



*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego*

mgr Artur Mirocki

**OTRZYMYWANIE ORAZ CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA  
WIELOSKŁADNIKOWYCH KRYSZTAŁÓW ZAWIERAJĄCYCH  
AKRYDYNĘ LUB JEJ POCHODNE: 9-AMINOAKRYDYNĘ  
ORAZ 6,9-DIAMINO-2-ETOKSYAKRYDYNĘ**

Promotor:

dr hab. Artur Sikorski, prof. UG

*Praca doktorska wykonana w Pracowni Krystalochemii  
Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego*

**Gdańsk 2022**

## **Podziękowania**

**Promotorowi, dr hab. Arturowi Sikorskiemu prof. UG**  
pragnę złożyć serdeczne podziękowania za naukę, zaufanie, cierpliwość  
oraz godziny rozmów i wsparcie, szczególnie w trudnych chwilach.

Dziękuję za wspaniałą atmosferę i rozpalenie ciekawości naukowej  
w świecie kryształów, która stała się motywacją do stworzenia tej pracy.

**Koleżankom i Kolegom z Katedry Chemii Fizycznej**  
za nieocenioną atmosferę, poświęcony czas, rady i wskazówki.

Bardzo się cieszę, że poznałem tak wspaniałych ludzi!

### **Rodzicom, Rodzeństwu**

za to, że zawsze mogę na Was liczyć. Dziękuję za Waszą  
ciężką pracę włożoną w trud wychowania, za nieustanną wiarę we mnie  
i wsparcie które otrzymuje od Was każdego dnia.

**Przyjaciołom** – za wsparcie, pomoc, motywację  
oraz za to, że Was mam.

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w 5 artykułach (w tym jeden artykuł w trakcie recenzji), opisanych w tekście jako D1–D5, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

D1 Mirocki Artur<sup>✉</sup>, Sikorski Artur<sup>✉</sup>. Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals* **2020**, 10(2), 79, DOI:10.3390/cryst10020079; (IF = 2,589, punkty MEiN = 70)

D2 Mirocki Artur<sup>✉</sup>, Sikorski Artur<sup>✉</sup>. The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates. *Materials* **2020**, 13(22), 5073, DOI:10.3390/ma13225073; (IF = 3,623, punkty MEiN = 140)

D3 Mirocki Artur<sup>✉</sup>, Sikorski Artur<sup>✉</sup>. Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines. *Materials* **2022**, 15(4), 1518, DOI:10.3390/ma15041518; (IF = 3,623, punkty MEiN = 140)

D4 Mirocki Artur<sup>✉</sup>. Crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenzoate – dimethylsulfoxide – water (1/1/1), C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S. *Zeitschrift Fur Kristallographie – New Crystal Structures* **2022**, 237(4): 639–641; DOI:10.1515/ncrs-2022-0174; (IF = 0,451, punkty MEiN = 20)

D5 Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio<sup>✉</sup>. Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines. Praca wysłana do czasopisma *CrystEngComm* (IF = 3,756, punkty MEiN = 100)

✉ – autor korespondencyjny

## Spis treści

Streszczenie.....	5
Abstract.....	7
1. Wstęp teoretyczny.....	9
2. Założenia i cele pracy.....	27
3. Syntezy związków oraz metodologia badań.....	29
4. Omówienie wyników badań.....	34
Podsumowanie.....	74
Literatura.....	80
Załączniki.....	93
Dorobek naukowy	

## Streszczenie

Pochodne akrydyniowe stanowią aktywne substancje farmaceutyczne (z ang. *Active Pharmaceutical Ingredients*; w skrócie: APIs), wykazujące szerokie spektrum działania, takie jak: przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwprionowe, przeciwpiętosiakowe, przeciwnowotworowe, przeciwprionowe i inne. Jednym z wyzwań współczesnej inżynierii krystalicznej jest otrzymywanie nowych form leków w postaci wieloskładnikowych kryształów zawierających APIs, o ulepszonych właściwościach fizykochemicznych względem pojedynczych aktywnych substancji farmaceutycznych. Jest to możliwe dzięki poznaniu i zrozumieniu oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w takich kryształach. Oddziaływania te stanowią bowiem siłę napędową podczas tworzenia takich kryształów tworząc powtarzalne, bądź unikalne syntony między różnymi grupami funkcyjnymi w cząsteczkach związków wchodzących w skład wieloskładnikowych kryształów oraz umożliwiają projektowanie nowych substancji o pożądanym właściwościach fizycznych i chemicznych.

W niniejszej pracy przedstawione zostały syntezy oraz struktury krystaliczne 23 związków zawierających akrydynę i jej pochodne: 9-aminoakrydynę oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę oraz mono- i di-podstawione kwasy benzoesowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Kryształy tych związków zostały otrzymane poprzez metodę powolnej ewaporacji rozpuszczalnika lub poprzez ucieranie z dodatkiem rozpuszczalnika. Struktury krystaliczne badanych związków zostały ustalone techniką dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Przeprowadzona została analiza oddziaływań międzycząsteczkowych, która umożliwiła zidentyfikowanie podstawowych jednostek budulcowych występujących w kryształach badanych związków, takich jak: heterodimery, heterotetramery, heteroheksamery oraz

heteroktamer. Analiza ta umożliwiła również zidentyfikowanie podstawowych syntonów powstających z udziałem cząsteczek rozpuszczalnika, endocyklicznego atomu azotu oraz grup aminowych kationu akrydyniowego, a także grupy karboksylanowej/karboksyłowej anionu/cząsteczki kwasu i podstawnikami w pierścieniu aromatycznym kwasu, które mogą tworzyć motywy pierścieni, wstęg czy łańcuchów. W wyniku licznych syntez wieloskładnikowych kryształów z udziałem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z akrydynami udało się otrzymać dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem diklofenaku (z 6,9-diamino-2-etoksyakrydyną i akrydyną), dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasu tolfenamowego (z 6,9-diamino-2-etoksyakrydyną i 9-aminoakrydyną) oraz trzy wieloskładnikowe kryształy z udziałem naproksenu (jeden z 9-aminoakrydyną oraz dwa z akrydyną). Zostały omówione różnice w budowie kryształów tych związków, wynikające z występowania różnorodnych oddziaływań międzycząsteczkowych w sieciach krystalicznych.

Wyniki badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej mogą być interesujące nie tylko z poznawczego punktu widzenia, ale mogą zostać wykorzystane do racjonalnego projektowania nowych, krystalicznych form leków z udziałem akrydyn i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

## Abstract

Acridines are active pharmaceutical ingredients (APIs), having a broad spectrum of activity, such as: antibacterial, antiviral, antiprotozoal, antitumor, antiprion and others. One of the challenges of modern crystal engineering is to obtain new forms of drugs in the form of multicomponent crystals containing APIs, with improved physicochemical properties in relation to individual active pharmaceutical ingredients. This is possible due to the knowledge and understanding of intermolecular interactions occurring in the crystals. These interactions are the driving force during the formation of such crystals, creating repetitive or unique synthons between different functional groups in the molecules of compounds included in multicomponent crystals and enable the design of new substances with the desired physical and chemical properties.

In my doctoral thesis the syntheses and crystal structures of 23 compounds containing acridine and its derivatives: 9-aminoacridine and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine and mono- and di-substituted benzoic acids or non-steroidal anti-inflammatory drugs are presented. Crystals of these compounds were obtained by the method of slow evaporation of the solvent or by grinding with the addition of a solvent. The crystal structures were determined by means of X-ray diffraction methods. An analysis of intermolecular interactions was carried out, which allowed to identify the basic building units occurring in the crystals, such as: heterodimers, heterotetramers, heterohexamers and heterooctamer. This analysis allowed to identify the basic synthons created with the participation of solvent molecules, endocyclic nitrogen atom and amino groups of acridinium cation, as well as carboxylate/carboxyl groups of anion/acid molecule and substituents in an aromatic acid ring, which can form ring, tape, or chain motifs. As a result of numerous syntheses of multicomponent crystals with the participation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with acridines, it was possible to

obtain two multicomponent crystals containing diclofenac (with the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine and with the acridine), two multicomponent crystals containing tolfenamic acid (with the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine and with the 9-aminoacridine) and three multicomponent crystals containing naproxen (one with the 9-aminoacridine and two with the acridine). Differences in the crystal structure of these compounds, resulting the occurrence of various intermolecular interactions involving various functional groups have been discussed.

The results of research conducted as part of the doctoral dissertation may be interesting not only from a cognitive point of view but can be used for the rational design of new, crystalline forms of drugs with the use of acridines and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs.



## 1. Wstęp teoretyczny

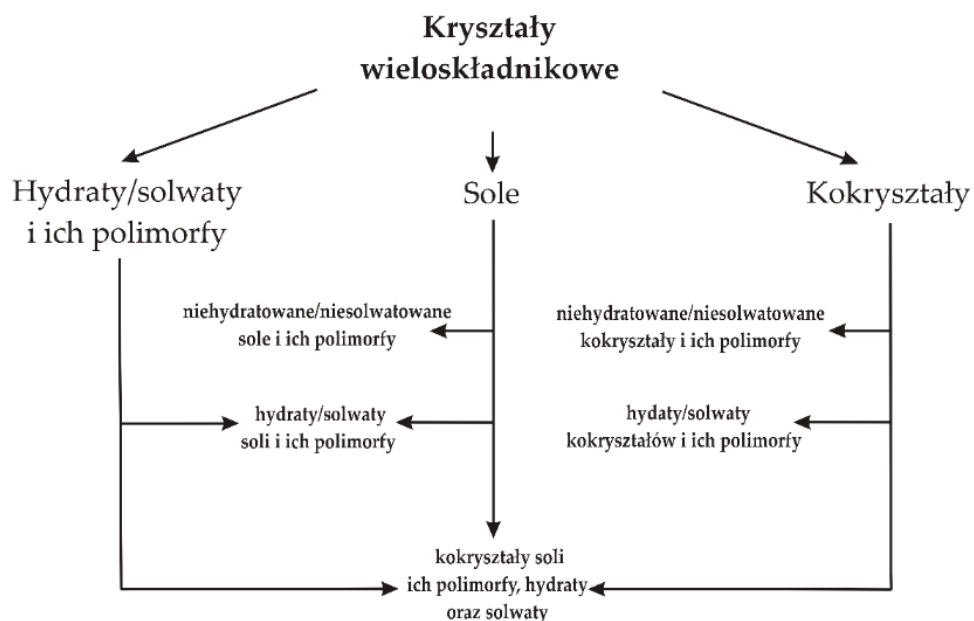
Intensywny rozwój elektroniki oraz maszyn obliczeniowych w XXI wieku umożliwił naukowcom dostęp do nowoczesnych urządzeń pomiarowych, wykorzystujących wiele technik służących do badania właściwości substancji występujących w otaczającym nas świecie. Dotyczy to również technik wykorzystujących dyfrakcję promieni rentgenowskich na kryształach (dyfraktometrów, synchrotronów), co sprawiło, że wyznaczenie struktury kryształu stało się jedną z podstawowych metod charakterystyki nowo otrzymanych związków w fazie stałej i – choć jest nadal niezwykle ważne – przestało być głównym celem naukowym samym w sobie.

Z potrzeby nowego podejścia do struktury ciała stałego zrodziła się inżynieria kryształu [1-4]. Ta intensywnie rozwijająca się dziedzina nauki gromadzi badaczy z różnych dyscyplin naukowych, a jej głównymi założeniami jest identyfikacja oraz zrozumienie oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w kryształach. Daje to paradygmat syntezy nowych faz stałych o przewidywalnej strukturze, zaprojektowanych w oparciu o powtarzalne motywy (syntony) powstające poprzez oddziaływania międzycząsteczkowe z udziałem z różnych grup funkcyjnych w cząsteczkach związków. W przypadku cząsteczek o prostej budowie, to znaczy zawierających ograniczoną liczbę grup funkcyjnych, możliwe jest dziś projektowanie i otrzymywanie kryształów o pożądanej, z góry założonej strukturze, a także oczekiwanych właściwościach. Wraz ze wzrostem liczby grup funkcyjnych oraz zwiększaniem liczby cząsteczek w kryształach zadanie staje się coraz trudniejsze – czasami wręcz niemożliwe. Dlatego istnieje ciągła potrzeba gromadzenia danych strukturalnych uzyskanych podczas eksperymentów, w celu identyfikacji syntonów powstających z udziałem różnych grup funkcyjnych.

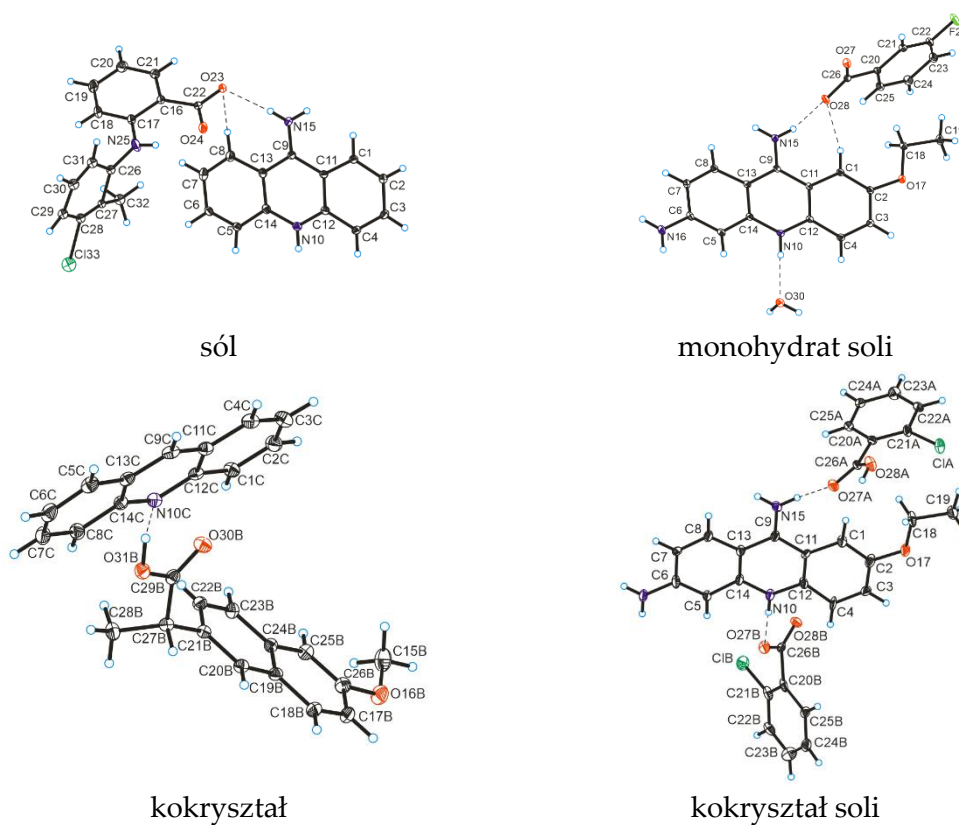
## **Definicja kryształu. Kryształy jedno- i wieloskładnikowe**

Według słownika Międzynarodowej Unii Krystalograficznej istnieją dwie alternatywne definicje kryształu [5]. Pierwsza z nich dotyczy bezpośredniej (rzeczywistej) przestrzeni kryształu, druga zaś tak zwanej przestrzeni odwrotnej (dyfrakcyjnej) kryształu. Według pierwszej definicji, ciało stałe jest kryształem, jeśli atomy, jony i/lub cząsteczki z których jest zbudowany tworzą uporządkowany układ dalekiego zasięgu. W przypadku większości kryształów (klasycznych kryształów) układ ten jest układem okresowym, który podlega zasadom symetrii translacyjnej. W kryształach aperiodycznych, takich jak kwazikryształy, uporządkowanie nie powtarza się okresowo w trzech wymiarach, ale mimo to rozmieszczenie poszczególnych indywiduów chemicznych jest w pełni uporządkowane, a uporządkowanie to podlega określonym regułom matematycznym. Według drugiej definicji, ciało jest kryształem, jeśli ma zasadniczo ostry obraz dyfrakcyjny, to znaczy, że większość intensywności pików dyfrakcyjnych jest skoncentrowana w stosunkowo ostrych pikach Bragga.

Mając na uwadze różnorodność struktur krystalicznych zawierających różne składniki: cząsteczki, jony, cząsteczki rozpuszczalników o różnej stechiometrii, w 2012 r. przez M. Zaworotko i innych został zaproponowany podział systematyzujący definicje kryształów jedno- i wieloskładnikowych. Według tego podziału, kryształy jednoskładnikowe to kryształy zawierające pojedyncze składniki oraz ich polimorfy, zaś kryształy wieloskładnikowe posiadają w swojej budowie więcej niż jeden składnik: solwaty/hydraty pojedynczych substancji, sole, kokryształy, a także kokryształy soli – i ich polimorfy [6] (Rysunki 1-2).



Rysunek 1. Podział kryształów wieloskładnikowych według Zaworotko i in. [6].

