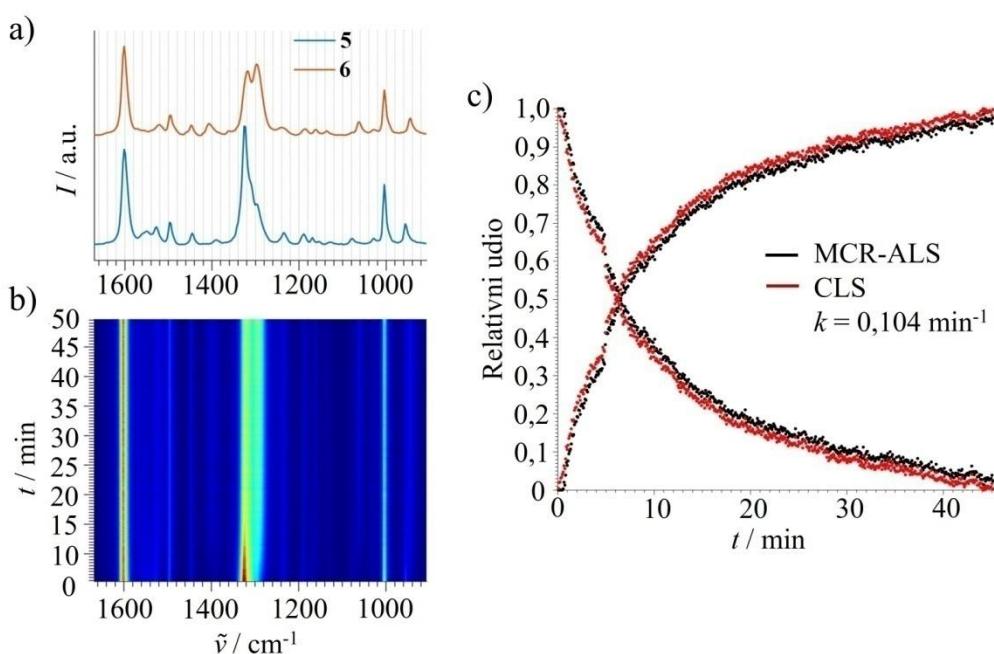
**Slika 42.** Molekulske strukture sintetiziranih spojeva metodom NG: (a) monomer  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  (**5**) i (b) trimer  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$  (**6**).<sup>167</sup> (c) Praškasti oblici izoliranih spojeva **5** (gore) i **6** (dolje). Oznake: zelena – nikal, crvena – kisik, crna – ugljik, bijela – vodik. Atomi vodika izostavljeni su u (b) radi jednostavnosti prikaza. Vizualizacija molekula odrađena je u programu PLATON.<sup>196</sup>



**Slika 43.** Termička trimerizacija spoja **5**: a) normirani Ramanovi spekttri, b) difraktogrami praškastih uzoraka kojih odgovaraju spojevima **5** i **6**.

Praćenjem mehanokemijske reakcije trimerizacije u realnom vremenu, na temelju dobivenih Ramanovih spektara, vidljivo je da pretvorba spoja **5** u spoj **6** započinje vrlo brzo, već pri pokretanju procesa mljevenja (slika 44). U Ramanovim se spektrima bilježe promjene u vibracijskim vrpcama kroz vrijeme u području između 1200 i  $1400 \text{ cm}^{-1}$  što odgovara promjenama u vibracijama veze C–H. Kako bi se dodatno analizirala kinetika reakcije i ispitalo postojanje međuproductata, provedena je multivarijatna analiza, MCR-ALS. Rezultati ukazuju da se tijekom reakcije pojavljuju dvije dominantne vrste, što potvrđuje da je mehanokemijska trimerizacija jednogrupanski proces. Dobivena reakcijska krivulja ima eksponencijalni oblik, što je karakteristično za reakcije prvog reda.

Dodatno je provedena literaturno opisana sinteza zagrijavanjem spoja **5** na temperaturi iznad 200 °C tijekom 2 h, što je temperatura koja se nikada ne doseže u cijelom uzorku u kugličnom mlinu. Provedbom termičke analize, odnosno zagrijavanjem monomera brzinom od 5 °C/min u struji dušika, uočen je samo jedan prijelaz pri temperaturi od 215 °C koji odgovara konačnom produktu **6**. Ova opažanja sugeriraju da se trimerizacija odvija bez nastajanja stabilnih međuprodukata, uključujući i polimorfe, što je dodatno potvrđeno i kinetičkom analizom.



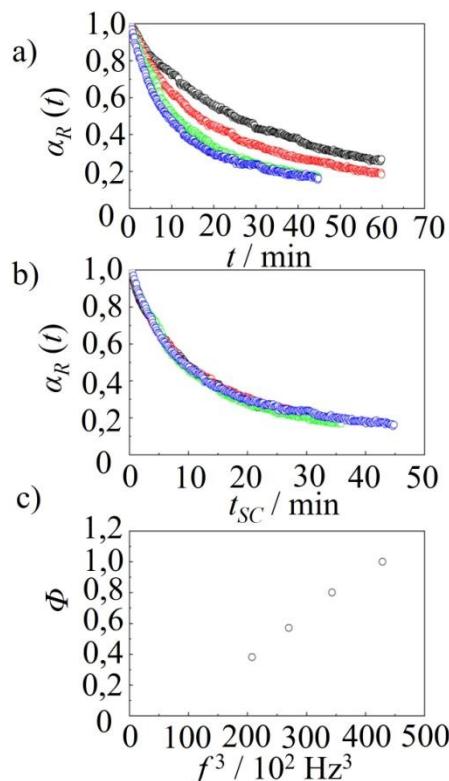
**Slika 44.** Mehanokemijska trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata uz korištenje jedne čelične kuglice za mljevenje (mase 4,0 g, promjera 10 mm) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL): a) Normirani Ramanovi spektri spojeva **5** i **6**. b) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja pri 32,5 Hz. c) Tijek procesa trimerizacije dobiven MCR-ALS analizom Ramanovih spektara, pri čemu je CLS (engl. *classical least squares*) odabrana kao metoda za dekonvoluciju spektralnih podataka odnosno kvantifikaciju udjela komponenata.

Za procjenu utjecaja frekvencije mljevenja na kinetiku izrađeni su reakcijski profili na temelju prikupljenih Ramanovih spektara, pri čemu je svaki spektar predstavljen kao linearna kombinacija spektra reaktanta i produkta.<sup>140</sup> Primjenom metode dekompozicije (CLS) podaci iz spektara razloženi su na doprinose dviju komponenti, monomera **5** i trimera **6**, što je omogućilo praćenje udjela reakcijskih vrsta. U svim eksperimentima udio reaktanta **5** ( $\alpha_R(t)$ )

kontinuirano se smanjivao s trajanjem mljevenja, pri čemu je uočeno da je reakcija brža pri višim frekvencijama mljevenja (slika 45a). Kako bi se omogućila usporedba podataka prikupljenih pri različitim frekvencijama, vremena reakcija prilagođena su korištenjem skalirajućeg faktora,  $\Phi$  prema jednadžbi:

$$t_{sc} = \Phi \cdot t \quad (55)$$

što je dovelo do preklapanja reakcijskih krivulja (slika 45b). Nadalje, pronađeno je da skalirajući faktor linearno ovisi o kubu frekvencije mljevenja (slika 45c).



**Slika 45.** Trimerizacija spoja **5** provedena pri različitim frekvencijama mljevenja: a) udio reaktanta,  $\alpha_R(t)$ ) kao funkcija vremena,  $t$ , za provođenje mljevenja pri: (plavo) 35,0 Hz, (zeleno) 32,5 Hz, (crveno), 30,0 Hz, (crno) 27,5 Hz, koristeći jednu čeličnu kuglicu za mljevenje (mase 2,0 g, promjera 8 mm) (Ostali primjeri navedeni su u *Dodacima 8.1.*). b) Udio reaktanta,  $\alpha_R(t)$  **5** kao funkcija skaliranog vremena,  $t_{sc}$ . c) Ovisnost skalirajućeg parametra  $\Phi$  o trećoj potenciji frekvencije.

Teorijski razlog za opaženu linearnu korelaciju proizlazi iz načina na koji je provedena mehanokemijska reakcija, odnosno iz načina na koji se energija kuglica prenosi na uzorak. Energija ( $E_{uk}$ ) koju uzorak od udaraca kuglice u jedinici vremena ovisna je o broju udaraca

kuglice ( $N$ ), odnosno o frekvenciji mljevenja ( $E_{uk} \sim E \cdot N$ ,  $N \sim f$ ). Budući da je energija unesena pojedinim udarcem, zbog definicije kinetičke energije  $E_k = \frac{m \cdot v^2}{2}$ , proporcionalna kvadratu brzine, isto vrijedi i za ukupnu energiju. S obzirom na to da je brzina kuglice proporcionalna frekvenciji mljevenja, slijedi da je  $E_{uk} = E \cdot f \sim v^2 f \sim f^2 f \sim f^3$ . Stoga slijedi da je reakcija trimerizacije spoja **5** potaknuta isključivo mehaničkim unosom energije, a ne efektima miješanja. Drugim riječima, kinetika ove mehanokemijske reakcije određena je udarnom energijom kuglica koja predstavlja ključni parametar u kontroli reakcijskog tijeka.

Navedeno daje temelje za razumijevanje utjecaja pojedinih procesnih parametara te jasne smjernice za optimizaciju mehanokemijskih procesa: brzina mehanokemijske reakcije raste s trećom potencijom frekvencije, što znači da će linearna promjena frekvencije imati nelinearan odziv na brzinu reakcije. Povećanjem energije udarca, primjerice odabirom viših frekvencija mljevenja ili težih kuglica, moguće je ubrzati mehanokemijsku reakciju. Međutim, učinak mase kuglice nije univerzalan: dok veća masa omogućuje jače pojedinačne udarce, ona ne povećava broj sudarâ pa njezin utjecaj na kinetiku reakcije ovisi o specifičnim eksperimentalnim uvjetima. Važno je naglasiti da ova zakonitost vrijedi za ovu specifičnu reakciju, dok nalaženje općenitijih zakonitosti zahtijeva dodatna istraživanja.

#### *4.1.2. Usporedba globalne i lokalne kinetike mehaničke aktivacije*

U ovom potpoglavlju nastojat će se dati odgovori na pitanja poput: može li prvi udarac izazvati kemijsku transformaciju u prahu zarobljenom između kuglica? Kako je produkt raspodijeljen u pogodenom području praškastog uzorka? Koliko je udaraca potrebno da se postigne kemijska transformacija? Koliko je udaraca potrebno da se potpuno transformiraju reakcijske vrste sadržane u cijeloj reakcijskoj smjesi? Prethodno opisani modelni sustav trimerizacije u uređaju za BM ispitana je u uvjetima pojedinačnih i višestrukih udaraca izvan mehanokemijskog reaktora, i to tako da je jedna kuglica ispušтana s određene visine na sloj praha monomera **5**. Pritom je korištena kuglica od volframovog karbida, mase 14,1 g i promjera 12,1 mm, a ispušтana je na ujednačene slojeve praha debljine otprilike 0,5 mm s visine od 1,00 m. Sloj praha odmah nakon udarca analiziran je Ramanovom spektroskopijom te je ispitana stupanj transformacije nakon svakog pojedinog udarca. Izvedena je detaljna kinetička obrada podataka koji su potom uspoređeni s podacima dobivenim za trimerizacijski proces u uređaju za BM.

#### 4.1.2.1. Kinetika mljevenja

Udarci kuglica stvaraju mehaničko naprezanje unutar malog volumena praha zarobljenog između kuglice za mljevenje i stijenke posude. Naprezanja dovode do uspostave tzv. kritičnih uvjeta opterećenja i plastične deformacije praškastog materijala. Pritom reakcijski materijal doživljava promjene isključivo u pogodenim dijelovima praškastog uzorka,  $v^*$ , pri čemu se pretpostavlja da prilikom tlačnih sila dolazi do nastanka produkta, P čiji je volumni udio nakon  $i$  udaraca jednak  $\alpha_{P,i}$ . Kuglice za mljevenje aktiviraju reakcijski materijal, a potom osiguravaju prijenos energije miješanjem materijala.<sup>16</sup>

Za kvantifikaciju udjela uzorka koji prolazi kroz CLC, uveden je parametar  $\kappa$  koji označava volumni udio komprimiranog dijela praha, a definiran je kao:

$$\kappa = v^*/V \quad (56)$$

S obzirom na to da se mehanokemijska obrada kugličnim mljevenjem odvija u uvjetima stohastičke raspodjele energije, opis broja pogodenih volumena uzorka slijedi Poissonovu raspodjelu, koja opisuje vjerojatnost slučajnih događaja u neovisnim vremenskim intervalima. U skladu s tim, udio volumena zahvaćenih CLC-om nakon  $m$  udaraca izražen je jednadžbom:

$$\chi_i(m) = \left[ \frac{(\kappa \cdot m)^i}{i!} \right] e^{-\kappa \cdot m} \quad (57)$$

gdje je  $i$  redni broj udarca kuglice.

S povećanjem ukupnog broja udaraca,  $m$ , eksponencijalno raste i vjerojatnost da će veći broj volumena praha biti zahvaćen CLC-om i podvrgnut kemijskoj transformaciji. Na temelju toga izražen je i množinski udio produkta nakon  $m$  udaraca kao:

$$\alpha_P(m) = \sum_{i=1}^{\infty} \chi_i(m) \cdot \alpha_{P,i} \quad (58)$$

Budući da je broj udaraca proporcionalan frekvenciji mljevenja,  $f$ , zamjenom broja udaraca s umnoškom frekvencije i vremena, jednadžba je opisana u vremenskom obliku kao:

$$\chi_i(t) = \left[ \frac{(\kappa \cdot f \cdot t)^i}{i!} \right] \cdot e^{-\kappa \cdot f \cdot t} = \left[ \frac{(\kappa \cdot f \cdot t)^i}{i!} \right] \cdot e^{-\kappa \cdot t} \quad (59)$$

$$\alpha_P(t) = \sum_{i=1}^{\infty} \chi_i(t) \cdot \alpha_{P,i} \quad (60)$$

gdje je  $k = \kappa \cdot f$ , čime se opisuje volumni udio praha aktiviran udarcima u jedinici vremena. Ova jednadžba omogućila je kvantitativnu procjenu brzine transformacije uzorka kao funkcije vremena, uzimajući u obzir učinak više uzastopnih udaraca.

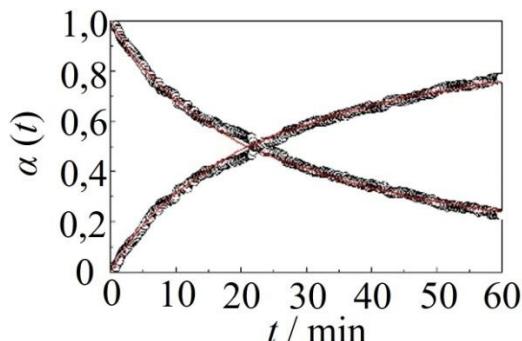
Prema tom modelu, ako svaki pojedinačni udarac dovodi do trenutne transformacije u pogodjenom volumenu praha,  $v^*$ , kinetika reakcije može se zapisati eksponencijalnim zakonom:

$$\alpha_R(t) = \exp(-k \cdot t) \quad (61)$$

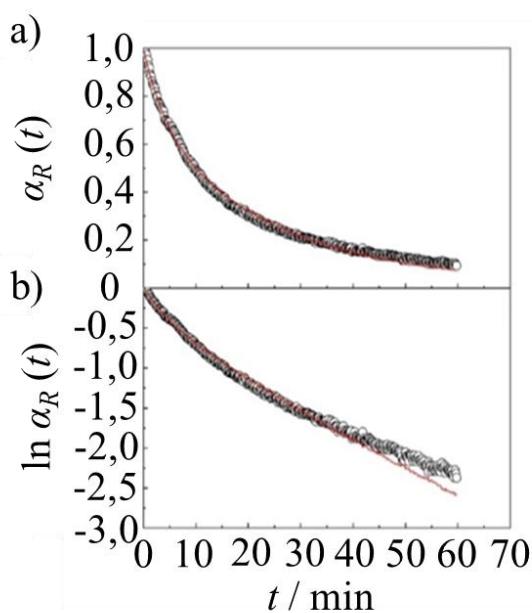
gdje je  $\alpha_R(t)$ , volumni udio reaktanta.

Ovaj model implicira kinetiku prvog reda s obzirom na udio reaktanta, što znači da brzina reakcije ovisi isključivo o količini preostalog reaktanta (slika 46). Međutim, eksperimentalni podaci pokazuju da ovaj model ne opisuje točno opažene reakcijske profile. U polulogaritamskom prikazu, kod kojeg bi za reakcije prvog reda ovisnost o vremenu trebala biti linearna, odstupanja od linearnosti sugeriraju da se kinetika ne može opisati jednostavnim eksponencijalnim zakonom (slika 47). To upućuje na to da volumen zahvaćen CLC-ovima tijekom vremena nije konstantan, već ovisi o omjeru reaktanta i produkta u sustavu. Zbog toga kinetika mehanokemijske reakcije ovisi o konstantama brzine reakcije koje uključuju doprinose obiju vrsta:

$$k = k_R \cdot \alpha_R(t) + k_P [1 - \alpha_R(t)] \quad (62)$$

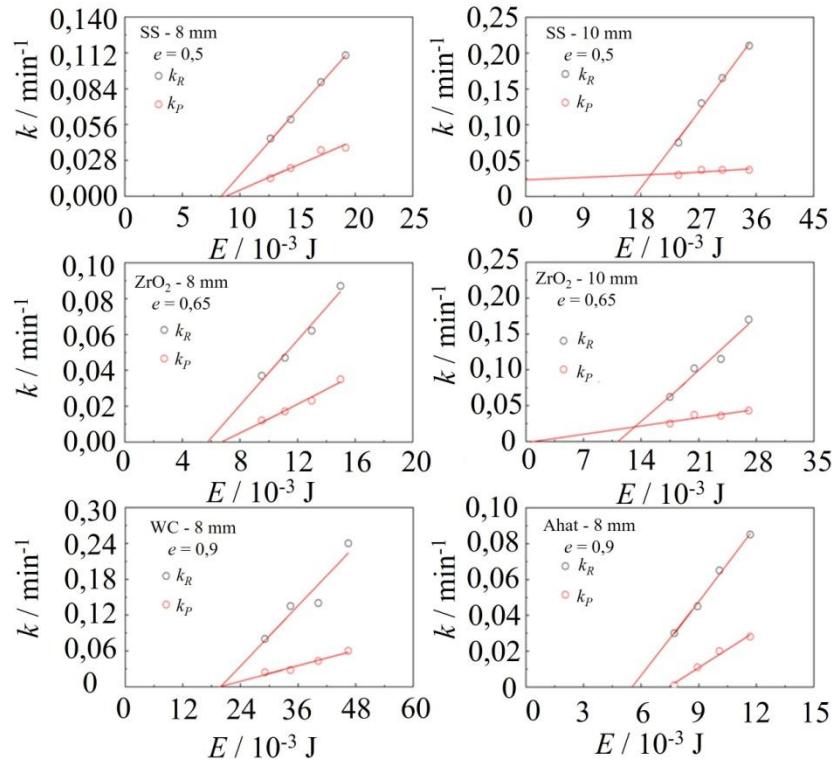


**Slika 46.** Kinetičke krivulje kojima se opisuje tijek reakcije trimerizacije opisane modelom (62) u koji je implementirana jednadžba (61). Ovisnost volumnog udjela reaktanta **5** i produkta **6**,  $\alpha(t)$  o vremenu mljevenja,  $t$ . Podaci odgovaraju eksperimentima mljevenja s jednom kuglicom od  $ZrO_2$  promjera 8 mm, mase 1,6 g, pri frekvenciji od 30,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose  $0,047 \text{ s}^{-1}$  te  $0,01 \text{ s}^{-1}$ .



**Slika 47.** Kinetičke krivulje kojima se opisuje tijek reakcije trimerizacije prilagođene modelom (62) u koji je implementirana jednadžba (61). Ovisnost: a) volumnog udjela reaktanta,  $\alpha_R(t)$  i b) logaritma volumnog udjela reaktanta,  $\ln \alpha_R(t)$  o vremenu mljevenja,  $t$ . Podaci odgovaraju eksperimentima mljevenja provedenih s jednom kuglicom od  $\text{ZrO}_2$  promjera 10 mm, mase 3,2 g, pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz.

Budući da je  $k = \kappa \cdot f$ , vidljivo je da konstante brzine za reaktant i produkt odražavaju količinu praha koji sudjeluje u reakciji. Očekivano, obje vrijednosti rastu s povećanjem frekvencije mljevenja, budući da ono rezultira većom energijom i učestalošću udaraca. Na početku reakcije, kada je sav početni materijal u obliku reaktanta,  $\alpha_R = 1$ , ukupna brzina reakcije jednaka je  $k = k_R$ . S napretkom reakcije i porastom udjela produkta brzina reakcije približava se  $k = k_P$ . S obzirom na to da kristalne tvari djeluju autokatalitički očekivalo bi se da će vrijednosti za  $k_P$  biti veće s napretkom reakcije. Međutim, eksperimentalni podaci pokazuju suprotan trend, odnosno da nastajanje produkta usporava reakciju (slika 48 **Slika 48**).



**Slika 48.** Konstante brzine reakcije za reaktant,  $k_R$ , i produkt  $k_P$ , kao funkcija energije udarca kuglice određene pomoću numeričkih simulacija.

Kako bi se objasnilo ovo neočekivano usporavanje, analizirani su literaturni podaci o metalima i keramici<sup>197,198</sup> gdje je pokazano da se količina praha zahvaćena CLC-ovima tijekom pojedinačnih udaraca smanjuje s povećanjem tvrdoće materijala. To objašnjava zašto su dobivene vrijednosti  $k_P$  niže od vrijednosti za  $k_R$  te sugerira da se prijenos energije tijekom sudara mijenja napredovanjem reakcije ovisno o mehaničkim svojstvima reakcijskog materijala, prvenstveno tvrdoći. Upravo promjene u mehaničkim svojstvima kao što je tvrdoća utječu na način na koji materijal apsorbira ili prenosi energiju tijekom sudara.

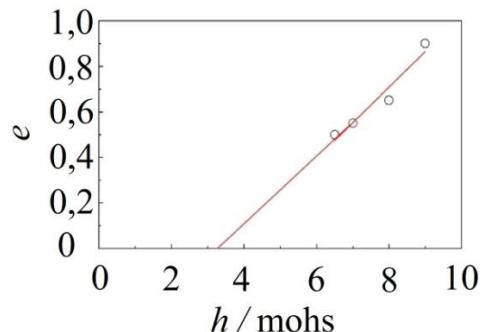
Za opis elastičnosti sudara uveden je koeficijent restitucije ( $e$ ), kojim se opisuje gubitak kinetičke energije pri sudaru, pri čemu  $e = 0$  označava potpuno neelastičan sudar:

$$v_f = e \cdot v_i \quad (63)$$

gdje su  $v_i$  i  $v_f$ , redom, brzine kuglice prije i nakon udarca.

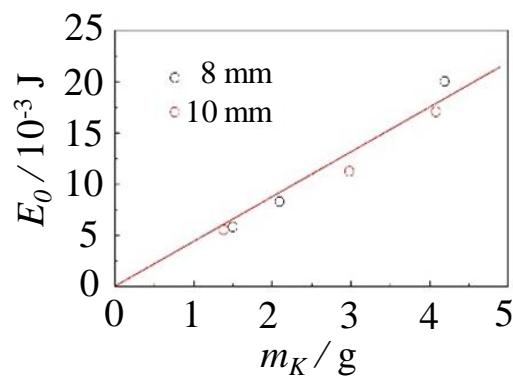
Koeficijent restitucije ovisi o tvrdoći materijala kuglice za mljevenje, a utvrđena je njegova linearna ovisnost o vrijednostima tvrdoće prema Mohsovoj skali za pojedini materijal kuglice (slika 49). Budući da tvrdoća kuglice određuje koliko energije ostaje u sustavu nakon sudara,

promjena tvrdoće reakcijskog materijala tijekom reakcije može dodatno utjecati na prijenos energije pri svakom udarcu. Stoga, povećanjem tvrdoće produkta smanjuje se volumen materijala koji prolazi kroz mehaničke deformacije, odnosno manji dio reakcijskog materijala je izložen kritičnim uvjetima potrebnima za nastavak reakcije.



**Slika 49.** Koeficijent restitucije,  $e$ , kao funkcija tvrdoće materijala kuglice određene prema Mohsovoj skali tvrdoće.

Analizom ovisnosti kinetičkih parametara  $k_P$  i  $k_R$  o energiji udara kuglice  $E$  uočeno je da se radi o linearnim funkcijama koje presijecaju apscisu pri određenim vrijednostima energije,  $E_0$  (slika 49). Ta se vrijednost tumači kao minimalna energija koja je potrebna za mehanokemijsku transformaciju. Dobivene vrijednosti  $E_0$  razlikuju se za različite kuglice te se linearno povećavaju s masom kuglice (slika 50). Pritom je promjer kuglice pokazao manji doprinos (uočava se gotovo preklapanje točaka za kuglice mase oko 1,5 g). Mogući razlozi za navedeno ponašanje uključuju geometriju sudara kuglica i dulje trajanje udaraca kod težih kuglica, pri čemu dolazi do značajnije deformacije praha.

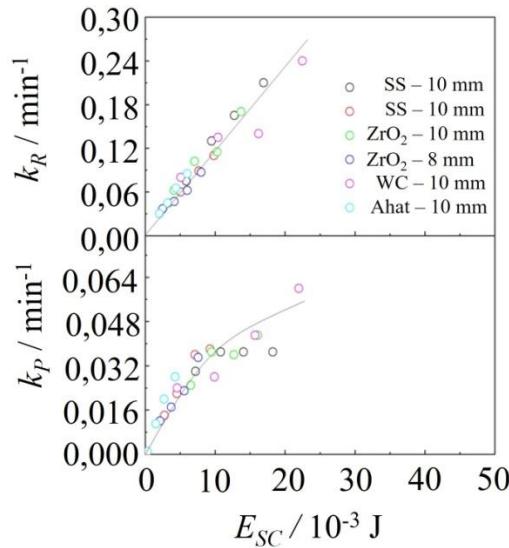


**Slika 50.** Linearna ovisnost minimalne vrijednosti energije udarca za pokretanje reakcije,  $E_0$  u ovisnosti o masi kuglice,  $m_K$ .

Dodatno, linearni trendovi za različite kuglice uspješno su skalirani oduzimanjem energije  $E_0$  od ukupne energije udarca kuglice, što je dovelo do značajnog preklapanja svih reakcijskih profila kada su prikazani kao funkcija skalirane energije (slika 51):

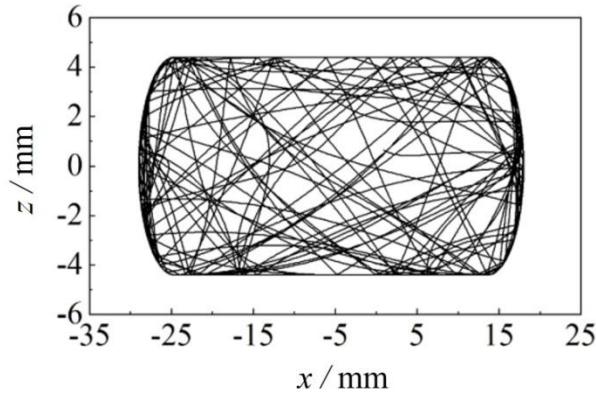
$$E_{SC} = E - E_0 \quad (64)$$

Ovi rezultati sugeriraju da dio energije udaraca učinkovito potiče trimerizaciju te da upravo taj dio kritično upravlja kinetikom mehanokemijske transformacije. Sumarno, dio ukupne energije udaraca učinkovito inducira mehanokemijsku reakciju, dok ostatak ovisi o elastičnosti sudara, koja je povezana s tvrdoćom materijala kuglica.



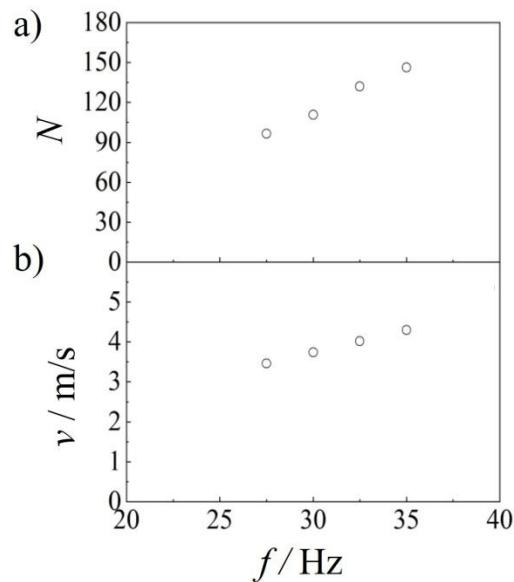
**Slika 51.** Konstante brzina reakcije,  $k_R$  i  $k_P$  kao funkcija skalirane energije,  $E_{SC}$ , za sve eksperimentalne uvjete.

Budući da je brzina kuglica tijekom mehanokemijskog procesa teško eksperimentalno dostupna tijekom duljeg vremenskog razdoblja, korištene su numeričke simulacije za procjenu prosječne brzine kuglica te time i za količinu prenesene energije. Na temelju ranijeg opisa izvedbe numeričkih simulacija pokazano je da udarci traju otprilike 0,01 ms ili manje, kao i da je gibanje kuglice između dva uzastopna udarca jednoliko pravocrtno, a u slučaju kontakta s posudom brzina kuglice se odgovarajuće mijenja (slika 52). Iako nepravilno, gibanje kuglice u ravnini ( $x;z$ ) pokazuje periodičnost: kuglica se kreće između suprotnih krajeva posude, pri čemu se često kotrlja po njezinim stijenkama. Jasno su vidljive preferencijalne putanje, koje su uglavnom povezane s odvajanjem kuglice od stijenki posude i njezinim naknadnim udarcima.



**Slika 52.** Putanja kuglice za mljevenje prikazana u horizontalnoj ravnini, dobivena kao rezultat numeričkih simulacija provedenih za mljevenje pri frekvenciji od 27,5 Hz s koeficijentom restitucije  $e = 0,65$  za kuglicu od volframovog karbida, promjera 10 mm.

Također, simulirana je dinamika mljevenja za četiri odabранe frekvencije mljevenja: 27,5 Hz, 30,0 Hz, 32,5 Hz i 35,0 Hz, tijekom 100 s kako bi se dobio uvid u ovisnost prosječne frekvencije udaraca ( $N$ ) i brzine kuglica ( $v$ ) o frekvenciji mljevenja (slika 53)**Slika 53**.



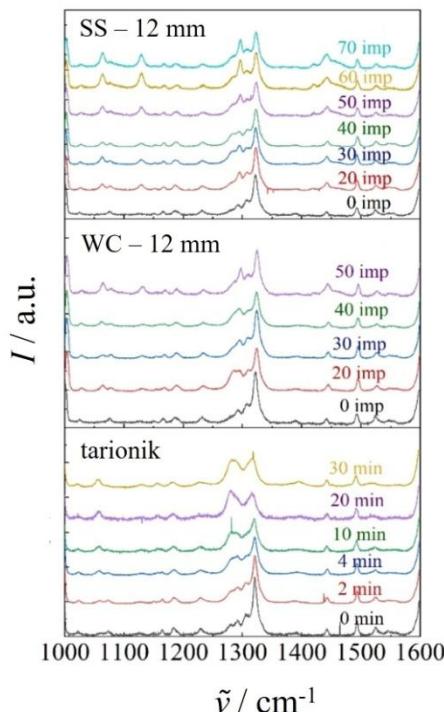
**Slika 53.** Dinamika mljevenja simulirana za iste dimenzije posude prikazane na slici 11 tijekom 100 s kretanja kuglice: (a) Prosječna frekvencija udaraca ( $N$ ) i (b) prosječna brzina kuglice ( $v$ ) kao funkcija frekvencije mljevenja ( $f$ ). Vrijednosti se odnose na izračune provedene s koeficijentom restitucije jednakim 0,65 i promjerom kuglice od 10 mm.

#### 4.1.2.2. Kinetika pojedinačnih udaraca

Proučavanje kinetike pod utjecajem višestrukih udaraca kuglice u uređaju za BM pokazalo je da se brzina reakcije linearno povećava s količinom energije koju uzorak primi od kuglice po jedinici vremena. Isporučena energija pritom ovisi o mehaničkim svojstvima materijala kuglice, konkretno njezinoj tvrdoći, što utječe na energijski prag ispod kojeg do reakcije ne dolazi. Međutim, postavlja se pitanje kako pojedinačni udarci doprinose ukupnoj kinetic te koliki je prag unesene mehaničke energije potreban za iniciranje kemijske transformacije. Kako bi se istražila kinetika pod utjecajem pojedinačnih udaraca, provedeni su eksperimenti u kojima su kuglice ispuštane slobodnim padom na reakcijsku smjesu u formi praha natisnutog na pločicu izvan kugličnog mlina (Eksperimentalni dio, poglavlje 3.3., slika 37). Ovim pristupom omogućeno je preciznije definiranje energije udarca i prijenosa energije na praškasti uzorak, čime se dobivaju uvidi u lokalne mehanizme reakcije na razini jednog sudara.

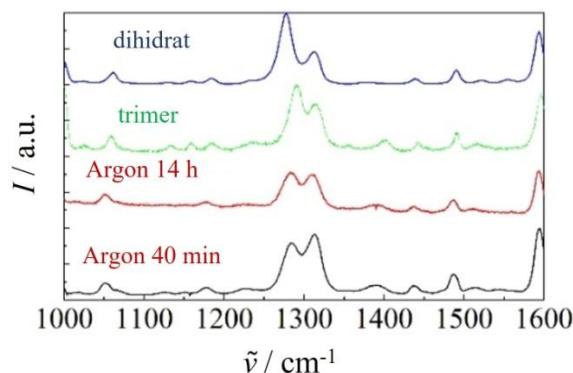
Za ispitivanje kinetike pojedinačnih udaraca provedene su dvije serije eksperimenata u kojima je kuglica ispuštana kroz zrak s visine od 1,00 m na sloj praha monomera. Pritom, brzina udarca,  $v$ , od približno 4,43 m/s bila je usporediva s brzinama udara postignutima tijekom mljevenja u uređaju za BM.<sup>169,197–199</sup> U jednom slučaju korištena je čelična kuglica, mase 7 g, a u drugom kuglica od volframova karbida mase 14,1 g. Obje su kuglice imale jednak promjer od 12 mm, a time i isti volumen od  $9,0 \times 10^{-6} \text{ m}^3$ . Njihove energije udara bile su približno 0,07 J (čelik) i 0,14 J (volframov karbid). Tijekom udarca prah se oblikovao u tanke, nehomogene diskove s nepravilnim obrisima, prosječnog promjera oko 2 mm i debljine otprilike 0,18 mm. Brzine kuglice nakon sudara procijenjene su na temelju visina odbijanja kuglice, koje su u prosjeku iznosile 0,30 m za čeličnu kuglicu i 0,15 m za volfram-karbidnu kuglicu ( $v_{f(SS)} = 2,4 \text{ m/s}$  i  $v_{f(WC)} = 1,71 \text{ m/s}$ ). Slijedom toga dobivene su vrijednosti za  $e$  od 0,54 za čeličnu kuglicu i 0,39 za volfram-karbidnu kuglicu, iz čega slijedi da energija prenesena na udareni sloj praha redom iznosi 0,05 J i 0,11 J po udarcu.

Kako bi se procijenile kemijske promjene uzrokovane udarcima, uzorci su analizirani Ramanovom mikroskopijom. Ramanov spektar monomera **5** sadrži intenzivnu vrpcu na  $1320 \text{ cm}^{-1}$ , a nakon 20 ispuštanja čelične kuglice javlja se druga vrpca, na  $1295 \text{ cm}^{-1}$ . Iste promjene u Ramanovim spektrima opažene su kada je korištena kuglica od volframovog karbida, ali su promjene bile brže, što je u skladu s opažanjima u uređaju za BM. Kako bi se dodatno istražio mehanizam transformacije, monomer je mljeven u tarioniku na zraku. Pritom je uočen progresivni rast nove, dotad neopažene vrpce na  $1286 \text{ cm}^{-1}$  (slika 54).



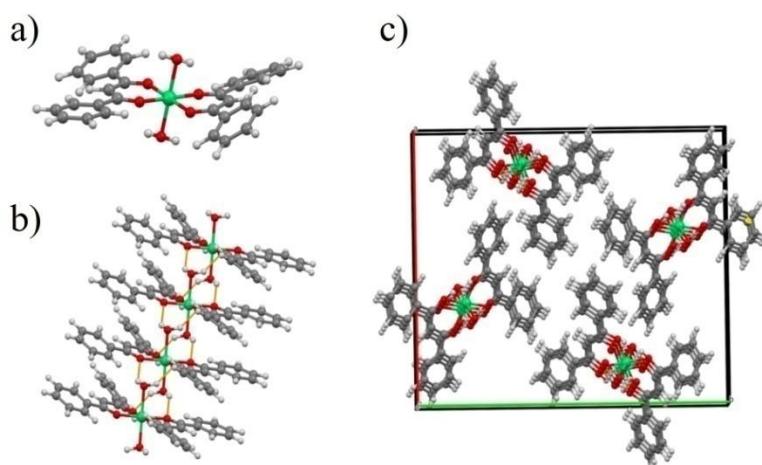
**Slika 54.** Normirani Ramanovi spektri prikupljeni nakon određenog broja ispuštanja a) čelične i b) kuglice od volframovog karbida na sloj praha spoja 5. Oznaka na grafu: imp – broj udaraca. (c) Normirani Ramanovi spektri prikupljeni nakon mljevenja praha monomera u tarioniku na zraku nakon određenih vremenskih intervala.

Postavljena je hipoteza da je nova faza hidratni oblik monomera koji nastaje reakcijom monomera s vodom iz atmosfere. Ova hipoteza potkrijepljena je eksperimentima mljevenja u atmosferi argona, s koncentracijama kisika i vode nižima od 2 ppm. U tim uvjetima nije opažena Ramanova vrpca ove faze (slika 55), čime je potvrđeno da je prisutnost vode ključna za njezin nastanak. Također, grijanjem monomer **5** na zraku pri temperaturama od 150 do 220 °C zaključeno je da dihidrat nije međuproduct, već nusproduct reakcije s vodom iz zraka, budući da u tim eksperimentima nije uočena pojava njegove karakteristične vrpce u Ramanovom spektru.

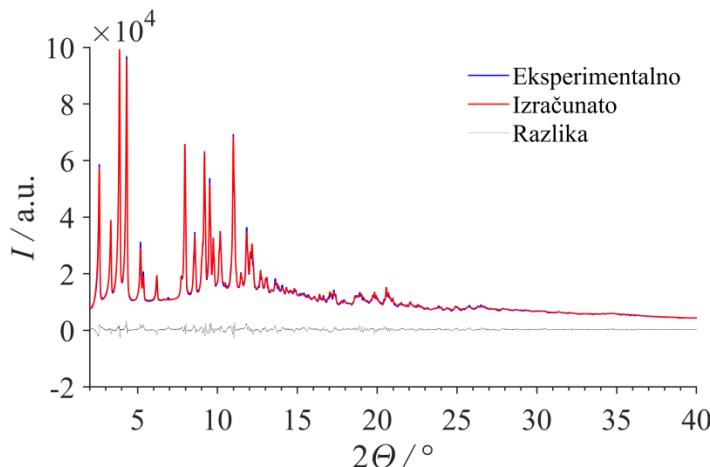


**Slika 55.** Normirani Ramanovi spektri praha **5** mljevenog u tarioniku u atmosferi argona tijekom različitih vremenskih intervala, uspoređeni sa spektrima dihidratne faze i trimera.

Kako je prekursor za pripremu **5** bio dihidrat (**4**) njegov je spektar uspoređen sa spektrom novonastale, nepoznate faze te je uočeno da se oni podudaraju. Time je konačno potvrđeno da mehaničkom obradom monomer **5** na vlažnom zraku nastaje dihidrat **4**. Kristalna struktura spoja **4** određena je na temelju difrakcijskih podataka praškastog uzorka snimljenog u rotirajućoj kapilari (slika 56). Spoj kristalizira u prostornoj grupi  $P2_1/n$ , s jednom molekulom **4** u asimetričnoj jedinici, pri čemu su dvije molekule vode na niklov kation koordinirane u *trans* konfiguraciji. Struktura je gusto pakirana, uz lančano povezivanje molekula dihidrata vodikovim vezama (slika 57).



**Slika 56.** Kristalna struktura spoja **4** određena iz difrakcijskih podataka na praškastom uzorku (prostorna grupa  $P2_1/n$ ): a) molekulska geometrija spoja **4** s *trans*-konfiguracijom molekula vode, b) lanci molekula povezani vodikovim vezama, c) pakiranje molekula u jediničnoj ćeliji, s pogledom duž kristalografske osi *c*. Kod boja: zeleno – Ni, crveno – O, sivo – C, bijelo – H.

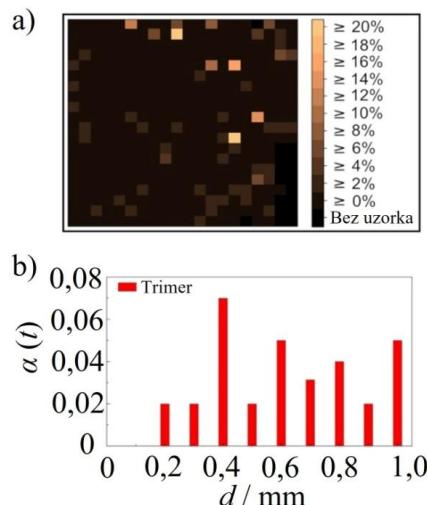


**Slika 57.** Rietveldova analiza difrakcijskih podataka spoja **4** u odnosu na pronađeni strukturalni model. Podaci su prikupljeni koristeći  $\text{MoK}_\alpha$  zračenje, s uzorkom smještenim u staklenoj kapilari. Kod boja: plavo – izmjereno, crveno – izračunato, sivo – razlika. Difrakcijski podaci do  $2\theta = 41^\circ$  uključeni su u utočnjavanje, što odgovara razlučivosti u  $d$ -razmacima od  $1,0 \text{ \AA}$ . Kriteriji prilagodbe:  $R_p = 2,26 \%$ ,  $R_{wp} = 2,93 \%$ ,  $R_{exp} = 0,94 \%$ , faktor slaganja = 3,128.

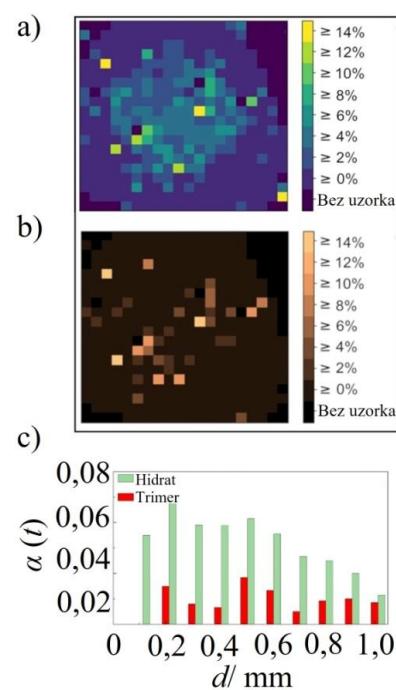
Kako bi se istražilo može li mehanička energija inducirati promjenu koordinacije oko Ni(II), provedene su DFT simulacije u čvrstom stanju. Na temelju kristalne strukture monomera, koja pokazuje slaganje molekula  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  "licem u lice" duž kristalografske osi *b*, istraženo je da li kompresija duž kristalografske osi *b* tendenciju nastajanja oktaedarskog koordinacijskog okruženja oko Ni(II). Pokazano je da se os *b* mora komprimirati otprilike do polovice početne duljine osi u strukturi monomera kako bi se postigla promjena u koordinaciji oko Ni(II) centra te prelazak iz stanja niskog spina u stanje visokog spina, uz uvjet da je za osi *a* i *c* bilo dopušteno da se istovremeno relaksiraju. Kao rezultat toga, kristalna struktura monomera bila je "spljoštena" duž osi *b*, potvrđujući da mehanička energija može dovesti do stvaranja oktaedarskog okruženja oko Ni(II).

Nastavno su provedena mjerena Ramanovom mikroskopijom na reakcijskim uzorcima dobivenima na zraku i u atmosferi argona kako bi se dobio uvid u prostornu raspodjelu produkta (trimera ili hidrata) nakon pojedinačnih udaraca kuglice, slojevi praha podijeljeni su na mrežu od  $20 \times 20$  celija (duljina stranice celije od  $100 \mu\text{m}$ ). Potom je iz prikupljenih podataka kvantificiran udio trimera i hidratne faze u svakoj celiji. Rezultati pokazuju da je u atmosferi argona udarcem kuglice nastao isključivo trimer **6**, koji je bio prisutan u 13 % celija, dok su u pokušima provedenima na zraku nastali i trimer **6** i dihidrat **4**, pri čemu je trimer **6** bio prisutan u 61 % celija, a dihidrat u 39 % celija (slika 58, slika 59). Time je još jednom potvrđeno da je

nastajanje trimera isključivo posljedica mehaničke energije. Radijalna raspodjela pokazala je da su produkti najčešće locirani na udaljenosti 0,4 – 0,5 mm od centra udara, pri čemu je raspršenje posljedica širenja praha tijekom udara.



**Slika 58.** Analiza uzorka dobivenog bacanjem kuglice na prah monomera **5** u atmosferi argona pomoću Ramanove mikroskopije. a) Raspodjela **6** nakon ispuštanja kuglice. (b) Radijalna raspodjela čelija koje sadrže **6** u odnosu na središte kompaktnog sloja praha.



**Slika 59.** Analiza uzorka dobivenog bacanjem kuglice na prah monomera **5** na zraku pri sobnoj temperaturi pomoću Ramanove mikroskopije. Raspodjele (a) hidratne faze i (b) trimera nakon ispuštanja kuglice u zraku. (c) Radijalna raspodjela čelija koje sadrže **4** i **6** u odnosu na središte kompaktnog sloja praha.

Nakon ispitivanja raspodjele produkta u pogodenom volumenu, istražen je i sastav reakcijskih smjesa. Omjer intenziteta vrpcu pri  $1063\text{ cm}^{-1}$  ( $i$ ) te  $1052\text{ cm}^{-1}$  ( $j$ ) korišten je za okvirnu procjenu ukupnog stupnja pretvorbe monomera u hidratnu fazu ili trimer u svakoj ćeliji, dok je omjer intenziteta vrpcu pri  $1282\text{ cm}^{-1}$  ( $h$ ) i  $1292\text{ cm}^{-1}$  ( $k$ ) korišten za procjenu relativnih količina hidratne faze **4** i trimera **6** (slika 60). Postotak ukupne količine produkta izračunat je s obzirom na omjer intenziteta vrpcu  $i$  i  $j$  u Ramanovim spektrima monomera i čiste hidratne faze. Volumen praha uključen u nastanak **4** i **6** tijekom pojedinačnog udarca kuglice procijenjen je preko jednadžbe:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad (65)$$

gdje je  $r$  polumjer laserske zrake ( $35\text{ }\mu\text{m}$ ), a  $h$  dubina koja se procjenjuje iz omjera valne duljine lasera,  $\lambda$  i otvora leće,  $\gamma$ . Kod pojedinačnih udaraca kuglice korištena je  $\lambda = 532\text{ nm}$  i  $\gamma = 0,25$ , što daje  $h \approx 8\text{ }\mu\text{m}$  odnosno  $V = 3,1 \times 10^{-5}\text{ mm}^3$ .

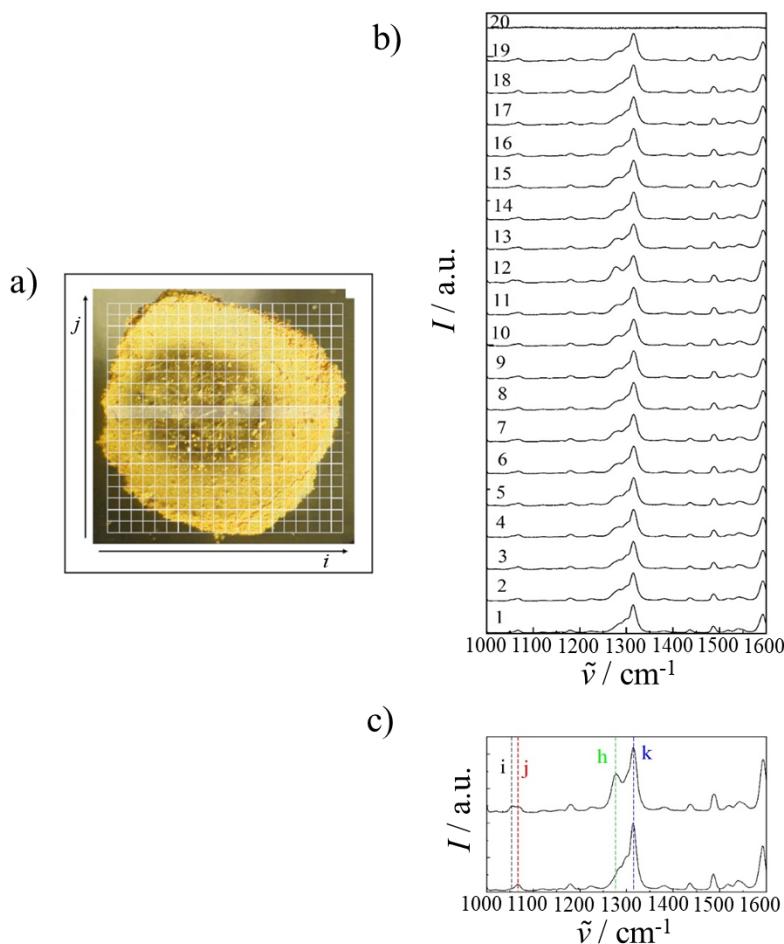
S obzirom na to da svaka ćelija sadrži određeni udio **4** i **6**, potrebno je odrediti prosječni volumni udio pojedinog produkta u pogodenom sloju procijenjen prema jednadžbi:

$$\kappa = \sum_{i=1}^N \frac{x_i}{N} \quad (66)$$

gdje je  $N$  ukupan broj ćelija,  $x_i$  udio **4** ili **6** u  $i$ -toj ćeliji. Dobivene vrijednosti za  $\kappa$  iznose približno  $1,9 \times 10^{-2}$  za **4** i  $5,0 \times 10^{-3}$  za **6** za eksperimente provedene na zraku. Vrijednost  $\kappa$  za ispuštanje kuglica izvedeno u atmosferi argona, gdje dolazi samo do stvaranja trimera, jednaka je oko  $3,5 \times 10^{-3}$ . Međutim, budući da mjerena nisu ograničena samo na površinu praha koji je pogoden udarcem, već reflektiraju kemijski sastav cijelog kompaktnog sloja, prosječan množinski udio produkta u volumenu praha može se izraziti kao:

$$\kappa = \sum_{i=1}^N \frac{x_i \cdot v}{V_{komprimirani}} \quad (67)$$

Pritom,umnožak u brojniku predstavlja udio produkta u  $i$ -toj ćeliji i volumena praha za koji se dobiva ta informacija, dok je  $V_{komprimirani}$  ukupni volumen komprimiranog praha, a izračunat je kao umnožak prosječne debljine sloja ( $0,18\text{ mm}$ ) i površine ( $3,14\text{ mm}^2$ ), što daje vrijednost od  $0,56\text{ mm}^3$ .



**Slika 60.** Precizna analiza Ramanovih spektara za određeno područje uzorka zahvaćenog udarcem. a) Mikroskopska slika sloja praha nastalog nakon udarca kuglice sa superponiranim kvadratnom mrežom sastavljenom od 400 čelija ( $20 \times 20$ ) stranice duljine  $100 \mu\text{m}$ , dok ukupna duljina mreže iznosi  $2 \text{ mm}$ . b) Normirani Ramanovi spektri izmjereni u 20 čelija duž označenog retke mreže (i,11). c) Normirani Ramanovi spektri monomera i trimera s karakterističnim vrpčama korištenima za provođenje kompozicijske analize.

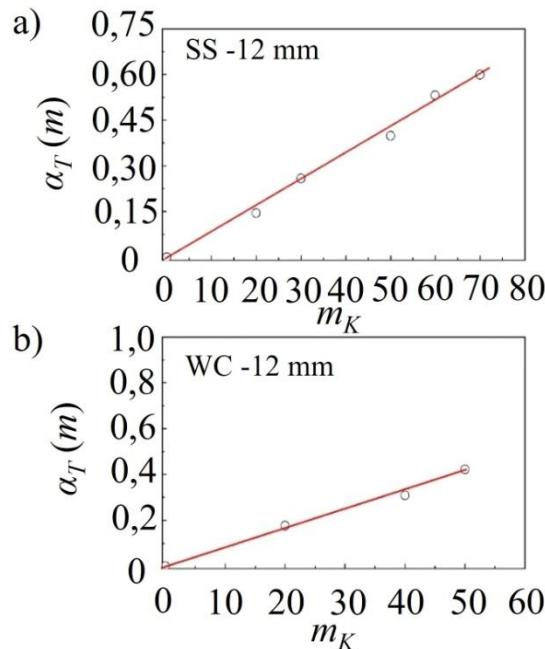
Nakon što su analizirani efekti pojedinačnih udaraca, uspoređena je promjena količine trimera s podacima nakon mljevenja. Analiza volumnog udjela produkta u pogodjenim slojevima pokazala je da udio trimera raste linearno s brojem ispuštanja čelične i volfram karbidne kuglice (slika 61), što je drugačije u odnosu na prethodne eksperimente u uređaju za BM, gdje je kinetika bila eksponencijalna. Stoga se prosječan množinski udio monomera transformiranog po jednom ispuštanju kuglice može procijeniti iz nagiba krivulje.

Sukladno tome, nagib linearnih grafova jednak je  $\kappa$ :

$$\alpha_P(m) = 1 - e^{-(\kappa \cdot m)} \quad (68)$$

$$\alpha_P(m) \approx \kappa \cdot m \quad (69)$$

Vrijednost  $\kappa$  jednaka je  $8,5 \times 10^{-3}$  za eksperimente s čeličnom kuglicom i  $8,2 \times 10^{-3}$  za kuglicom od volframovog karbida.



**Slika 61.** Volumni udio trimera kao funkcija broja udaraca kuglice izrađene od: a) čelika (SS), b) volframovog karbida (WC).

Snimanja Ramanovih spektara izvan uređaja za BM provedena su koristeći  $\gamma = 0,25$  i  $\lambda = 785$  nm, što daje  $h \approx 12 \mu\text{m}$ , odnosno ukupni volumen praha,  $V$ , jednak  $4,6 \times 10^{-5} \text{ mm}^3$  te  $v^* \approx 3,7 \times 10^{-7} \text{ mm}^3$ . S druge strane, iza nalaze kinetičkih krivulja dobivenih mljevenjem, dobivene su vrijednosti  $\kappa$  u rasponu između  $1,5 \times 10^{-5}$  i  $6,0 \times 10^{-3}$ , odnosno za  $v^*$  približno između  $8,0 \times 10^{-4}$  i  $2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$ . Dakle, vrijednosti  $v^*$  dobivene iz eksperimenata mljevenja su za 2 do 3 reda veličine veće od  $v^*$  dobivenih iz eksperimenata pojedinačnih udaraca kuglice. Parametar  $\kappa$  iz jednadžbe (56) odnosi se na opis brzine trimerizacije u kugličnom mlinu uvjetima te ima isto fizičko značenje kao i množinski udio praha uključenog u kemijsku transformaciju pri pojedinačnim udarcima kuglice, što je definirano jednadžbom (68).

Vrijednosti množinskog udjela produkta,  $\kappa$  dobivene u eksperimentima u uređaju za BM procijenjene su za ukupni volumen praha koji je obrađen u reakcijskoj posudi ( $V = 0,135 \text{ cm}^3$ ) pri različitim frekvencijama mljevenja, koristeći kuglicu od volframovog karbida promjera 8 mm, prema jednadžbi (68), a kreću se između  $1,1 \times 10^{-5}$  i  $2,6 \times 10^{-5}$ . S druge strane, određivanje

množinskog udjela produkta na sloju praha pogodenom udarcem izvan kugličnog mlinu, temeljeno je na Ramanovim mjeranjima, koja pokrivaju samo malidio kompaktnog sloja. Stoga, da bi se dobivene vrijednosti  $\kappa$  za reakciju u kugličnom mlinu usporedile s vrijednostima  $\kappa$  za eksperimente s pojedinačnim udarcima kuglice potrebno je skalirati omjer ukupnog volumena praha u kugličnom mlinu ( $V_{ukupni\ prah}$ ) i volumen kompaktnog sloja praha zahvaćenog pojedinim udarcem kuglice ( $V_{komprimirani}$ ). Skaliranjem volumena na sljedeći način:

$$\kappa_{(BM),sk.} = \kappa_{(BM)} \cdot \frac{0,135}{0,56} = 1,1 \cdot 10^{-5} \cdot 240 = 2,6 \cdot 10^{-3} \quad (70)$$

dobivaju se vrijednosti  $\kappa$  za eksperiment u uređaju za BM u iznosima od  $2,6 \times 10^{-3}$  do  $6,2 \times 10^{-3}$  koje se dobro slažu s onima dobivenima iz eksperimenata s jednim i višestrukim ispuštanjem kuglica (tablica 5).

**Tablica 5.** Usporedba procjena  $\kappa$ .

Pojedinačno ispuštanje kuglica <sup>a</sup>	Višestruka ispuštanja kuglica <sup>a</sup>	Eksperimenti u uređaju za BM <sup>b</sup>
$3,5 \times 10^{-3}$	$8,2 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3} - 6,2 \times 10^{-3}$

<sup>a</sup>Izračunato s obzirom na volumen sloja praha,  $V_{komprimirani}$ .

<sup>b</sup>Izračunato korištenjem faktora skaliranja.

U kugličnom mlinu, zbog stavnog miješanja,  $\kappa$  je manji jer se reakcija ne događa odjednom u cijelom volumenu, nego postupno. Može se primijetiti kako je mljevenje učinkovitije zbog: (i) miješanja praha uslijed višestrukih udaraca i kretanja kuglica, te (ii) temperature reakcijske smjese za koju je iz drugih istraživanja poznato da tijekom mljevenja poraste za oko  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>31,32</sup>

Sumarno, rezultati pokazuju da je mehanokemijska transformacija izazvana isključivo udarcima kuglice, pri čemu jedan udarac može izazvati kemijske promjene u prahu zarobljenom između sudarnih površina. Promjene se događaju u vrlo malim volumenima praha, reda veličine nekoliko tisućinki kubnog milimetra, koji zadovoljavaju potrebne uvjete za transformaciju. Ramanova mikroskopija i mape raspoložljive produkta pokazale su da se mali podvolumeni u kojiima je nastao trimer raspršuju oko osi udarca, dok ponavljanje udaraca na isti volumen praha linearno povećava stupanj transformacije. Pritom je volumen praha u kojemu se zbiva trimerizacija tijekom jednog udarca približno isti za pojedinačna i višestruka ispuštanja kuglice, što znači da je eksperimentalno potvrđeno da se lokalna i globalna kemijska transformacija mogu matematički povezati.

Sljedeća su ključna zapažanja: (i) tijekom jednog udarca maksimalni množinski udio monomera koji se transformira jednak je veličini  $\kappa$ , koja ima jednako fizikalno značenje kao i u eksperimentima provedenim u uređaju za BM, (ii) reakcija trimerizacije odvija se u jednom stupnju, (iii) transformacija se događa u vrlo malim, nasumično raspršenim mikrovolumenima u pogodenom dijelu uzorka. Ovo istraživanje postavlja temelje za razdvajanje mehanički aktivirane reaktivnosti od one vođene miješanjem koristeći Ramanovu spektroskopiju *in situ* i kinetičko modeliranje, budući da su sada obje metodologije detaljno opisane.<sup>16,17,200</sup>

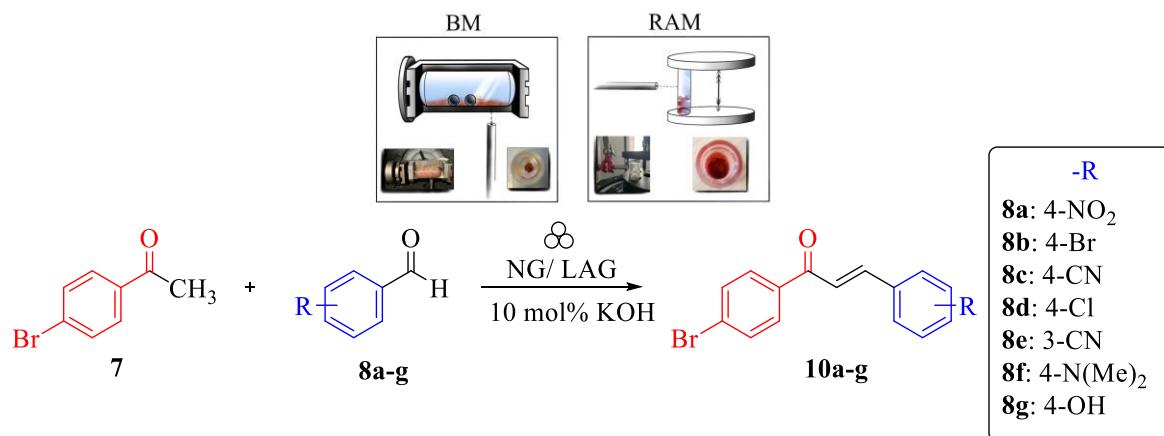
Zbog svoje jednostavnosti te reoloških svojstava prikladnih za mehanokemijske eksperimente, trimerizacija Ni(dbm)<sub>2</sub> mogla bi poslužiti kao modelna reakcija za usporedbu energetskih učinaka različitih kugličnih mlinova, ali i drugih mehanokemijskih uređaja.

#### *4.1.3. Usporedba kugličnog mlina i rezonancijsko-akustične miješalice*

Na temelju prethodno prikazanih rezultata utvrđeno je da kinetička energija kuglica za mljevenje u uređaju za BM aktivira praškasti materijal i omogućuje mehanokemijsku reakciju. Kao moguća alternativa tradicionalnim kugličnim mlinovima uveden je uređaj za RAM, kod kojeg za poticanje transformacije nisu potrebne kuglice za mljevenje, budući da se reakcijski sustav miješa i aktivira vertikalnim oscilacijama pri rezonantnoj frekvenciji, tipično 60 Hz.<sup>51</sup> Oscilacije u uređaju za RAM razlikuju se od slučajne i kaotične prirode prijenosa energije u uređaju za BM, što bi moglo omogućiti jednostavniji opis kinetike reakcije i, moguće, točnije predviđanje rezultata reakcije. Tema ovog potpoglavlja je razjašnjavanje tih, zasad, neistraženih odnosa.

## 2) Modelna reakcija: sinteza kalkonâ

Za ispitivanje razlika u mehanizmima miješanja i reakcijskim procesima u vibracijskom kugličnom mlinu i rezonancijsko-akustičnoj miješalici odabran je sustav Claisen-Schmidtlove kondenzacije, odnosno sinteza kalkonâ (slika 62).

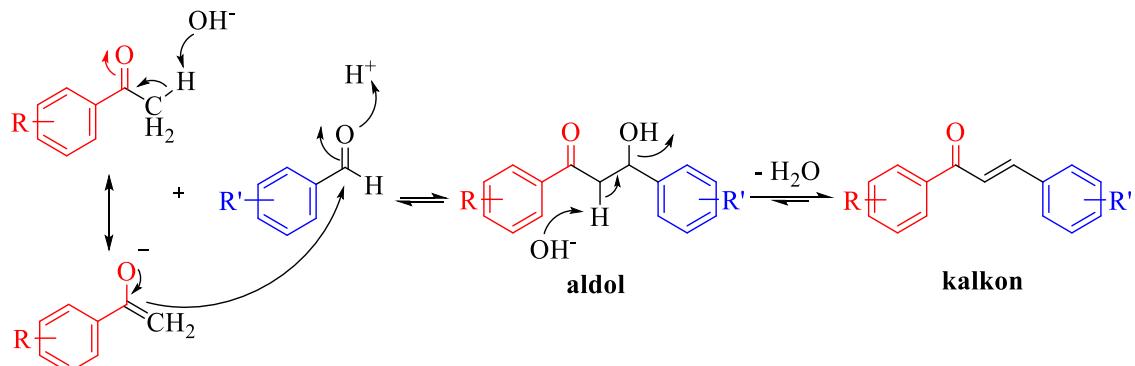


**Slika 62.** Sinteza kalkonâ (**10a-g**) iz *p*-bromacetofenona (**7**) te različito supstituiranih aromatskih benzaldehida (**8a-g**) u uređaju za BM (metoda NG) te u uređaju za RAM (metoda LAG).

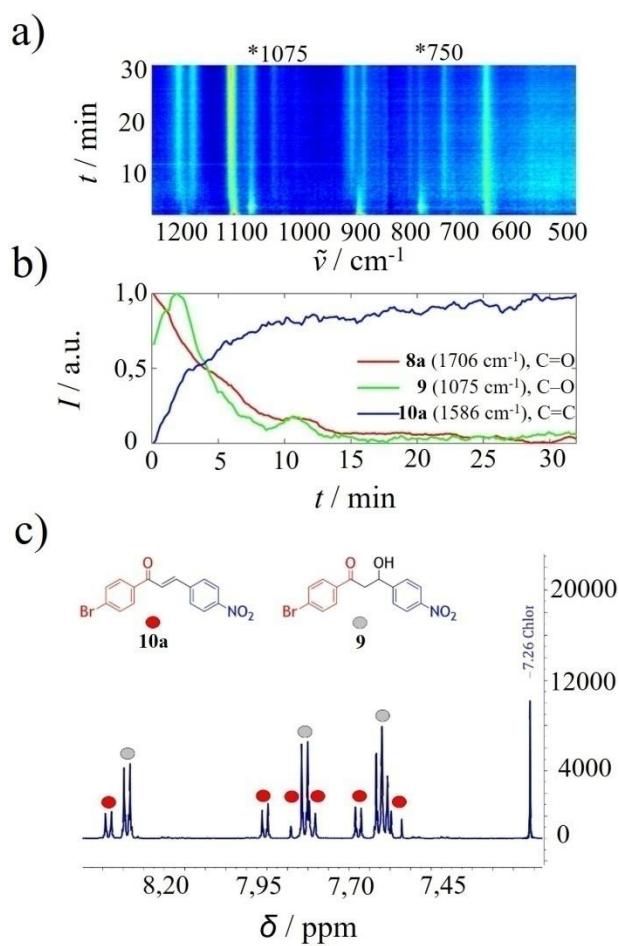
Sinteza kalkonâ odabrana je kao modelna reakcija s reaktantima koji su pri sobnoj temperaturi stabilne čvrste tvari, zbog razmjerno visokih tališta produkata (Eksperimentalni dio, poglavljje 2.3.), ali i zbog jednostavnog reakcijskog mehanizma te kvantitativnih reakcija. Polazni materijali mljeveni su pri sobnoj temperaturi u ekvimolarnom omjeru, pri 30,0 Hz u uređaju za BM (s dvije čelične kuglice mase 1,4 g i promjera 7 mm) ili su procesirani pri rezonantnoj frekvenciji od 60 Hz u uređaju za RAM (uz varijaciju akceleracije od 80 g do 100 g) koristeći posude od PMMA (s unutarnjim volumenom od 14 mL ili 7 mL). U uređaju za RAM, nedostatak kuglica za mljevenje kompenziran je popunjavanjem posude do 70–80 % njenog nominalnog volumena kako bi se osiguralo adekvatno miješanje.

Prvo je istražena reakcija nastajanja kalkonâ iz *p*-bromacetofenona (**7**) i *p*-nitrobenzaldehida (**8a**) uz dodatak KOH (10 mol %) metodom mljevenja NG u uređaju za BM te uz praćenje Ramanovom spektroskopijom koristeći aparaturu koja je prethodno opisana. S druge strane, za Ramanova mjerjenja *in situ* u RAM-u bilo je potrebno razviti odgovarajuću eksperimentalnu postavu, ranije opisano u Eksperimentalnom djelu, poglavljje 3.1. Za navedeni modelni sustav dobiveni su Ramanovi spektri s jasno definiranim promjenama u signalima tijekom vremena što je omogućilo identifikaciju željenog produkta (**10a**), ali i aldolnog međuproducta (**9**) već

unutar 5 min mljevenja, u skladu s mehanizmom očekivanim za reakciju u otopini.<sup>201,202</sup> Nastanak među produkta potvrđen je pojavom novih vrpci pri 1075 i 750 cm<sup>-1</sup>, koje se pripisuju vibracijama veza C–O i C–H. Kako bi se izoliralo i identificiralo međuprodukt **9**, mljevenje je zaustavljeno nakon 3 min, a reakcijska je smjesa pročišćena kromatografijom na stupcu (slika 63). Spoj **9** potvrđen je analizom <sup>1</sup>H NMR na temelju podataka iz literature.<sup>203</sup>



**Slika 63.** Pretpostavljeni mehanizam za bazno-kataliziranu sintezu kalkona, pri čemu u prvom stupnju dolazi do nastanka enolatnog aniona, a potom do nukleofilnog napada na aldehidni karbonilni ugljik te stvaranja aldola. U završnom stupnju odvija se eliminacija vode, uz stvaranje kalkona kao konačnog produkta.



**Slika 64.** Mehanokemijska sinteza kalkona **10a**, uz nastajanje međuproizvoda **9**: a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** i **8a** uz prisutnost 10 mol % KOH u NG uvjetima koristeći dvije čelične kuglice za mljevenje (mase 1,4 g, promjera 7 mm) pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 2 h. b) Normirane promjene intenziteta tijekom vremena za karakteristične vrpce triju komponenti: **8a** (vibracija veze C=O, smanjenje Ramanove vrpce na  $1706\text{ cm}^{-1}$ ), pojava aldolnog međuproizvoda **9** unutar prve 2 min (vrpce u području vibracija veza C–O i C–H na  $1075\text{ cm}^{-1}$  i  $750\text{ cm}^{-1}$ ), te **10a** (vibracija veze C=C, povećanje intenziteta Ramanove vrpce na  $1183\text{ cm}^{-1}$ ). c)  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $600\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) sirove smjese prikupljene nakon 5 min mljevenja pri  $30,0\text{ Hz}$  u uređaju za BM s ciljem izolacije međuproizvoda **9** koji je naknadno pročišćen kolonskom kromatografijom (crvena oznaka - spoj **10a**, siva oznaka - aldol **9**).

Kako bi se detaljnije proučio tijek reakcije ispitani su utjecaj mase kuglice za mljevenje te frekvencije. Umjesto dviju kuglica za mljevenje (mase 1,4 g, promjera 7 mm) upotrijebljena je jedna kuglica (mase 1,0 g, promjera 6 mm), a frekvencija mljevenja smanjena je s  $30,0\text{ Hz}$  na  $20,0\text{ Hz}$ . Time je reakcija usporena dovoljno da se aldolni međuproizvod opazi tek nakon 10

min. Na Ramanovim spektrima dobivenima u tako modificiranim eksperimentima nisu opažene nove vrpce koje bi pripadale dodatnim vrstama, što je omogućilo daljnju usporedbu reakcijskog mehanizma između klasičnog uređaju za BM i alternativnog uređaja za RAM.

Prijenosom Ramanovog sustava za proučavanje priprave kalkonâ u uređaju za RAM utvrđene su značajne razlike u ishodima reakcije ovisno o eksperimentalnim uvjetima. Pri NG mljevenju reaktanata **7** i **8a** u ekvimolarnim količinama pri ubrzanju od 80 g tijekom 60 min, zabilježeni su samo tragovi ciljnog produkta **10a**. U reakcijskoj posudi od PMMA opaženo je stvaranje slojeva te vizualno zaustavljanje reakcije na međuprojektu **9** zbog karakterističnog ružičastog obojenja. Metodom NG neovisno o mijenjaju ubrzanja te količine materijala u posudi, nije postignuta pretvorba međuprojekta u ciljni produkt. Navedeno je impliciralo na temeljne razlike u načinima aktivacije između sustava s kuglicama i bez njih budući da su u uvjetima NG postignuta kvantitativna iskorištenja reakcije.

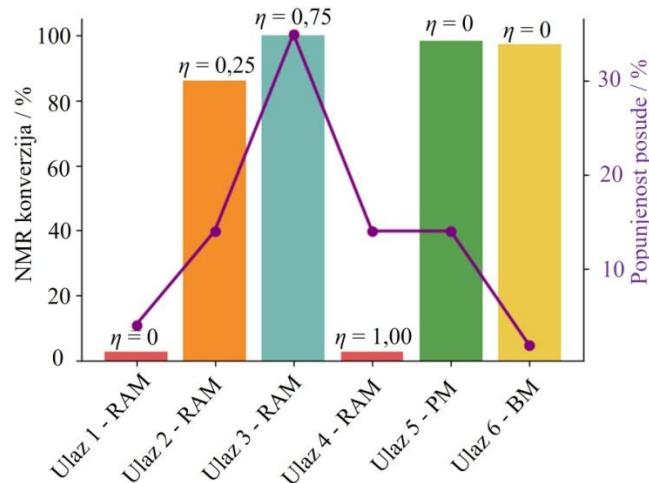
Dodatno su provedeni eksperimenti na većoj skali pomoću planetarnog kugličnog mlina (PM) s kuglicama od ZrO<sub>2</sub> pri čemu je ciljni produkt **10a** pripravljen u iskorištenju od 98 % u uvjetima NG (slika 65, tablica 6). Time je dodatno demonstrirana prednost uređaja koji koriste kuglice za mljevenje u osiguravanju učinkovitije mehaničke aktivacije reakcijskog sustava. Naime, u uređaju za RAM, miješanje ovisi o stupnju popunjenoosti posude te je potrebna odgovarajuća količina reakcijskog materijala za učinkovito miješanje odnosno izbjegavanje nastajanja tzv. "mrtvih zona".<sup>49</sup>

Kako bi se procijenio utjecaj stupnja popunjenoosti posude na tijek reakcije u uvjetima RAM, eksperimenti su provedeni u posudama nominalnih volumena 7 mL i 14 mL, a pritom je varirana količina reakcijskog materijala (1 mmol, 4 mmol i 20 mmol). Tragovi produkta opaženi su na skali od 1 mmol (slika 65, tablica 6, unos 1), dok je veći stupanj popunjenoosti omogućio bolje miješanje, međutim ne i potpunu pretvorbu. Reakcija je potom optimirana dodavanjem tekućeg aditiva, etanola, čime je poboljšano iskorištenje reakcije. Uvođenje etanola kao tekućeg dodatka bilo je ključno za poboljšanje prinosa reakcije u uređaju za RAM, a njegov je izbor temeljen na prethodnoj uporabi u metodama Claisen-Schmidtove kondenzacije u otopini. Ispitane su različite vrijednosti  $\eta$  (0,05, 0,10, 0,15, 0,25, 0,75 te 1,00  $\mu\text{L}/\text{mg}$ ). Najbolji je prinos postignut pri  $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$  (slika 65, tablica 6, unos 3). Daljnje povećanje etanola do  $\eta = 1 \mu\text{L}/\text{mg}$  negativno je utjecalo na reologiju reakcijske smjese, koja je postala ljepljiva, ometajući učinkovito miješanje i praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom (slika 65, tablica 6, unos 4).

**Tablica 6.** Podaci za pripravu spoja **10a** korištenjem tri različita mehanokemijska uređaja.

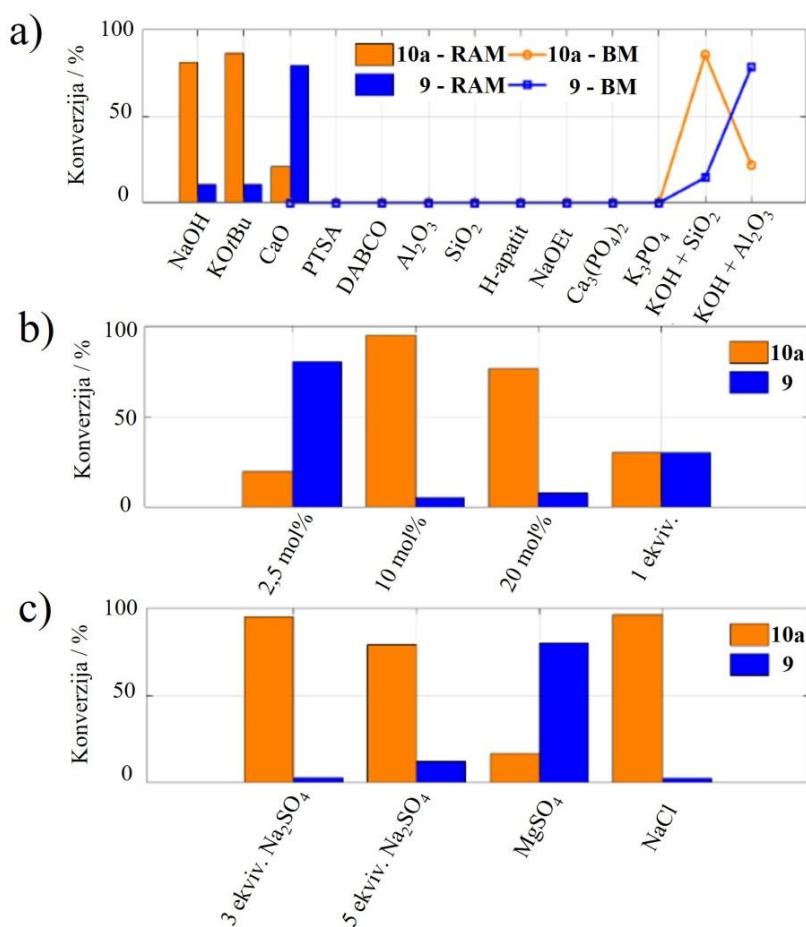
Ulez	EtOH, $\eta$ (µL/mg)	Vrsta uredaja	Brzina rada	Reakcijsko vrijeme (min)	Stupanj popunjenoosti posude (%)	Stupanj pretvorbe NMR (%)
<b>1</b>	-	<b>RAM</b>	80 g	60	4	Tragovi <sup>a,b</sup>
<b>2</b>	0,25			60	14	<b>86<sup>c</sup></b>
<b>3</b>	0,75			80	36	<b>100<sup>d</sup></b>
<b>4</b>	1,00			80	14	Tragovi <sup>e</sup>
<b>5</b>	-	<b>PM</b>	450 rpm	120	8	<b>98<sup>f</sup></b>
<b>6</b>	-	<b>BM</b>	30 Hz	120	1.8	<b>97<sup>g</sup></b>

Sve reakcije provedene su u prisutnosti 10 mol % KOH. <sup>a</sup>PMMA posuda (7 mL), skala 1 mmol. <sup>b</sup>PMMA posuda (7 mL), skala 4 mmol. <sup>c</sup>PMMA posuda (7 mL), skala 4 mmol. <sup>d</sup>PMMA posuda (14 mL), skala 20 mmol. <sup>e</sup>PMMA posuda (7 mL), skala 4 mmol. <sup>f</sup>ZrO<sub>2</sub> posuda (12 mL), skala 4 mmol, 30x ZrO<sub>2</sub> kuglica (masa svake 0,39 g, promjer 5 mm). <sup>g</sup>PMMA posuda (14 mL), skala 1 mmol, dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm). Stupanj pretvorbe NMR izračunat je na temelju omjera integrala početnog materijala ( $\delta_{\text{Ar-H}} = 7,82$  ppm, d, 2H ili  $\delta_{\text{CH}_3} = 2,59$  ppm, s, 3H) i produkta ( $\delta_{\text{Ar-H}} = 8,30$  ppm, d, 2H), snimljenih u CDCl<sub>3</sub> (600 MHz).

