



Session II, Monday, June 10

L6

THE USE OF DFT CALCULATION FOR SALT-COCRYSTAL DISTINGUISHING

M. Hušák¹, E. Skořepová², J. Rohlíček¹

¹*Institute of Chemical Technology Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6*

²*Institute of Physics CAS, Cukrovarnická 10/112, 162 00 Prague 6*

husakm@vscht.cz

To identify the hydrogen position is essential for distinguishing between salt and cocrystal. The difference between salt and cocrystal in pharmaceutical industry can have essential influence on legal and registration process. Unfortunately it is often hard to identify the precise hydrogen position when we have low-quality single crystal data or the structure was solved from powder. The other methods suitable for cocrystal/salt distinguishing as pKa rule or ss-NMR are not always 100% reliable.

We had tested on 5 structures a method for hydrogen position verification based on DFT-d calculation. The idea is to place hydrogen atom in wrong position (close to acid oxygen for salt, close to acceptor oxygen for cocrystal) and to see whatever the result of geometry-optimization will shift the hydrogen somewhere. For the DFT-d calculation we had used following settings: CASTEP software, PBE

functional with Tkatchenko-Scheffler dispersion correction, 520 eV energy cut-off. The other setting had corresponded to the "Fine" CASTEP pre-set profile. The cell parameters were fixed during the geometrical optimization. The result are summarised in Tab. 1.

The result from Tab. 1. confirms the correct cocrystal/salt assignment for agomelatine maleic acid cocrystal, agomelatine bromide salt and agomelatine phosphate low-temperature salt. The high-temperature agomelatine phosphate should be to a big surprise a cocrystal. The single crystal data for agomelatine citric acid phase should be re-evaluated, because the results indicate a phase half/way between salt and cocrystal. Generally the whole method should be tested on more structures because it can probably detect interesting issues with data interpretation.

Table 1. The $O_{\text{acid}}\text{-H-O}$ distances in all structures. Underlined are intentionally wrong artificial values.

Structure name	Single crystal data		DFT start-up data		DFT final results	
	$O_{\text{acid}}\text{-H}$	H-O	$O_{\text{acid}}\text{-H}$	H-O	$O_{\text{acid}}\text{-H}$	H-O
Agomelatine citric acid cocrystal	0.889	1.572	1.487	<u>0.950</u>	1.202	1.220
Agomelatine maleic acid cocrystal	0.871	1.652	1.502	<u>0.950</u>	1.103	1.358
Agomelatine bromide salt	1.635	0.841	<u>0.950</u>	1.497	1.375	1.087
Agomelatine phosphate LT salt	1.613	0.838	<u>0.950</u>	1.437	1.372	1.098
Agomelatine phosphate HT cocrystal	XRPD solution	XRPD solution	1.433	0.845	1.118	1.317

Study of Desolvation of Organic Compounds

STUDIUM DESOLVATACE ORGANICKÝCH LÁTEK

J. Rohlíček¹, V. Zvoníček¹, E. Skořepová²

¹Oddělení strukturální analýzy, Fyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Na Slovance 1999/2, Praha 8

²Ústav chemického inženýrství, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, Praha 6
rohlicek@fzu.cz

Téměř každá pevná látka je schopna vytvořit více než jednu krystalickou formu. Takové chování je známé jako polymorfismus. Odlišné pevné formy stejné látky mají různé chemické a fyzikální vlastnosti, a proto je studium polymorfismu farmaceutických látek (API – Active Pharmaceutical Ingredient) věnována taková pozornost. Krystalické pevné látky mohou pomocí nevazebných interakcí také zabudovávat molekuly jiných sloučenin do jejich struktury. Takové pevné formy se obvykle nazývají pseudopolymorfy. Pseudopolymorfy buď obsahují molekuly jiné pevné látky nebo rozpouštědla [1]. Podle toho nazýváme vzniklé formy buď kokrystaly nebo solváty popřípadě hydráty. Z těchto pevných forem jsou hydráty ve farmaceutickém průmyslu přijatelnější, protože přítomnost některých rozpouštědel v terapeuticky indikované léčivé látce může vyvolat obavy o toxicitu. Solváty ovšem mohou hrát důležitější roli než jen jako finální pevná forma daného API.

Desolvatace solvátu popř. dehydratace hydrátu může vést ke vzniku nové pevné formy API [2, 3]. Obecně mohou nastat dva jevy. V případě, že je solvent nedílnou součástí struktury a je tedy stabilizačním prvkem, dojde při jeho desolvataci k rekonstrukci celé struktury a vytvoření buď amorfni látky nebo jiné krystalové formě. V opačném případě, není-li solvent nedílnou součástí struktury, dojde při desolvataci k jeho odstranění ze struktury, aniž by došlo k přeorganizování celé struktury. Výsledná struktura je pak odvozena od struktury solvátu.

Obvykle lze obě skupiny solvátů od sebe rozeznat podle toho, zda molekula rozpouštědla zabírá izolovaná místa (diskrétní dutiny) v krystalické struktuře, nebo

rozpouštědlo leží ve volném kanále [4], kterým může putovat a krystalovou strukturu opustit. Další možností, jak připravit nové formy API je nová solvatace, případně resolvatace, kdy dojde k výměně jednoho solvátu za druhý za definovaných podmínek.