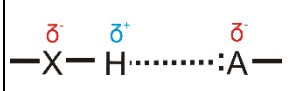
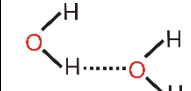
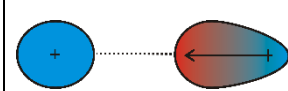
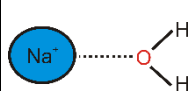
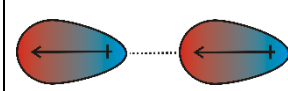
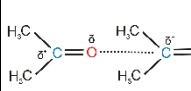
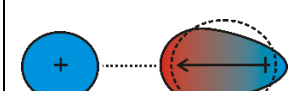

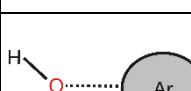

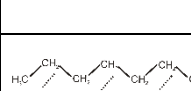


Rysunek 2. Przykłady wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyn.

## Wybrane oddziaływania międzycząsteczkowe

Między poszczególnymi składnikami kryształów – oprócz klasycznych oddziaływań jonowych – mogą występować różne oddziaływania międzycząsteczkowe, takie jak: wiązania wodorowe, jon–dipol, dipol–dipol, jon–dipol indukowany, dipol–dipol indukowany, czy oddziaływania dyspersyjne (Tabela 1).

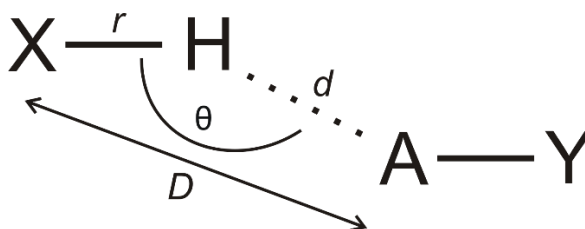
**Tabela 1.** Wybranie oddziaływania międzycząsteczkowe (opracowane na podstawie Comprehensive Supramolecular Chemistry II, Elsevier, Oxford 2017 [7]).

Siła	Model	Podstawa przyciągania	Średnia energia [kcal/mol]	Przykład
wiązanie wodorowe		wiązanie polarne do H – ładunek dipolowy	2 – 10	
jon – dipol		ładunek jonowy – ładunek dipolowy	10 – 140	
dipol – dipol		ładunki dipolowe	1 – 6	
jon – dipol indukowany		ładunek jonowy – spolaryzowana chmura elektronowa	0,5 – 4	$\text{Fe}^{2+} \cdots \text{O}_2$
dipol – dipol indukowany		ładunek dipolowy – spolaryzowana chmura elektronowa	0,5 – 2	
dyspersyjne (Londona)		fluktuacja chwilowych położeń elektronów	0,01 – 10	

Oprócz wyżej wymienionych, w kryształach mogą występować również inne oddziaływania, takie jak: halogenowe, chalkogenowe, oddziaływania asocjacji warstwowej ( $\pi \cdots \pi$ ), czy oddziaływania  $\text{X-H} \cdots \pi$ .

Wśród oddziaływań międzycząsteczkowych na szczególną uwagę zasługuje wiązanie wodorowe, które jest definiowane jako oddziaływanie utworzone przez atom wodoru położony pomiędzy dwoma silnie elektroujemnymi atomami zawierającymi wolne pary elektronowe, powstające w wyniku połączenia  $X-H\cdots A$ , gdzie X i A są pierwiastkami silnie elektroujemnymi (X – donator atomu wodoru, A – akceptor atomu wodoru) [8]. Energia takich oddziaływań mieści się średnio w przedziale 2–10 kcal/mol, ale są znane przykłady, gdzie energia takich oddziaływań wynosi około 40 kcal/mol (np.  $F-H\cdots F$ ) [8-11].

Geometrię wiązania wodorowego opisuje się zazwyczaj za pomocą parametrów:  $d$ ,  $D$ ,  $\theta$  oraz  $r$  (Rysunek 3), gdzie  $d$  oznacza odległość między atomem wodoru a akceptorem,  $D$  – odległość pomiędzy donorem, a akceptorem,  $\theta$  – kąt pomiędzy donorem, atomem wodoru, a akceptorem, natomiast  $r$  – odległość pomiędzy donorem a atomem wodoru [9-14].



Rysunek 3. Parametry opisujące wiązanie wodorowe.

Z punktu widzenia krystalografii, międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe powstaje wtedy, gdy odległości między atomem wodoru, a akceptorem jest krótsza od sumy promieni van der Waalsa atomów uczestniczących w wiązaniu wodorowym, a kąt  $\theta$  jest większy od  $100,0^\circ$ .

Najczęściej stosowanym przez krystalografów narzędziem w celu identyfikacji oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych jest program Platon [15]. Program ten jest między innymi zaimplementowany do programu

CHECKCIF rekomendowanego przez Międzynarodową Unię Krystalografii (IUCr) oraz krystalograficzną bazę danych CSD (z ang. *Cambridge Structural Database*), służącego do weryfikacji poprawności przeprowadzenia eksperymentu oraz rozwiązania i udokładnienia struktury.

Program Platon stosuje następujące kryteria geometryczne dla wiązań wodorowych: dwa kryteria odległościowe ( $d(D\cdots A) < R(D) + R(A) + 0,50$  oraz  $d(H\cdots A) < R(H) + R(A) - 0,12\text{\AA}$ , gdzie  $R(A)$ ,  $R(D)$  oraz  $R(H)$  to wartość promienia van der Waalsa odpowiednio atomu akceptora, donora oraz atomu wodoru) oraz kryterium kątowe ( $\angle(D-H\cdots A) > 100,0^\circ$ ) (Tabela 2).

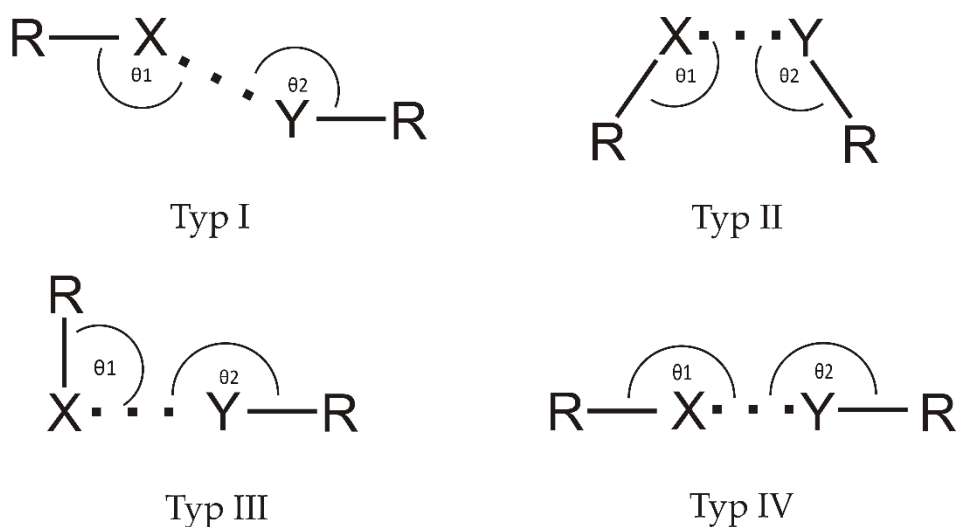
**Tabela 2.** Wybrane promienie oraz sumy promieni van der Waalsa atomów uczestniczących w wiązaniu wodorowym.

$R_H$ [Å]	$R_A$ [Å]	$R_H + R_A$ [Å]
$R_H = 1,20$	$R_O = 1,52$	2,72
$R_H = 1,20$	$R_N = 1,55$	2,75
$R_H = 1,20$	$R_S = 1,80$	3,00
$R_H = 1,20$	$R_F = 1,47$	2,67
$R_H = 1,20$	$R_{Cl} = 1,75$	2,95
$R_H = 1,20$	$R_{Br} = 1,85$	3,05
$R_H = 1,20$	$R_I = 1,98$	3,18

Podczas analizy wiązań wodorowych w kryształach należy zachować jednak szczególną ostrożność, mając na uwadze sposób udokładniania atomów wodoru. Gdy atomy wodoru są słabo widoczne na mapie różnicowej, to zazwyczaj są udokładnione izotropowo, w wyidealizowanych pozycjach, ze sztywnymi więzami na długości wiązań i czynniki drgań temperaturowych (np.  $d_{(O-H)} = 0,82\text{\AA}$  i  $U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(O)$  dla atom wodoru grupy hydroksylowej). Gdy atomy wodoru są dobrze widoczne na mapie różnicowej to zazwyczaj są udokładnione izotropowo bez więzów na długości wiązań i czynniki drgań temperaturowych. Często stosuje się elastyczny model więzów na długość

wiązania D–H, umożliwiającą udokładnienie atomu wodoru w zadanej odległości np. 0,85Å, z pewną tolerancją, np.  $\pm 0,05\text{Å}$ .

Innym ciekawym oddziaływaniem są wiązania halogenowe. Mają one podobny charakter jak wiązania wodorowe pod względem mocy i kierunkowości, a energia takich oddziaływań mieści w zakresie 2–50 kcal/mol [16]. Można wyróżnić cztery główne typy wiązań halogenowych charakteryzujących się różną geometrią (Rysunek 4).

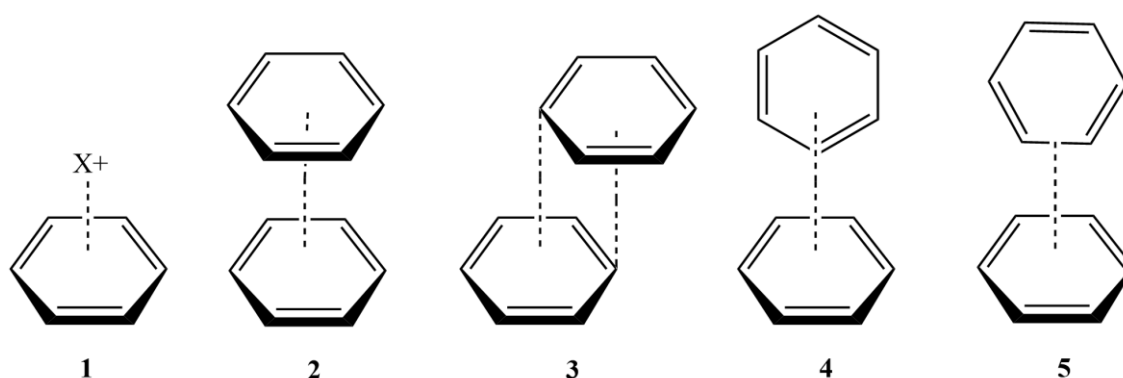


**Rysunek 4.** Geometria wiązań halogenowych. Typ I – geometria typu *trans* (*close packing*), gdzie  $\theta_1 \approx \theta_2$ ; typ II – geometria typu *cis* (typu V), gdzie  $\theta_1 \approx \theta_2$ ; typ III – geometria typu L, gdzie  $\theta_1 \approx 90^\circ$ ,  $\theta_2 \approx 180^\circ$ ; typ IV – geometria liniowa, gdzie  $\theta_1 \approx \theta_2 \approx 180^\circ$ .

Dane doświadczalne pokazują, że siła wiązania halogenowego zależy od rodzaju atomu halogenu i wzrasta w kolejności  $F < Cl < Br < I$ . Natomiast najbardziej znanymi akceptorami w wiązaniu halogenowym, oprócz atomów halogenów są atomy tlenu i siarki oraz azotu, głównie w aminach aromatycznych i alifatycznych [18-23].

Innym, ważnym oddziaływaniem występującym w kryształach są oddziaływania z udziałem elektronów typu  $\pi$ . Średnia energia takich oddziaływań mieści się w przedziale 2–3 kcal/mol, a wśród tych oddziaływań

szczególną rolę pełnią oddziaływania z udziałem aromatycznych pierścieni [24-29]. Oddziaływania typu  $\pi\cdots\pi$  z udziałem aromatycznych pierścieni są nazywane oddziaływaniami asocjacji warstwowej. Możemy wśród nich wyróżnić pięć głównych: oddziaływanie typu jon $\cdots\pi$ , oddziaływanie równoległe (typu *sandwich* lub *face-to-face*), oddziaływanie równoległe przesunięte (typu *offset*); oddziaływanie asocjacji warstwowej T (typu *T-shaped*); oddziaływanie asocjacji warstwowej Y (typu *edge-to-face*) (Rysunek 5) [24-29].



**Rysunek 5.** Rodzaje oddziaływań z udziałem elektronów  $\pi$  pierścieni aromatycznych: 1 – oddziaływanie typu jon $\cdots\pi$ ; 2 – oddziaływanie równoległe (*sandwich* lub *face-to-face*); 3 – oddziaływanie równoległe przesunięte (*offset*); 4 – oddziaływanie asocjacji warstwowej T (*T-shaped*); 5 – oddziaływanie asocjacji warstwowej Y (*edge-to-face*).

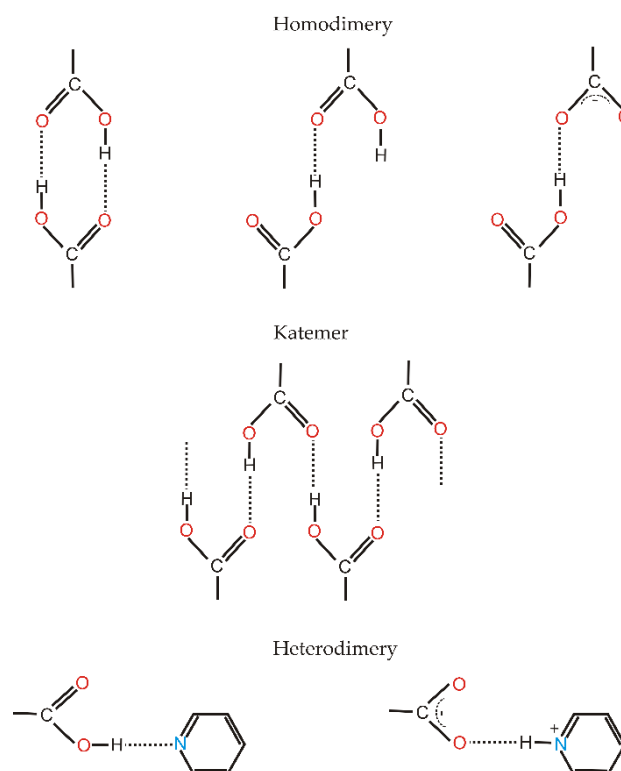
## Syntony molekularne

Konsekwencją występowania oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach – głównie wiązań wodorowych – pomiędzy grupami funkcyjnymi jest tworzenie syntonów molekularnych. Synton molekularny stanowi pewien motyw (wzór), który może być utworzony poprzez zaplanowane/świadome działania (syntezy) wykorzystujące te oddziaływania [30-31]. Syntony takie mogą powstawać z udziałem jednej lub więcej cząsteczek bądź jonów.

Podstawowym syntonem powstającym z udziałem jednej cząsteczki jest homodimer, w którego powstanie są zaangażowane niezjonizowane lub



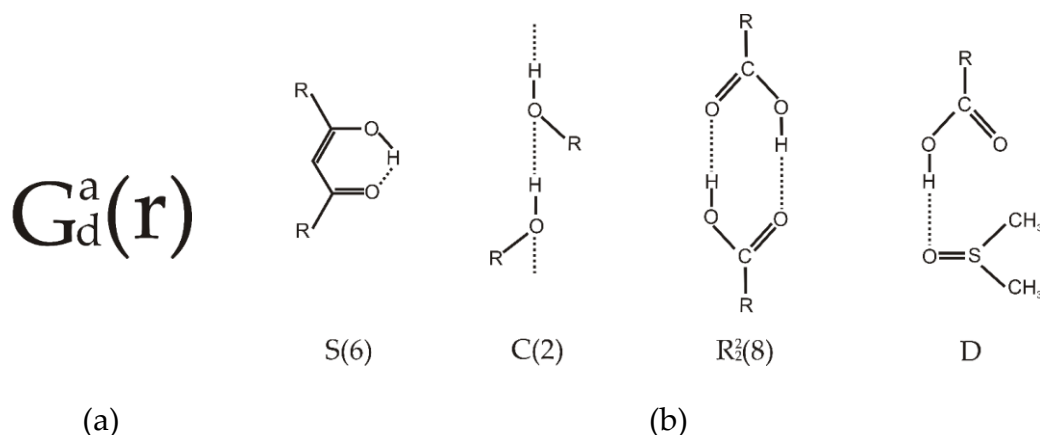
zjonizowane grupy funkcyjne występujące w obrębie danej cząsteczki (Rysunek 6). Z udziałem jednej cząsteczki mogą również powstawać bardziej złożone układy, przykładowo w przypadku cząsteczek kwasów karboksylowych mogą się tworzyć katemery definiowane jako nieskończone, jednowymiarowe łańcuchy powstające w wyniku wiązań wodorowych O–H...O między grupami karboksylowymi.