**Slika 65.** Shematski prikaz rezultata iz tablice 6.

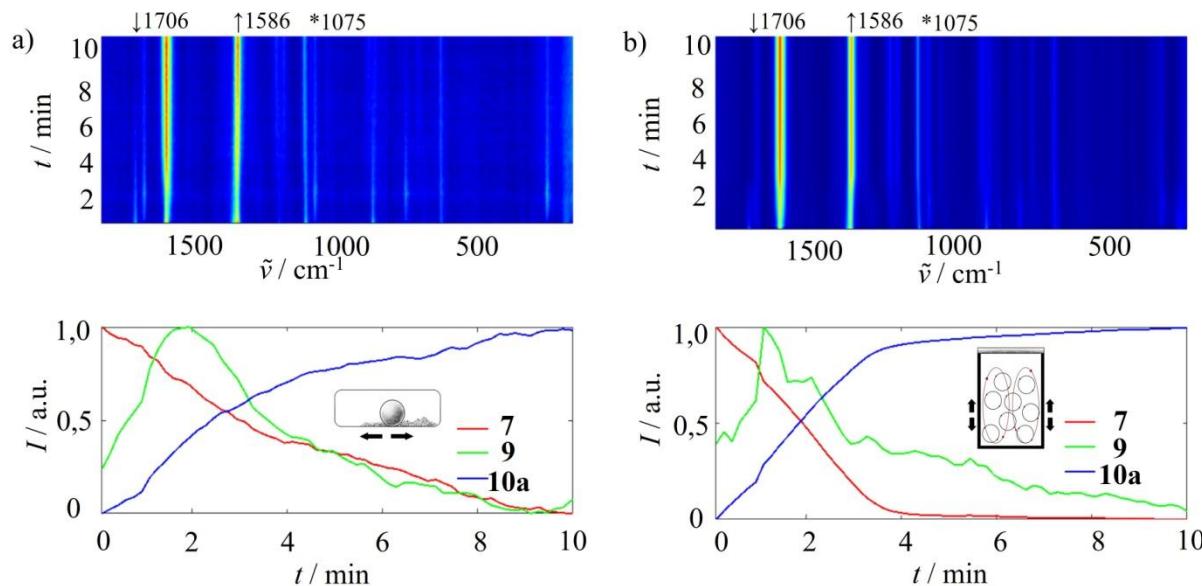
Kako bi se osigurali uvjeti za praćenje *in situ* te izbjeglo lijepljenje reakcijskog materijala za stijenu posude zbog dodanog tekućeg aditiva, istražena je upotreba punila za poboljšanje reoloških svojstava reakcijske smjese. Prvotno su zbog higroskopnosti KOH, testirane druge baze, konkretno natrijev etoksid (NaOEt), kalijev karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), kalijev fosfat (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), kalcijev fosfat (Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) i hidroksiapatit, kao i organska baza 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan (DABCO). Iznenadujuće, niti jedna od drugih ispitanih baza nije rezultirala cilnjim produktom **10a** (slika 66a) te se KOH dosljedno pokazao kao jedina učinkovita baza. Optimizacija količine

KOH pokazala je da 10 mol % daje najbolje iskorištenje, dok je daljnje povećanje količine KOH dovelo do smanjenja stupnja pretvorbe (slika 66b). Od ispitanih punilâ, natrijev sulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) i natrijev klorid ( $\text{NaCl}$ ) imali su pozitivan učinak na iskorištenje, dok je kod dodatka magnezijevog sulfata ( $\text{MgSO}_4$ ) reakcija stala na aldolnom međuprojektu (slika 66c). Ova opažanja naglašavaju ključnu ulogu punila, pokazujući njihovu sposobnost ne samo da poboljšaju reologiju reakcijske smjese te iskorištenje reakcije, već i da selektivno usmjere reakciju.



**Slika 66.** Optimizacija sinteze kalkona **10a** u uređaju BM i uređaju za RAM: a) utjecaj dodanih baza na ishod reakcije, b) utjecaj količine dodanog KOH u uređaju za RAM, c) utjecaj dodanih punila (3 ekviv.) u uređaju za RAM. Reakcijski uvjeti: 10 mol % baze, molarni omjer početnih spojeva 1:1, sobna temperatura, vrijeme reakcije 2 h; za BM: skala od 1 mmol, PMMA posuda (unutarnji volumen 14 mL), 2x1,4 g čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm svaka), 30,0 Hz, i u uređaju za RAM: skala od 4 mmol, posuda od polipropilena, LAG (EtOH) ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ), 80 g.

Kvantitativno iskorištenje postignuto je korištenjem 3 mol. ekviv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> uz 0,75 µL/mg EtOH. Ovi su uvjeti iskorišteni za praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom te za usporedbu mehanizama reakcije u dva različita okruženja. Na temelju prikupljenih Ramanovih spektara, uočeni su slični trendovi u potrošnji reaktanata i nastajanju produkata za oba uređaja (slika 67Slika). U uređaju za RAM, reakcija brzo napreduje pod uvjetima metode LAG, što potvrđuje nagli pad signala reaktanata i brz nastanak međuproducta **9** te konačnog produkta **10a**. Slični reakcijski profili upućuju na to da oba uređaja mogu dovesti do sličnog reakcijskog mehanizma odnosno reakcijskih vrsta u sustavu. Međutim, procesni uvjeti i prisutnost aditiva značajno utječu na brzinu i učinkovitost reakcije, ističući razlike u mehanizmima miješanja. Konkretno, precizna kontrola parametara reakcije u uređaju za RAM, poput stupnja popunjenoosti posude, intenziteta miješanja i potencijalne upotrebe tekućih i krutih dodataka, pokazala se ključnom. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za daljnjom optimizacijom uvjeta reakcije kako bi se povećala šira primjenjivost uređaja za RAM u mehanokemijskoj sintezi.



**Slika 67.** Mjerenje spojeva **7** i **8a** u prisutnosti KOH (10 mol%) provedeno u dva mehanokemijska okruženja: a) metodom NG u vibracijskom BM uređaju i b) metodom LAG ( $\eta$  (EtOH) = 0,75 µL/mg) u uređaju za RAM. Gore: vremenski razlučeni 2D Ramanovi spektri koji prikazuju tijek reakcije s označenim ključnim Ramanovim vibracijskim vrpcama. Dolje: normirana promjena intenziteta tijekom vremena za reaktant **7**, međuproduct **9** i produkt **10a**. Kako bi se prikazao reakcijski profil, korištene su najintenzivnije Ramanove vrpce karakteristične za početni i ciljni spoj, kao i za aldolni kao međuproduct.

Nakon što su pronađeni optimalni reakcijski uvjeti u oba uređaja, testirana je izvedba aldolne kondenzacije na nizu aldehida **8a–8g**, što je dovelo do priprave kalkonâ **10a–10g** u kvantitativnim iskorištenjima pomoću: NG metode u BM uređaju (30,0 Hz, 2 x 1,4 g čelične kuglice, promjera 7 mm svaka) te uz pomoć tekućine u uređaju za RAM (60 Hz,  $\eta$  (EtOH) = 0,75  $\mu$ L/ mg, 3 mol. ekviv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (*Dodatak*, poglavlje 8.3.). Značajno je da nije dobiven produkt s **8g** (*p*-OH), vjerojatno zbog mogućeg stvaranja vodikovih veza između početnog reaktanta, dok je za **8f** (*p*-NMe<sub>2</sub>) zabilježeno taljenje reakcijske smjese tijekom mljevenja što je ometalo učinkovitost miješanja te rezultiralo niskim iskorištenjem.

Rezultati jasno pokazuju da je za uspješnu sintezu kalkonâ u uređaju za RAM nužan dodatak tekućeg aditiva kako bi se osiguralo učinkovito miješanje i reaktivnost. U pogledu prijenosa energije, uređaj za BM omogućuje brzu sintezu produkta zahvaljujući visokoenergetskim sudarima u uvjetima NG, dok uređaj za RAM osigurava blaži prijenos energije putem oscilacija reakcijske posude, ali zahtijeva preciznu optimizaciju reoloških svojstava reakcijske smjese kako bi se postigla potpuna pretvorba.

## 4.2. Ispitivanje utjecaja kemijskih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost

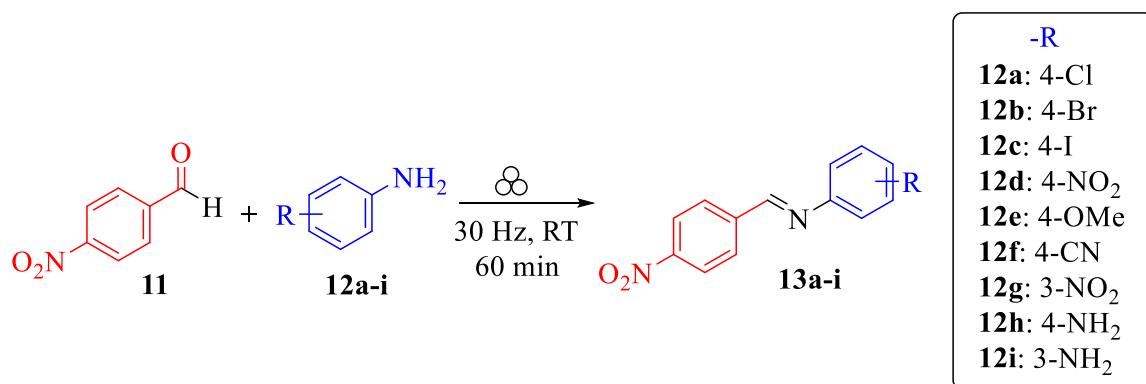
U ovom je poglavlju istražen utjecaj elektronske strukture supstituenata na mehanokemijske reakcije, uključujući kondenzaciju aldehida i amina (sintezu iminâ) te nukleofilnu adiciju amina na kalkone (sinteza aza-Michaelovih adukata). Dodatno su analizirani utjecaji tekućih aditiva koji mogu djelovati kao reaktanti, katalizatori i promicati bolje miješanje te krutih aditiva, koji mogu poboljšati mehanička svojstva i utjecati na reologiju smjese, na ukupnu kinetiku i selektivnost reakcije.

### 4.2.1. Utjecaj elektronskih svojstava supstituenata

Hammettova korelacija, koja opisuje utjecaj elektron-donorskih i elektron-akceptorskih funkcionalnih skupina na reakcijske mehanizme, već se desetljećima koristi u kemiji u otopini kao alat za razumijevanje i predviđanje kemijske reaktivnosti.<sup>143,204,205</sup> Međutim, primjenjivost na mehanokemijske reakcije u čvrstom stanju dosad nije sustavno istražena. Cilj ovog dijela disertacije bio je ispitati može li se ovaj klasični koncept, razvijen za procese u otopini, primijeniti za okruženje u kojem je molekulska dinamika drugačija te pružiti dublji mehanistički uvid u mehanokemijske reakcije i omogućiti predviđanje njihovih kinetika.

### 1) Modelna reakcija: sinteza iminâ

Kao modelni sustav za ispitivanje primjene Hammettove korelacije izabrana je sinteza iminâ, tj. Schiffovih baza ili azometinâ, reakcijom kondenzacije aromatskih aldehida i anilinâ. Budući da su neki supstituirani benzaldehydi i anilini niskotaljive mekane čvrste tvari, što može rezultirati ljepljivim reakcijskim smjesama tijekom kugličnog mljevenja, ovo istraživanje ograničeno je na aldehyde i aniline visokih tališta (Eksperimentalni dio, poglavlje 3.3.). Osim što su izbjegnuti reaktanti niskog tališta, izbjegnuti su i anilini s funkcijskim skupinama koje bi mogle sudjelovati u reakcijama prijenosa iona vodika, poput hidroksi supstituiranih anilinâ. Konkretno, odabrani su je *p*-nitrobenzaldehyd (**11**, talište 104,5 °C) te niz različito supstituiranih anilina (**12a-i**) (slika 68). U tu svrhu, odgovarajuća ekvimolarna količina početnih materijala, mljevena je pri sobnoj temperaturi u prozirnim posudama od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) pri 30,0 Hzs dvije čelične kuglice (promjera 7 mm i mase 1,4 g) u uređaju BM.



**Slika 68.** Sinteza iminâ **13a-i** iz *p*-nitrobenzaldehyda **11** te različito supstituiranih aromatskih anilina **12a-i** u uređaju za BM metodom NG.

Općenito, reakcija benzaldehyda i anilina uključuje nukleofilni napad amino skupine anilina na ugljikov atom aldehydne skupine, nakon čega slijedi eliminacija vode i nastajanje dvostrukе veze ugljik–dušik konačnog imina. Poznato je da je u otopini priprava imina katalizirana kiselinama ili bazama, pri čemu mehanizam reakcije uključuje prijenos vodika.<sup>209</sup> Međutim, u ovom istraživanju sinteza je provedena u čvrstom stanju, bez dodatnih katalizatora ili otapala. Ciljni spojevi (**13a–13i**) pripravljeni su kao žute čvrste tvari unutar 60 min mljevenja u kvantitativnim iskorištenjima (slika 69). Analizom Ramanovih spektara prikupljenih u realnom vremenu, vidljivo je da do reakcije dolazi brzo te da je riječ o reakciji u jednom stupnju, odnosno ne dolazi do nastanka međuproducta. Primjerice, pri mljevenju reaktanata **11** i **12a**, početni su materijali posve utrošeni nakon približno 10 min mljevenja, što je potvrđeno

gubitkom Ramanove vrpce prisutne na  $1690\text{ cm}^{-1}$ , koja pripada vibracijama karbonilne skupine aldehida **11** te pojavom nove vrpce na  $1608\text{ cm}^{-1}$ , koja odgovara iminu **13a** (slika 70). Dobiveni produkti analizirani su bez pročišćavanja, a struktura imina potvrđena je spektroskopijom  $^1\text{H}$  NMR u otopini te Rietveldovom analizom uzorka praha.

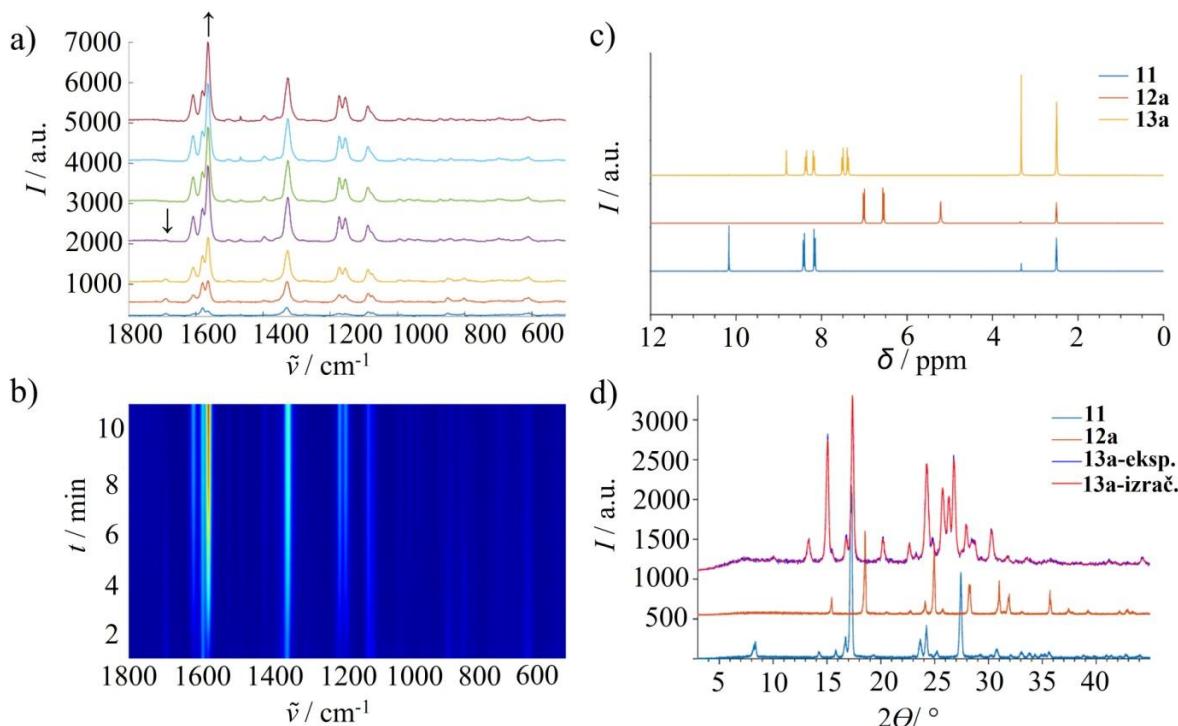
Nakon prikupljanja Ramanovih spektara, provedena je detaljna kinetička analiza. Iz 2D Ramanovih razlučenih spektara, izdvojena je vrpca najvećeg intenziteta, a koja odgovara vibraciji dvostrukе veze ugljik–dušik. Izrađeni su kinetički profili skalirani unutar raspona [0,1]. Svi profili pokazali su sličan sigmoidni oblik pri čemu se oblik krivulja mijenja ovisno o supstituentima na aromatskoj jezgri anilina. Za opisivanje krivulja, korišten je prethodno predstavljeni kinetički model (Rezulati i rasprava, poglavlje 4.1.), koji se za slučaj sinteze iminâ temeljio na sljedećim faktorima: *i*) statistički faktor ( $k$ ): Mjeri volumni udio praha zahvaćenog ranije opisanim CLC-ovima tijekom pojedinačnih udaraca. Veći nagib kinetičke krivulje ukazuje na veću vrijednost parametra  $k$ , *ii*) mehanički ili reološki faktor ( $r$ ): Odnosi se na brzinu stvaranja aktivne površine između reaktanata u zahvaćenom malom volumenu praha  $v^*$  pod utjecajem CLC-a. Niže vrijednosti  $r$  odgovaraju tvrdim čvrstim tvarima, dok veće vrijednosti označavaju mekše tvari, *iii*) kemijski faktor ( $\Pi$ ): Odnosi se na vjerojatnost reakcije između dviju molekula reaktanata koje su u kontaktu u pogodenom volumenu praha  $v^*$ . Dobivene reakcijske krivulje najbolje su odgovarale jednadžbi općeg eksopencijalnog oblika, a razlikovale su se u vrijednostima faktora  $k$ ,  $r$  i  $\Pi$ .

Uočen je opadajući trend brzina reakcije u nizu: **(13f) > (13c) > (13b) > (13a) > (13e) > (13h)**. Reakcija s **12h** bila je najsporija, iako se moglo očekivati da će biti najbrža, s obzirom na Hammettovu konstantu  $\sigma$  za *p*-NH<sub>2</sub> skupinu (slika 70). Faktor koji označava volumni udio komprimiranog praha koji prolazi kroz CLC uvjete obrnuto je proporcionalan temperaturi te zadržava isti trend: **(13f) > (13c) > (13b) > (13a) > (13e) > (13h)**. Nasuprot tome, reološki faktor koji opisuje brzinu stvaranja aktivne površine pokazao je sljedeći trend: **(13c) > (13f) > (13a) > (13b) > (13e) > (13h)**. Ovo ukazuje na osjetljivost statističkih i reoloških parametara na nekoliko čimbenika, poput tvrdoće i gustoće dobivenog materijala, koji utječu na elastičnost sudara i različit tijek reakcije. Prepostavlja se da materijal veće gustoće, smanjuje volumen dostupan za daljnje udarce, što dovodi do sporijeg tijeka reakcije. Za statističke i mehaničke, odnosno reološke veličine  $k$  i  $r$ , čini se da su korelirane s recipročnom vrijednošću tališta reaktanta odnosno s njihovom mekoćom što omogućuje učinkovitije miješanje. Osim reoloških čimbenika, na kinetiku može utjecati i topljivost reaktanta u vodi, posebice u slučaju **13h**, gdje

nusprodukt voda može posješiti interakciju molekula, ali i uzrokovati neželjenu ljepljivost reakcijske smjese. Nadalje, orijentacija molekula u čvrstom stanju igra važnu ulogu: samo odgovarajuća orijentacija molekula omogućuje kemijsku interakciju i nastajanje ciljnih molekula produkta.

Kinetička analiza pokazala je da su reakcijski profili kompatibilni s Hammettovim konstantama, označenim sa  $\sigma$ , odnosno uspostavljena je linearna ovisnost između reakcijske vjerojatnosti ( $\Pi$ ) i Hammettovih konstanti. Vjerojatnost reakcije  $\Pi$  ovisi o orijentaciji molekula, pri čemu pravilna orijentacija omogućuje kemijsku reakciju. Polulogaritamski prikaz vjerojatnosti reakcije i Hammettove konstante linearan je s negativnim nagibom, što ukazuje na sporiju reakciju kada se koriste supstituenti s jačim elektron-donorskim učinkom. Osim toga, uspostavljena linearna ovisnost vjerojatnosti reakcije o Hammettovim konstantama ukazuje na to da su vrijednosti konstanti supstituenata izvedene za reakcije u otopini povezane sa sličnim trendom u čvrstom stanju. Na prvi pogled iznenađujuće,  $\Pi$  je jednak 1 za nastanak spoja **13h**, odnosno dvostruko je veći od vrijednosti očekivane za amino skupinu na temelju njene Hammettove konstante. Naime,  $\Pi$  mjeri vjerojatnost reakcije, a **12h** ima dvije ekvivalentne amino skupine, što povećava vjerojatnost uspješnog nukleofilnog napada i tako ubrzava reakciju.

Zaključno, rezultati pokazuju da se mehanokemijski procesi temelje na klasičnoj kemiji reaktivnosti funkcionalnih skupina odnosno da je nastajanje iminâ osjetljivo na nukleofilnost amino skupine (*Dodatak*, poglavlje 8.3.). Ova analiza predstavlja prvu primjenu Hammettove korelacije u mehanokemijskim procesima, pri čemu se kinetički parametri  $\Pi$ ,  $k$  i  $r$  mogu koristiti za daljnju analizu drugih organskih mehanokemijskih reakcija te predviđanje njihovog tijeka reakcije.

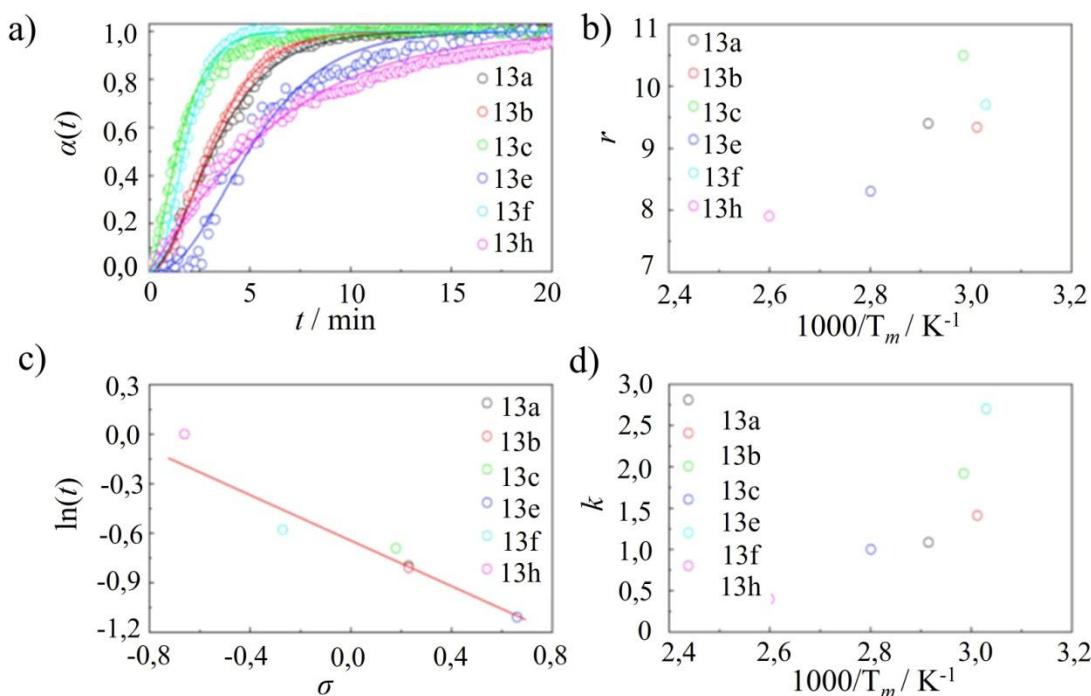


**Slika 69.** Mehanokemijska sinteza iminâ **13a** iz aldehyda **11** i anilina **12a**. a) Odabrani Ramanovi spektri tijekom 60 min mljevenja. b) Vremenski razlučen 2D prikaz NG mljevenja ekvimolarne smjese **11** i **12a**. Prvih 10 min reakcije prikazano je radi detaljnijeg ispitivanja promjena intenziteta Ramanovih vrpcu. Identifikacija produkta **13a** prikazana je pomoću c) spektroskopije <sup>1</sup>H NMR u otopini (DMSO) i d) difrakcijske analize uzorka praha Rietveldovom metodom.

**Tablica 7.** Supstituirani aromatski amini i odgovarajuće Hammettove konstante.

Unos	Amin	-R	T.t. (°C)	$\sigma$	Stupanj prevorbe NMR <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>12a</b>	4-Cl	69,5	0,23	98 %
<b>2</b>	<b>12b</b>	4-Br	59,0	0,23	98 %
<b>3</b>	<b>12c</b>	4-I	62,0	0,18	100 %
<b>4</b>	<b>12d</b>	4-NO <sub>2</sub>	147,5	0,78	NR <sup>b</sup>
<b>5</b>	<b>12e</b>	4-CN	84,0	0,66	97 %
<b>6</b>	<b>12f</b>	4-OMe	57,5	-0,27	99 %
<b>7</b>	<b>12g</b>	3-NO <sub>2</sub>	114,0	0,71	98 % <sup>c</sup>
<b>8</b>	<b>12h</b>	4-NH <sub>2</sub>	143,5	-0,66	100 %

<sup>a</sup>Uzorkovano nakon 60 min mljevenja. <sup>b</sup>Nema reakcije. <sup>c</sup> Iskorištenje NMR za smjesu uzorkovanu nakon 2 h mljevenja.

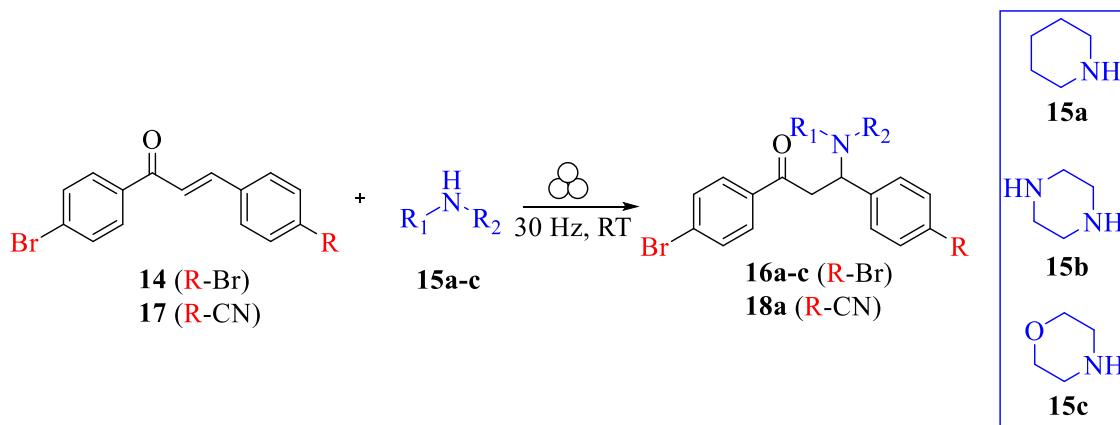


**Slika 70.** Kinetička analiza mehanokemijske sinteze iminâ. (a) Množinski udjeli produkata **13a–i**,  $\alpha(t)$  kao funkcija vremena mljevenja ( $t$ ), b) brzina generiranja aktivne površine ( $r$ ) kao funkcija recipročne vrijednosti temperature, c) polulogaritamski prikaz vjerojatnosti reakcije kao funkcija Hammettovih konstanti supstituenata, d) volumni udio praha koji prolazi kroz uvjete CLC kao funkcija recipročne vrijednosti temperature.

## 2) Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata

Za dodatno ispitivanje utjecaja elektronske strukture odabrani su prethodno sintetizirani kalkoni kao početni materijali za istraživanje adicije različitih amina u okviru aza-Michaelove adicije u uvjetima mljevenja metodom NG. Više od 90 % molekula koje se smatraju kandidatima za lijekove sadrži barem jedan atom dušika, a svaka sedma reakcija u farmaceutskoj industriji uključuje nastanak veze ugljik–dušik.<sup>206,207</sup> Jedna od često korištenih reakcija u tom kontekstu je aza-Michaelova nukleofilna adicija kod koje nastaje nova veza C–N kroz nukleofilni napad primarnog ili sekundarnog amina (Michaelovog donora) na Michaelov akceptor, tipično  $\alpha,\beta$ -nezasićeni keton (kalkon). Reakcija obično zahtijeva uporabu bazičnih katalizatora i organskih otapala.<sup>208,209</sup> Uz provedbu sinteze novih spojeva s dušikom u čvrstom stanju metodom mljevenja bez upotrebe katalizatora i otapala, čime će se doprinijeti razvoju održivih sintetskih

metoda. Cilj ovog dijela istraživanja bio je dublje razumijeti mehanizme reakcije, konkretno utjecaj elektronskih efekata.

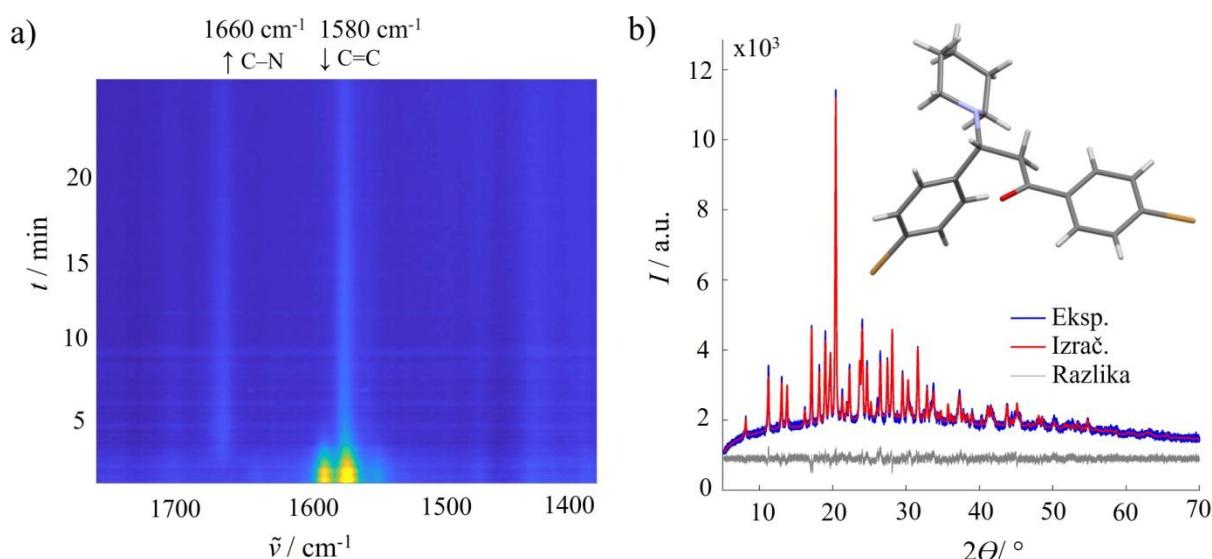


**Slika 71.** Adicija sekundarnih cikličkih amina **15a-c** na odabране različito supstituirane kalkone **14** i **17** u uređaju za BM metodom NG.

Za početne eksperimente kao modelni reakcija odabrana je reakcija između kalkona **14**, koji sadrži elektron-donorske bromo-skupine, i sekundarnog cikličkog amina, piperidina **15a**. Početni reaktanti mljeveni su u ekvimolarnoj količini pri sobnoj temperaturi i frekvenciji mljevenja od 30,0 Hz. Praćenjem reakcije pomoću Ramanove spektroskopije *in situ*, opaženo je da se aza-Michaelova adicija odvija unutar 5 min mljevenja, pri čemu dolazi do nestanka Ramanove vrpce na  $1580\text{ cm}^{-1}$  (dvostruka ugljik–ugljik veza) te pojave nove vrpce na  $1660\text{ cm}^{-1}$  (jednostruka ugljik–dušik veza), što je jasan pokazatelj nastanka ciljnog produkta **16a** (slika 72). Izolirani produkt **16a** pokazao je visoku kristalnost, što je omogućilo određivanje njegove kristalne strukture iz difrakcijskih podataka, a analizom je utvrđeno da produkt kristalizira u centrosimetričnoj prostornoj grupi  $P2_1/c$ , u obliku racemata, budući da u svojoj strukturi sadrži stereogeni centar na atomu ugljika prethodno podvrgnutim nukleofilnom napadu **15a**. Struktura produkta također je potvrđena spektroskopijom NMR te primjenom visokorezolucijske masene spektrometrije. S obzirom na to da je **15a** tekućina na sobnoj temperaturi, proučen je referentni reakcijski sustav odnosno pripremljena je komora zasićena s parama piperidina te je ispitana reakcijski sustav u uvjetima bez udaraca kuglice i mljevenja. Unatoč tome što smjesa nije bila podvrgnuta mehaničkim udarcima i miješanju, reakcija je sporo napredovala, ali nakon tjedan dana stajanja reakcijska je smjesa dosegla tek 70 % iskorištenja.

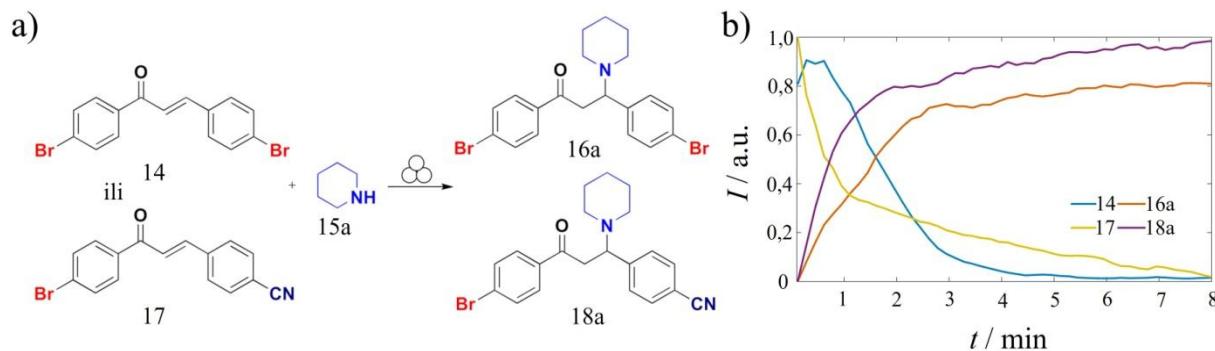
Proučavanjem reakcije u prisutnosti Michaelovih donora **15a-c** pod istim uvjetima mljevenja potvrđena je primjenjivost metode mljevenja za pripravu aza-Michaelovih adukata,

pri čemu je u svim slučajevima uočen brz završetak reakcije i visoko iskorištenje produkata. Ovi rezultati sugeriraju da je kuglično mljevenje učinkovita metoda za provođenje aza-Michaelove adicije, pružajući održivu alternativu konvencionalnim metodama koje uz povišene temperature daje čiste produkte bez upotrebe otapala.



**Slika 72.** Mehanokemijska sinteza kalkona iz spojeva **14** i **15a** mljevenih u ekvimolarnom omjeru, uz korištenje dvije ZrO<sub>2</sub> kuglice za mljevenje (masa 1,6 g, promjer 8 mm) u uređaju za BM pri frekvenciji od 30,0 Hz. a) Vremenski razlučeni 2D Ramanov spektar reakcije. b) Eksperimentalni difraktogram (plava linija) praškastog uzorka prikupljenog neposredno nakon mljevenja i izračunati difraktogram Rietveldovom metodom (crvena linija), prikazan zajedno s riješenom molekulskom strukturu (oznaka u CSD: YULMEB).

Budući da elektron-akceptorske i elektron-donorske funkcijalne skupine na aromatskim prstenovima kalkona mogu utjecati na brzinu aza-Michaelove adicije, primijenjen je opisani mehanokemijski postupak na nesimetrično supstituirani kalkon **17** (slika 73Slika). Potvrđeno je da prisutnost jače elektron-akceptorske skupine (kalkon **14**), povećava reaktivnost Michaelova akceptora, **15a**. Time je ponovno pokazana jasna osjetljivost reakcije na elektronska svojstva supstituenata, u skladu s očekivanim trendom već poznatim iz reakcija u otopini.

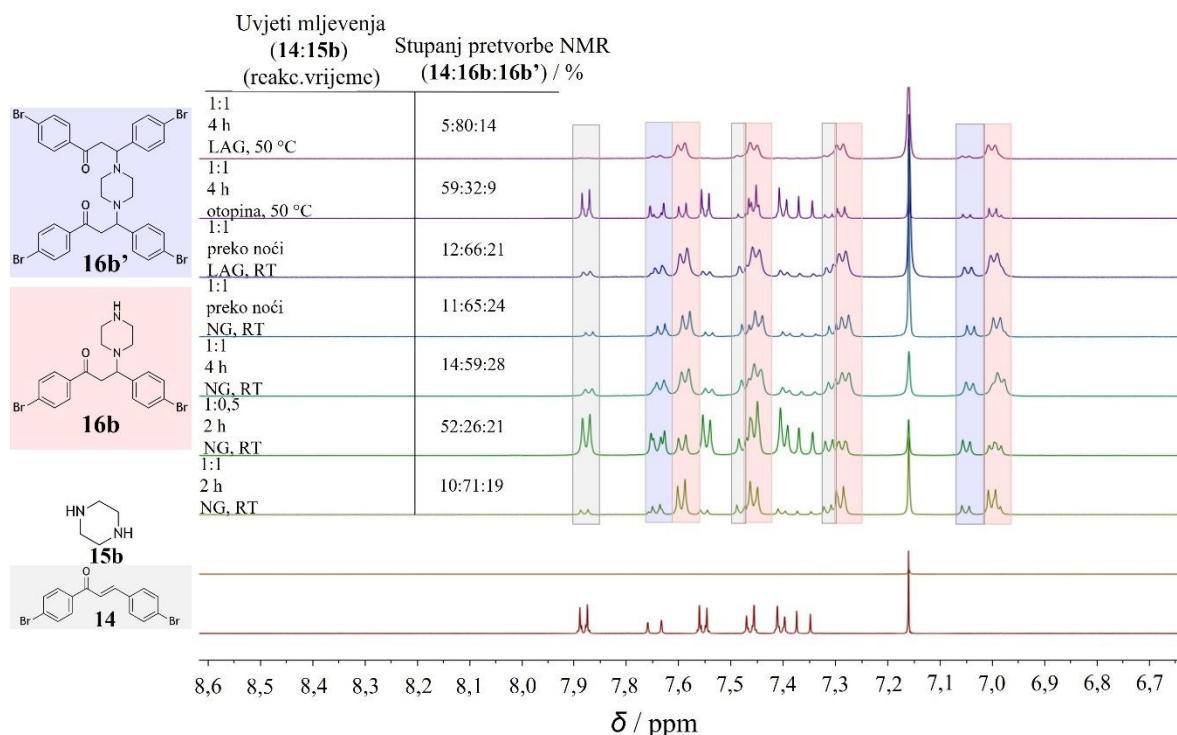


**Slika 73.** Utjecaj supsticijenata na kalkonima **14** i **17** u aza-Michaelovoj adiciji spoja **15a**.

a) Reakcijska shema. b) Ovisnost količina sudionika reakcije o vremenu reakcije. Početni stabilan signal u plavoj krivulji odražava nepotpunu homogenizaciju reakcijske smjese na početku mljevenja.

Kako bi se istražila mogućnost primjene mehanokemijske strategije za provođenje aza-Michaelove adicije, proširen je opseg aminskih donora na druge sekundarne cikličke alifatske amine: piperazin **15b** i morfolin **15c**. Metodom NG provedena je reakcija za oba aminska supstrata, pri čemu je za **15c** dobiven očekivani produkt **16c**, dok je u slučaju diamino spoja **15b** nastala smjesa dvaju produkata. U slučaju aza-Michaelove reakcije s **15b**, prvi produkt adicije mogao je dalje reagirati zbog postojanja dva atoma dušika u svojoj strukturi, dovodeći do dvostrukе aza-Michaelove adicije s oba dušikova atoma. Tijekom pokušaja izolacije i rekristalizacije, niti jedan od dvaju produkata nije mogao biti odvojen iz reakcijske smjese, budući da je uočena njihova spora razgradnja u polarnim i nepolarnim otapalima. Takvo ponašanje, pri kojem se spoj nestabilan u otopini može uspješno pripraviti u čvrstom stanju, ranije je dokumentirano, iako rijetko.<sup>210</sup>

Kako bi se izolirali i potvrdili novi produkti adicije, specifično za supstrat **15b**, optimizirani su reakcijski uvjeti (stehiometrija, vrijeme mljevenja, temperatura, dodatak tekućine). Cijelonoćno mljevenje ili prilagodba molarnog omjera početnih materijala nisu poboljšali selektivnost (*Dodatak*, poglavljje 8.3.). Dodavanje male količine tekućine (20 µL kloroform) i blago zagrijavanje (50 °C) pogodovali su stvaranju aza-Michaelovog produkta **16b**, produkta jednostrukе aza-Michaelove adicije, a koji je bio dominantan s iskorištenjem od 80 % (slika 74). Dodavanje male količine kloroform (20 µL), odabranog jer je korišten kao otapalo u literaturno opisanim sintezama za provedbu aza-Michaelove adicije, te blago zagrijavanje dali su najbolji rezultat u vidu iskorištenja **16b**.<sup>211</sup>



**Slika 74.** Usporedba spektara  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) za (od dna prema vrhu) početne materijale, **14** i **15b**, te za reakcijske smjese prikupljene nakon NG mljevenja pri različitim reakcijskim uvjetima. Naznačeni okviri s odgovarajućom bojom prikazuju karakteristične signale u spektru NMR za pojedinu reakcijsku vrstu.

Dodatni eksperiment proveden je korištenjem tiomorfolina sa simetrično supstituiranim kalkonom **14** te nesimetrično supstituiranim kalkonom **17**. U slučaju korištenja kalkona **14**, reakcija nije bila uspješna te očekivani produkt nije pripravljen. Međutim, pri korištenju kalkona **17**, dobiven je produkt adicije u niskom iskorištenju od 29 %, što sugerira da prisutnost elektron-akceptorske cijano-skupine na strukturi kalkona povećava elektrofilnost ugljikova atoma i olakšava nukleofilni napad.

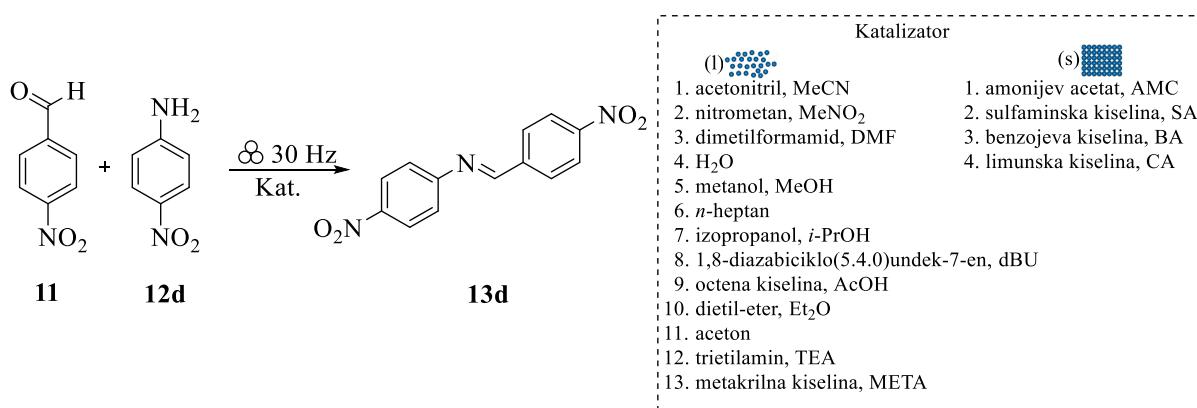
Od ostalih amina, ispitani su tercijarni amini te primarni alifatski i aromatski amini, primarno u reakciji s kalkonom **14**. Optimirani reakcijski uvjeti razvijeni za sekundarne amine nisu bili prenosivi, što je rezultiralo izostankom reaktivnosti, u skladu s opažanjima poznatima iz kemije u otopini. Takvo ponašanje može se pripisati nedovoljnoj nukleofilnosti primarnih amina, dok su tercijarni amini sterički ometani na dušikovom atomu i ne mogu izravno reagirati zbog odsutnosti reaktivnog vodikovog atoma. Za tercijarne amine, uspješna aza-Michaelova adicija ranije je zabilježena pod specifičnim uvjetima, konkretno uz njihovu ulogu kao katalizatora ili međuproducta u sekvencijskim reakcijama. Osim toga, u reakcijama s

tercijarnim aminima često kao rezultat nastaju i kvaterne amonijeve soli. Ove reakcije obično ovise o interakciji slobodnog elektronskog para na dušiku s elektrofilnim akceptorom. Slično tome, reaktivnost aromatskih primarnih amina smanjena je zbog delokalizacije slobodnog elektronskog para unutar aromatskog prstena, što smanjuje njegovu dostupnost za nukleofilni napad. Zaključno, mehanokemijska reaktivnost konjugiranih alkena, točnije kalkonâ, u aza-Michaelovoj adiciji odražava njihovo ponašanje u otopini, ali može ponuditi jednostavniji pristup za sintezu novih spojeva s C–N vezama te izolaciju spojeva koji su nestabilni u otopini.

#### 4.2.2. Utjecaj aditiva na kinetiku, mehanizam i selektivnost mehanokemijske reakcije

##### 3) Modelna reakcija: sinteza iminâ 13d

Prethodno je pokazano da supstituenti mogu značajno utjecati na mehanokemijsku reaktivnost u uvjetima bez otapala, konkretno u reakciji nastanka iminâ. Međutim, priprava imina iz **11** i *p*-nitroanilina **12d** pokazala se izazovnom, unatoč povoljnom utjecaju nitro-skupine na elektrofilnost benzaldehida. Ciljni produkt **13d** nije uspješno pripravljen NG metodom, bez obzira na uvjete i trajanje mljevenja. Iznenađujuće, ranije je zabilježeno da se željeni imin može sintetizirati u čvrstom stanju na sobnoj temperaturi, bez mljevenja, u otvorenoj posudi gdje su reaktanti jednostavno pomiješani i metodom starenja ostavljeni do potpune pretvorbe.<sup>212</sup> Također, poznato je i da se ciljni imin može sintetizirati u ledenoj octenoj kiselini.<sup>213</sup> Stoga, koristeći ovaj primjer odlučeno je istražiti ulogu aditiva koji bi mogli katalizirati mehanokemijsku reakciju i omogućiti sintezu ciljnog imina (slika 75).



**Slika 75.** Sinteza imina mljevenjem **11** i **12d** uz primjenu tekućih i krutih aditiva za poticanje reakcije. Standardni reakcijski uvjeti bili su NG metoda mljevenja pri frekvenciji od 30,0 Hzte u trajanju od 60 min. Za pripravu imina korištene su dvije čelične kuglice (promjera 7 mm, mase 1,4 g). U ovom slučaju, reakcija je katalizirana s 0,1 mol. ekviv. katalizatora.

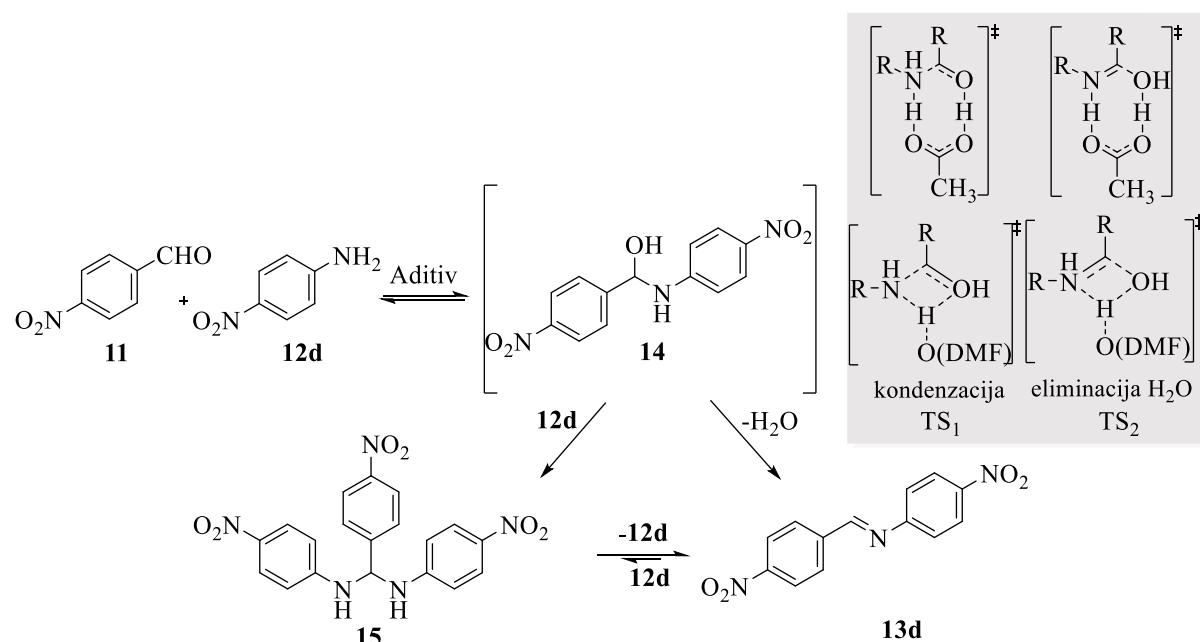
Prikupljeni Ramanovi spektri i praškasti difraktogrami, kao i  $^1\text{H}$  NMR i IR spektri reakcijskih smjesa nakon mljevenja, pokazali su da su svi eksperimenti suhog mljevenja rezultirali samo fizičkim smjesama početnih spojeva. Sljedeći korak bio je istražiti mogućnost katalize pomoću različitih krutih i tekućih aditiva, kako neutralnih, tako i kiselih ili bazičnih. Sinteza ciljnog imina postignuta je s različitim vrstama aditiva, ali u različitim stupnjevima pretvorbe pri čemu su određeni aditivi bili neučinkoviti (tablica 8). Najbolji katalizator bila je octena kiselina, koja je osigurala dobivanje produkta s iskorištenjem od približno 80 % nakon 1 h mljevenja, a čisti **13d** nakon mljevenja preko noći. Ostale karboksilne kiseline također su omogućile nastanak imina, no iskorištenja nakon 60 min mljevenja bila su niža. Suprotno prethodnim opažanjima kataliziranih reakcija koje uključuju nukleofilni napad na karbonilnu skupinu,<sup>214,215</sup> aditivi poput alkohola ili jake baze poput trietilamina nisu ubrzale nastanak imina, osim baze dBU, s kojim je produkt dobiven u iskorištenju od 51 % uz crvenu obojenost reakcijske smjese. Kada se reakcija provodila u prisutnosti baze DMF, imin je detektiran tek nakon vrlo dugog mljevenja. Međutim, ciljni imin detektiran je u NMR spektrima uzorka koji je nakon mljevenja uz prisustvo baze DMF nekoliko dana stajao.

**Tablica 8.** Utjecaj aditivâ (0,1 mol. ekviv.) na mehanokemijsku sintezu imina **13d**. Označena polja ukazuju na najbolje rezultate. Reakcijski uvjeti prethodno su opisani na slici 69.

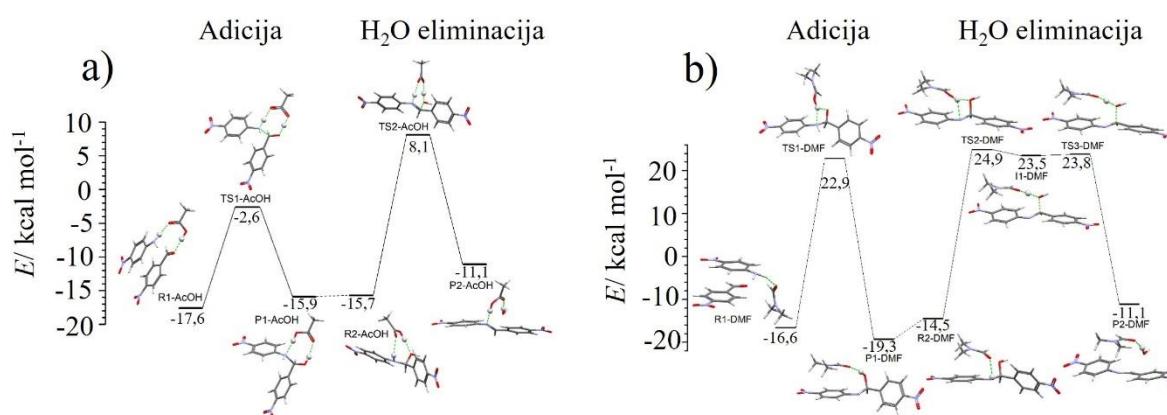
Unos	Aditiv	NMR iskorištenje (%) <sup>a</sup>	Unos	Aditiv	NMR iskorištenje (%)
1	MeCN	0,9	<b>11</b>	AcOH	81
2	MeNO <sub>2</sub>	n.d. <sup>b</sup>	<b>12</b>	AcOH	97 <sup>d</sup>
3	aceton	n.d.	<b>13</b>	AcOH	100 <sup>c</sup>
4	<i>n</i> -heptan	n.d.	<b>14</b>	AcOH	98 <sup>e</sup>
5	Et <sub>2</sub> O	n.d.	<b>15</b>	dBU	51
6	<i>i</i> -PrOH	n.d.	<b>16</b>	META	32
7	MeOH	n.d.	<b>17</b>	AMC	5
8	H <sub>2</sub> O	n.d.	<b>18</b>	SA	10
9	TEA	n.d.	<b>19</b>	BA	1
<b>10</b>	DMF	13 <sup>c</sup>	<b>20</b>	CA	65

<sup>a</sup>Nije detektirano. <sup>b</sup>Iskorištenje određeno nakon mljevenja tijekom noći. <sup>c</sup> Iskorištenje određeno nakon 3 h mljevenja. <sup>d</sup> 0,44 mol. ekviv. (25  $\mu\text{L}$ ) dodano, iminâ iskorištenje određeno nakon 2 h mljevenja.

Poznato je da se sinteza iminâ u otopini brže odvija pod utjecajem kiseline ili baze, no učinkovitost karboksilnih kiselina postala je jasnija nakon modeliranja *in silico* (slika 76). Geometrija karboksilne skupine omogućuje ne samo približavanje anilina i aldehida, već i olakšava prijenos protona, što se događa istovremeno s nukleofilnim napadom amina na karbonilni ugljik aldehida. Bazični aditivi, poput DMF-a, također mogu djelovati kao katalizatori, ali su znatno manje učinkoviti zbog većih energetskih barijera (slika 77), što je u skladu s eksperimentalno opaženom sporijom reakcijom.



**Slika 76.** Reakcijski mehanizam, međuprodukti i prijelazna stanja kod sinteze imina s razlikama u geometriji prijelaznog stanja za reakciju s octenom kiselinom ili bazom DMF.



**Slika 77.** Predloženi mehanizam sinteze imina katalizirane s a) octenom kiselinom te b) bazom DMF te modeliran pomoću DFT metode.

Na temelju rezultata, zaključuje se da učinkovit katalizator mora sadržavati i bazične i kisele funkcije skupine koje omogućuju istovremeno uklanjanje protona s aminske skupine te donaciju protona na karbonilni kisik. Octena kiselina omogućuje takvu dvostruku ulogu na temelju svoje strukture i prirode, dok je niža učinkovitost uz prisustvo baze DMF posljedica toga što može djelovati isključivo kao baza. Dodatno, računalne simulacije sugeriraju da je kondenzacija **11** i **12d** bez aditiva energetski nepovoljna (tablica 9), što je u skladu s eksperimentalnim podacima. Naime, energetska barijera za nastanak hemiaminalnog međuproducta, uz pomoć jedne dodatne molekule **12d** (prisutne na početku reakcije), iznosi 28,6 kcal mol<sup>-1</sup>, dok je barijera za neassistiranu formaciju još viša, tj. 43,4 kcal mol<sup>-1</sup>.

**Tablica 9.** Izračunate energije (kcal mol<sup>-1</sup>) relativne za reaktante **11** i **12d**, produkt (P) te prijelazna stanja (TS) za: 1) kondenzaciju reaktanata, 2) eliminaciju vode kataliziranu s različitim aditivima.

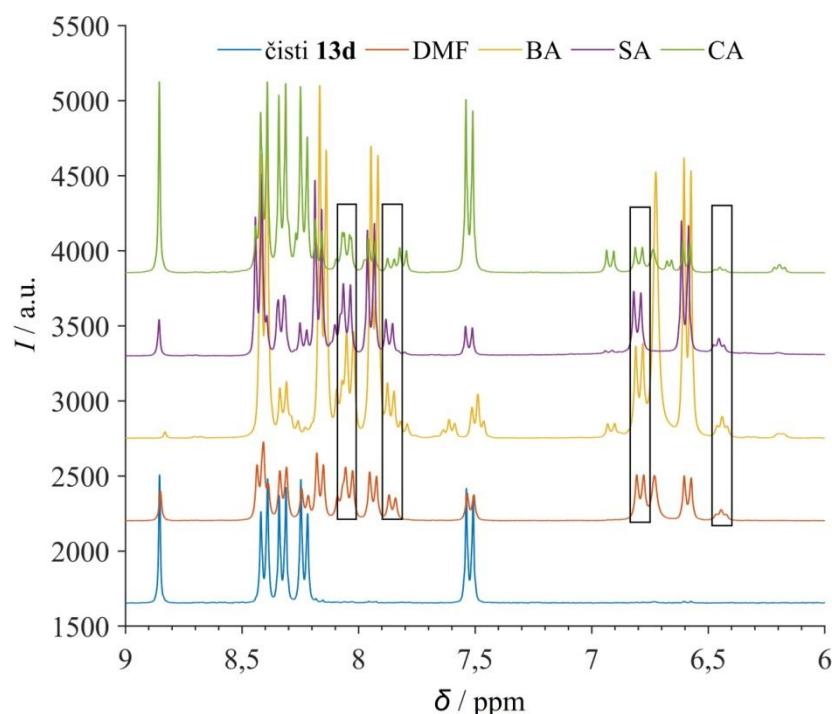
<b>Vrste</b>	<b>Molekule</b>	<b>Aditiv</b>					
		<b>-</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	H <sub>2</sub> O	AcOH	DMF
R1	<b>11 + 2d + aditiv</b>	-1,2	-5,4	-20,9	-15,1	-17,6	-16,6
TS1	-	43,4	28,6	16,6	14,9	-2,6	22,9
P1	hemiaminal + aditiv	-1,9	-6,5	-21,7	-11,0	-15,9	-19,3
R2	hemiaminal + aditiv	-	-5,7	-19,0	-11,5	-15,7	-14,5
TS2	-	-	35,9	13,3	27,3	8,1	24,9*
P2	<b>13d + H<sub>2</sub>O + aditiv</b>	-	-1,5	-18,1	-4,9	-11,1	-11,1

\*Dvostupanjski mehanizam. Jednostupanjski mehanizam zahtijeva energiju od 31,5 kcal/mol

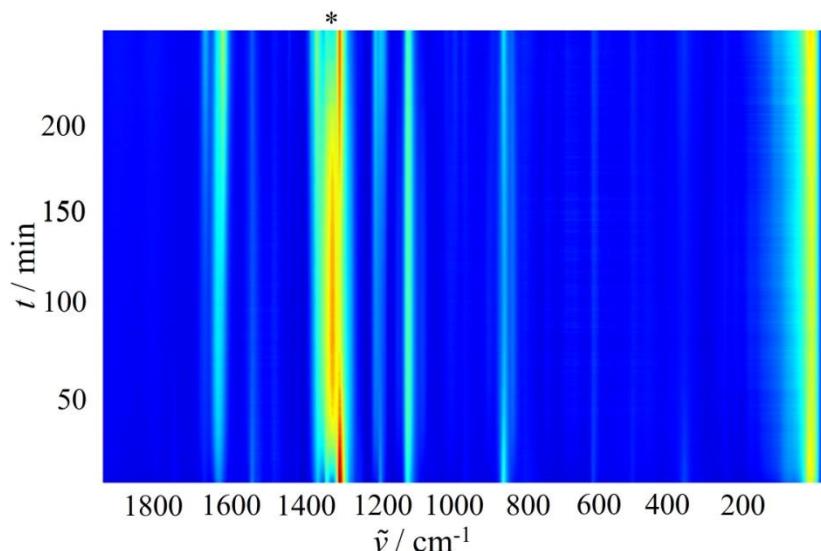
Postizanje katalizirane sinteze imina omogućilo je daljnje eksperimentalno praćenje reakcijskog puta, s ciljem identificiranja hemiaminalnog međuproducta. Prisutnost nitrosupstituenta na **12d** trebala bi favorizirati stvaranje hemiaminala, budući da su brojni hemiaminali dobiveni iz otopine polazili od aldehyda s elektron-akceptorskom skupinom.<sup>216–218</sup> Potencijalna priprava hemiaminalnog međuproducta ranije je predložena kod eutektičkog taljenja, no u čvrstom stanju mehanizam sinteze imina još nije detaljno istražen.<sup>219</sup> U ovom slučaju, spektri NMR nekoliko reakcijskih produkata sadržavali su dodatne signale koji nisu pripadali niti početnim reaktantima niti konačnom produktu (slika 78). Ovi dodatni signali nestajali su u uzorcima koji su mljeveni duže vrijeme, dok starenje smjese nije imalo učinak na njihov nestanak. Također, ovi signali bili su vidljivi samo u spektrima snimljenim u DMSO-*d*<sub>6</sub>,

a u spektrima snimljenima u  $\text{CDCl}_3$  nisu opaženi. Daljnja analiza COSY i  $^1\text{H}$  NMR spektara sugerira da prijelazna vrsta nije očekivani hemiaminal, već aminal, koji nastaje kondenzacijom jedne molekule **11** i dvije molekule **12d**.

Kako bi dokazala prisutnost aminala, reakcija između **11** i **12d** provedena je u množinskom omjeru 1:2, a Ramanovi spektri ukazali su na pojavu nove vrpce prisutne na  $1303 \text{ cm}^{-1}$ , koja je bila prisutna gotovo 4 h, ali je postupno nestala prilikom pojave vrpce imina **13d**. Potpuni nestanak vrpce na  $1303 \text{ cm}^{-1}$  bio je popraćen povećanjem signala anilina, **13d**, što sugerira da se doista radi o aminalu, budući da se njegovom razgradnjom oslobađa jedan ekvivalent anilina. Dodatno, izračunati Ramanov spektar aminala podudara se s eksperimentalno dobivenim spektrom, potvrđujući njegov identitet (*Dodatak*, poglavljje 8.3.).



**Slika 78.**  $^1\text{H}$  NMR spektri (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) za reakcijske smjese prikupljene nakon katalize s različitim aditivima. Označeni signali s pravokutnicima ukazuju na prisutnost dodatne vrste.



**Slika 79.** Praćenje sinteze imina iz **7** i **8d** mljevenih u omjeru 1:2, katalizirane octenom kiselinom (0,1 mol. ekviv.) tijekom 240 min. Pozicija najintenzivnije Ramanove vrpce aminala na  $1303 \text{ cm}^{-1}$  označena je zvjezdicom (\*).

Stoga se zaključuje da se sinteza aminala može odvijati putem dva sintetska mehanizma: preko hemiaminalnog međuproducta ili nukleofilnom adicijom anilina na imin. Eksperimentalna analiza sugerira dominaciju prvog puta putem hemiaminala. Na temelju Ramanovih spektara prikupljenih *in situ*, ali i spektara NMR reakcijske smjese dobivene mljevenjem spoja **11** sa suviškom spoja **12d** (5 mol. ekviv.) u prisutnosti octene kiseline (0,1 mol. ekviv.) kao aditiva pokazala je preferirani nastanak aminala. U konačnici, prema Ramanovim spektrima vidljivo je da se dobiva ciljni imin **13d** te da intenzitet vrpce koja odgovara početnom anilinu raste, što je u skladu s razgradnjom aminala na početni anilin i produkt. Međutim, aminal nije detektiran u Ramanovim spektrima tijekom mljevenja spoja **13d** sa suviškom spoja **12d**, a  $^1\text{H}$  NMR spektar smjese pokazao je manje od 5 % aminala. Stoga je mogući nastanak aminala iz imina, ali je manje preferirano. Također, provedeno je mljevenje spoja **13d** i spoja **12d** u prisutnosti 1 mol. ekviv. vode, koja se inače oslobađa kao nusprodukt u sintezi imina, ali to nije potaknulo stvaranje aminala.

Ovo istraživanje pokazuje da se priprava imina, koja se suhim mljevenjem nije odvijala, može uspješno provesti uz primjenu odgovarajućeg katalizatora. Najbolji rezultati postignuti su korištenjem tekućih karboksilnih kiselina, osobito octene kiseline, koja je omogućila dobivanje čistog imina. Učinkovitost karboksilnih kiselina kao katalizatora proizlazi iz njihove geometrije, koja pogoduje pozicioniranju molekula reaktanata i olakšava mehanizam prijenosa vodika. Aditivi koji mogu djelovati samo kao baze ili samo kao kiseline pokazali su se manje

učinkovitima, odnosno nisu imali katalitičku ulogu. Hemiaminalni međuproduct nije izravno opažen, ali se njegova prisutnost zaključuje iz nastanka aminala. Pretpostavlja se da ciljni imin nastaje eliminacijom ili iz hemiaminala ili iz aminala.

Istraživanje uloge aditiva u mehanokemijskim reakcijama, posebno u sintezi iminâ, pokazalo je da dodavanje odgovarajućih katalizatora može značajno poboljšati reaktivnost u slučajevima gdje suhe metode mljevenja nisu dovoljne. Najvažniji zaključak ovog dijela istraživanja jest da izbor aditiva može utjecati ne samo na brzinu reakcije, već i na njen mehanizam, selektivnost i konačni produkt. Dodatno, identificirani aminal kao ključni prolazni međuproduct u mehanizmu nastanka iminâ potvrđuje da se u mehanokemijskim reakcijama odvijaju slični međukoraci kao u reakcijama u otopini unatoč odsustvu otapala.

Cjelokupno istraživanje utjecaja elektronske strukture i aditiva u mehanokemijskim reakcijama potvrđuje da su osnovni principi kemijske reaktivnosti poznati iz reakcija u otopini primjenjivi i u čvrstom stanju. Međutim, osim što ovi rezultati potvrđuju primjenjivost mehanokemije kao alternativne sintetske metode, oni ukazuju i na to da mehanokemijski sintetski putevi mogu slijediti drugačije mehanizme nego reakcije u otopini, kao i da mogu nastati drugačiji produkti. To znači da mehanokemijski pristup nije samo alternativna ruta, nego i komplementarna sintetska tehnika.

**Tablica 10.** Sumarni prikaz postavljenih hipoteza s konačnim ishodom.

	Cilj	Modelni sustav	Rezultat <sup>a</sup>
Utjecaj fizikalnih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost	1) Sistematski istražiti utjecaj eksperimentalnih parametara		Linearna ovisnost brzine mehanokemijske reakcije o unesenoj energiji
			Energija $\propto$ frekvencija <sup>3</sup>
			Utvrđen energetski prag ispod kojeg se reakcija ne odvija (linearno ovisan o masi kuglice)
		Trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata	Usporedive kinetičke konstante za kinetiku kontinuiranog mljevenja i pojedinačnih udaraca kuglice → potvrđena veza globalne i lokalne kinetike
			Transformacija započinje već pri prvom udarcu → isključivo mehanički aktivirani sustav
			Razvoj kinetičkih modela za opis eksperimentalno dobivenih reakcijskih mehanokemijskih krivulja
			Kristalna struktura dihidratnog niklovog(II) kompleksa 4 riješena iz praha

	<b>2) Povezati značajke prijenosa energije u kugličnom mlinu i rezonancijsko-akustičnoj miješalici</b>	Priprava kalkonâ	Suhi uvjeti → različit reakcijski mehanizam → kuglica za mljevenje nužna je za aktivaciju Značajan utjecaj prisutnosti tekućine (etanola) i vrste aditiva na reaktivnost u uređaju za RAM Detekcija međuproducta aldola, <b>9</b> → mehanizam usporediv sa reakcijom u otopini Sinteza kalkona bez otapala u visokim iskorištenjima
Utjecaj kemijskih čimbenika na mehanokemijsku reaktivnost	<b>3) Ispitati prenosivost postojećih principa iz kemije u otopini</b>	Priprava iminâ i aza-Michaelovih aduakatâ	Validacija primjenjivosti Hammettove korelacije → elektronski efekti supstituenata kontroliraju kinetiku reakcije Aktivacija inertnog sustava (reakcija u suhim uvjetima mljevenja <i>p</i> -nitrobenzaldehid, <b>11</b> i <i>p</i> -nitroanilin, <b>12d</b> ); octena kiselina nazučinkovitiji katalizator → važna geometrija prijelaznog stanja Detekcija nove vrste tijekom priprave imina <b>13d</b> → aminal → dominantan prilikom dodatka anilina <b>12d</b> u suvišku Nestabilnost aza-Michaelovih produkata u otopini → mehanokemija omogućuje izolaciju → istaknuta prednost kemije čvrstog stanja

<sup>a</sup> Rezultati su objavljeni u radovima priloženim na kraju disertacije.

## § 5. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog doktorskog istraživanja pružaju uvid u kinetiku i mehanizme mehanokemijskih reakcija. Istraživanje je temeljeno na četiri odabrana modelna reakcijska sustava, a provedeno je s ciljem testiranja triju hipoteza koje se odnose na *i*) utjecaj mehaničke energije na reaktivnost, *ii*) mogućnosti primjene Ramanove spektroskopije *in situ* za provedbu kinetičke analize te *iii*) razvoj kinetičkih modela koji će omogućiti validaciju koncepata poznatih iz kemije u otopini za reakcije u čvrstom stanju. Pritom su obuhvaćena dva komplementarna smjera kroz koje se nadopunjaju fizikalni principi (kinetika, prijenos energije i utjecaj udaraca) i kemijski aspekti (molekulska struktura, utjecaj aditiva na selektivnost) mehanokemijskih reakcija, pružajući temelje za racionalni dizajn mehanokemijskih reakcija. Prva je hipoteza potvrđena na dva modelna sustava: reakciji trimerizacije niklovog(II) kompleksa te na sintezi kalkonâ. Druga je hipoteza ispitana kroz sva četiri modelna sustava, dok je treća hipoteza ispitana na sustavima priprave iminâ i aza-Michaelove adicije.

Na modelnom sustavu reakcije trimerizacije ispitana je hipoteza *i*) da je kinetika mehanokemijske reakcije funkcija kinetičke energije kuglice, pri čemu je prijenos energije ključan za pokretanje reakcije. Ovaj monomolekulski sustav i jednostupanjska priroda reakcije omogućila je izolaciju učinka mehaničkog udarca, bez doprinosa miješanja reaktanta. Prvotno je ispitana utjecaj na mehanokemijsku reaktivnost u stohastičkim uvjetima kugličnog mljevenja, nakon čega su provedena kinetička ispitivanja pojedinačnih, izoliranih udaraca kuglice.

Varijacijama frekvencije mljevenja, mase te promjera kuglica, utvrđeno je da uspješnost mehanokemijske reakcije u kugličnom mlinu izravno ovisi o kinetičkoj energiji kuglica koja se sudařima prenosi na uzorak. Analizom spektralnih podataka prikupljenih u realnom vremenu potvrđena je linearna ovisnost brzine mehanokemijske reakcije o unesenoj odnosno apsorbiranoj energiji. Kako frekvencija mljevenja određuje učestalost sudařa kuglice, pokazano je da ukupna energija koja se prenosi na uzorak raste s trećom potencijom frekvencije mljevenja. Također je utvrđeno postojanje energijskog praga, odnosno minimalne energije potrebne za pokretanje reakcije. Postojanje energetskog praga u skladu je s ranije razvijenim teorijama o ostvarivanju kritičnih uvjeta opterećenja (CLC-ova) nužnih za uspješnu kemijsku transformaciju. Prilikom udarca zahvaćeni dijelovi uzorka podvrgnuti su kompresiji i deformaciji, pri čemu svojstva kuglice (masa i materijal od kojeg je izrađena) utječu na udio

energije dostupne za aktivaciju reakcije. Osim mase, analiziran je i utjecaj promjera kuglica, pri čemu je pretpostavljeno da kuglice iste mase, ali većeg promjera zahvaćaju veći dio uzorka, pri čemu se energija raspodjeljuje po većoj površini što dovodi do smanjenja lokalnog opterećenja.

Uz ispitivanje kinetike mljevenja u kugličnom mlinu na glavnini materijala, za kinetiku iste reakcije trimericije na sloju praha pod utjecajem pojedinačnih događaja mehaničke aktivacije, pokazano je da se mehanokemijska reakcija zbiva tek u vrlo malim zahvaćenim volumenima uzorka (svega nekoliko tisućinki kubičnog milimetra) u zoni udarca kuglice. Ramanovom spektroskopijom i analizom uzorka nakon svakog udarca utvrđeno je da se transformacija događa već nakon samo jednog udarca kuglice, što potvrđuje da je izabrani modelni sustav isključivo mehanički aktiviran. Ovim je saznanjem izravno povezana kinetika u glavnini uzorka tijekom mljevenja s kinetikom pojedinačnih udaraca čime je potvrđena hipoteza da je mehanokemijska reakcija rezultat kumulativnog učinka pojedinačnih sudara kuglica te da globalna kinetika reakcije u kugličnom mlinu proizlazi iz serije lokaliziranih promjena na mjestima udara.

Osim sinteze trimera niklovog(II) kompleksa, **6** u kugličnom mlinu, opažen je i nastanak diakva kompleksa, **4** kao posljedica vezanja vode iz zraka. Kristalna struktura spoja **4** riješena je iz podataka difrakcije na praškastom uzorku, pri čemu je utvrđena trans-konfiguracija dviju koordiniranih molekula vode.

U sklopu iste hipoteze, ali na drugom modelnom sustavu priprave kalkonâ, **10a–g**, uspoređeni su reakcijski mehanizmi u sustavima s kuglicom i bez kuglice za mljevenje, također u kontekstu prethodne hipoteze. Budući da je prethodno utvrđeno da je mehanokemijska transformacija isključivo rezultat udaraca kuglice, ovo istraživanje potvrđuje ključnu ulogu kuglice u poticanju reakcije. Pokazano je da aldolna kondenzacija u suhim uvjetima u odsustvu kuglica u uređaju za RAM nije dosegnula istu razinu stupnja pretvorbe kao što je to u slučaju kugličnog mlina, što naglašava važnost mehaničkog udarca za aktivaciju reaktanata u čvrstom stanju i prijenos energije u reakcijskom sustavu. Kuglični mlin omogućio je odvijanje reakcije bez prisustva tekućine, što je vjerojatno posljedica visokih lokalnih energetskih unosa, dok je sustav za RAM za postizanje odgovarajuće reaktivnosti zahtijevao optimizaciju eksperimentalnih parametara poput stupnja popunjenoosti posude i dodatka tekućih aditiva. Uz kinetičku analizu, ovo istraživanje dalo je doprinos i sintetskom aspektu mehanokemije budući da je selektivno pripravljen i uspješno izoliran međuprojekt, aldol **9**. Također, uspješno je

sintetiziran niz kalkonâ u visokim iskorištenjima **10a–g** polazeći od različito supstituiranih derivata benzaldehida, i to u visokim iskorištenjima te bez upotrebe otapala.

Treći modelni sustav, priprava iminâ, **13a–i** korištena je za testiranje hipoteze *iii)* pri čemu je po prvi put eksperimentalno pokazana primjenjivost Hammettove korelacije, razvijene za reakcije u otopini, na kemijske reakcije u čvrstom stanju. Pritom su razvijeni kinetički modeli uzimajući u obzir prethodna saznanja dobivena na temelju sustava trimerizacije niklovog(II) dibenzoilmetanata, dodatno prilagođeni specifičnostima ovog organskog sustava, budući da radi o mekanim čvrstom tvarima niskih tališta. U modele su, uz statističke (fizikalne) i kemijske faktore, uključeni i reološki faktori koji opisuju ponašanje reakcijskog materijala pod mehaničkim opterećenjem. Pokazano je da elektronski efekti supstituenata na aromatskoj jezgri anilinâ, **12a–i** utječu ne samo na kinetički, nego i na termodinamički aspekt reakcija, odnosno na moguću pojavu stabilnih međuproducta ili nusprodukata. Utvrđeno je da prisutnost vode kao nusprodukta značajno utječe na reakcijsku kinetiku, pri čemu u dinamici reakcijskog sustava dolazi do promjena koje su direktno povezane s interakcijama među reaktantima te njihovim agregacijskim stanjem, što se odrazilo na vrijednosti reoloških, kemijskih i statističkih faktora uključenih u kinetički model. U konačnici, dobiven je linearan trend ovisnosti reakcijske vjerojatnosti o Hammettovim konstantama supstituenata, što potvrđuje da molekulska struktura izravno utječe na mehanokemijsku reaktivnost neovisno o tome je li prisutno otapalo.

Uz ispitivanje utjecaja molekulske prirode reaktanata, na istom je modelnom sustavu dodatno testirana hipoteza da učinkovitost mehanokemijske reakcije može biti poboljšana primjenom aditiva. Suho mljevenje *p*-nitrobenzaldehida, **11** i *p*-nitroanilina, **12d** nije rezultiralo stvaranjem ciljnog imina, **13d** pri standardnim mehanokemijskim uvjetima, stoga je ispitana niz aditiva te je utvrđeno da je octena kiselina najučinkovitiji katalizator za mehanokemijsku sintezu imina **13d**, a DFT-izračuni pokazali su da se učinkovitost octene kiseline kao katalizatora temelji na optimalnim međumolekulskim interakcijama koje omogućavaju lakši prijenos protona u prijelaznom stanju. Ostale ispitane kiseline, poput benzojeve, limunske i sulfaminske kiseline, pokazale su nižu katalitičku učinkovitost, dok u prisutnosti bazičnog dimetilformamida i većine ostalih nekiselih aditiva nije nastao ciljni imin. Analizom spektara dobivenim praćenjem sinteze imina **13d** također je detektiran i međuproduct koji je okarakteriziran kao aminal, što je sugeriralo na alternativni reakcijski put u kojem reakcija ne završava nastankom iminâ.

Četvrti modelni sustav, aza-Michaelova adicija na kalkone, također je korišten je za testiranje treće hipoteze. U tu su svrhu odabrani kalkon **14** s bromom i kalkon **17** s cijano-skupinom kao supstituentima na benzenskoj jezgri koja potječe od aldehyda, kako bi se usporedio tijek reakcije u sustavu s elektron-donoskimi elektron-akceptorskim supstituentima. Eksperimentalno je potvrđeno da elektron-akceptorski supstituenti, poput cijano-skupine povećavaju reaktivnost kalkona, što se očitovalo u bržoj reakciji adicije amina, konkretno piperidina. Ovaj je rezultat u skladu s očekivanjima, budući da elektron-akceptorski supstituenti povećavaju elektrofilnost  $\alpha,\beta$ -nezasićenog karbonilnog sustava te olakšavaju nukleofilni napad amina. Pokazano je da su u ovim reakcijskim uvjetima reaktivni isključivo sekundarni alifatski amini, dok primarni alifatski i aromatski amini te sekundarni aromatski amini nisu pokazali reaktivnost prema kalkonima.

Dobiveni rezultati potvrđuju da selektivnost prema tipu amina slijedi isti reaktivni trend kao u uvjetima koji vrijede za reakcije u otopini, što ukazuje na univerzalnost elektronskih čimbenika u reaktivnosti  $\alpha,\beta$ -nezasićenih karbonilnih spojeva. U sklopu istog modelnog sustava dodatno je testirana selektivnost mehanokemijske aza-Michaelove adicije variranjem eksperimentalnih uvjeta aditivima. Reakcija s diaminskim nukleofilom, konkretno piperazinom, u potpuno suhim uvjetima rezultirala je smjesom mono- i bis-adukata, dok je dodatkom male količine kloroform-a i zagrijavanjem selektivno dobiven monofunkcionalizirani produkt, **16b**. Dobiveni aza-Michaelovi adukti, **16a–c** te **18a** pokazali su nestabilnost u otopini, pri čemu je njihov raspad rezultirao regeneracijom početnog kalkona tijekom duljeg stajanja u otopini. Ovi rezultati dodatno ističu prednosti mehanokemijskih metoda, gdje odsutnost otapala može spriječiti neželjene povratne reakcije i omogućiti sintezu inače teško dostupnih spojeva.

Ciljevi ove doktorske disertacije uspješno su ostvareni, čime je prošireno razumijevanje mehanokemijskih reakcija te njihovih fizikalnih i kemijskih aspekata. Modeli razvijeni u istraživanju omogućili su precizno predviđanje mehanokemijske reaktivnosti kao funkcije parametara mljevenja te elektronskih svojstava reaktanata te aditiva. Prikazan je niz rezultata koji sugeriraju da se spoznaje iz kemije u otopini, posebice organske, mogu primjeniti i na reakcije u čvrstom stanju bez prisutnosti otapala. Otvoren je put za nova istraživanja u smjeru selektivnije mehanokemijske sinteze, čiji su temeljni principi opisani u sklopu ove disertacije. Proširenjem ovakvih istraživanja na dodatne modelne sustave te korištenjem sofisticiranih računalnih tehnika u idućim se godinama očekuje doći do univerzalno primjenjivih modela koji bi mogli omogućiti preciznije predviđanje ishoda mehanokemijskih reakcija.