V laboratoři práškové difrakce jsme studovali desolvataci solvátů farmaceutické látky zvané ibrutinib. Jako vhodné solváty jsme vybraly známé struktury methanol solvátu, fluorbenzen solvátu a anisol solvátu. Tyto solváty jsme desolvatovali a studovali jsme kinetiku tohoto děje. Pro studium resolvatace látek jsme sestrojili držák s průtokovou kapilárou, která nám umožnila studovat kinetiku reakce *in-situ*.

1. *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*; Hilfiker, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2006; ISBN 978-3-527-60788-4.
2. Suitchezian, V.; Jeß, I.; Näther, C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of triamcinolone diacetate. *Int. J. Pharm.* 2006, **323**, 101–109.
3. Surov, O.V.; Voronova, M.I.; Smirnov, P.R.; Mamardashvili, N.Z.; Shaposhnikov, G.P. Polymorphism of 4-tert-butylcalix[4]arene upon formation of n-hexane and acetonitrile complexes and thermal desolvation. *CrystEngComm* 2012, **14**, 533–536.
4. Fücke, K.; Steed, J.W. X-ray and Neutron Diffraction in the Study of Organic Crystalline Hydrates. *Water* 2010, **2**, 333–350.

Rád bych touto cestou poděkoval grantu 17-23196S GACR z jehož rozpočtu byl příspěvek na konferenci hrazen.



L8

SOLVATOMORPHISM OF NICKEL(II) COMPLEX WITH SALEN-TYPE LIGAND

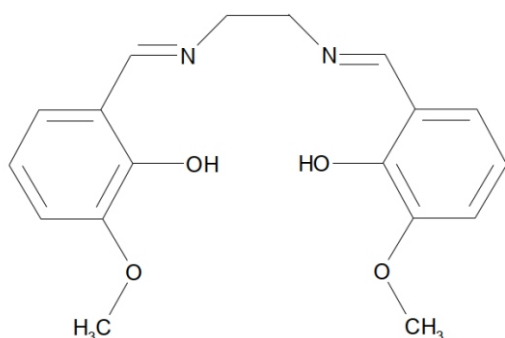
A. Vráblová^{1,3}, L. R. Falvello², M. Tomáš³, J. Černák¹

¹Department of Inorganic Chemistry, Institute of Chemistry, P. J. Šafárik University in Košice, Moyzesova 11, Košice, SK-04154, Slovakia

²Department of Inorganic Chemistry and ICMA, University of Zaragoza - CSIC, Pedro Cerbuna 12, Zaragoza, E-50009, Spain

³Institute of Chemical Synthesis and Homogeneous Catalysis (ISQCH), University of Zaragoza

Solvatomorphism is an important phenomenon with respect to many areas of chemistry and pharmacy [1,2]. This phenomenon was also observed for various coordination compounds [3], among others also in the case of Schiff base type complexes [4]. Schiff base H₂(*o-van-en*) (see scheme below) was formed by the condensation reaction of *o*-vanillin and ethylenediamine.



After deprotonation it can act as a ditopic ligand with one smaller coordination site formed by two nitrogen and two hydroxy oxygen atoms (donor set O₂N₂) preferably occupied by a 3d metal, while the larger coordination site formed by four oxygen atoms may accommodate, among others, a larger 4f atom [5] or, if it remains unoccupied by a metal atom, it is open for intermolecular interactions. Reaction of H₂(*o-van-en*) with nickel carbonate yielded the Ni(II) complex [Ni(*o-van-en*)]·H₂O (**1**) in microcrystalline

form. Recrystallization of **1** from various solvents, with the aim of preparing single crystals, yielded single crystals of solvatomorphs [Ni(*o-van-en*)]·H₂O (**1**, recrystallization from acetone), [Ni(*o-van-en*)]·H₂O·EtH (**2**, recrystallization from ethanol) and [Ni(*o-van-en*)]·H₂O·*i*PrOH (**3**, recrystallization from isopropanol). While the hydrate **1** was already structurally characterized [6], the other two solvatomorphs **2** and **3** are novel. Incorporation of different solvate molecules in the respective crystal structures causes not only significant modification of some geometric parameters of the complex molecules but also evokes marked differences in the resulting supramolecular structures of the respective solvatomorphs.

We thank APVV project (APVV-0078-14) and the grant MAT2011-27233-C02-01 (Spain) for financial support.

1. H.G. Brittain, *J. Pharm. Sci.*, 101 (2012) 464-484.
2. S. Boothroyd, A. Kerridge, A. Broo, D. Buttar, J. Anwar, *Cryst. Growth Des.*, 18 (2018) 1903-1908.
3. O. Y. Vassilyeva, K. V. Kasyanova, V. N. Kokozay, B. W. Skelton, *Acta Cryst.* (2018). E74, 1532-1535.
4. J. Sirirak, D.J. Harding, P. Harding, L.J. Liu, S.G. Telfer, *Austr. J. Chem.*, 68 (2015) 766-773.
5. C. Takehara, P. L. Then, Y. Kataoka, M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiware, *Dalton Trans.* 44 (2015) 18276-18283.
6. D. Cunningham, J. F. Gallagher, T. Higgins, P. McArdle, J. McGinley, M. O'Gara, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1993) 2183-2190.