**Rysunek 6.** Wybrane syntony z udziałem grupy karboksylowej/karboksyłanowej.

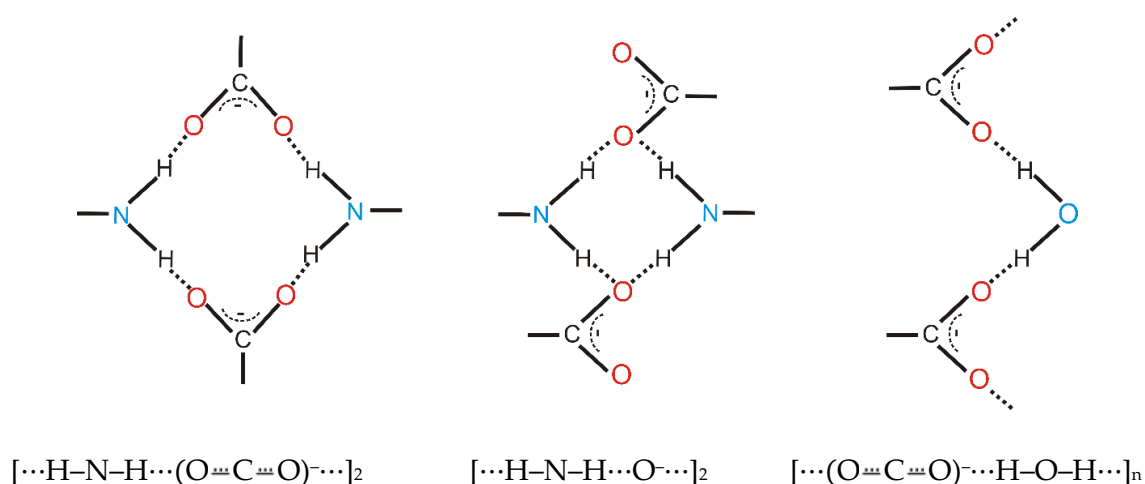
Gdy w wiązaniu wodorowym uczestniczą dwie różne cząsteczki, to podstawowym syntonem jest heterodimer, na przykład poprzez wiązanie wodorowe między grupą karboksylową kwasu, a endocyklicznym atomem azotu zasady aromatycznej powstaje heterodimer typu *[kwas...zasada]* (Rysunek 6) [32-35]. Poprzez oddziaływania międzycząsteczkowe mogą się również tworzyć bardziej złożone jednostki budulcowe, takie jak: homo-/heterotrimery, tetramery, pentamery, heksamery itd.

Do opisu syntonów molekularnych angażujących te same lub różne grupy funkcyjne poszczególnych składników kryształów stosowane są różne podejścia. Jedną z metod jest tak zwana metoda grafów, która została zaproponowana na początku lat 90-tych ubiegłego wieku przez M.C. Etter (Rysunek 7) [36-38].



**Rysunek 7.** (a) Opis syntonów molekularnych metodą grafów: G – deskryptor syntonu: S – wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, C – łańcuch, R – pierścień, D – niecykliczny dimer lub inny, skończony zestaw wiązań wodorowych; a – liczba akceptorów, d – liczba donorów (atomów wodoru), r – liczba wszystkich atomów uczestniczących w tworzeniu syntonu, (b) przykładowe grafy [38].

Z kolei G.R. Desiraju i inni niedawno zaproponowali opis syntonów podając szczegółowy sposób połączenia między grupami zaangażowanymi w wiązania wodorowe [39-42] (Rysunek 8).



**Rysunek 8.** Przykładowe opisy syntonów molekularnych, zaproponowane przez Desiraju i innych.

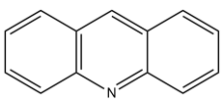
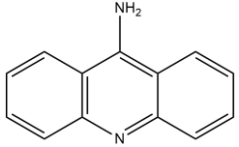
Pierwszy z opisów nie zawiera informacji o grupach funkcyjnych uczestniczących w tworzeniu syntonu, informuje jedynie o liczbie atomów uczestniczących w wiązaniach wodorowych, prowadzących do utworzenia syntonu, liczbie donorów i akceptorów oraz typie (kształcie) syntonu. Drugi z opisów zawiera szczegółową informację, jakie atomy/grupy funkcyjne uczestniczą w tworzeniu syntonu, co sprawia, że opis syntonu jest bardziej precyzyjny – z tego powodu w mojej rozprawie doktorskiej do opisu syntonów molekularnych wykorzystałem ten drugi sposób.

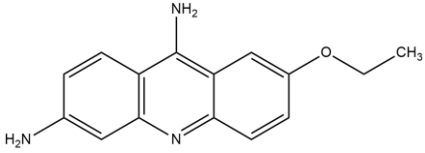
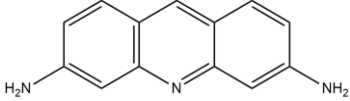
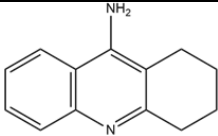
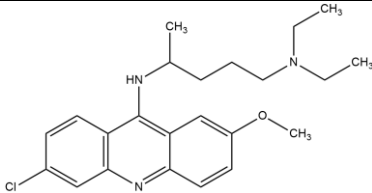
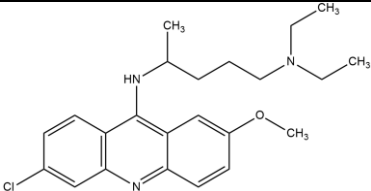
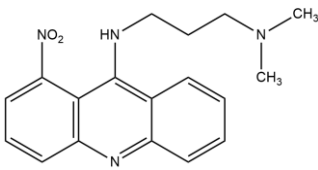
Bardzo często zdarza się, że różne grupy funkcyjne kooperują ze sobą tworząc bardziej skomplikowane układy, co nastęrcza trudności w identyfikacji poszczególnych syntonów i określeniu ich roli w samoorganizacji kryształów [30-31].

### Akrydyny jako aktywne substancje farmaceutyczne

Akrydyny to aktywne substancje farmaceutyczne (z ang. *Active Pharmaceutical Ingredients* – w skrócie APIs), mające szerokie spektrum działania, takie jak: przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwprionowe, przeciwprionowe i inne (Tabela 3) [43-50].

**Tabela 3.** Wybrane właściwości akrydyn.

Związek	Właściwości
 <p>akrydyna</p>	związek macierzysty wielu użytecznych pochodnych; ma stosunkowo niewielkie znaczenie farmaceutyczne [51-52]
 <p>9-aminoakrydyna</p>	wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, przeciwprionowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne [53-56]; jest stosowana jako sonda pH w różnych układach biologicznych [57]

 <p>6,9-diamino-2-etoksyakrydyna (etakrydyna)</p>	<p>ma właściwości przeciwwirusowe i jest stosowana w leczeniu infekcji ropiejących, stanów zapalnych, oparzeń, miejscowych infekcji jamy ustnej i gardła [58-61], wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe (rak tarczycy) [62], jest stosowana do barwienia preparatów histologicznych w mikroskopii fluorescencyjnej [60], stosowana jako nielegalny środek poronny do przerywania ciąży w drugim trymestrze [62-64]</p>
 <p>proflawina</p>	<p>środek przeciwbakteryjny i dezynfekujący [65], ma działanie przeciwmalaryczne, przeciwpierwotniakowe [66]; jest inhibitorem jednego z enzymów koronawirusów, który jest wymagany do replikacji SARS-CoV-2 [67]</p>
 <p>takryna</p>	<p>do niedawna stosowana w leczeniu choroby Alzheimera (wycofany z powodu hepatotoksyczności) [68-70]</p>
 <p>chinakryna (mepakryna)</p>	<p>środek przeciwpierwotniakowy, przeciwreumatyczny, wykazuje działanie przeciwmalaryczne, wykorzystywana w terapii różnorodnych chorób skóry, m.in. toczenia rumieniowatego układowego [71-73]</p>
 <p>amsakryna</p>	<p>lek przeciwnowotworowy, wykazuje aktywność przeciwko opornej na leczenie ostrej białaczki, wykorzystywany w leczeniu chłoniaków (np. chłoniak Hodgkina) [74-75]</p>
 <p>nitrakryna</p>	<p>lek przeciwnowotworowy stosowany wobec nowotworów jajników, otrzewnej oraz płuc [76-78]</p>

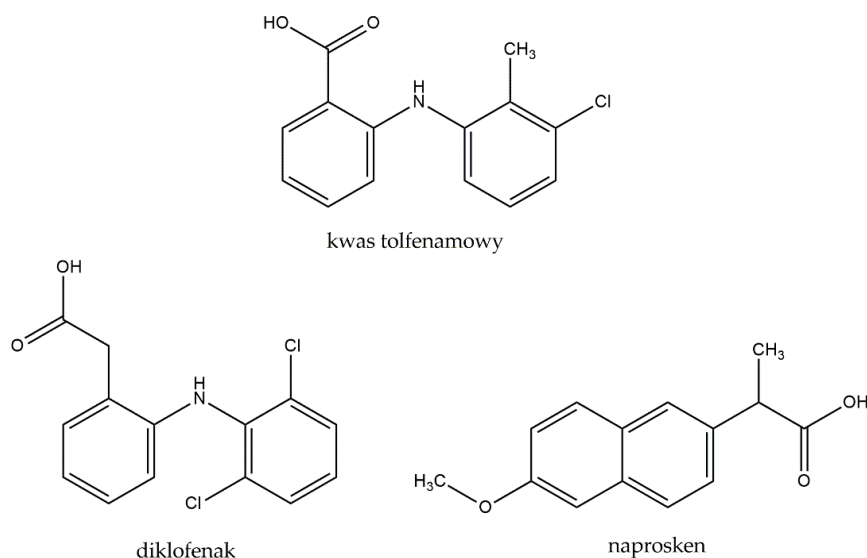
Pochodne akrydyniowe znajdują również zastosowanie jako barwniki oraz znaczniki chemiluminescencyjne [79]. Lecznicze właściwości akrydyn wynikają z ich specyficznej budowy (trzy zespolone pierścienie aromatyczne),

dzięki czemu mogą one interkalować do DNA. Występowanie oddziaływań z udziałem endocyklicznego atomu azotu oraz typu  $\pi \cdots \pi$  między aromatycznymi pierścieniami interkalatora, a fragmentami aromatycznymi komplementarnych par zasad azotowych kwasu nukleinowego prowadzi do utworzenia kompleksu akrydyna–kwas nukleinowy, w wyniku czego zmianie ulega trzeciorzędowa struktura DNA. Zdolność akrydyn do interkalacji do DNA oraz właściwości akceptorowo/donorowe endocyklicznego atomu azotu stanowią główne czynniki decydujące o potencjalnych właściwościach leczniczych akrydyn [80-84].

### **Właściwości wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych**

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najczęściej stosowanych grup leków ze względu na swoje szerokie spektrum działania. Wiele badań klinicznych wskazuje, że NLPZ mające głównie działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne [85-90], mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów, a nawet mogą mieć właściwości przeciwnowotworowe [91-93]. Coraz więcej badań wskazuje również na pozytywny wpływ NLPZ na stan zdrowia osób z chorobą Alzheimera [94-95].

Przykładami niesteroidowych leków przeciwzapalnych są: kwas tolfenamowy (nazwa IUPAC: kwas 2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesowy), diklofenak (nazwa IUPAC: kwas 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octowy) oraz naproksen (nazwa IUPAC: kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy) (Rysunek 9).



**Rysunek 9.** Wzory półstrukturalne kwasu tolfenamowego, diklofenaku oraz naproksenu.

Kwas tolfenamowy jest stosowany jako środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, a także w zwalczaniu stanów migrenowych, reumatycznych i innych [96-98]. Co ciekawe, jest również stosowany w leczeniu bólu u zwierząt [98-102]. Kwas tolfenamowy ma wąskie spektrum efektów niepożądanych, jego skuteczność jest zbliżona do meloksykamu, czy ketoprofenu. Aktualnie badana jest również aktywność kwasu tolfenamowego wobec różnych nowotworów (m.in. nowotworów trzustki) [103-104].

Diklofenak to lek o ogólnym działaniu przeciwbólowym oraz przeciwzapalnym, stosowany m.in. podczas leczenia bólów reumatycznych, bólu pourazowego i pooperacyjnego ze stanami zapalnymi i obrzękiem, wobec ostrych napadów dny moczanowej, migreny, bólu zębów oraz po zabiegach stomatologicznych. Posiada stosunkowo krótki czas półtrwania w fazie eliminacji, dzięki czemu ograniczona jest możliwość jego kumulacji w organizmie. W porównaniu do innych NLPZ jest dobrze tolerowany i rzadko powoduje efekty nieporządne. Nie powinien być jednak stosowany u osób

z niewydolnością nerek oraz wątroby. Diklofenak jest lekiem tak zwanego „pierwszego wyboru” (*first choice*) w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów bólowych i zapalnych [105-111].

Kolejnym przykładem niesteroidowego leku przeciwzapalnego jest naproksen. Wykazuje on podobną skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną do innych powszechnie stosowanych NLPZ (na przykład diklofenaku, ibuprofenu, czy indometacyny) [112-120]. Stosowany jest przy chorobach zwyrodnieniowych stawów, zapaleniu stawów kregostupa, w bólach pooperacyjnych, po zabiegach ekstrakcji zębów, czy w ostrych napadach dny moczanowej. Naproksen jest także silnym inhibitorem wtórnej fazy agregacji płytek krwi oraz środkiem przeciwbólowym stosowanym w różnych ostrych stanach bólowych, takich jak: migrena, napięciowe bóle głowy, bóle poporodowe i bóle po zabiegach ginekologicznych [112-120].

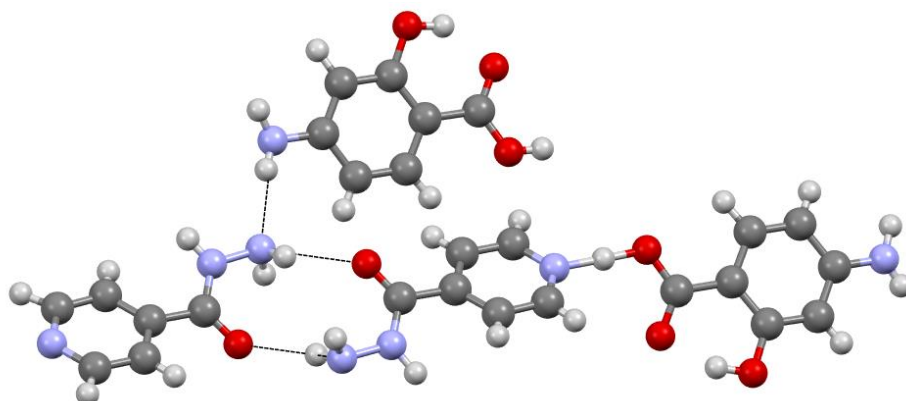
### **Wieloskładnikowe kryształy zawierające aktywne substancje farmaceutyczne**

Inżynieria krystaliczna stwarza szerokie możliwości projektowania nowych form krystalicznych wielu leków poprzez otrzymywanie wieloskładnikowych kryształów udziałem APIs. Wśród nich możemy wyróżnić wieloskładnikowe kryształy zawierające jedną substancję leczniczą i cząsteczki substancji pomocniczych, bądź takie, które zawierają dwie lub więcej substancji leczniczych i/lub substancje pomocnicze. W obu przypadkach w tworzenie wieloskładnikowych kryształów mogą być zaangażowane cząsteczki rozpuszczalników, co dodatkowo stwarza możliwości otrzymywania solwatów poszczególnych form.

Podczas gdy otrzymywanie wieloskładnikowych kryształów z udziałem jednej substancji leczniczej zostało szeroko opisane w literaturze, otrzymywanie wieloskładnikowych kryształów zawierających dwie substancje aktywne

farmaceutyczne (z ang. *drug-drug system*) jest poważniejszym wyzwaniem. Otrzymywanie takich kryształów jest modyfikacją szczególnie pożądaną w szczególności w przypadku lekooporności [121-125] i – jak dowiedziono – pozwalającą otrzymać substancję wykazującą lepsze działanie, niż sumaryczne efekty działania pojedynczych leków [123-125].

Przykładem takich kryształów są opisane w 2011 r. przez Desiraju i innych dwa kokryształy zawierające leki przeciwgruźlicze: izoniazyd z kwasem 4-aminosalicylowym (Rysunek 10) (REFCODE<sup>1</sup>: URUDER10) oraz pirazynamidu z kwasem 4-aminosalicylowym (Rysunek 11) (REFCODE: URUGIY), otrzymane metodą ucierania z dodatkiem rozpuszczalnika (z ang. *Liquid-Assisted Grinding*; w skrócie – LAG) oraz poprzez krystalizację z roztworu. Wszystkie trzy substraty wykazują działanie przeciwgruźlicze i mogą być stosowane w leczeniu gruźlicy lekoopornej [126].