## § 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

ALS – metoda najmanjih kvadrata (engl. *asymmetric least square analysis*)

AMC – amonijev acetat

BA – benzojeva kiselina

BM – kuglični mlin (engl. *ball mill*)

CA – limunska kiselina

CLC – kritični uvjeti opterećenja (engl. *critical loading condition*)

CSD – kristalografska baza podataka (engl. *Cambridge Structural Database*)

CuAAC – bakarom katalizirana cikloadicija azida i alkina (engl. *copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*)

dBU – 1,8-diazabiciklo(5.4.0)undec-7-en

DFT – teorija funkcionala gustoće (engl. *density functional theory*)

DM – direktna mehanokataliza (engl. *direct mechanocatalysis*)

DMF – dimetilformamid

Et<sub>2</sub>O – dietil-eter

HR/ MS – visokorezolucijska masena spektrometrija (engl. *high-resolution mass spectrometry*)

ILAG – mljevenje potpomognuto tekućinama i ionima (engl. *ion- and liquid-assisted grinding*)

IR – infracrvena spektroskopija (engl. *infrared spectroscopy*)

IUPAC – Međunarodna unija za čistu i primjenjenu kemiju (engl. *International Union for Pure and Applied Chemistry*)

LAG – mljevenje potpomognuto tekućinom (engl. *liquid-assisted grinding*)

MCR-ALS – multivarijatna metoda razlučivanja s naizmjeničnim izvođenjem metode najmanjih kvadrata (engl. *multivariate curve resolution – alternating least squares*)

MD – molekulska dinamika (engl. *molecular dynamics*)

META – metakrilna kiselina

MOF – metalo-organske mreže (engl. *metal-organic frameworks*)

MeCN – acetonitril

MeNO<sub>2</sub> – nitrometan

MeOH – metanol

NG – mljevenje bez dodatka aditiva (engl. *neat grinding*)

NMR – nuklearna magnetska rezonancija (engl. *nuclear magnetic resonance*)

PCA – analiza glavnih komponenata (engl. *principal component analysis*)

PM – planetarni mlin (engl. *planetary mill*)

PMMA – poli(metil metakrilat) (engl. *poly(methyl metacrylate)*)

POLAG – mljevenje potpomognuto polimerima (engl. *polymer-assisted grinding*)

*i*-PrOH – izopropanol

PTFE – politetrafluoretilen (engl. *polytetrafluoroethylene*)

PXRD – rendgenska difrakcija na prahu (engl. *powder X-Ray diffraction*)

RAM – rezonancijsko-akustično miješanje (engl. *resonant acoustic mixing*)

SA – amidosulfonska kiselina (sulfaminska kiselina)

SCXRD – rendgenska difrakcija na monokristalu (engl. *single crystal X-ray diffraction*)

SERS – površinski pojačana Ramanova spektroskopija (engl. *surface-enhanced Raman spectroscopy*)

ssNMR – nuklearna magnetska rezonancija u čvrstom stanju (engl. *solid-state nuclear magnetic resonance*)

SS – nehrđajući čelik (engl. *stainless-steel*)

TEA – trietilamin

TGA/ DSC – termogravimetrijska analiza/ diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *thermogravimetric analysis/ differential scanning calorimetry*)

TSE – dvopužni ekstruder (engl. *twin-screw extruder*)

WC – volframov(IV) karbid (engl. *tungsten carbide*)



## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. V. Martinez, T. Stolar, B. Karadeniz, I. Brekalo, K. Užarević, *Nat. Rev. Chem.* **7** (2023) 51–65.
2. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649.
3. E. Colacino, V. Isoni, D. Crawford, F. García, *Trends Chem.* **3** (2021) 335–339.
4. P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 301–312.
5. A. D. McNaught i A. Wilkinson, eds., *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed., Scientific Publications, Oxford, 2009.
6. F. Gomollón-Bel, *Chem. Inter.* **41** (2019) 12–17.
7. J.-L. Do, T. Friščić, *Synlett* **28** (2017) 2066–2092.
8. J. L. Howard, Y. Sagatov, L. Repusseau, C. Schotten, D. L. Browne, *Green Chem.* **19** (2017) 2798–2802.
9. S. Karki, T. Friščić, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharm.* **4** (2007) 347–354.
10. F. Torre, G. Pia, M. Carta, L. Takacs, F. Delogu, *Mater. Lett.* **232** (2018) 33–35.
11. D. Tan, F. García, *Chem. Soc. Rev.* **48** (2019) 2274–2292.
12. J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **3** (2017) 13–19.
13. A. A. L. Michalchuk, E. V. Boldyreva, A. M. Belenguer, F. Emmerling, V. V. Boldyrev, *Front. Chem.* **9** (2021) 685789.
14. F. Cuccu, L. De Luca, F. Delogu, E. Colacino, N. Solin, R. Mocci, A. Porcheddu, *Chem. Sus. Chem.* **15** (2022) e202200362.
15. M. Carta, L. Vugrin, G. Miletic, M. J. Kulcsár, P. C. Ricci, I. Halasz, F. Delogu, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2023) e202308046.
16. E. Colacino, M. Carta, G. Pia, A. Porcheddu, P. C. Ricci, F. Delogu, *ACS Omega* **3** (2018) 9196–9209.
17. I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Nat. Protoc.* **8** (2013) 1718–1729.
18. I. Halasz, T. Friščić, S. A. J. Kimber, K. Užarević, A. Puškarić, C. Mottillo, P. Julien, V. Štrukil, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 203–221.
19. P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2167–2168.
20. S. Pagola, *Crystals* **13** (2023) 124.
21. 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** (2011) 413–447.
22. F. Cuccu, L. De Luca, F. Delogu, E. Colacino, N. Solin, R. Mocci, A. Porcheddu, *Chem. Sus. Chem.* **15** (2022) e202200362.
23. M. Marchini, M. Gandolfi, L. Maini, L. Raggetti, M. Martelli, *PNAS*, **119** (2022) e2123171119.
24. L. Takacs, *JOM* **52** (2000) 12–13.
25. L. Takacs, *J. Therm. Anal. Calorim.* **90** (2007) 81–84.
26. M. Petruschke, *Acta Polym.* **36** (1985) 400–401.
27. L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **39** (2004) 4987–4993.
28. P. Balaž, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering* (Springer), Heidelberg, 2008.
29. F. Delogu, G. Cocco, *J. Alloys Compd.* **465** (2008) 540–546.

30. P. Balaž, *Extractive Metallurgy of Activated Minerals* (Elsevier), Nizozemska, 2000.
31. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić, I. Halasz, *Chem. Sci.*, **9** (2018) 2525–2532.
32. Y.-S. Kwon, K. B. Gerasimov, S.-K. Yoon, *J. Alloys Compd.* **346** (2002) 276–281.
33. Y. S. Zholdassov, R. W. Kwok, M. A. Shlain, M. Patel, M. Marianski, A. B. Braunschweig, *RSC Mechanochem.* **1** (2024) 11–32.
34. K. Tkáčová, H. Heegn, N. Števulová, *Int.J. Mineral Process.* **40** (1993) 17–31.
35. K. Linberg, P. Szymoniak, A. Schönhals, F. Emmerling, A. A. L. Michalchuk, *Chem. A Eur. J.* **29** (2023) e202302150.
36. V. V. Boldyrev, *Solid State Ion.* **63–65** (1993) 537–543.
37. P. Baláž, M. Achimovičová, M. Baláž, P. Billik, Z. Cherkezova-Zheleva, J. M. Criado, F. Delogu, E. Dutková, E. Gaffet, F. J. Gotor, R. Kumar, I. Mitov, T. Rojac, M. Senna, A. Streletskii, K. Wieczorek-Ciurowa, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7571.
38. J. F. Reynes, F. Leon, F. Garcia, *ACS Org. Inorganic Au* **4** (2024) 432–470.
39. G. Kaupp, *Cryst. Eng. Comm.* **5** (2003) 117–133.
40. M. Ferguson, M. S. Moyano, G. A. Tribello, D. E. Crawford, E. M. Bringa, S. L. James, J. Kohanoff, M. G. Del Pópolo, *Chem. Sci.* **10** (2019) 2924–2929.
41. S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 1212–1216.
42. F. Fischer, K.-J. Wenzel, K. Rademann, F. Emmerling, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18** (2016) 23320–23325.
43. J. A. Leitch, D. L. Browne, *Chem. A Eur. J.* **27** (2021) 9721–9726.
44. S. Hwang, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. Commun.* **58** (2022) 1661–1671.
45. D. E. Crawford, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 65–75.
46. R. R. A. Bolt, J. A. Leitch, A. C. Jones, W. I. Nicholson, D. L. Browne, *Chem. Soc. Rev.* **51** (2022) 4243–4260.
47. K. J. Ardila-Fierro, L. Vugrin, I. Halasz, A. Palčić, J. G. Hernández, *Chem. Methods* **2** (2022) e202200035.
48. A. A. L. Michalchuk, K. S. Hope, S. R. Kennedy, M. V. Blanco, E. V. Boldyreva, C. R. Pulham, *Chem. Commun.* **54** (2018) 4033–4036.
49. C. B. Lennox, T. H. Borchers, L. Gonnet, C. J. Barrett, S. G. Koenig, K. Nagapudi, T. Friščić, *Chem. Sci.* **14** (2023) 7475–7481.
50. F. Effaty, L. Gonnet, S. G. Koenig, K. Nagapudi, X. Ottenwaelder, T. Friščić, *Chem. Commun.* **59** (2023) 1010–1013.
51. C. J. Wright, P. J. Wilkinson, S. E. Gaulter, D. Fossey, A. O. Burn, P. P. Gill, *Propell. Expl. Pyrotec.* **47** (2022) e202100146.
52. K. Nagapudi, E. Y. Umanzor, C. Masui, *Int. J. Pharm.* **521** (2017) 337–345.
53. H. M. Titi, J.-L. Do, A. J. Howarth, K. Nagapudi, T. Friščić, *Chem. Sci.* **11** (2020) 7578–7584.
54. S. R. Anderson, D. J. am Ende, J. S. Salan, P. Samuels, *Propell. Expl. Pyrotec.* **39** (2014) 637–640.
55. D. J. Am Ende, S. R. Anderson, J. S. Salan, *Org. Process Res. Dev.* **18** (2014) 331–341.
56. I. U. Khan, R. Guo, U. Farooq, S. Adhikari, H. Zhou, *Processes* **11** (2023) 266.
57. P. Baláž, M. Achimovičová, M. Baláž, P. Billik, Z. Cherkezova-Zheleva, J. M. Criado, F. Delogu, E. Dutková, E. Gaffet, F. J. Gotor, R. Kumar, I. Mitov, T. Rojac, M. Senna, A. Streletskii, K. Wieczorek-Ciurowa, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7571.
58. G. Štefanić, S. Krehula, I. Štefanić, *Chem. Commun.* **49** (2013) 9245.
59. G. Štefanić, S. Krehula, I. Štefanić, *Dalton Trans.* **44** (2015) 18870–18881.

60. J. Jablan, E. Marguí, L. Posavec, D. Klarić, D. Cinčić, N. Galić, M. Jug, *J. Pharm. Biomed. Analysis* **238** (2024) 115855.
61. F. Basoccu, P. Caboni, A. Porcheddu, *Chem. Sus. Chem.* (2025) e202402547.
62. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green. Chem.* **12** (2010) 985.
63. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, A. Wild, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **47** (2011) 4370–4372.
64. R. A. Haley, A. R. Zellner, J. A. Krause, H. Guan, J. Mack, *ACS Sust.* **4** (2016) 2464–2469.
65. K. Kubota, T. Seo, K. Koide, Y. Hasegawa, H. Ito, *Nature Commun.* **10** (2019) 111.
66. D. A. Fulmer, W. C. Shearouse, S. T. Medonza, J. Mack, *Green. Chem.* **11** (2009) 1821–1825.
67. Y. Sawama, N. Yasukawa, K. Ban, R. Goto, M. Niikawa, Y. Monguchi, M. Itoh, H. Sajiki, *Org. Lett.* **20** (2018) 2892–2896.
68. V. Chantrain, T. Rensch, W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. A Eur. J.* **30** (2024) e202304060.
69. I. Cvrtila, V. Štrukil, M. Alešković, I. Kulcsár, T. Mrála, E. Colacino, I. Halasz, *Chem. Methods* (2025) e202400089.
70. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry 1st ed.* Wiley, 2010.
71. N. Shan, F. Toda, W. Jones, *Chem. Commun.* **20** (2002) 2372–2373.
72. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 3275–3279.
73. F. C. Strobridge, N. Judaš, T. Friščić, *Cryst. Eng. Comm.* **12** (2010) 2409.
74. T. Friščić, D. G. Reid, I. Halasz, R. S. Stein, R. E. Dinnebier, M. J. Duer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **49** (2010) 712–715.
75. D. Hasa, G. Schneider Rauber, D. Voinovich, W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7371–7375.
76. K. Kubota, Y. Pang, A. Miura, H. Ito, *Sci.* **366** (2019) 1500–1504.
77. T. Seo, K. Kubota, H. Ito, *RSC Mechnochem.* **1** (2024) 250-254.
78. Y. Ghalandarzehi, H. Kord-Tamandani, *Asian J. Green Chem.* **7** (2023) 70–84.
79. J. L. Howard, M. C. Brand, D. L. Browne, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **57** (2018) 16104–16108.
80. D. C. Sakhya, C. H. Borkhataria, *Helyi.* **10** (2024) e29057.
81. P. Ying, J. Yu, W. Su, *Advan. Synth. Cat.* **363** (2021) 1246–1271.
82. L. Chen, M. Regan, J. Mack, *ACS Catal.* **6** (2016) 868–872.
83. Z.-J. Jiang, Z.-H. Li, J.-B. Yu, W.-K. Su, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 10049–10055.
84. T. Seo, T. Ishiyama, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Sci.* **10** (2019) 8202–8210.
85. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević, I. Halasz, *Chem. A Eur. J.* **23** (2017) 13941–13949.
86. A. A. L. Michalchuk, F. Emmerling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) e202117270.
87. C. Weidenthaler, *Crystals* **12** (2022) 345.
88. S. Lukin, I. Lončarić, M. Tireli, T. Stolar, M. V. Blanco, P. Lazić, K. Užarević, I. Halasz, *Crys. Growth Des.* **18** (2018) 1539–1547.
89. P. A. Julien, M. Arhangelskis, L. S. Germann, M. Etter, R. E. Dinnebier, A. J. Morris, T. Friščić, *Chem. Sci.* **14** (2023) 12121–12132.
90. J. G. Schiffmann, F. Emmerling, I. C. B. Martins, L. Van Wüllen, *Solid State Nucl. Magn. Res.* **109** (2020) 101687.
91. S. Lukin, L. S. Germann, T. Friščić, I. Halasz, *Acc. Chem. Res.* **55** (2022) 1262–1277.

92. F. Puccetti, T. Rinesch, S. Suljić, K. Rahimi, A. Herrmann, C. Bolm, *Chem.* **9** (2023) 1318–1332.
93. S. Lukin, K. Užarević, I. Halasz, *Nat. Protoc.* **16** (2021) 3492–3521.
94. A. M. Belenguer, A. A. L. Michalchuk, G. I. Lampronti, J. K. M. Sanders, *Beilstein J. Org. Chem.* **15** (2019) 1226–1235.
95. M. Zbačnik, I. Nogalo, D. Cinčić, B. Kaitner, *Cryst. Eng. Comm.* **17** (2015) 7870–7877.
96. W. Kiefer, *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, Elsevier, 2017.
97. G. Mestl, *J. Mol. Cat. Chem.* **158** (2000) 45–65.
98. D. A. Long, *J. Raman Spectrosc.* **35** (2004) 91–91.
99. T. Jednačak, P. Novak, *Kemija u industriji: Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske* **62** (2013) 71–80.
100. R. Tanaka, N. Takahashi, Y. Nakamura, Y. Hattori, K. Ashizawa, M. Otsuka, *Anal. Sci.* **33** (2017) 41–46.
101. G. Févotte, *Chem. Eng. Res. Des.* **85** (2007) 906–920.
102. T. H. Borchers, F. Topić, M. Arhangelskis, M. Ferguson, C. B. Lennox, P. A. Julien, T. Friščić, *Chem.* **13** (2024) 102319.
103. D. Š. Jung, S. Lukin, I. Halasz, *Helvet. Chim. Acta* **106** (2023) e202200087.
104. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72** (2016) 171–179.
105. A. Altomare, C. Cuocci, C. Giacovazzo, A. Moliterni, R. Rizzi, N. Corriero, A. Falcicchio, *J. Appl. Cryst.* **46** (2013) 1231–1235.
106. B. H. Toby, R. B. Von Dreele, *J. Appl. Cryst.* **46** (2013) 544–549.
107. J. Bernstein, S. M. Reutzel-Edens, *International Tables for Crystallography*, Wiley (2019) 767–781.
108. A. G. Shtukenberg, Q. Zhu, D. J. Carter, L. Vogt, J. Hoja, E. Schneider, H. Song, B. Pokroy, I. Polishchuk, A. Tkatchenko, A. R. Oganov, A. L. Rohl, M. E. Tuckerman, B. Kahr, *Chem. Sci.* **8** (2017) 4926–4940.
109. A. A. Coelho, *J. Appl. Cryst.* **51** (2018) 210–218.
110. A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, S. Konar, S. A. J. Kimber, C. R. Pulham, E. V. Boldyreva, *Adv. Sci.* **4** (2017) 1700132.
111. G. I. Lampronti, A. A. L. Michalchuk, P. P. Mazzeo, A. M. Belenguer, J. K. M. Sanders, A. Bacchi, F. Emmerling, *Nat. Commun.* **12** (2021) 6134.
112. V. Ban, Y. Sadikin, M. Lange, N. Tumanov, Y. Filinchuk, R. Černý, N. Casati, *Anal. Chem.* **89** (2017) 13176–13181.
113. L. S. Germann, S. T. Emmerling, M. Wilke, R. E. Dinnebier, M. Moneghini, D. Hasa, *Chem. Commun.* **56** (2020) 8743–8746.
114. A. A. L. Michalchuk, F. Emmerling, *Angew. Chem. Int. Ed.* **61** (2022) e202117270.
115. A. M. Belenguer, G. I. Lampronti, A. J. Cruz-Cabeza, C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *Chem. Sci.* **7** (2016) 6617–6627.
116. P. A. Julien, L. S. Germann, H. M. Titi, M. Etter, R. E. Dinnebier, L. Sharma, J. Baltrusaitis, T. Friščić, *Chem. Sci.* **11** (2020) 2350–2355.
117. M. Carta, S. L. James, F. Delogu, *Mol.* **24** (2019) 3600.
118. M. Carta, E. Colacino, F. Delogu, A. Porcheddu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22** (2020) 14489–14502.
119. L. Takacs, *Prog. Mat. Sci.* **47** (2002) 355–414.
120. A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, *Cryst. Eng. Comm.* **21** (2019) 2174–2179.

121. A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, V. A. Drebushchak, E. V. Boldyreva, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 311–335.
122. A. A. L. Michalchuk, *Chem. Commun.* **60** (2024) 14750–14761.
123. W. Pickhardt, E. Siegfried, S. Fabig, M. F. Rappen, M. Etter, M. Wohlgemuth, S. Grätz, L. Borchardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **62** (2023) e202301490.
124. A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, *J. Mater. Sci.* **53** (2018) 13380–13389.
125. T. Kozawa, *Sci. Rep.* **70** (2021) 885–888.
126. E. Gil-González, L. A. Pérez-Maqueda, P. E. Sánchez-Jiménez, A. Perejón, *J. Phys. Chem. Lett.* **12** (2021) 5540–5546.
127. W. Schmidt, P. Losch, H. Petersen, M. Etter, F. Baum, J. Ternieden, C. Weidenthaler, *RSC Mechanochem.* **2** (2025) 273–284.
128. F. Delogu, *J. Phys.: Condens. Matter.* **18** (2006) 8723–8736.
129. F. Delogu, L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **53** (2018) 13331–13342.
130. F. Delogu, *Phys. Rev. B.* **82** (2010) 205415.
131. C. Suryanarayana, *Prog. Mater. Sci.* **46** (2001) 1–184.
132. B. S. Murty, S. Ranganathan, *Int. Mat. Rev.* **43** (1998) 101–141.
133. L. E. Wenger, T. P. Hanusa, *Chem. Commun.* **59** (2023) 14210–14222.
134. C. Naranjo-Castañeda, M. A. Leyva-Ramírez, E. Juaristi, *RSC Mechanochem.* (2024) 544–552.
135. W. Jones, M. D. Eddleston, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 9–34.
136. S. Nakamatsu, S. Toyota, W. Jones, F. Toda, *Chem. Commun.* **2005** (2005) 3808–3810.
137. I. A. Tumanov, A. A. L. Michalchuk, A. A. Politov, E. V. Boldyreva, V. V. Boldyrev, *Cryst. Eng. Comm.* **19** (2017) 2830–2835.
138. A. Stolle, T. Szuppa, S. E. S. Leonhardt, B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 2317–2329.
139. S. Nielsen, D. Peters, O. Axelsson, *Synth. Commun.* **30** (2000) 3501–3509.
140. M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M. J. Kulcsár, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić, K. Užarević, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 2352.
141. D. Hasa, E. Miniussi, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 4582–4588.
142. L. P. Hammett, *Chem. Rev.* **17** (1935) 125–136.
143. L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **59** (1937) 96–103.
144. F. H. Bhuiyan, Y.-S. Li, S. H. Kim, A. Martini, *Sci. Rep.* **14** (2024) 2992.
145. M. Kralj, S. Lukin, G. Miletic, I. Halasz, *J. Org. Chem.* **86** (2021) 14160–14168.
146. D.-K. Bučar, R. W. Lancaster, J. Bernstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 6972–6993.
147. A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, N. Rodríguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23** (2006) 2381–2392.
148. W. Jones, M. Eddleston, *Faraday Discuss.* **46** (2014).
149. B. S. Pladevall, A. de Aguirre, F. Maseras, *Chem. Sus. Chem.* **14** (2021) 2763–2768.
150. B. W. Ewers, J. D. Batteas, *Langmuir* **30** (2014) 11897–11905.
151. Z. Chen, M. R. Vazirisereshk, A. Khajeh, A. Martini, S. H. Kim, *J. Phys. Chem. Lett.* **10** (2019) 6455–6461.
152. F. H. Bhuiyan, S. H. Kim, A. Martini, *Appl. Surf. Sci.* **591** (2022) 153209.
153. R. Usai, D. Kaluka, S. Cai, D. S. Sem, J. R. Kincaid, *J. Inorg. Biochem.* **241** (2023) 112126.
154. M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 13180–13180.
155. C. Moler, J. Little, *Proc. ACM Program. Lang.* **4** (2020) 81:1–81:67.

156. E. L. Ashley, E. Cauda, L. G. Chubb, D. P. Tuchman, E. N. Rubinstein, *An. Work Exp.s and Health* **64** (2020) 536–546.
157. M. Zanni, F. Berto, P. E. Vullum, L. Tonelli, A. Morri, L. Ceschini, *Fat. Fract. Eng. Mater. Str.* **46** (2023) 2681–2696.
158. A. Hausberger, M. Pecora, D. Favier, E. Rossegger, M. Tockner, T. Ules, M. Haselmann, S. Schlögl, C. Gauthier, *Mater.* **16** (2023) 6489.
159. D. L. Bish, S. A. Howard, *J. Appl.Cryst.* **21** (1988) 86–91.
160. C. J. H. Smalley, H. E. Hoskyns, C. E. Hughes, D. N. Johnstone, T. Willhammar, M. T. Young, C. J. Pickard, A. J. Logsdail, P. A. Midgley, K. D. M. Harris, *Chem. Sci.* **13** (2022) 5277–5288.
161. M. Carta, L. Vugrin, G. Miletic, M. J. Kulcsár, P. C. Ricci, I. Halasz, F. Delogu, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2023) e202308046.
162. L. Vugrin, A. Bjelopetrović, I. Halasz, *RSC Mechanochem.* (2025) Advance Article.
163. E. J. Sonneveld, J. W. Visser, *J. Appl.Cryst.* **8** (1975) 1–7.
164. P. H. C. Eilers, *Anal. Chem.* **75** (2003) 3631–3636.
165. C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **53** (2020) 226–235.
166. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. Van De Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **41** (2008) 466–470.
167. D. V. Soldatov, A. T. Henegouwen, G. D. Enright, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, *Inorg. Chem.* **40** (2001) 1626–1636.
168. K. L. Johnson, *Proc. R. Soc. Lond. A* **324** (1971) 301–313.
169. G. Cocco, F. Delogu, L. Schiffini, *J. Mat. Synth. Process.* **8** (2000) 167–180.
170. P. Giannozzi, O. Baseggio, P. Bonfà, D. Brunato, R. Car, I. Carnimeo, C. Cavazzoni, S. de Gironcoli, P. Delugas, F. Ferrari Ruffino, A. Ferretti, N. Marzari, I. Timrov, A. Urru, S. Baroni, *J. Chem. Phys.* **152** (2020) 154105.
171. D. Vanderbilt, *Phys. Rev. B* **41** (1990) 7892–7895.
172. J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **77** (1996) 3865–3868.
173. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104.
174. F. Iwasaki, *Acta Crystallogr. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **33** (1977) 1646–1648.
175. J. Sivamani, V. Ashokkumar, V. Sadhasivam, K. Duraimurugan, A. Siva, *RSC Adv.* **4** (2014) 60293–60299.
176. R. Gao, C. S. Yi, *ACS Catal.* **1** (2011) 544–547.
177. U. Bhagat, R. Peddinti, *Synlett* **29** (2018) 99–105.
178. R. U. Braun, T. J. J. Müller, *Mol. Divers.* **6** (2003) 251–259.
179. R. U. Braun, M. Ansorge, T. J. J. Müller, *Chem. – A Eur. J.* **12** (2006) 9081–9094.
180. R. Kumar, D. Mohanakrishnan, A. Sharma, N. K. Kaushik, K. Kalia, A. K. Sinha, D. Sahal, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 5292–5301.
181. A. Wilhelm, L. A. Lopez-Garcia, K. Busschots, W. Fröhner, F. Maurer, S. Boettcher, H. Zhang, J. O. Schulze, R. M. Biondi, M. Engel, *J. Med. Chem.* **55** (2012) 9817–9830.
182. S. Yang, A. Shergalis, D. Lu, A. Kyani, Z. Liu, M. Ljungman, N. Neamati, *J. Med. Chem.* **62** (2019) 3447–3474.
183. C. A. Swamy P, R. N. Priyanka, S. Mukherjee, P. Thilagar, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015** (2015) 2338–2344.

184. M. M. Reddy, M. A. Kumar, P. Swamy, M. Naresh, K. Srujana, L. Satyanarayana, A. Venugopal, N. Narendra, *Green. Chem.* **15** (2013) 3474.
185. S. Sowa, K. M. Pietrusiewicz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 923–938.
186. A. Iqbal, H. L. Siddiqui, C. M. Ashraf, M. H. Bukhari, C. M. Akram, *Chem. Pharm. Bull.* **55** (2007) 1070–1072.
187. C.-W. Chen, M.-C. Tseng, S.-K. Hsiao, W.-H. Chen, Y.-H. Chu, *Org. Biomol. Chem.* **9** (2011) 4188.
188. R. C. Lirag, O. Š. Miljanić, *Chem. Commun.* **50** (2014) 9401–9404.
189. S. A. Garner, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 5843–5846.
190. M. M. Reddy, M. A. Kumar, P. Swamy, M. Naresh, K. Srujana, L. Satyanarayana, A. Venugopal, N. Narendra, *Green Chem.* **15** (2013) 3474–3483.
191. C. J. Taylor, A. Pomberger, K. C. Felton, R. Grainger, M. Barecka, T. W. Chamberlain, R. A. Bourne, C. N. Johnson, A. A. Lapkin, *Chem. Rev.* **123** (2023) 3089–3126.
192. F. Delogu, C. Deidda, G. Mulas, L. Schiffini, G. Cocco, *J. Mater. Sci.* **39** (2004) 5121–5124.
193. L. S. Germann, M. Arhangelskis, M. Etter, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Chem. Sci.* **11** (2020) 10092–10100.
194. J. M. Andersen, J. Mack, *Chem. Sci.* **8** (2017) 5447–5453.
195. F. Fischer, A. Heidrich, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling, *Cryst. Growth Des.* **16** (2016) 1701–1707.
196. A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **36** (2003) 7–13.
197. S. Garroni, S. Soru, S. Enzo, F. Delogu, *Scr. Mater.* **88** (2014) 9–12.
198. A. Polo, M. Carta, F. Delogu, M. Rustici, M. A. Budroni, *Front. Chem.* **10** (2022).
199. C. Caravati, F. Delogu, G. Cocco, M. Rustici, *Chaos* **9** (1999) 219–226.
200. M. Descamps, J. F. Willart, *Advan. Drug Del. Rev.* **100** (2016) 51–66.
201. A. Jawad, T. Zubaidi, N. Obaid, N. Aljamali, *5* (2019) 16–27.
202. D. Mulugeta, *Sci. J. Chem.* **10** (2022) 41–52.
203. M. N. Arshad, A.-A. M. Al-Dies, A. M. Asiri, M. Khalid, A. S. Birinji, K. A. Al-Amry, A. A. C. Braga, *J. Mol. Str.* **1141** (2017) 142–156.
204. A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *J. Chem. Educ.* **92** (2015) 803–810.
205. M. Bragato, G. F. Rudorff, O. A. Lilienfeld, *Chem. Sci.* **11** (2020) 11859–11868.
206. M. Jones, H. L. Gingrich, S. A. Fleming, *Organic Chemistry*, 4th ed, New York, 2010.
207. J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 2337.
208. A. Rulev, *Eur. J. Org. Chem.* **26** (2023).
209. A. Yu. Rulev, *Advan. Synth. Cat.* **365** (2023) 1908–1925.
210. V. Štrukil, D. Gracin, O. V. Magdysyuk, R. E. Dinnebier, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 8440–8443.
211. P. Sharma, R. Gupta, R. K. Bansal, *Beilstein J. Org. Chem.* **17** (2021) 2585–2610.
212. N. S. Krushcheva, N. M. Loim, V. I. Sokolov, *Russ. Chem. Bull.* **46** (1997) 1952–1955.
213. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, C. Züst, *Acta Crystallogr. B Struct. Sci.* **24** (1968) 463–464.
214. S. Lukin, M. Tireli, I. Lončarić, D. Barišić, P. Šket, D. Vrsaljko, M. di Michiel, J. Plavec, K. Užarević, I. Halasz, *Chem. Commun.* **54** (2018) 13216–13219.
215. M. Tireli, M. Juribašić Kulcsár, N. Cindro, D. Gracin, N. Biliškov, M. Borovina, M. Ćurić, I. Halasz, K. Užarević, *Chem. Commun.* **51** (2015) 8058–8061.
216. M. Barys, Z. Ciunik, K. Drabent, A. Kwiecień, *New J. Chem.* **34** (2010) 2605.
217. A. Kwiecień, M. Barys, Z. Ciunik, *Molecules* **19** (2014) 11160–11177.
218. Md. Islam, Md. Razzak, M. Karim, A. H. Mirza, *Tetrah. Lett.* **58** (2017) 1429–1432.

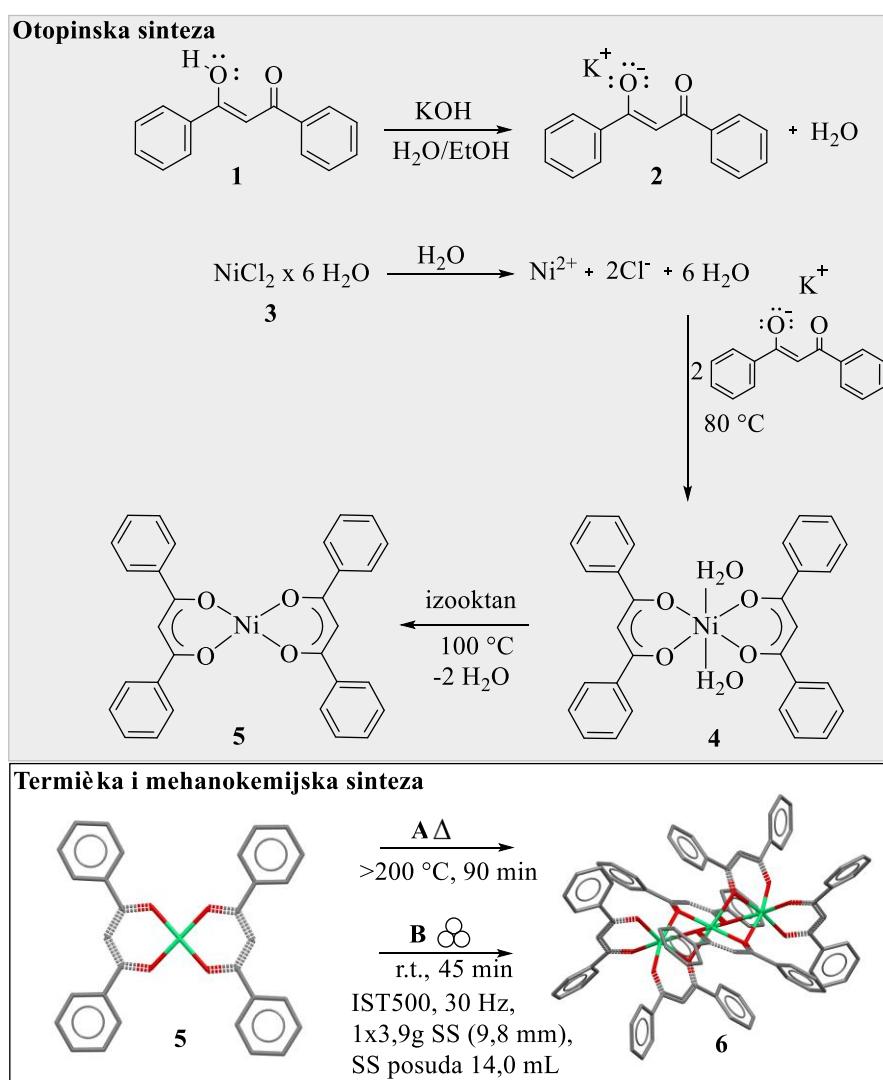
219. O. Dolotko, J. W. Wiench, K. W. Dennis, V. K. Pecharsky, V. P. Balema, *New J. Chem.* **34** (2010) 25–28.
220. W. T. A. Harrison, H. S. Yathirajan, B. Narayana, T. V. Sreevidya, K. Sunil, *Acta Crystallogr. E Struct. Rep. Online* **62** (2006) 4829–4831.
221. J. Cannon, K. Potts, C. Raston, A. Sierakowski, A. White, *Aust. J. Chem.* **31** (1978) 297.
222. W. Yang, L. Wang, D. Zhang, *J. Chem. Crystallogr.* **36** (2006) 195–198.
223. S. Leela, A. Subashini, P. Reji, K. Ramamurthi, H. Stoeckli-Evans, *Acta Cryst. E* **76** (2020) 417–422.
224. A. Subashini, S. Leela, K. Ramamurthi, A. Arakcheeva, *Cryst. Eng. Comm.* **15** (2013) 2474.
225. J. Meunier-Piret, P. Piret, G. Germain, M. V. Meerssche, *Bull. Soc. Chim. Belges* **81** (1972) 533–538.
226. S. Bhattacharjee, A. Shaikh, W. Ahn, *Cat. Lett.* **151** (2021) 1–8.

## § 8. DODATAK

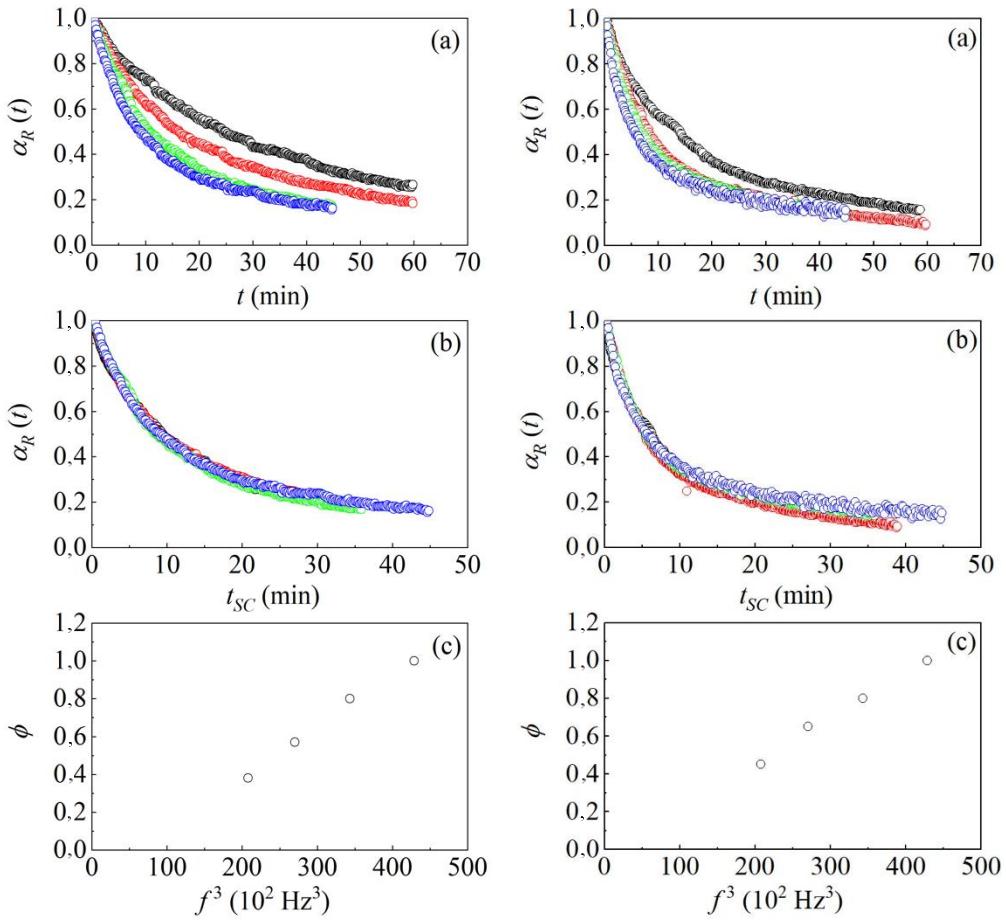
Važno je istaknuti da su neki od prikazanih rezultata objavljeni u priloženim publikacijama.

### 8.1. Kinetička analiza: trimerizacija $\text{Ni}(\text{dbm})_2$

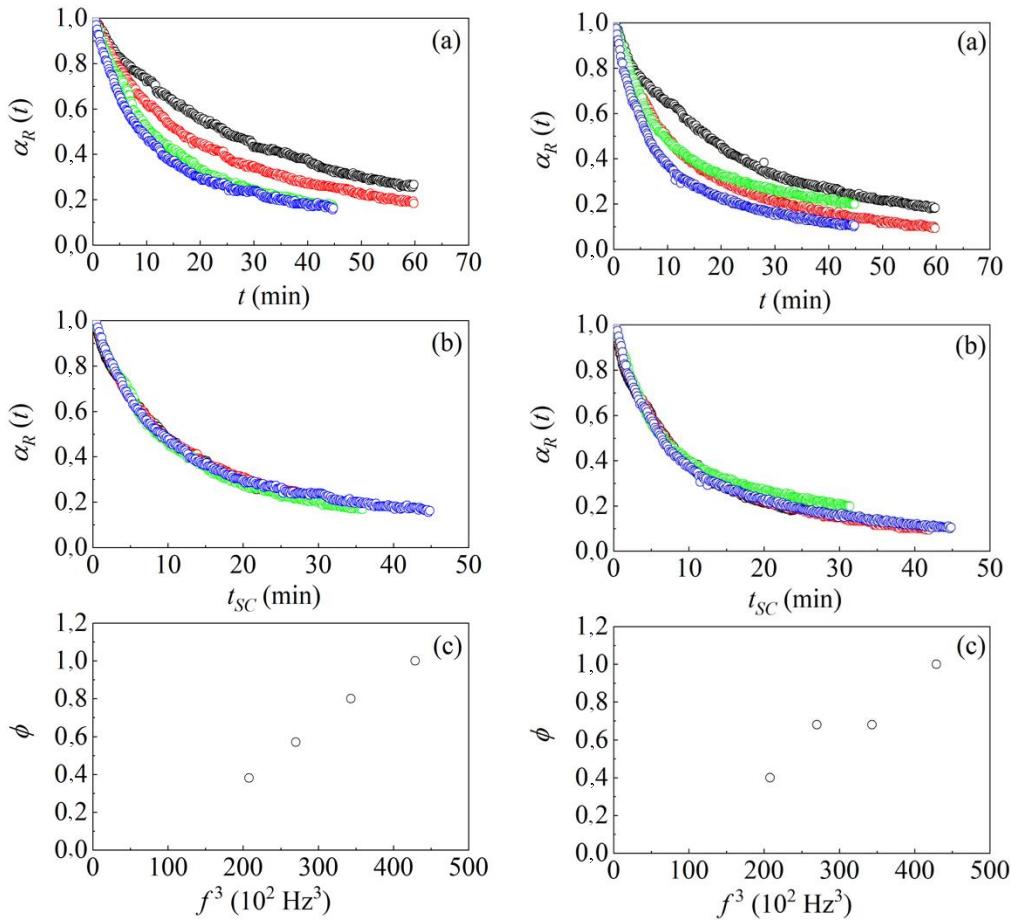
#### 8.1.1. Kinetika u cijelom volumenu uzorka



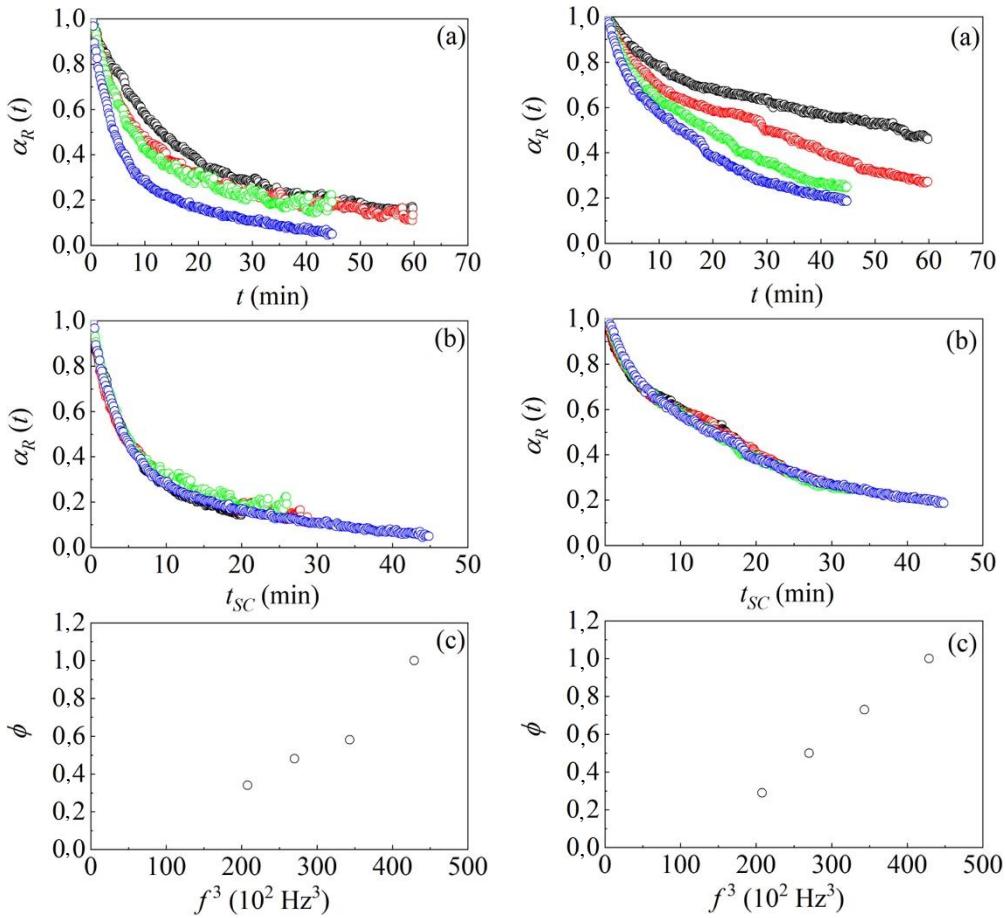
**Shema D1.** Mehanizam sinteze: (gore) monomera niklovog(II) kompleksa **5** u otopini, (dolje) priprave trimera niklovog(II) kompleksa **6**: A-termičkim putem, B-mehanokemijskim putem u kugličnom vibracijskom mlinu.



**Slika D1.** Kinetičke krivulje dobivene nakon mljevenja monomera **5** s jednom čeličnom kuglicom promjera: (lijevo) 8 mm (mase 2,0 g) i (desno) 10 mm (mase 4,0 g). Volumni udio reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$  za eksperimente pri četiri različite frekvencije prikazan kao: (a) funkcija vremena mljevenja,  $t$  te (b) funkcija skaliranog vremena,  $t_{SC}$ . (c) Ovisnost skalirajućeg faktora,  $\phi$ , o trećoj potenciji frekvencije mljevenja. Kod boja: plava – 35,0 Hz, zelena – 32,5 Hz, crvena – 30,0 Hz, crna – 27,5 Hz.



**Slika D2.** Kinetičke krivulje dobivene nakon mljevenja monomera **5** s jednom  $\text{ZrO}_2$  kuglicom promjera: (lijevo) 8 mm (mase 1,6 g) i (desno) 10 mm (3,2 g). Volumni udio reaktanta **5**  $\alpha_R(t)$  za eksperimente pri četiri različite frekvencije prikazan kao: funkcija vremena mljevenja,  $t$  te (b) funkcija skaliranog vremena,  $t_{SC}$ . (c) Ovisnost skalirajućeg faktora,  $\phi$ , o trećoj potenciji frekvencije mljevenja. Kod boja: plava – 35,0 Hz, zelena – 32,5 Hz, crvena – 30 Hz, crna – 27,5 Hz.

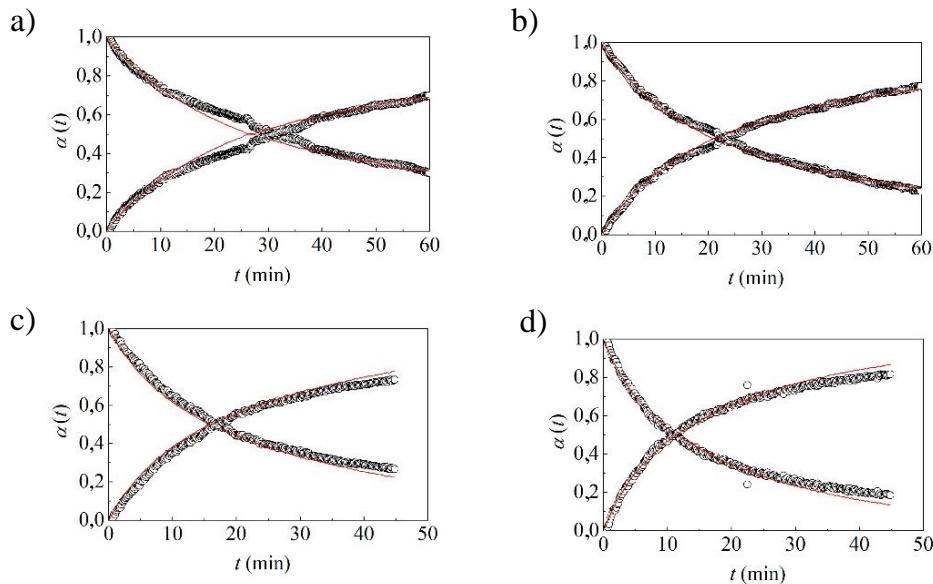


**Slika D3.** Kinetičke krivulje dobivene nakon mljevenja monomera **5** s jednom kuglicom od volframovog karbida promjera (lijevo) 8 mm (mase 3,9 g) i ahatnom kuglicom promjera (desno) 10 mm (mase 1,5 g). Volumni udio reaktanta **5**  $\alpha_R(t)$  za eksperimente pri četiri različite frekvencije prikazan kao: (a) funkcija vremena mljevenja,  $t$  te (b) funkcija skaliranog vremena,  $t_{SC}$ . (c) Ovisnost skalirajućeg faktora,  $\phi$ , o trećoj potenciji frekvencije mljevenja. Kod boja: plava – 35,0 Hz, zelena – 32,5 Hz, crvena – 30 Hz, crna – 27,5 Hz.

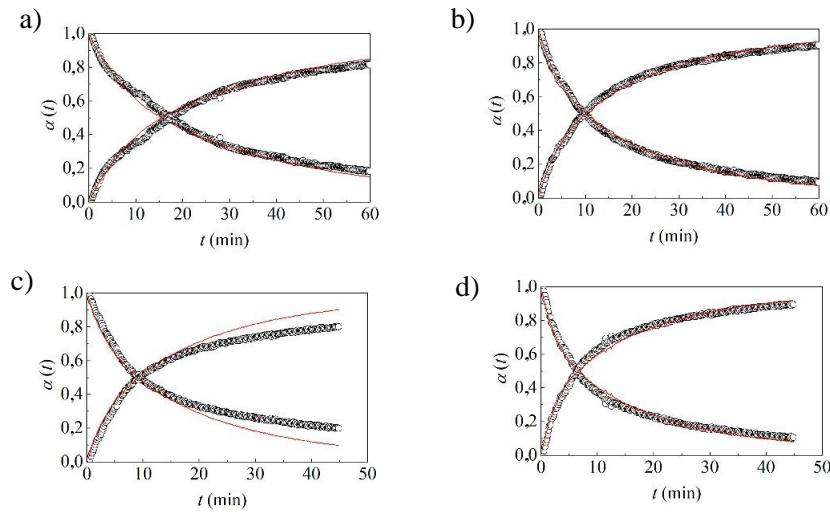
Sve kinetičke krivulje prilagođene su modelom (67) napisanim u poglavlju 3. *Rezultati i rasprava*, potpoglavlju 4.1.2.

### 1. ZrO<sub>2</sub> kuglica

Prikazane su kinetičke krivulje eksperimentalnih podataka koje su najbolje prilagođene modelima.

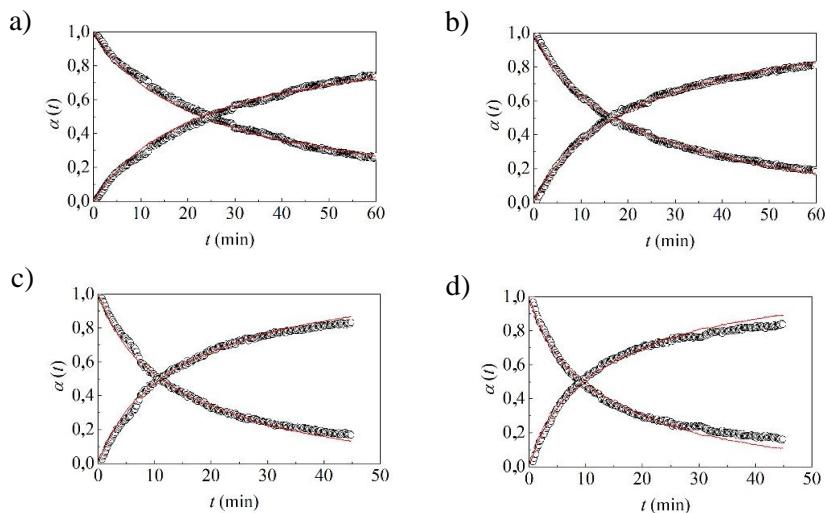


**Slika D4.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena miješanja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom ZrO<sub>2</sub> kuglicom za miješanje promjera 8 mm (mase 1,6 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,037 \text{ s}^{-1}$  i  $0,012 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,047 \text{ s}^{-1}$  i  $0,017 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,062 \text{ s}^{-1}$  i  $0,023 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,087 \text{ s}^{-1}$  i  $0,035 \text{ s}^{-1}$ .

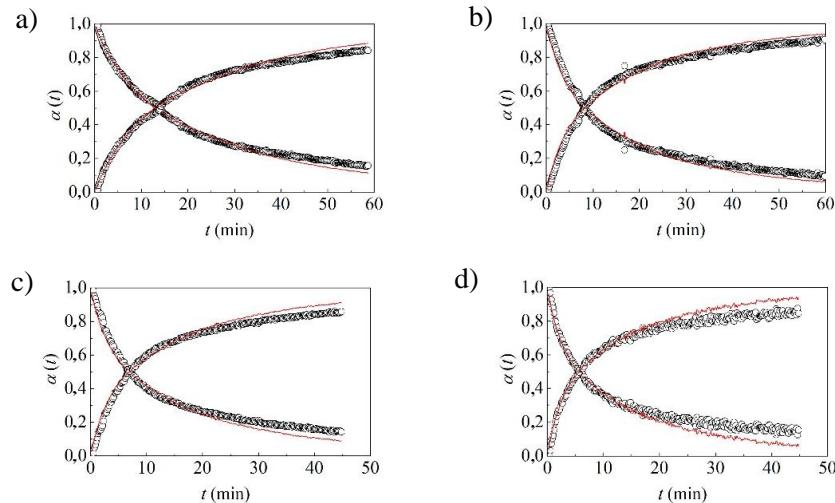


**Slika D5.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena mljevenja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom  $\text{ZrO}_2$  kuglicom za mljevenje promjera 10 mm (mase 3,2 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,062 \text{ s}^{-1}$  i  $0,025 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,102 \text{ s}^{-1}$  i  $0,037 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,115 \text{ s}^{-1}$  i  $0,036 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,17 \text{ s}^{-1}$  i  $0,043 \text{ s}^{-1}$ .

## 2. Čelična kuglica

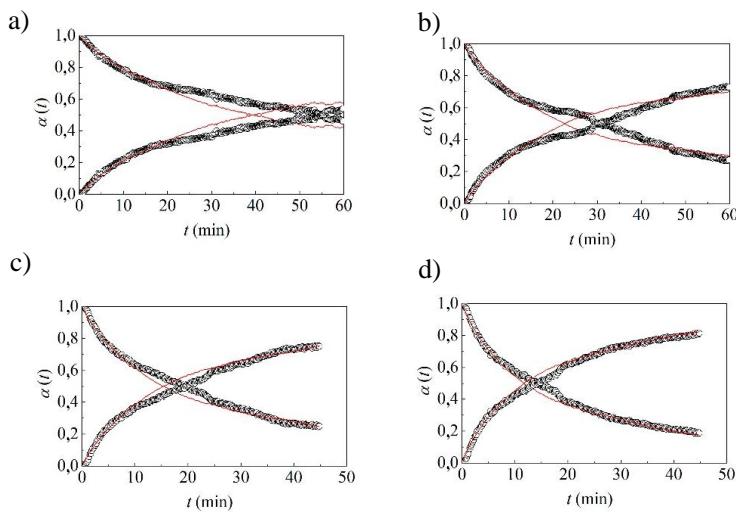


**Slika D6.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena mljevenja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom SS kuglicom za mljevenje promjera 8 mm (mase 2,0 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,045 \text{ s}^{-1}$  i  $0,014 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,06 \text{ s}^{-1}$  i  $0,022 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,089 \text{ s}^{-1}$  i  $0,036 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,11 \text{ s}^{-1}$  i  $0,038 \text{ s}^{-1}$ .



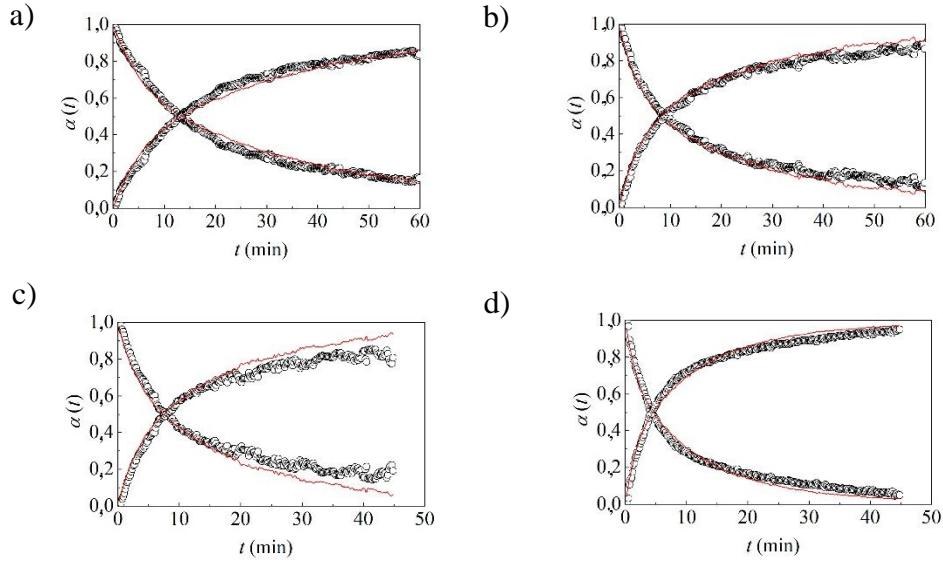
**Slika D7.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena mlijevenja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom čeličnom kuglicom za mlijevenje promjera 10 mm (mase 4,0 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,075 \text{ s}^{-1}$  i  $0,03 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,13 \text{ s}^{-1}$  i  $0,037 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,165 \text{ s}^{-1}$  i  $0,037 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,21 \text{ s}^{-1}$  i  $0,037 \text{ s}^{-1}$ .

### 3. Ahatna kuglica



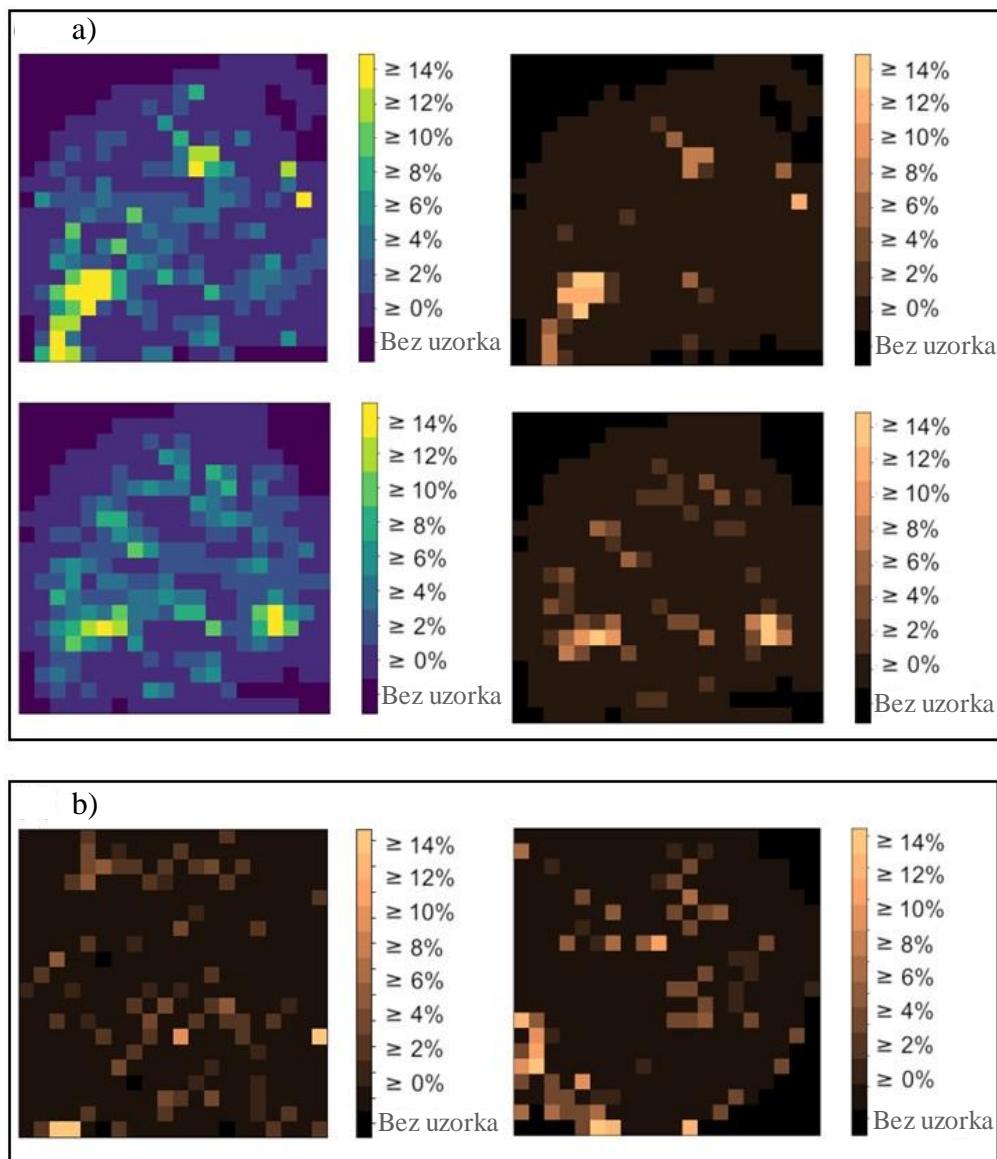
**Slika D8.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena mlijevenja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom ahatnom kuglicom za mlijevenje promjera 10 mm (mase 1,5 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,03 \text{ s}^{-1}$  i  $0,001 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,045 \text{ s}^{-1}$  i  $0,011 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,065 \text{ s}^{-1}$  i  $0,02 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,085 \text{ s}^{-1}$  i  $0,028 \text{ s}^{-1}$ .

#### 4. Volfram karbidna kuglica

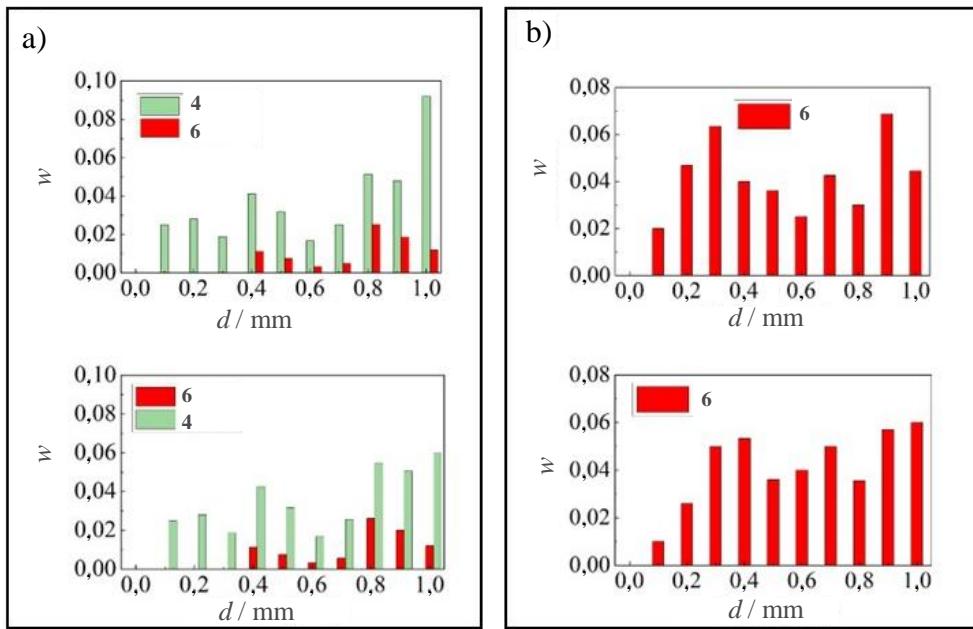


**Slika D9.** Volumni udjeli reaktanta **5**,  $\alpha_R(t)$ , i produkta **6**,  $\alpha_p(t)$ , kao funkcija vremena mljevenja,  $t$ . Podaci se odnose na eksperimente provedene s jednom volfram karbidnom kuglicom za mljevenje promjera 8 mm (mase 3,9 g) pri frekvencijama od: a) 27,5 Hz, b) 30,0 Hz, c) 32,5 Hz, d) 35,0 Hz. Vrijednosti za  $k_R$  i  $k_P$  iznose redom: a)  $0,08 \text{ s}^{-1}$  i  $0,024 \text{ s}^{-1}$ , b)  $0,135 \text{ s}^{-1}$  i  $0,028 \text{ s}^{-1}$ , c)  $0,14 \text{ s}^{-1}$  i  $0,043 \text{ s}^{-1}$ , d)  $0,24 \text{ s}^{-1}$  i  $0,06 \text{ s}^{-1}$ .

### 8.1.2. Kinetika u pogođenom volumenu uzorka



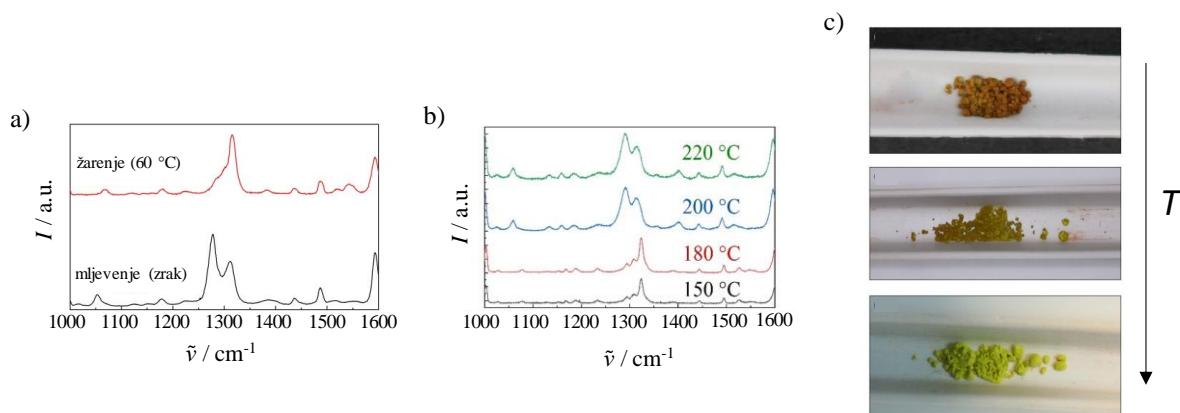
**Slika D10.** Kvantifikacija dihidrata **4** i trimera **6** u sloju praha zahvaćenog udarcem pomoću Ramanove mikroskopije. (a) Primjeri mapa raspodjele za (lijevo) dihidratnu fazu **4** i (desno) trimer **6**. Podaci se odnose na eksperimente provedene a) na zraku i b) u atmosferi Ar. Radijalna raspodjela kemijskih vrsta **4** i **6** određena je procjenom broja celija čiji se centar nalazi na mjestu približnom osi udara. Za svako kružno područje, udio celija koje sadrže hidratnu fazu i/ili trimer izračunat je dijeljenjem broja celija koje sadrže kemijske vrste s ukupnim brojem celija u tom području.



**Slika D11.** Radijalna raspodjela za hidrat **4** i trimer **6** u sloju uzorka pogodjenog udarcem u atmosferi a) zraka, b) Ar. Najveća vjerojatnost pronalaska trimera **6** je na radijalnoj udaljenosti od približno 0,4 mm. Raspodjela je analizirana određivanjem broja celija unutar koncentričnih prstenova s radijalnom udaljenošću  $R$  od centra udara. Na y-osi prikazan je udio celija koje sadrže **4** i/ ili **6**, dok je na x-osi radijalna udaljenost od centra sloja praha. Ova analiza omogućuje uvid u prostornu raspodjelu produkata, odnosno kako se oni raspoređuju u odnosu na središnju točku udara kuglice.

## 8.2. Ramanovi spektri

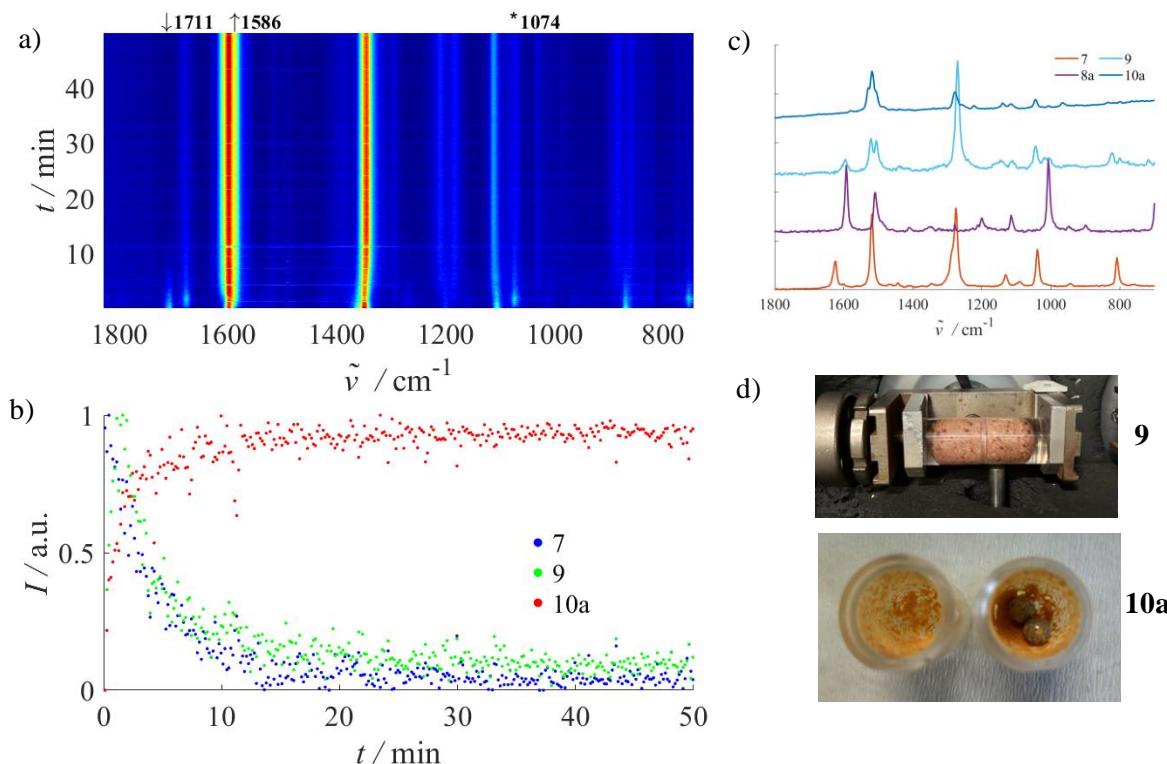
### 8.2.1. Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata



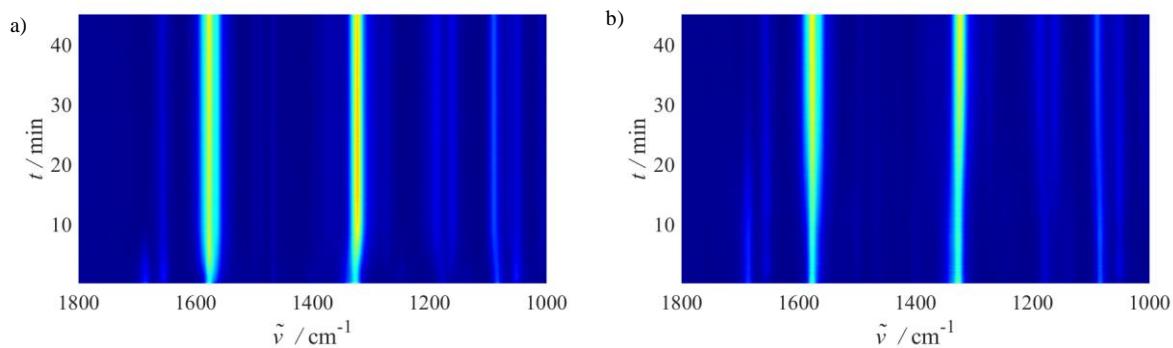
**Slika D12.** Obrada monomera **5** mljevenjem u tarioniku te potom žarenjem u laboratorijskoj peći pri različitim temperaturama s ciljem identificiranja postojanja međuproducta.

a) Normirani Ramanovi spektri uzorka: (crna linija) samljevenog u tarioniku na zraku te (crvena linija) žarenog nakon mehaničkog mljevenja u tarioniku u peći na 60 °C tijekom 2 h. Boja praha se prilikom žarenja promijenila u smeđu, a boja i Ramanov spektar potvrđuju da je nastao početni monomer **5** što ukazuje na to da toplinska obrada uzrokuje povratnu transformaciju. b) Grijanje monomera **5** pri različitim temperaturama po 30 min s c) odgovarajućom promjenom boje koja ukazuje na nastanak zeleno obojanog trimera **6**.

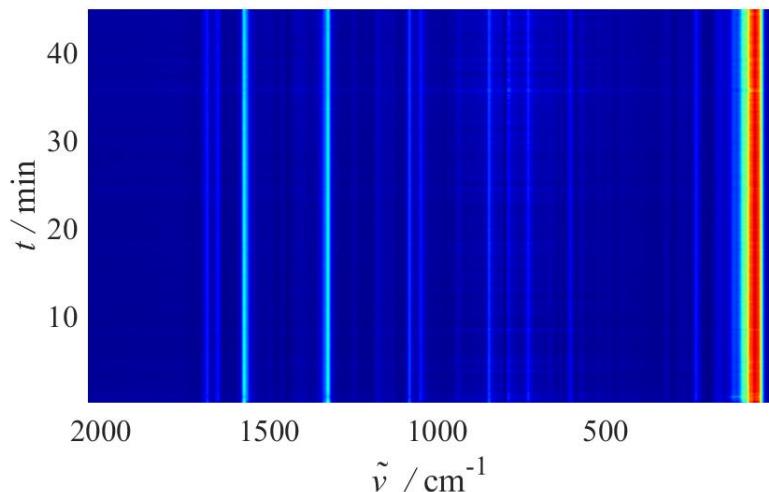
### 8.2.2. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ



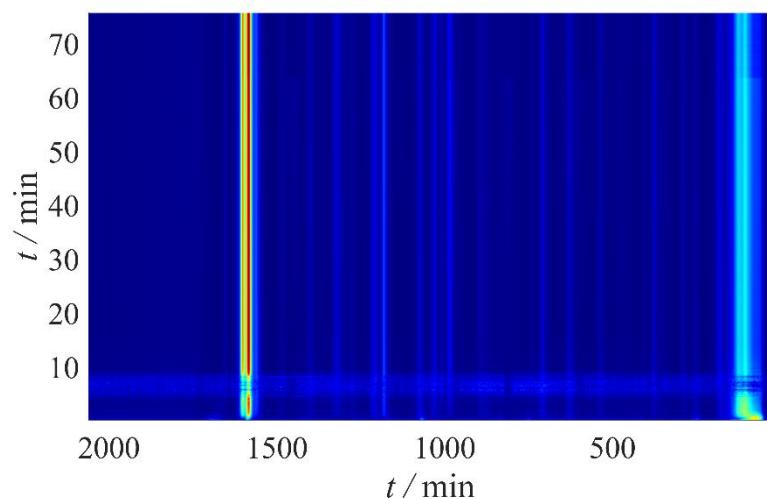
**Slika D13.** Modelna reakcija mljevenja između **7** i **8a** u uređaju BM. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8a** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 50 min pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. b) Promjena intenziteta karakterističnih Ramanovih vrpcia za reaktant **7**, aldol **9** te produkt **10a** normirani [0,1]. c) Ramanovi spektri snimljeni *ex situ* za pojedinu reakcijsku vrstu. d) (gore) Reakcijska smjesa u posudi od PMMA nakon 3 min mljevenja (roza boja – aldol **9**) i nakon 50 min mljevenja (narančasta boja – kalkon **10a**).



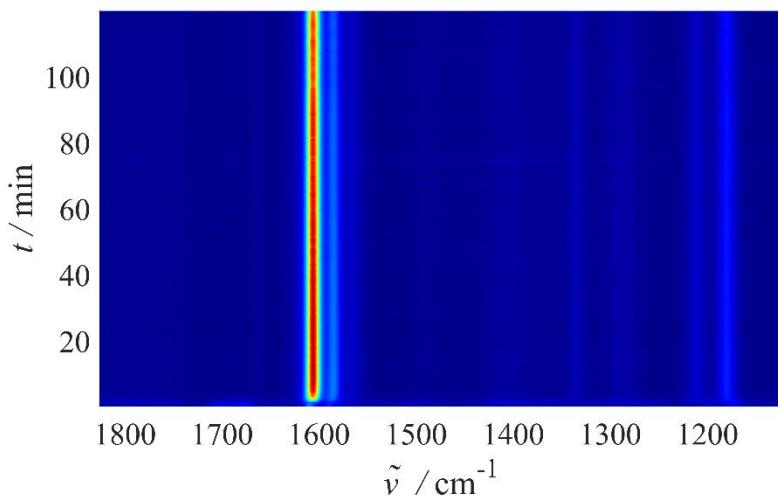
**Slika D14.** Ispitivanje utjecaja frekvencije i mase kuglice za mljevenje na tijek sinteze kalkona **10a**. 2D prikazi vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8a** (1 mol. ekviv.) u uređaju BM uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) tijekom 50 min mljevenja u uređaju BM s jednom čeličnom kuglicom (mase 1 g) pri frekvencijama: a) 30,0 Hz b) 20 Hz.



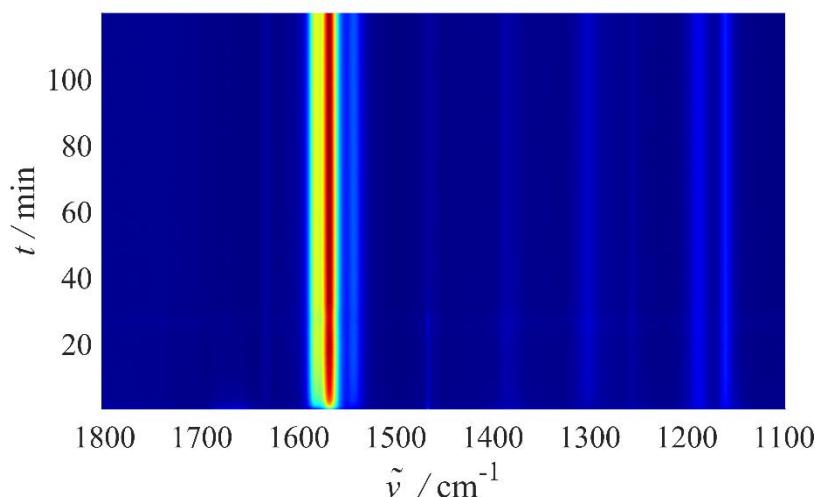
**Slika D15.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8a** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % DABCO u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 45 min u uređaju BM pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. Nema vidljivih promjena koje ukazuju na nastanak nove faze. Isti rezultat bio je i s ostalim navedenim bazama u radu koje nisu uspješno katalizirane reakciju.



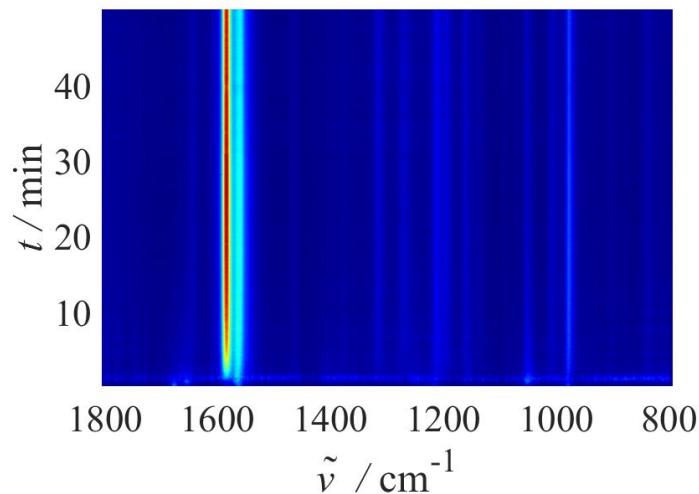
**Slika D16.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8b** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 120 min u uređaju BM pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. Radi bolje vizualizacije brze reakcije prikazano je prvih 80 min mljevenja.



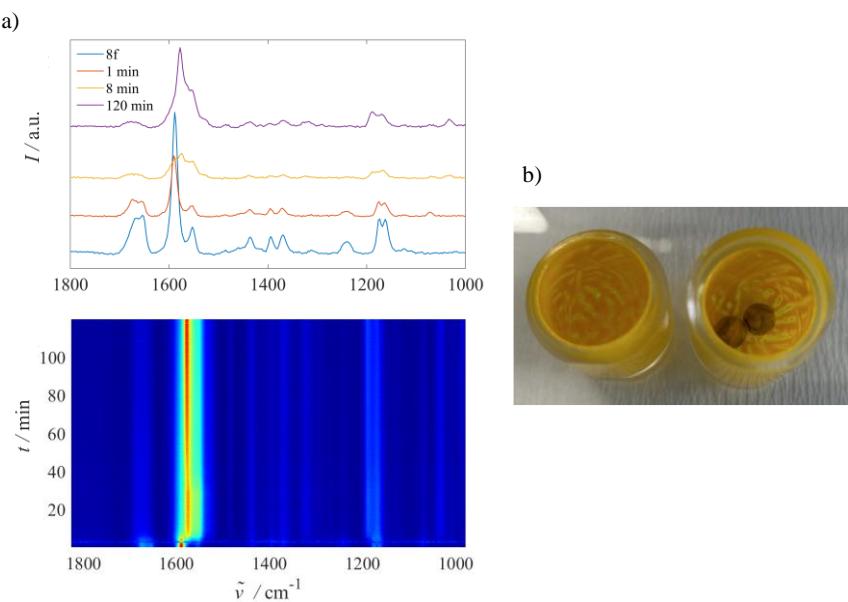
**Slika D17.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8c** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 120 min u uređaju BM pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz.



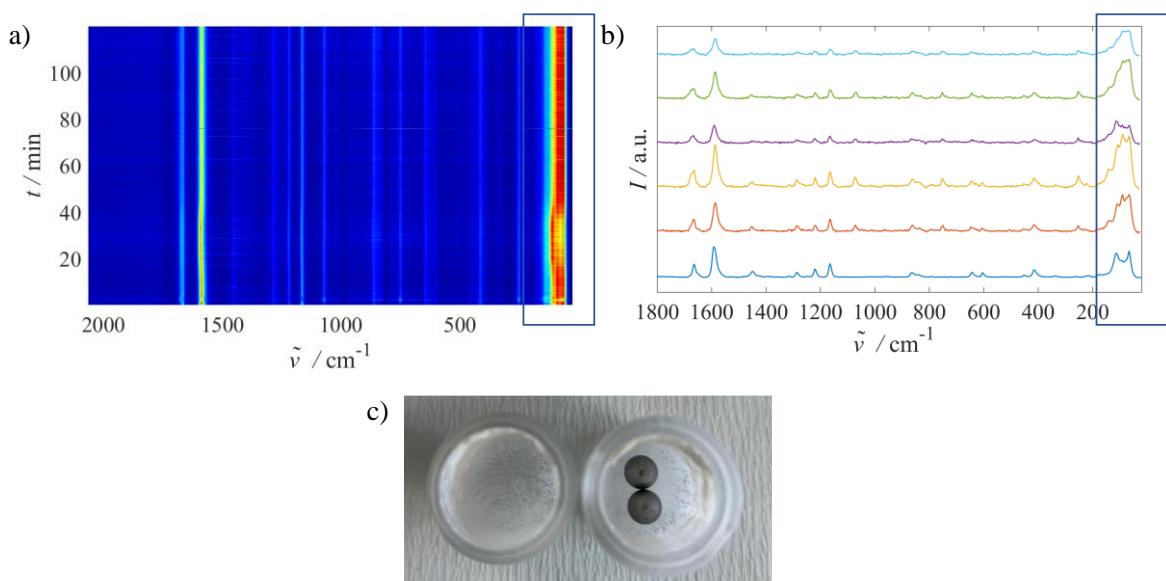
**Slika D18.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8d** (1,0 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 120 min u uređaju BM pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz.



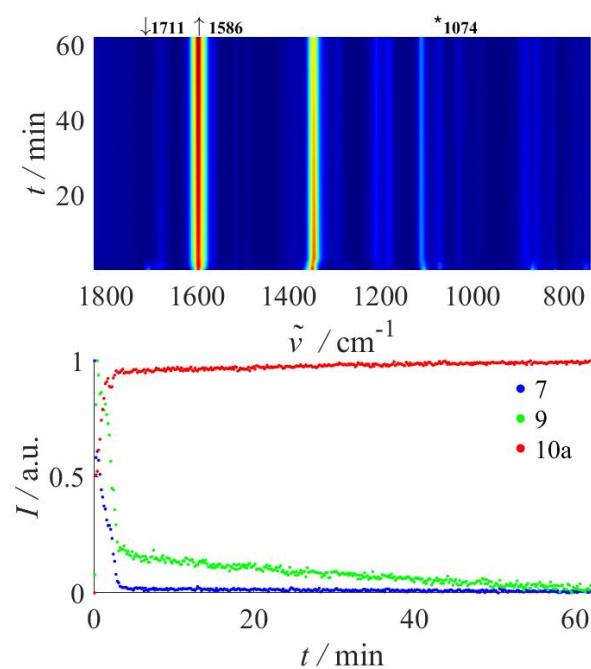
**Slika D19.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja **7** (1 mmol) i **8e** (1,0 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) tijekom 120 min u uređaju BM pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. Radi bolje vizualizacije brze reakcije prikazano je prvih 50 min mljevenja, kao i suženo područje valnih brojeva kako bi se istaknule karakteristične vrpce.



**Slika D20.** a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenje **7** (1 mmol) i **8f** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) u uređaju BM tijekom 120 min pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. b) Raspodjela reakcijskog materijala u posudi od PMMA nakon mljevenja koja ukazuje na rastaljenu smjesu što je onemogućilo potpunu pretvorbu.

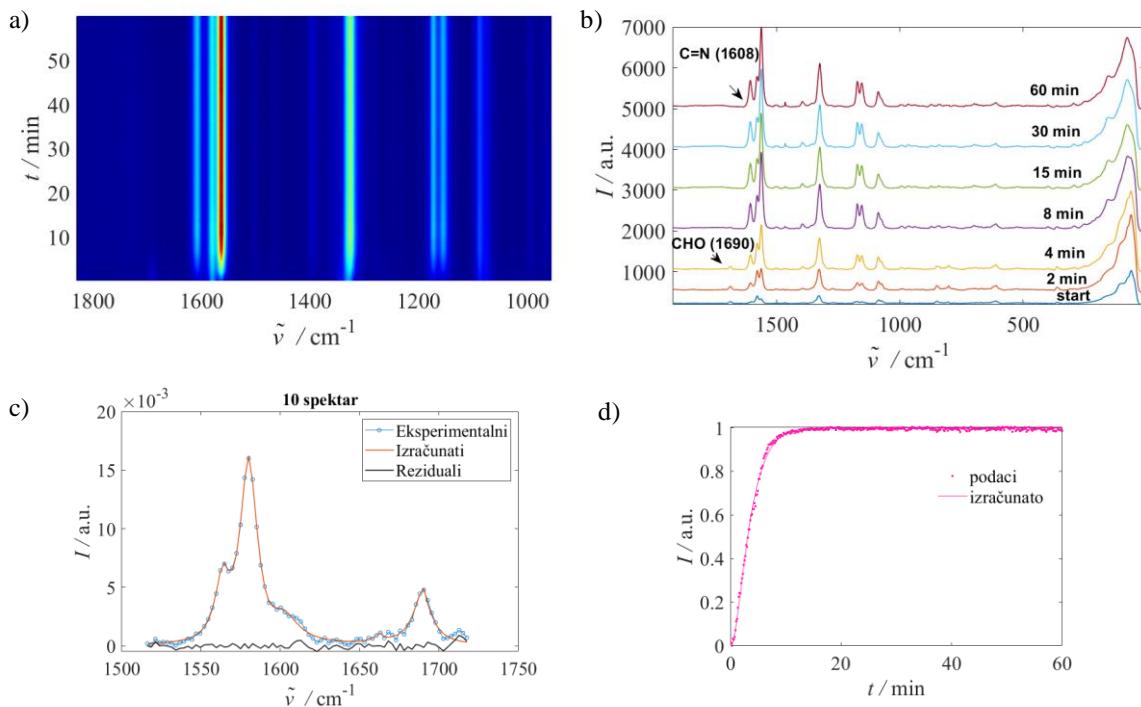


**Slika D21.** Praćenje sinteze kalkona mljevenjem **7** (1 mmol) i **8g** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) s dvije čelične kuglice (mase 1,4 g, promjera 7 mm) u uređaju BM tijekom 120 min pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja mljevenja. b) Ekstrahirani Ramanovi spektri kroz vrijeme. Pravokutnici označavaju pomake Ramanovih vrpcu u fononskoj regiji. TLC analiza bila je u skladu s Ramanovim podacima, pokazujući da nije došlo do stvaranja nove faze, dok analizom PXRD nije potvrđeno postojanje novog polimorfa. c) Raspodjela reakcijskog materijala u posudi od PMMA nakon mljevenja koja ukazuje na gumastu smjesu što je onemogućilo potpunu pretvorbu.

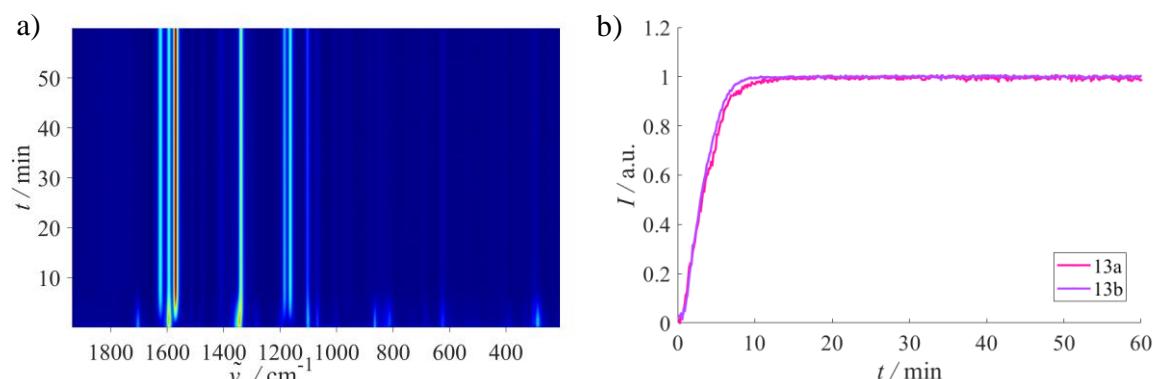


**Slika D22.** Modelna reakcija mljevenja između **7** i **8a** u rezonancijsko-akustičnoj miješalici. (gore) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja **7** (1 mmol) i **8a** (1 mol. ekviv.) uz 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) te 3 mol. ekviv. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> u posudi od PMMA (unutarnji volumen 7 mL) pri rezonantnoj frekvenciji od 60 Hz. b) Promjena intenziteta karakterističnih Ramanovih vrpcija za reaktant **7**, aldol **9** te produkt **10a**.

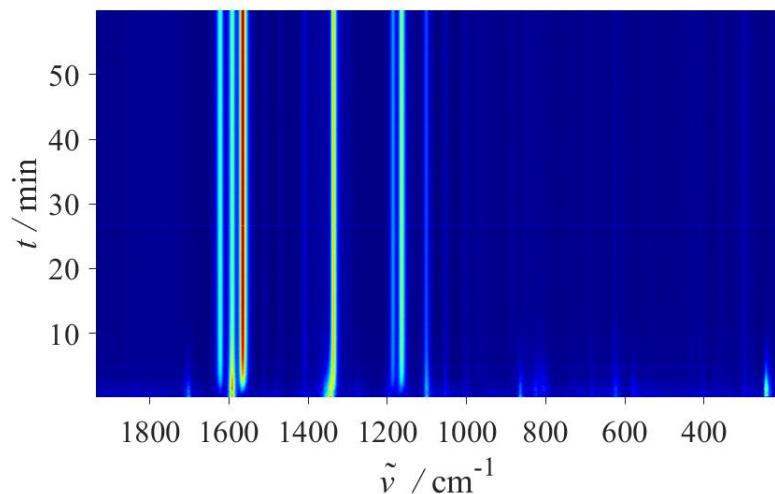
### 8.2.3. Modelna reakcija: sinteza iminâ



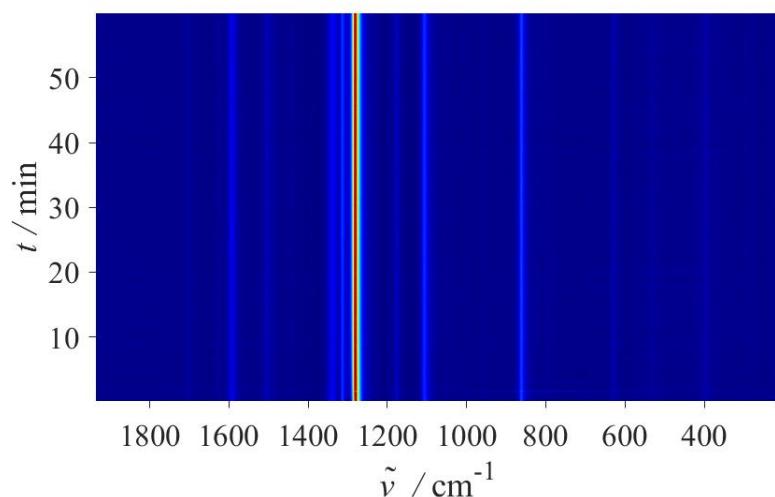
**Slika D23.** Sinteza iminâ u kugličnom mlinu za predviđanje utjecaja elektronske strukture na tijek mehanokemijske reakcije. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12a** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. b) Esktrahirani Ramanovi spektri kroz vrijeme za pripremu spoja s naznačenim karakterističnim vrpcama. c) Izoliranje područja s karakterističnim vrpcamu u 10. spektru te prilagodba spektra pseudo-Voigtovom funkcijom. d) Promjena intenziteta karakteristične vrpcce koja pripada  $\text{C}=\text{N}$  vezi produkta **13a** pri  $1608 \text{ cm}^{-1}$  kroz vrijeme.



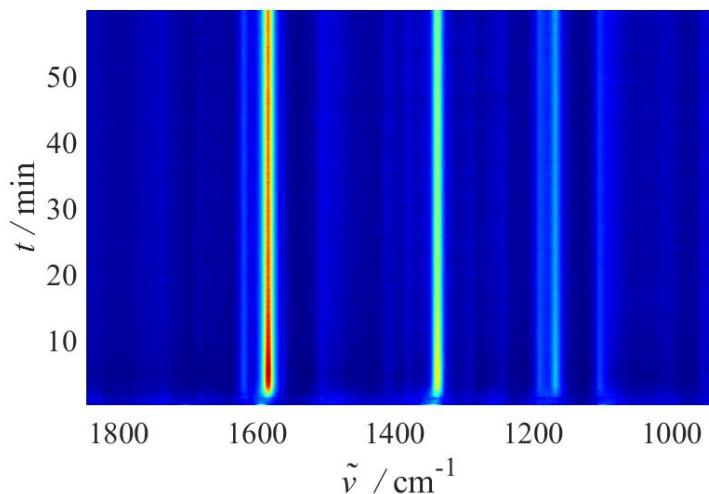
**Slika D24.** a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12b** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. b) Usporedba brzine reakcije za sintezu imina **13a** i **13b** prilagodbom krivulja s pseudo-Voigtovom funkcijom te prikazom koeficijenta kroz vrijeme.



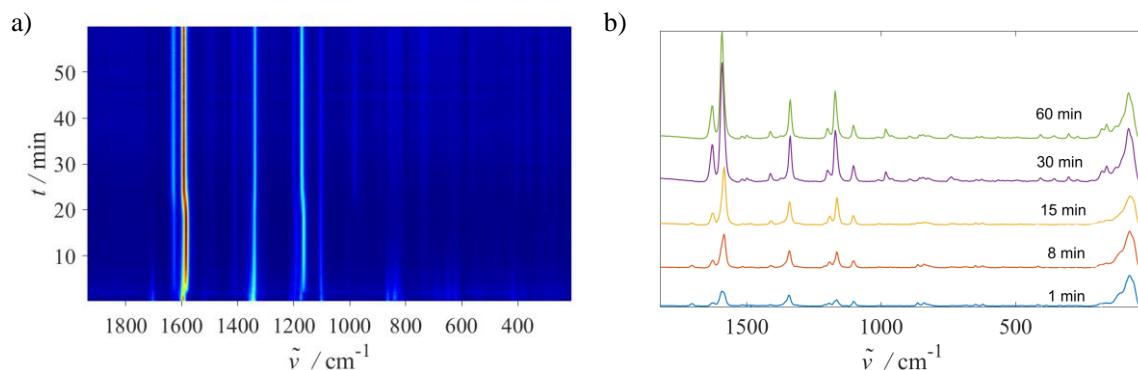
**Slika D25.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12c** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz.



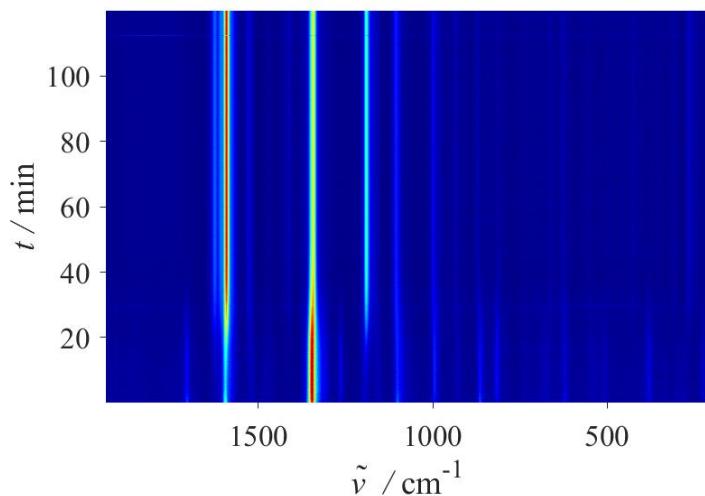
**Slika D26.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12d** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. Nema vidljivih promjena nakon 60 min kao ni nakon noćnog mljevenja.



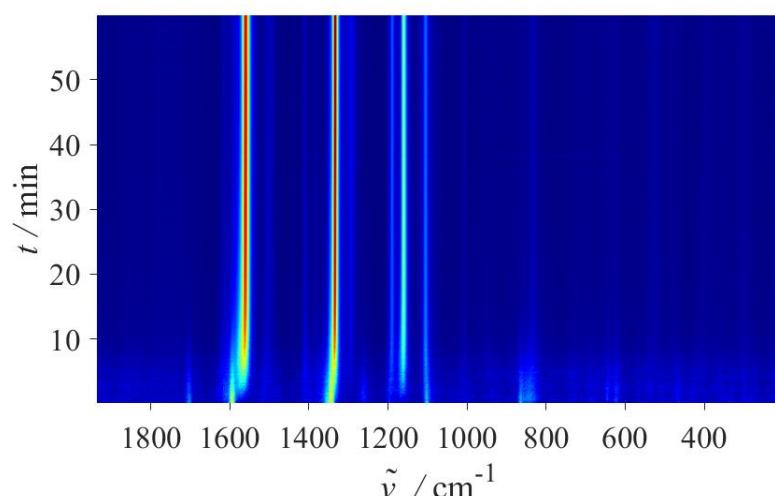
**Slika D27.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12e** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz.



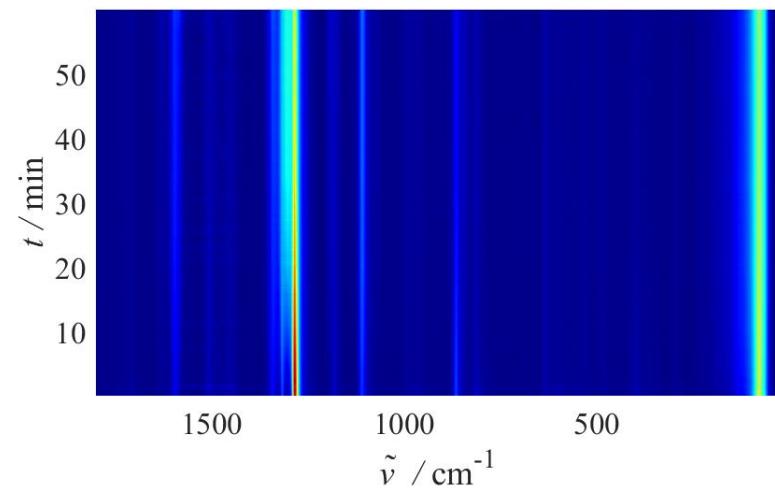
**Slika D28.** a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12f** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. b) Esktrahirani Ramanovi spektri kroz vrijeme za pripremu spoja **13f**.



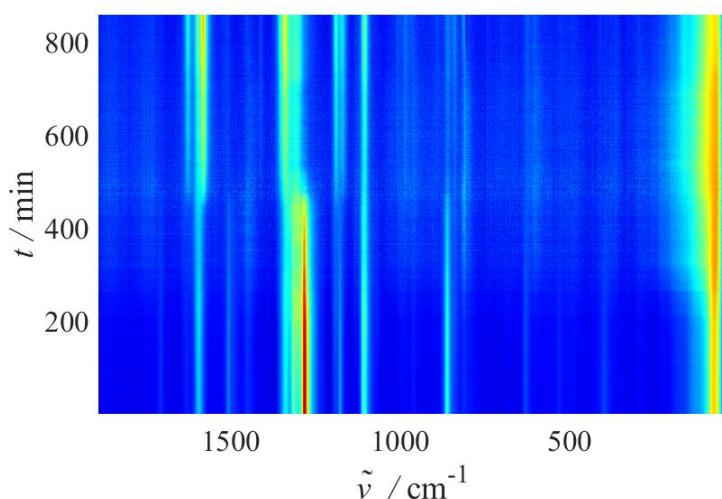
**Slika D29.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12g** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz.



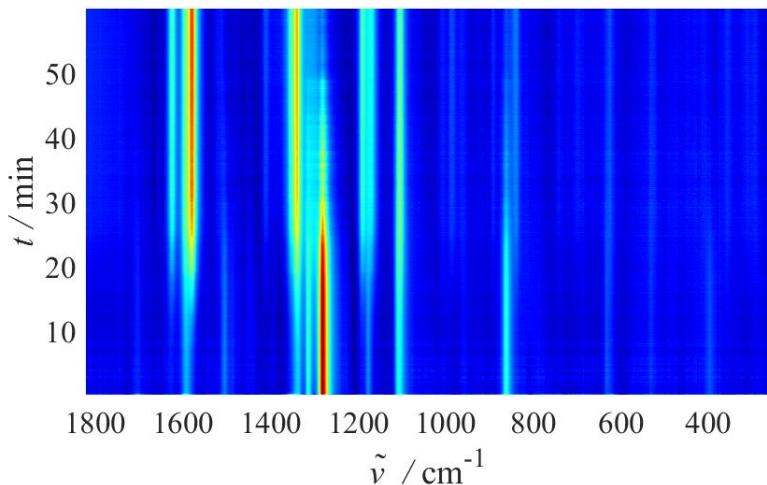
**Slika D30.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG mljevenja **11** (1 mmol) i **12h** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnji volumen 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz.



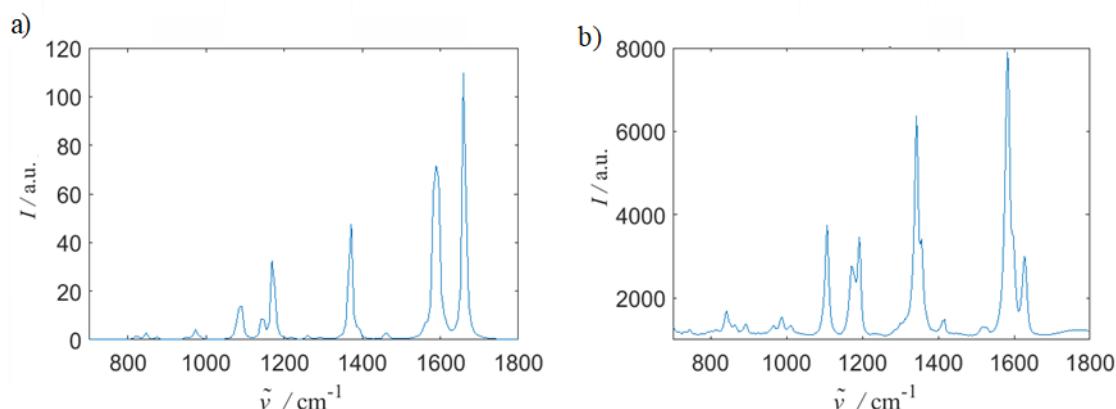
**Slika D30.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **11** (1 mmol) i **12d** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 60 min. Reakcija je katalizirana s AcOH (0,1 mol. ekviv.).



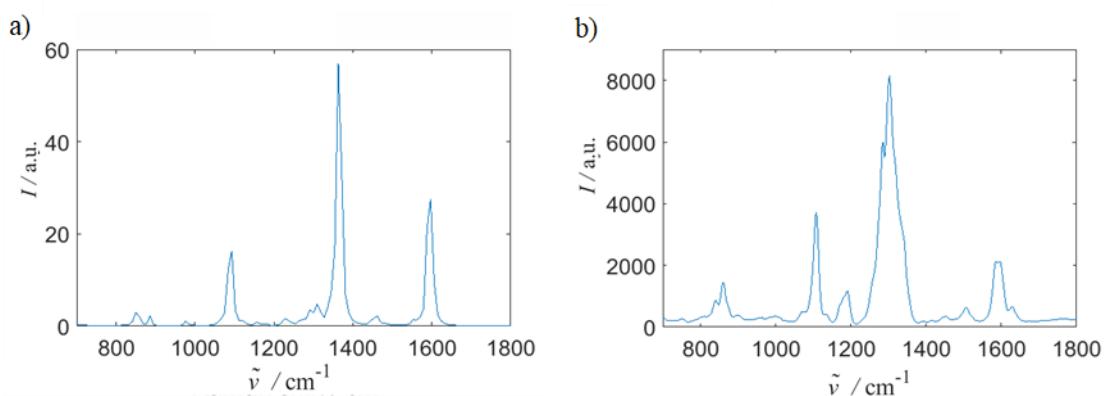
**Slika D31.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **11** (1 mmol) i **12d** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom noćnog mljevenja. Reakcija je katalizirana s DMF-om (0,1 mol. ekviv.).



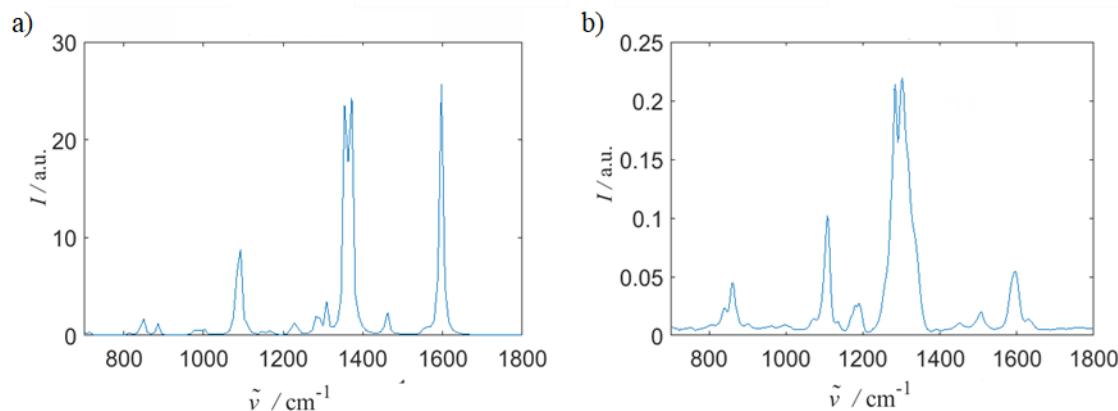
**Slika D32.** 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **11** (1 mmol) i **12d** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 60 min. Reakcija je katalizirana sa sulfaminskom kiselinom (0,1 mol. ekviv.).



**Slika D33.** Usporedba Ramanovih spektara za spoj **13d** dobivenih (a) DFT-izračunom i (b) eksperimentalno.

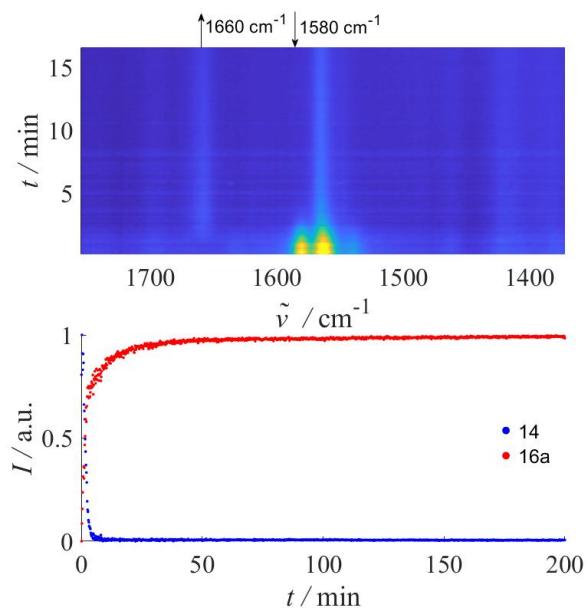


**Slika D34.** Usporedba Ramanovih spektara za spoj aminal **12d''** dobivenih (a) DFT-izračunom i (b) eksperimentalno.

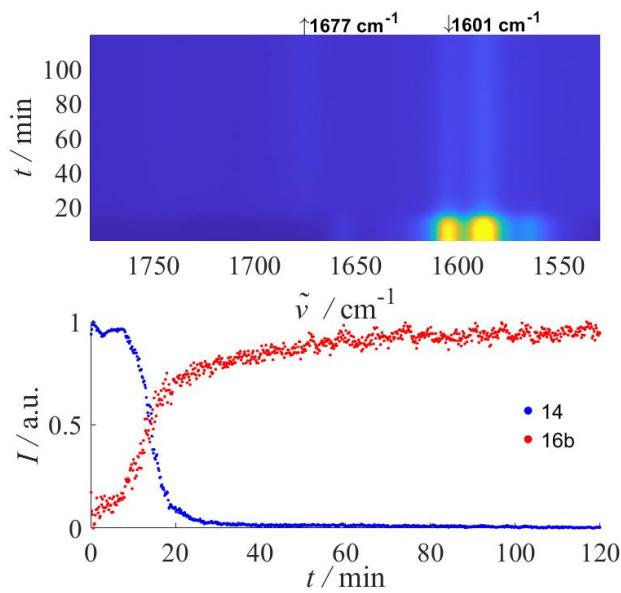


**Slika D35.** Usporedba Ramanovih spektara za spoj hemiaminal **12d'** dobivenih (a) DFT-izračunom i (b) eksperimentalno.

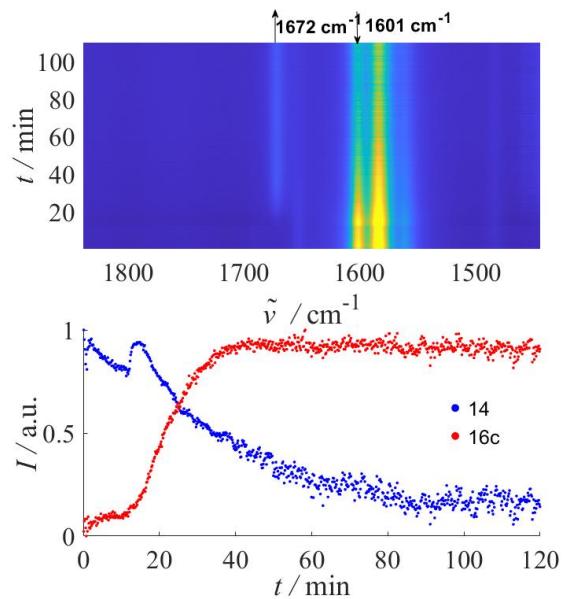
#### 8.2.4. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata



**Slika D36.** (gore) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **14** (1 mmol) i **15a** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 120 min. (dolje) Promjena intenziteta karakterističnih vrpcia za **14** (pri  $1580 \text{ cm}^{-1}$ ) i **16a** (pri  $1658 \text{ cm}^{-1}$ ).



**Slika D37.** (gore) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije ( $V(\text{CHCl}_3 = 20 \mu\text{L})$ ) **14** (1 mmol) i **15b** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 120 min. (dolje) Promjena intenziteta karakterističnih vrpcia za **14** (pri  $1601 \text{ cm}^{-1}$ ) i **16b** (pri  $1677 \text{ cm}^{-1}$ ).



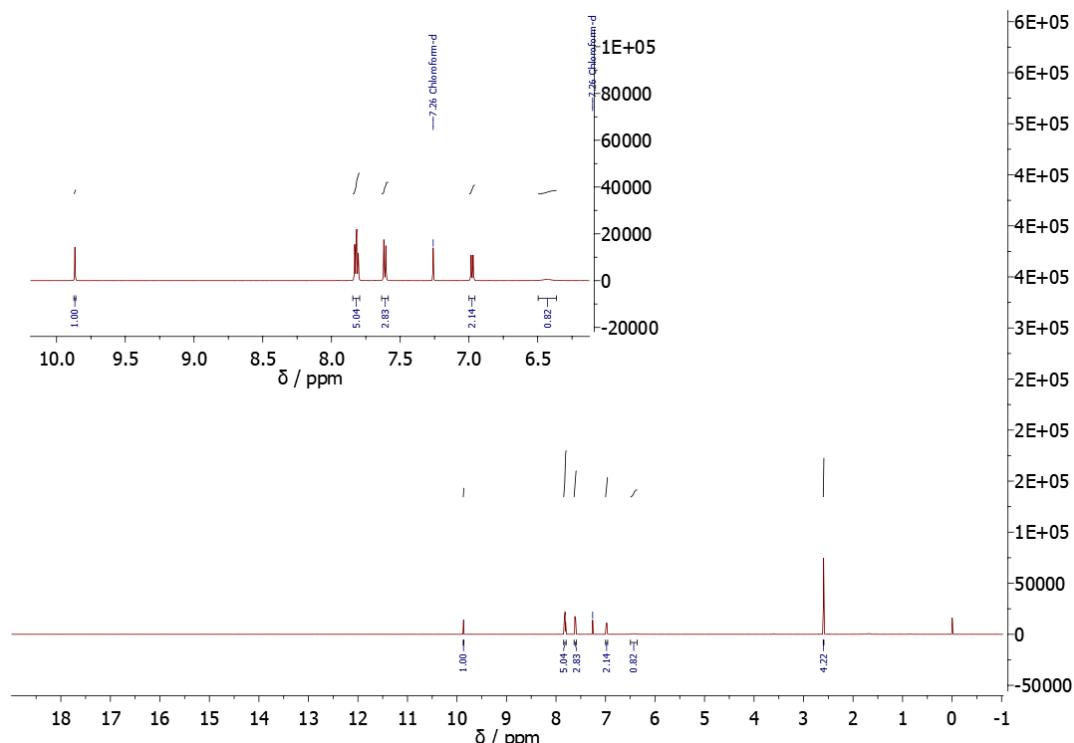
**Slika D38.** (gore) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **14** (1 mmol) i **15c** (1 mol. ekviv.) u posudi od PMMA (unutarnjeg volumena 14 mL) u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz tijekom 120 min. (dolje) Promjena intenziteta karakterističnih vrpcija za **14** (pri  $1601 \text{ cm}^{-1}$ ) i **16c** (pri  $1672 \text{ cm}^{-1}$ ).

### 8.3. NMR spektri

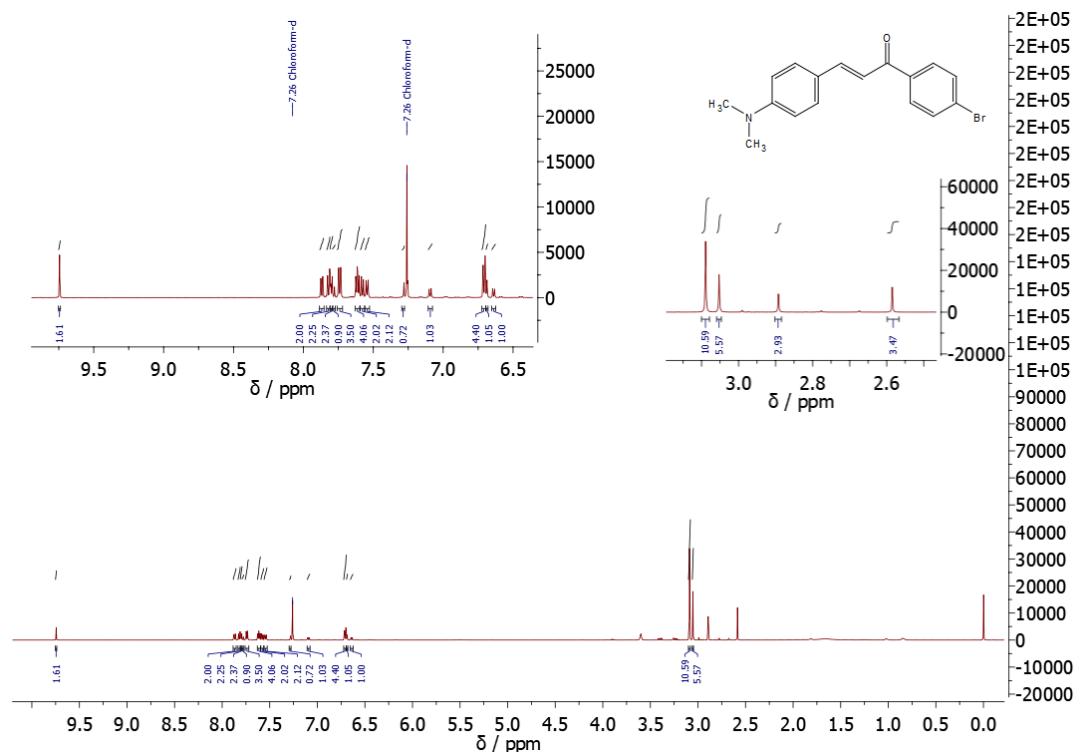
#### 8.3.1. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ

**Tablica D1.** Popis korištenih aromatskih benzaldehida za sintezu kalkonâ **13a-g** u kugličnom mlinu te rezonancijsko-akustičnoj miješalici te njihov utjecaj na iskorištenja reakcije.

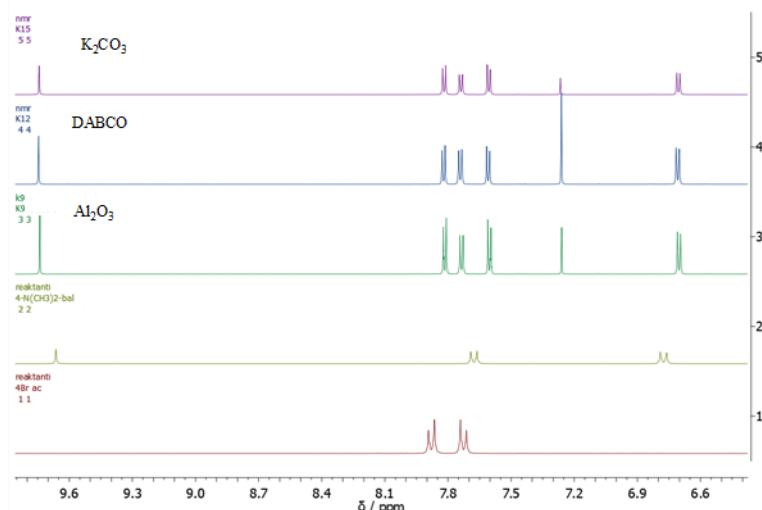
Uredaj za BM	Početni materijali	Stupanj pretvorbe NMR / %	Uredaj za RAM	Stupanj pretvorbe NMR / %
	<b>8a</b>	94,79		96,43
	<b>8b</b>	94,23		100,00
	<b>8c</b>	100,00		82,05
	<b>8d</b>	98,04		97,92
	<b>8e</b>	98,04		88,57
	<b>8f</b>	24,99		31,23
	<b>8g</b>	0		96,43



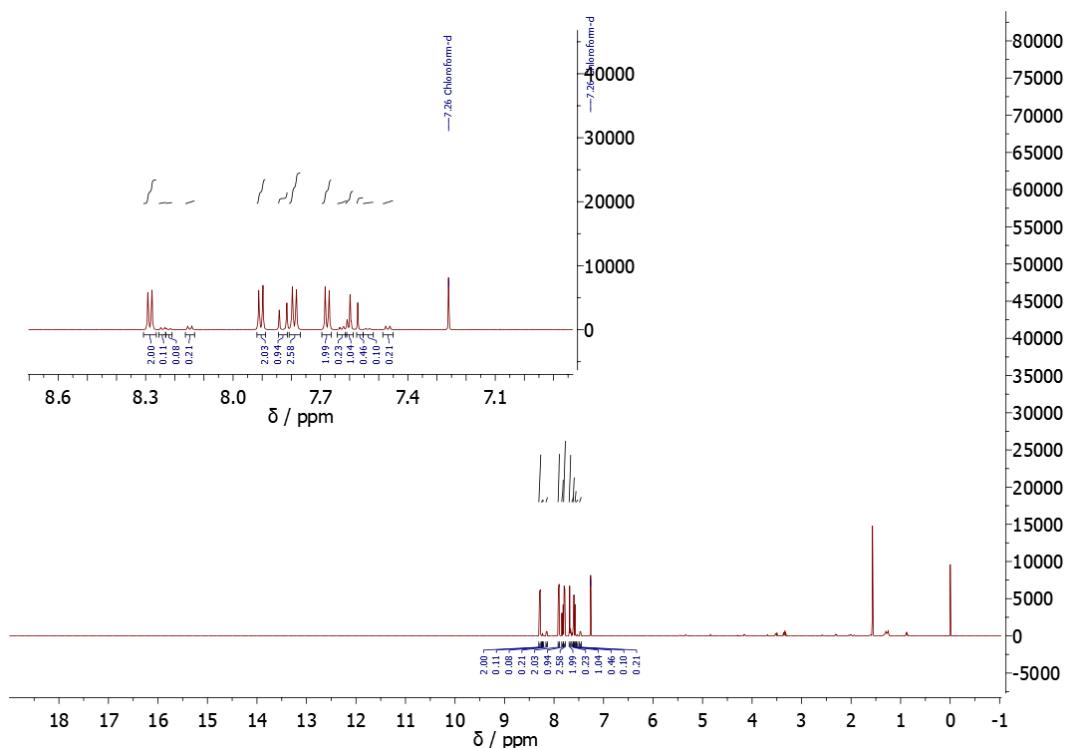
**Slika D39.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese izolirane nakon mljevenja **7** (1 mmol) i **8g** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz nakon 2 h. Produkt nije identificiran u ovim uvjetima.



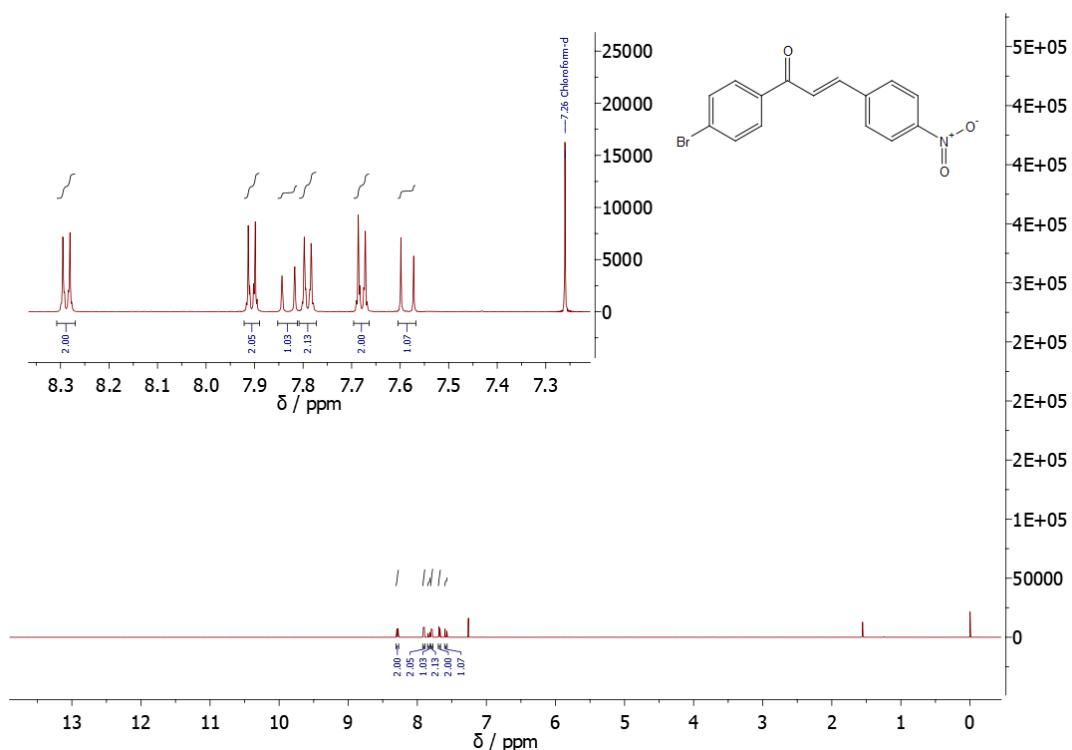
**Slika D40.** <sup>1</sup>H NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese izolirane nakon mljevenja **7** (1 mmol) i **8f** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz nakon 2 h



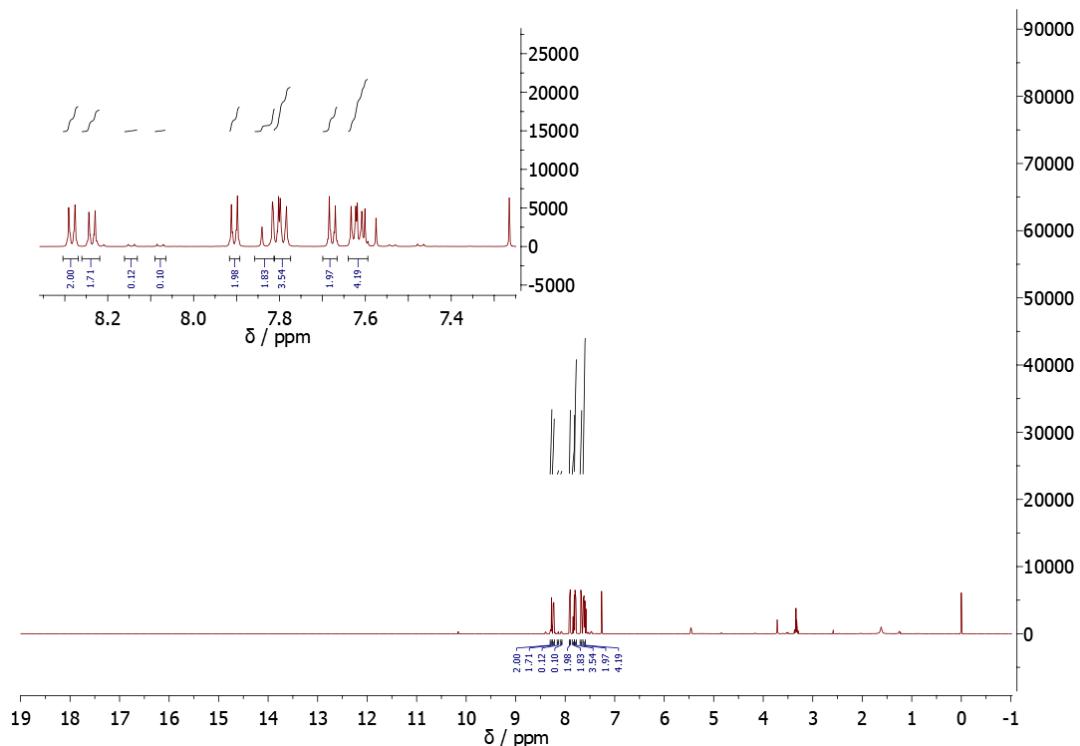
**Slika D41.** Usporedba <sup>1</sup>H NMR spektara ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) (odozdo prema gore): **7**, **8f**, i sirova reakcijska smjesa nakon mljevenja u kugličnom mlinu uz prisutnost 10 mol % različitih baza: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, DABCO, i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Produkti nisu identificirani niti u jednom slučaju.



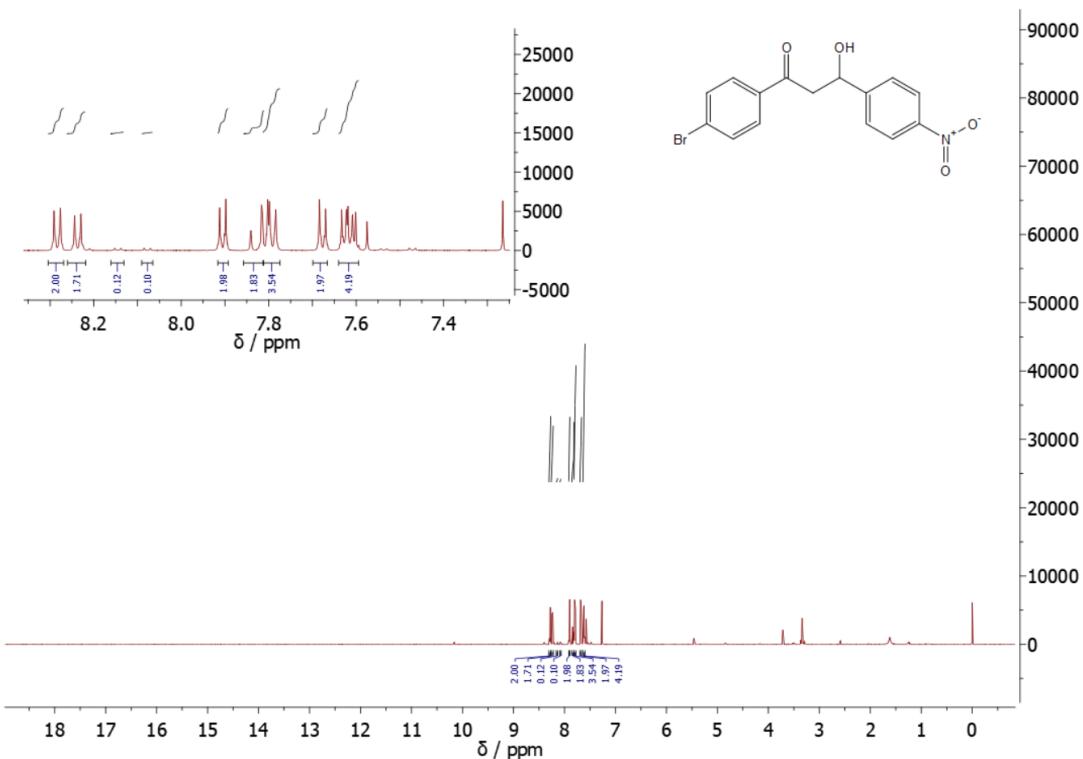
**Slika D42.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese izolirane nakon mljevenja **7** (1 mmol) i **8a** (1 mol.ekviv.) s 10 mol % KOH u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz nakon 2 h. Stupanj pretvorbe NMR: **9:10a** = 94,79 %:5,21 %.



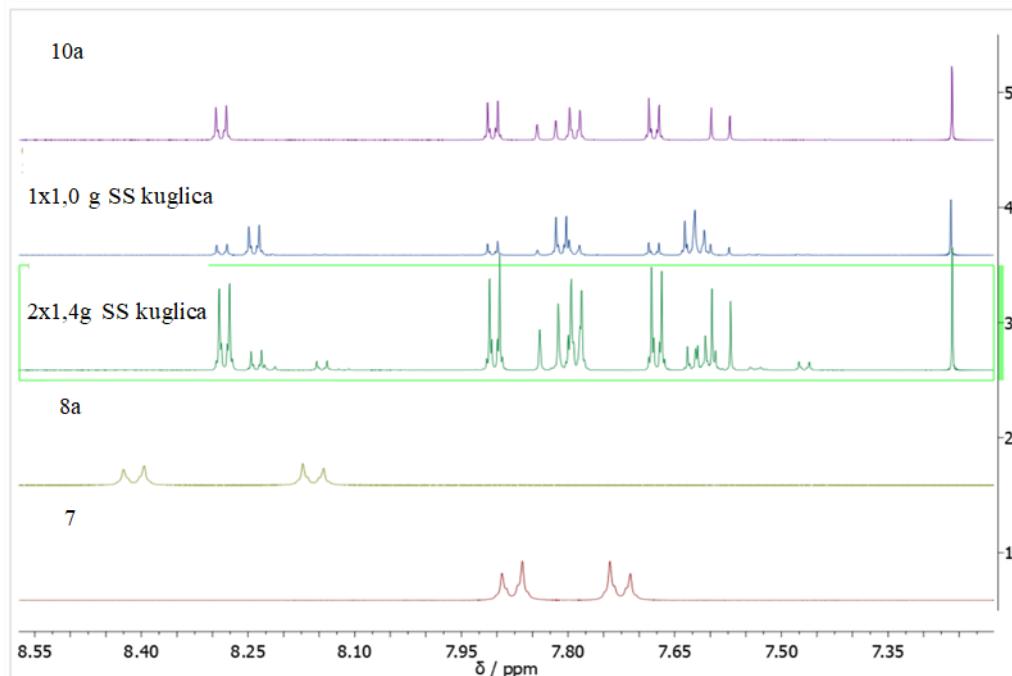
**Slika D43.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).



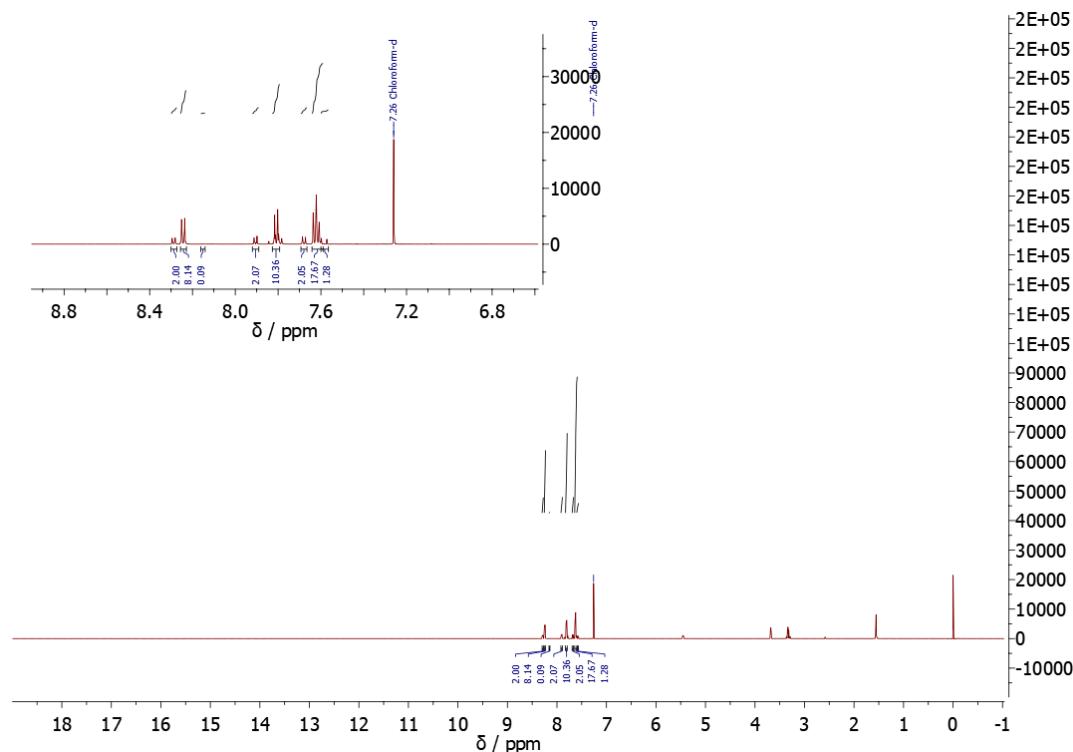
**Slika D44.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese prikupljene nakon 3 min suhog mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH s ciljem izolacije međuproizvoda **9**. Stupanj pretvorbe NMR: **9:10a** = 53,87 %: 46,13 %.



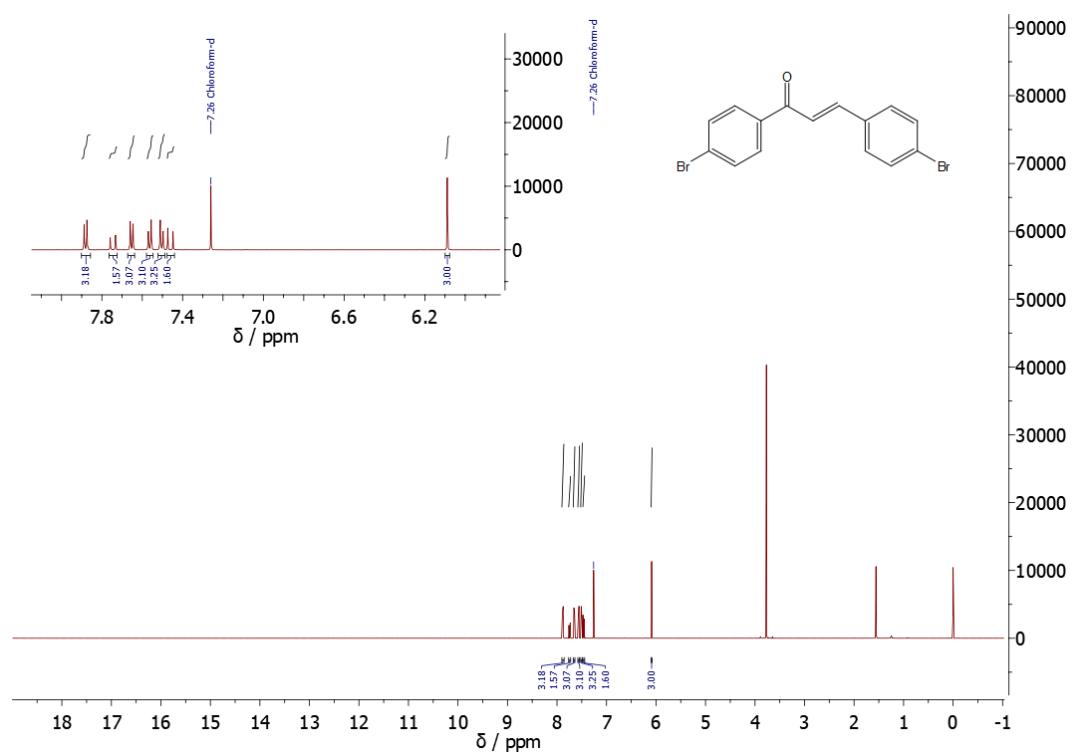
Slika D45. <sup>1</sup>H NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **9**.



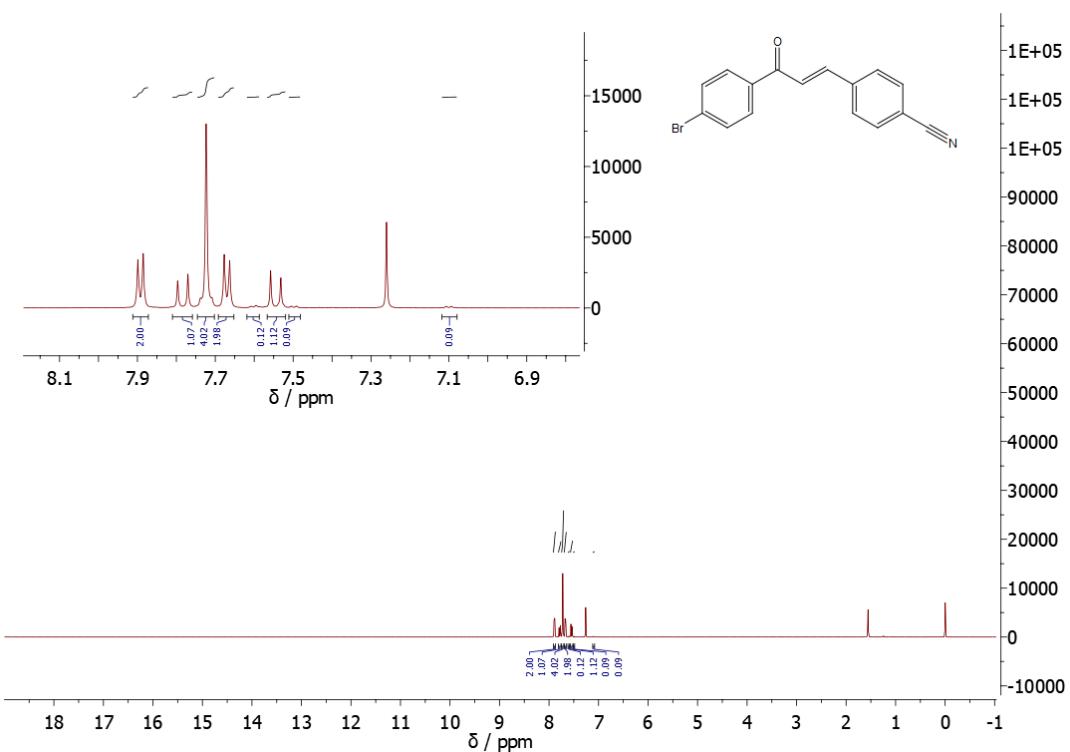
Slika D46. Usporedba <sup>1</sup>H NMR spektara ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) (odozdo prema gore): **7**, **8a**, i izolirane reakcijske smjese nakon mljevenja uz 10 mol % KOH u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hzs dvije čelične kuglice za mljevenje (mase 1,4 g, promjera 7 mm) te jednom čeličnom kuglicom za mljevenje, čisti spoj **10a**.



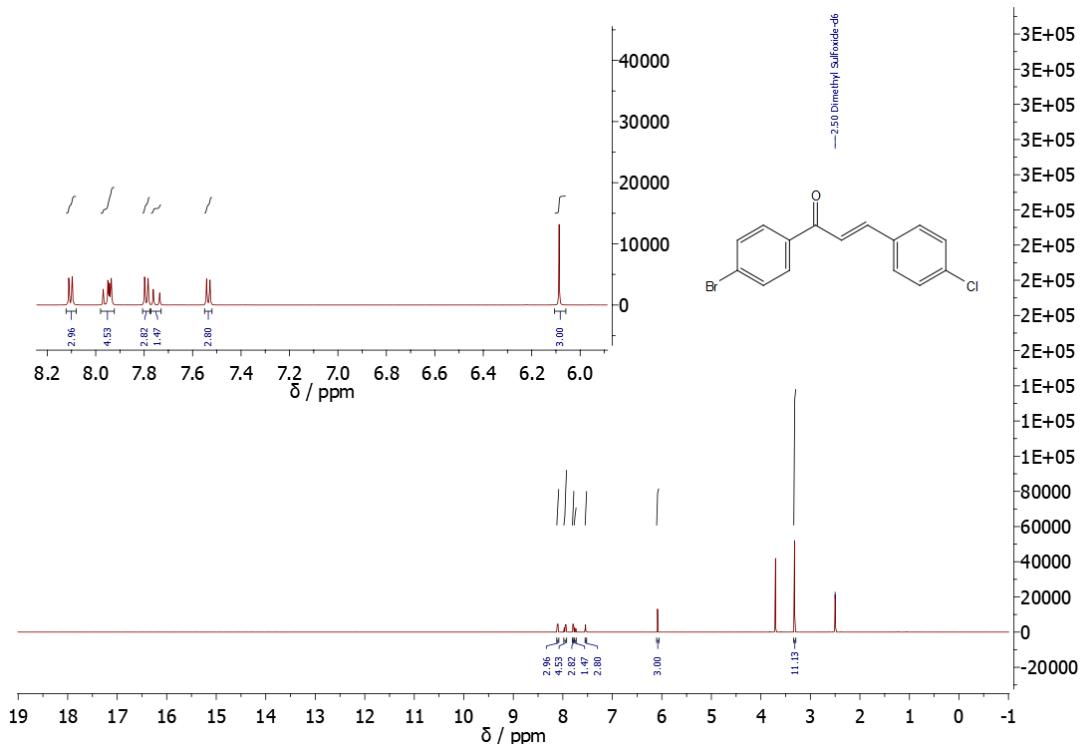
**Slika D47.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja 7 i 8a (1 mol. ekviv.) s 2,5 mol% KOH u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. Stupanj pretvorbe NMR: **9:10a = 19,73 %:80,27 %.**



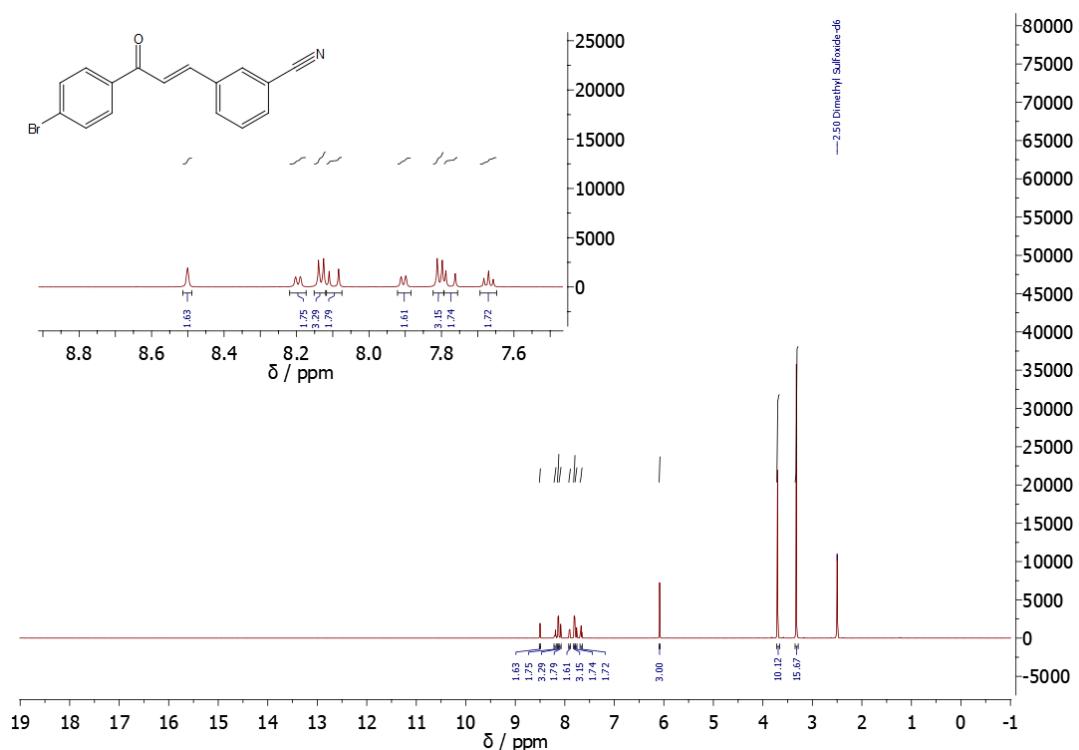
**Slika D48.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **10b**.



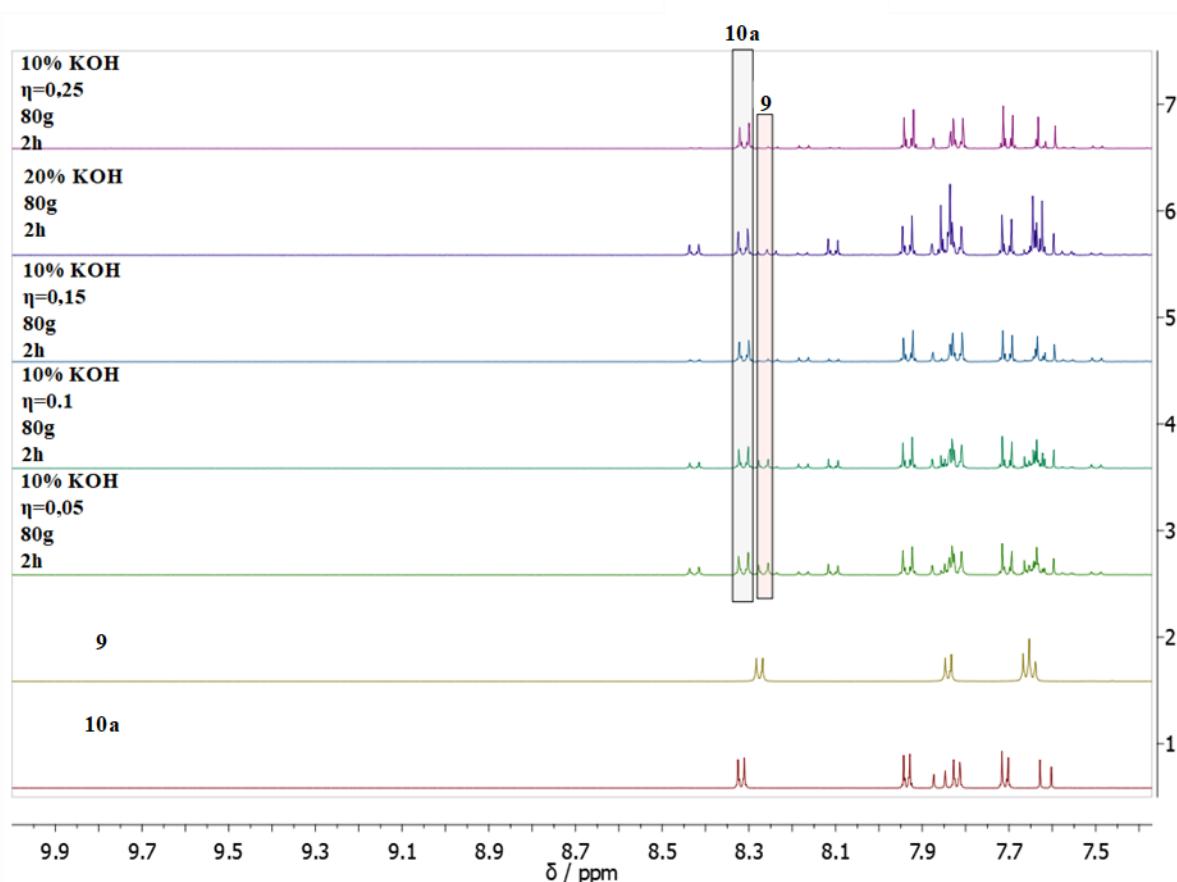
Slika D49.  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **10c**.



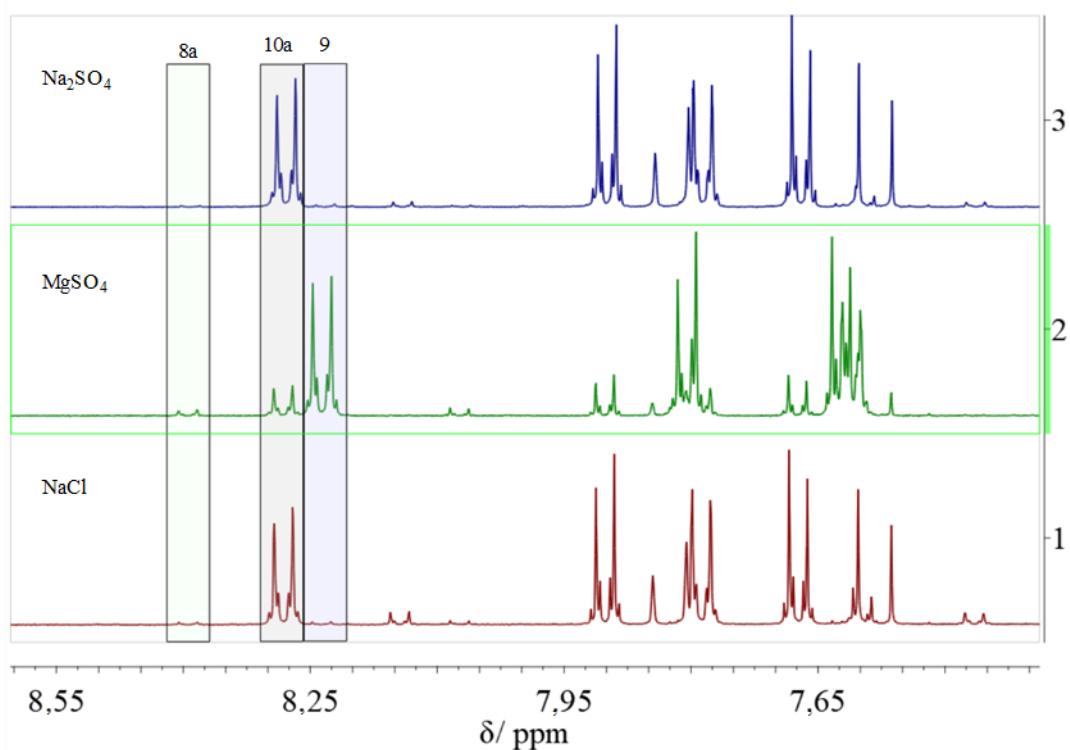
Slika D50.  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}$ , 600 MHz) spoja **10d**.



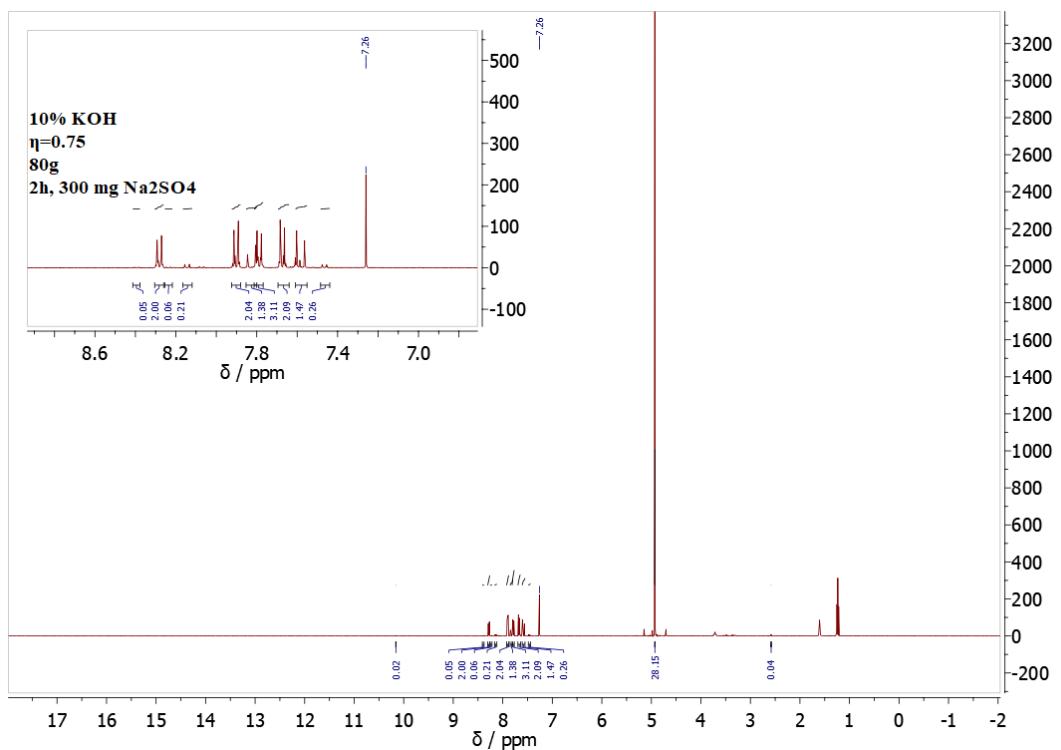
**Slika D51.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **10e**. Snimljen s dodatkom unutarnjeg standarda (1,3,5-trimetoksibenzen).



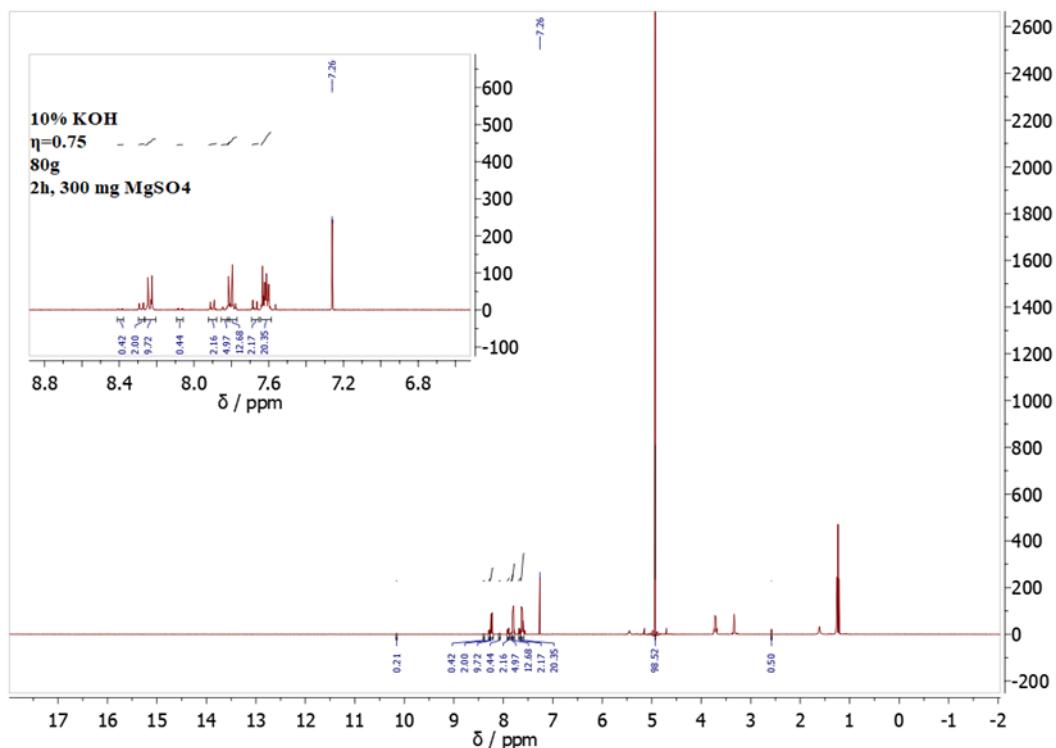
**Slika D52.** Usporedba  $^1\text{H}$  NMR spektara ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) u posudi za mljevenje od polipropilena u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz katalizirano s različitim volumenom LAG tekućine (EtOH) pri čemu se primijećuje drugačiji napredak reakcije.



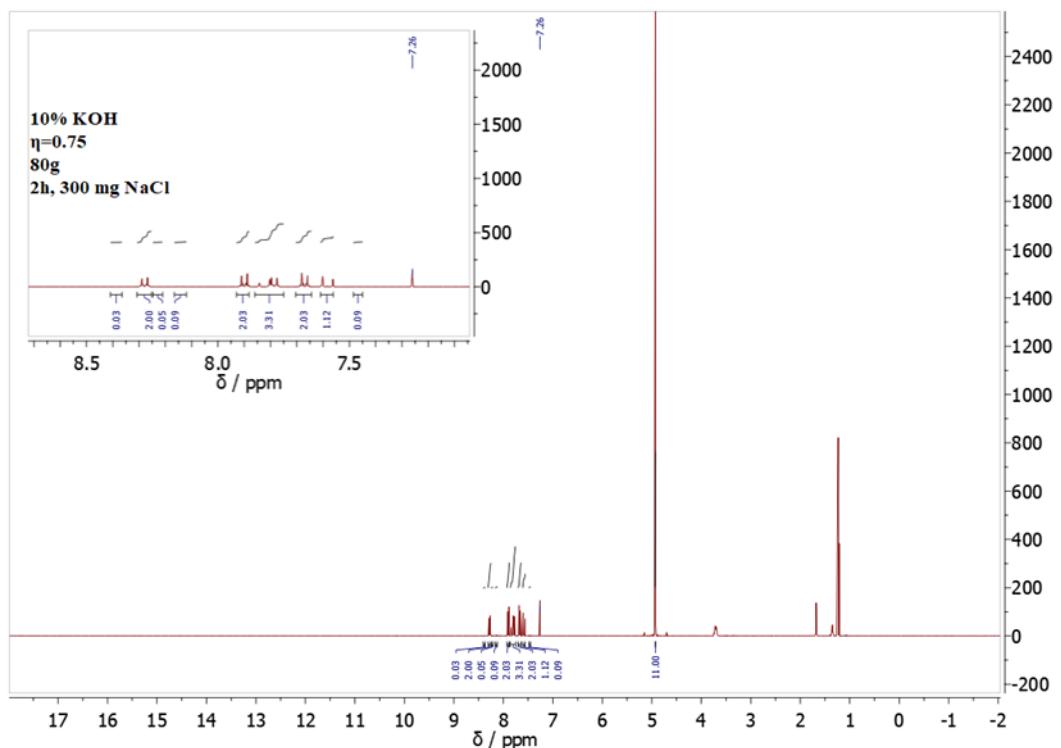
**Slika D53.** Usporedba  $^1\text{H}$  NMR spektara ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) i 300 mg tri različita aditiva u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnji volumen 7 mL) pri 80 g, frekvenciji 60 Hz.



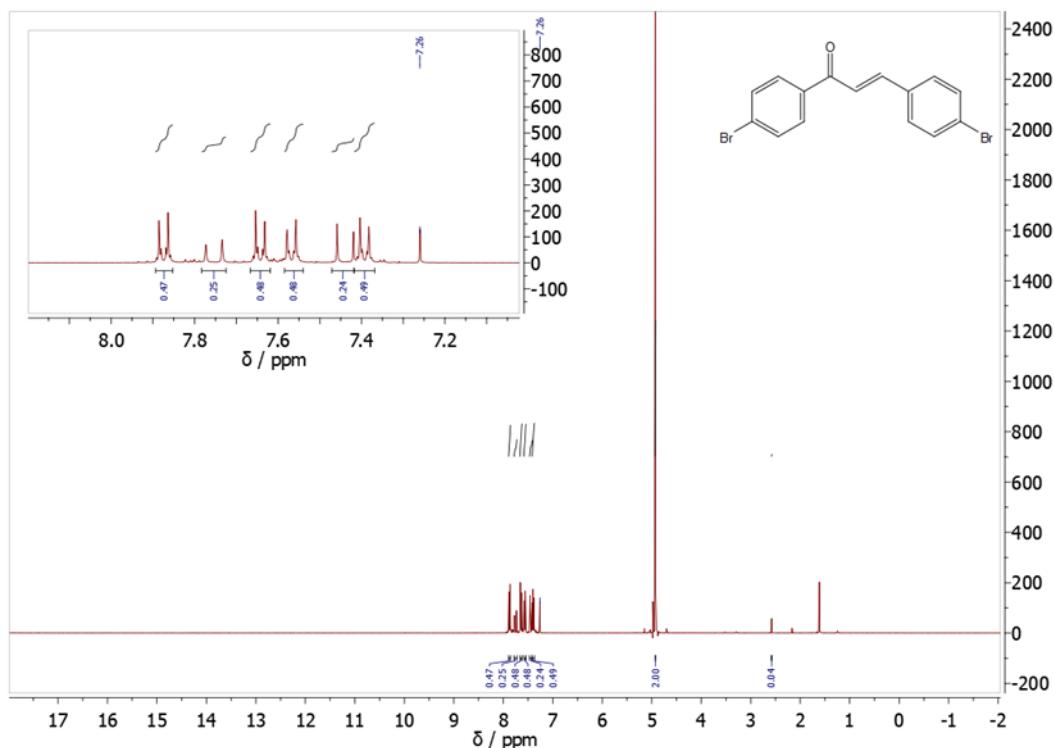
**Slika D54.** <sup>1</sup>H NMR spektar (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) i 300 mg Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz tijekom 2 h. Snimljeno s unutarnjim standardom (CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ). Stupanj pretvorbe NMR: **9:10a** = 94,79 %:2,84 %.