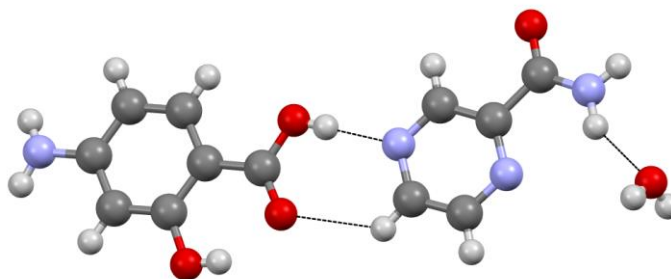


**Rysunek 10.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kokryształe izoniazydu z kwasem 4-aminosalicylowym [126] (wiązania wodorowe oznaczone czarną linią) (REFCODE: URUDER10).

---

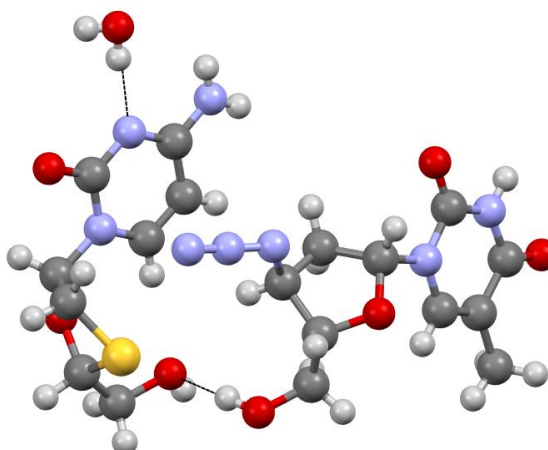
<sup>1</sup> Każda struktura zdeponowana w krystalograficznej bazie struktur CSD ma swój unikalny sześcioliterowy kod, tak nazwany REFCODE; gdy struktura tego samego związku została określona kilkukrotnie (np. z niższym wskaźnikiem rozbieżności lub w innej temperaturze) lub gdy związek wykazuje polimorfizm do kodu dodaje się kolejne liczby porządkowe np. AFORYI01, AFORYI02.





**Rysunek 11.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kokryształach pirazynamidu z kwasem 4-aminosalicylowym [126] (wiązania wodorowe oznaczone czarną linią) (REFCODE: URUGIY).

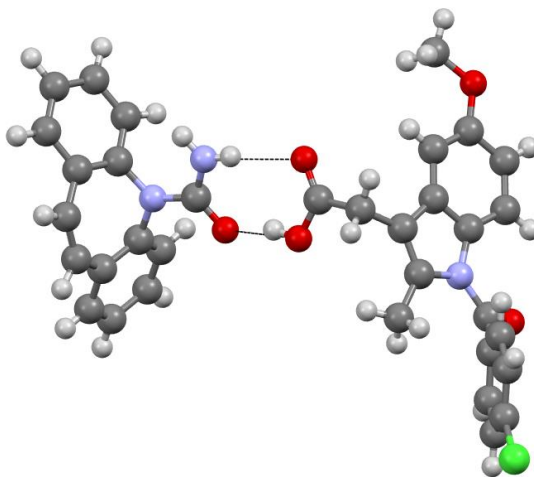
Kolejnym interesującym związkiem otrzymanym przez Desiraju i współpracowników jest kokryształ zawierający dwie substancje wykazujące działanie przeciwko wirusowi HIV: lamiwudynę i zydowudynę (Rysunek 12) (REFCODE: WOMHEM). Kombinacja tych dwóch leków jest obecna na rynku i sprzedawana pod nazwą handlową *Combivir* [127].



**Rysunek 12.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kokryształach lamiwudyny z zydowudyną [127] (wiązania wodorowe oznaczone czarną linią) (REFCODE: WOMHEM).

Z kolei Majumder i inni w 2013 roku opisali strukturę kokryształu karbamazepiny z indometacyną, otrzymanego przy zastosowaniu techniki współmielenia reagentów w młynie kulowym (Rysunek 13) (REFCODE: LEZKEI) [128]. Kokryształ ten wykazuje interesujące właściwości:

karbamazepina stosowana jest w leczeniu padaczki i neuralgii nerwu trójdzielnego [129], natomiast indometacyna należy do NLPZ stosowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [130].



**Rysunek 13.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kokryształe karbamazepiny z indometacyną [128] (wiązania wodorowe oznaczone czarną linią) (REFCODE: LEZKEI).

Powyższe przykłady pokazują, że otrzymywanie wieloskładnikowych kryształów z udziałem dwóch APIs jest podejściem wyjątkowym, dającym możliwości otrzymania nowych form leków, o ulepszonych właściwościach fizykochemicznych, takich jak rozpuszczalność, stabilność, tabletkowalność, czy biodostępność [131-134].

## 2. Założenia i cele pracy

Tematyka badań prowadzonych w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii UG, w której wykonywałem swoją pracę doktorską, od wielu lat obejmuje syntezę oraz badania strukturalne wieloskładnikowych kryształów zawierających substancje aktywne farmaceutycznie, w tym akrydyny [135-138]. Z tego powodu, podczas planowania badań obejmujących moją rozprawę doktorską w 2018 r. dokonałem przeszukania krystalograficznej bazy strukturalnej CSD pod kątem struktur wieloskładnikowych kryształów zawierających akrydyny o znaczeniu farmaceutycznym. Do tego czasu w bazie CSD (wersja 5.39; aktualizacja: listopad 2018) zostało zdeponowanych około 150 struktur wieloskładnikowych kryształów związków organicznych zawierających akrydynę, 34 struktury kryształów z udziałem 9-aminoakrydyny oraz pojedyncze struktury wieloskładnikowych kryształów innych akrydyn o znaczeniu farmaceutycznym, między innymi takryny, akryflawiny, amsakryny, ledakrinu, czy kwinakryny [139-143]. Mając na uwadze fakt, że do 2019 r. w bazie CSD zostały zdeponowane zaledwie 3 struktury kryształów z udziałem 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny, to jest monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (CSD REFOCODE: BIMJUC [144]) oraz dwóch odmian polimorficznych mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (CSD REFOCODE: COVSUD oraz COVZOE [145]), a także interesujące, wcześniej wspomniane właściwości lecznicze tego związku (Tabela 3), postanowiłem skupić swoje zainteresowanie na wieloskładnikowych kryształach z udziałem 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny. Zapoczątkowane przeze mnie badania były pierwszymi, regularnymi, dotyczącymi kryształów zawierających 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę. Należy wspomnieć, że w marcu 2022 r., przez naukowców z Wydziału Farmacji Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, została opublikowana praca opisująca struktury kryształów soli 6,9-diamino-2-

etoksyakrydiny z kwasami fenamowymi o znaczeniu farmaceutycznym [146]. Ponieważ publikacja ta została zaindeksowana w bazie *Scopus* dopiero w czerwcu 2022 r., to jest tuż przed ukończeniem tejże pracy doktorskiej, wyniki tych badań nie zostały uwzględnione w dyskusji wyników przeprowadzonej w niniejszej rozprawie.

Badania prowadzone w ramach mojej rozprawy doktorskiej zostały zaplanowane w oparciu o dwie strategie. Mając na uwadze fakt, że sole 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny krystalizują w postaci solwatów, po pierwsze, postanowiłem zbadać jaki jest wpływ cząsteczek rozpuszczalnika oraz wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym kwasu benzoowego na oddziaływanie międzycząsteczkowe oraz upakowanie w wieloskładnikowych kryształach z udziałem 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny oraz mono- i di- podstawionych kwasów benzoowych. Po drugie, podjąłem się próby otrzymania wieloskładnikowych kryształów z udziałem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz akrydyn zawierających różne grupy funkcyjne, w tym 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny, a także charakterystyki oddziaływań występujących między poszczególnymi składnikami takich kryształów.

Mając na uwadze powyższe założenia, głównymi celami mojej rozprawy doktorskiej były: synteza, badania przeprowadzone metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz analiza oddziaływań międzycząsteczkowych, ze szczególnym uwzględnieniem syntonów powstających z udziałem różnych grup funkcyjnych, w wieloskładnikowych kryształach z udziałem akrydiny i jej pochodnych: 9-aminoakrydiny oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny, z wybranymi mono- i di- podstawionymi kwasami benzoowymi oraz z wybranymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

### 3. Syntezy związków oraz metodologia badań

#### Syntezy związków

Wszystkie substraty użyte do syntez zostały zakupione w firmie Sigma-Aldrich i użyte bez oczyszczania. Pomiar temperatury topnienia otrzymanych związków zostały przeprowadzone przy użyciu aparatu BUCHI M-565. Szczegółowe procedury otrzymywania oraz krystalizacji związków zostały szczegółowo opisane w załączniku 1.

Warto wspomnieć, że wszystkie syntezy były prowadzone w strategii zmiany stechiometrii reagentów (od 3:1 do 1:3) oraz przy użyciu różnych rozpuszczalników/układów rozpuszczalników (metanol, etanol, izobutanol, *tert*-butanol, chlorek metylenu, dimetylosulfotlenek, chloroform, woda). Dobór kwasów karboksylowych do syntez był nieprzypadkowy i w przypadku monopodstawionych kwasów karboksylowych za każdym razem obejmował serię kwasów podstawionych w pozycji orto-, meta- oraz para- pierścienia benzenowego (np. kwas 2-fluorobenzoesowy, 3-fluorobenzoesowy i 4-fluorobenzoesowy, itd.) – niestety część przeprowadzonych syntez zakończyła się niepowodzeniem.

W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymałem 23 wieloskładnikowe kryształy z udziałem akrydyn: 18 zawierających 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę, 2 zawierające 9-aminoakrydynę oraz 3 zawierające akrydynę (Tabela 4). Wśród nich 16 to wieloskładnikowe kryształy 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny z mono- i di- podstawionymi kwasami benzoowymi (związki 1–16), a 7 to wieloskładnikowe kryształy niesteroidowych leków przeciwzapalnych z akrydynami: dwa kryształy z udziałem diklofenaku (związki 17 i 21), dwa kryształy z udziałem kwasu tolfenamowego (związki 18–19) i trzy kryształy z naproksenem (związki 20, 22–23) (Tabela 4).

**Tabela 4. Nazwy systematyczne związków 1–23.**

Numer związku	Nazwa systematyczna związku
1	2-fluorbenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
2	kokryształ soli kwas 2-chlorobenzoesowy 2-chlorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy
3	2-jodobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/3)
4	3-fluorbenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/1)
5	3-chlorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
6	3-bromobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
7	3-jodobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
8	4-fluorbenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/1)
9	2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – metanol (1/1)
10	2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – etanol (1/1)
11	2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – izobutanol (1/1)
12	2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – tert-butanol – woda (1/1/1)
13	2-hydroksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
14	2-acetoksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/1)
15	5-metylo-2-nitrobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
16	3,5-dinitrobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – DMSO – woda (1/1/1)
17	2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octan (diklofenak) 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – etanol – woda (1/1/1)
18	2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesan (kwas tolfenamowy) 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)
19	2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesan (kwas tolfenamowy) 9-aminoakrydyniowy
20	kokryształ soli: kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowy (naproksen) 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propionian 9-aminoakrydyniowy – woda (1/1)
21	kokryształ soli: kwas 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octowy (diklofenak) 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octan akrydyniowy
22	kokryształ kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowy (naproksen) – akrydyna (2/3)
23	kokryształ kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowy (naproksen) – akrydyna (1/1)

## Rentgenowska analiza strukturalna monokryształów

Wszystkie pomiary metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów otrzymanych związków (związki **1–22**) przeprowadziłem za pomocą dyfraktometru Oxford Diffraction Gemini R ULTRA z detektorem CCD Ruby, wyposażonego w lampę molibdenową ( $\lambda = 0,71073\text{\AA}$ ) w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Dane dyfrakcyjne zostały zebrane, a następnie zredukowane z zastosowaniem poprawki na absorpcję typu *multi-scan* przy użyciu oprogramowania programów z pakietu CrysAlis [147]. Wszystkie struktury zostały rozwiązane metodami bezpośrednimi, a następnie udokładnione odpowiednio przy użyciu programów SHELXS oraz SHELXL-2017/1 [148].

We wszystkich strukturach otrzymanych związków, atomy wodoru związane z atomami węgla w pierścieniu aromatycznym zostały udokładnione izotropowo w wyidealizowanych pozycjach, tj. z więzami na długości wiązań  $d_{\text{(C-H)}} = 0,93\text{\AA}$  i czynnikami drgań termicznych  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . Z kolei atomy wodoru związane z atomami węgla w grupach alifatycznych zostały udokładnione izotropowo w wyidealizowanych pozycjach z więzami na długości wiązań  $d_{\text{(C-H)}} = \text{C-H} = 0,97\text{\AA}$  i  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$  oraz  $d_{\text{(C-H)}} = 0,96\text{\AA}$  i  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{eq}}(\text{C})$ , odpowiednio dla grupy metylenowej ( $-\text{CH}_2-$ ) i metylowej ( $-\text{CH}_3$ ).

Podczas udokładnienia atomów wodoru związanych z atomami azotu oraz tlenu zastosowałem dwa podejścia. Jeśli atomy wodoru były dobrze widoczne na mapie różnicowej to atomy wodoru związane z endocyklicznym atomem azotu (związki **9–12**, **16–19**, **21**) oraz atomy wodoru związane z atomem azotu w grupie aminowej (związki **9–12**, **16–21**) zostały udokładnione izotropowo bez więzów na długości wiązań z czynnikami drgań termicznych  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{N})$ , a atomy wodoru słabo widoczne na mapie różnicowej

(związki 1–8, 13–15 oraz 20) zostały udokładnione z więzami na długość wiązania  $d_{(N-H)} = 0,86\text{\AA}$  i  $U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(N)$ .

Atomy wodoru związane z atomami tlenu cząsteczek rozpuszczalnika dobrze widoczne na mapie różnicowej zostały udokładnione swobodnie (bez więzów) (związki 3, 9, 14, 16–17), natomiast słabo widoczne na mapie różnicowej – z więzami na długość wiązania  $d_{(O-H)} = 0,85\text{\AA} \pm 0,95\text{\AA}$  i  $U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(O)$  (związki 1, 4–8, 10–13, 15, 17–18, 20).

Atomy wodoru związane z atomami tlenu grupy karboksylowej dobrze widoczne na mapie różnicowej zostały udokładnione izotropowo swobodnie (bez więzów) (związki 20–22), natomiast słabo widoczne na mapie różnicowej – z więzami na długość wiązania  $d_{(O-H)} = 0,82\text{\AA}$  i  $U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(O)$  (związek 2).

Nieuporządkowane cząsteczki rozpuszczalników w związkach 9–12, to jest, odpowiednio, metanolu, etanolu, izobutanolu oraz *tert*-butanolu zostały udokładnione w dwóch położeniach z czynnikami obsadzenia wynoszącymi odpowiednio: 0,78(3) i 0,22(3) dla związku 9; 0,73(1) i 0,27(1) dla związku 10; 0,62(1) i 0,38(1) dla związku 11 oraz 0,77(1) i 0,23(1) dla związku 12. W strukturze związku 19 nieuporządkowany pierścień aromatyczny kwasu został udokładniony w dwóch położeniach z czynnikami obsadzenia wynoszącymi 0,70(1) oraz 0,30(1).

Szczegóły dotyczące procesów udokładnienia oraz rozwiązania struktury, a także parametrów geometrycznych oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w kryształach związków 1–22 zostały szczegółowo opisane w załączniku 1. Struktury związków 5–7 zostały opublikowane w artykule D1, struktury związków 9–12 – w artykule D2, struktury związków 17 i 21 – w artykule D3, struktura związku 16 – w artykule D4, a struktury związków 20 i 22–23 – w artykule D5 (załączniki D1–D5).



Wszystkie oddziaływania występujące w strukturach badanych związków zostały przeze mnie zidentyfikowane za pomocą programu PLATON [15]. Do przygotowania rysunków wykorzystałem programy ORTEPII [149], PLUTO-78 [150] Mercury [151] oraz Corel Draw [152].

### **Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego na proszkach**

Pomiar metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na proszkach dla związku **23** przeprowadziłem wspólnie z Profesorem Marco Milanese podczas mojego 3-miesięcznego stażu na Uniwersytecie Wschodniego Piemontu (Università del Piemonte Orientale) we Włoszech za pomocą dyfraktometru rentgenowskiego Bruker D8 Advance z detektorem Lynx-Eye XE-T, wyposażonego w lampę miedziową ( $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ ). Struktura związku została rozwiązana i udokładniona przez grupę Profesora Marco Milanese.

Szczegóły dotyczące pomiaru, procesów udokładnienia oraz rozwiązania struktury, a także parametrów geometrycznych oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w kryształach związku **23** zostały szczegółowo opisane w załączniku 1 oraz załączniku **D5**.

## 4. Omówienie wyników badań

Z badań przeprowadzonych metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej wynika, że 13 związków krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej  $P-1$  (związki 1, 2, 4, 8–12, 15–18 oraz 21), 9 związków krystalizuje w układzie jednoskośnym (związki 3, 5–7, 13–14, 19–20 oraz 22) w grupie przestrzennej:  $P2_1/c$  (związek 3, 5–7, 13, 19),  $P2_1/n$  (związek 14) lub  $P2_1$  (związek 20 i 22). Związek 23 jako jedyny krystalizuje w układzie rombowym w grupie przestrzennej  $P2_12_12_1$  (Tabela 5).

**Tabela 5.** Wybrane dane z pomiarów przeprowadzonych metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej dla związków 1-23.

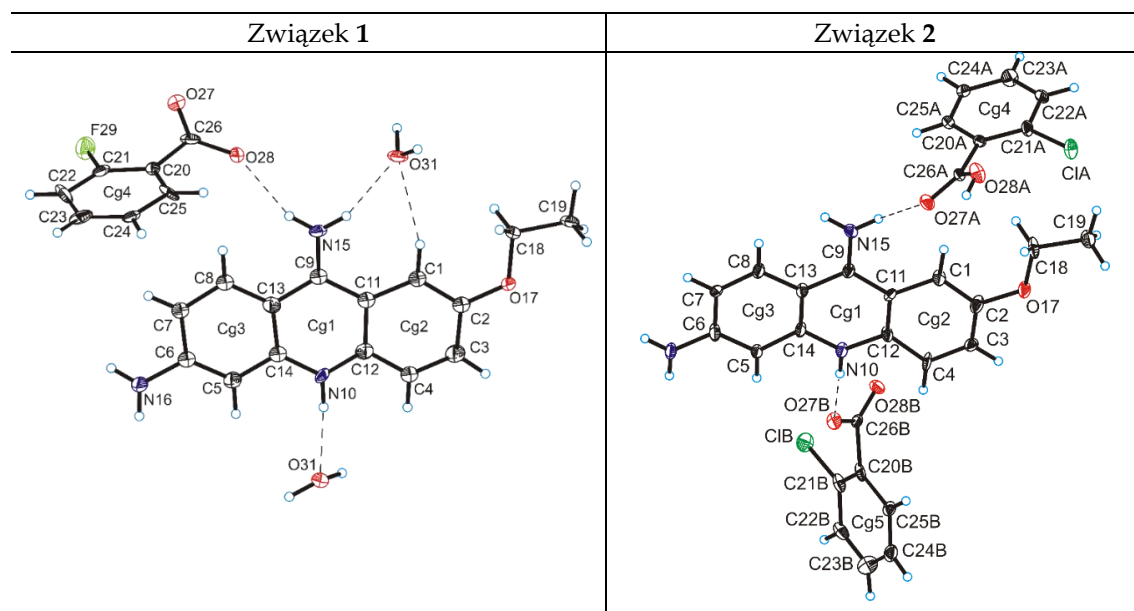
Numer związku	Układ krystalograficzny	Grupa Przestrzenna	Parametry komórki elementarnej	Z	V
1	trójskośny	$P-1$	a = 7,792(4)Å b = 10,368(8)Å c = 13,360(8)Å $\alpha = 77,06(6)^\circ$ $\beta = 88,83(4)^\circ$ $\gamma = 78,83(6)^\circ$	2	1031,7(12)Å <sup>3</sup>
2	trójskośny	$P-1$	a = 7,739(2)Å b = 9,8123(19)Å c = 18,166(10)Å $\alpha = 75,26(3)^\circ$ $\beta = 82,80(4)^\circ$ $\gamma = 84,80(2)^\circ$	2	1321,0(9)Å <sup>3</sup>
3	jednoskośny	$P2_1/c$	a = 10,479(3)Å b = 30,094(9)Å c = 14,099(4)Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102,50(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	4341(2)Å <sup>3</sup>
4	trójskośny	$P-1$	a = 8,0874(7)Å b = 10,3945(7)Å c = 11,8128(13)Å $\alpha = 80,108(8)^\circ$ $\beta = 86,899(8)^\circ$ $\gamma = 76,946(6)^\circ$	2	952,87(15)Å <sup>3</sup>
5	jednoskośny	$P2_1/c$	a = 12,941(4)Å b = 8,401(4)Å c = 20,580(2)Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101,475(3)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	2192,6(5)Å <sup>3</sup>

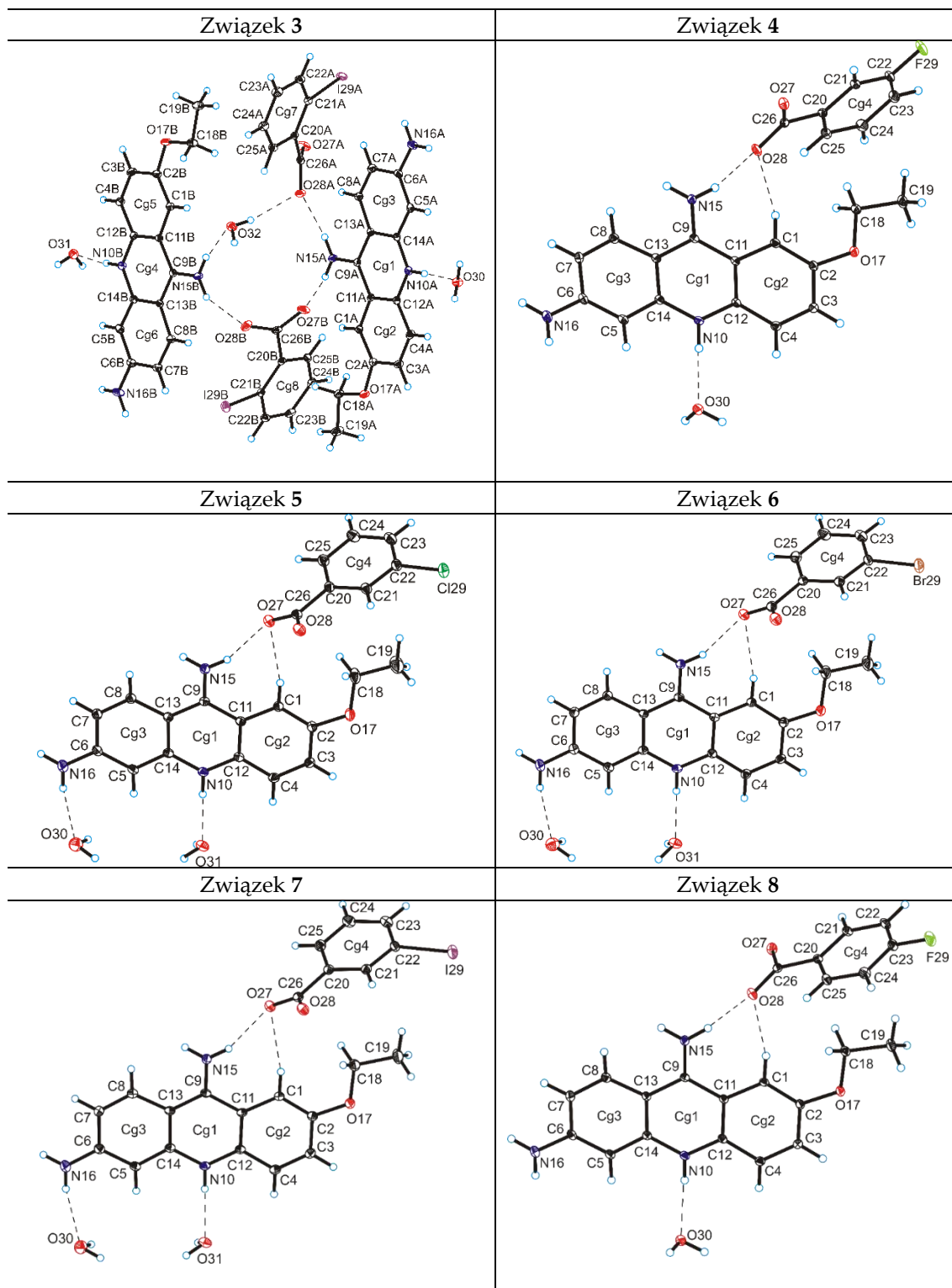
6	jednoskośny	$P2_1/c$	$a = 13,0933(8)\text{Å}$ $b = 8,3893(7)\text{Å}$ $c = 20,565(5)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101,242(7)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2215,6(3)\text{Å}^3$
7	jednoskośny	$P2_1/c$	$a = 13,4621(7)\text{Å}$ $b = 8,3911(4)\text{Å}$ $c = 20,522(3)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 100,263(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2281,1(2)\text{Å}^3$
8	trójskośny	$P-1$	$a = 8,0089(6)\text{Å}$ $b = 10,3967(14)\text{Å}$ $c = 11,996(2)\text{Å}$ $\alpha = 78,074(13)^\circ$ $\beta = 85,334(10)^\circ$ $\gamma = 77,478(10)^\circ$	2	$953,4(2)\text{Å}^3$
9	trójskośny	$P-1$	$a = 8,6152(11)\text{Å}$ $b = 9,1061(9)\text{Å}$ $c = 14,7634(14)\text{Å}$ $\alpha = 85,129(8)^\circ$ $\beta = 88,785(9)^\circ$ $\gamma = 77,104(10)^\circ$	2	$1124,9(2)\text{Å}^3$
10	trójskośny	$P-1$	$a = 8,8199(7)\text{Å}$ $b = 9,2600(5)\text{Å}$ $c = 14,5715(9)\text{Å}$ $\alpha = 88,489(5)^\circ$ $\beta = 86,249(5)^\circ$ $\gamma = 80,269(6)^\circ$	2	$1170,3(1)\text{Å}^3$
11	trójskośny	$P-1$	$a = 9,7818(6)\text{Å}$ $b = 11,5275(7)\text{Å}$ $c = 12,7367(7)\text{Å}$ $\alpha = 68,525(6)^\circ$ $\beta = 73,587(5)^\circ$ $\gamma = 74,459(6)^\circ$	2	$1260,1(1)\text{Å}^3$
12	trójskośny	$P-1$	$a = 8,2878(7)\text{Å}$ $b = 12,2101(12)\text{Å}$ $c = 13,4549(16)\text{Å}$ $\alpha = 104,626(10)^\circ$ $\beta = 91,630(8)^\circ$ $\gamma = 90,774(8)^\circ$	2	$1316,6(2)\text{Å}^3$
13	jednoskośny	$P2_1/c$	$a = 15,516(3)\text{Å}$ $b = 6,8263(13)\text{Å}$ $c = 20,543(5)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 109,04(3)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2056,9(9)\text{Å}^3$
14	jednoskośny	$P2_1/n$	$a = 10,3048(7)\text{Å}$ $b = 14,6392(14)\text{Å}$ $c = 15,0401(14)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 93,860(8)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2263,7(3)\text{Å}^3$

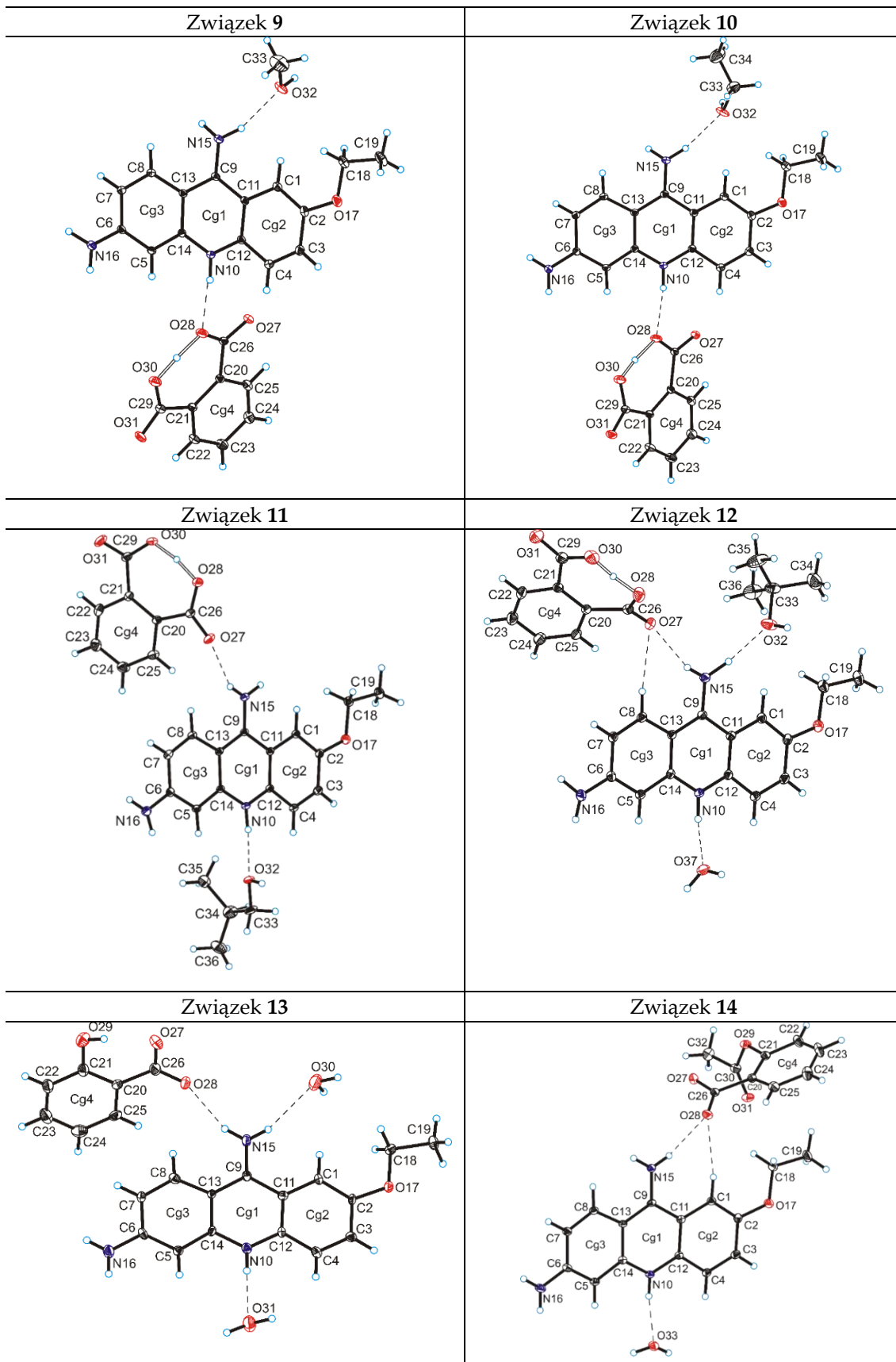
15	trójskośny	$P-1$	$a = 7,2053(8)\text{Å}$ $b = 9,7874(13)\text{Å}$ $c = 17,046(3)\text{Å}$ $\alpha = 98,218(14)^\circ$ $\beta = 93,053(12)^\circ$ $\gamma = 108,015(11)^\circ$	2	$1125,4(3)\text{Å}^3$
16	trójskośny	$P-1$	$a = 7,5749(4)\text{Å}$ $b = 10,0368(5)\text{Å}$ $c = 17,9111(10)\text{Å}$ $\alpha = 87,224(4)^\circ$ $\beta = 83,678(4)^\circ$ $\gamma = 85,414(4)^\circ$	2	$1348,04(12)\text{Å}^3$
17	trójskośny	$P-1$	$a = 7,6339(10)\text{Å}$ $b = 10,2331(17)\text{Å}$ $c = 19,250(3)\text{Å}$ $\alpha = 84,860(12)^\circ$ $\beta = 89,009(11)^\circ$ $\gamma = 88,337(13)^\circ$	2	$1497,0(4)\text{Å}^3$
18	trójskośny	$P-1$	$a = 7,7319(7)\text{Å}$ $b = 10,8490(9)\text{Å}$ $c = 17,9209(12)\text{Å}$ $\alpha = 75,785(7)^\circ$ $\beta = 83,326(7)^\circ$ $\gamma = 70,397(8)^\circ$	2	$1371,8(2)\text{Å}^3$
19	jednoskośny	$P2_1/c$	$a = 19,9306(11)\text{Å}$ $b = 15,9365(9)\text{Å}$ $c = 7,1470(4)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 94,920(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2261,7(2)\text{Å}^3$
20	jednoskośny	$P2_1$	$a = 10,0768(11)\text{Å}$ $b = 6,2918(5)\text{Å}$ $c = 27,347(3)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98,004(11)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	2	$1717,0(3)\text{Å}^3$
21	trójskośny	$P-1$	$a = 10,1582(4)\text{Å}$ $b = 12,3057(6)\text{Å}$ $c = 14,8978(7)\text{Å}$ $\alpha = 91,050(4)^\circ$ $\beta = 99,988(3)^\circ$ $\gamma = 99,111(4)^\circ$	2	$1808,9(1)\text{Å}^3$
22	jednoskośny	$P2_1$	$a = 17,3435(14)\text{Å}$ $b = 5,9437(6)\text{Å}$ $c = 25,672(2)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101,975(9)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	2	$2588,8(4)\text{Å}^3$
23	rombowy	$P2_12_12_1$	$a = 12,6466(4)\text{Å}$ $b = 29,6246(12)\text{Å}$ $c = 5,63596(19)\text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	4	$2111,52\text{Å}^3$