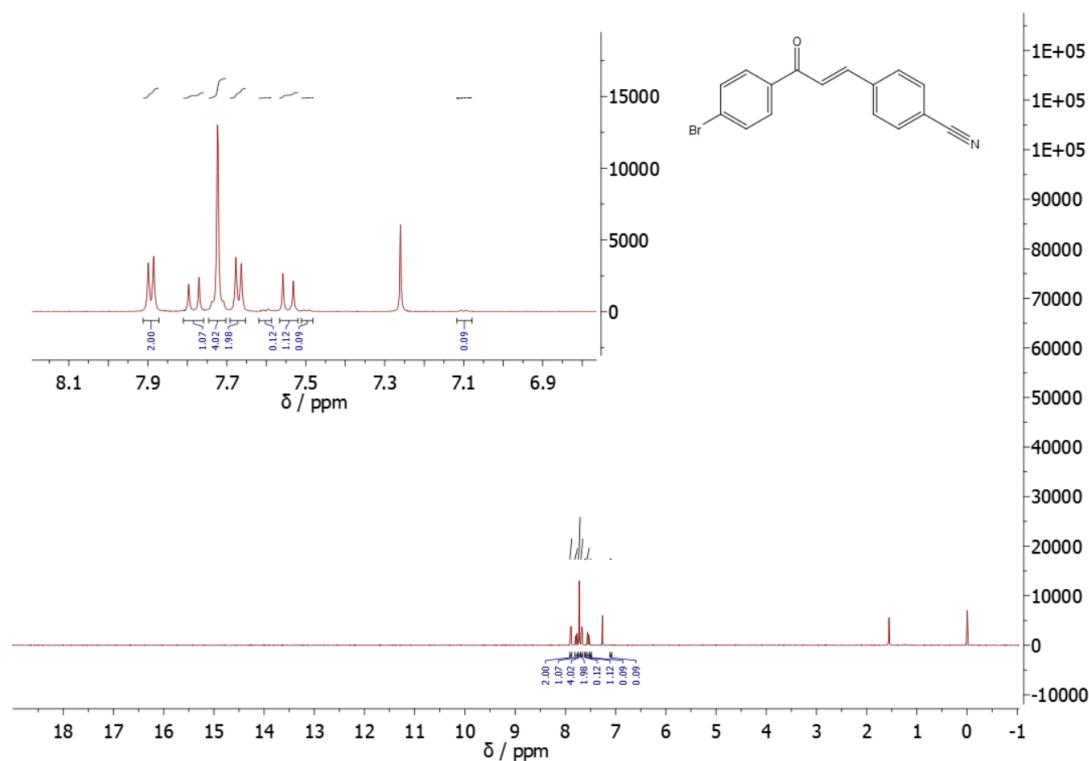
**Slika D55.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) i 300 mg  $\text{MgSO}_4$  u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz tijekom 2 h. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ). Stupanj pretvorbe NMR: **9:10a** = 16,47 %:80,07 %.



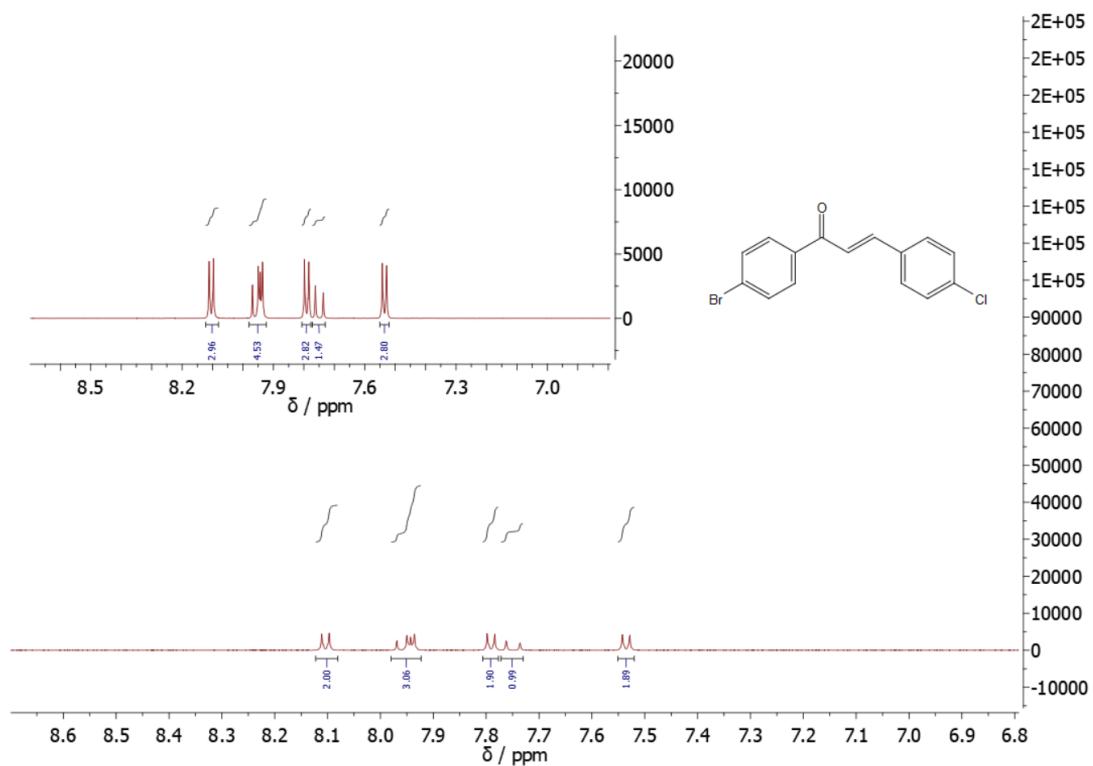
**Slika D56.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8a** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) i 300 mg NaCl u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz tijekom 2 h. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ). Stupanj pretvorbe NMR **9:10a** = 96,15 %:2,40 %.



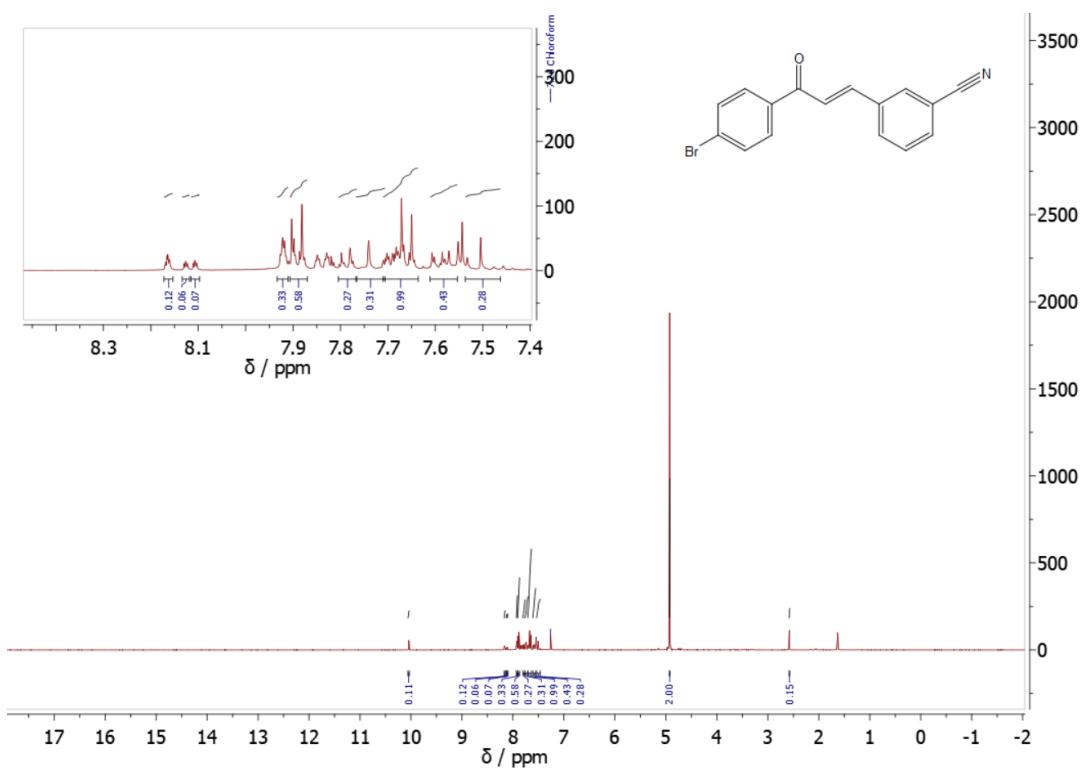
**Slika D57.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8b** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ).



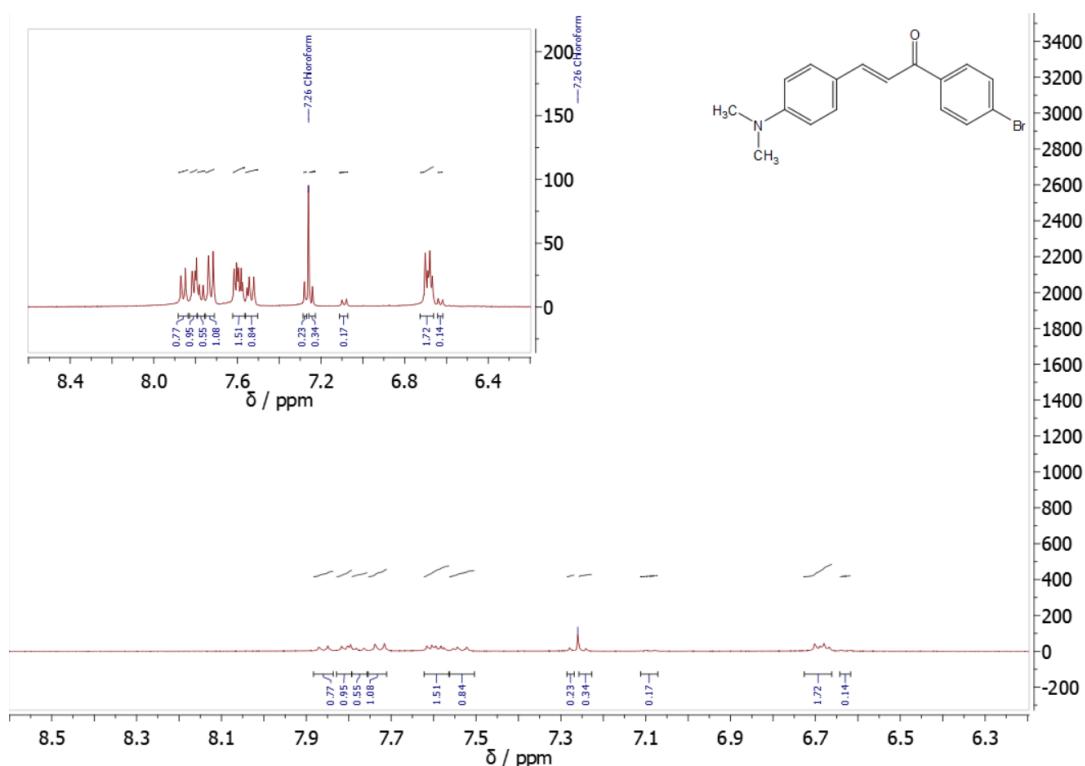
**Slika D58.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8c** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ).



**Slika D59.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8d** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ).



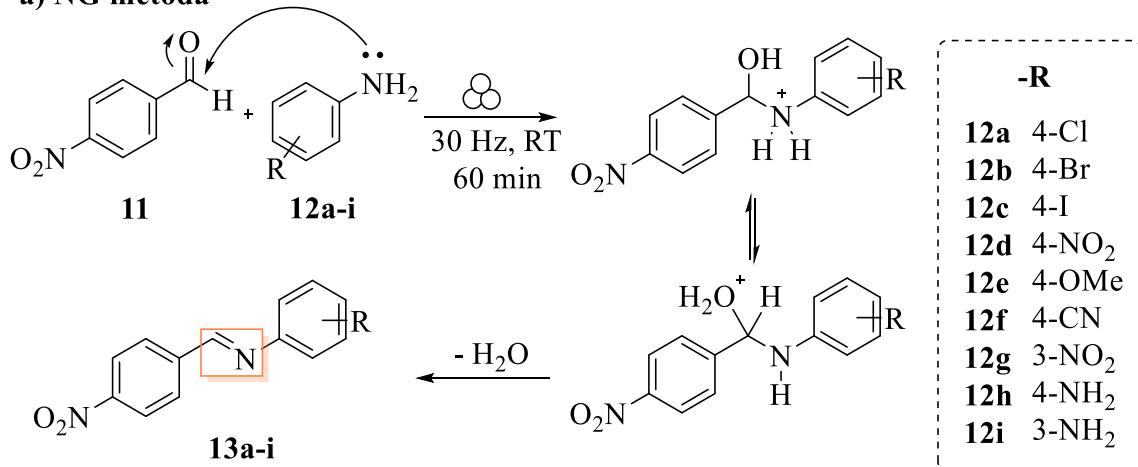
**Slika D60.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8e** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ).



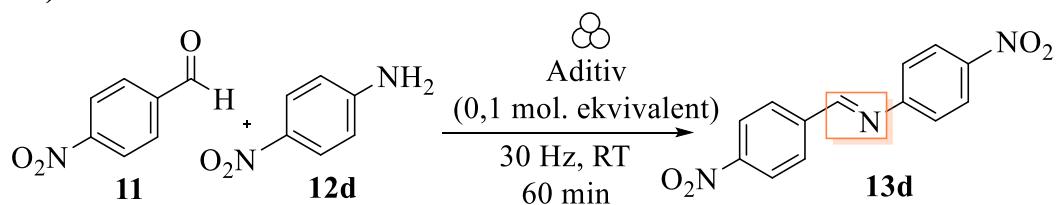
**Slika D61.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **7** i **8f** (1 mol. ekviv.) s 10 mol % KOH, EtOH ( $\eta = 0,75 \mu\text{L}/\text{mg}$ ) u posudi za mljevenje od PMMA (unutarnjeg volumena 7 mL) u rezonancijsko-akustičnoj miješalici pri 80 g, frekvenciji 60 Hz. Snimljeno s unutarnjim standardom ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\delta = 4,93 \text{ ppm}$ ).

## 8.3.2. Modelna reakcija: sinteza iminâ

## a) NG metoda



## b) LAG metoda



(l)

1. acetonitril, MeCN
2. nitrometan, MeNO<sub>2</sub>
3. dimetilformamid, DMF
4. H<sub>2</sub>O
5. metanol, MeOH
6. *n*-heptan
7. izopropanol, *i*-PrOH
8. 1,8-diazabiciklo(5.4.0)undec-7-en, DBU
9. octena kiselina, AcOH
10. dietil-eter, Et<sub>2</sub>O
11. aceton
12. trietilamin, TEA
13. metakrilna kiselina, META

(s)

1. amonijev acetat, AMC
2. sulfaminska kiselina, SA
3. benzojeva kiselina, BA
4. octena kiselina, CA

**Shema D2.** Mehanokemijska sinteza iminâ: predloženi reakcijski mehanizam u čvrstom stanju, bez dodataka tekućih aditiva, te identiteti korištenih anilina (**12a–i**), b) reakcijski uvjeti i korišteni aditivi u pripravi produkta **12d**.

**Tablica D2.** NMR postotak spojeva aminal, **12d”** i imin, **13d** zabilježen nakon 60 min mljevenja ekvimolarnih količina početnih tvari, osim ako nije drugačije navedeno (izračunato na temelju množina prisutnih vrsta u smjesi). Unosi 8 i 9 pružaju dokaze za nastanak spoja **12d”** iz hemiaminala **12d’**, a ne iz imina **13d**.

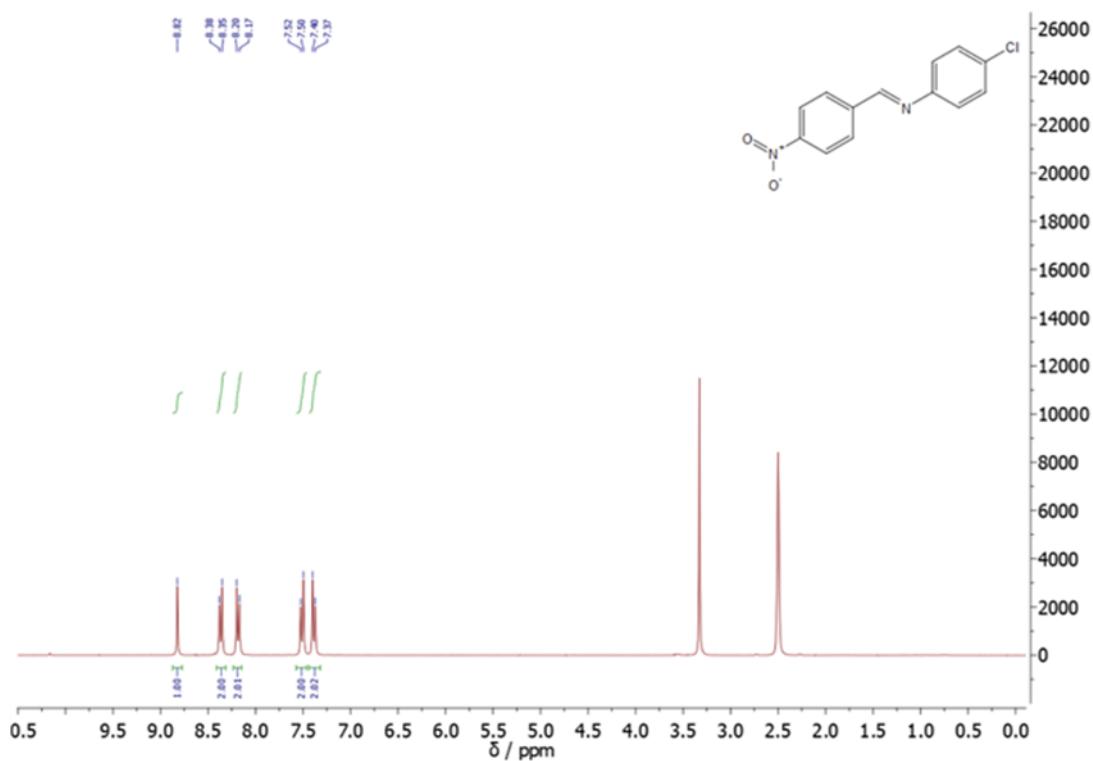
	Spoj <b>13d</b>	Spoj <b>12d”</b>
# protona	1,00	1,00
Kemijski pomak (ppm)	8,85	6,45
Molarna masa (g/mol)	271,23	409,36
Aditiv	(%)	
1 MeCN	0,9	2,4
2 DMF <sup>a</sup>	17	18
3 DMF <sup>b</sup>	13	30
4 DMF <sup>c</sup>	50	1
5 AcOH	81	8
6 AcOH <sup>d</sup>	45	4
7 AcOH <sup>e</sup>	49	1,8
<b>8 AcOH<sup>f</sup></b>	5	20
<b>9 AcOH<sup>g</sup></b>	14	3
10 META	32	30
11 DBU	51	13
12 AMC	5	15
13 SA	10	16
14 SA <sup>h</sup>	5	12
15 BA	1	6
16 CA	65	7
17 NG <sup>i</sup>	0,5	7,4

<sup>a</sup>Analiza reakcijske smjese uzorkovane nakon 60 min mljevenja i ostavljene nekoliko dana.

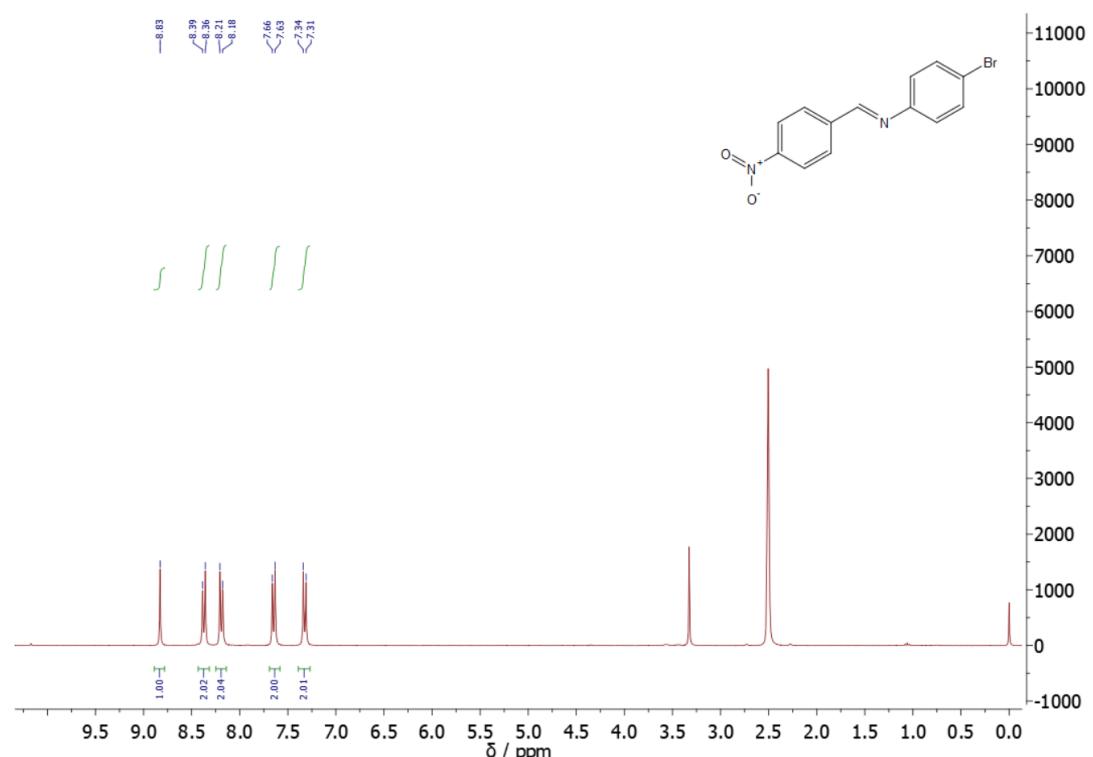
<sup>b</sup>Reakcijska smjesa uzorkovana nakon noćnog mljevenja, izražena kontaminacija zbog korištenja kuglica od nehrđajućeg čelika dovodi do proširenja NMR signala. <sup>c</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:1 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. DMF-a (bez DMF-a, prinos spoja **13d** je 47 %, a spoja **12d”** je 4 %).

<sup>d</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:2 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. AcOH tijekom 240 min. <sup>e</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:2 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. AcOH nakon 120 min. <sup>f</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:5 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. AcOH-a tijekom 240 min. <sup>g</sup>Mljevenje spojeva **12d** i **13d** u molarnom omjeru 5:1 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. AcOH tijekom 240 min.

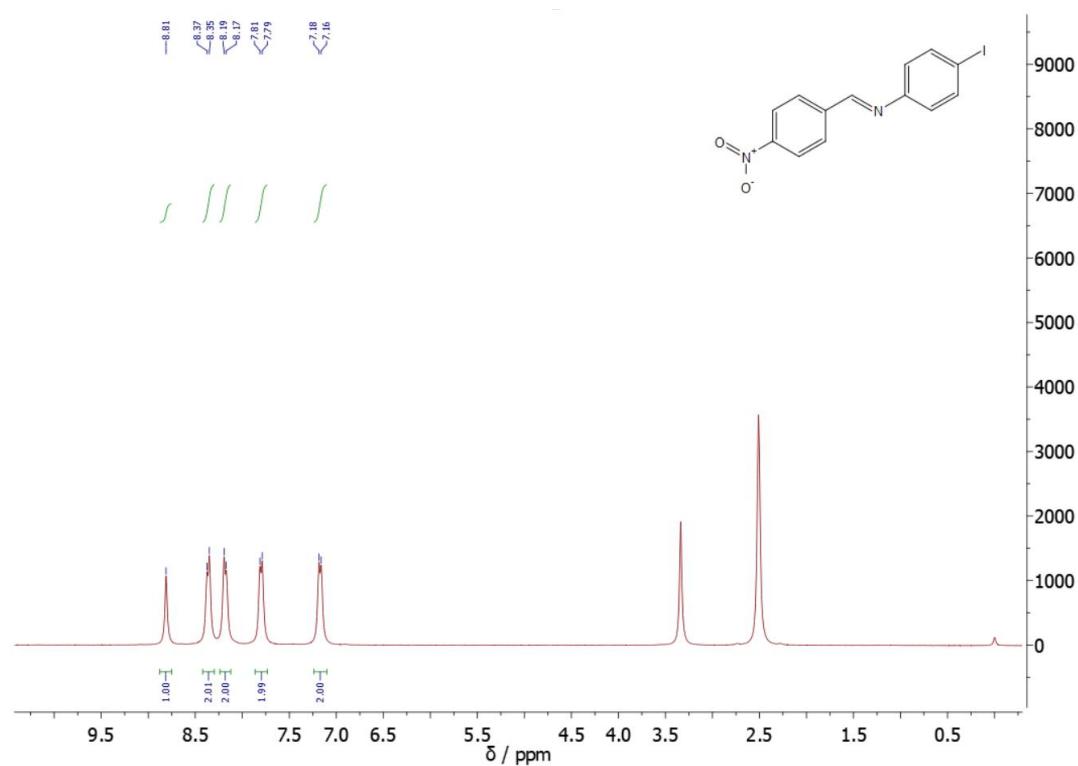
<sup>h</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:2 uz dodatak 0,1 mol. ekviv. SA tijekom 240 min. <sup>i</sup>Mljevenje spojeva **11** i **12d** u molarnom omjeru 1:2 u suhim uvjetima.



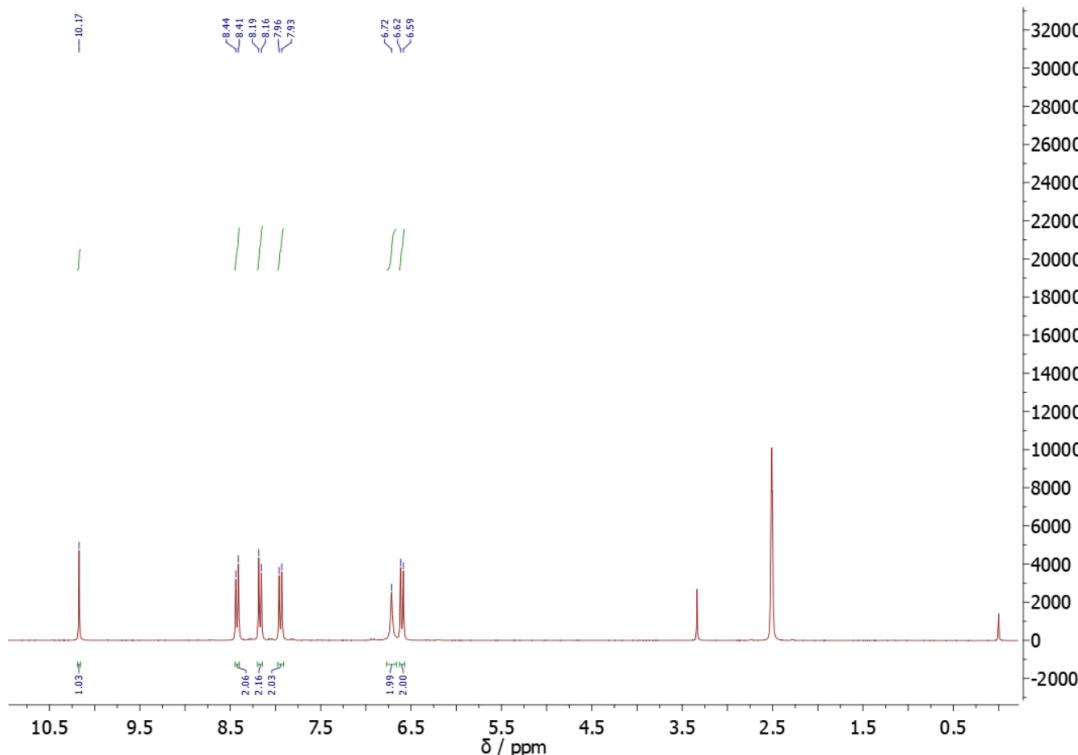
Slika D62.  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13a**.



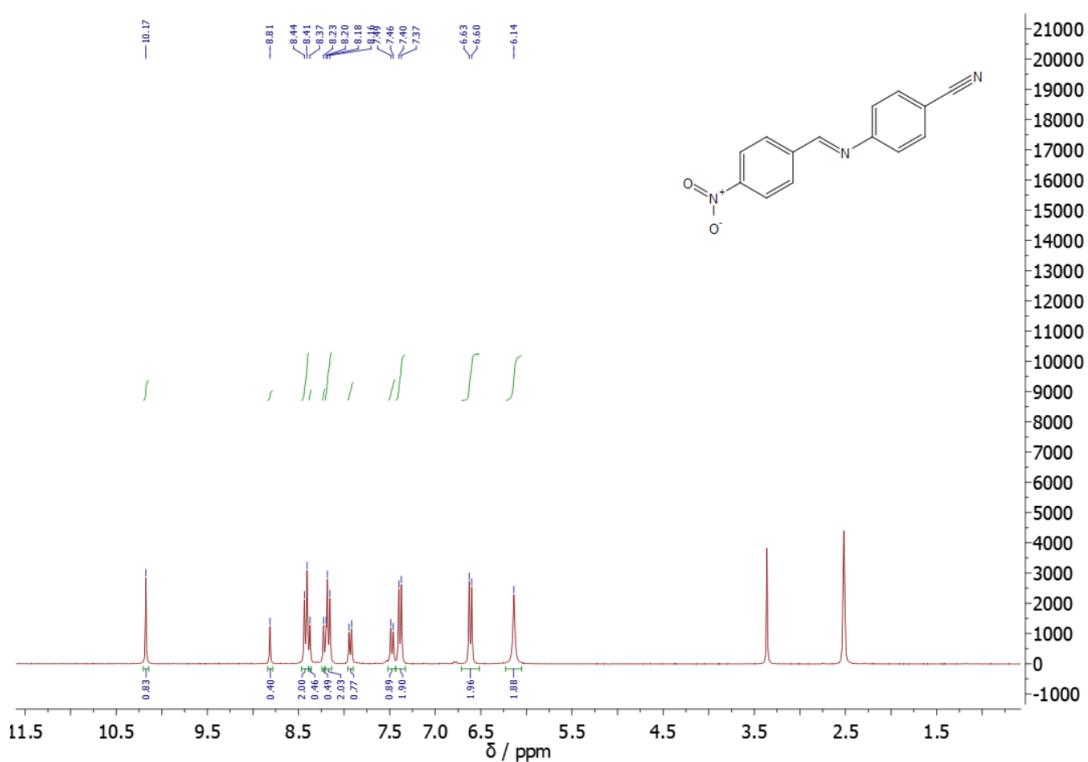
Slika D63.  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13b**.



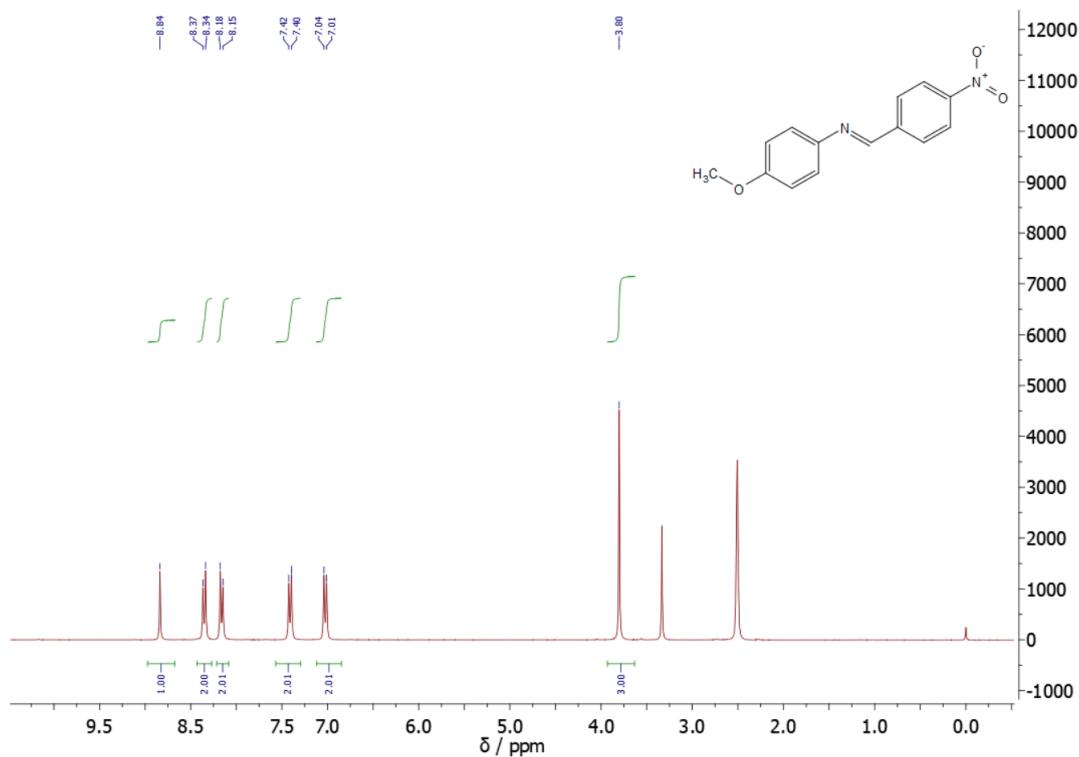
**Slika D64.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13c**.



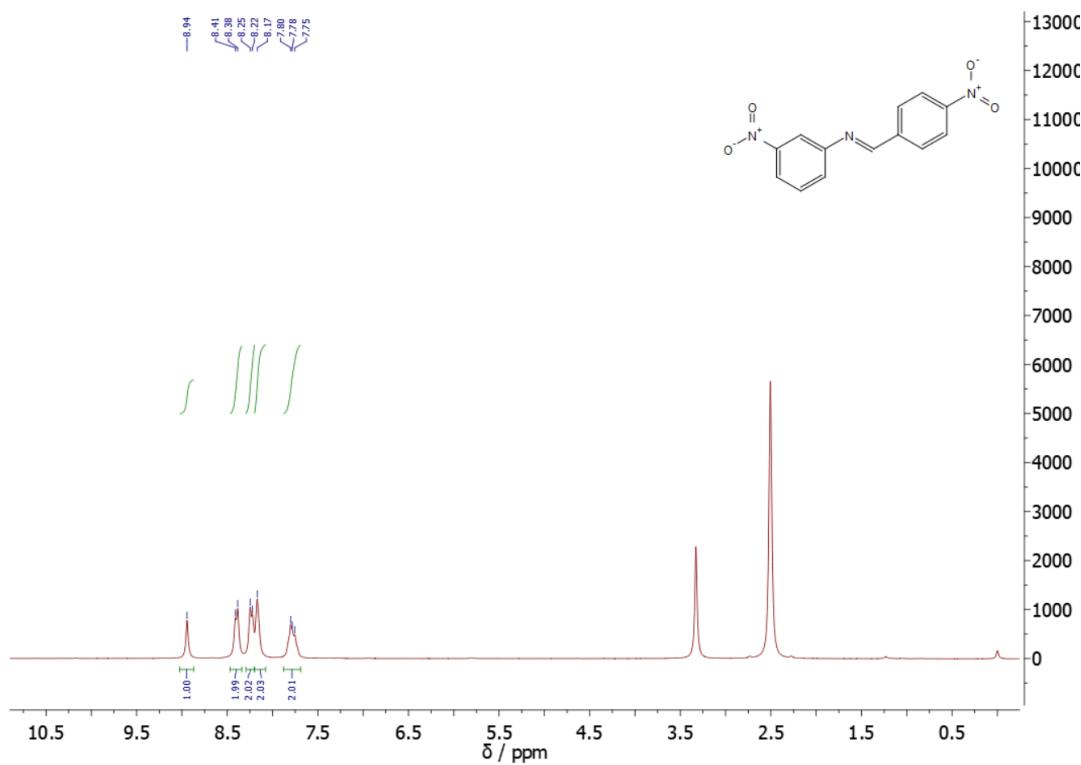
**Slika D65.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **11** i **12d** u posudi od PMMA (unutarnji volume 14 mL) pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz u trajanju od 60 min. Produkt **13d** nije identificiran.



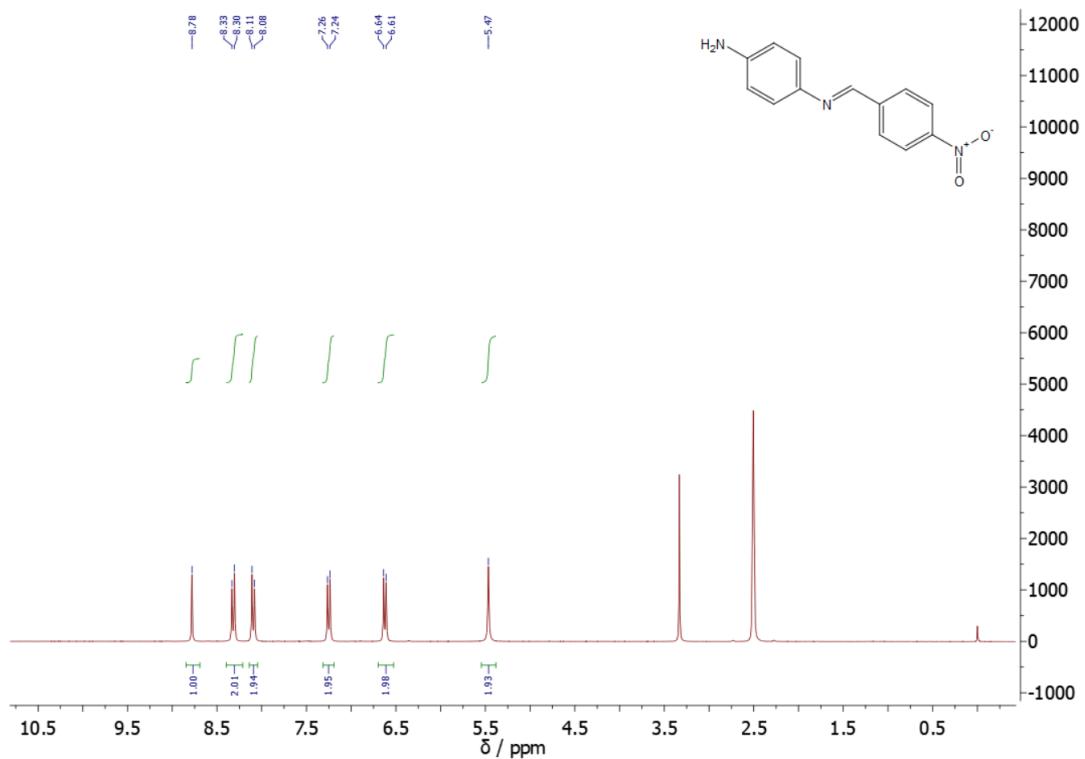
**Slika D66.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13e**.



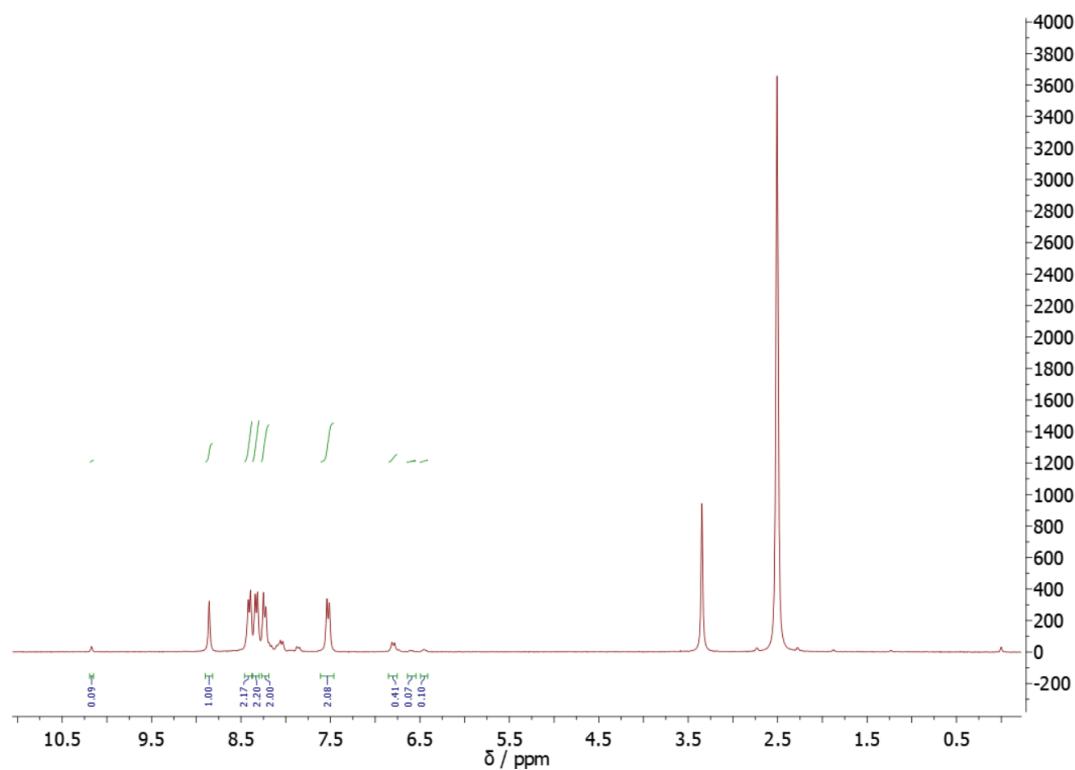
**Slika D67.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13f**.



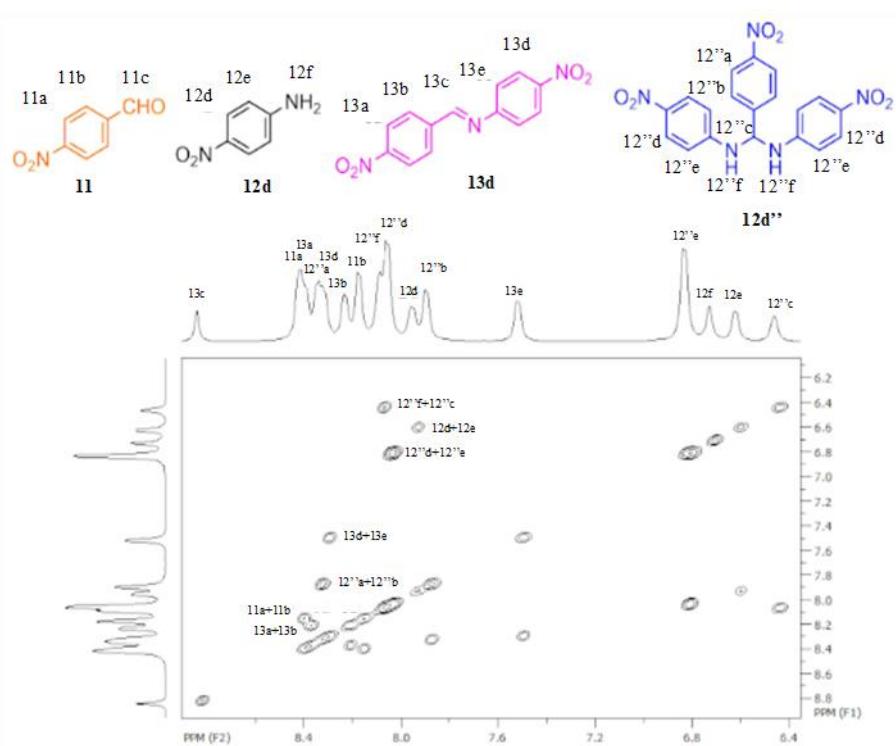
**Slika D68.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13g**.



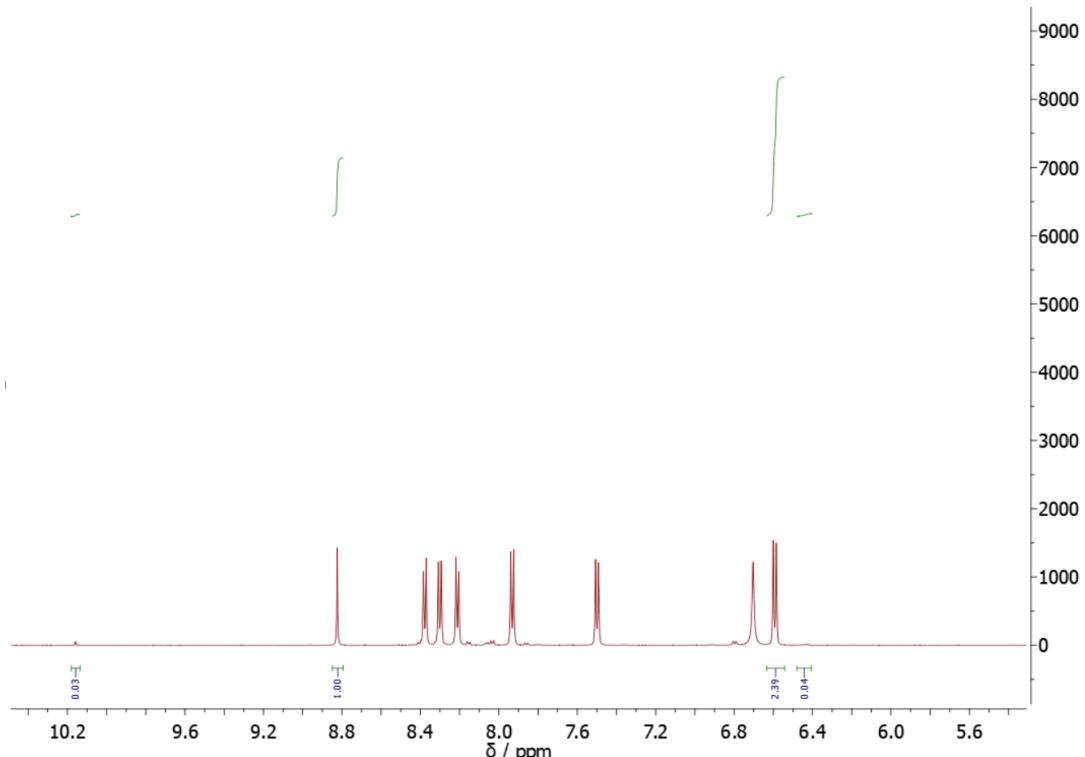
**Slika D69.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) spoja **13h**.



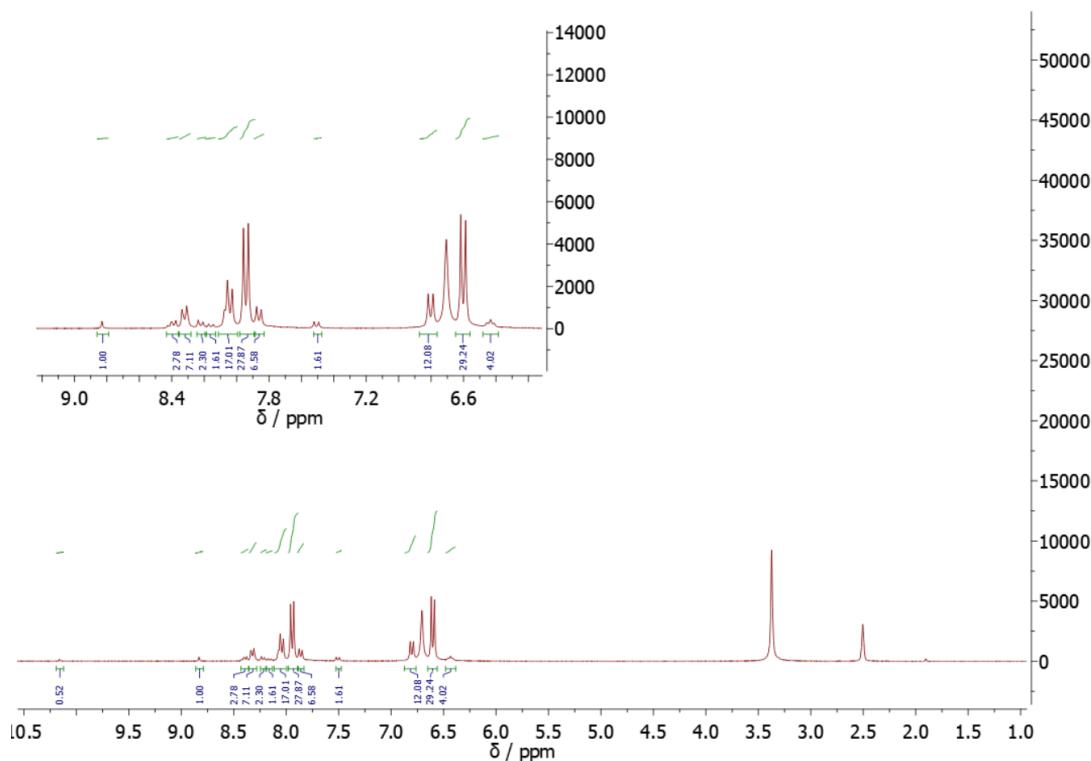
**Slika D70.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) sirove reakcijske smjese nakon mljevenja **11** i **12d** katalizirano s 0,1 mol. ekviv. AcOH tijekom 60 min pri frekvenciji od 30,0 Hz. U odnosu na NG mljevenje, u slučaju LAG reakcije identificiran je nastanak produkta.



Slika D71. 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY spektar reakcijske smjese nakon mljevenja **11** i **12d** katalizirano s DMF-om tijekom 60 min (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz).

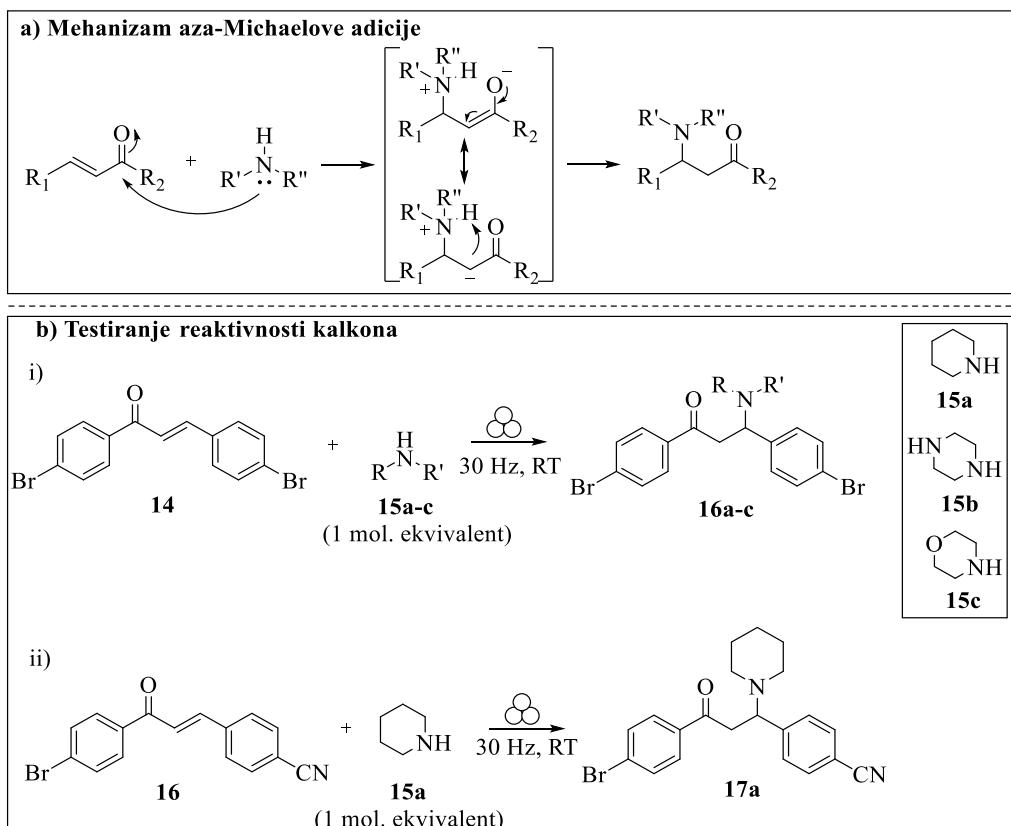


Slika D72.  $^1\text{H}$  NMR spektar (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) reakcijske smjese nakon mljevenja **11** i **12d** u omjeru 1:2 katalizirano s 0,1 mol. ekviv. AcOH tijekom 60 min.



**Slika D73.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) reakcijske smjesenakon mljevenja **11** i **12d** u omjeru 1:5 tijekom 120 min katalizirano s  $\text{AcOH}$  (0,1 mol. ekviv.). Aminal **12d**” opažen je u iskorištenju s 19 % (6,45 ppm), te imin **13d** u iskorištenju 4 % (8,85 ppm).

## 8.3.3. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata



**Shema D3.** Sinteza aza-Michaelovih adukata iz kalkonâ i sekundarnih cikličkih amina u uvjetima suhog mljevenja: a) mehanizam reakcije, b) shema reakcija provedenih u istraživanju.

**Tablica D3.** Ishod mehanokemijskih reakcija između spojeva **14** i **15a-c** određen tekućinskom spektroskopijom  $^1\text{H}$  NMR.

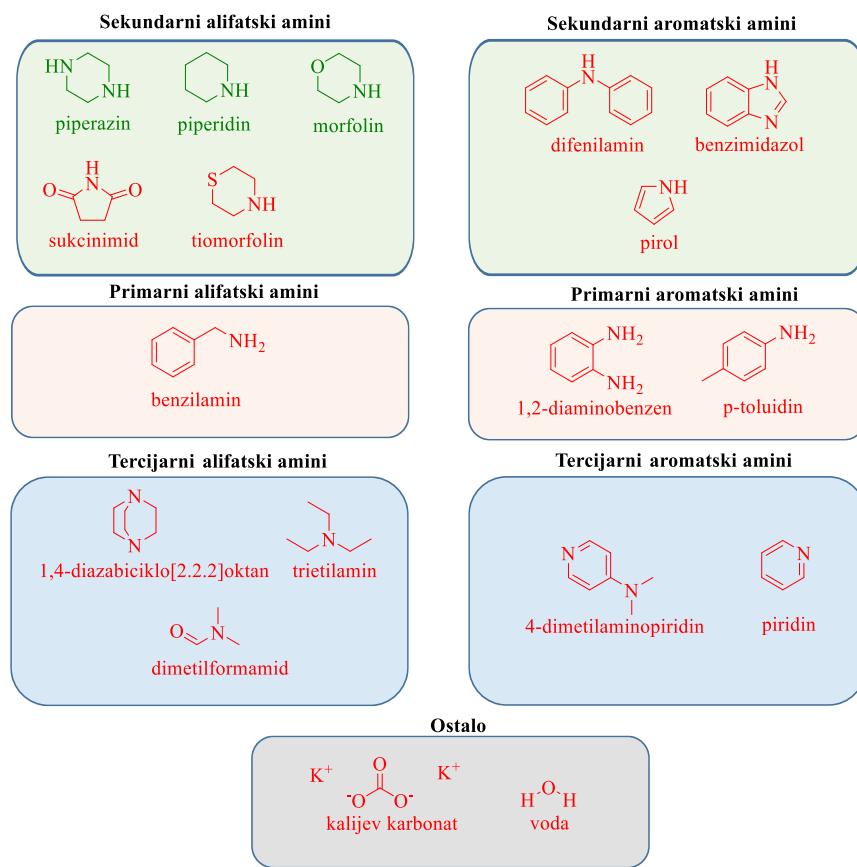
Unos	Kalkon	Amin	NMR iskorištenje (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>14</b>	<b>15a</b>	98
<b>2</b>	<b>14</b>	<b>15a</b>	58
<b>3</b>	<b>14</b>	<b>15a</b>	70 <sup>b</sup>
<b>5</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	71
<b>6</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	80 <sup>c</sup>
<b>7</b>	<b>14</b>	<b>15c</b>	87
<b>8</b>	<b>16</b>	<b>15a</b>	78

<sup>a</sup>Eksperimentalni uvjeti: vibracijski kuglični mlin IST500, 30 Hz, **14** ili **16** (1 mmol), posuda od PMMA (14 mL), dvije kuglice od ZrO<sub>2</sub> (masa 1,6 g, promjer 8 mm), 2 h, zrak, sobna temperatura.  $^1\text{H}$  NMR iskorištenje izračunato omjerom integrala signala početnog kalkona (**14**:  $\delta = 7,88$  ppm, 2H; **16**:  $\delta = 7,89$  ppm, 2H) i produkta (aromatska regija). <sup>b</sup>Materijali su stavljeni u čeliju ispunjenu parama spoja **15a** tijekom jednog tjedna. <sup>c</sup>LAG mljevenje (20  $\mu\text{L}$  CHCl<sub>3</sub>) s vanjskim zagrijavanjem na 50 °C.

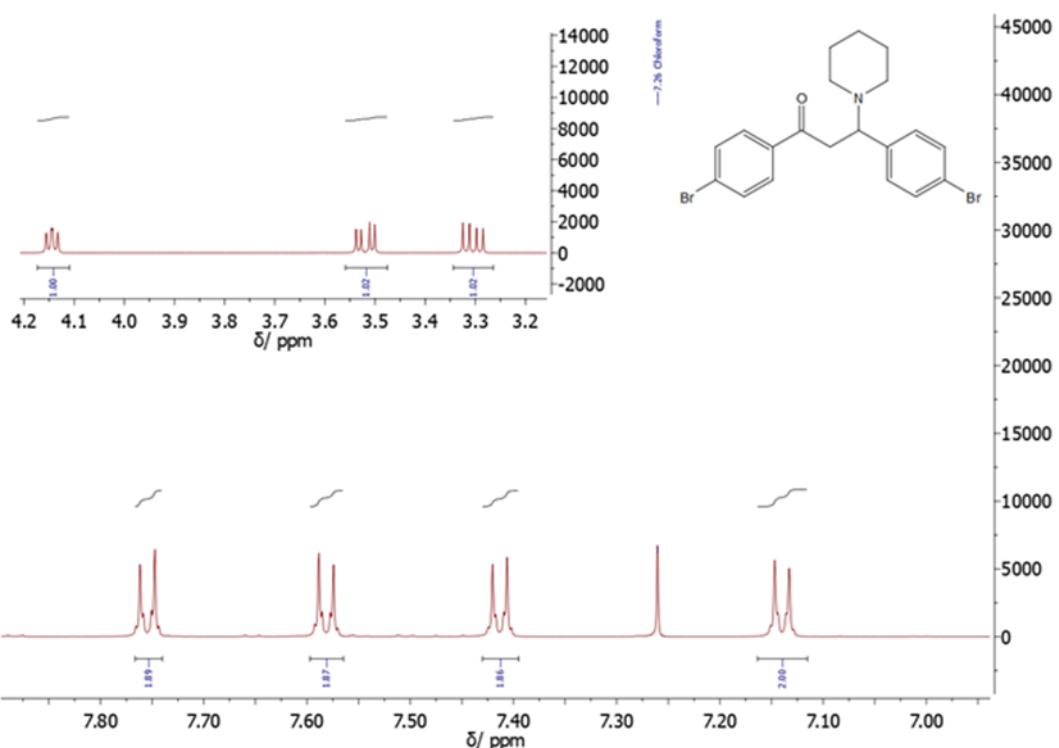
**Tablica D4.**Ishod optimizacije mehanokemijske reakcije između spojeva **14** i **15b**.

<b>Unos</b>	<b>Kalkon</b>	<b>Amin</b>	<b>NMR iskorištenje (%)<sup>a</sup></b>
<b>1</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	71
<b>2</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	26
<b>3</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	59 <sup>b</sup>
<b>4</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	65 <sup>c</sup>
<b>5</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	32 <sup>d</sup>
<b>6</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	32 <sup>e</sup>
<b>7</b>	R. smjesa iz <b>unosa br. 2</b>	-	72 <sup>e</sup>
<b>8</b>	R. smjesa iz <b>unosa br. 3</b>	-	84 <sup>e</sup>
<b>9</b>	<b>14</b>	<b>15b</b>	<b>49</b>

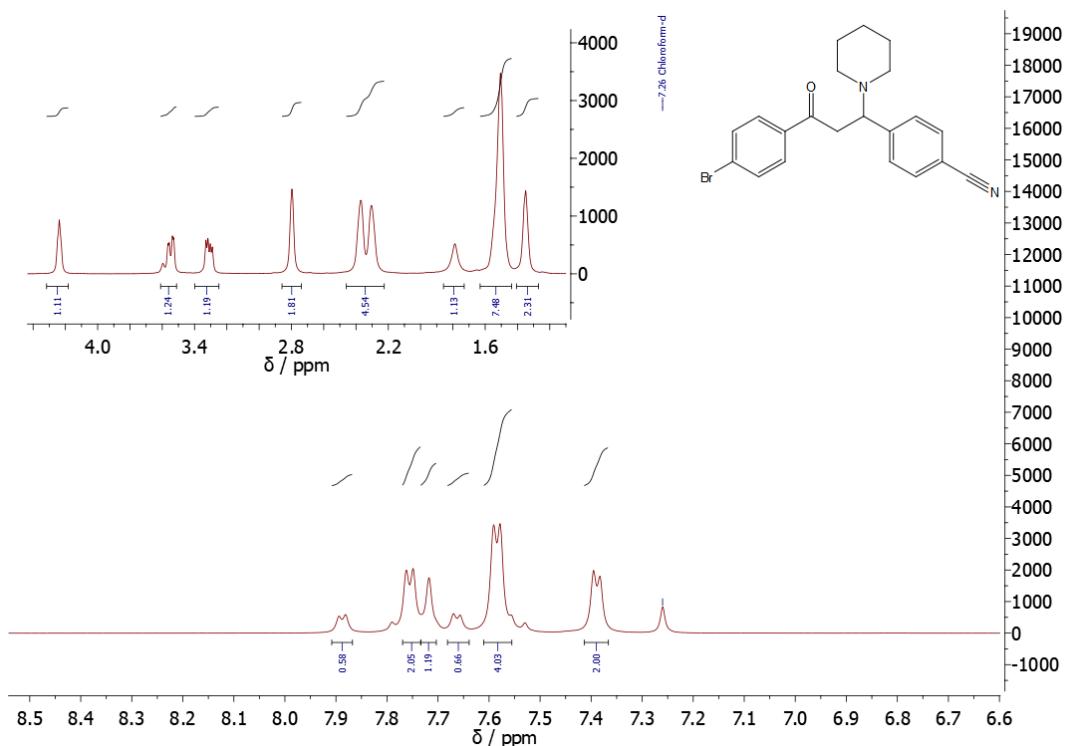
<sup>a</sup>Eksperimentalni uvjeti: vibracijski kuglični mlinIST500, 30 Hz, **14** (1 mmol), posuda od PMMA unutarnjeg volumena 14 mL, dvije kuglice od ZrO<sub>2</sub> (masa 1,6 g, promjer 8 mm), 2 h, zrak, sobna temperatura. <sup>b</sup>H NMR iskorištenje izračunato omjerom integrala početnog kalkona **14** i produkta **16b**. <sup>c</sup>Trajanje mljevenja 4 h. <sup>d</sup>Mljevenje tijekom noći. <sup>e</sup>Reakcija provedena u 5 mL CHCl<sub>3</sub> uz miješanje u otopini tijekom 4 h. <sup>e</sup>LAG (20 µL CHCl<sub>3</sub>), 4 h mljevenja.



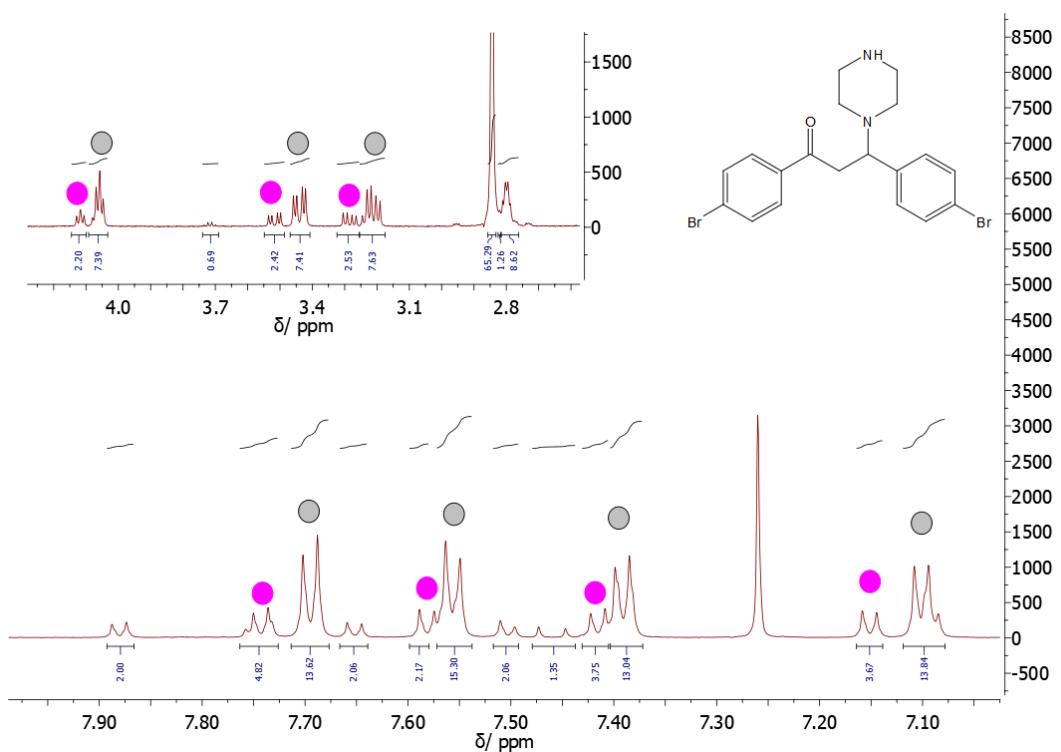
**Shema D4.** Prikaz korištenih amina za provedbu aza-Michaelove adicije u vibracijskom kugličnom mlinu.



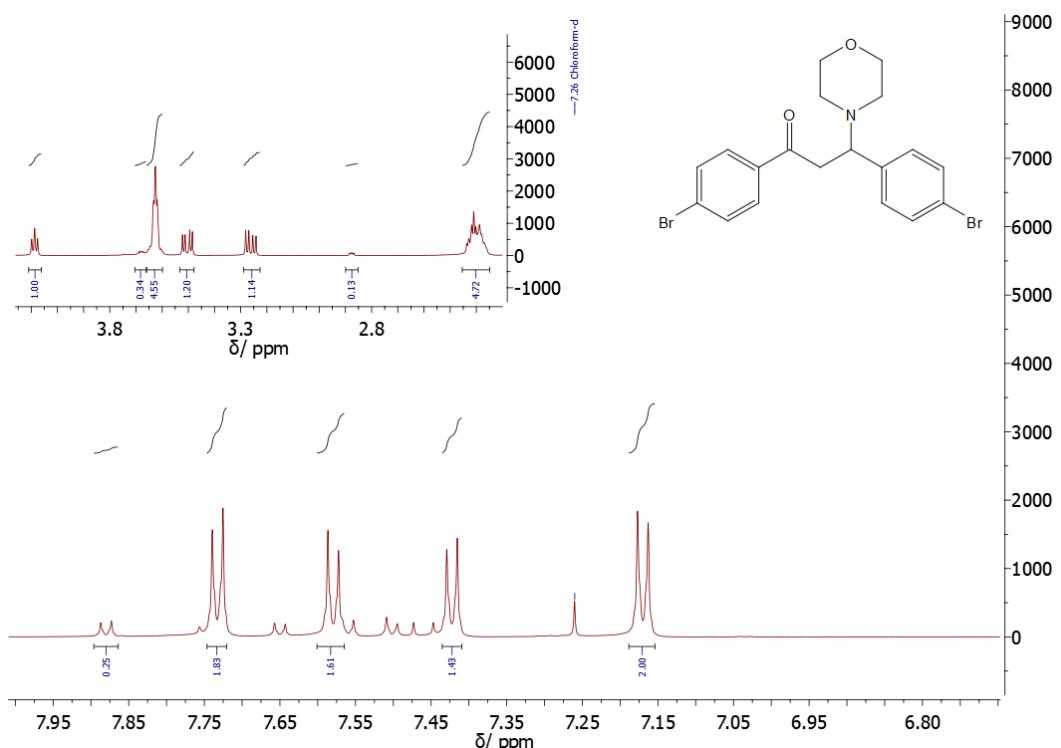
**Slika D74.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **16a**.



**Slika D75.**  $^1\text{H}$  NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **18a**.



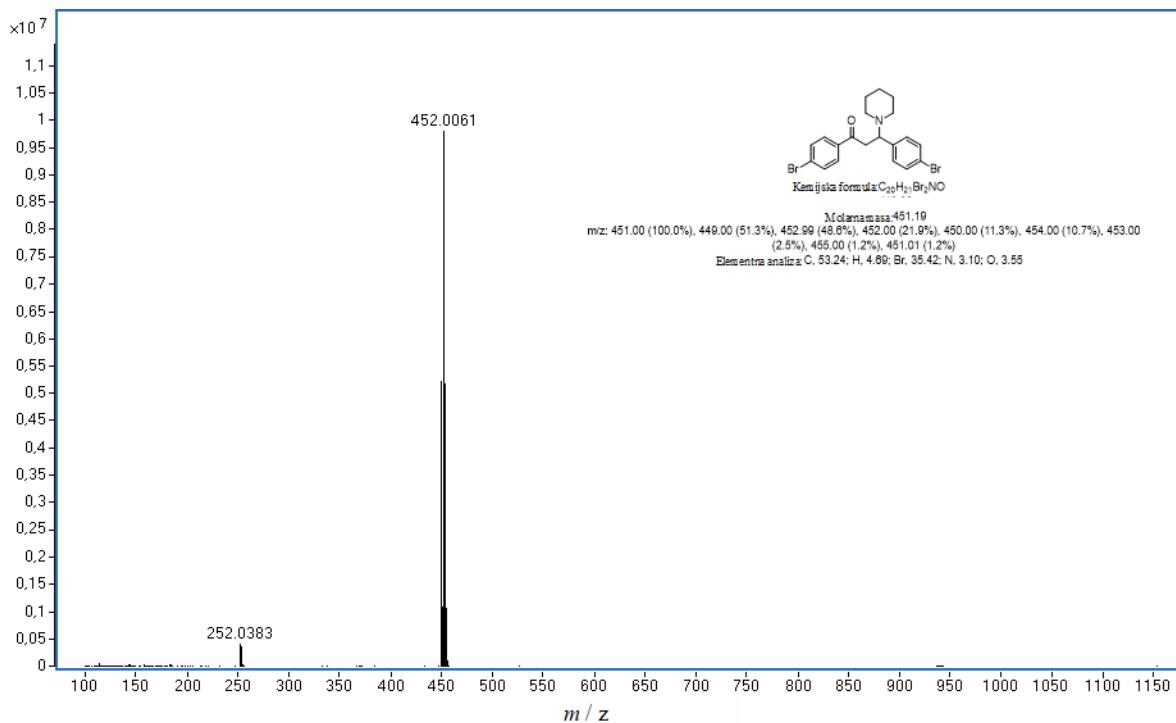
**Slika D76.** <sup>1</sup>H NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) sirove reakcijske smjese koja sadrži spojeve **16b** i **16b'** nakon mljevenja **14** i **15b** tijekom 120 min u kugličnom mlinu pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz. Oznake: siva - **16b**, ljubičasta - **16b'**.



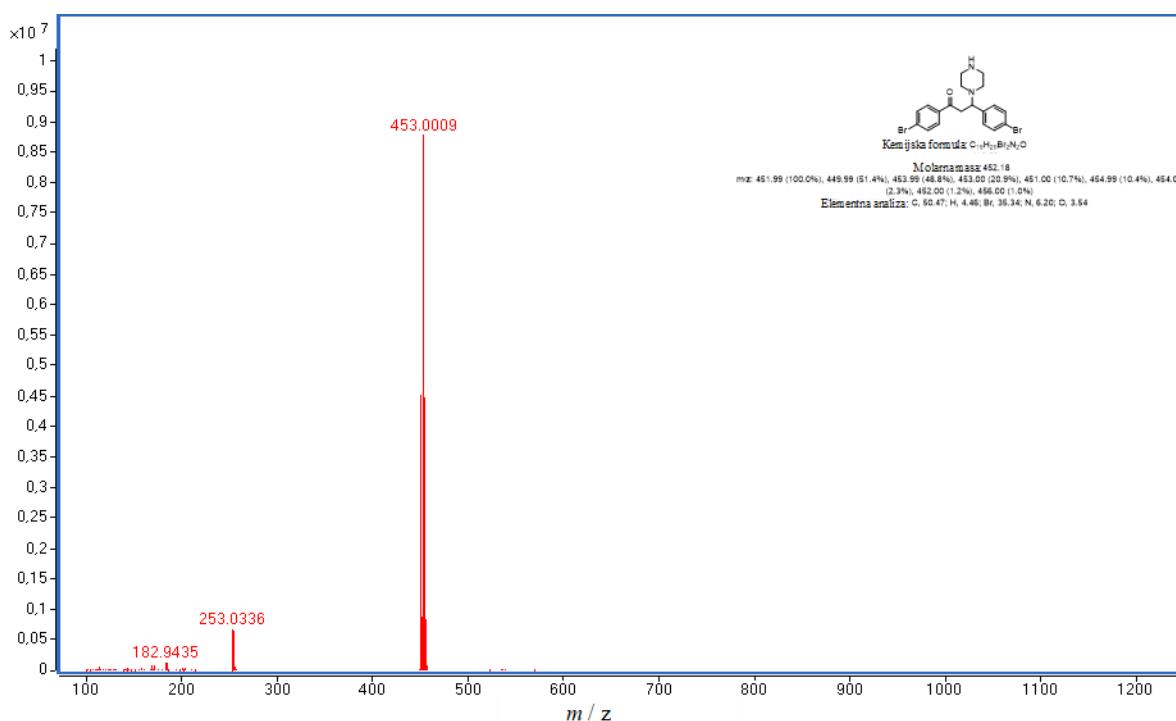
**Slika D77.** <sup>1</sup>H NMR spektar ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) spoja **16c**.

## 8.4. HR / MS analiza

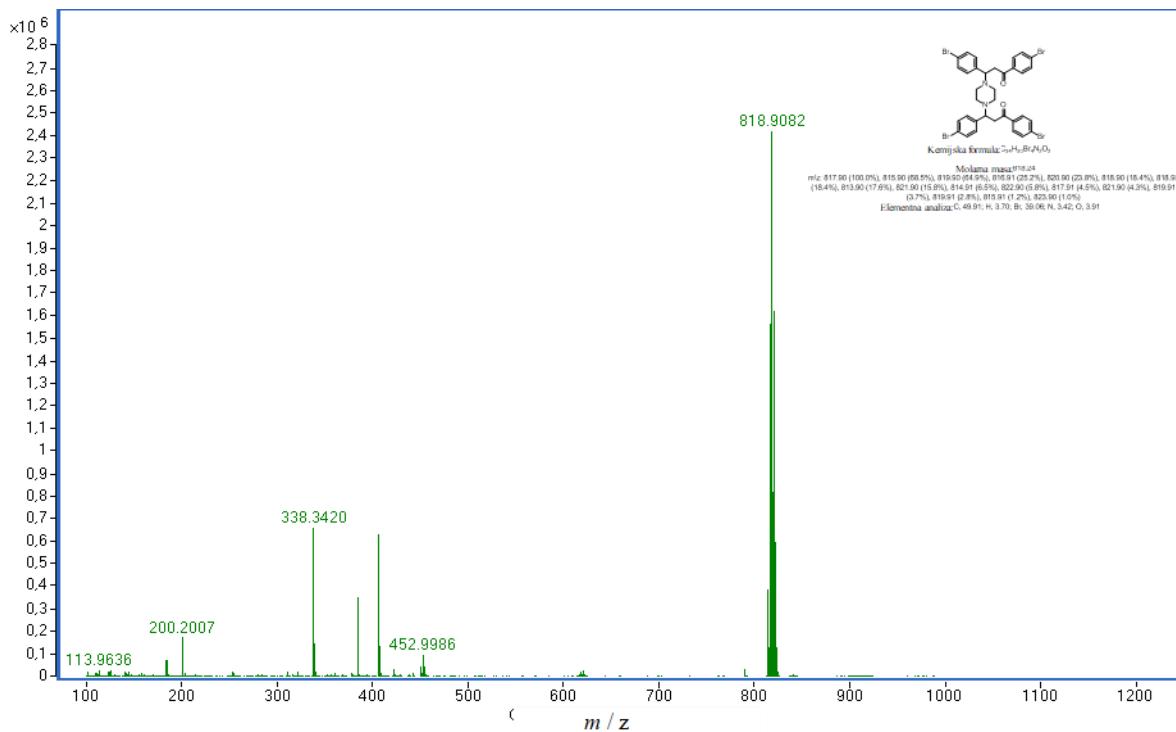
### 8.4.1. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata



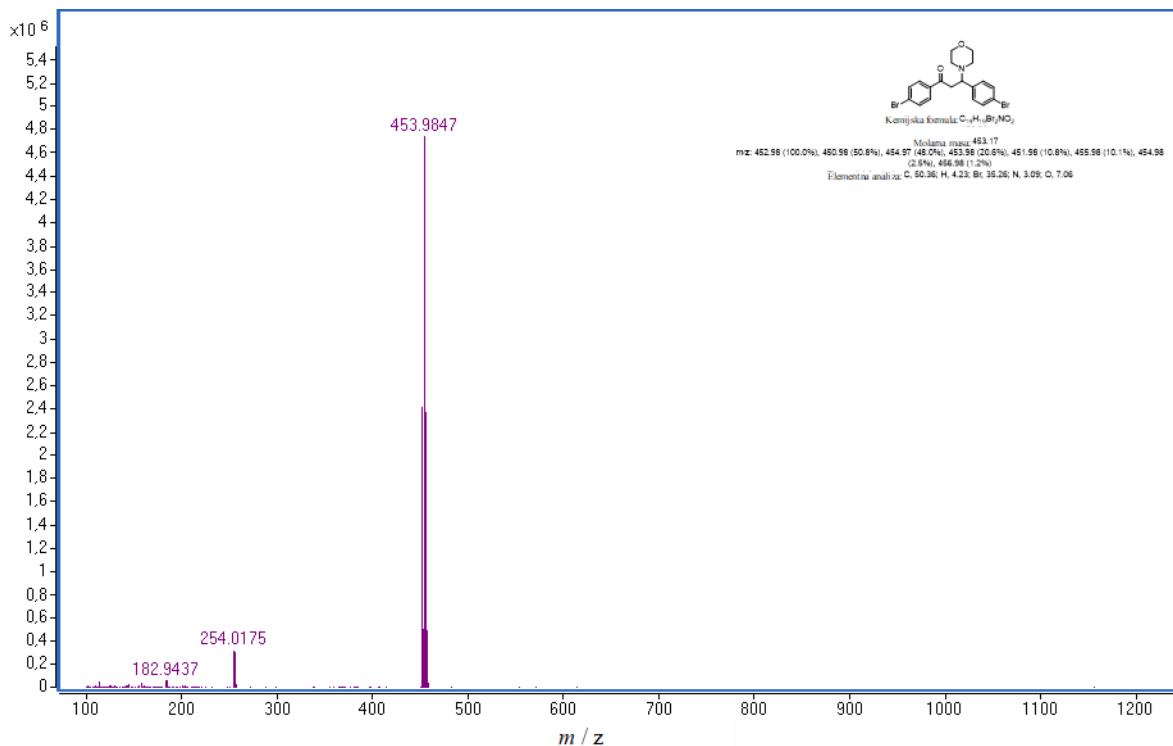
Slika D78. HR/ MS spektar spoja 16a.



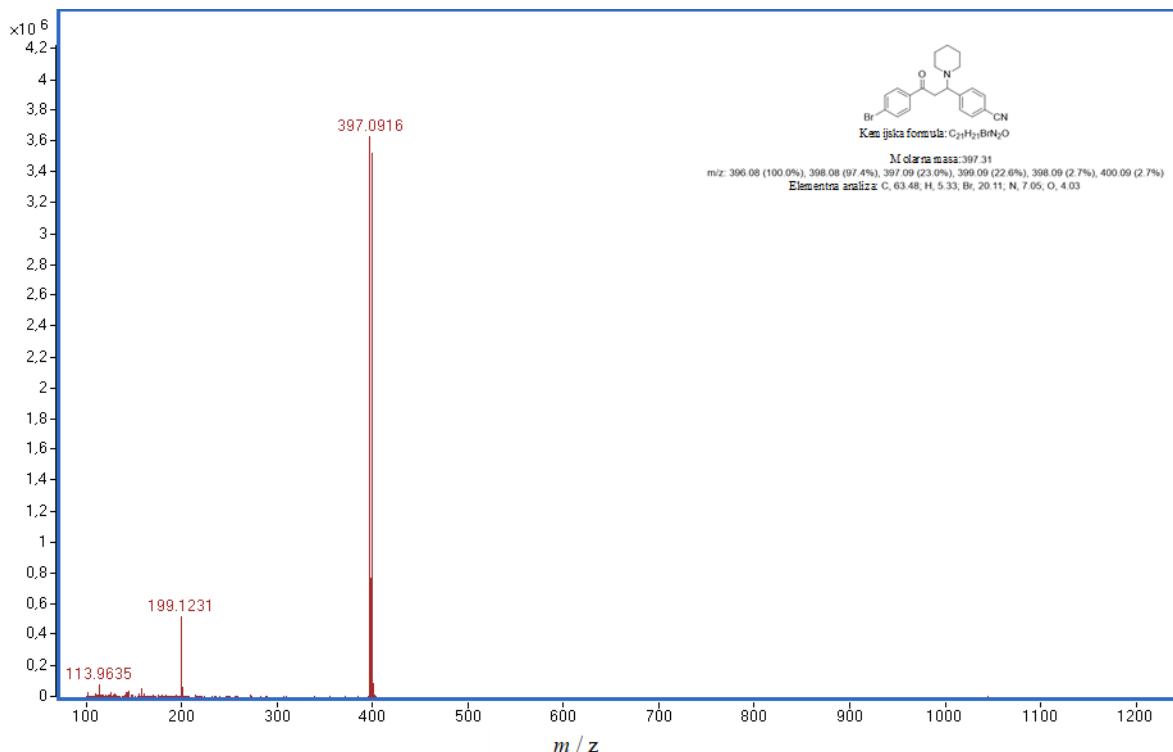
Slika D79. HR/ MS spektra spoja 16b.