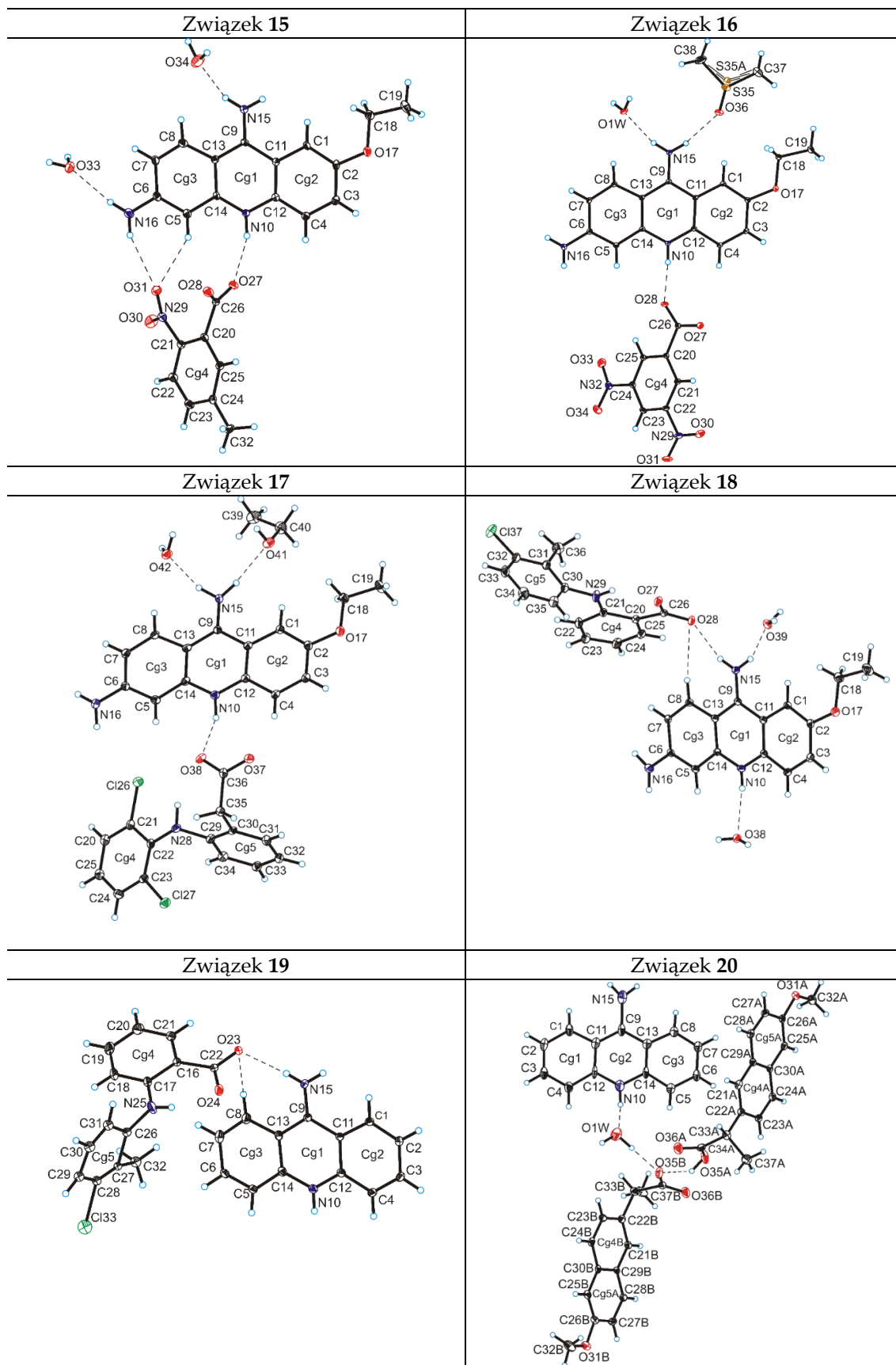
Na podstawie przeprowadzonych pomiarów ustaliłem, że związek **4** jest izostrukuralny ze związkiem **8**, a związek **9** jest izostrukuralny ze związkiem **10**; izostrukuralne są również związki **5–7**.

Z analizy części asymetrycznych komórek elementarnych badanych związków wynika, że związek **19** to sól, związki **4, 8–11**, oraz **14** to monosolwaty soli, związki **1, 5–7, 12–13, 15–18** to disolwaty soli, natomiast związek **3** to 1,5 hydrat (Rysunek 14, 15). Z kolei związki **2** oraz **21** to kokryształy soli, natomiast związek **20** to monohydrat kokryształu soli, a związek **22** oraz **23** to kokryształy akrydyny z naproksenem odpowiednio o stechiometrii (3:2) i (1:1).



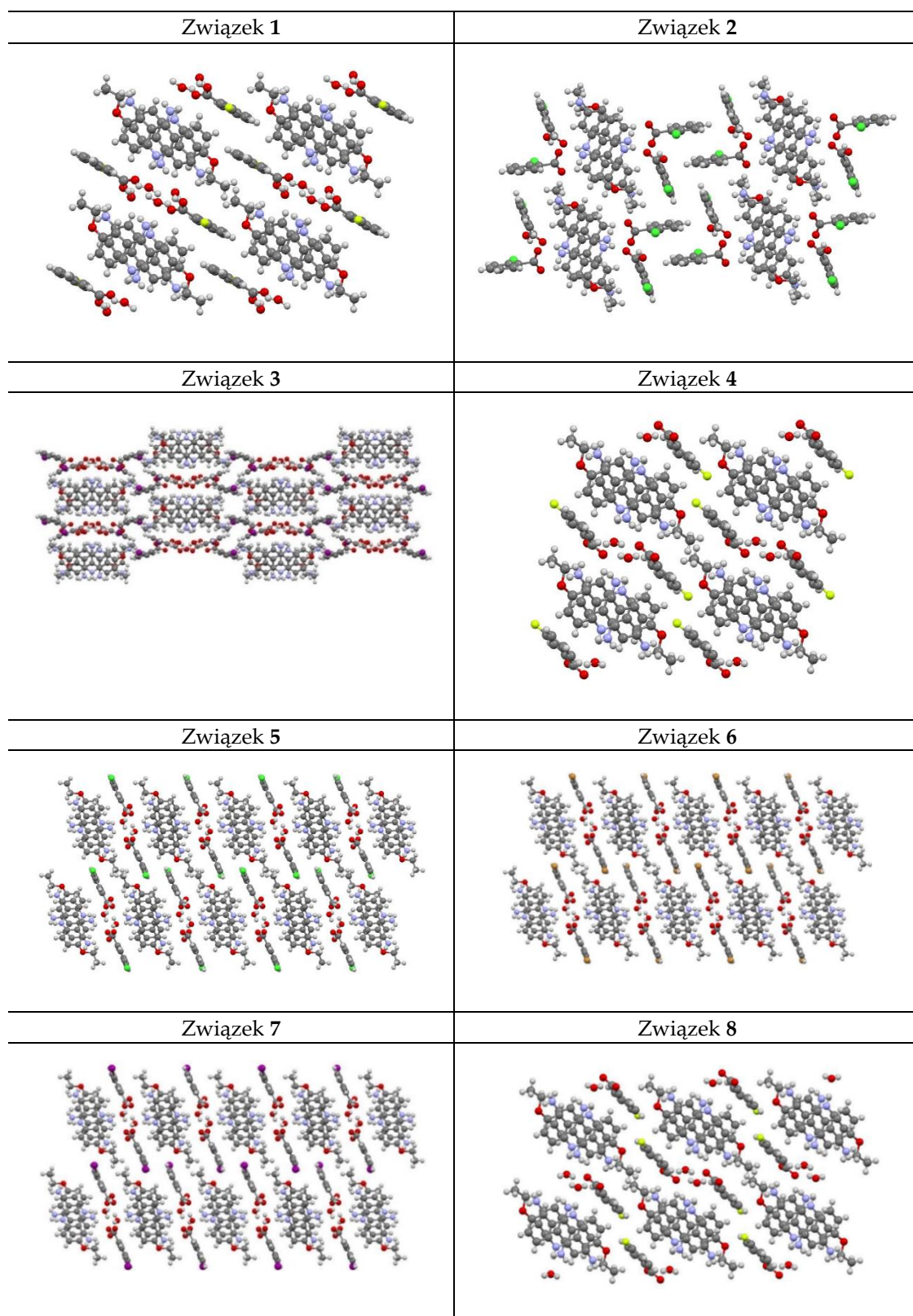


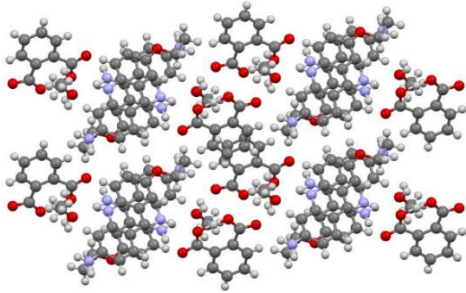
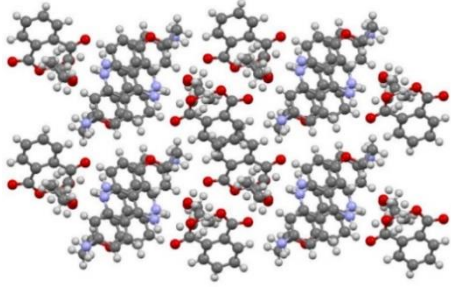
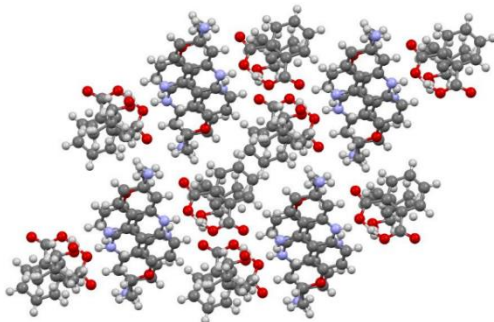
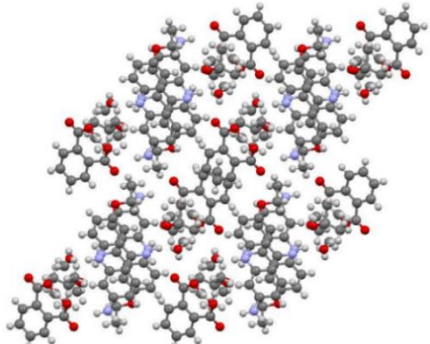
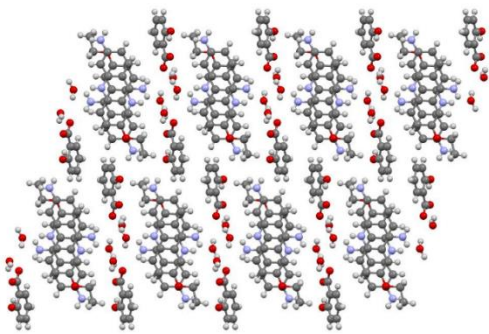
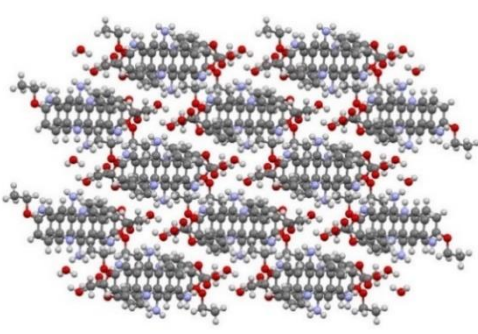
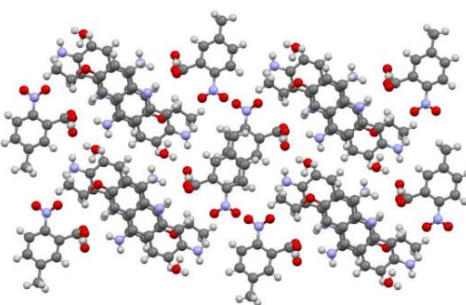
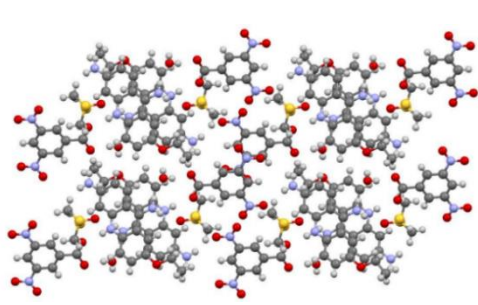


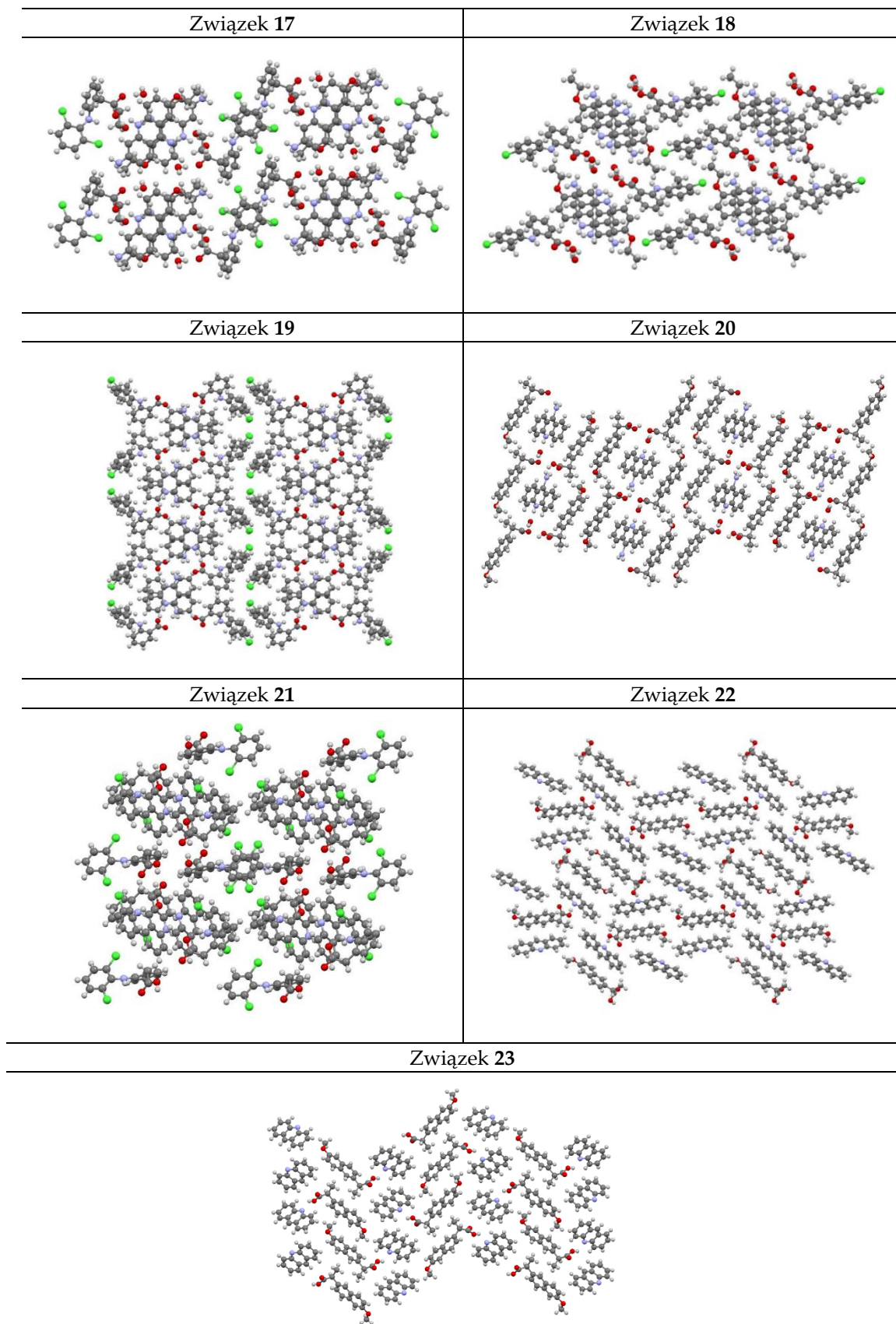






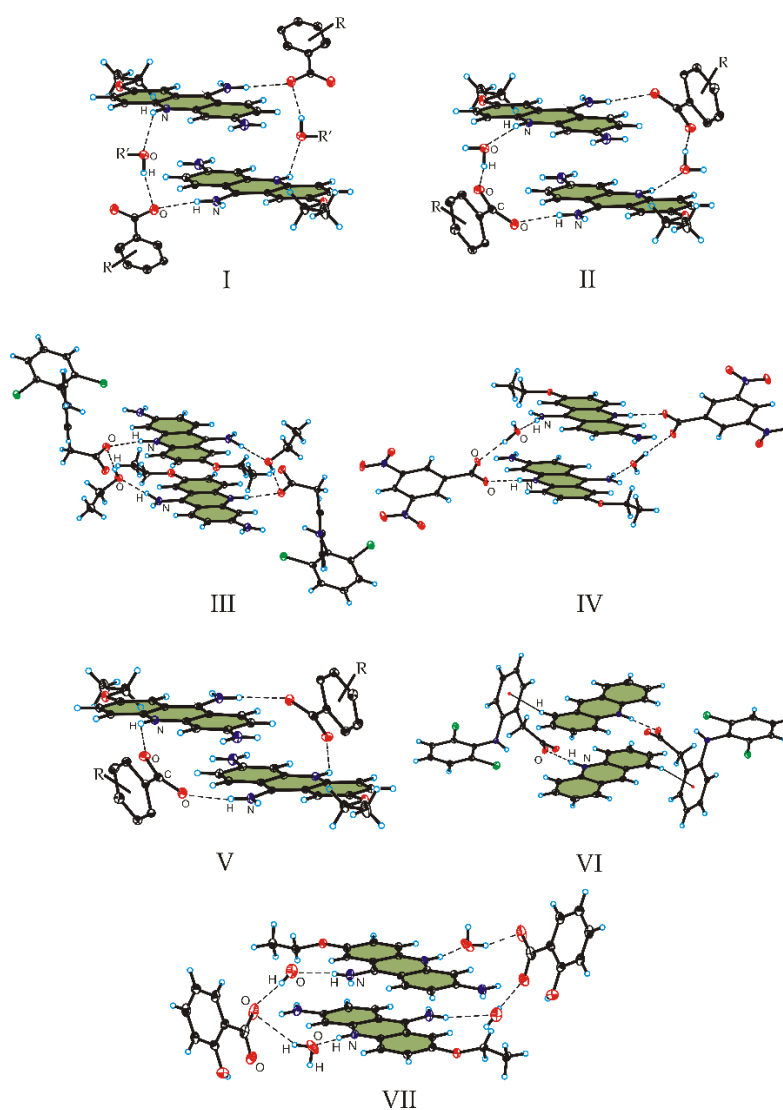


Związek 9	Związek 10
	
Związek 11	Związek 12
	
Związek 13	Związek 14
	
Związek 15	Związek 16
	



Rysunek 15. Upakowanie cząsteczek/jonów w sieciach krystalicznych związków 1–23.

We wszystkich strukturach kryształów z udziałem 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (związki 1–18) endocykliczny atom azotu akrydyny jest protonowany i tworzy wiązanie wodorowe  $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(rozpuszczalnik)}$  z atomem tlenu cząsteczki rozpuszczalnika (związki 1, 3–8, 11–14, 18) lub wiązanie wodorowe  $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  z atomem tlenu z grupy karboksylanowej  $-COO^-$  anionu kwasu (związki 2, 9–10, 15–17), co skutkuje występowaniem różnych podstawowych jednostek budulcowych (Rysunek 16, Tabela 6).



**Rysunek 16.** Podstawowe jednostki budulcowe występujące w kryształach soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydynyowych ( $R' = H$  dla związku 4, 8, 12, lub  $CH_2CH(CH_3)_2$  dla związku 11).

**Tabela 6.** Typy jednostek budulcowych i odpowiadające im związki.

Typ jednostki budulcowej	Numer związku
I	4, 8, 11, 12
II	1, 3, 5–7, 14, 18
III	17
IV	16
V	2, 9, 10, 15
VI	21
VII	13

Gdy endocykliczny atomu azotu bierze udział w wiązaniu wodorowym  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{rozpuszczalnik})}$ , to tworzy się centrosymetryczny heteroheksamer  $bis[\cdots kation\cdots rozpuszczalnik\cdots anion\cdots]_2$  typu I (związki **4, 8, 11** oraz **12**), zbudowany z dwóch kationów, dwóch anionów oraz dwóch cząsteczek rozpuszczalnika, w którym jeden atom tlenu grupy karboksylanowej jest zaangażowany w dwa wiązania wodorowe:  $O_{(\text{rozpuszczalnik})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie węgla C9 kationu. Może się również tworzyć centrosymetryczny heteroheksamer  $bis[\cdots kation\cdots rozpuszczalnik\cdots anion\cdots]_2$  typu II (związki **1, 3, 5–7, 14** oraz **18**), w którym oba atomy tlenu grupy karboksylanowej są zaangażowane w wiązania wodorowe: pierwszy z nich w wiązanie wodorowe  $O_{(\text{rozpuszczalnik})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , a drugi – w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ . W przypadku związku **3**, w którym obserwuje się zwielokrotnienie liczby jonów w części asymetrycznej komórki elementarnej powstający heteroheksamer typu II jest niecentrosymeryczny. Ciekawy przypadek stanowi struktura dihydratu salicylanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego (związek **13**), w której obserwuje się heterooktamer  $bis[\cdots kation\cdots rozpuszczalnik\cdots anion\cdots rozpuszczalnik\cdots]_2$  typu VII. W heterooktamerze tym, kationy, aniony oraz cząsteczki rozpuszczalnika są rozmieszczone wokół osi śrubowej  $2_1$ , prostopadłej do płaszczyzny szkieletu

akrydyniowego i obserwuje się wiązania wodorowe  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ ,  $O_{(\text{woda})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ .

Gdy endocykliczny atomu azotu bierze udział w wiązaniu wodorowym  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , to najczęściej tworzy się centrosymetryczny heterotetramer  $bis[\cdots kation\cdots anion\cdots]_2$  typu V (związki **2**, **9–10** oraz **15**), zbudowany z dwóch kationów oraz dwóch anionów, w którym jeden atom tlenu grupy karboksylanowej anionu jest zaangażowany w wyżej wymienione wiązanie wodorowe z endocyklicznym atomem azotu, a drugi – w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie węgla C9 kationu. W kryształach 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – etanol – woda (1/1/1) (związek **17**) (załącznik **D3**) oraz 3,5-dinitrobenzoesanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – DMSO – woda (1/1/1) (związek **16**) (załącznik **D4**) obserwuje się odpowiednio heteroheksamery typu III oraz IV z zaangażowaniem jednego (typ III) lub dwóch (typ IV) atomów tlenu w wiązania wodorowe  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz  $O_{(\text{rozpuszczalnik})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz występuje wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{rozpuszczalnik})}$  z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie węgla C9 kationu.

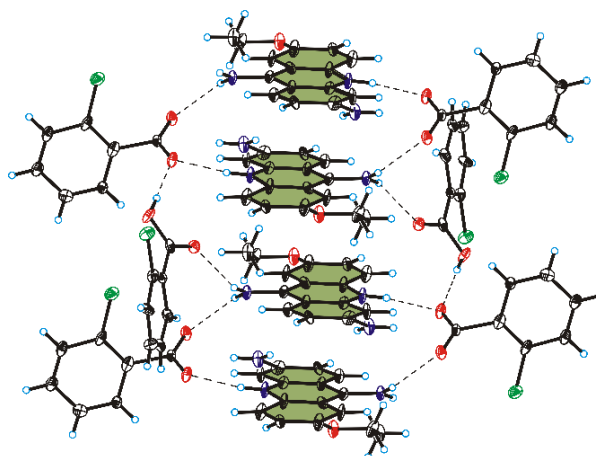
Z powyższej charakterystyki wynika, że w kryształach związków **1–18** występowanie heteroheksamerów oraz heterooktameru jest determinowane obecnością cząsteczek rozpuszczalnika, z kolei heterotetramery mogą się utworzyć zarówno w przypadku obecności lub braku cząsteczek rozpuszczalnika w kryształach, ale warunkiem koniecznym do ich utworzenia jest występowanie wiązania wodorowego  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ .

We wszystkich wyżej wymienionych podstawowych jednostkach budulcowych obecne są oddziaływania typu  $\pi \cdots \pi$ , między aromatycznymi pierścieniami sąsiednich kationów 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych, a sąsiednie jednostki budulcowe są połączone poprzez oddziaływania asocjacji warstwowej typu  $\pi \cdots \pi$  układających się w stosy kationów i tworzą bloki (wyjątkiem jest struktura związku **14**, w której kationy sąsiednich heterotetramerów nie układają się w stosy).

W zależności od liczby oraz rodzaju cząsteczek rozpuszczalnika w strukturach kryształów badanych związków powstają różne syntony z udziałem cząsteczek rozpuszczalnika, grup aminowych podstawionych przy atomach węgla: C9 (atom N15) oraz C6 (atom N16) kationu oraz grupy karboksylanowej i podstawników w pierścieniu aromatycznym anionu kwasu.

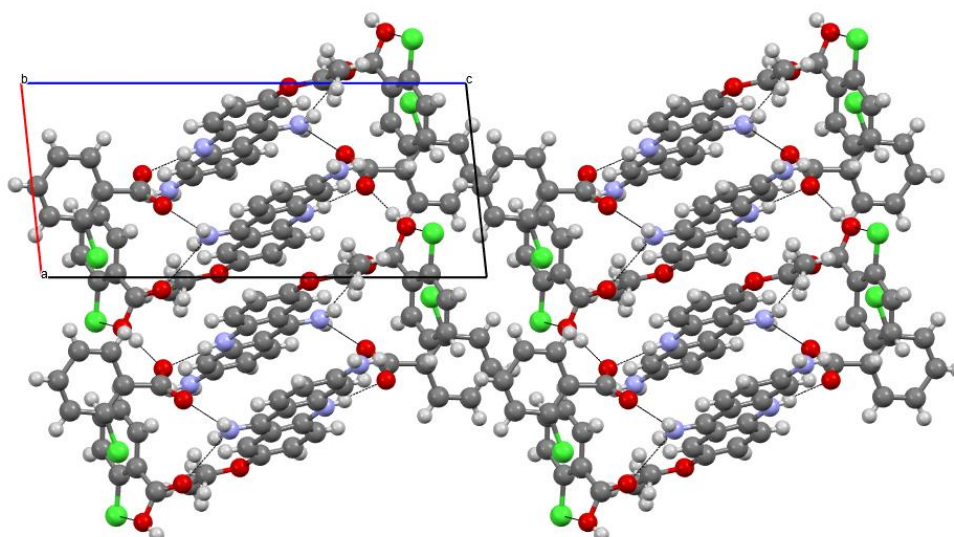
Jedynym spośród badanych związków zawierających 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę, który krystalizuje bez cząsteczek rozpuszczalnika w sieci krystalicznej, jest związek **2** – kokryształ soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny i kwasu 2-chlorobenzoowego (stechiometria 1:2). W kryształach tego związku podstawową jednostką budulcową jest heterotetramer typu V (Rysunek 17). Warto zauważyć, że heterotetramer typu V pojawia się również w kryształach jednej z dwóch odmian polimorficznych mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (REFOCODE: COVSUD).





**Rysunek 17.** Heterotetramer typu V oraz sposób połączenia heterotetramerów w kryształach związku **2** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

W kryształach związku **2** sąsiednie heterotetramery są połączone w taki sposób, że grupa karboksylowa –COOH cząsteczki kwasu 2-chlorobenzoesowego jest zaangażowana w wiązanie wodorowe  $O_{(\text{grupa karboksylowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , w wyniku czego tworzy się dimer kwasu oraz w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylowa})}$  (Rysunek 17). Oba te wiązania wodorowe łączą sąsiednie heterotetramery, jak również oddziaływania asocjacji warstwowej typu  $\pi\cdots\pi$ , między układającymi się w stosy kationami 6,9-diamino-2-etoksyakrydynowymi. Z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie węgla C6 kationu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots\pi_{(\text{kwas})}$  między sąsiednimi heterotetramerami oraz wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , które łączy sąsiednie bloki heterotetramerów (Rysunek 18). Dodatkowo, między aromatycznymi pierścieniami kwasu występuje słabe oddziaływanie  $C_{(\text{kwas})}-H\cdots\pi_{(\text{kwas})}$ .

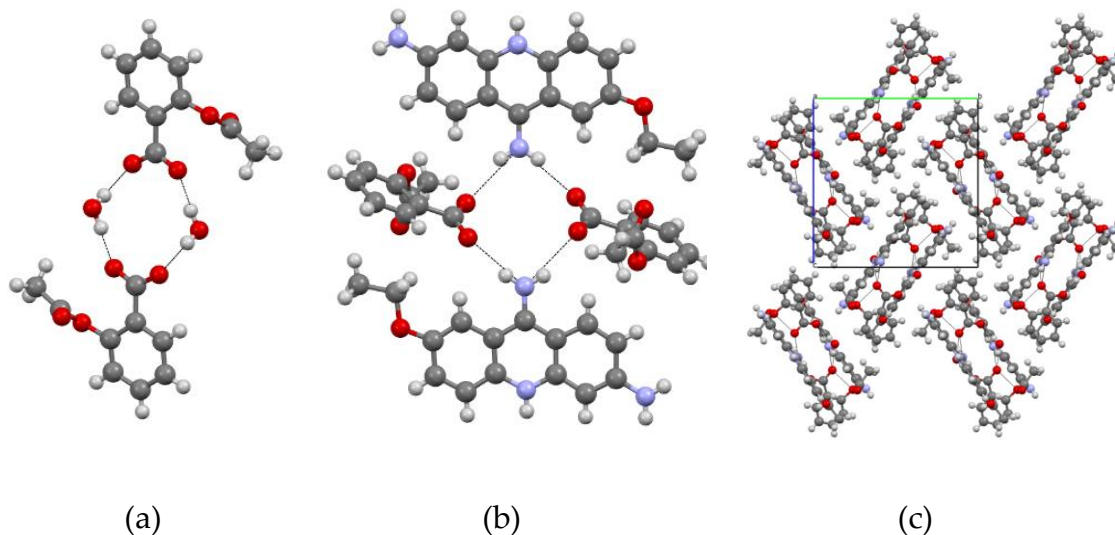


**Rysunek 18.** Upakowanie w kryształach związku **2** (wiązania wodorowe oznaczone czarną kropkowaną linią).

Gdy w sieci krystalicznej związku obecna jest jedna cząsteczka rozpuszczalnika (związki **4**, **8–11** oraz **14**) powstają różne syntony z udziałem grupy karboksylanowej, grupy aminowej oraz cząsteczek rozpuszczalnika.

W izostrukтурalnych kryształach monohydratu 3-fluorobenzoesanu (związek **4**) oraz monohydratu 4-fluorobenzoesanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydynowego (związek **8**) podstawową jednostką budulcową jest heteroheksamery typu I powstający z udziałem jednego atomu tlenu grupy karboksylanowej (Rysunek 19a). Drugi atom tlenu tej grupy jest zaangażowany w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  z grupą aminową podstawioną przy atomie C6 kationu, za pomocą którego łączą się sąsiednie heteroheksamery. Powstaje również centrosymetryczny synton z udziałem grupy karboksylanowej i cząsteczki wody typu  $[\cdots(O=C=O)\cdots H-O-H\cdots]_2$  tworzący 12-członowy pierścień łączący sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 19b). Grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest dodatkowo zaangażowana w słabe oddziaływanie  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots F$  między sąsiednimi blokami (Rysunek 19c).