Slika D80. HR/ MS spektar spoja 16b'.



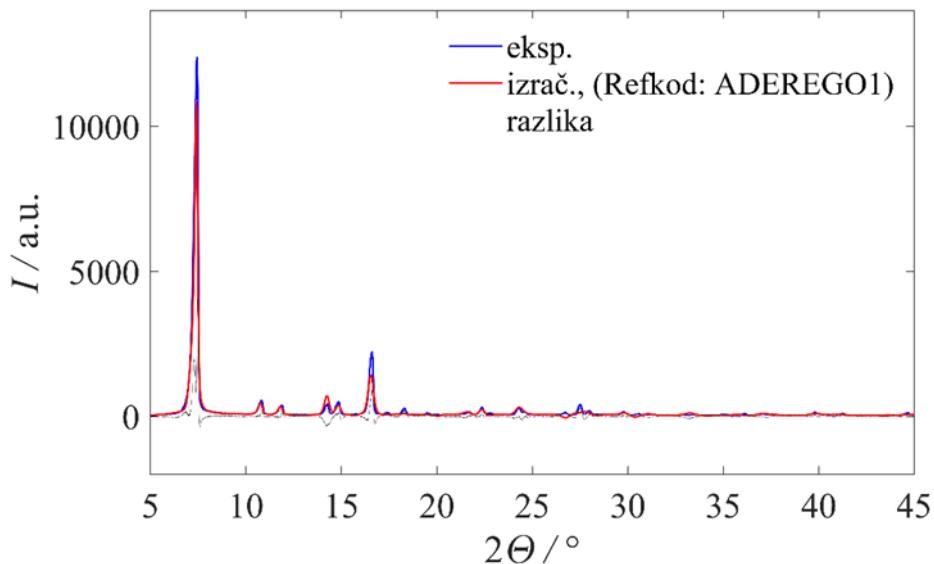
Slika D81. HR/MS spektar spoja 16c.



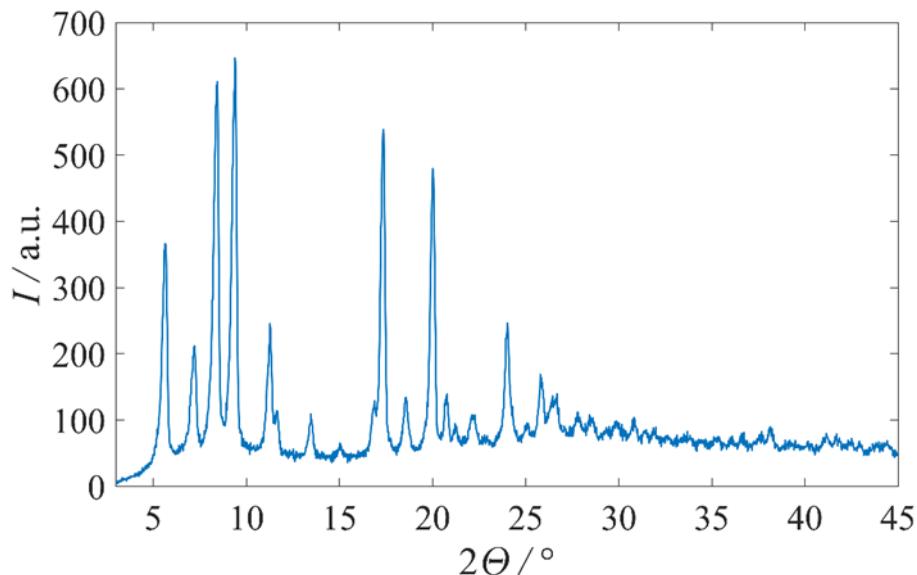
Slika D82. HR-MS spektar spoja 18a.

## 8.4. Difraktogrami praškastih uzoraka

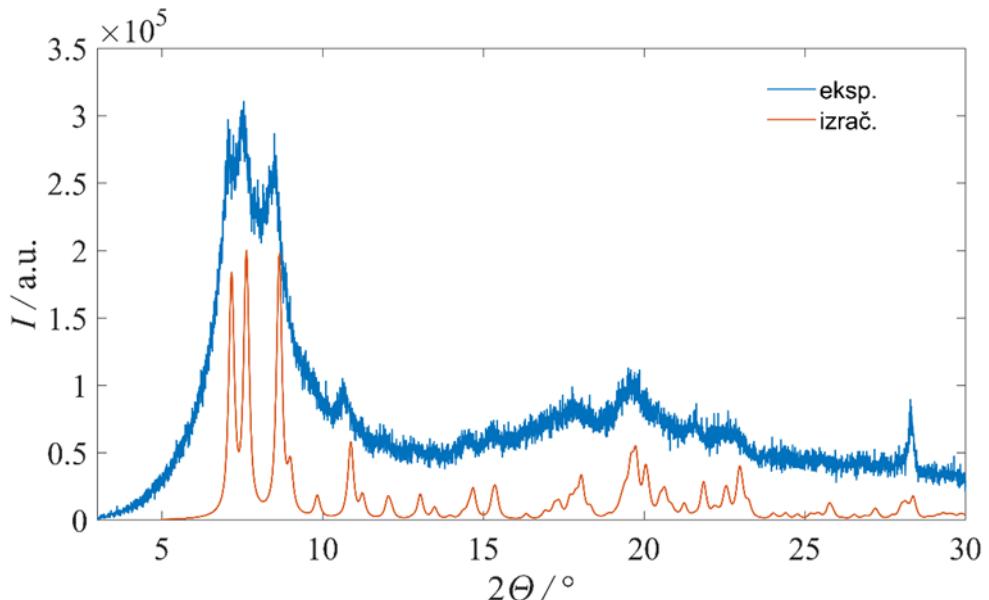
8.4.1. Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata



**Slika D83.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara monomer **5** utočnjen Rietveldovom metodom koristeći dostupne kristalografske podatke (oznaka u CSD: ADEREGO1).<sup>174</sup> Plavom bojom prikazan je eksperimentalni difraktogram, crvenom izračunati, a sivom bojom njihova razlika.

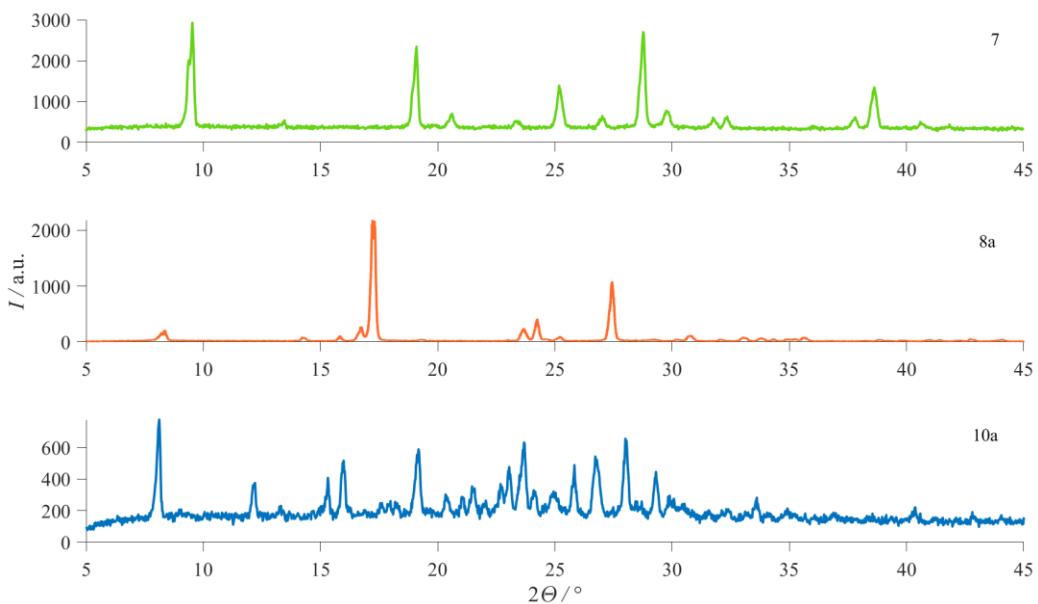


**Slika D84.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara dihidratu **4** snimljen korištenjem  $\text{CuK}\alpha$  zračenja.

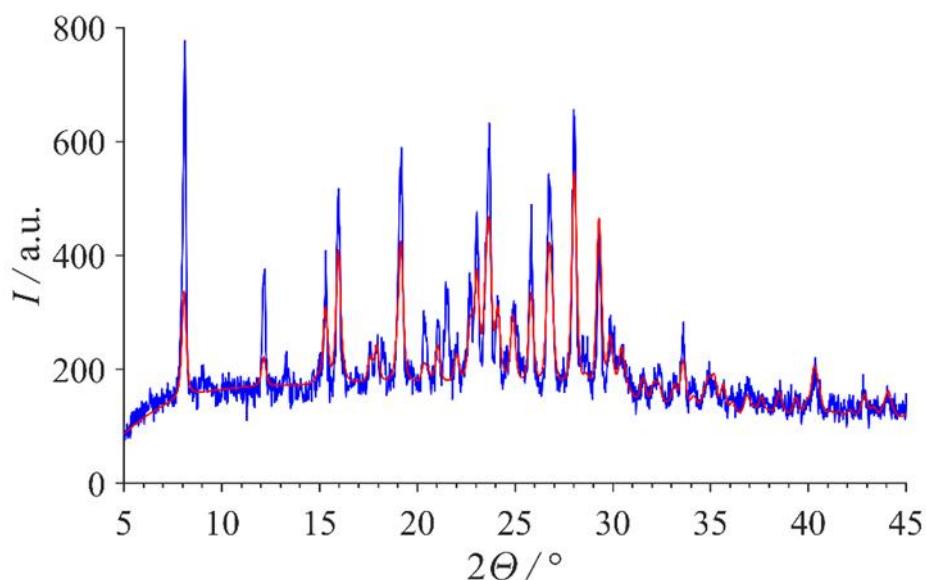


**Slika D85.** Usporedba difraktograma praškastog uzorka trimera pripravljenog mljevenjem (plava linija) i izračunati difraktogram koji odgovara trimeru (oznaka u CSD: ADERIK01) (narančasta linija). Difraktograma ukazuje na amorfnost, ali karakteristični refleksi odgovaraju fazi trimera.

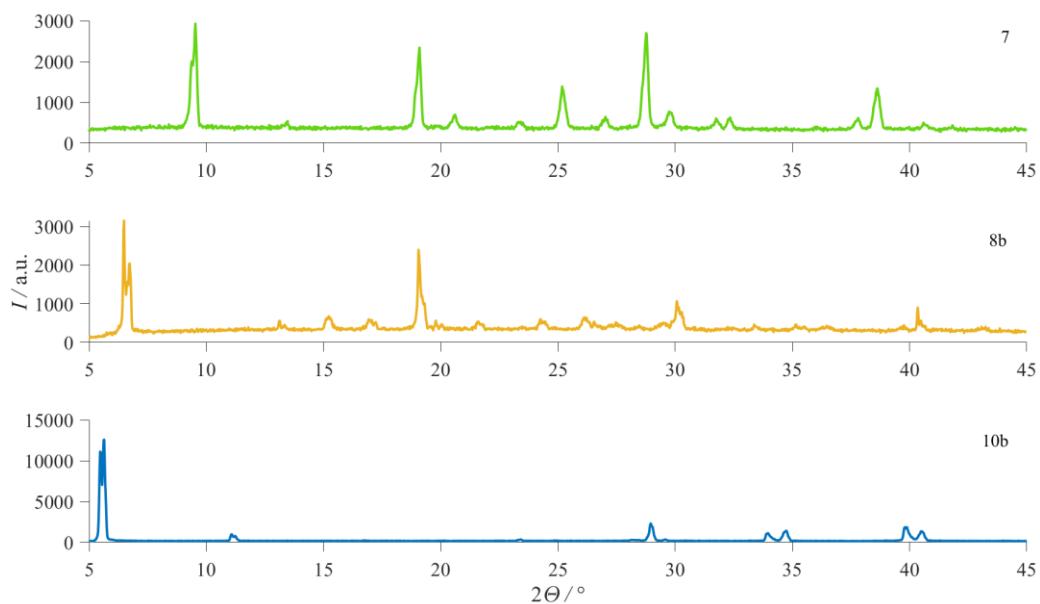
#### 8.4.2. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ



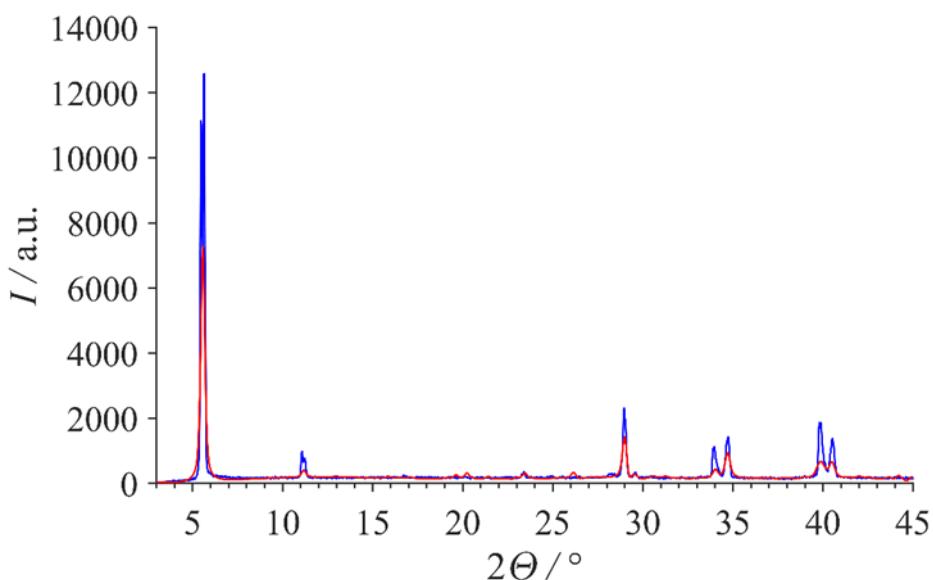
**Slika D86.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): 7, 8a i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



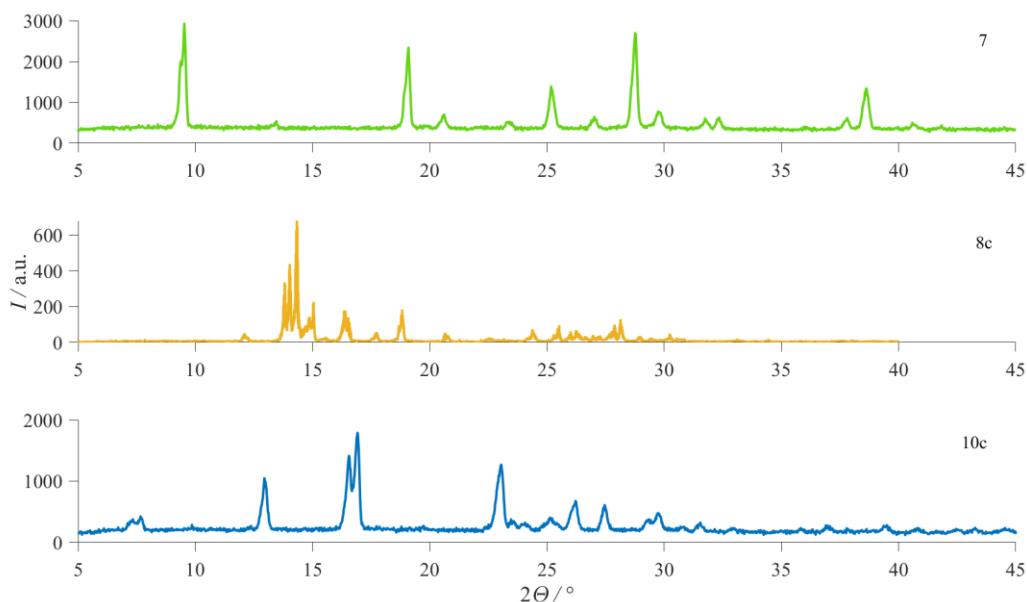
**Slika D87.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara čistom spoju **10a**. Crvena krivulja odgovara izračunatom difraktogramu (oznaka u CSD: HESGES).<sup>220</sup>



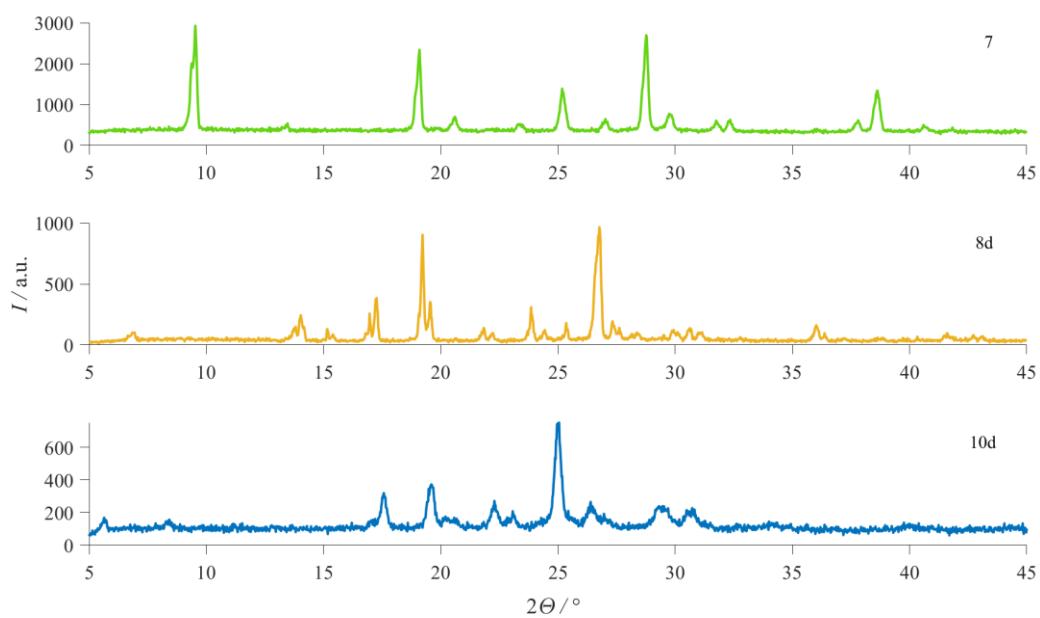
**Slika D88.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **7**, **8b** i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



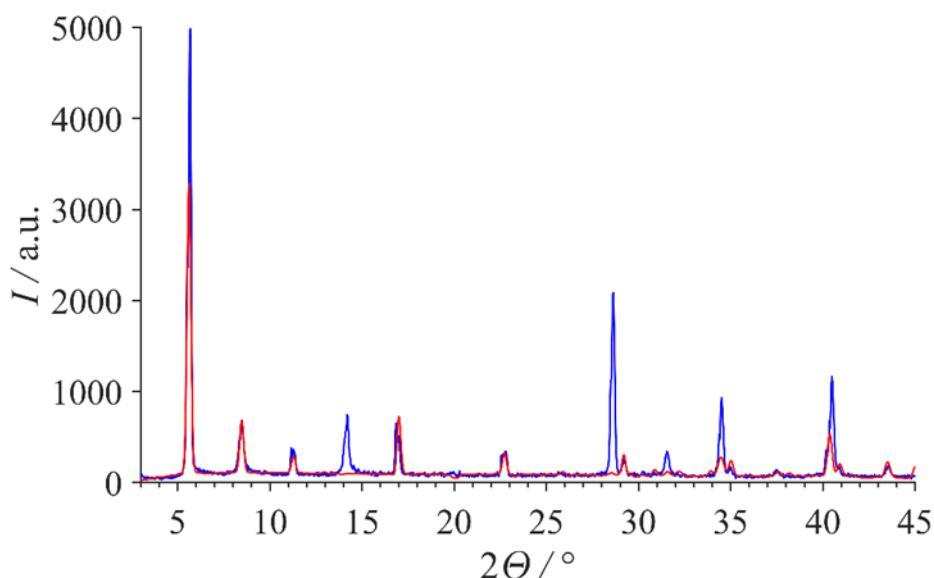
**Slika D89.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara čistom spoju **10b**. Crvena krivulja odgovara izračunatom difraktogramu (oznaka u CSD: BPPRTO).<sup>221</sup>



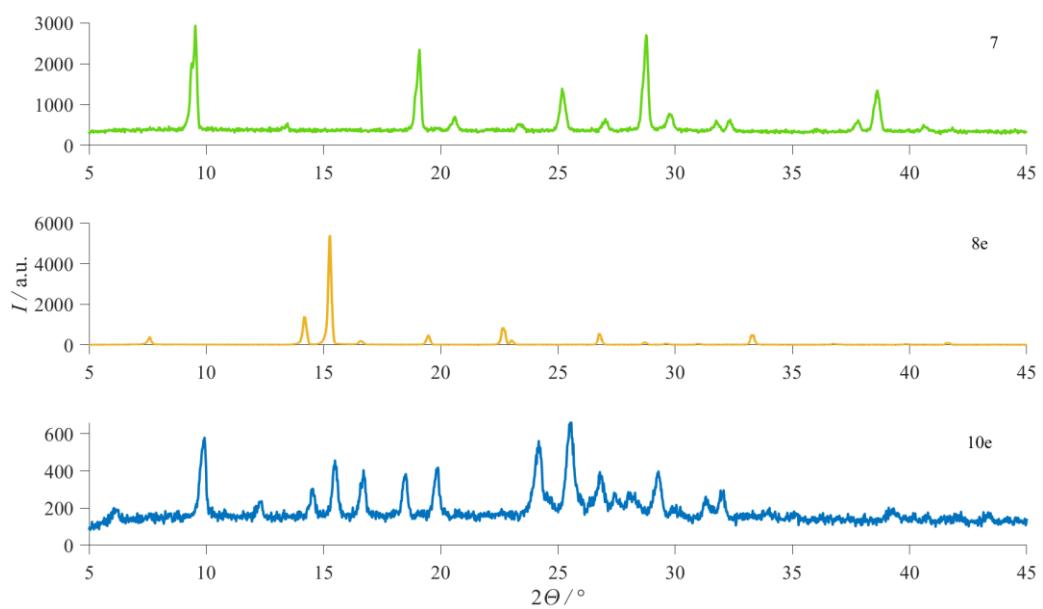
**Slika D90.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **7**, **8c** i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



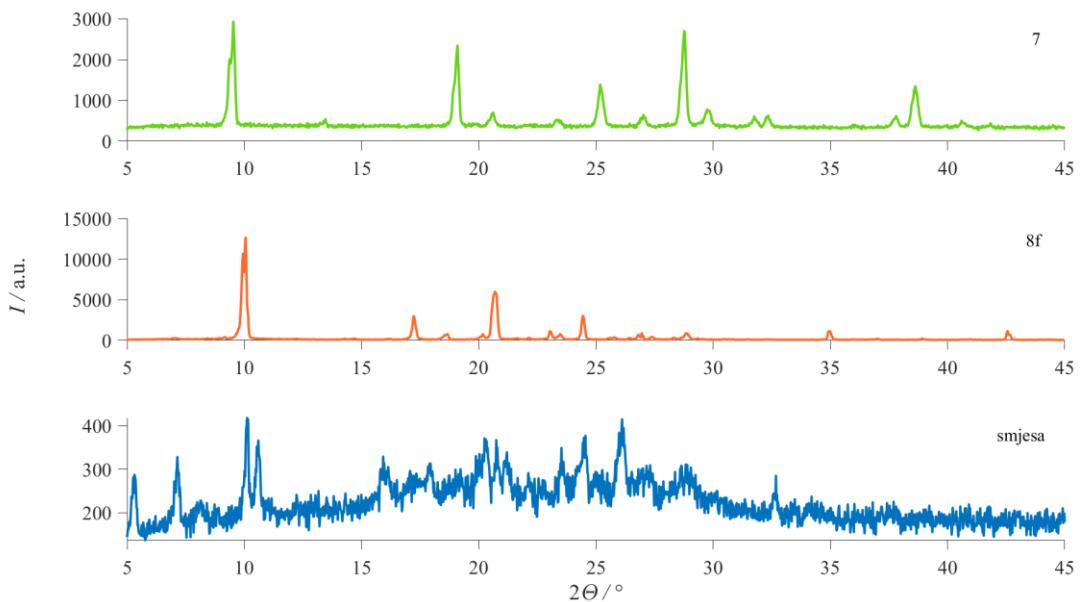
**Slika D91.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **7**, **8d** i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



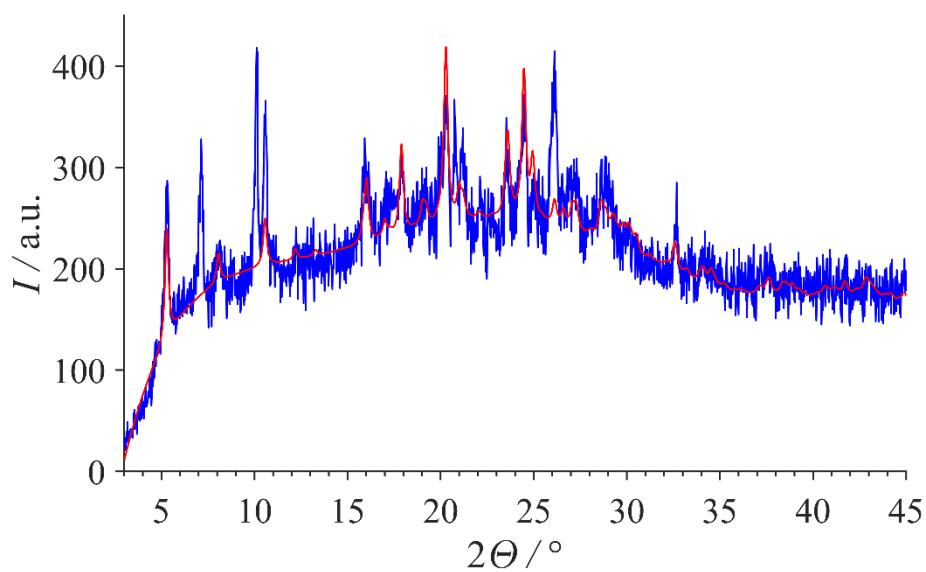
**Slika D92.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara čistom spoju **10d**. Crvena krivulja odgovara izračunatom difraktogramu (oznaka u CSD: LEPYIP).<sup>222</sup>



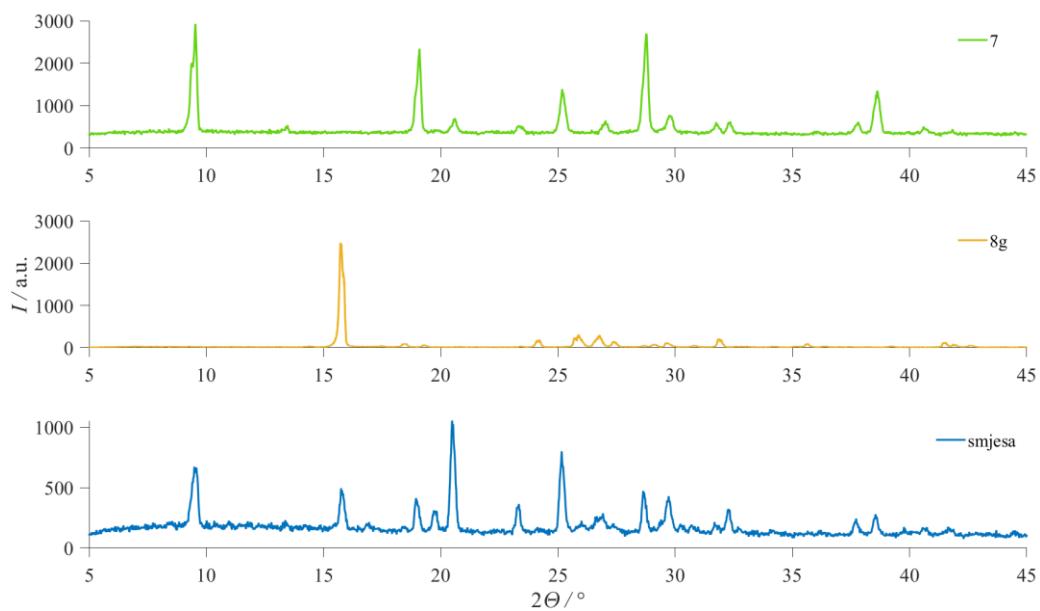
**Slika D93.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): 7, 8e i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



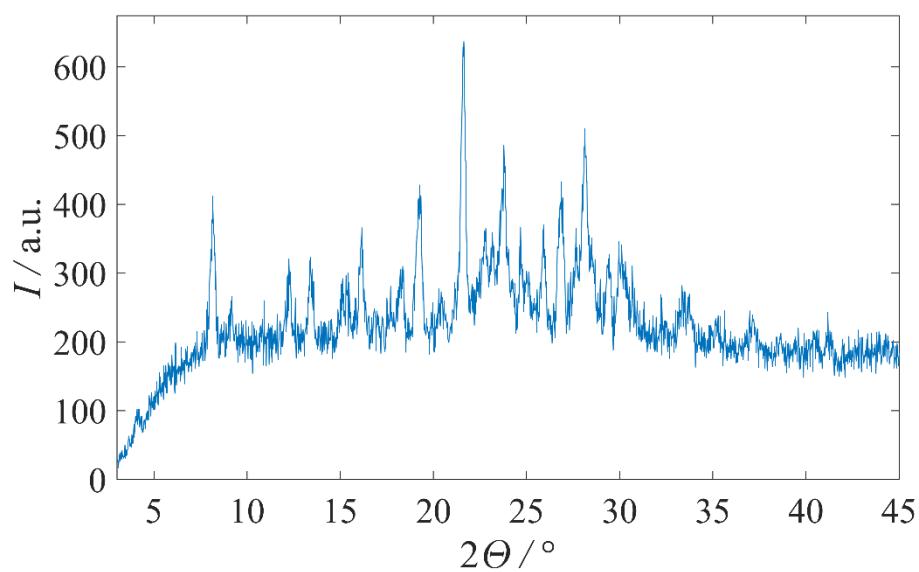
**Slika D94.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): 7, 8f i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



**Slika D95.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara sirovoj reakcijskoj smjesi nakon mljevenja 7 i 8f u kugličnom mlinu nakon 2 h suhog mljevenja pri frekvenciji od 30,0 Hz. Crvena krivulja odgovara izračunatom difraktogramu (oznaka u CSD: MOGNON(01)).<sup>205</sup>

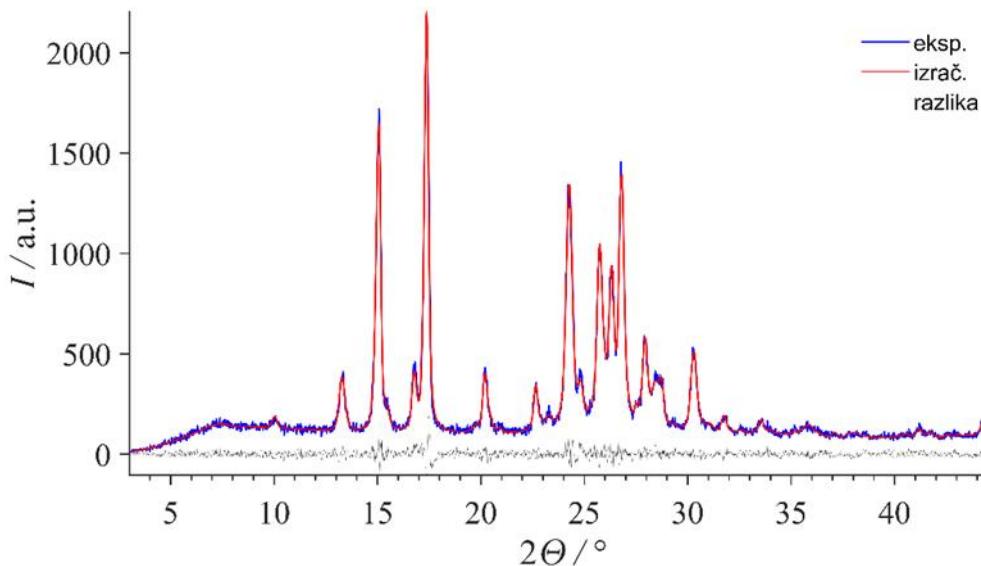


**Slika D96.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): 7, 8g i sirove reakcijske smjese nakon 2 h suhog mljevenja u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.

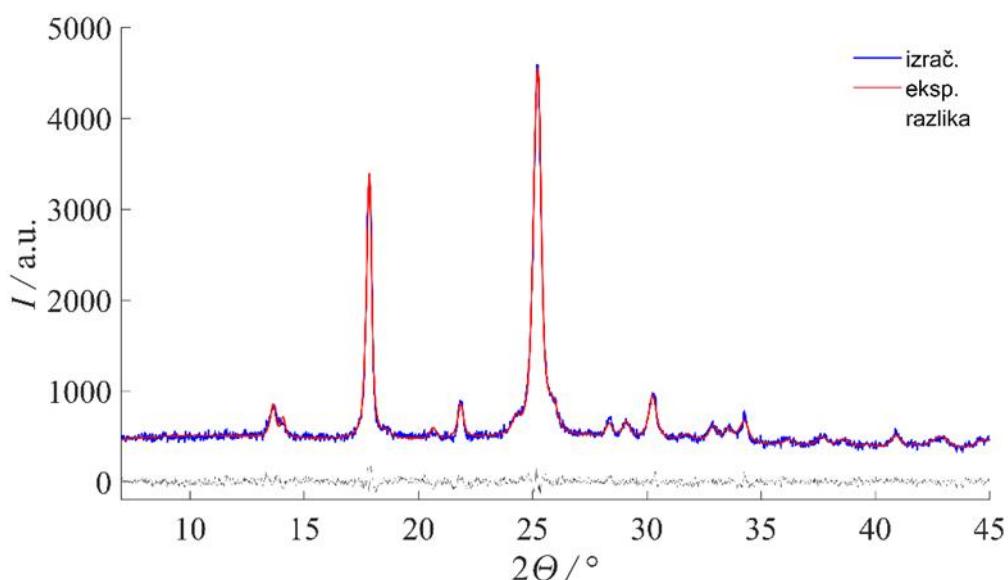


**Slika D97.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara međuprojektu 9.

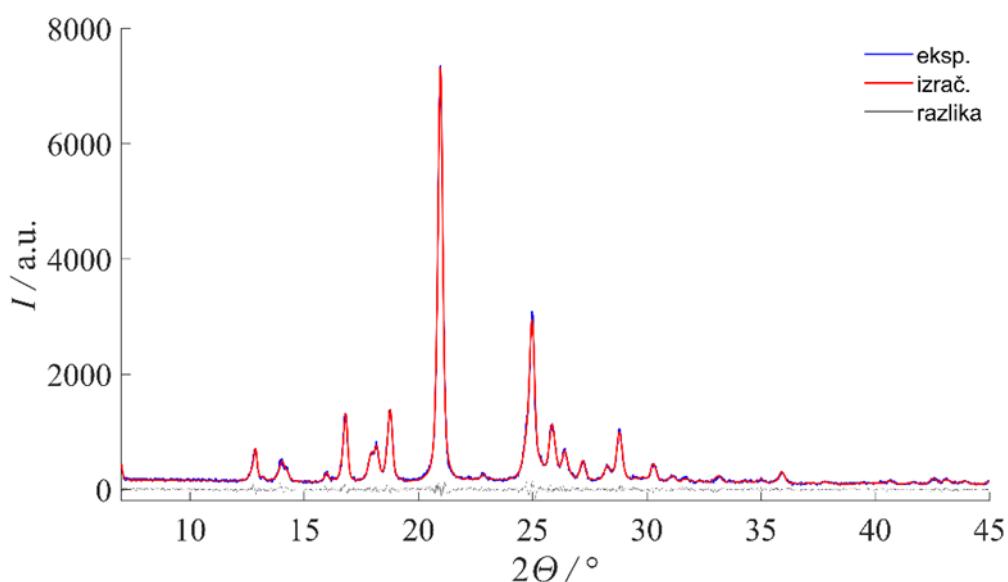
#### 8.4.3. Modelna reakcija: sinteza iminâ



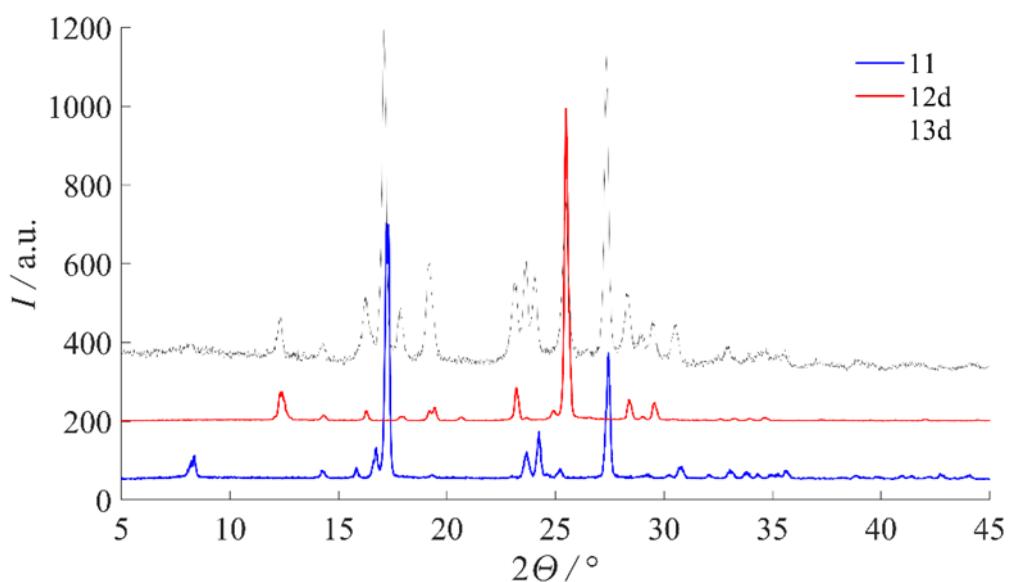
**Slika D98.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju 13a utočnjen Rietveldovom metodom koristeći dostupne kristalografske podatke (oznaka u CSD: UGESOR).<sup>223</sup>



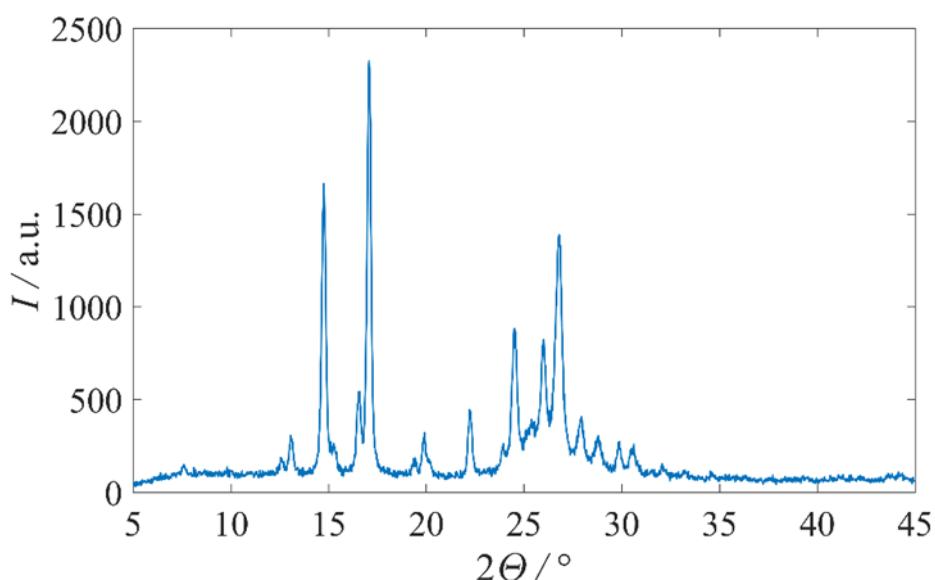
**Slika D99.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **13b** utočnjen Rietveldovom metodom koristeći dostupne kristalografske podatke (oznaka u CSD: FIBXIZ01).<sup>219, 224</sup>



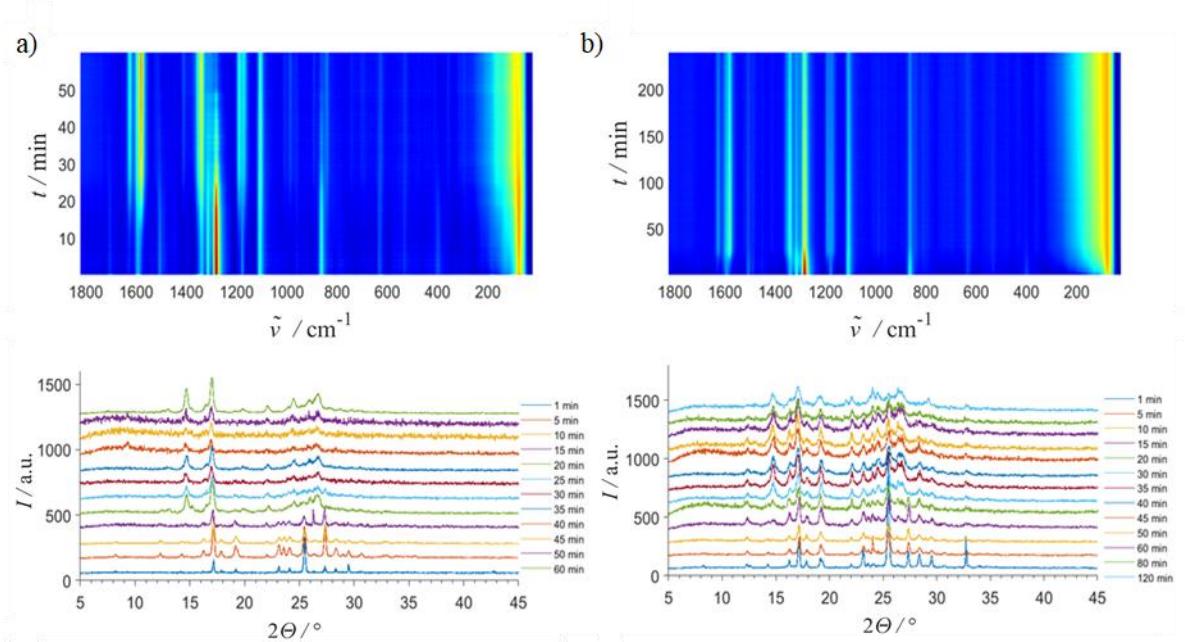
**Slika D100.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **13f** utočnjen Rietveldovom metodom koristeći dostupne kristalografske podatke (oznaka u CSD: NMBZYA).<sup>225</sup>



**Slika D101.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozdo prema gore): **11**, **12d** i sirove reakcijske smjese analizirane nakon 2 h NG mljevenja.

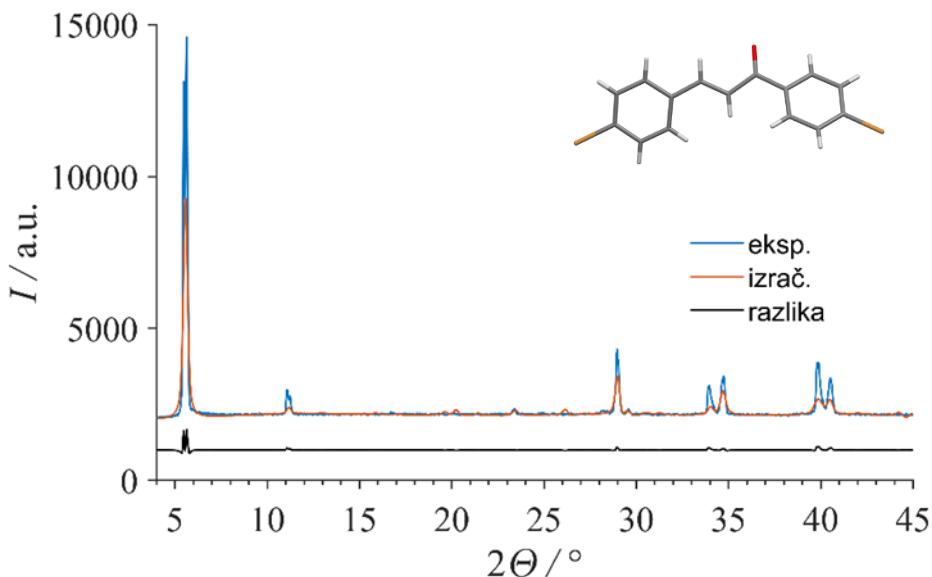


**Slika D102.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **13d**.

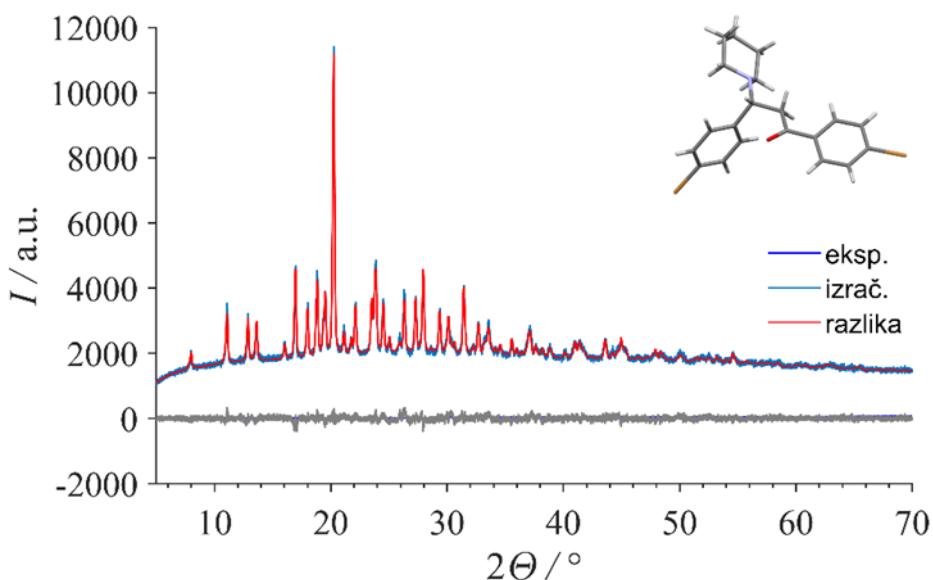


**Slika D103.** Praćenje reakcije mljevenja **11** i **12d** u kugličnom mlinu pri frekvenciji 30,0 Hz tijekom 60 min: (gore) Ramanovom spektroskopijom *in situ* i (dolje) metodom PXRD *ex-situ*. Početni materijali mljeveni su u različitim molarnim omjerima: a) 1:1 i b) 1:2, sa sulfaminskom kiselinom (0,1 mol. ekviv.).

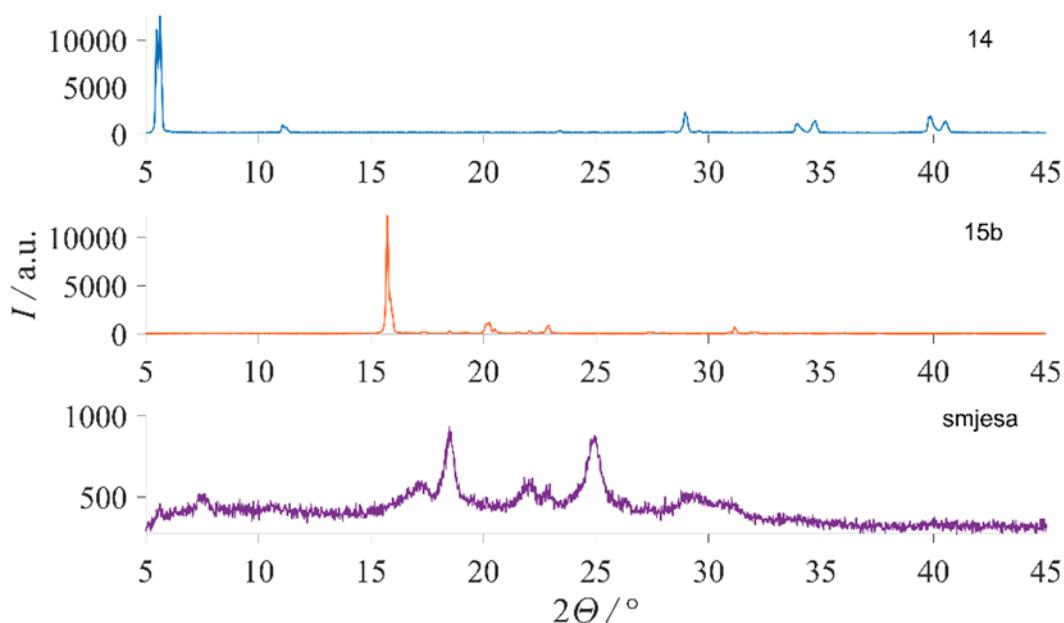
#### 8.4.4. Modelna reakcija: sinteza aza-Michaelovih adukata



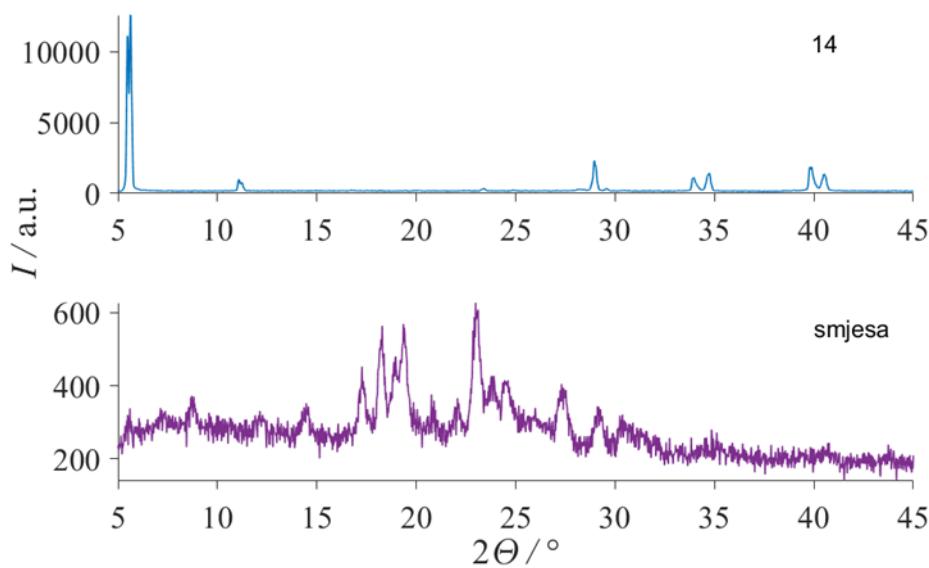
**Slika D104.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **14** utočnjen Rietveldovom metodom koristeći dostupne kristalografske podatke (oznaka u CSD: LEHROG).<sup>226</sup>



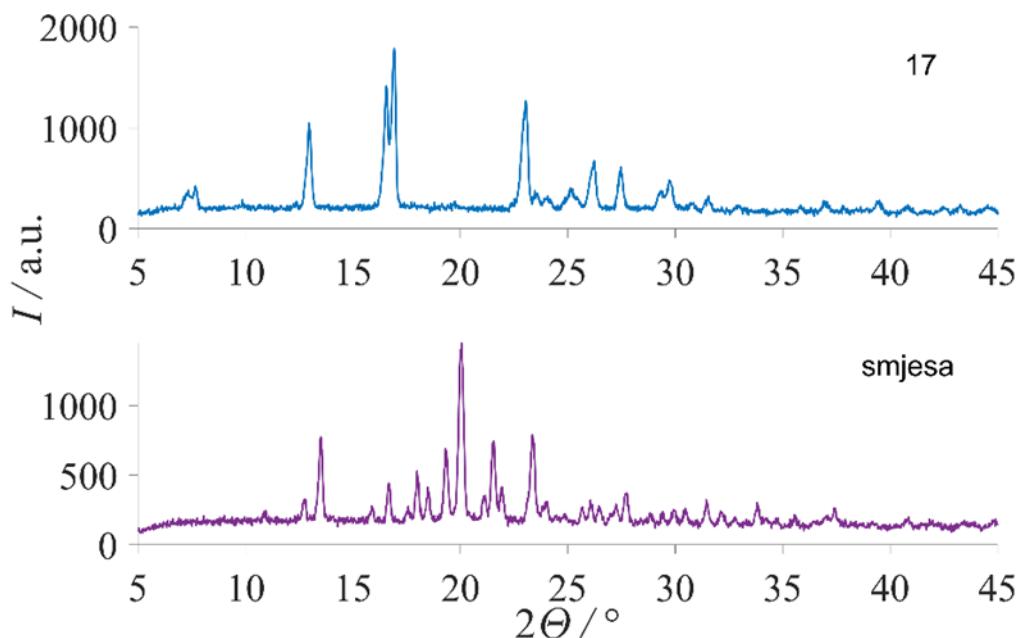
**Slika D105.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **16a**. Kristalna struktura je riješena korištenjem Rietveldove metode (oznaka u CSD: 2343064).



**Slika D106.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **14**, **15b** i sirove reakcijske smjese nakon 2 h LAG mljevenja i paralelnog grijanja na  $50 {}^\circ\text{C}$  u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



**Slika D107.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **14** (1 mmol), i sirove reakcijske smjese nakon 2 h NG mljevenja **14** i **15c** u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.



**Slika D108.** Usporedba difraktograma praškastih uzoraka (odozgo prema dolje): **17** (1 mmol), i sirove reakcijske smjese nakon 2 h NG mljevenja **17** i **15a** u kugličnom mlinu pri frekvenciji od 30,0 Hz.

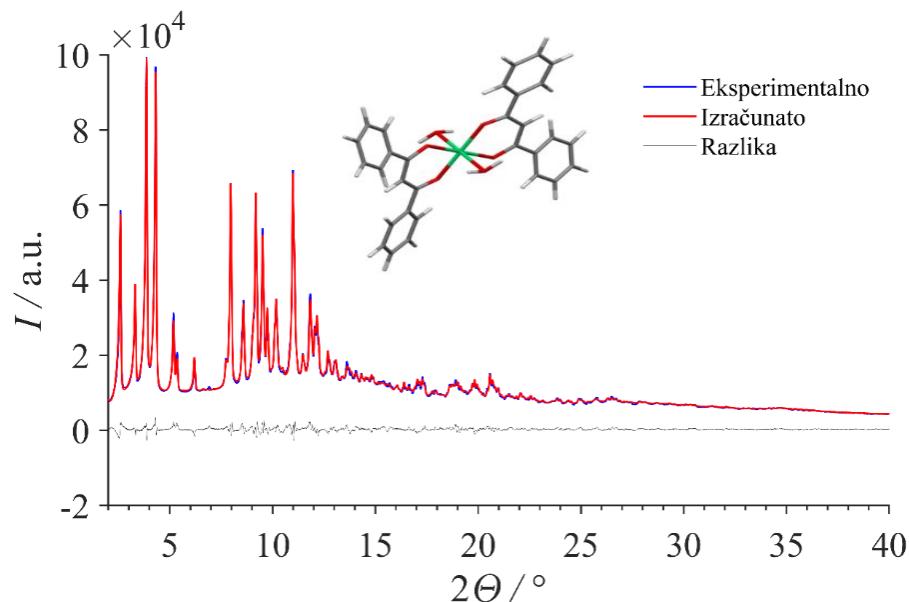
## 8.5. Kristalografski podaci, podaci o mjerenu i rješavanju struktura

### 8.5.1. Određivanje kristalne strukture spoja 4.

Kristalna struktura spoja 4 određena je određena je iz laboratorijskih podataka prikupljenih na Panalytical Empyrean difraktometru koristeći MoK $\alpha$  zračenje, pri čemu je uzorak bio smješten u borosilikatnu kapilaru koja se rotirala tijekom izlaganja rendgenskim zrakama. Za riješavanje korištena je metoda „simuliranog kaljenja“ (SA, engl. *simulated annealing*) u direktnom prostoru u kojem su svi molekularni fragmenti bili uključeni u optimizaciju kao zasebna kruta tijela, što je naknadno ukazalo na *trans* konfiguraciju molekula vode. Omogućena je rotacija fenilnih prstenova i cijele dbm jedinice oko osi koja prolazi kroz dva kisikova atoma svake dbm jedinice. Rietveldovog utočnjavanja rezultirali su ravnom krivuljom razlike i uključivali su parametre jedinične celije, koeficijente pomaknutog Chebyshevog polinoma za opisivanje pozadine, veličine kristalita i naprezanja koja doprinose širinama signala, kao i sfernu harmonijsku funkciju četvrtog stupnja koja doprinosi anizotropiji u širinama vrhova signala. Rješenje strukture prepoznato je kada je uočeno gusto pakiranje molekula lančano povezanih preko vodikovih veza (oznaka u CSD: GUGYOA).

**Tablica D5.** Kristalografski podaci za spoj 4.

	4
Metoda	NG mljevenje
Formula	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> NiO <sub>6</sub>
Kristalni sustav	monoklinski
Boja uzorka	svijetlo-zeleno
Prostorna grupa	P2 <sub>1</sub> /n
T /K	293
Difraktometar	Panalytical Empyrean laboratory diffractometer
$\lambda$ zračenja (Å)	0,7107 (MoK $\alpha$ )
a / Å	20,57916
b / Å	24,61818
c / Å	4,88912
$\alpha$ / °	90
$\beta$ / °	84,4321
$\gamma$ / °	90
V / Å <sup>3</sup>	2465,25
Z	4
R <sub>wp</sub>	0,0293
oznaka u CSD-u	GUGYOA



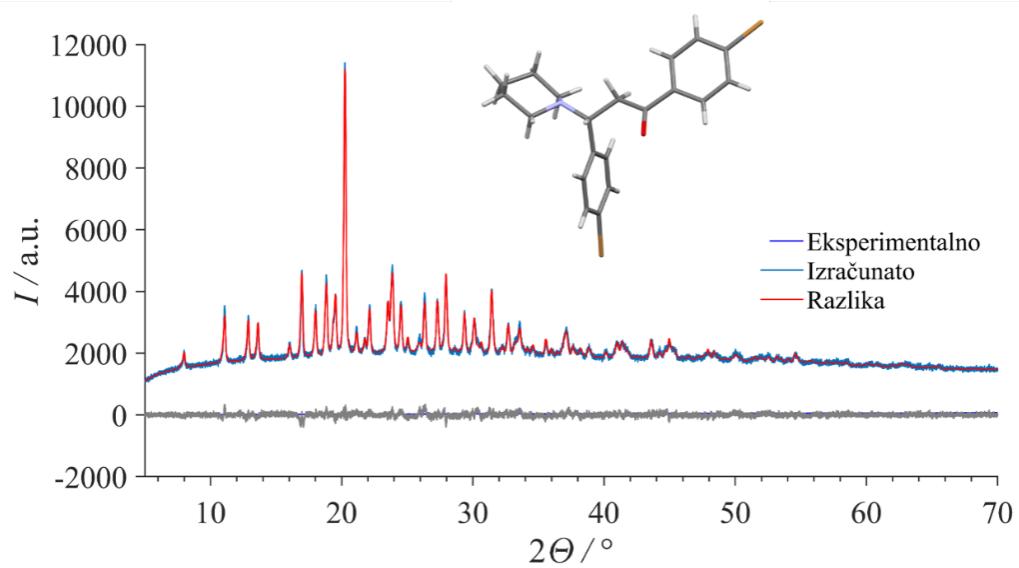
**Slika D109.** Difraktogram praškastog uzorka koji odgovara spoju **4** utočnjjen Rietveldovom metodom. Plavom bojom prikazan je eksperimentalni difraktogram, crvenom simulirani na temelju utočnjene kristalne strukture, a sivom bojom njihova razlika. U utočnjavanje su uključeni difrakcijski podaci do  $2\Theta = 41^\circ$ , što odgovara razlučivosti od  $1,0 \text{ \AA}$ . Kriteriji prilagodbe:  $R_p = 2,26 \%$ ,  $R_{wp} = 2,93 \%$ ,  $R_{exp} = 0,94 \%$ , faktor slaganja = 3,128.

#### 8.5.2. Određivanje kristalne strukture spoja **16a**.

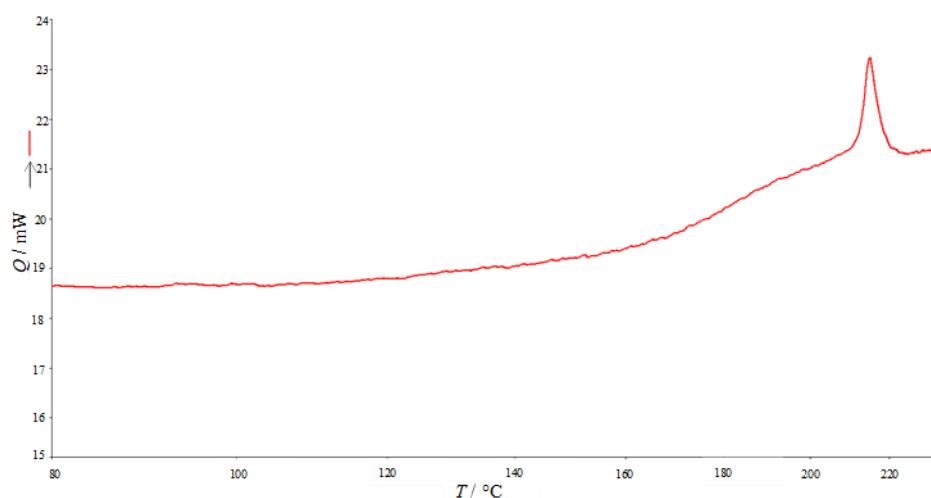
Kristalna struktura spoja **16a** određena je metodom „simuliranog kaljenja“ u izravnom prostoru koristeći opis krutog tijela za cijelu molekulu. Koordinate atoma koji ne pripadaju atomima vodika utočnjene su kao slobodna tijela. Za rješavanje strukture korišten je softverski alat TOPAS v.4.2., a kao referenca poslužila je kristalna struktura dostupna iz kristalografske baze CSD (oznaka u CSD: KURLUH). Uzorak je bio nanesen u tankom sloju na pločicu izrađenu od silicija, a podaci su dobiveni difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku prikupljeni u Bragg-Brentano geometriji. Slobodnim fenilnim prstenovima omogućena je rotacija fenilnih grupa oko veze C–N, ali i rotacije veza oko stereogenog centra.

**Tablica D6.** Kristalografski podaci za spoj **16a**.

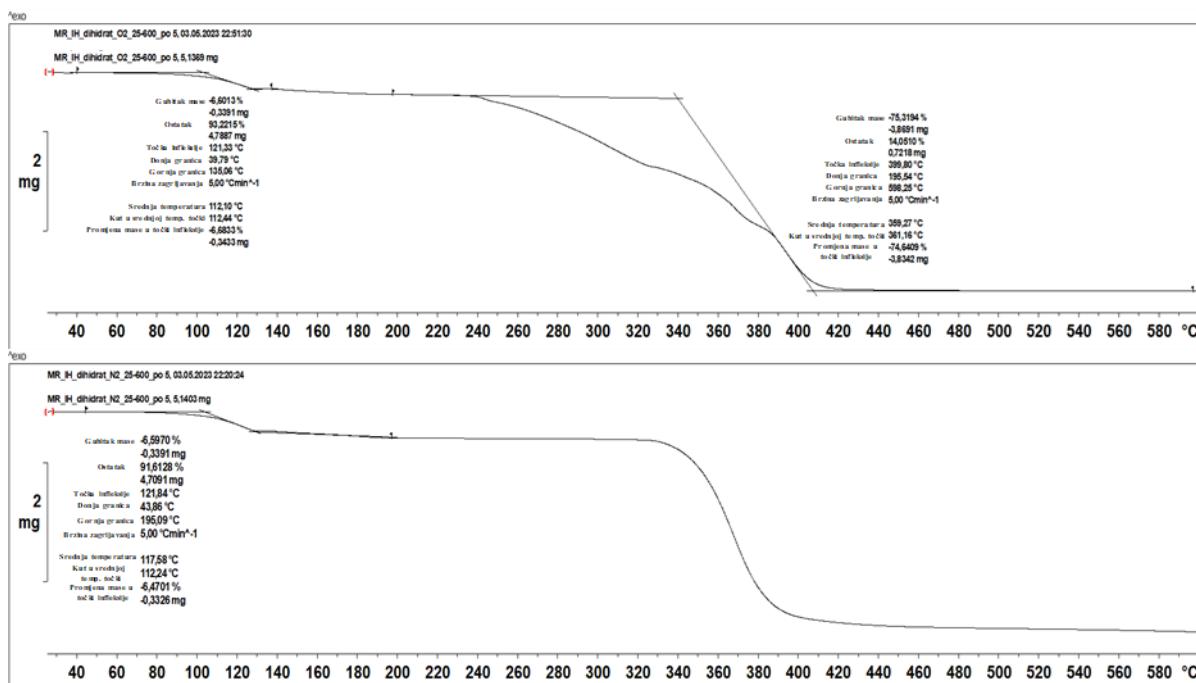
	<b>16a</b>
Metoda	NG mljevenje
Formula	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> Br <sub>2</sub> NO
Kristalni sustav	ortorompski
Boja uzorka	bijelo
Prostorna grupa	Pca2 <sub>1</sub>
T /K	293
Difraktometar	PanAlytical Empyrean Aeris
λzračenja (Å)	1,5406 (CuKα)
a /Å	10,542
b /Å	11,257
c /Å	16,174
α /°	90
β /°	90
γ /°	90
V /Å <sup>3</sup>	1919,36
Z	4
R <sub>wp</sub>	0,03157
oznaka u CSD-u	YULMEB <sup>22</sup>

**Slika D110.** Utočnjavanje kristalne strukture spoja **16a** Rietveldovom metodom.

## 8.6. TGA analiza



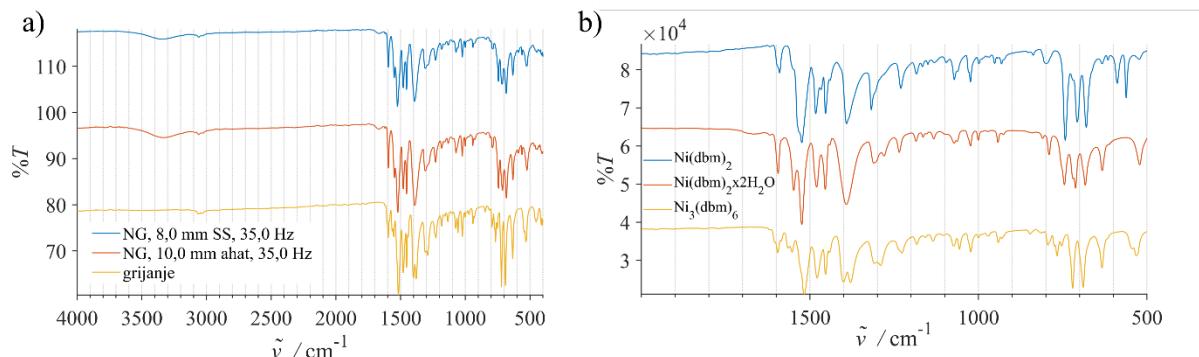
**Slika D111.** DSC termogram monomera  $\text{Ni}(\text{dbm})_2\text{5}$  snimljen u atmosferi dušika u rasponu od 25 do 250 °C pri brzini zagrijavanja od 5 °C/ min na instrumentu Perkin Elmer 6000. Endotermna transformacija u trimer  $\text{Ni}_3(\text{dbm})_6\text{6}$  opažena je iznad 200 °C. Rezultati su obrađeni korištenjem softvera Pyris Manager.



**Slika D112.** TGA termogrami uzorka koji odgovara spoju **4** u: (gore) struji kisika i (dolje) struji dušika. TGA analiza provedena je na instrumentu Mettler Toledo. Uzorak je zagrijavan u rasponu od 25 do 600 °C pri brzini zagrijavanja od 5,0 °C/min. Rezultati su obrađeni korištenjem softvera Mettler Toledo STARE Evaluation. Prvi gubitak mase na točki infleksije pri 121 °C odgovara gubitku vode iz spoja. Određen je gubitak mase od 6,60 %, dok je teoretski gubitak vode za očekivanu dihidratnu formulu 6,63 %. U temperaturnom intervalu od 196 do 598 °C opažen je daljnji gubitak mase, koji se pripisuje razgradnji i nastanku niklovog(II) oksida u struji kisika. Očekivani maseni udio niklovog(II) oksida u Ni(dbm)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> iznosi 13,75 %, dok je eksperimentalno određena vrijednost 14,05 %.

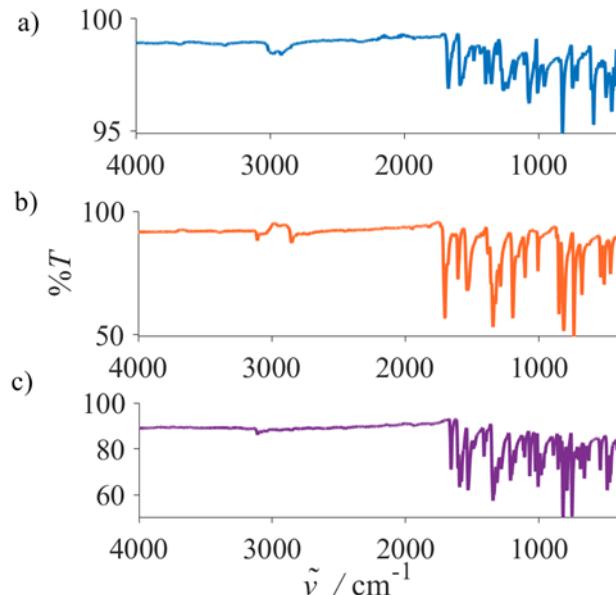
## 8.7. IR spektri

### 8.7.1. Modelna reakcija: trimerizacija niklovog(II) dibenzoilmetanata

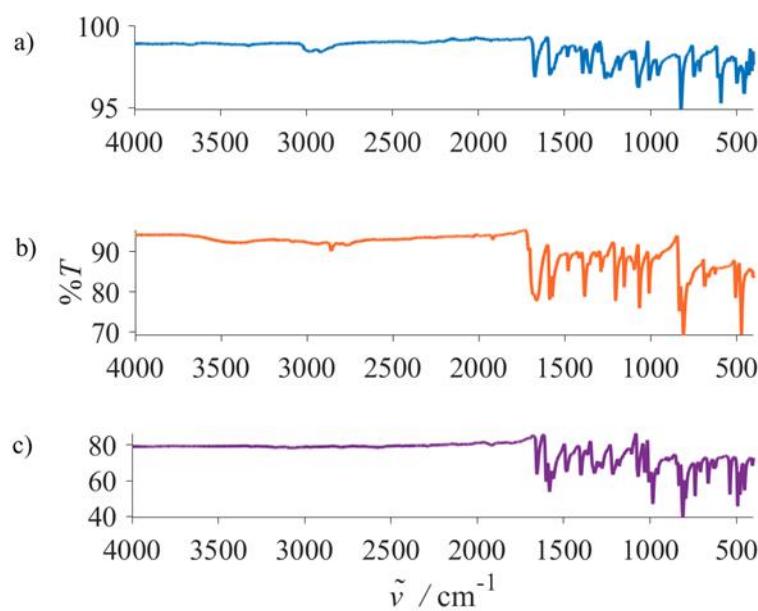


**Slika D113.** Usporedba FT-IR spektara: a) trimera **6** dobivenog NG mljevenjem s različitim kuglicama za mljevenje navedenim u legendi slike te toplinskom obradom. b) izoliranih niklovih(II) kompleksa **4**, **5** i **6**. Povećani prikaz područja *otiska prsta* u rasponu od 500 cm<sup>-1</sup> do 2000 cm<sup>-1</sup>.

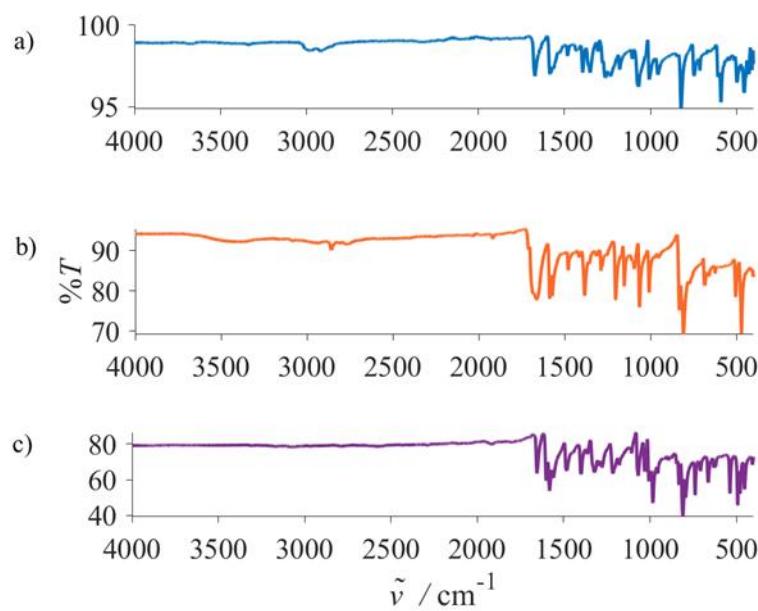
### 8.7.2. Modelna reakcija: sinteza kalkonâ



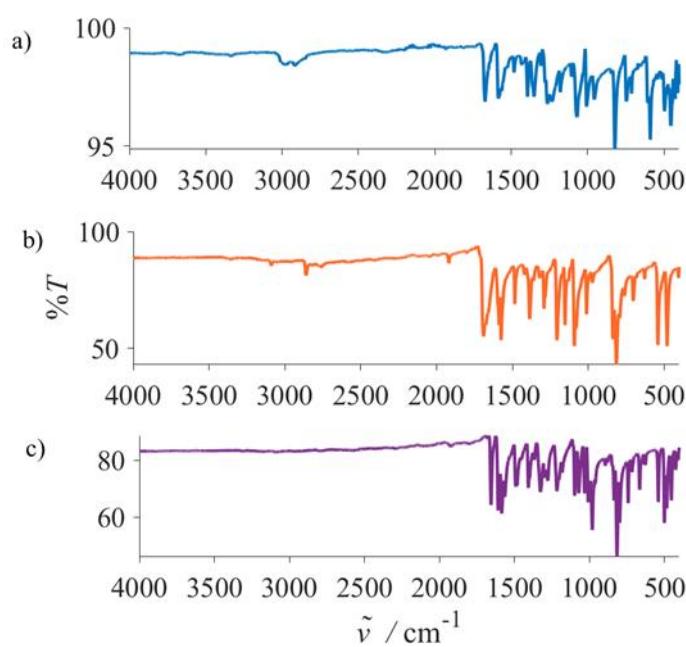
**Slika D114.** Usporedba FT-IR spektara (odozgo prema dolje): početnih materijala **7**, **8a** i sirove reakcijske smjese uzorkovane nakon mljevenja u trajanju od 120 min pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz u kugličnom mlinu.



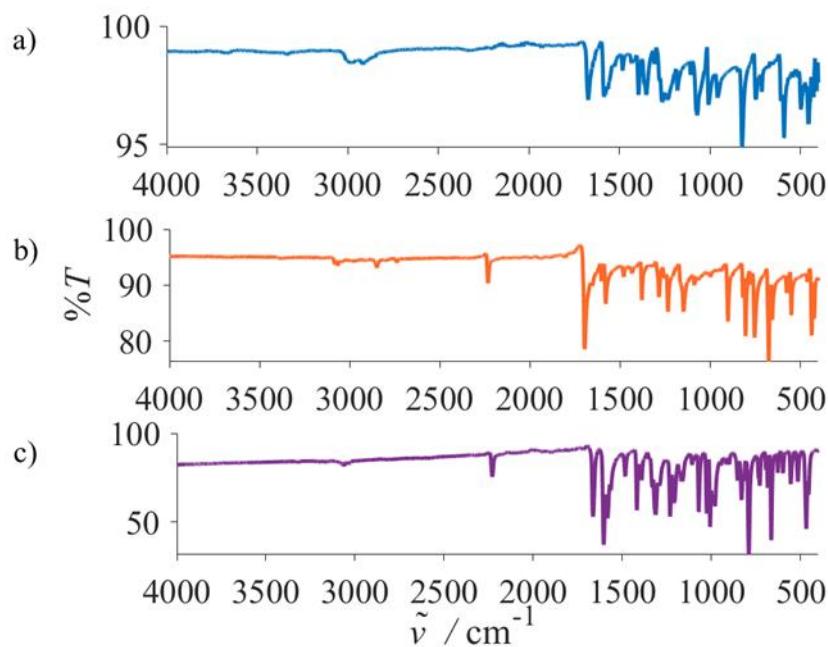
**Slika D115.** Usporedba FT-IR spektara (odozgo prema dolje): početnih materijala **7**, **8b** i sirove reakcijske smjese uzorkovane nakon mljevenja u trajanju od 120 min pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz u kugličnom mlinu.



**Slika D116.** Usporedba FT-IR spektara (odozgo prema dolje): početnih materijala **7**, **8c** i sirove reakcijske smjese uzorkovane nakon mljevenja u trajanju od 120 min pri frekvenciji mljevenje 30,0 Hz u kugličnom mlinu.

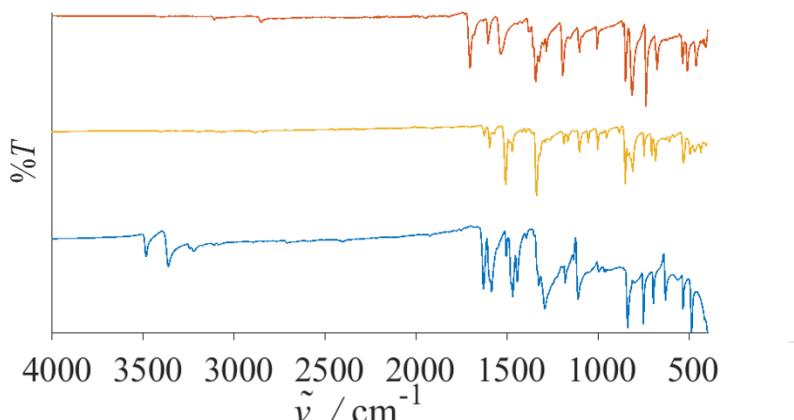


**Slika D117.** Usporedba FT-IR spektara (odozgo prema dolje): početnih materijala **7**, **8d** i sirove reakcijske smjese uzorkovane nakon mljevenja u trajanju od 120 min pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz u kugličnom mlinu.



**Slika D118.** Usporedba FT-IR spektara (odozgo prema dolje): početnih materijala **7**, **8e** i sirove reakcijske smjese uzorkovane nakon mljevenja u trajanju od 120 min pri frekvenciji mljevenja 30,0 Hz u kugličnom mlinu.

### 8.7.3. Modelna reakcija: sinteza imina **13d**



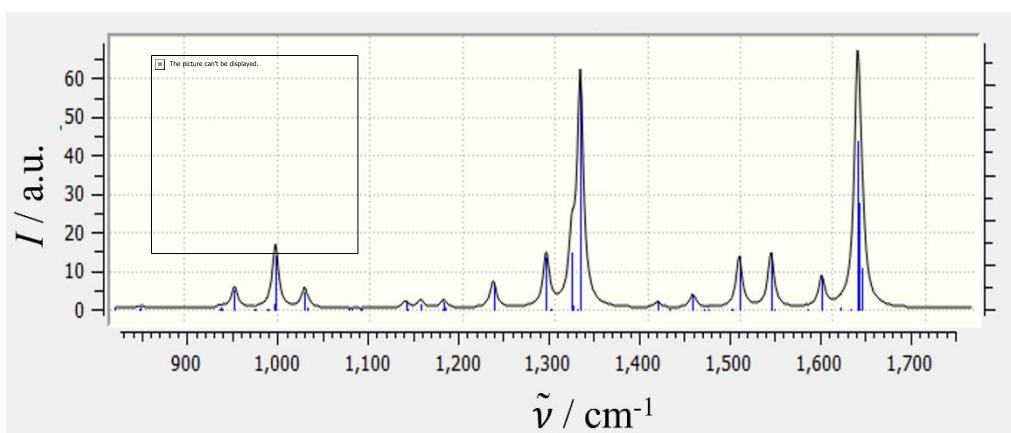
**Slika D119.** Usporedba FT-IR spektara početnih materijala **11** (crvena linija), **12d** (plava linija) i sirove reakcijske smjese (žuta linija) uzorkovane nakon LAG mljevenja u kugličnom mlinu.

## 8.8. DFT analiza

Potpune geometrijske optimizacije i vibracijski proračuni izvedeni su koristeći  $\omega$ b97xd metodu i def2tzvp bazni skup, kako je implementirano u Gaussian16 paketu.

### a) monomer - Ni(dbm)<sub>2</sub> (**5**)

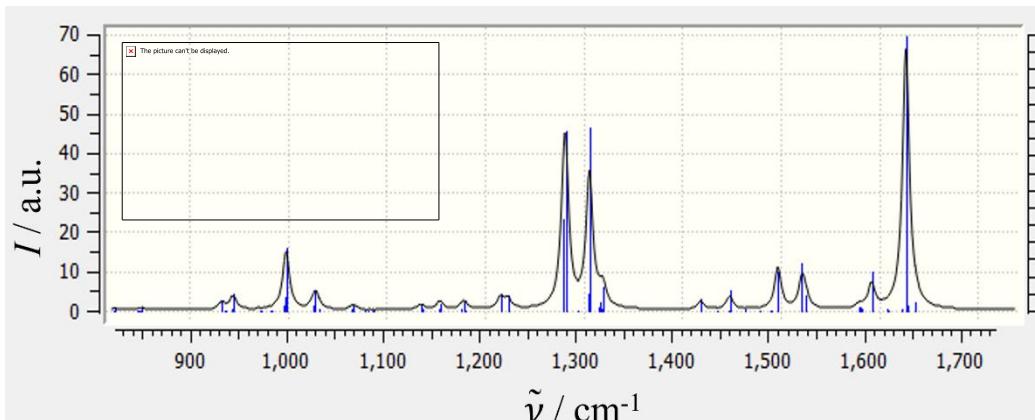
Finalna geometrija:



**Slika D120.** Izračunati Ramanov spektar za prikazanu molekulsku strukturu monomera **5**.

b) dihidrat - *trans*-[Ni(dbm)<sub>2</sub>]·2H<sub>2</sub>O (**4**)

Finalna geometrija:

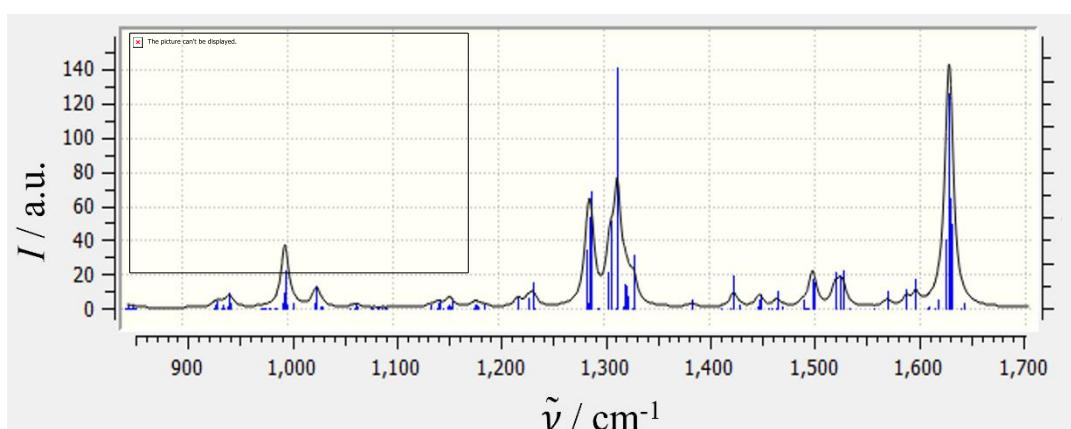


**Slika D121.** Izračunati Ramanov spektar za prikazanu molekulsku strukturu dihidrata **4**.

Istaknute Ramanove vrpce pri: 1281, 1306 i 1320 cm<sup>-1</sup>.

c) Trimer - [Ni(dbm)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> (**6**)

Finalna geometrija:

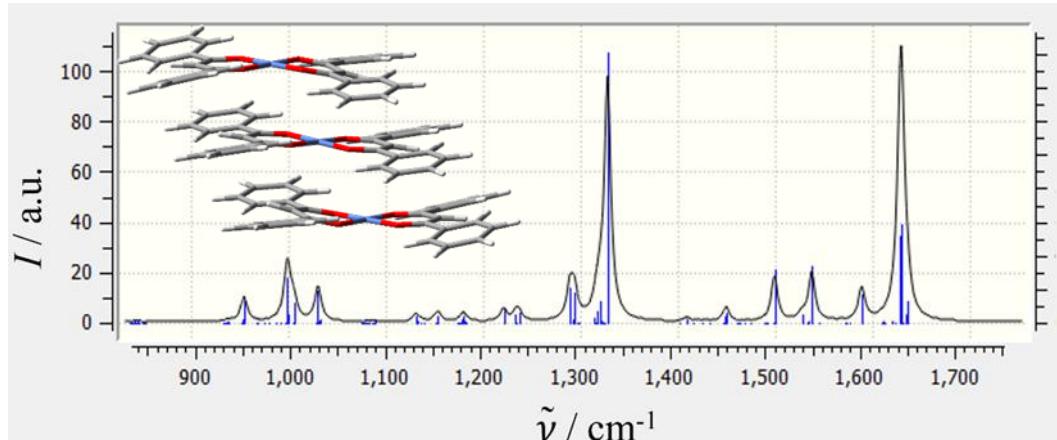


**Slika D122.** Izračunati Ramanov spektar za prikazanu molekulsku strukturu trimera **6**.

Istaknute Ramanove vrpce pri: 1286, 1314 and 1329 cm<sup>-1</sup>.

d) Tri monomera Ni(dbm)<sub>2</sub>

Finalna geometrija:



**Slika D123.** Izračunati Ramanov spektar za prikazanu molekulsku strukturu tri monomera.

Istaknute Ramanove vrpce pri: 1293 i 1328  $\text{cm}^{-1}$ .



## § 9. ŽIVOTOPIS

**Leonarda Vugrin, mag. appl. chem.**

OrcID: 0000-0001-6349-0543

### Osobne informacije

Datum rođenja 12. svibnja 1997

Mjesto rođenja Zagreb, Hrvatska

Jezici: hrvatski, engleski (B2), njemački (A2-Goethe), talijanski (pasivno)

### Obrazovanje

#### Sveučilišni poslijediplomski studij kemije

Kemijski odsjek Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu

10/ 2021 – 10/ 2025 Zagrebu

Smjer: Anorganska i strukturna kemija

Mentor: dr. sc. Ivan Halasz

---

#### Sveučilišni diplomski studij primjenjene kemije

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

#### Magistar Primjenjene kemije (*Magna Cum Laude*)

09/ 2019 – 09/ 2021 Smjer: Primjenjena organska kemija

Mentori: dr. sc. Ivan Halasz (Institut Ruđer Bošković), prof. dr. sc. Marica Ivanković (Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije)

Naslov rada: *Istraživanje mehanokemijskih polimornih transformacija Ramanovom spektroskopijom in situ*

---

#### Sveučilišni preddiplomski studij primjenjene kemije

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

#### Sveučilišni prvostupnik primjenjene kemije (*Magna Cum Laude*)

09/ 2016 – 09/ 2019 Smjer: Primjenjena kemija

Mentor: prof. dr. sc. Marijana Hranjec

Naslov rada: *Sinteza i spektroskopska karakterizacija acetonitrilnih derivata imidazo[4,5-*b*]piridina*

---

### Nagrade i stipendije

Stipendija Hrvatske zaklade za znanost (MOB-DOK) za odlaznu mobilnost asistenata, kratkoročni jednomjesečni boravak na Sveučilištu u Birminghamu, Ujedinjeno Kraljestvo

03/ 2025 Domaćin: Prof. Tomislav Friščić

---

09/ 2024	<b>Stipendija Hrvatskog kemijskog društva</b> za sudjelovanje na Međunarodnom simpoziju o sintetskoj i medicinskoj kemiji (EFMC-ISMC i EFMC-YMCS), Rim, Italija (usmeno izlaganje, poster): <i>Solvent-free synthesis of benzoxazone intermediate in deferasirox preparation</i>
11/ 2023	<b>Stipendija Francuskog veleposlanstva u Zagrebu</b> za jednomjesečni studijski boravak na Institutu Charles Gerhardt, Sveučilište u Montpellieru, Francuska Domaćin: izv. prof. Evelina Colacino
04/ 2022	<b>Najbolje usmeno izlaganje</b> – 6. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, Hrvatska (usmeno izlaganje, poster): <i>The deep link between energy transfer and kinetics in mechanochemical reactions</i>
10/ 2021	<b>Nagrada Vjera Marjanović-Krajovan</b> za najboljeg studenta diplomskega studija primijenjene kemije, generacija 2020./21. <b>Rektorova nagrada za individualni znanstveni rad</b> Naslov individualnog rada: <i>Investigation of the kinetics of mechanically activated oligomerization of nickel(II) dibenzoylmethanate by Raman spectroscopy in situ</i>
10/ 2020	<b>Rektorova nagrada</b> za društveno korisni rad u akademskoj i široj zajednici za studentski projekt <i>First Conference of European Clean Energy Transition</i>
10/ 2019	<b>Rektorova nagrada</b> za društveno korisni rad u akademskoj i široj zajednici za studentski projekt <i>Boje inženjerstva</i> <b>Dekanova nagrada</b> za najboljeg studenta preddiplomskega studija primijenjene kemije – <i>Magna Cum Laude</i>
10/ 2016 – 07/ 2019	<b>Dekanova nagrada</b> za društveno korisni rad u akademskoj i široj zajednici za studentski projekt <i>Boje inženjerstva</i>
<b>Državna stipendija</b> za izvrsnost u STEM području	

## Publikacije

R. Gayen, **L. Vugrin**, Z. Zhang, G. Hantal, I. Halasz, A. Sunčana-Smith, *Molecular dynamics modelling of mechanical activation and catalysis in ball milling mechanochemistry*, (2025) u recenziji.

**L. Vugrin**, C. Chatzigiannis, E. Colacino, I. Halasz, In situ Raman spectroscopy for comparing ball milling and resonant acoustic mixing in organic mechanosynthesis, *RSC Mechanochem.*, (2025) Advance Article. doi: 10.1039/D5MR00016E

**L. Vugrin**, A. Bjelopetrović, I. Halasz, Aza-Michael addition by ball milling, *RSC Mechanochem.*, **2** (2025) 184-187. doi: 10.1039/D4MR00133H.

**L. Vugrin**, I. Cvrtila, H. Geneste, I. Halasz, Investigation of Mechanochemical Thianthrene-Mediated Aryl C–H Functionalization, *Croat. Chem. Acta*, **97** (2024) 65-69.  
doi: 10.5562/cca4097

M. Carta, **L. Vugrin**, G. Miletic, M. Juribasic Kulcsar, P. C. Ricci, I. Halasz, F. Delogu, Mechanochemical reactions from individual impacts to global transformation kinetics, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62** (2023) e202308046. doi: 10.1002/anie.202308046

**L. Vugrin**, M. Carta, S. Lukin, E. Mestrović, F. Delogu, I. Halasz, Mechanochemical reaction kinetics scales linearly with impact energy, *Farad. Discuss.*, **241** (2023) 217-229.  
doi: 10.1039/D2FD00083K

**L. Vugrin**, I. Halasz, H. Geneste, Characterization and isolation of an 18-crown-6 complex of potassium hydroxide prepared by milling: application to mechanochemical organic synthesis, *New J. Chem.*, **47** (2023) 7466-7469. doi: 10.1039/D3NJ00364G

**L. Vugrin**, M. Carta, F. Delogu, I. Halasz, Extending the Hammett correlation to mechanochemical reactions, *Chem. Commun.*, **59** (2023) 1629-1632.  
doi: 10.1039/D2CC06487A

**L. Vugrin**, I. Cvrtila, M. Juribasic Kulcsar, I. Halasz, Acid-Base Catalysis in the Mechanochemical Formation of a Reluctant Imine, *Croat. Chem. Acta*, **95** (2022) 141-145.  
doi: 10.5562/cca3954

K. J. Ardila-Fierro, **L. Vugrin**, I. Halasz, A. Palcic, J. G. Hernández, Mechanochemical Bromination of Naphthalene Catalyzed by Zeolites: From Small Scale to Continuous Synthesis, *Chem. Methods*, **2** (2022) e202200035. doi: 10.1002/cmtd.202200035

## Projekti

2025. – 2026. HAZU projekt *Zelena sinteza 2D karbida prijelaznih metala: Inovativni pristup za održivu proizvodnju i primjenu*, suvoditelj

## Priopćenja na znanstvenim skupovima i edukacija (istaknuta)

	<b>International Symposium on Synthetic and Medicinal Chemistry</b> , Rim, Italija
09/ 2024	(usmeno izlaganje, poster): <i>Solvent-free synthesis of benzoxazone intermediate in deferasirox preparation</i>
	<b>Medunarodna kristalografska škola</b> , Erice, Italija
05/ 2024	(poster): <i>Crystal structure solution of nickel(II) dibenzoylmethanate dihydrate complex by powder X-ray diffraction</i>
04/ 2024	<b>8th PhD Symposium</b> , Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu (poster): <i>Application of Raman spectroscopy for ball milling and ball-free mixing</i>
10/ 2023	PhD Café, Radionica Hrvatske zaklade za znanost, Zagreb, Hrvatska (usmeno): Moć mehaničke sile: ispitivanje temeljnih principa mehanokemije
06/ 2023	<b>29. slovensko-hrvatski kristalografski sastanak</b> , Topolšica, Slovenija (usmeno izlaganje): <i>Solid-state potassium encapsulation with 18-crown-6 ether</i>
04/ 2023	<b>Studentski kongres o održivoj kemiji i inženjerstvu</b> , Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska (panelist)

---

	<b>7th PhD Symposium</b> , Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu (usmeno): <i>Understanding mechanical reactions using the classical Hammett model</i>
03/ 2023	<b>28th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers</b> , Rovinj, Hrvatska (poster): <i>Hammett correlation and reaction mechanisms in mechanochemical imine formation</i>
09/ 2022	<b>Faraday Discussions: Fundamentals, applications and future of mechanochemistry</b> , Cambridge, Ujedinjeno Kraljevstvo (usmeno izlaganje): <i>Mechanochemical reaction kinetics scales linearly with impact energy</i>
06/ 2022	<b>10th International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying</b> , Sardinija, Italija (poster): <i>Resolving fundamental issues by <i>in situ</i> Raman spectroscopy: detailed kinetic study of solid-state trimerization</i>

---

### Ostalo – popularizacija znanosti

Članica Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa (HDKI) i Hrvatskog kemijskog društva (HKD):

2018 – 2024

- Voditeljica istraživačkog projekta *Boje inženjerstva*
  - Osmišljavanje, organizacija i provedba projekta
  - Pisanje članaka za studentski časopis *Reaktor ideja*
-



# Mechanochemical reaction kinetics scales linearly with impact energy<sup>†</sup>

Leonarda Vugrin,<sup>‡a</sup> Maria Carta,<sup>‡b</sup> Stipe Lukin,<sup>a</sup> Ernest Meštrović,<sup>ID c</sup> Francesco Delogu<sup>ID \*b</sup> and Ivan Halasz<sup>ID \*a</sup>

Received 25th April 2022, Accepted 1st June 2022

DOI: 10.1039/d2fd00083k

Inelastic collisions of the milling media in ball milling provide energy to the reaction mixture required for chemical transformations. However, movement of the milling media also results in physical mixing of reactants, which may enable a chemical reaction too. Separating the two contributions is challenging and gaining a direct insight into the purely mechanochemically driven reactivity is accordingly hindered. Here, we have applied *in situ* reaction monitoring by Raman spectroscopy to a suitable, purely mechanically activated, chemical reaction and combined kinetic analysis with numerical simulations to access experimentally unattainable milling parameters. The breadth of milling conditions allows us to establish a linear relationship between the reaction rate and the energy dose received by the sample. Consequently, different kinetic profiles in time scale to the same profile when plotted against the energy dose, which increases with the ball mass, the average ball velocity and the frequency of impacts, but decreases with the hardness of the milling media due to more elastic collisions. The fundamental relationship between kinetics and energy input provides the basis for planning and optimisation of mechanochemical reactions and is essential for transferability of mechanochemical reactions across different milling platforms.

## Introduction

Mechanochemical processing of solids, in particular by ball milling, has become a recognized alternative to the traditional solution-based approach to chemical synthesis.<sup>1</sup> Until the end of the 1970s it was mostly confined to mineral extraction and powder metallurgy, but it is now rapidly expanding into all areas of synthesis and materials preparation and is playing a crucial role in the ongoing quest for advanced materials.<sup>2–5</sup> Presently, mechanochemical methods stand as one of the

<sup>a</sup>Ruder Bošković Institute, Bijenička c. 54, 10000 Zagreb, Croatia. E-mail: ivan.halasz@irb.hr

<sup>b</sup>Department of Mechanical, Chemical and Materials Engineering, University of Cagliari and CSGI Cagliari research unit, via Marengo 2, 09123 Cagliari, Italy. E-mail: francesco.delogu@unica.it

<sup>c</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Croatia

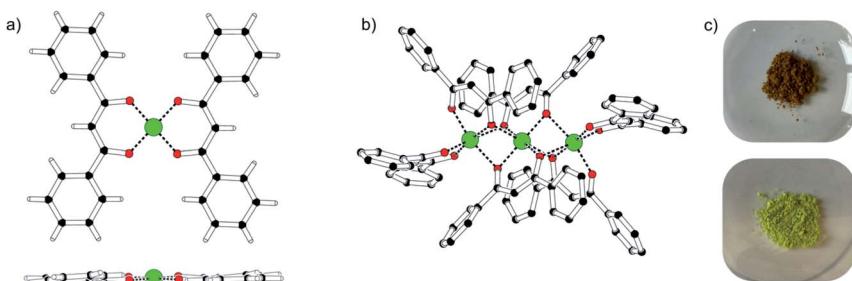
<sup>†</sup> Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fd00083k>

<sup>‡</sup> Equal contributions.

green alternatives to solution reactions,<sup>6,7</sup> as they not only significantly reduce or even eliminate the use of solvents, but in fact fulfil all 12 principles of green chemistry.<sup>8</sup> Notably, by not relying on dissolution, mechanochemistry enables the use of insoluble precursors,<sup>9</sup> while the very nature of exerting a mechanical force on the reaction mixture has recently enabled remarkable reactivity by using piezoelectric materials.<sup>10,11</sup>

With prospects of wider application in large-scale manufacturing,<sup>12,13</sup> better understanding of the fundamental aspects of mechanochemical reactions is becoming increasingly important. With the recent insights on atomic and molecular exchange and energy-controlled reaction paths,<sup>14,15</sup> understanding of the energetics of milling,<sup>16,17</sup> and molecular-level interaction of compressing particles,<sup>18</sup> it is becoming of paramount importance to understand the fundamental aspect of energy transfer during ball collisions. Particularly since the use of different milling vials, balls and frequency profoundly affects the reaction yield for “energetically challenging” reactions<sup>16</sup> and has, on occasion, altered product selectivity.<sup>19</sup> Although investigation on this subject has been carried out for metals and ceramic materials,<sup>20</sup> clear experimental evidence is decidedly lacking for softer inorganic and organic reactions,<sup>21–24</sup> predominantly due to the difficulties associated with separating the mechanically activated contribution from ageing<sup>25</sup> in the overall reaction.

Here, we systematically vary the rate of energy transfer to the sample and monitor how it affects reaction kinetics. To this aim, we have found a suitable model reaction in the trimerisation of bis(dibenzoylmethanato)nickel(II) ( $\text{Ni}(\text{dbm})_2$ , Scheme 1).<sup>26</sup> In the brown  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$ , nickel exhibits a square planar coordination with two free apical coordination sites. The green trimer,  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$ , is formed *via* bridging oxygen atoms resulting in an octahedral coordination around nickel. Having a single phase as the reactant, trimerisation is independent of mixing, while the trimer is the sole product that, apparently, forms in a single reaction step. The trimerisation occurs also by heating, but above 200 °C,<sup>26</sup> which is a temperature that is never reached on the bulk in a vibratory mixer mill.<sup>27,28</sup> The reactant and the product are both stable solids and throughout milling the reaction mixture is in the form of a free-flowing powder enabling reaction monitoring by *in situ* Raman spectroscopy. Kinetic profiles were described by a model that accounts for the



**Scheme 1** Molecular structures in the solid state of (a) the brown reactant  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  and (b) the green product  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$ .<sup>26</sup> (c) Photographs of the reactant (top) and the product (bottom). Colour code: green – nickel, red – oxygen, black – carbon, and white – hydrogen. Top view and side view in (a). Hydrogen atoms omitted in (b). Molecular diagrams were prepared using PLATON.<sup>31</sup>

statistical nature of ball milling,<sup>29,30</sup> and the kinetic modelling was supported by numerical simulations of the milling process.

## Results and discussion

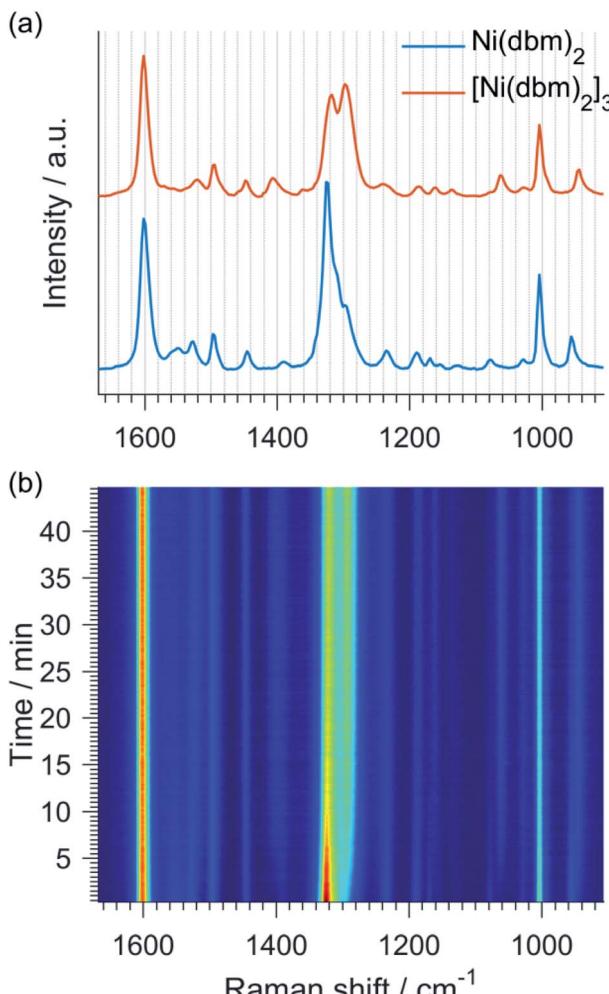
Variation of energy input was achieved here by the variation of the ball mass, the ball size and the milling frequency. Milling experiments were always conducted with one milling ball that was made of one of 4 different materials (agate, stainless steel (SS), zirconia ( $\text{ZrO}_2$ ) or tungsten carbide (WC)) and had one of two diameters (8 or 10 mm) and at four frequencies (27.5, 30.0, 32.5 or 35.0 Hz) (Table 1). Reaction profiles for kinetic analysis were extracted from *in situ* Raman spectroscopy monitoring (Fig. 1),<sup>32</sup> where each *in situ* collected spectrum was represented as a linear combination of the reactant and the product spectra. Each spectrum was thus decomposed into fractional contributions from the two components, reactant and product, and this, when performed for a series of *in situ*-collected spectra, enabled the construction of reaction profiles (Fig. 2 and S1–S3†).

In all experiments, the reactant fraction,  $\alpha_R(t)$ , decreases smoothly with the duration of milling and, in general, the mechanochemical reaction is faster at higher milling frequency and when heavier balls are used (Fig. 2a and S1–S3†). In rationalizing the observed kinetic curves, we first consider the reactions performed with the same ball, but at different milling frequencies. We first note that the reaction times of the datasets collected at different milling frequencies can be suitably rescaled to make the kinetic curves overlap to a remarkable extent by multiplying the reaction time by a scaling factor  $\phi$ , which then defines the rescaled time  $t_{\text{SC}} = \phi t$  (Fig. 2b). The  $\phi$  coefficients exhibit a marked dependence on the milling frequency,  $f$ . Specifically, the  $\phi$  coefficients arrange according to approximately linear trends when plotted as a function of the third power of  $f$ , as in Fig. 2c.

Such a behaviour indicates that the chemical reactions at different milling frequencies are dependent on a single processing parameter affecting the reaction rate. Indeed, scaling of the reaction kinetics with the third power of the milling frequency will be characteristic of a purely mechanically activated mechanochemical reaction where the kinetics is determined by the energy received by the sample from the milling ball impacts. Considering that the number of impacts per unit time,  $N$ , is proportional to milling frequency,  $N \sim f$ ,

**Table 1** The explored milling conditions comprising 6 different milling balls, each used at 4 frequencies. A tungsten carbide ball of 10 mm and an agate ball of 8 mm were unavailable

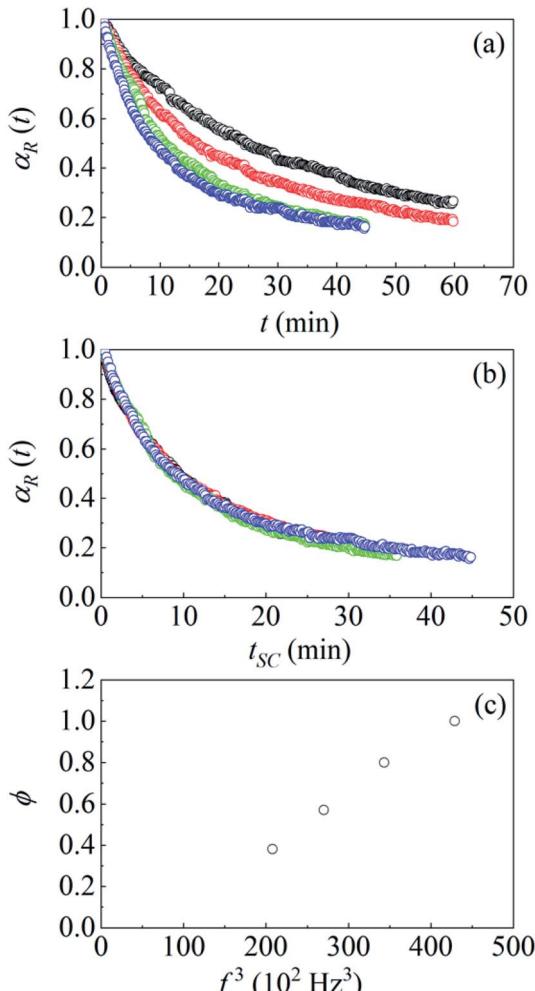
Ball material	Ball diameter/mm		Frequency/Hz
	8.0	10.0	
SS	2.0	4.0	35.0
$\text{ZrO}_2$	1.6	3.2	32.5
WC	3.9		30.0
Agate		1.5	27.5



**Fig. 1** (a) Normalized Raman spectra of the reactant  $Ni(dbm)_2$  and the product  $[Ni(dbm)]_3$  used in a least-squares procedure for extracting reaction profiles. (b) Time-resolved 2D plot of an example reaction with one 10 mm stainless steel ball at a milling frequency of 32.5 Hz.

and that, on average, each impact imparts an energy  $E$  on the small amount of powder residing between the jar wall and the ball during an impact, the energy imparted on the powder per unit time will be equal to  $EN$ . This is the energy dose received by the sample in one unit of time. Since  $E$  is proportional to the kinetic energy of the colliding milling ball, and the velocity of the ball is proportional to the milling frequency  $f$ ,  $E$  is proportional to  $f^2$  (Fig. S30<sup>†</sup>). Consequently, the energy dose received by the sample per unit time is proportional to  $f^3$ ,

$$EN \sim v^2 f \sim f^2 f = f^3.$$



**Fig. 2** (a) The reactant fraction  $\alpha_R(t)$ , as a function of time,  $t$ , for milling experiments carried out at (blue) 27.5 Hz, (green) 30.0 Hz, (red) 32.5 Hz, (black) 35.0 Hz, and using one stainless steel milling ball of 8 mm in diameter. (b) The reactant fraction  $\alpha_R(t)$ , as a function of the rescaled time,  $t_{SC}$ . (c) The dependence of the scaling parameter,  $\phi$ , on the third powder of the milling frequency. See text for details.

The reaction profiles at different frequencies should thus collapse on the same curve if plotted against the energy dose received. Such a behaviour of the observed reaction profiles provides further support for our model reaction to be a purely mechanically activated process where impacts, *i.e.* the impulsive transfers of mechanical energy from the ball to the powder, drive the mechanochemical transformation.

## The kinetic analysis

In the kinetic model applied here, we assume that impacts generate mechanical stress within the volume of trapped powder and at contact surfaces between

particles contained within the trapped volume, causing plastic deformation. We also assume that local mechanical stresses induce the establishment of the so-called critical loading conditions (CLCs) in irregularly distributed small volumes  $v^*$  of the sample that is experiencing a ball impact (Scheme 2). It is within volumes  $v^*$  that the conditions for the reactant to transform into the product are met.

The involvement of the powdered sample in impacts is stochastic, meaning that the distribution of volumes  $v^*$  within the whole of the sample is random. It may happen that the volumes  $v^*$  experience CLCs more than once and coexist within the total volume  $V$  of the powder sample. In general, volumes  $v^*$  involved in different numbers of CLCs can be expected to exhibit a different product molar fraction,  $\alpha_{P,i}$ . Then, the global kinetics of the mechanically activated transformation can be rationalized once local kinetics is combined with a suitable statistical framework.

To this aim, we assume that (i) vigorous stirring keeps the powder charge homogeneous, (ii) consecutive impacts are independent of each other, (iii) impacts can involve any given volume fraction of powder charge with the same probability, and (iv) CLCs generated by individual ball impacts always affect the same number of individual volumes  $v^*$  per impact. The summed volumes  $v^*$  from a single impact lead to the volume fraction of the powder that experiences CLCs during a single impact:

$$\kappa = v/V. \quad (1)$$

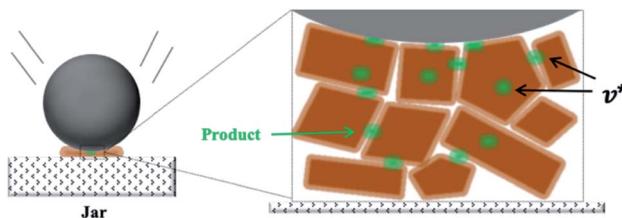
Transformation rates typically suggest that the volume  $v$  of powder affected by CLCs during a single impact is significantly smaller than the total volume of the powder,  $V$ , and  $\kappa$  can be expected to be much smaller than 1.

Statistical considerations allow expressing the volume fraction of powder affected by CLCs  $i$  times after a total of  $m$  impacts experienced by the whole powder as

$$\chi_i(m) = [(\kappa m)^i / i!] \exp(-\kappa m). \quad (2)$$

Eqn (2) fulfils the condition

$$\sum_{i=0}^{\infty} \chi_i(m) = 1. \quad (3)$$



**Scheme 2** Representation of a ball collision with the material trapped between the reaction jar wall and the ball. Within the trapped sample, randomly distributed small volumes  $v^*$  (depicted in green) experience critical loading conditions (CLCs) that enable the formation of products.

To relate the global kinetics of the mechanochemical transformation to the local kinetics in individual volumes  $v^*$ , we assume that any volume fraction of powder that has undergone  $i$  CLCs after  $m$  impacts,  $\chi_i(m)$ , can be associated with a specific value of the product molar fraction,  $\alpha_{P,i}$ . Thus, the global product volume fraction after  $m$  impacts can be expressed as

$$\alpha_P(m) = \sum_{i=1}^{\infty} \chi_i(m) \alpha_{P,i}. \quad (4)$$

Combining the statistical and chemical factors involved in the mechanical processing by ball milling, eqn (4) describes the global chemical transformation kinetics. Taking into account that the total number of impacts,  $m$ , experienced by the powder sample can be related to the product of milling frequency,  $f$ , and time,  $t$ , eqn (2) can be rewritten in the time-dependent form

$$\chi_i(t) = [(\kappa f t)^i / i!] \exp(-\kappa f t) = [(kt)^i / i!] \exp(-kt), \quad (5)$$

where, with  $k = \kappa f$ , we now have the volume fraction of the powder affected by CLCs per unit time. Eqn (4) can now be rewritten as

$$\alpha_P(t) = \sum_{i=1}^{\infty} \chi_i(t) \alpha_{P,i}. \quad (6)$$

Eqn (6) can be used to best-fit the experimental reaction profiles once the dependence of  $\alpha_{P,i}$  on the number  $i$  of CLCs is known, *i.e.* the local kinetics is properly described. In this respect, we note that the simplest local kinetics corresponds to a complete reaction within the volume  $v$  after a single CLC. This translates into the exponential law

$$\alpha_R(t) = \exp(-kt), \quad (7)$$

where  $\alpha_R(t)$  is the reactant volume fraction. Accordingly, the volume fraction of the products can be expressed as

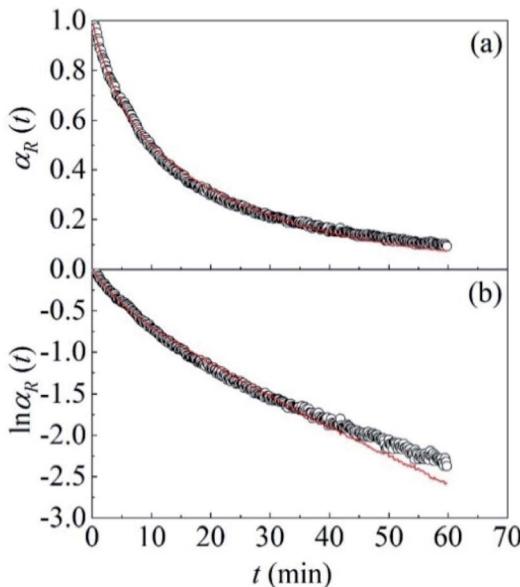
$$\alpha_P(t) = 1 - \exp(-kt). \quad (8)$$

However, it is evident from Fig. 3 that the semi-logarithmic plot of the reactant volume fraction,  $\alpha_R(t)$ , is not linear and, hence, the reaction kinetics cannot be described by the simple exponential given in eqn (7).

In contrast, a satisfactory best fitting can be obtained by assuming that the volume fraction of powder affected by CLCs per unit time,  $k$ , varies with the reactant volume fraction,  $\alpha_R(t)$ , as follows:

$$k = k_R \alpha_R(t) + k_P [1 - \alpha_R(t)]. \quad (9)$$

The best fitting was performed taking advantage of the experimental  $\alpha_R(t)$  datasets and using the  $k_R$  and  $k_P$  values as fitting parameters. The resulting curves, shown in Fig. S4–S27,<sup>†</sup> display a satisfactory agreement in all the different cases investigated, which provides considerable support to the hypothesis leading to eqn (9).



**Fig. 3** (a) The reactant fraction,  $\alpha_R(t)$ , and (b) the logarithm of the reactant fraction,  $\ln \alpha_R(t)$ , as a function of the milling time,  $t$ . Data refer to experiments carried out with a 10 mm  $ZrO_2$  ball at 30.0 Hz. Best-fitted curves are shown.

Eqn (9) stipulates that the volume fraction of the powder affected by CLCs per unit time,  $k$ , changes during the course of the transformation. In particular,  $k$  varies linearly with  $\alpha_R(t)$  between a value characteristic of the reactant phase,  $k_R$ , and a value characteristic of the product phase,  $k_P$ . At the beginning of the reaction, when  $\alpha_R = 1$ ,  $k = k_R$ , whereas  $k = k_P$  once the reactant phase has reacted completely and  $\alpha_R = 0$ .

In rationalizing why the constant  $k$  changes gradually from  $k_R$  to  $k_P$ , we recall eqn (1). It expresses the volume fraction of powder subjected to CLCs per impact as the ratio between the volume of powder affected by CLCs,  $v$ , and the total volume of powder,  $V$ . Since the product is denser than the reactant,<sup>26</sup> the total volume occupied by the powder,  $V$ , decreases as the transformation takes place. Therefore, we should expect  $k$  to increase. This means that  $k_P$  should be larger than  $k_R$ , and, accordingly, we should observe an increasingly faster kinetics. In contrast, we observe that the reaction slows down as it advances and that the initial constant,  $k_R$ , is larger than the final constant,  $k_P$ . In other words, the formation of the product makes the reaction slower.

Since this behaviour cannot be related to a change in density between the reactant and the product, we hypothesize that it stems from a change in the mechanical properties of the milled powder as the amount of the product increases. In particular, we recall that, for metals and ceramics subjected to ball milling, the amount of powder affected by CLCs during individual impacts decreases as the hardness of the milled material increases.<sup>33,34</sup> Based on such evidence, our results suggest that the hardness of the product is greater than the hardness of the reactant, causing the volume subjected to CLCs per impact,  $v$ , to

decrease more than  $V$ , which is decreasing with the difference in densities of the reactant and the product. This would readily explain why  $k_R$  is larger than  $k_P$ .

Given the definition of  $\kappa$  (eqn (1)) and, since  $k = \kappa f$ , the values of  $k_P$  and  $k_R$  mirror the quantity of the powder affected by CLCs in each impact. Both  $k_P$  and  $k_R$  increase as the milling frequency increases and accordingly, the impact energy and the frequency of impacts increase. Milling ball velocity during mechano-chemical processing is hardly accessible experimentally over a longer period of time. We have thus used numerical simulations to estimate the average ball velocity as it collides with the reaction chamber walls and the amount of energy imparted to the sample upon each impact. Energy transfer during the collision will be dependent on the mechanical properties of the colliding materials. Since the vessel material was always the same, the hardness of the ball material will affect the energy transfer during impacts. To take into account this variation in numerical simulations, we have assumed different values of the restitution coefficient,  $e$ , for different ball materials, which take into account how much a single impact differs from an ideal case of a fully elastic collision. Specifically, a restitution coefficient value of 1 means complete restoration of the kinetic

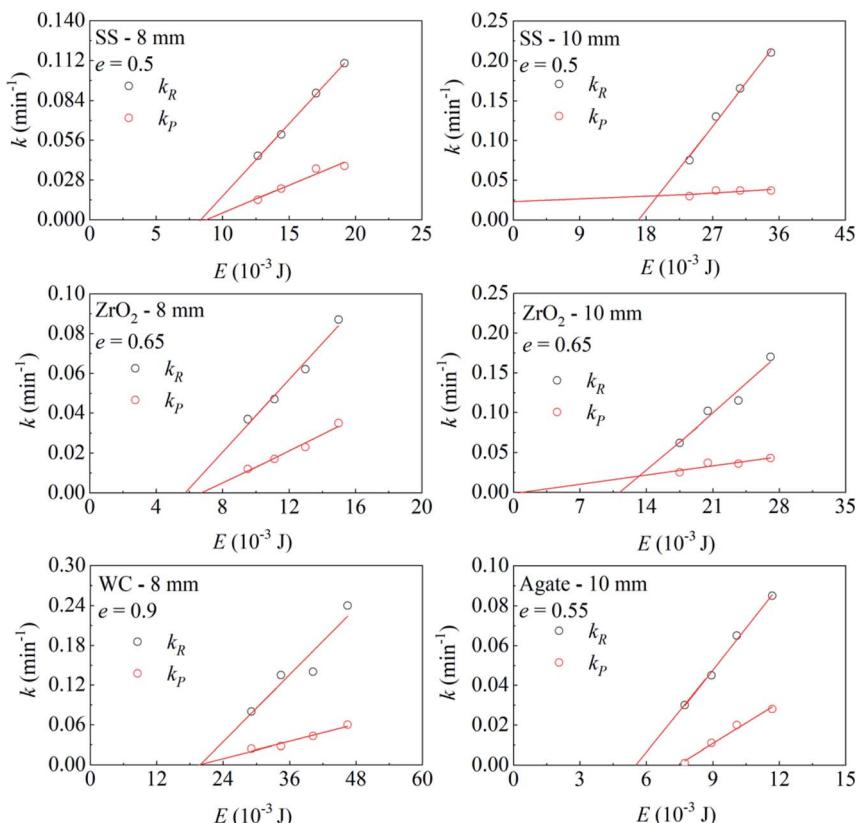


Fig. 4 The  $k$  values characteristic of the reactant phase,  $k_R$ , and of the product phase  $k_P$ , as a function of the impact energy. The impact energy was determined in numerical simulations.

energy of the ball and an elastic collision. On the contrary, an  $e$  value of 0 means that the impact is inelastic and that the ball effectively comes to a stop upon impact.

If our studied reaction is dependent on the impact energy, the  $k_p$  and  $k_R$  values, utilized to best fit the experimental kinetic curves, must show a marked dependence on the impact energy,  $E$ . Indeed, a linear dependence is observed, as shown in Fig. 4 for all the monitored reactions.

Data indicate that  $k_p$  and  $k_R$  increase with the impact energy,  $E$ . The best-fitted lines cross the abscissa at finite  $E$  values. These can be interpreted as activation impact energies, hereafter denoted as  $E_0$ . The best-fitted  $E_0$  are different for different balls, but increase linearly with the ball mass,  $m_{ball}$  (Fig. 5). The ball diameter seems to have a lesser contribution (note the near overlap of the two points for balls with the mass of around 1.5 g). However, the full explanation as to why the  $E_0$  values would be different for balls of different masses is, at present, not entirely clear. One reason could be the different geometry of ball impacts, but a more likely reason could be longer duration of impacts with a heavier ball where the deformations of the compressed powder would be more substantial with more of the powder experiencing CLCs upon each impact and resulting in a faster transformation.

The linear trends for different milling balls can be suitably rescaled by subtracting the energy  $E_0$  leading to a remarkable overlap of all the reaction profiles when plotted against the rescaled energy  $E_{SC} = E - E_0$  (Fig. 6). These results suggest that a fraction of impact energy is effectively used to induce the trimerisation and that this is the quantity that critically governs the kinetics of the mechanochemical transformation. Finally, we return to the evaluation of impact energies, which were estimated by numerical simulation using restitution coefficients evaluated on the basis of the experimental kinetic evidence. The restitution coefficients should reflect the hardness of the ball material and indeed, they show a linear dependence with the Mohs scale, increasing as the material hardness increases and collisions become more elastic with harder ball materials (Fig. 7). The rate of energy transfer determines reaction kinetics – the higher the transfer, the faster the reaction – but it stems from conflicting contributions: the

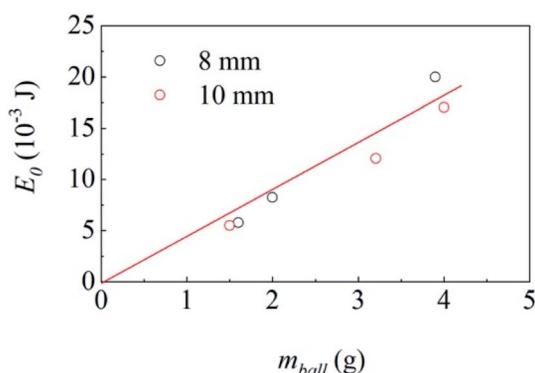
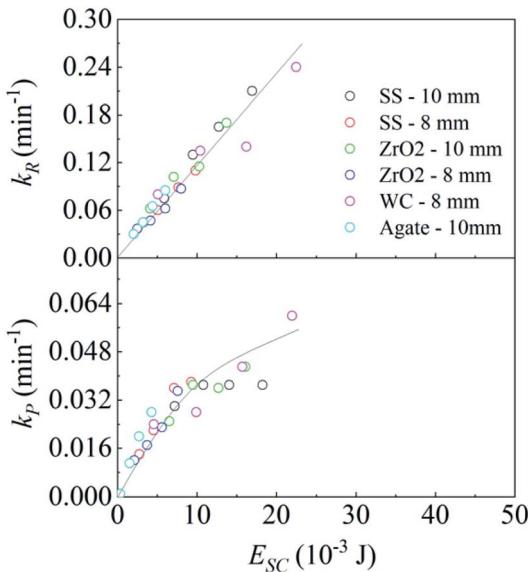
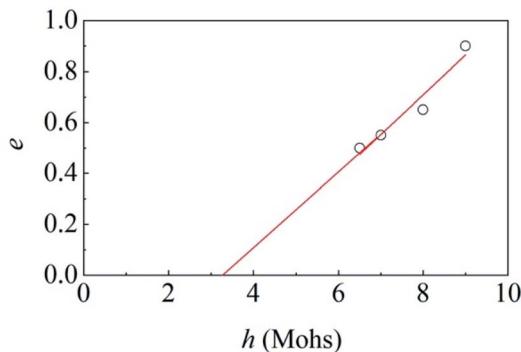


Fig. 5 The activation impact energy,  $E_0$ , obtained from the linear change of  $k_R$ , as a function of the ball mass,  $m_{ball}$ .



**Fig. 6** The  $k_R$  and  $k_P$  values as a function of the rescaled energy,  $E_{SC}$ , for all the milling conditions.



**Fig. 7** The restitution coefficient,  $e$ , used in numerical simulations of milling as a function of the material hardness,  $h$ .

more inelastic ball collisions lead to higher energy transfer in individual impacts, but less of the kinetic energy of the ball is restored and consequently, it becomes slower at the next impact and, at a given milling frequency, impacts become less frequent.

## Conclusions

Numerical simulations of ball milling and *in situ* monitoring of a purely mechanically activated reaction, reveal that the mechanochemical reaction rate scales linearly with the energy dose received by the sample. The energy dose in

time increases linearly with the third power of the milling frequency meaning that, for example, a 10% increase in frequency results in approximately 30% higher energy dose in time. Numerical simulations estimated the average ball velocity and energy transfer in impacts indicating that the energy transfer to the sample depends on the hardness of the ball material and we identify an impact-energy threshold below which, at least apparently, no reaction occurs. Next to setting a basis for decoupling mechanically-activated and mixing-driven mechanochemical reactivity, we provide here a thorough understanding of energy transfer which will be particularly relevant for “energetically challenging” reactions.<sup>16</sup> Understanding of energy transfer should also be highly applicable in mechanoredox reactions where reactivity is crucially dependent on the compression of the piezoelectric material.<sup>10,11</sup> Following this work, we anticipate a wider use of *in situ* monitoring and kinetic modelling of mechanochemical processes, in particular since both methodologies are now described in technical detail.<sup>29,35,36</sup> Finally, we note that the herein studied trimerisation of Ni(dbm)<sub>2</sub> could serve as a model reaction, instead of self-sustained reactions,<sup>24,37</sup> for comparing energy effects of different ball mills.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

This work is a contribution to the COST (European Cooperation on Science and Technology) Action CA18112 – Mechanochemistry for Sustainable Industry. We thank the Croatian Science Foundation for financing (grant No. 1419). L. V. is supported by the Croatian Science Foundation. M. C. performed her studies within the framework of the International PhD in Innovation Sciences and Technologies at the Università degli Studi di Cagliari, Italy.

## References

- 1 J.-L. Do and T. Friščić, *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 13–19.
- 2 L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 7649–7659.
- 3 M. Senna, *J. Mater. Sci.*, 2004, **39**, 4995–5001.
- 4 W. Jones and M. D. Eddleston, *Faraday Discuss.*, 2014, **170**, 9–34.
- 5 Y. Zhang, Y. Wang, X. Yang, L. Zhao, R. Su, J. Wu, D. Luo, S. Li, P. Chen, M. Yu, Q. Gong and R. Zhu, *Adv. Mater.*, 2022, **34**, 2107420.
- 6 J. L. Howard, Q. Cao and D. L. Browne, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 3080–3094.
- 7 T. Friščić, C. Mottillo and H. M. Titi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**, 1018–1029.
- 8 K. J. Ardila-Fierro and J. G. Hernández, *ChemSusChem*, 2021, **14**, 2145–2162.
- 9 T. Friščić and L. Fábián, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 743–745.
- 10 K. Kubota, Y. Pang, A. Miura and H. Ito, *Science*, 2019, **366**, 1500–1504.
- 11 C. Schumacher, J. G. Hernández and C. Bolm, *Angew. Chem.*, 2020, **132**, 16499–16502.
- 12 F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.*, 2019, **41**, 12–17.

- 13 D. E. Crawford, C. K. G. Miskimmin, A. B. Albadarin, G. Walker and S. L. James, *Green Chem.*, 2017, **19**, 1507–1518.
- 14 S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. Di Michiel, K. Užarević and I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 1212–1216.
- 15 S. Lukin, I. Lončarić, M. Tireli, T. Stolar, M. V. Blanco, P. Lazić, K. Užarević and I. Halasz, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 1539–1547.
- 16 J. M. Andersen and J. Mack, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 5447–5453.
- 17 E. Gil-González, L. A. Pérez-Maqueda, P. E. Sánchez-Jiménez and A. Perejón, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2021, **12**, 5540–5546.
- 18 M. Ferguson, M. S. Moyano, G. A. Tribello, D. E. Crawford, E. M. Bringa, S. L. James, J. Kohanoff and M. G. D. Pópolo, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 2924–2929.
- 19 L. S. Germann, M. Arhangelskis, M. Etter, R. E. Dinnebier and T. Friščić, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 10092–10100.
- 20 F. Delogu and L. Takacs, *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**, 13331–13342.
- 21 A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov and E. V. Boldyreva, *CrystEngComm*, 2019, **21**, 2174–2179.
- 22 A. M. Belenguer, A. A. L. Michalchuk, G. I. Lampronti and J. K. M. Sanders, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, **15**, 1226–1235.
- 23 F. Fischer, N. Fendel, S. Greiser, K. Rademann and F. Emmerling, *Org. Process Res. Dev.*, 2017, **21**, 655–659.
- 24 H. Petersen, S. Reichle, S. Leiting, P. Losch, W. Kersten, T. Rathmann, J. Tseng, M. Etter, W. Schmidt and C. Weidenthaler, *Chem. – Eur. J.*, 2021, **27**, 12558–12565.
- 25 I. Huskić, C. B. Lennox and T. Friščić, *Green Chem.*, 2020, **22**, 5881–5901.
- 26 D. V. Soldatov, A. T. Henegouwen, G. D. Enright, C. I. Ratcliffe and J. A. Ripmeester, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 1626–1636.
- 27 K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić and I. Halasz, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2525–2532.
- 28 H. Kulla, M. Wilke, F. Fischer, M. Röllig, C. Maierhofer and F. Emmerling, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 1664–1667.
- 29 M. Carta, E. Colacino, F. Delogu and A. Porcheddu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, **22**, 14489–14502.
- 30 E. Colacino, M. Carta, G. Pia, A. Porcheddu, P. C. Ricci and F. Delogu, *ACS Omega*, 2018, **3**, 9196–9209.
- 31 A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2003, **36**, 7–13.
- 32 S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević and I. Halasz, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 13941–13949.
- 33 S. Garroni, S. Soru, S. Enzo and F. Delogu, *Scr. Mater.*, 2014, **88**, 9–12.
- 34 S. Garroni, S. Enzo and F. Delogu, *Scr. Mater.*, 2014, **83**, 49–52.
- 35 I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier and T. Friščić, *Nat. Protoc.*, 2013, **8**, 1718–1729.
- 36 S. Lukin, K. Užarević and I. Halasz, *Nat. Protoc.*, 2021, 1–40.
- 37 L. Takacs and V. Šepelák, *J. Mater. Sci.*, 2004, **39**, 5487–5489.

# Mechanochemical Reactions from Individual Impacts to Global Transformation Kinetics

*Maria Carta, Leonarda Vugrin, Goran Miletic, Marina Juribašić Kulcsár, Pier Carlo Ricci, Ivan Halasz,\* and Francesco Delogu\**

**Abstract:** Typically induced by the mechanical processing of powders in ball mills, mechanochemical transformations are considered to result from the application of mechanical force to solid reactants. However, the undeniable deep connection between the dynamic compaction of powders during impacts and the overall transformation degree has yet to be disclosed. In the present work, we show that the square planar *bis*(dibenzoylmethanato)Ni<sup>II</sup> coordination compound undergoes trimerization when its powder experiences even a single ball impact. Based on systematic experiments with individual ball impacts and analysis by Raman spectroscopy, we provide here quantitative mapping of the transformation in the powder compact and deduce bulk reaction kinetics from multiple individual impacts.

equal-channel angular pressing, extrusion and high-pressure torsion have been widely employed in materials science and, now, extrusion particularly, are beginning to be applied to chemical synthesis and formulation.<sup>[19–22]</sup> However, the most common method used to mechanically activate physical and chemical transformations, in the past and presently, is ball milling (BM) of powders.<sup>[23–27]</sup>

BM is based on vigorous stirring of milling balls and powders inside a closed reactor leading to repeated impacts, or sliding contacts, between balls and reactor walls.<sup>[23,24]</sup> Each impact compresses a small amount of the milled powder. As the dynamic compaction progresses, individual particles experience local mechanical stress fields, which evolve into force chains spreading through the contact points. The particles start deforming as local mechanical stresses become higher than yield stresses and they give rise to plastic behaviour or fracture depending on a ductile or brittle response to deformation. The formation of new surfaces and interfaces, and the related processes that take place at the microscopic scale, enhance the chemical reactivity and concur to the initiation and progression of a mechanochemical transformation.<sup>[28–31]</sup>

Within this framework impacts are crucial and yet, despite that their importance was recognized as early as in the 1970s,<sup>[32–34]</sup> the link between individual impacts and the overall transformation kinetics remained elusive.<sup>[35–37]</sup> Consequently, many fundamental questions of mechanochemical transformations remain open. For instance, is the very first impact able to induce a chemical transformation in the powder trapped between colliding surfaces? If so, how is the product distributed in the impacted volume? If one impact is not enough, how many impacts are needed to initiate conversion? How many impacts are required to completely transform the chemical species contained in the trapped volume? More generally, how does the transformation kinetics at the level of individual impacts determine the overall kinetics in the bulk powder, which is the one that is typically evaluated?

These are difficult questions to address due to the very nature of mechanical processing of a powder by BM, which renders a direct experimental investigation of individual impacts out of reach due to moving parts, powder agitation, fluctuations in the powder volume trapped between colliding surfaces and variation of the impact loci.

Although the use of hammer-based devices and suitably manufactured ball mills provided interesting evidence concerning the effects of individual impacts,<sup>[38–44]</sup> the only realistic solution is to study individual impacts, and the

## Introduction

Recent years have witnessed a striking growth of a research subject traditionally lying at the intersection of chemistry and materials science, namely mechanochemistry.<sup>[1–12]</sup> In mechanochemistry, a mechanical force is applied to the reacting system to obtain chemical effects.<sup>[13–18]</sup> Mechanochemical methods differ in the way the mechanical force is applied to the reacting materials. Severe mechanical deformation methods such as alternate roll bonding, cold rolling,

[\*] M. Carta, Prof. Dr. F. Delogu  
Department of Mechanical, Chemical and Materials Engineering,  
CSGI research unit, University of Cagliari  
via Marengo 2, 09123 Cagliari (Italy)  
E-mail: francesco.delogu@unica.it

L. Vugrin, Dr. G. Miletic, Dr. M. J. Kulcsár, Dr. I. Halasz  
Ruđer Bošković Institute  
Bijenička c. 54, 10000 Zagreb (Croatia)  
E-mail: ihalasz@irb.hr

Prof. Dr. P. C. Ricci  
Department of Physics, University of Cagliari  
Cittadella Universitaria, SS 554 Bivio Sestu, 09042 Monserrato (CA)  
(Italy)

© 2023 The Authors. Angewandte Chemie International Edition published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

transformations they possibly induce, outside of the mechanochemical reactor. Of course, this implies an estrangement from real processing conditions, which represents an obvious drawback, but enables the experimental investigation of kinetic features that have remained in the shadow so far. To this aim, ball drop experiments appear, in their simplicity, perfectly suited. A ball is dropped, from a certain height, on a powder layer of a given thickness and the powder is analyzed immediately after the impact. Such a straightforward design of the experiment allows a full control of experimental parameters and variables, such as ball size, impact velocity, impact angle, thickness of powder layer, temperature and atmosphere.

In this work, we use individual ball drops to investigate the mechanochemistry of bis(dibenzoylmethanato) $\text{Ni}^{II}$ , hereafter denoted as  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$ , a coordination compound in which  $\text{Ni}^{II}$  is in a square planar coordination by four O atoms from the two chelating dibenzoylmethanate anions (see Supporting Information SI.1 for details).<sup>[45]</sup> Our previous work has shown that the BM of  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  powders induces the formation of the trimer,  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$ , where O atoms bridge  $\text{Ni}^{II}$  ions giving rise to an octahedral  $\text{Ni}^{II}$  coordination (see Supporting Information SI.1 for details).<sup>[46]</sup> As a consequence of the change in the coordination around  $\text{Ni}^{II}$ , the  $\text{Ni}^{II}$  singlet spin state changes into triplet and the trimerization is accompanied by a colour change from the brown monomer to the green trimer. The reaction stops immediately if BM is interrupted, thus proving that the process is truly a mechanochemical one. In addition, no intermediate phase was detected,<sup>[46]</sup> which allows a simpler kinetic analysis and facilitates comparing the results obtained from individual ball drops and bulk BM experiments.

## Results and Discussion

To unveil the relationship between the global BM kinetics of the apposite  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  trimerization reaction<sup>[46]</sup> and the local transformation taking place as a result of individual ball impacts, we first focused on the results of single ball-drop experiments. Then, we examined the effects of multiple ball drops on the same powder sample. Finally, we connected the local reaction kinetics resulting from individual ball impacts with the global kinetics based on the statistical nature of BM. In the following we will discuss the three points separately. Next to Raman microscopy, we used powder X-ray diffraction (PXRD), infrared (IR) spectroscopy, differential thermal analysis (DTA), thermogravimetric analysis (TGA) and nuclear magnetic resonance (NMR) in sample analysis and characterization (see Supporting Information SI.4–SI.7 for details).

### Single ball drops

Ball-drop experiments consisted in dropping a tungsten carbide (WC) ball about 14.1 g in mass and 12.1 mm in diameter on relatively uniform powder layers approximately

0.5 mm thick from a height of 1 m (see Supporting Information SI.8 for details).

The resulting impact ball velocity was approximately  $4.4 \text{ m s}^{-1}$ , which is well within the range of impact velocities usually occurring in common vibratory ball mills.<sup>[46–49]</sup> The corresponding energy of the ball at impact was 0.14 J. The ball drop induces rapid compression of the powder layer in the impacted region, with the consequent formation of powder compacts with an approximately circular shape, such as the one shown in Figure 1a. Powder compacts look like thin inhomogeneous disks of powder with irregular contours, average diameter around 2 mm and thickness of about 0.18 mm (see Supporting Information SI.8 for details).

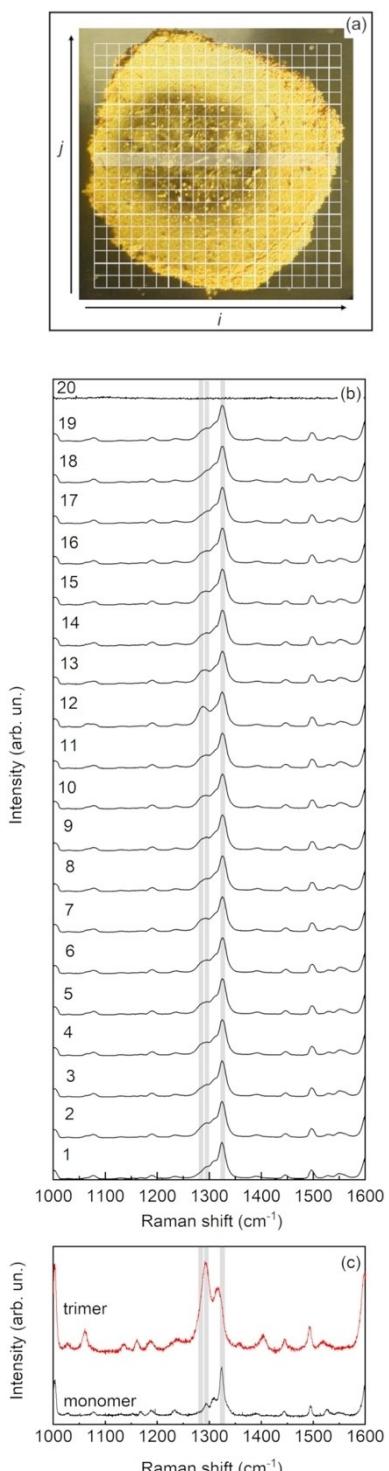
The occurrence of the trimer in the powder compact was examined using Raman spectroscopy (see Supporting Information SI.9 for details). In particular, we divided the image of the powder compact in  $20 \times 20$  square cells, each cell having sides of  $100 \mu\text{m}$  in length. A focused circular laser beam with a diameter of  $70 \mu\text{m}$  was used to collect the Raman spectra from each cell. The normalized Raman spectra collected from the 20 cells belonging to the (i; 11) row of the square grid are shown in Figure 1b and exhibit differences that indicate sporadic chemical changes in the impacted region, as evident from a shoulder emerging at  $1286 \text{ cm}^{-1}$ . However, this shoulder could not be assigned to the expected  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$  trimer, which has two strong Raman bands at  $1296$  and  $1323 \text{ cm}^{-1}$  (see Figure 1c).

The impacted sample exhibited a slight colour change from brown to light green indicating the formation of an octahedrally coordinated  $\text{Ni}^{II}$ . In an attempt to identify the unknown product, we ground in air the monomer powder using a mortar and a pestle witnessing a progressive growth of the shoulder at  $1286 \text{ cm}^{-1}$  (see Figure 2 and Supporting Information SI.10 for details).

The light-green phase formed by ball drops and by manual grinding could either be an intermediate on the reaction path from the monomer to the trimer, for instance a dimer, or a side product alternative to the trimer. After failing to find evidence for a dimer intermediate, we have considered the reaction of the monomer with atmospheric moisture. Indeed, the precursor to prepare the monomer was the dihydrate  $\text{Ni}(\text{dbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ <sup>[45,46]</sup> and its Raman spectrum could readily be matched with the emerging shoulder in the Raman spectra of the ground monomer.

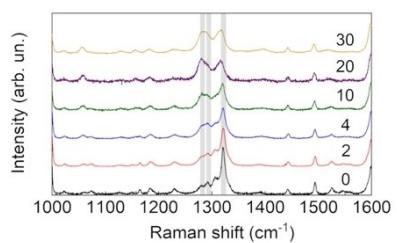
The dihydrate formation was further confirmed by subjecting the light green powder to mild heating at  $60^\circ\text{C}$  for 2 h in air (see Supporting Information SI.11 for details), which is well below  $205^\circ\text{C}$ , the temperature required for the thermal formation of the trimer,<sup>[45]</sup> where we have obtained back the pristine monomer (see Figure 3).

Had the intermediate been a dimer, it would have been more likely for mild heating to further progress the reaction to the trimer. The dihydrate phase was thoroughly characterised based on TG, FTIR, DFT-calculated Raman spectra, and eventually by crystal structure solution from PXRD revealing the *trans* configuration of the two water molecules and hydrogen bonded-chains in its crystal structure. The assignment of Raman bands is further supported by the DFT-calculated Raman spectra of the monomer, the trimer

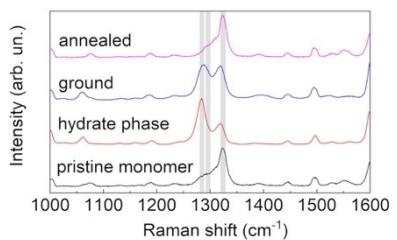


**Figure 1.** (a) A typical powder compact formed by ball drop. A square grid of 400 square cells is superposed to the image obtained by optical microscopy. Each square cell has sides 100  $\mu\text{m}$  long, so that the grid side is 2 mm long. Each cell is univocally identified by the pair of integer numbers (*i*; *j*). (b) Normalized Raman spectra from the 20 cells belonging to the highlighted (*i*; 11) row of the grid. (c) Normalized Raman spectra of monomer and trimer.

and the dihydrate (see Supporting Information SI.12–SI.14 for details).



**Figure 2.** Normalized Raman spectra of monomer ground in the mortar for the reported time intervals (min) and the dehydrate compound.

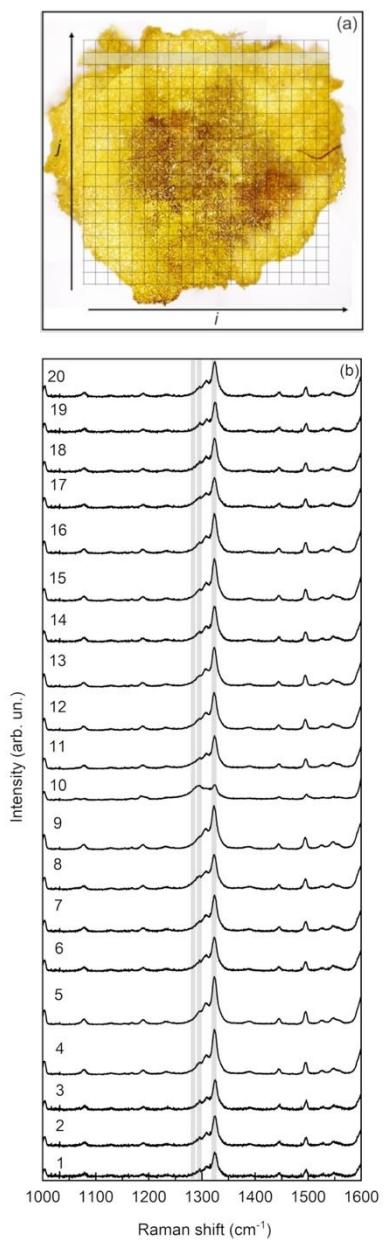


**Figure 3.** Normalized Raman spectra of pristine monomer, powder ground for 40 min in the mortar and powder ground and annealed at 60°C for 2 h in air.

To avoid the formation of the dihydrate, we have carried out the next set of ball drop experiments inside a glove box under Ar atmosphere with oxygen and humidity contents below 2 ppm (see Supporting Information SI.12 for details). As before, the ball drop induces the formation of powder compacts with approximately circular shape, as the one shown in Figure 4a. The normalized Raman spectra collected from the compact surface exhibit significant differences (see Figure 4b). In particular, we observe a new band emerging at 1296  $\text{cm}^{-1}$ . This band is significantly more intense and its position coincides with the band characteristic of the trimer. Consequently, we conclude that the ball drop in Ar induced the formation of the trimer.

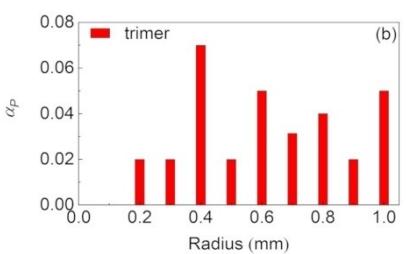
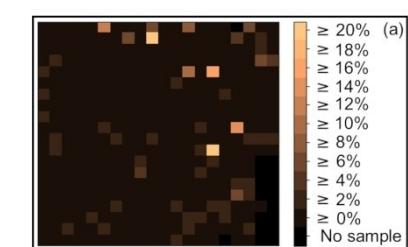
#### Phase distribution maps

Analysis of the normalized Raman spectra collected from the powder compacts allowed us to estimate, cell by cell of the square grid, the amounts of the trimer and the dihydrate formed in Ar and in air, respectively. Accordingly, we obtained two-dimensional maps showing the distribution of the different phases in the powder compact after a ball drop (see Supporting Information SI.15 for details). The distribution map obtained from a ball drop in Ar is shown in Figure 5a. The trimer is detected in 13 % of cells and its distribution appears to be scattered. In particular, the cells containing the trimer are, in general, relatively far from the centre of the powder compact. As evident from the radial distribution shown in Figure 5b, the probability of finding the trimer is maximum at a radial distance of about 0.4 mm (see Supporting Information SI.15 for details).

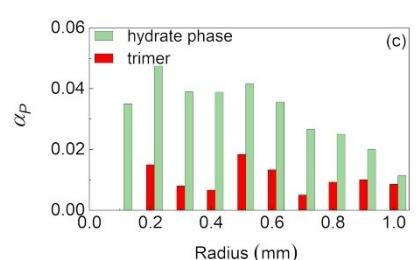
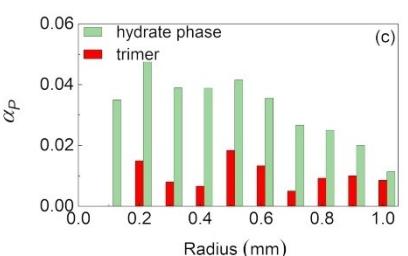
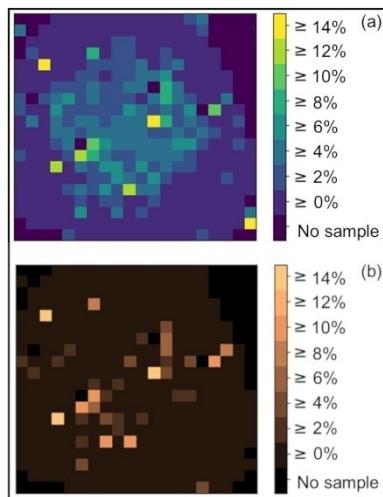


**Figure 4.** (a) A typical powder compact formed by ball drop in Ar atmosphere. A square grid of 400 square cells is superposed to the image obtained by optical microscopy. Each square cell has sides 100  $\mu\text{m}$  long, so that the grid side is 2 mm long. Each cell is univocally identified by the pair of integer numbers (*i*; *j*). (b) Normalized Raman spectra from the 20 cells belonging to the highlighted (*i*; 19) row of the grid.

We have constructed similar maps for powder compacts obtained for ball drop experiments conducted in air. The distribution maps for the hydrate phase and for the trimer are shown in Figures 6a and 6b respectively. The hydrate phase is detected in the 39 % of cells, together with a generally smaller amount of the trimer. The cells containing the dihydrate and the trimer are scattered around the centre of the powder compact with a close-to-uniform radial distribution (Figure 6c).



**Figure 5.** (a) Distribution map of trimer after a ball drop in Ar. The colour code indicates the molar fraction of trimer in each cell of the square grid superposed to the image of the powder compact. The map centre approximately coincides with the centre of the powder compact. (b) Radial distribution of cells containing trimer with respect to the centre of the powder compact.



**Figure 6.** Distribution maps of (a) hydrate phase and (b) trimer after a ball drop in air. The colour code indicates the molar fraction of trimer and hydrate phase in each cell of the square grid superposed to the image of the powder compact. The map centre approximately coincides with the centre of the powder compact. (c) Radial distribution of cells containing trimer and hydrate phase with respect to the centre of the powder compact.

### Chemical conversion in single ball drops

The volume of powder irradiated in each cell of the powder compact surface during Raman measurements can be set equal to

$$v_{irr} = \pi r^2 h, \quad (1)$$

where  $r$  is the radius of the laser beam and  $h$  is its penetration depth. In our case,  $r$  and  $h$  are approximately equal to  $35\text{ }\mu\text{m}$  and  $8\text{ }\mu\text{m}$  respectively. This means that  $v_{irr}$  is equal to  $3.1 \times 10^{-5}\text{ mm}^3$ .

The average molar fraction of a given product in the powder compact can be estimated by the weighted average

$$\kappa = \sum_{i=1}^{N_{irr}} x_i / N_{irr}, \quad (2)$$

where  $N_{irr}$  is the total number of cells in which the surface of the powder compact has been divided and  $x_i$  is the fraction of the product in the  $i$ -th cell. For powder compacts impacted in air, we obtain  $\kappa$  values of about  $1.9 \times 10^{-2}$  for the hydrate phase and  $5.0 \times 10^{-3}$  for the trimer. The  $\kappa$  value for ball drops performed in Ar, determining the formation of the trimer only, is equal to about  $3.5 \times 10^{-3}$ . Therefore, ball drops in air and Ar induce the formation of comparable amounts of trimer.

We can also expect that, to a first approximation, the  $\kappa$  values are representative of the chemical conversion degree across the whole powder compact resulting from the dynamic compression of the powder layer during the ball drop. This means that we can expect to observe the same molar fractions of the dihydrate or the trimer in the total volume of the powder compact,  $V_{compact}$ , and not only in the irradiated portion. It follows that we can express the average molar fraction  $\kappa$  as

$$\kappa = \sum_{i=1}^N x_i v / N v = \sum_{i=1}^N x_i v / V_{compact}, \quad (3)$$

where  $v$  is the volume element from which we have information on  $x_i$  and  $V_{compact}$  is the total volume of the compact, equal to the product between  $v$  and the total number of volume elements in the compact,  $N$ . Given that the average thickness of the compressed layer and the surface area are equal to about  $0.18\text{ mm}$  and  $3.14\text{ mm}^2$  respectively, the volume of the powder compact,  $V_{compact}$ , is equal to about  $0.56\text{ mm}^3$ .

### Chemical conversion due to multiple ball drops

To further investigate how the number of ball drops affects the conversion degree, we carried out experiments in which the WC ball was repeatedly dropped in air and in Ar. Although a certain degree of uncertainty in the ball drop is unavoidable, we can safely say that impacts have involved

always the same area of the powder layer. Therefore, we can reasonably relate any change in Raman spectra to the number of ball drops performed.

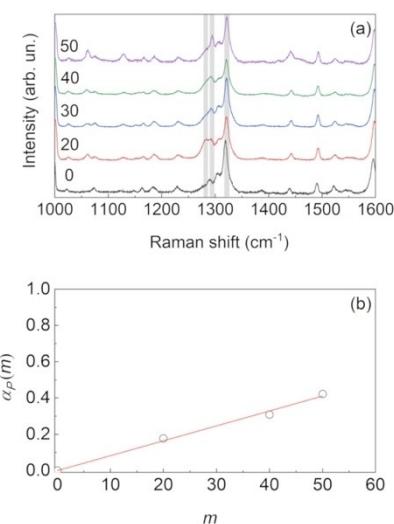
The Raman spectra were collected ex situ from the small areas of powder compressed at impact (see Supporting Information SI.9 for details). In the present case, we were not interested in building a distribution map of the products formed by ball drop, but only to obtain accurate estimates of the average amounts of the monomer, hydrate and trimer phases detected. The Raman spectra shown in Figure 7a indicate that both the hydrate phase and the trimer form when ball drops are performed in air, whereas only the trimer is observed in powders impacted under Ar. Hereafter, we will focus on the latter case.

As evident from Figure 7b, the relative amount of the product increases with the number of ball drops,  $m$ . Data indicate a linear relationship allowing, to a first approximation, to write:

$$\alpha_p(m) \approx \kappa m. \quad (4)$$

The average molar fraction of the monomer transformed per ball drop,  $\kappa$ , can be estimated from the slope of the best-fitted line. We find that individual ball drops in Ar result in a  $\kappa$  value of about  $8.2 \times 10^{-3}$ . This value is in a good agreement with the value of  $3.5 \times 10^{-3}$  that was obtained from single ball-drop experiments.

These findings shed light on the mechanism underlying the mechanically activated transformation of the monomer  $\text{Ni}(\text{dbm})_2$  into the trimer  $[\text{Ni}(\text{dbm})_2]_3$ , and confirm the observations reported previously.<sup>[41–44]</sup> The repeated drop of hammers and balls on powder layers can induce physical and chemical changes analogous, in all respects, to those resulting from the BM of powders. In no case, hammer and ball drops have activated a transformation different from



**Figure 7.** (a) Normalized Raman spectra of the impacted area after the number of impacts indicated. Data refer to ball drop experiments performed in Ar. (b) The molar fraction of trimer,  $\alpha_p(m)$ , as a function of the number of ball drops,  $m$ .

the one activated by BM. This is true for organic solids<sup>[41]</sup> as well as for inorganic compounds<sup>[42–44,50]</sup> and materials<sup>[51]</sup>.

What changes is simply the volume of powders involved in the mechanical processing. In the case of hammer and ball drops, the volume of powder subjected to processing is just the volume of powder affected by individual impacts, while during BM impacts affect, time by time, different volumes of powder because the powder is effectively stirred.

This means that, to a first approximation, we can expect different transformation rates because of the different volumes involved in BM and ball drop experiments, but not a different chemistry, particularly when the chemical reaction, as in our case, does not exhibit intermediates and keeps the same kinetics under different BM conditions, which is exactly what we have observed in our previous work on Ni(dbm)<sub>2</sub>.<sup>[46]</sup>

Along this line, we have the opportunity to properly compare the apparent rate constants governing the trimerization under ball drop and BM conditions using the volume of powder involved in processing as a scale factor.

### Comparison of apparent rate constants

According to our previous work,<sup>[46]</sup> the analysis of kinetic curves revealed that bulk BM of Ni(dbm)<sub>2</sub> powders induces the formation of the trimer [Ni(dbm)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> described by an exponential kinetic curve:

$$\alpha_P(m) = 1 - \exp(-\kappa m). \quad (5)$$

The rate constant  $\kappa$  in Eq. 5 has the same physical meaning of the molar fraction of powder involved in the chemical transformation in individual ball drops, as defined in Eq. 3. This is why we denote it with the same symbol,  $\kappa$ . The  $\kappa$  values obtained in BM experiments at different milling frequencies using a WC ball of 8 mm in diameter range between  $1.1 \times 10^{-5}$  and  $2.6 \times 10^{-5}$ .<sup>[46]</sup>

In the case of BM experiments, these values were evaluated by averaging over the total amount of powder processed in the vial,  $V_{powder}$ , which was equal to about 0.135 cm<sup>3</sup>. The reason is that experimental measurements are not restricted to the volume of powder directly involved in individual impacts. Rather, they involve the *in situ* sampling of the powder inside the moving vial. Therefore, to properly compare the  $\kappa$  values obtained from BM experiments with those obtained from powder compacts, their values must be suitably scaled.

As mentioned before, to a first approximation, the scale factor can be the ratio  $V_{powder}/V_{compact}$  between the total volume of powder processed by BM and the volume of the powder compact formed by ball drop. Accordingly, the scaled  $\kappa$  values from BM experiments are approximately equal to  $2.6 \times 10^{-3}$  and  $6.2 \times 10^{-3}$ . These values agree remarkably well with the ones obtained from individual and multiple ball drop experiments (see Table 1).

The observed correspondence between the scaled rate constants, despite their crude estimation, encourages us to believe that the outcomes of ball drop experiments capture

**Table 1:** Comparison of  $\kappa$  estimates.

Single ball drops <sup>[a]</sup>	multiple ball drops <sup>[a]</sup>	BM experiments <sup>[b]</sup>
$3.5 \times 10^{-3}$	$8.2 \times 10^{-3}$	$2.6 \times 10^{-3}$ – $6.2 \times 10^{-3}$

[a] Calculated referring to the volume of the powder compact,  $V_{compact}$ .

[b] Calculated using the scale factor,  $V_{powder}/V_{compact}$ . The two estimates reported refer, respectively, to the slowest and the fastest trimerization kinetics discussed in Ref. [46].

the essence of the mechanochemical trimerization. In particular, it seems that they suitably represent the result of the whole sequence of local processes involved in the impact loading of powders and the following relaxation. Therefore, the rate constants  $\kappa$  should be regarded as the quantities that phenomenologically condense all the chemical effects resulting from the formidable complexity of the dynamic compaction of powders at high strain rates.

### Solid-state DFT calculations

Despite detailed verification of the rate constants, no mechanistic information can be inferred therefrom so we have conducted simulations of the mechanochemical compression using solid-state DFT (see Supporting Information SI.16 for details). Based on the crystal structure of the monomer which exhibits face-to-face stacking of Ni(dbm)<sub>2</sub> molecules along the *b* axis, we have explored if a compression along *b* could have a tendency for the formation of an octahedral coordination environment around Ni<sup>II</sup>. In effect, the crystal structure of the monomer was squashed along the *b* axis, while it was allowed to relax in the *a* and *c* directions. As compression is increased, coordination number around nickel increases with oxygen atoms becoming bridging between nickel atoms and the spin state of Ni changes from a low-spin to a high-spin state. While such a compression simulation is unrealistic due to the imposed periodic boundary conditions resulting in a polymer instead of a trimer, in essence, it confirms that mechanical compression has the capacity to achieve an octahedral coordination around Ni<sup>II</sup>.

### Discussion

The experimental findings described here directly relate the mechanochemical transformation with ball impacts, which in BM typically occur at a high frequency limiting our studies to overall bulk transformations. We show unequivocally that even a single impact can give rise to chemical changes in the powder trapped between the colliding surfaces. The drop of a 14.1 g WC ball on a 0.5-mm thick Ni(dbm)<sub>2</sub> powder layer induces trimerization in mere few thousandths of a cubic millimetre and only a very small amount of the reactant meets the necessary conditions to transform upon each individual impact.

Mapping of the powder volume effectively compressed during the impact by Raman spectroscopy revealed small

sub-volumes of the product trimer scattered around the impact axis showing that the transformation occurs only in small regions of the powder volume affected by the ball impact. Repeated impacts on the same powder volume increase the transformation degree. In particular, the amount of the product trimer formed increases linearly with the number of ball impacts.

The volume of the powder experiencing the trimerization during a single impact is approximately the same for single and multiple ball drops. This can be justified by the fact that the amount of the monomer involved in trimer formation per impact is very small and we can expect that consecutive ball impacts affect different sub-volumes of the compressed powder without a significant statistical incidence of other previously transformed sub-volumes. Similarly, the fact that the powder compact is compressed several times, with all its consequences in terms of powder particle deformation and compaction, seems to give rise to no, or minor, effect. Therefore, experimental evidence suggests that, to a first approximation, the effects of a given impact are substantially independent of those of the previous impact.

Such considerations allow us to relate, in principle, local effects and global degree of trimerization. According to Eq. 3, the first impact on the monomer powder induces the formation of a volume fraction of trimer  $\kappa$ . In general, the reactant molar fraction after  $m$  impacts can be expressed as

$$\alpha_R(m) = 1 - \sum_{i=1}^m \kappa \alpha_R(m-i), \quad (6)$$

and the product molar fraction as

$$\alpha_P(m) = 1 - \alpha_R(m). \quad (7)$$

Since  $\kappa$  is small, the total number of impacts,  $m$ , required to complete the trimerization is large. Under these circumstances, Eqs. 6 and 7 can be written in the continuous form (see Ref. [36] for details)

$$\alpha_R(m) = \exp(-\kappa m). \quad (8)$$

$$\alpha_P(m) = 1 - \exp(-\kappa m). \quad (9)$$

Eq. 9 is equal to Eq. 5. In other words, we have been able to obtain the kinetic equation for the mechanically induced trimerization process based on the evidence that (i) the maximum molar fraction of monomer by the mechanochemical transformation during a single impact is equal to  $\kappa$  and (ii) there is no intermediate in the reaction mechanism. This means that, in principle, the kinetics of mechanochemical transformation can be predicted from the chemical changes induced in single impacts.

## Conclusion

By studying the effect of individual ball impacts in a purely mechanochemical reaction of trimerisation, we have been

able to determine that the reaction takes place in very small randomly scattered compartments in the impacted sample portion. The reaction occurs even during the very first impact on the pristine monomer and the volume of the monomer that is converted to the trimer in individual impacts is around a few thousandths of  $1 \text{ mm}^3$ . Repeated ball impacts on the same powder compact result in a linear increase of the trimer content showing that the amount of the monomer converted per impact is approximately the same. Such estimates are also close to those obtained from BM experiments. We thus show that mechanochemical reaction kinetics stems from the transformation occurring in individual impacts and highlight their importance in fundamental understanding of bulk mechanochemical transformations.

## Acknowledgements

This work is a contribution to the COST (European Cooperation on Science and Technology) Action CA18112 –Mechanochemistry for Sustainable Industry. We thank the Croatian Science Foundation for financing (grant No. 1419). L. V. is supported by the Croatian Science Foundation. M. C. performed her studies within the framework of the International PhD in Innovation Sciences and Technologies at the Università degli Studi di Cagliari, Italy. We thank Edi Topić for powder X-ray data collection. Calculations were done in part at SRCE, Zagreb and we thank Dr Darko Babić for valuable advice.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Keywords:** Impact · Kinetics · Mechanochemistry · Trimerization

- 
- [1] S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steedk, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413–447.
  - [2] T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3493–3510.
  - [3] V. Šepelák, A. Düvel, M. Wilkening, K.-D. Beckerbe, P. Heitjansbc, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7507–7520.
  - [4] P. Baláž, M. Achimovičová, M. Baláž, P. Billik, Z. Cherkezova-Zheleva, J. M. Criado, F. Delogu, E. Dutková, E. Gaffet, F. J. Gotor, R. Kumar, I. Mitov, T. Rojac, M. Senna, A. Streletsckii, K. Wieczorek-Ciuronam, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7571–7637.
  - [5] G.-W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668–7700.

- [6] L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649–7659.
- [7] D. Tan, F. García, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 2274–2292.
- [8] J. L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080–3094.
- [9] A. Porcheddu, E. Colacino, L. De Luca, F. Delogu, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8344–8394.
- [10] A. Krusenbaum, S. Grätz, G. T. Tigineh, L. Borchardt, J. G. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2873–2905.
- [11] S. Pagola, *Crystals* **2023**, *13*, 124.
- [12] E. Boldyrev, *Faraday Discuss.* **2023**, *241*, 9–62.
- [13] A. A. L. Michalchuk, E. V. Boldyrev, A. M. Belenguer, F. Emmerling, V. V. Boldyrev, *Front. Chem.* **2021**, *9*, 685789.
- [14] V. V. Boldyrev, E. G. Avvakumov, *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 847–859.
- [15] P. Butyagin, *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 901–915.
- [16] G. Heinicke, *Tribochemistry*, Akademie-Verlag, Berlin, **1986**.
- [17] E. M. Gutman, *Mechanochemistry of Materials*, Cambridge International Science Publishing, Cambridge, **1998**.
- [18] G. Kaupp, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 388–403.
- [19] D. E. Crawford, C. K. G. Miskimmin, A. B. Albadarin, G. Walker, S. L. James, *Green Chem.* **2017**, *19*, 1507–1518.
- [20] Q. Cao, J. L. Howard, D. E. Crawford, S. L. James, D. L. Browne, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4443–4447.
- [21] D. E. Crawford, A. Porcheddu, A. S. McCalmont, F. Delogu, S. L. James, E. Colacino, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 12230–12238.
- [22] O. Galant, G. Cerfeda, A. S. McCalmont, S. L. James, A. Porcheddu, F. Delogu, D. E. Crawford, E. Colacino, S. Spatari, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 1430–1439.
- [23] C. Suryanarayana, *Prog. Mater. Sci.* **2001**, *46*, 1–184.
- [24] C. Suryanarayana, *Research* **2019**, *2019*, 4219812.
- [25] E. Boldyrev, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7719–7738.
- [26] *Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges* (Eds.: B. Ranu, A. Stolle), RSC Green Chemistry Series, No. 31, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2015**.
- [27] J.-L. Do, T. Friscic, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 13–19.
- [28] F. K. Urakaev, V. V. Boldyrev, *Powder Technol.* **2000**, *107*, 93–107.
- [29] F. K. Urakaev, V. V. Boldyrev, *Powder Technol.* **2000**, *107*, 197–206.
- [30] O. V. Lapshin, E. V. Boldyrev, V. V. Boldyrev, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 433–453.
- [31] A. A. Michalchuk, I. A. Tumanov, V. A. Drebushchak, E. V. Boldyrev, *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 311–335.
- [32] V. V. Boldyrev, *Kinet. Katal.* **1972**, *13*, 1411–1421.
- [33] W. W. Boldyrev, *Z. Phys. Chem.* **1975**, *256*, 342–348.
- [34] F. Delogu, *J. Mater. Synth. Proc.* **2000**, *8*, 271–277.
- [35] F. Delogu, *Acta Mater.* **2008**, *56*, 905–912.
- [36] F. Delogu, L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **2018**, *53*, 13331–13342.
- [37] M. Carta, E. Colacino, A. Porcheddu, F. Delogu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 14489–14502.
- [38] F. K. Urakaev, V. V. Boldyrev, O. F. Pozdnyakov, V. R. Regel, *Kinet. Katal. (USSR)* **1977**, *18*, 350–358.
- [39] F. K. Urakaev, *Phys. Chem. Miner.* **2007**, *34*, 351–361.
- [40] F. K. Urakaev, *Phys. Chem. Miner.* **2008**, *35*, 231–239.
- [41] I. A. Tumanov, A. F. Achkasov, E. V. Boldyrev, V. V. Boldyrev, *CrystEngComm* **2011**, *13*, 2213–2216.
- [42] F. Delogu, *Langmuir* **2012**, *28*, 10898–10904.
- [43] G. Ligios, A. Manuello, F. Delogu, *J. Alloys Compd.* **2013**, *554*, 426–431.
- [44] F. Delogu, *Acta Mater.* **2014**, *66*, 388–395.
- [45] D. V. Soldatov, A. T. Henegouwen, G. D. Enright, G. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1626–1636.
- [46] L. Vugrin, M. Carta, S. Lukin, E. Meštrović, F. Delogu, I. Halasz, *Faraday Discuss.* **2023**, *241*, 217–229.
- [47] C. Caravati, F. Delogu, G. Cocco, M. Rustici, *Chaos* **1999**, *9*, 219–226.
- [48] G. Cocco, F. Delogu, L. Schiffini, *J. Mater. Synth. Proc.* **2000**, *8*, 167–180.
- [49] A. Polo, M. Carta, F. Delogu, M. Rustici, M. Budroni, *Front. Chem.* **2022**, *10*, 915217.
- [50] F. Delogu, *Metall. Mater. Trans. B* **2013**, *44*, 166–174.
- [51] S. A. Humphry-Baker, S. Garroni, F. Delogu, C. A. Schuh, *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 1280–1287.

Manuscript received: June 9, 2023

Accepted manuscript online: June 28, 2023

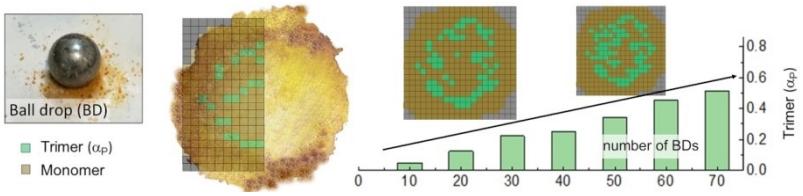
Version of record online: ■■■, ■■■

## Research Articles

## Mechanochemistry

M. Carta, L. Vugrin, G. Miletić,  
M. J. Kulcsár, P. C. Ricci, I. Halasz,\*  
F. Delogu\* **e202308046**

Mechanochemical Reactions from Individual Impacts to Global Transformation Kinetics



A single ball drop on a thin layer of loose *bis*(dibenzoylmethanato) $\text{Ni}^{II}$  powders induces a partial trimerization reaction as a result of the severe mechanical deformation accompanying the formation of

the powder compact. Repeated ball drops on the same powder compact result in an approximately linear increase of the trimer amount.



Cite this: DOI: 10.1039/d5mr00016e

Received 23rd January 2025  
Accepted 16th March 2025

DOI: 10.1039/d5mr00016e  
rsc.li/RSCMechanochem

## In situ Raman spectroscopy for comparing ball milling and resonant acoustic mixing in organic mechanosynthesis†

Leonarda Vugrin, <sup>a</sup> Christos Chatzigiannis, <sup>b</sup> Evelina Colacino <sup>b</sup>\* and Ivan Halasz <sup>a</sup>

By using *in situ* Raman spectroscopy for reaction monitoring, we compare ball milling (BM) and resonant acoustic mixing (RAM) in the preparation  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones (chalcones). RAM achieves similar transformations to BM, though adjustments in reaction conditions may be necessary due to different mixing regimes.

Mechanochemical processing techniques are becoming increasingly important in various industries for grinding, mixing, alloying and inducing chemical reactions among solid reagents and materials.<sup>1,2</sup> The mechanical energy driving such transformations arises from collisional and frictional interactions between the milling media and reaction material.<sup>3</sup> The former is most often achieved in ball milling (BM) devices, wherein the kinetic energy of milling balls activates and mixes powder materials to ultimately trigger and drive chemical reactions.<sup>4,5</sup> While BM is versatile and straight-forward, particularly suitable for laboratory-scale experiments, it may present certain drawbacks such as excessive heating<sup>6</sup> (mostly in the synthesis of hard materials), machine noise, and potential contamination due to the wear of the milling media<sup>7,8</sup> (especially when grinding media made of stainless steel or tungsten carbide are used). These issues are less relevant when softer organic materials are processed and can be further mitigated by the use of less aggressive chemicals, if available, the use of liquid additives, the use of more appropriate milling media, such as zirconium oxide, PTFE, or agate, and conducting the process at a lower operating speed.<sup>9</sup>

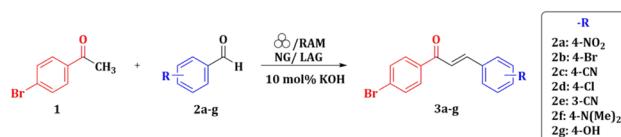
Material contamination is a common concern in mechanochemical methods, as collisions and friction are two key mechanical actions that may cause abrasion and introduce metal impurities.<sup>10</sup> Resonant acoustic mixing (RAM) has been recently proposed as a possible alternative to traditional ball-mills,<sup>11</sup> the milling balls not being necessarily required for promoting mechanochemical stress, generally leading to an efficient mixing process (which however, will be dependent on

the rheology of the mixture), by inducing bulk movements of the material inside the vessel.<sup>12</sup> RAM operates by vertical oscillations at a frequency of 60 Hz, occurring at variable accelerations, expressed commonly as a multiple of the Earth's force of gravity ( $g$ ). Though the use of milling balls is eliminated in RAM, friction between the reactants and the vial walls remains and may still cause abrasion.<sup>13,14</sup> Oscillations in RAM contrasts the random and chaotic nature of energy transfer in BM and may allow for a simpler description of reaction kinetics and, possibly, more accurate prediction of reaction outcomes.<sup>15,16</sup>

The mechanistic and theoretical understanding of RAM-driven reactions remains unexplored and underdeveloped compared to those of BM.<sup>17</sup> To date, limited studies have applied *in situ* Raman spectroscopy in RAM.<sup>16</sup> Herein, the base-catalyzed Claisen-Schmidt condensation reaction between *p*-bromoacetophenone (**1**) and an array of different aromatic benzaldehydes (**2a-g**) was explored, with a particular focus on the reaction between **1** and *p*-nitrobenzaldehyde (**2a**), to compare the reaction rates and mechanisms of chalcone formation in BM and RAM by *in situ* Raman spectroscopy (Scheme 1).<sup>18,19</sup>

## Experimental part

Starting materials were milled at ambient temperature in an equimolar ratio at 30 Hz in a horizontal vibrating BM (with two



<sup>a</sup>Ruder Bošković Institute, Bijenička c. 54, Zagreb, Croatia. E-mail: ivan.halasz@irb.hr

<sup>b</sup>ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France. E-mail: evelina.colacino@umontpellier.fr

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d5mr00016e>

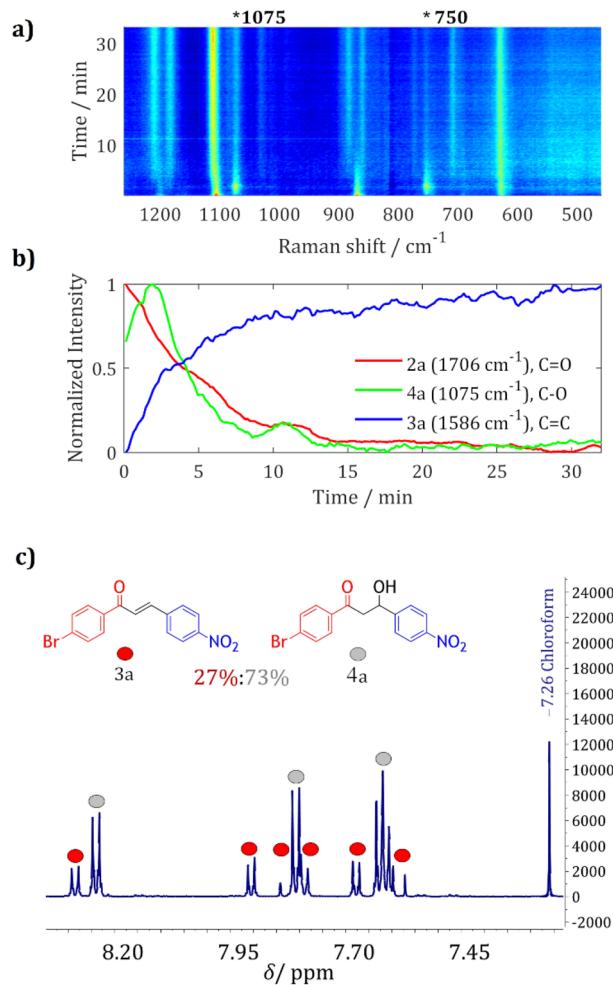
‡ Equal contribution.

Scheme 1 Mechanocatalytic synthesis of chalcones (**3a-g**) from **1** and differently substituted aromatic benzaldehydes **2a-g** with catalytic amount of potassium hydroxide (10 mol%) by BM and RAM.

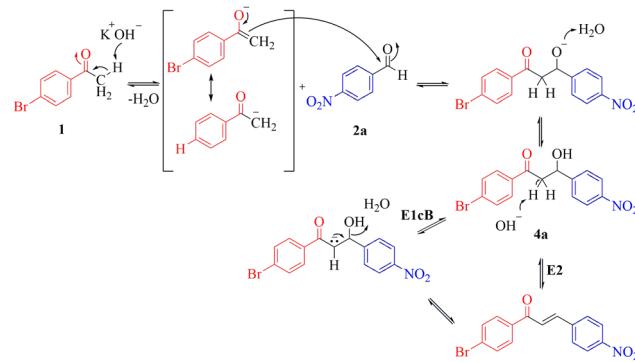


1.4 g stainless steel (SS) balls, 7 mm diameter) or at the resonant frequency of 60 Hz (variation of acceleration from 80 g to 100 g) by RAM, in translucent poly(methyl methacrylate) jars (PMMA, either 14 mL or 7 mL internal volume). In RAM, the lack of milling media was compensated by filling the jar to 70–80% of its nominal volume to ensure proper mixing.<sup>20</sup> In both devices, the reaction progress was followed by real-time *in situ* Raman monitoring, while thin-layer chromatography, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and, if possible, Rietveld analysis of the powder diffraction patterns confirmed the formation of the target chalcones.

Initially performed in a well-established BM setup (horizontally vibrating ball mill), equipped with Raman *in situ* monitoring device, chalcone formation from **1** and **2a**, using

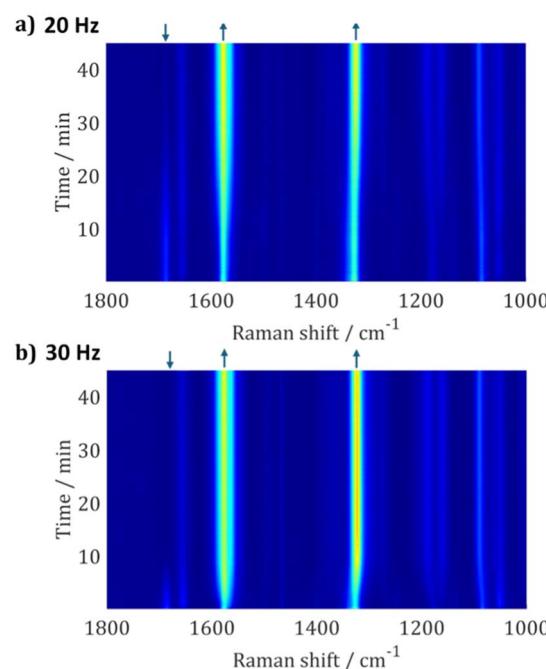


**Fig. 1** (a) Time-resolved 2D Raman plot of milling **1** and **2a** in a BM with denoted peaks that indicate the formation of intermediate species. (b) Normalized intensity changes during time of characteristic bands for three components: **2a** ( $\text{C}=\text{O}$  bond vibration, decrease of Raman band at  $1706 \text{ cm}^{-1}$ ), the aldol intermediate **4a** peaking around first 2 min (new vibration bands in the region of  $\text{C}-\text{O}$  and  $\text{C}-\text{H}$  bonds vibrations at  $1075 \text{ cm}^{-1}$  and  $750 \text{ cm}^{-1}$ ), and **3a** ( $\text{C}=\text{C}$  bond vibration, increase of Raman band at  $1183 \text{ cm}^{-1}$ ). (c) <sup>1</sup>H NMR spectrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of the crude mixture collected after 5 min of milling at 30 Hz in a BM displayed with red circle corresponding to **3a** and the grey one to aldol **4a**.



**Scheme 2** Proposed mechanism for the base-catalysed aldol condensation between **1** and **2a** proceeding through an aldol intermediate **4a**, which undergoes dehydration via two elimination pathways, with the E2 being generally more dominant in solution-phase chemistry.<sup>23</sup>

a catalytic amount of KOH as the base, provided quality Raman spectra that enabled the identification of the desired product **3a**, as well as the expected aldol intermediate **4a** (Fig. 1). The formation of the aldol intermediate **4a** was followed by dehydration that established the conjugated  $\text{C}=\text{C}$  bond of the target chalcone (Scheme 2). The formation of **4a** has been well-documented in solution,<sup>21,22</sup> and for the benchmark reaction it was successfully observed by Raman spectroscopy showing its



**Fig. 2** (a) 2D time-resolved Raman plot of monitoring the reaction between **1** and **2a** in a BM with  $1 \times 1.0 \text{ g}$  SS milling ball (diameter 6 mm), during 40 min at: (a) 20 Hz and (b) 30 Hz milling frequency. In both plots, the downward arrow indicates the consumption of the reactant followed by the intensity decrease of band related to  $\text{C}=\text{O}$  functional group of **2a**, while the upward arrow points to the formation of the new  $\text{C}=\text{C}$  bond, product **3a**.



presence within 5 min of milling at 30 Hz. This was indicated by the emergence of new bands at  $1075\text{ cm}^{-1}$  and  $750\text{ cm}^{-1}$ , attributed to the vibrations of C–O and C–H bonds. In order to isolate the intermediate, milling was stopped after 3 min and **4a** was purified by column chromatography. Its structure was confirmed by solution  $^1\text{H}$  NMR analyses (Fig. S4 and S63 $\dagger$ ).

The next objective was to purposely slow down this quick reaction to ensure that the effects of milling parameters were well-understood prior to investigate the reaction by RAM activation. Thus, among the several mechanochemical parameters, our attention focused on investigating the influence of the ball mass and the milling frequency on the reaction progress. By reducing the number of SS milling balls from two bigger balls (mass 1.4 g each, 7 mm diameter) to one smaller ball (mass 1.0 g, 6 mm diameter), and by further lowering the milling frequency down to 20 Hz, the reaction was sufficiently slowed down to observe the formation of the aldol **4a** after *ca.* 10 min (Fig. 2, *cf.*, ESI, Fig. S64–S68 $\dagger$ ). This adjustment provided a baseline for mechanism comparison between the classical BM and the RAM method.

Following initial experiments by BM, the setup for *in situ* Raman measurements was adapted for use with a LabRAM II device (*cf.*, ESI $\dagger$ ). During transfer from BM to RAM, diverse outcomes were observed depending on the reaction conditions

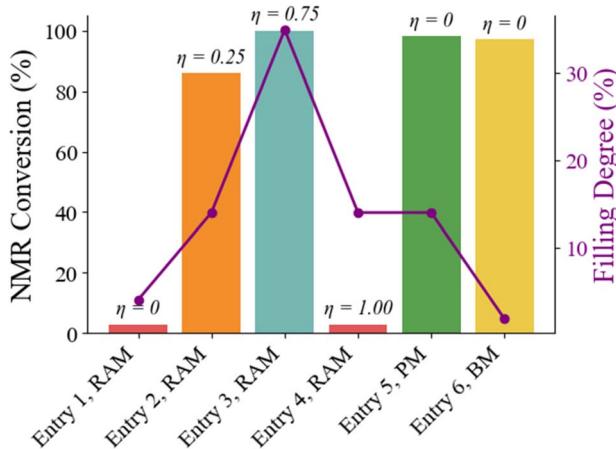
used. As per the method used by BM, stoichiometric amount of **1** and **2a** were mixed in neat grinding (NG) conditions first, during 60 min at 80 g.

In contrast to BM, only traces of the product **3a** could be observed under neat conditions by RAM, highlighting the fundamental differences in activation methods between systems with milling balls and without them.

Experiments conducted on a larger scale using a planetary ball mill (PM) with  $\text{ZrO}_2$  balls provided quantitative yield under neat grinding (Table 1, entry 5), further demonstrating the advantage of devices using milling media. Dry mixing in RAM led to the formation of distinct layers within the reaction vessel and an incomplete reaction (*cf.*, ESI $\dagger$ ). In some cases, depending on the filling degree, the reaction stopped at the intermediate **4a**, as indicated by the light pink colour of the reaction mixture.

To evaluate the effect of the filling degree on the reaction course, experiments were conducted in two vessel sizes (7 mL and 14 mL nominal volumes), varying the filling degree by adjusting the amount of starting chemicals inside (1 mmol, 4 mmol, and 20 mmol). Trace amounts of product were observed at the 1 mmol scale (Table 1, entry 1), while a larger filling degree provided improved mixing. In the RAM device, managing the quantity of the material in the vessel was

**Table 1** Comparative data for the preparation of **3a** by RAM, planetary ball mill (PM) and vibrating BM



Entry	EtOH, $\eta$ ( $\mu\text{L mg}^{-1}$ )	Activation technique	Speed	Time (min)	Filling degree (%)	NMR conversion (%)
1	—	RAM	80 g	60	4	Traces <sup>a,b</sup>
2	0.25	RAM	80 g	60	14	86 <sup>c</sup>
3	0.75	RAM	80 g	80	36	100 <sup>d</sup>
4	1.00	RAM	80 g	80	14	Traces <sup>e</sup>
5	—	PM	450 rpm	120	8	98 <sup>f</sup>
6	—	BM	30 Hz	120	1.8	97 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> All the reactions were performed in the presence of KOH 10 mol% in PMMA jars. Reaction setup: PMMA jar (7 mL), 1 mmol scale. Too low amount of reaction material (brown powder). <sup>b</sup> PMMA jar (7 mL), 4 mmol scale. Slightly pink powder, aldol **4a** detected. <sup>c</sup> PMMA jar (7 mL), 4 mmol scale.

<sup>d</sup> PMMA jar (14 mL), 20 mmol scale. <sup>e</sup> PMMA jar (7 mL), 4 mmol scale. Paste mixture, too high amount of liquid. <sup>f</sup>  $\text{ZrO}_2$  jar (12 mL), 4 mmol scale, 30  $\times \text{ZrO}_2$  balls (mass 0.39 g each, 5 mm diameter). <sup>g</sup> PMMA jar (14 mL), 1 mmol scale, 2  $\times$  1.4 g (7 mm diameter) SS balls. NMR conversion was calculated according to the integral ratio of starting material ( $\delta_{\text{Ar-H}} = 7.82$  ppm, d, 2H or  $\delta_{\text{CH}_3} = 2.59$  ppm, s, 3H) and product ( $\delta_{\text{Ar-H}} = 8.30$  ppm, d, 2H) recorded in  $\text{CDCl}_3$  (600 MHz).



essential, as its mixing relies on multiple mixing zones inside the vessel. This helps in preventing the formation of areas where the material is not effectively mixed, such as a too low amount of the reagents that may lead to poor contact between them.

The reaction in BM may be facilitated by more energetic impacts of milling balls, whereas the operation mechanism of RAM under dry conditions suggests that liquid-assisted grinding (LAG) might be necessary to achieve comparable reactivity.

The introduction of EtOH as a liquid additive was crucial to improve the reaction yield in RAM, its choice being based on its previous use in solution-based methods for aldol condensation.<sup>24–26</sup> The yield, however, was dependent on the amount of the added liquid, prompting us to screen different  $\eta$  values (0.05, 0.10, 0.15, 0.25, 0.75, 1.00  $\mu\text{L mg}^{-1}$ ). The best yield was achieved at  $\eta = 0.75 \mu\text{L mg}^{-1}$  (Table 1, entry 3). Increasing the amount of EtOH further to  $\eta = 1 \mu\text{L mg}^{-1}$  had a negative effect on the rheology of the reaction mixtures, that became pasty and gummy, hampering efficient mixing. This led to a significant decrease in reaction efficiency, yielding only trace amounts of the product (Table 1, entry 4).

These fluctuations presented difficulties in accurately monitoring the process with the setup for Raman measurements. A combination of mechanical and chemical optimization strategies was crucial for chalcone syntheses, while maintaining suitable conditions for Raman monitoring (Fig. 3, cf., ESI†).

Bases other than KOH were also tested, including sodium ethoxide, potassium carbonate, potassium and calcium phosphate, and hydroxyapatite, as well as the organic base 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO). Surprisingly, none of them yielded the target product (Fig. 3a). Among all the bases tested, KOH consistently facilitated the reaction, making it the preferred base for use with both types of milling devices. The optimization of KOH quantity revealed that 10 mol% provided the best yield, while further increases in KOH led to a decrease in yield (Fig. 3b).

In order to improve conditions for Raman monitoring, we have considered the use of fillers. Thus,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and NaCl were used as fillers and have demonstrated a positive effect on the reaction yield, while  $\text{MgSO}_4$  reduced the yield of **3a**, while improving the yield of **4a** (Fig. 3c, cf., ESI†). These observations highlight the critical role fillers may have, demonstrating their ability not only to improve the rheology of the reaction mixture, but also to steer reaction selectivity. Beyond improving rheological properties, the presence of salt filler may have had additional influence to the reaction mechanism, particularly the elimination step. The cations may act as Lewis acids to shift the reaction mechanism to be more E1cB-like, due to Lewis-acid stabilisation of the conjugated base.<sup>27</sup> Quantitative conversion was obtained when using 3 equiv. of  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  along with 0.75  $\mu\text{L mg}^{-1}$  of EtOH. These conditions were utilized to monitor the reaction using Raman spectroscopy and to compare the reaction mechanisms in two different mixing “environments”. Based on the collected Raman spectra, similar trends in reactant consumption and product formation were observed for BM and RAM (Fig. 4a and b).

In RAM, the reaction progresses rapidly under LAG, as evidenced by the sharp decline of the reactant signal and the quick formation of the intermediate **4a** and the final product **3a**. The reaction kinetics in RAM may be influenced by the stabilization of reaction intermediates due to the presence of Lewis acidic salt,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , which may have favoured the E1cB elimination mechanism in comparison to BM, which proceeded without the salt filler and was possibly more E2-like.

Precise control over reaction parameters in RAM, such as filling degree, mixing intensity, and the potential use of liquid and solid additives, proved critical. These findings highlight the need for further optimization of reaction conditions to enhance the broader applicability of RAM in mechanochemical synthesis.

After real-time evaluation of the model system in both devices by Raman spectroscopy, the generality of the aldol condensation reaction was demonstrated on a series of aldehydes **2a–2g**, leading to a small library of chalcones **3a–3g** obtained in quantitative yields by: neat grinding in BM (30 Hz, 2 × 1.4 g SS balls, 7 mm each) or liquid-assisted grinding in RAM (60 Hz,  $\eta$  (EtOH) = 0.75  $\mu\text{L mg}^{-1}$ , 3 equiv.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), with no traces of the corresponding intermediate aldols **4b–4g** (cf., ESI, Table S9, S10, Fig. S54–S62, S82–S93 and S118–S125†). The observed structure-reactivity relationship aligns with the expected trend based on Hammett constants of the substituents on the phenyl ring, where electron-withdrawing groups enhance carbonyl electrophilicity and promote reactivity.<sup>28,29</sup> Notably, no

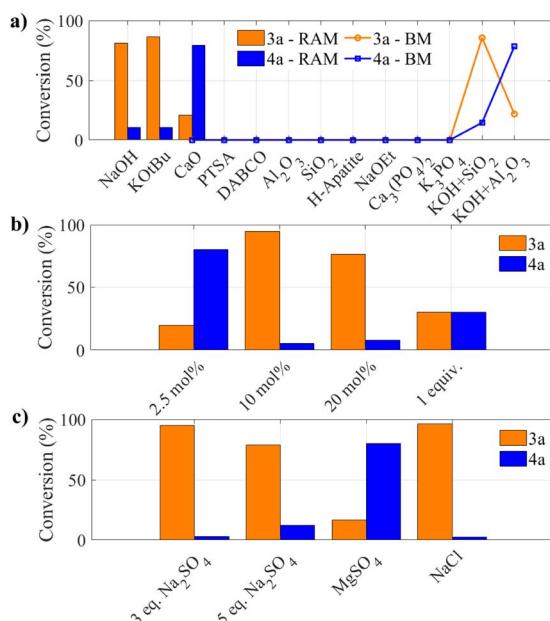
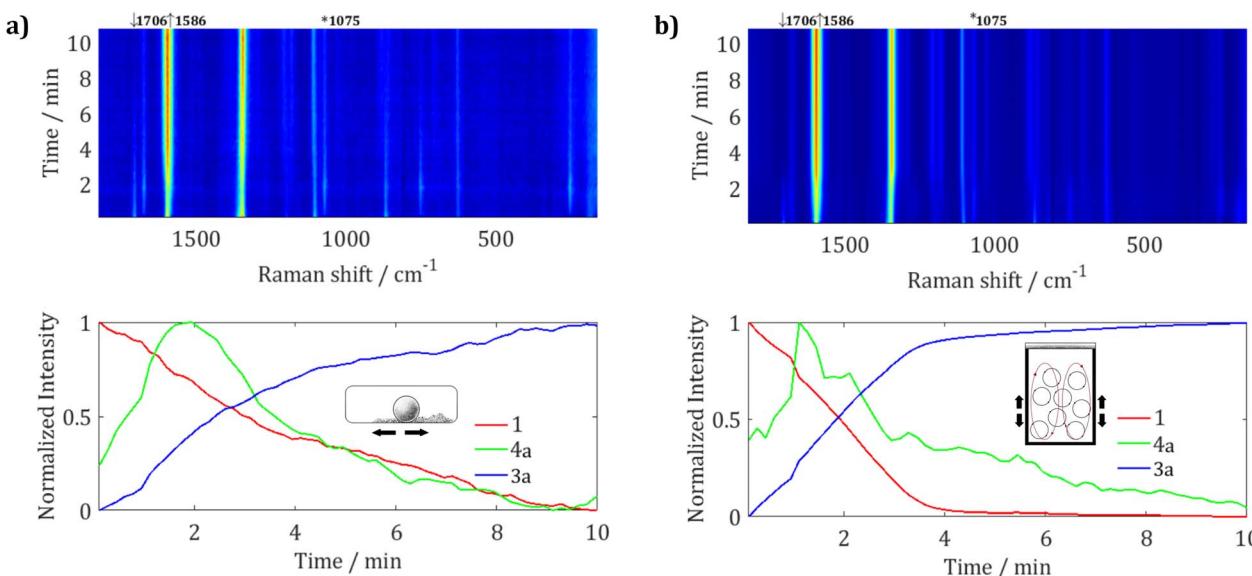


Fig. 3 Comparative analysis of the effect of: (a) different bases in both RAM and BM, (b) molar ratios of KOH in RAM and (c) fillers (3 eq.) in RAM on reaction conversion of **3a** and **4a** during screening experiments. Standard experimental conditions were as follows: 10 mol% base, 1:1 molar ratio of starting materials, room temperature, 2 h reaction time, for BM: 1 mmol scale, PMMA jar (internal volume 14 mL), 2 × 1.4 g SS balls (7 mm diameter each), 30 Hz, and RAM: 4 mmol scale, polypropylene vessel, LAG (EtOH) ( $\eta = 0.75 \mu\text{L mg}^{-1}$ ), 80 g. Differences between conditions are depicted on the x-axes.



**Fig. 4** Milling between **1** and **2a** in the presence of KOH (10 mol%) performed in two mechanochemical environments, (a) neat grinding (NG) in a vibrating BM and (b) in the presence of EtOH ( $\eta = 0.75 \mu\text{L mg}^{-1}$ ) and 3 equiv. of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in RAM. (top) Time-resolved 2D Raman spectra showing the reaction progress with highlighted key Raman bands, indicating the formation of the aldol intermediate **4a** and the product **3a**. (bottom) Normalized intensity change over time for **1**, **4a**, **3a** of their most intensive characteristic Raman bands. Note that the Raman band of **4a** is of much lower intensity, which is not obvious due to normalisation.

product was obtained with **2g** (*p*-OH), while for **2f** (*p*-NMe<sub>2</sub>), the reaction mixture suffered from eutectic melting, which impaired mixing. While we have not pursued to find the reason behind the lack of reaction with **2g**, we note that this was the only substrate that could act as a proton donor, which could have neutralised the KOH catalyst.

## Conclusion

The growing need to tailor mechanochemical processing methods to specific reactions requires deeper understanding of the relationships between different mechanical energy inputs. Here we have implemented *in situ* Raman spectroscopy as a tool to compare reaction conditions and mechanisms in BM and RAM. Our findings demonstrate that the milling balls in BM are crucial for delivering energy to the reactants, ensuring mechanochemical reactivity over a wide range of reaction conditions. In contrast, RAM appears to be more sensitive to adjustments in the reaction conditions, such as vessel filling degree and liquid additives that may be necessary to achieve comparable reaction rates. The reaction mechanisms may also be different and, surprisingly, different experimental conditions may be required to achieve the same mechanism by each of the methods. In RAM, the liquid serves not only to steer the reaction mechanism, but also to mitigate poor and non-uniform mixing, highlighting the importance of considering rheological properties of reaction mixtures during transfer from BM to RAM.

## Data availability

Data availability is being stated.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

We thank the French Embassy in Zagreb for funding a short-term student exchange for L. V. (Grant No. 01-1921/1-2023). I. H. and L. V. thank the Croatian Science Foundation for a financial support (grant No. IP-2020-02-1419). L. V. is supported by the Croatian Science Foundation (Grant No. 2795). E. C. is grateful to BetaInnov (<http://www.beta-innov.com>) for the permanent loan of planetary milling equipment.

## Notes and references

- E. Colacino, M. Carta, G. Pia, A. Porcheddu, P. C. Ricci and F. Delogu, *ACS Omega*, 2018, **3**, 9196–9209.
- H. J. Venables and J. I. Wells, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2001, **27**, 599–612.
- F. Delogu and L. Takacs, *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**, 13331–13342.
- M. Descamps and J. F. Willart, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2016, **100**, 51–66.
- T. Kozawa, K. Fukuyama, K. Kushimoto, S. Ishihara, J. Kano, A. Kondo and M. Naito, *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 210.
- Y.-S. Kwon, K. B. Gerasimov and S.-K. Yoon, *J. Alloys Compd.*, 2002, **346**, 276–281.
- J. Jablan, E. Marguí, L. Posavec, D. Klarić, D. Cinčić, N. Galić and M. Jug, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2024, **238**, 115855.
- G. Štefanic, S. Krehula and I. Štefanic, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 18870–18881.



- 9 N. Fantozzi, J.-N. Volle, A. Porcheddu, D. Virieux, F. García and E. Colacino, *Chem. Soc. Rev.*, 2023, **52**, 6680–6714.
- 10 G. Štefanić, S. Krehula and I. Štefanić, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 9245–9247.
- 11 C. J. Wright, P. J. Wilkinson, S. E. Gaulter, D. Fossey, A. O. Burn and P. P. Gill, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, 2022, **47**, e202100146.
- 12 L. Gonnet, T. H. Borchers, C. B. Lennox, J. Vainauskas, Y. Teoh, H. M. Titi, C. J. Barrett, S. G. Koenig, K. Nagapudi and T. Friščić, *Faraday Discuss.*, 2023, **241**, 128–149.
- 13 F. Delogu and L. Takacs, *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**, 13331–13342.
- 14 F. Delogu, *J. Phys.:Condens. Matter*, 2006, **18**, 8723–8736.
- 15 A. A. L. Michalchuk, K. S. Hope, S. R. Kennedy, M. V. Blanco, E. V. Boldyreva and C. R. Pulham, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 4033–4036.
- 16 C. B. Lennox, T. H. Borchers, L. Gonnet, C. J. Barrett, S. G. Koenig, K. Nagapudi and T. Friščić, *Chem. Sci.*, 2023, **14**, 7475–7481.
- 17 S. Lukin, K. Užarević and I. Halasz, *Nat. Protoc.*, 2021, **16**, 3492–3521.
- 18 Y. N. Nayak, S. L. Gaonkar and M. Sabu, *J. Heterocycl. Chem.*, 2022, **60**, 1301–1325.
- 19 M. A. Shalaby, S. A. Rizk and A. M. Fahim, *Org. Biomol. Chem.*, 2023, **21**, 5317–5346.
- 20 L. Gonnet, C. B. Lennox, J.-L. Do, I. Malvestiti, S. G. Koenig, K. Nagapudi and T. Friščić, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**, e202115030.
- 21 A. M. Jawad, M. N. M. Salih, T. A. Helal, N. H. Obaid and N. M. Aljamali, *Int. J. Chem. Synth. Chem. React.*, 2019, **5**(1), 16–27.
- 22 D. Mulugeta, *Sci. J. Chem.*, 2022, **10**, 41–52.
- 23 F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A*, New York, 5th edn. 2007, pp. 284–285.
- 24 T. V. Sreevidya, B. Narayana and H. S. Yathirajan, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2010, **8**, 174–181.
- 25 K. Mezgebe, Y. Melaku and E. Mulugeta, *ACS Omega*, 2023, **8**, 19194–19211.
- 26 N. A. A. Elkanzi, H. Hrichi, R. A. Alolayan, W. Derafa, F. M. Zahou and R. B. Bakr, *ACS Omega*, 2022, **7**, 27769–27786.
- 27 T. Yan, Y. Sikai, D. Weili, W. Guangjun, G. Naijia and L. Landong, *Chin. J. Catal.*, 2021, **42**, 595–605.
- 28 L. Vugrin, M. Carta, F. Delogu and I. Halasz, *Chem. Commun.*, 2023, **59**, 1629–1632.
- 29 L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 96–103.



Cite this: *Chem. Commun.*, 2023, **59**, 1629

Received 29th November 2022,  
Accepted 13th January 2023

DOI: 10.1039/d2cc06487a

rsc.li/chemcomm

**Using Raman *in situ* monitoring and mechanochemistry-specific kinetic analysis, we find a correlation between the reaction probability and the Hammett constants in a model mechanochemical reaction of imine formation, indicating that the body of knowledge developed in physical–organic chemistry could be transferable to ball milling reactions in the solid state.**

The Hammett correlation is a remarkable success in organic chemistry, where it has served as a major tool in deciphering the mechanisms of organic reactions, and still remains the subject of recent research.<sup>1–5</sup> Here, we were curious whether the Hammett correlation might hold if solvation is taken out of the picture and the reactions are conducted by mechanochemical ball milling in the solid state, where the reacting molecules are in a different environment as compared to solution.<sup>6–8</sup> The Hammett correlation was recently found in single-molecule mechanochemical bond breaking,<sup>9</sup> while experimental and theoretical modelling indicated facile molecular mobility in the solid state,<sup>10,11</sup> and energetic studies supported solution-like features of milling reactions.<sup>12</sup>

Our interest in the topic emerges from the recent recognition of mechanochemical milling reactions as a viable and valuable synthesis tool,<sup>13,14</sup> but with sparsely rationalised reaction mechanisms. If applicable to mechanochemical milling reactions, the Hammett correlation will provide further mechanistic support for understanding and planning in this increasingly important synthetic methodology.

As a model system to test the validity of the Hammett correlation, we focused on imine (*i.e.* a Schiff base or an azomethine) formation from aromatic aldehydes and anilines.<sup>15,16</sup> Since more than a few substituted benzaldehydes and anilines are low-melting

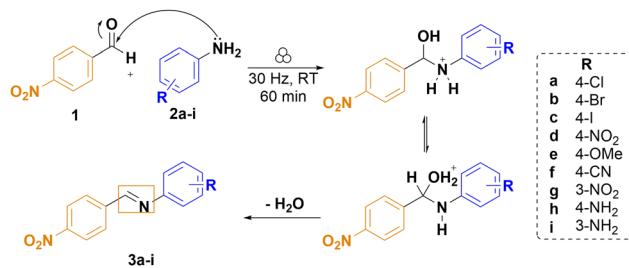
## Extending the Hammett correlation to mechanochemical reactions†

Leonarda Vugrin,<sup>‡,a</sup> Maria Carta,<sup>‡,b</sup> Francesco Delogu<sup>‡,\*b</sup> and Ivan Halasz<sup>‡,\*a</sup>

soft solids, which could result in pasty and sticky reaction mixtures during ball milling, we limited this study to high-melting point aldehydes and anilines. Specifically, we chose 4-nitrobenzaldehyde (**1**, melting point 104.5 °C) as the aldehyde and reacted it with a series of anilines (**2a–i**) (Scheme 1 and Table 1). Thus, an appropriate equimolar quantity of each aryl amine and (**1**) was milled at room temperature in translucent poly(methyl)methacrylate jars at 30 Hz on a vibratory ball mill and the reaction course was monitored by *in situ* Raman spectroscopy (Scheme 1 and Fig. S3–S10, ESI†).<sup>17</sup>

The imine forming reactions were conducted by neat grinding and provided the target imines (**3a–3i**), or their hydrates,<sup>15</sup> as yellow solids. Some imines were obtained pure after as little as 5 minutes of milling, while 60 minutes was sufficient to have all the reactions run to completion, except for the reaction with 4-nitroaniline, which did not provide the imine by neat grinding (Table 1). Attempts to catalyse this reaction, where both reactants bear an electron-withdrawing *p*-nitro group, will be reported elsewhere.<sup>18</sup> We have also avoided anilines with functional groups that might participate in any hydrogen transfer reactions, such as the hydroxyl-substituted anilines.

The reaction between the benzaldehyde and the aniline is a nucleophilic attack of the aniline amino group on the carbon atom of the aldehyde moiety followed by an elimination reaction leading to the formation of a C=N double bond and the



Scheme 1 Neat grinding reaction of imine formation from (**1**) and substituted anilines (**2a–i**) and the proposed reaction mechanism in solution.<sup>16</sup>

<sup>a</sup> Ruđer Bošković Institute, Bijenička c. 54, Zagreb 10000, Croatia.

E-mail: ivan.halasz@irb.hr

<sup>b</sup> Department of Mechanical, Chemical and Materials Engineering, University of Cagliari, via Marengo 2, Cagliari 09123, Italy. E-mail: francesco.delogu@unica.it

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d2cc06487a>

‡ Equal contribution.

**Table 1** Substituted aryl amines, their properties and reaction outcomes

Entry	Aryl amine	R	m.p. (°C)	$\sigma$	NMR yield <sup>a</sup> (%)
1	<b>2a</b>	4-Cl	69.5	0.23	98
2	<b>2b</b>	4-Br	59.0	0.23	98
3	<b>2c</b>	4-I	62.0	0.18	100
4	<b>2d</b>	4-NO <sub>2</sub>	147.5	0.78	NR <sup>b</sup>
5	<b>2e</b>	4-CN	84.0	0.66	97
6	<b>2f</b>	4-OMe	57.5	-0.27	99
7	<b>2g</b>	3-NO <sub>2</sub>	114.0	0.71	98 <sup>c</sup>
8	<b>2h</b>	4-NH <sub>2</sub>	143.5	-0.66	100

<sup>a</sup> After 60 minutes of milling. <sup>b</sup> No reaction. <sup>c</sup> NMR yield after milling for 2 h.

final imine (Scheme 1).<sup>16</sup> In solution, it is known that the imine formation is acid- or base-catalysed with a proposed reaction mechanism that involves hydrogen transfer. For example, in milling (**1**) with (**2a**) we observed the consumption of the starting materials after *ca.* 10 min of milling, which is evidenced by the loss of intensity of the Raman band at 1690 cm<sup>-1</sup> belonging to the carbonyl group stretching vibration and by the emergence of a new set of bands at around 1600 cm<sup>-1</sup>, corresponding to the formation of the imine (Fig. 1). Solution NMR of the products and, if possible, Rietveld analysis of the powder diffraction patterns of the obtained solids confirmed the formation of the expected imines (Fig. S12–S24, ESI†).

The reaction profiles were obtained by fitting the intensity of the strongest imine band from the collected time-resolved Raman spectra. The obtained reaction profiles were scaled to

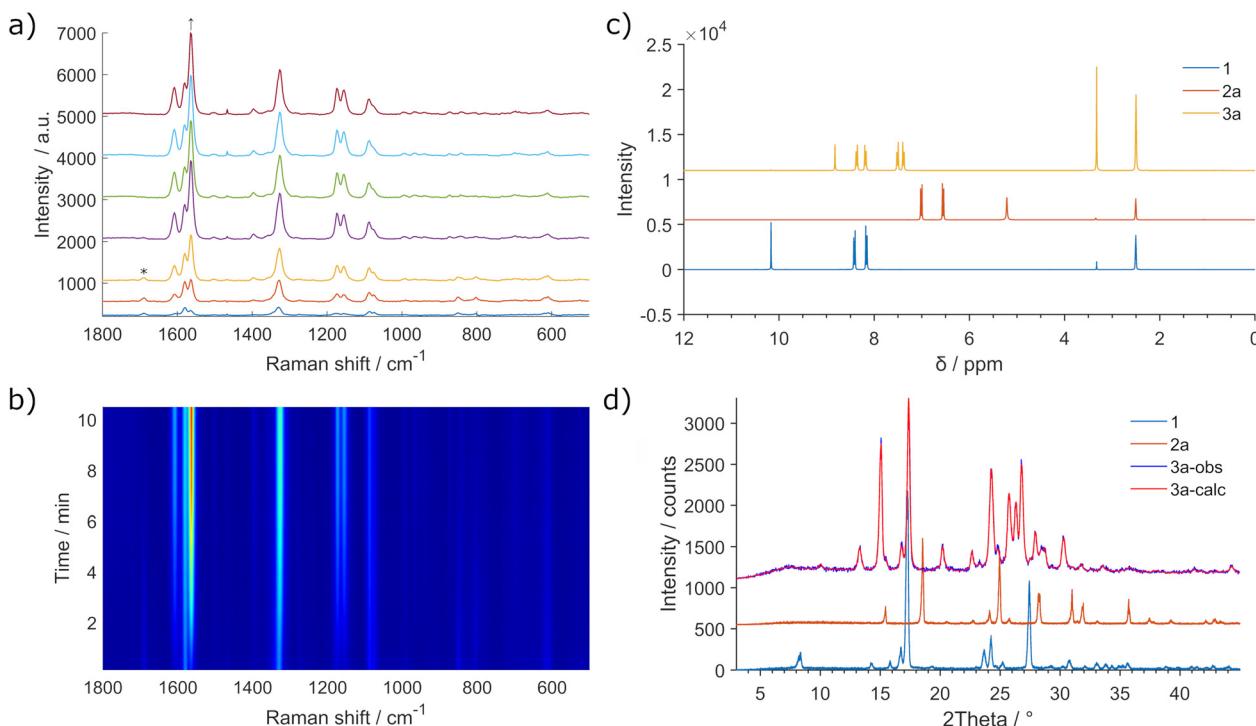
lie in the range [0,1]. All kinetic profiles exhibited the same sigmoidal shape, although the details changed from one substituent to another (Fig. 2). From Fig. 2, the following decreasing trend in the reaction rates is observed: (**3f**) > (**3c**) > (**3b**) > (**3a**) > (**3e**) > (**3h**). The reaction with (**2h**) was the slowest, even though it could have been expected to be the fastest, based on the  $\sigma$  constant for the *p*-NH<sub>2</sub> group (Table 1).

The kinetic model that describes the kinetic curve shape is based on quantities that correspond to the reactant interface area and the rate of its generation, the reaction probability, and the volume fraction of the powder in which the reaction conditions are fulfilled.<sup>20,21</sup> In short, we assume that the mechanochemical reaction is governed by:

1. The statistical factor, which is measured by  $k$ , *i.e.* the volume fraction of powder undergoing critical loading conditions (CLCs) during individual impacts accounts for the stochastic involvement of the powder in impacts during the mechanical processing. Specifically,  $k$  increases as the slope of the kinetic curve increases.

2. The mechanical or rheological factor, which is measured by  $r$ , *i.e.* the rate at which the interface between reactants is generated in volumes affected by CLCs and accounts for the forced mixing processes occurring on increasingly smaller length scales. Smaller  $r$  values result in harder solids, whereas higher  $r$  values are associated with softer solids.

3. The chemical factor, which is measured by  $\Pi$ , *i.e.* the reaction probability between two reactant molecules that are in



**Fig. 1** Mechanochemical imine formation from (**1**) and (**2a**). (a) Selected Raman spectra during 60 min of milling. (b) Time-resolved 2D plot of the neat grinding of an equimolar mixture of (**1**) and (**2a**). The first 10 min of the reaction are shown for a more detailed examination of the changes in the Raman band intensities. Identification of the imine product by (c) solution <sup>1</sup>H NMR (DMSO) and (d) Rietveld analysis of the powder X-ray diffraction pattern using the solved crystal structure (CSD refcode UGESOR<sup>19</sup>).

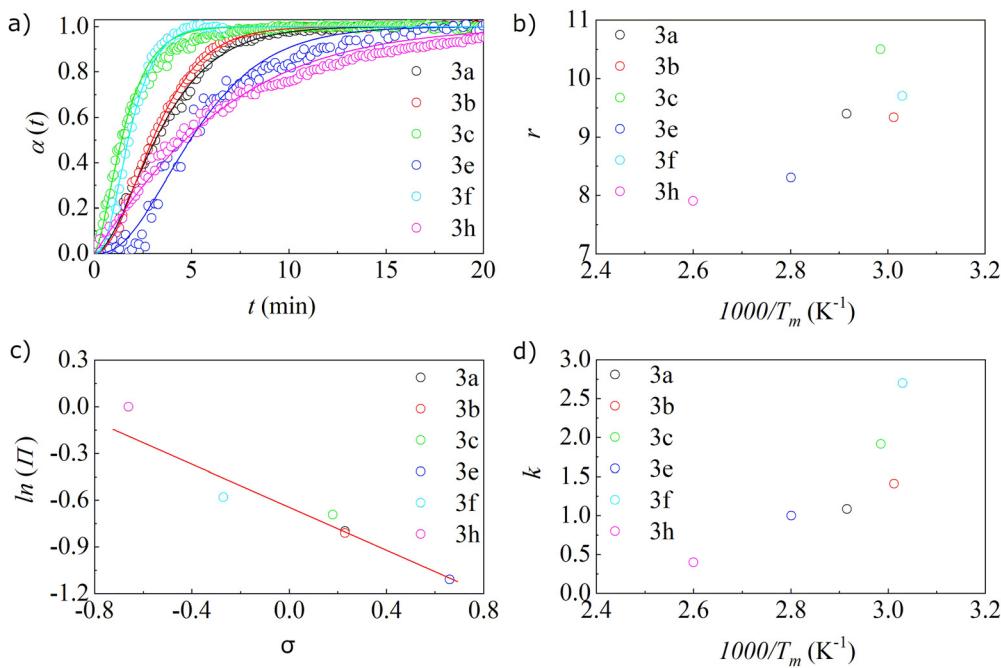


Fig. 2 (a) Global molar fraction  $\alpha(t)$  as a function of milling time ( $t$ ), (b) interface generation rate  $r$  as a function of reciprocal of temperature, (c) semi-logarithmic plot of reaction probability at interface as a function of Hammett substituent constants, and (d) volume fraction of powder undergoing CLCs as a function of reciprocal of temperature.

contact at the interface or in a mixed volume accounts for all the thermodynamic and kinetic quantities typically involved in a chemical reaction.

Therefore, our best-fitted curves have the same general equation but differ in the  $k$ ,  $r$  and  $\Pi$  values. We obtained several fitting parameters and observed the existence of different local minima on the surface that described the fitting performance in the fitting parameter space. However, once we assume that reactants can get progressively mixed up to the molecular scale, *i.e.* the initial and final interface areas are approximately the same for all the different cases, our kinetic analysis is compatible with a reaction probability  $\Pi$  dominated by the Hammett factor, denoted with  $\sigma$ . Concerning the Hammett factors, the simple kinetic model provides estimates of the reaction probability at the interface that are consistent with a classical Hammett correlation. Namely, the factor that indicates the volume fraction that experiences CLCs is inversely proportional to the temperature and has the same trend as the previously mentioned dependence of the global molar fraction on the duration of the reaction, *i.e.* the number of impacts:  $(3f) > (3c) > (3b) > (3a) > (3e) > (3h)$ . In contrast, the rheological factor that describes the rate of generation of the active surface exhibited the following trend:  $(3c) > (3f) > (3a) > (3b) > (3e) > (3h)$ . The above points to the sensitivity of the statistical and rheological parameters to several factors, such as the hardness and density of the resulting material, which affect the elasticity of the collisions and the different course of the reaction. Namely, if the resulting material is denser, it will lead to a reduction in the volume that can be subjected to further CLCs, causing a slower reaction.

The statistical and mechanical, or rheological, quantities  $k$  and  $r$ , respectively, are seemingly related and correlated with the inverse of the lower melting point of the two reactants forming the initial mixture (Fig. 2). The lower the melting point, the softer the crystal is. This means that flow deformation can be induced more effectively and mixing can be faster. We have been able to satisfactorily best fit (3h) only assuming that the initial interface area was larger than in other cases. This suggests the possible role of water liberated during imine formation. 1,4-Phenylenediamine is, indeed, quite soluble in water, while the other anilines are insoluble or much less soluble. Since imine formation involves the release of water, this could help explain the fact that our fitting suggests that for the reaction between (2h) and (1), the initial contact area, which measures the propensity to form an interface, is significantly larger than those for other cases. Moreover, this could explain the greater propensity of this reaction mixture to stick to the reaction vessel walls.

The reaction probability  $\Pi$  depends on the orientation of the molecules where the proper orientation gives rise to the chemical reaction. The reaction rate increases as the reaction probability increases. A semi-logarithmic plot of the reaction probability and Hammett parameter is linear with a negative slope, which points to slower reaction when electron-withdrawing substituents on the aniline partners are used. Moreover, the linear dependence of the reaction probability on the Hammett constants indicates that the values of constants of substituents derived for solution result in a similar trend also in the solid state. Remarkably,  $\Pi$  was equal to 1 for the formation of (3h). That is, it was almost twice the value

expected for the amino group based on its Hammett  $\sigma$  coefficient (Table 1). Indeed,  $\Pi$  measures the reaction probability and (2h) has two equivalent amino groups.

In summary, it may be gratifying to learn that mechanochemistry is not only a mix of exotic energy landscapes and unusual products,<sup>22</sup> but also old chemistry based on the reactivity of functional groups and fundamental concepts of acids and bases,<sup>23</sup> where, more often than not, mechanical work serves primarily to mix the chemical species. Mechanochemical processing is inherently solvent-free and enables reactions between insoluble and immiscible compounds, but the underlying (mechano)chemistry seems to be governed by the common solution-based laws of chemical reactivity. In the case presented here, the imine formation is sensitive to the nucleophilicity of the attacking amino group, expressed by the substituent Hammett constant. Similar systematics based on linear free-energy relationships for mechanochemical reactions using liquid additives are currently under investigation by our groups.

We are grateful to Dr Alen Bjelopetrović for photography. The authors thank the Croatian Science Foundation for financing (grant No. 1419). L. V. is supported by the Croatian Science Foundation (Grant No. 2795). M. C. performed her activity within the framework of the International PhD in Innovation Sciences and Technologies at the Università degli Studi di Cagliari, Italy. This work is a contribution to the COST (European Cooperation in Science and Technology) Action CA18112 – Mechanochemistry for Sustainable Industry.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

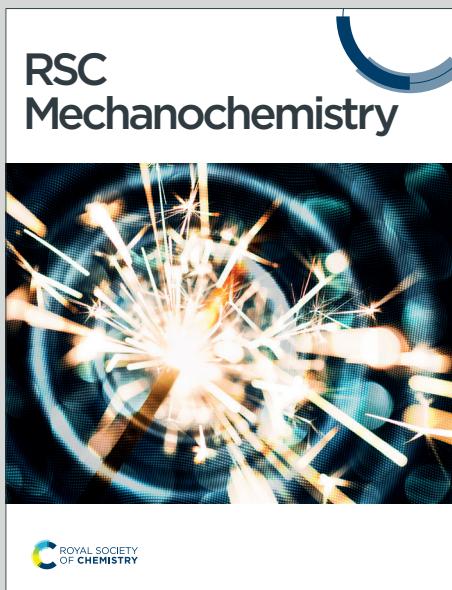
## Notes and references

- 1 L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 96–103.
- 2 L. P. Hammett, *Chem. Rev.*, 1935, **17**, 125–136.
- 3 A. B. Flynn and W. W. Ogilvie, *J. Chem. Educ.*, 2015, **92**, 803–810.
- 4 M. Bragato, G. F. von Rudorff and O. A. von Lilienfeld, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 11859–11868.
- 5 H. H. Jaffé, *Chem. Rev.*, 1953, **53**, 191–261.
- 6 J.-L. Do and T. Friščić, *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 13–19.
- 7 K. Tanaka and F. Toda, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 1025–1074.
- 8 S. Lukin, L. S. German, T. Friščić and I. Halasz, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 1262–1277.
- 9 M. H. Barbee, T. Kouznetsova, S. L. Barrett, G. R. Gossweiler, Y. Lin, S. K. Rastogi, W. J. Brittain and S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 12746–12750.
- 10 S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. di Michiel, K. Užarević and I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 1212–1216.
- 11 M. Ferguson, M. S. Moyano, G. A. Tribello, D. E. Crawford, E. M. Bringa, S. L. James, J. Kohanoff and M. G. D. Pópolo, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 2924–2929.
- 12 J. M. Andersen and J. Mack, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 5447–5453.
- 13 J. L. Howard, Q. Cao and D. L. Browne, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 3080–3094.
- 14 T. Friščić, C. Mottillo and H. M. Titi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**, 1018–1029.
- 15 J. Schmeyers, F. Toda, J. Boy and G. Kaupp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1998, 989–994.
- 16 E. H. Cordes and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 832–837.
- 17 S. Lukin, K. Užarević and I. Halasz, *Nat. Protoc.*, 2021, **16**, 3492–3521.
- 18 L. Vugrin, I. Cvrtila, M. Juribašić Kulcsár and I. Halasz, *Croat. Chem. Acta*, 2023, submitted.
- 19 S. Leela, A. Subashini, P. Reji, K. Ramamurthi and H. Stoeckli-Evans, *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.*, 2020, **76**, 417–422.
- 20 M. Carta, F. Delogu and A. Porcheddu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2021, **23**, 14178–14194.
- 21 G. Traversari, A. Porcheddu, G. Pia, F. Delogu and A. Cincotti, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2021, **23**, 229–245.
- 22 J. Andersen and J. Mack, *Green Chem.*, 2018, **20**, 1435–1443.
- 23 M. Sander, S. Fabig and L. Borchardt, *Chem. – Eur. J.*, 2022, e202202860.

# RSC Mechanochemistry

Accepted Manuscript

This article can be cited before page numbers have been issued, to do this please use: L. Vugrin, A. Bjelopetrovi and I. Halasz, *RSC Mechnochem.*, 2025, DOI: 10.1039/D4MR00133H.



This is an Accepted Manuscript, which has been through the Royal Society of Chemistry peer review process and has been accepted for publication.

Accepted Manuscripts are published online shortly after acceptance, before technical editing, formatting and proof reading. Using this free service, authors can make their results available to the community, in citable form, before we publish the edited article. We will replace this Accepted Manuscript with the edited and formatted Advance Article as soon as it is available.

You can find more information about Accepted Manuscripts in the [Information for Authors](#).

Please note that technical editing may introduce minor changes to the text and/or graphics, which may alter content. The journal's standard [Terms & Conditions](#) and the [Ethical guidelines](#) still apply. In no event shall the Royal Society of Chemistry be held responsible for any errors or omissions in this Accepted Manuscript or any consequences arising from the use of any information it contains.

## COMMUNICATION

## Aza-Michael addition by ball milling

Leonarda Vugrin, Alen Bjelopetrović, and Ivan Halasz\*

Received 00th January 20xx,  
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

Here, accompanied by *in situ* Raman monitoring, we adapt the aza-Michael addition for the formation of C–N bond under mechanochemical conditions, enabling solvent- and catalyst-free synthesis and facile preparation of compounds that are challenging to obtain in solution.

## Introduction

Over 90% of molecules classified as drug candidates contain at least one nitrogen atom, and every seventh reaction in the pharmaceutical industry involves the formation of a carbon–nitrogen bond.<sup>1,2</sup> Notably, the aza-Michael nucleophilic addition, a type of click reaction in which the formation of C–N bond takes place, requires electron-deficient alkenes (Michael acceptors) and nitrogen-centered nucleophiles (Michael donors), typically relies on using catalysts and organic solvents.<sup>3–6</sup> Chalcones, with their electrophilic double carbon–carbon bond adjacent to a carbonyl group, serve as excellent Michael acceptors, facilitating the formation of new C–N bonds with various nucleophiles, including amines.<sup>1,6</sup> The choice of amines plays a crucial role, as their nucleophilicity, steric hindrance, and whether they are aromatic or aliphatic significantly influence the reaction outcome.<sup>7,8</sup>

The reaction conditions for Michael's addition, such as temperature, reaction time, and solvent, can significantly impact the outcome of this type of reaction. The susceptibility of different substrates to the aza-Michael reaction can vary, necessitating the testing of various conditions to achieve high yields. Current methodologies to enhance the efficiency of this reaction often rely on heavy metal catalysts,<sup>9–11</sup> harsh conditions,<sup>1,12</sup> and may lead to the formation of undesirable by-

products.<sup>13</sup> Various catalysts, such as iodine, have been used to promote the aza-Michael reaction using chalcones as starting materials.<sup>14</sup> Recently, catalyst-free methods based on microwave and ultrasound methodology have been reported.<sup>15,16</sup> Although not extensively studied, high-speed ball milling has demonstrated the feasibility of driving this type of reaction using mechanical energy with little to no solvent.<sup>17–20</sup> The aza-Michael reaction could potentially be considered as a “click” reaction, especially if reaction conditions can be optimized using mechanochemistry, which has proven to be an effective strategy for such reactions.<sup>21,22</sup>

Thus, significant opportunities remain to further study this fundamental aza-Michael reaction, which plays a crucial role in organic chemistry. Motivated by the limited understanding of the mechanochemical aza-Michael addition, here we explore ball milling reaction conditions using chalcones as Michael acceptors, accompanied by *in situ* Raman spectroscopy monitoring.

## Results and discussion

We have first studied a milling reaction between the chalcone **1**, containing the electron-withdrawing bromo groups and piperidine **2a** added in an equimolar amount in a poly(methylmethacrylate) (PMMA) milling jar (internal volume 14 mL) along with two 1.6 g ZrO<sub>2</sub> milling balls (8 mm diameter) oscillated at 30 Hz in a vibratory ball mill (Scheme 1). The provided protocol does not require the use of any solvent during the reaction process; milling alone was enough to promote this reaction efficiently. Thus, it was further used to study this type of reaction under solvent-free and catalyst-free milling conditions with different types of Michael donors.

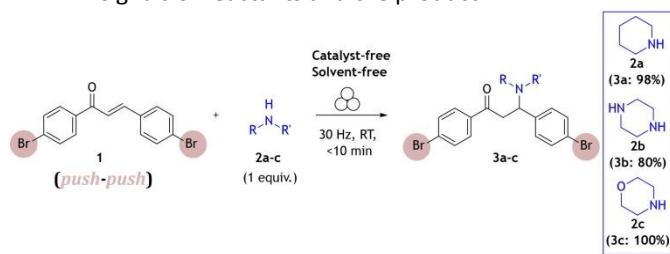
Ruđer Bošković Institute, Bijenička c. 54, 10163 Zagreb, Croatia

\*E-mail: ihalasz@irb.hr

Supplementary Information available: [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

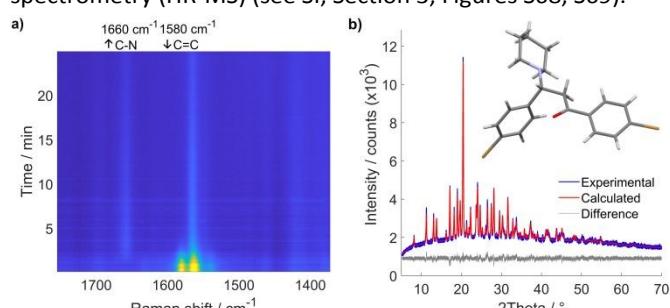


**Scheme 1:** Mechanochemical aza-Michael addition reaction of secondary cyclic amines **2a–c** to chalcone **1** performed in a vibratory ball mill. The yields were evaluated according to the  $^1\text{H}$  NMR signals of reactants and the product.



According to real-time *in situ* Raman spectroscopy monitoring, reactants were depleted in less than 5 min, as evident from the decrease of the Raman band at  $1580\text{ cm}^{-1}$  corresponding to the C=C bond vibration, while the emergence of the Raman band at  $1660\text{ cm}^{-1}$  corresponding to the nascent C=N bond indicated the formation of the aza-Michael addition product (**3a**) (Figure 1a, see Figure S1).

The crude reaction mixture exhibited high crystallinity, yielding pure **3a**, which was directly used to determine and refine its crystal structure from laboratory powder X-ray diffraction (PXRD) data (see Figure S7). This revealed a centrosymmetric space group consistent with the formation of a racemate, since the product now has a stereogenic center at the carbon atom that experienced the nucleophilic attack by piperidine (Figure 1b, see SI, Scheme S1, Table S1). As the prepared compound was previously uncharacterized, its identity was further confirmed using solution  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (see SI, Section 4) and high-resolution mass spectrometry (HR-MS) (see SI, Section 3, Figures S68, S69).

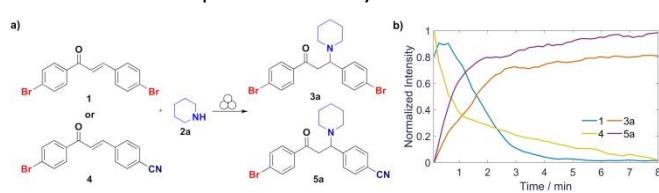


**Figure 1.** a) Time-resolved 2D Raman monitoring of milling **1** and **2a** in an equimolar ratio with two  $\text{ZrO}_2$  milling balls (mass 1.6 g, diameter 8 mm) in a vibratory ball mill at 30 Hz milling frequency. b) Experimental diffractogram (blue line) of a powder collected immediately after milling and its Rietveld fit (red line) depicted with solved crystal structure of **3a** (deposited under CCDC number: 2343064).

This reaction has been tested in a comparison study of two different reaction environments. Given that **2a** is a liquid at room temperature, we have examined the parent reaction system in a piperidine vapor. Despite not being agitated, we

obtained a slow reaction, reaching 70% yield after one week of aging (see SI, Figure S70).

Since the electron-withdrawing or electron-donating functional groups on the aromatic rings of the chalcone may influence the reaction rates of aza-Michael addition reaction,<sup>23</sup> we applied the described mechanochemical procedure to unsymmetrically substituted chalcone **4** (Figure 2a, see SI, Scheme S3, Figure S72). This comparative analysis elucidates how the presence of a stronger electron-withdrawing group in chalcone **4** increases the reactivity of Michael acceptor, **2a** as shown in the Figure 2b. This proves the reaction sensitivity to the electronic properties of substituents, aligning with expected trends in solution-phase chemistry.

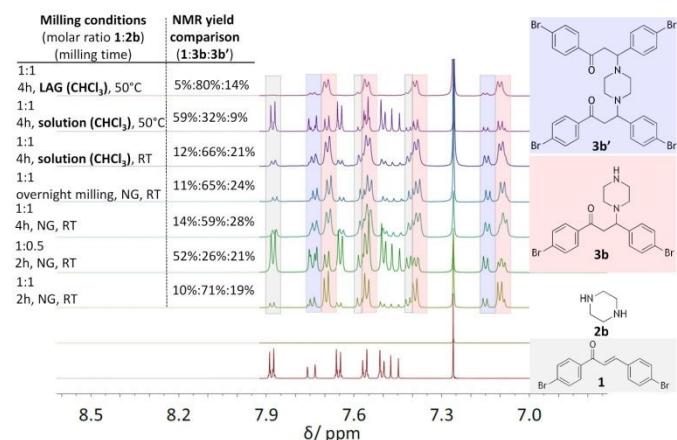


**Figure 2.** a) Impact of bromo and cyano substituents on the chalcone skeleton in aza-Michael addition of **2a** depicted with its corresponding b) kinetics curves illustrating the formation of compounds **3a** and **5a**. The initially steady signal of **1** reflects slow homogenization of the reaction mixture at the onset of milling.

In efforts to explore the aza-Michael strategy in the library synthesis,<sup>24</sup> the scope of amino donors was expanded to other secondary cyclic aliphatic amines: piperazine **2b** and morpholine **2c** (Scheme 1). Neat-grinding was employed for both amino substrates, resulting in the expected **3c** for morpholine (Figures S81, S82), while the diamino compound **2b** provided a mixture of two compounds (Figure 3, see SI, Figures S73–S80). In the case of the aza-Michael reaction with **2b**, the first addition product could react further with another molecule of chalcone to provide the double aza-Michael addition reaction with both nitrogen atoms of **2b**. During isolation and recrystallization attempts, neither of the two products could be isolated from the reaction mixture, as slow decomposition was observed in both polar and non-polar solvents. Such behaviour where a product that is unstable in solution can readily be prepared in the solid state has been documented,<sup>25</sup> albeit rarely.

To isolate and confirm the new addition products, the reaction conditions (stoichiometry, milling time, temperature, addition of liquid) were optimized (see SI, Tables S1, S2). Overnight grinding or adjusting the molar ratio of starting materials did not improve selectivity. Addition of a small amount of liquid (20  $\mu\text{L}$  of chloroform) and mild heating (50 °C)

favoured the single aza-Michael product **3b** which was the dominant product with the yield of 80% (Figure 3,  $^1\text{H}$  NMR spectra at the top, see Figure S2). The choice of chloroform as the liquid additive was based on literature sources where it was primarily used as the solvent.<sup>26–28</sup> The liquid in milling experiments may facilitate better mixing of materials, reduce friction between particles, enhancing the reaction's efficiency and product selectivity.<sup>29</sup>

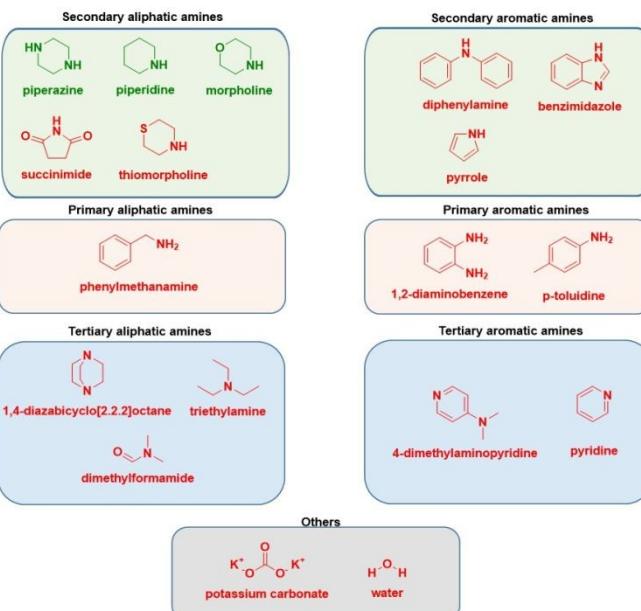


**Figure 3.** Comparison of  $^1\text{H}$  NMR spectra (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of (from bottom to top) starting materials, **1** and **2b**, with reaction mixtures collected after milling under different reaction conditions (molar ratios and milling time are depicted). Marks: two rectangles indicate the presence of two products; pink corresponds to single addition product **3b**, and blue to the double addition product **3b'**.

An additional experiment was conducted using thiomorpholine with both symmetrically and unsymmetrically substituted chalcones **1** and **4** (see SI, Figures S53, S54). In the case of using **1**, the reaction was unsuccessful, with no product formation. However, with the chalcone **4**, an addition product was detected in low yield of 29%, which suggests that the presence of electron-withdrawing nitrile group on the chalcone structure increases the electrophilicity of the carbon atom and facilitates nucleophilic attack.

We have also tested tertiary amines and primary aliphatic and aromatic amines, predominantly on chalcone **1**. The reaction conditions optimized for secondary amines were not transferable leading to a lack of reactivity, which nevertheless aligns with observations from solution-phase chemistry.<sup>28,30</sup> Such behaviour may be due to the insufficient nucleophilicity of primary amines, while tertiary amines are likely sterically hindered at the nitrogen atom and unable to engage directly due to the absence of reactive hydrogen atom. Similarly, the reactivity of aromatic primary amines is diminished due to delocalisation of the free electron pair in the aromatic ring, reducing its availability for nucleophilic attack.

**Scheme 2.** Substrate scope of used various nitrogen sources (Michael donors). Molecules depicted in red proved to be not



efficient.

## Conclusion

Mechanochemical reactivity of conjugated alkenes, particularly chalcones, in the aza-Michael addition reaction mirrors their behaviour in solution, but may offer a streamlined approach for the formation of new compounds with C–N bonds, isolation of compounds that are unstable in solution, and could be advantageous for larger-scale applications due to its operational simplicity, increased efficiency, and alignment with green chemistry principles as it eliminates the need for solvents and catalysts.

## Experimental section

### General remarks

All reagents were purchased from commercial sources and used without treatment unless otherwise indicated.  $^1\text{H}$ -NMR spectra were recorded at 600 and 300 MHz using  $\text{CDCl}_3$  as the solvent. High-resolution mass spectra were obtained using an Agilent 6550 Series Accurate-Mass-Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF) mass spectrometer. Prepared compounds were not previously known and were identified by comparison of their NMR spectral data with those of authentic samples.

### Synthesis of chalcones (**1** as an example):

A mixture of 4-bromoacetophenone (1.0 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (1 equiv.) was milled with 10 mol% of potassium hydroxide at room temperature for 120 min in poly(methyl-methacrylate) (PMMA) milling jar (internal volume 14 mL) at 30 Hz milling frequency.<sup>31</sup> After that, the precipitate



was further recrystallized in EtOH to obtain pure product. The product identification was proceeded using PXRD and solution  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

#### Representative procedure for the $\theta$ -amination of chalcones:

A general procedure for the preparation of **3** (**3a** as an example): a mixture of previously synthesized chalcone **1** (1.0 mmol) and amine **2a** along with two zirconia milling balls (mass 1.6 g, 8 mm diameter) in PMMA milling jar (internal volume 14 mL) were milled for 120 min at room temperature at 30 Hz milling frequency in a vibratory ball mill. After starting material **1a** was consumed as indicated by *in situ* Raman spectroscopy and thin-layer chromatography (TLC), the crude reaction mixture was sent for PXRD and solution  $^1\text{H}$  NMR. All prepared products are not known compounds and were additionally characterized by HR-MS technique.

The authors thank the Croatian Science Foundation for financing (grant No. 1419) and Marijana Pocrić from Faculty of Science, University of Zagreb for conducting HR-MS measurements. L.V. is supported by the Croatian Science Foundation (Grant No. 2795).

#### Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

#### Data availability

All relevant data are included in the article and its supporting information. Crystallographic data for compound **3a** has been deposited at under the CCDC number: 2343064.

#### Notes and references

- 1 A. Y. Rulev, *Russ. Chem. Rev.*, 2011, **80**, 197–218.
- 2 J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson and M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 2337.
- 3 U. Bhagat and R. Peddinti, *Synlett*, 2018, **29**, 99–105.
- 4 M. Bláha, O. Trhlíková, J. Podešva, S. Abbrecht, M. Steinhart, J. Dybal and M. Dušková-Smrčková, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 58–67.
- 5 H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004–2021.
- 6 A. Yu. Rulev, *Eur. J. Org. Chem.*, 2023, **26**, e202300451.
- 7 G. J. Noordzij and C. H. R. M. Wilsens, *Front. Chem.*, 2019, **7**, 729.
- 8 T. Tokoroyama, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **2010**, 2009–2016.
- 9 R. Chowdhury, A. Khan and M. H. Rashid, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 14374–14385.
- 10 S. Tang and D. Milstein, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 8990–8994.
- 11 S. Bhattacharjee, A. Shaikh and W. Ahn, *Catal. Letters*, 2021, **151**, 1–8.
- 12 J. Escalante, M. Carrillo Morales and I. Linzaga, *Molecules*, 2008, **13**, 340–7.
- 13 G. Bartoli, M. Bartolacci, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi and E. Torregiani, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 169–174.
- 14 A. Kall, D. Bandyopadhyay and B. K. Banik, *Synth. Comm.*, 2010, **40**, 1730–1735.
- 15 J. Jiang, Y. Cai, W. Chen, L. Lin, X. Liu and X. Feng, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 4016.
- 16 L. Yang, L.-W. Xu and C.-G. Xia, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**, 1599–1603.
- 17 Y. Li, Y. Cao, F. Xu, W. Fang, W. Yu, J. Jia and J. Gao, *Sci. China Chem.*, 2012, **55**, 1252–1256.
- 18 B. R. Naidu, T. Sruthi, R. Mitty and K. Venkateswarlu, *Green Chem.*, 2023, **25**, 6120–6148.
- 19 J.-L. Do and T. Friščić, *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 13–19.
- 20 N. Fantozzi, J.-N. Volle, A. Porcheddu, D. Virieux, F. García and E. Colacino, *Chem. Soc. Rev.*, 2023, **52**, 6680–6714.
- 21 C. Gomes, M. Costa, S. M. M. Lopes, B. A. Nogueira, R. Fausto, J. A. Paixão, T. M. V. D. P. e Melo, L. M. D. R. S. Martins and M. Pineiro, *New J. Chem.*, 2024, **48**, 874–886.
- 22 M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M. J. Kulcsár, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić and K. Užarević, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, **13**, 2352–2363.
- 23 L. Vugrin, C. Chatzigiannis, E. Colacino, I. Halasz, *in preparation*, 2024.
- 24 Q. Zang, S. Javed, F. Ullah, A. Zhou, C. A. Knudtson, D. Bi, F. Z. Basha, M. G. Organ and P. R. Hanson, *Synthesis*, 2011, **2011**, 2743–2750.
- 25 V. Štrukil, D. Gracin, O. V. Magdysyuk, R. E. Dinnebier and T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 8440–8443.
- 26 P. Sharma, R. Gupta and R. K. Bansal, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2021, **17**, 2585–2610.
- 27 J. Wang, W. Wang, X. Liu, Z. Hou, L. Lin and X. Feng, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **2011**, 2039–2042.
- 28 A. Genest, D. Portinha, E. Fleury and F. Ganachaud, *Prog. Polym. Sci.*, 2017, **72**, 61–110.
- 29 L. E. Wenger and T. P. Hanusa, *Chem. Commun.*, 2023, **59**, 14210–14222.
- 30 A. Yu. Rulev, *Adv. Synth. Catal.*, 2023, **365**, 1908–1925.
- 31 D. R. Palleros, *J. Chem. Educ.*, 2004, **81**, 1345.

***Data availability statement***

All relevant data are included in the article and its supporting information.

Crystallographic data for **3a** has been deposited at under the CCDC number: 2343064.