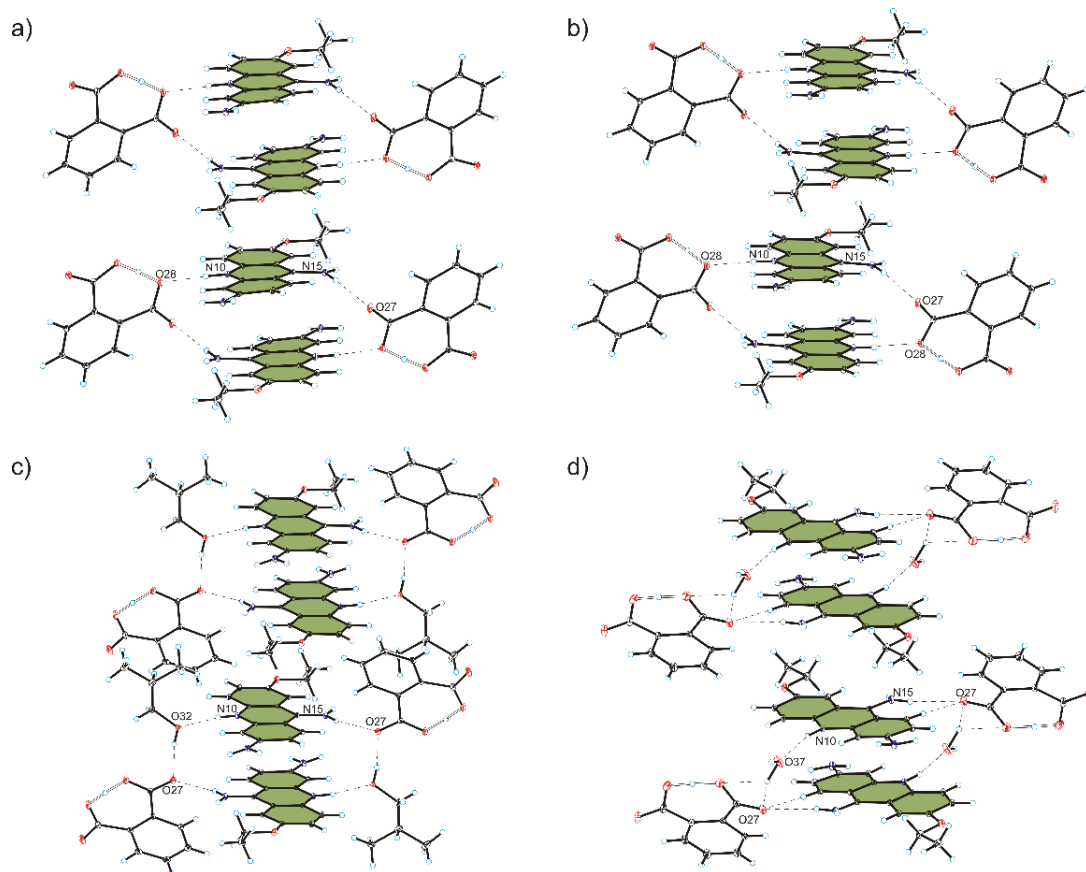




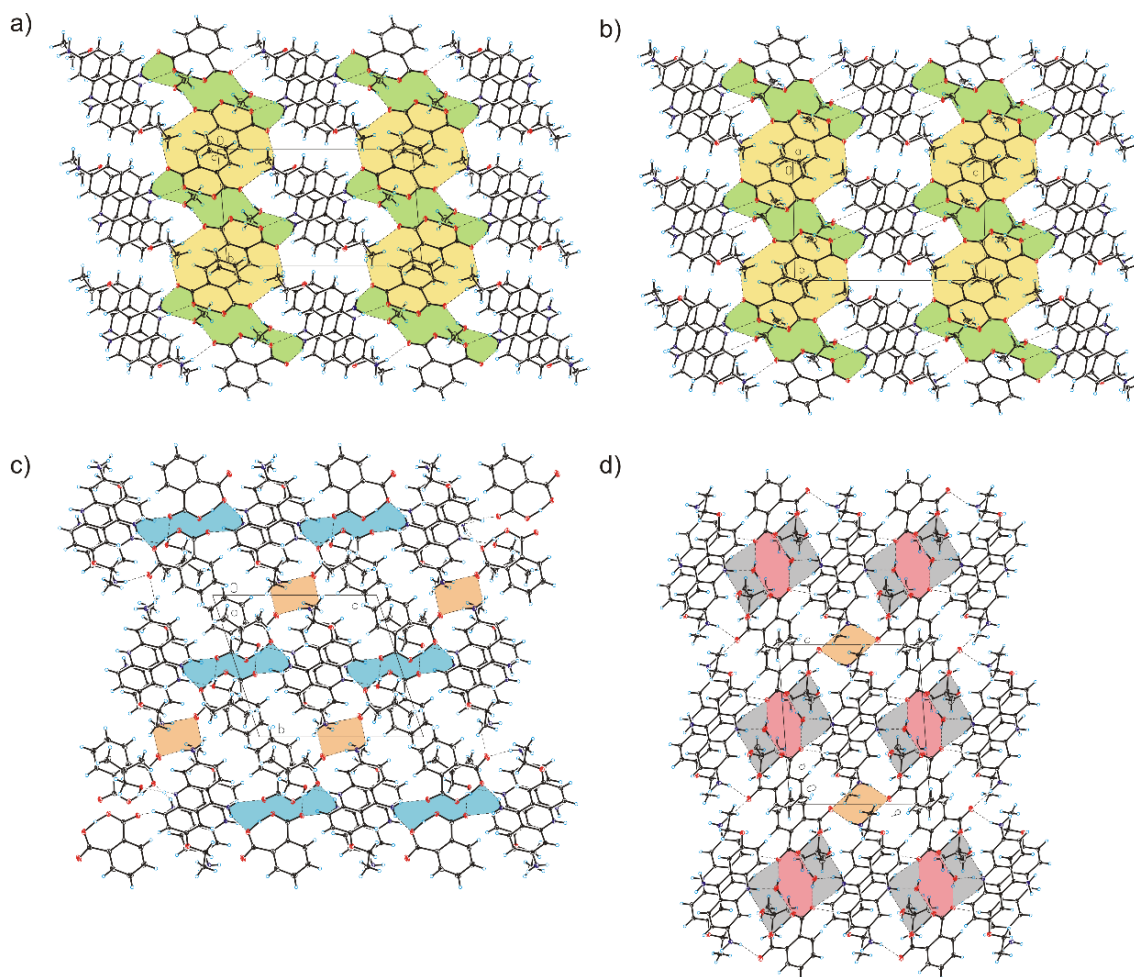
**Rysunek 20.** (a, b) Syntony, (c) upakowanie w kryształzie związku **14** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

Wymiana cząsteczki wody na cząsteczkę innego rozpuszczalnika skutkuje powstaniem nowych syntonów, co jest doskonale widoczne w strukturach solwatów ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego (załącznik **D2**).

W izostrukuralnych kryształach ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – metanol (1/1) (związek **9**) oraz ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – etanol (1/1) (związek **10**), w których endocykliczny atom azotu kationu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego jest zaangażowany w wiązanie wodorowe  $N_{(akrydyna)}-H \cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$ , a podstawową jednostką budulcową jest heterotetramer typu V, sąsiednie heterotetramery łączą się jedynie za pomocą oddziaływań typu  $\pi \cdots \pi$  między aromatycznymi pierścieniami kationów tworząc bloki (Rysunek 21a,b).



**Rysunek 21.** Heterotetramery i heterohexamery występujące odpowiednio w strukturach krystalicznych związków 9–12 (załącznik D2).



**Rysunek 22.** Upakowanie kryształów oraz syntony występujące w związkach **9–12**, przedstawione odpowiednio na rysunkach a-d. Synton:  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O}\equiv\text{H}\equiv\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem żółtym) oraz synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O}\equiv\text{H}\equiv\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem zielonym – rysunki (a) oraz (b)). Synton:  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{H}\equiv\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem niebieskim) oraz synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem pomarańczowym) – rysunek (c). Synton:  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem pomarańczowym),  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem różowym) oraz  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{H}\equiv\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem szarym) – rysunek (d) (załącznik **D2**).

Obie grupy: karboksylowa i karboksylanowa anionu kwasu, między którymi dochodzi do częściowego przeniesienia protonu, są zaangażowane w wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu oraz cząsteczki rozpuszczalnika, w wyniku czego powstaje synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O}\equiv\text{H}\equiv\text{O}\equiv\text{C}\equiv\text{O})\cdots]_2$  tworzący 24-członowy pierścień oraz wiązania wodorowe z udziałem z udziałem grupy aminowej podstawionej

przy atomie C6 kationu z utworzeniem syntonu  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$ , tworzącego 20-członowy pierścień (Rysunek 22a,b) łączące sąsiednie bloki heteroteramerów.

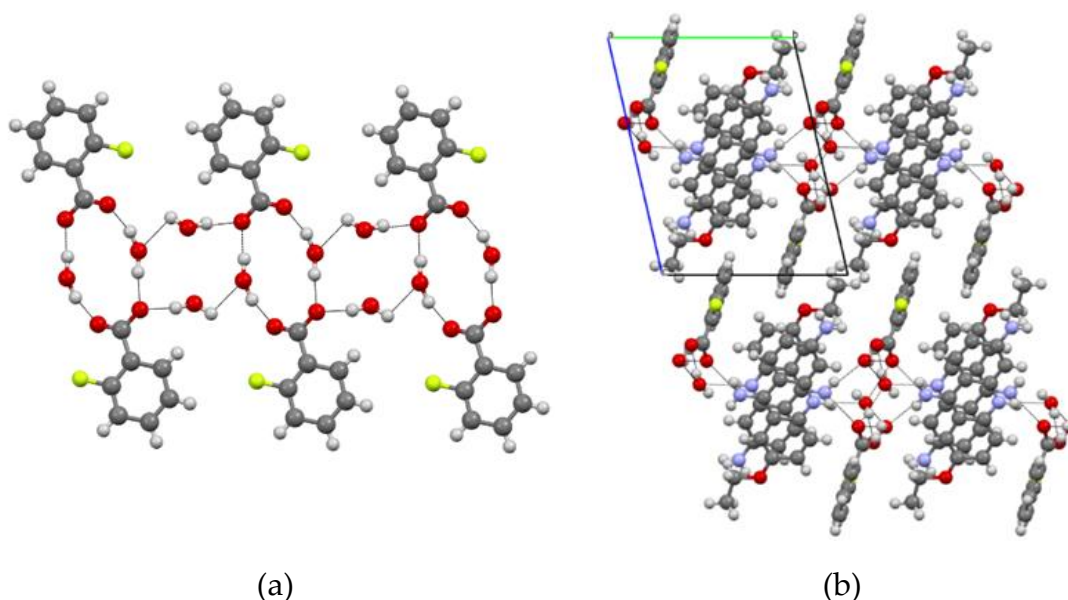
W kryształach ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – izobutanol (1/1) (związek **11**), w którym endocykliczny atom azotu kationu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego jest zaangażowany w wiązanie wodorowe  $\text{N}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{izobutanol})}$ , podstawową jednostką budulcową jest heteroheksamer typu I, a sąsiednie heteroheksamery łączą się jedynie za pomocą oddziaływań typu  $\pi\cdots\pi$  między aromatycznymi pierścieniami kationów tworząc bloki. Tak jak w strukturach związków **9** i **10**, grupa karboksylowa i grupa karboksylanowa anionu kwasu są zaangażowane w wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu oraz cząsteczki rozpuszczalnika z utworzeniem syntonu  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$ , tworzącego 16-członowy pierścień. Z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu tworzy wiązania wodorowe z jednym atomem tlenu grupy karboksylanowej, w wyniku czego tworzy się synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$ , tworzący 8-członowy pierścień (Rysunek 22c). Oba te syntony łączą sąsiednie bloki heteroheksamerów .

Interesujące jest, że w kryształach ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego–*tert*-butanol-woda (1/1/1) (związek **12**), gdzie obecne są dwie różne cząsteczki rozpuszczalnika, podstawową jednostką budulcową jest heteroheksamer typu I, a sąsiednie heteroheksamery łączą się jedynie za pomocą oddziaływań typu  $\pi\cdots\pi$  między aromatycznymi pierścieniami kationów tworząc bloki – tak jak miało to miejsce w kryształach związku **11**. Jednakże grupa aminowa podstawionej przy atomie C9 kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe z cząsteczką *tert*-butanolu oraz grupą karboksylanową anionu tworząc centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$

tworzący 20-członowy pierścień, z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu tworzy centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$ , tworzący 8-członowy pierścień wcześniej obserwowany w strukturze związku **11** (Rysunek 22c,d). Dodatkowo występują wiązania wodorowe między anionem kwasu i cząsteczką wody skutkujące powstaniem centrosymetrycznego syntonu  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  tworzącego 12-członowy pierścień, wcześniej obserwowanego w strukturach związków **4**, **8**, oraz **14**.

Podobne do wyżej obserwowanych syntonów pojawiają się w kryształach soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych, gdy w sieci krystalicznej związku obecne są dwie cząsteczki wody (związki **1**, **5–7**, **13**, **15** oraz **18**).

W kryształ 2-fluorobenzoesanu etoksyakrydyniowego – woda (1/2) (związek **1**), w którym występuje heteroheksamer typu II, grupa karboksylanowa tworzy z cząsteczkami wody wzajemnie połączone, na przemian ułożone centrosymetryczne syntony  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  oraz  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$ , tworzące 12-członowe pierścienie (Rysunek 23a).

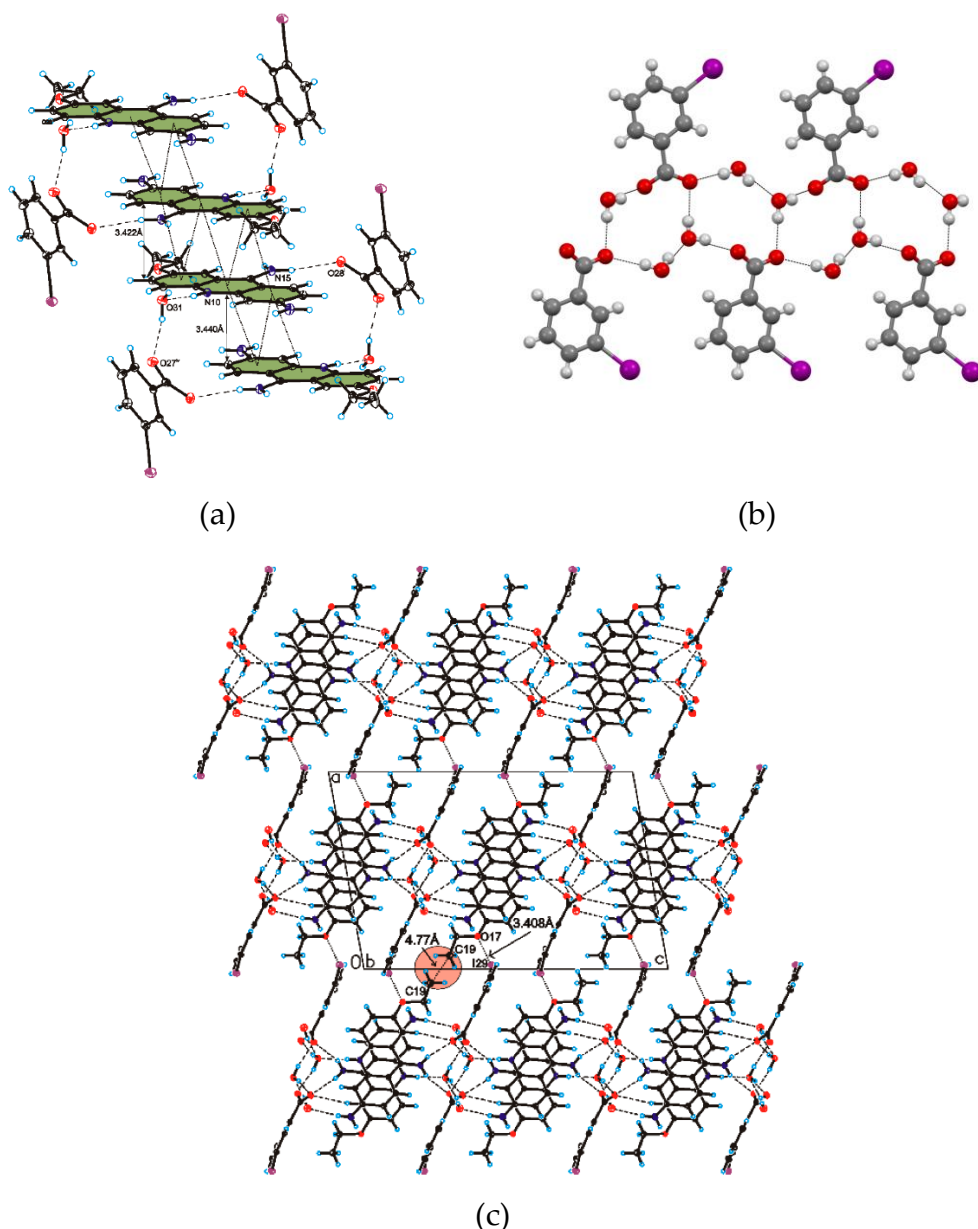


**Rysunek 23.** (a) Motyw wstęgi, (b) upakowanie w kryształ 1 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).



Skutkuje to powstaniem motywu wstęgi, która łączy sąsiednie bloki heteroheksamerów poprzez wiązania wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ , w których uczestniczy grupa aminowa podstawiona przy atomie C9 kationu. Z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , z atomem tlenu grupy karboksylanowej w anionie kwasu które łączy sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 23b).

W izostrukuralnych kryształach soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny z kwasami meta-halogenowymi (związki 5–7), w których podstawową jednostką budulcową jest heteroheksamer typu II (Rysunek 24a), grupa karboksylanowa anionu kwasu bierze udział w wiązaniach wodorowych z cząsteczkami wody w wyniku czego tworzy się wcześniej nieobserwowany niecentrosymetryczny synton  $[\cdots(O\cdots C\cdots O)\cdots H-O-H\cdots O\cdots H-O-H\cdots O-H\cdots]$  (12-członowy pierścień) tworzący motyw wstęgi (Rysunek 24b) (Załącznik D1). Wstęga ta łączy sąsiednie bloki heteroheksamerów poprzez wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , natomiast grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe oraz  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$ , łączące sąsiednie bloki heteroheksamerów. Co interesujące, w upakowaniu kryształów związków 5–7, można zaobserwować oddziaływanie halogenowe typu  $X_{(\text{halogen})}\cdots O_{(6,9\text{-diamino-2-etoksyakrydyna})}$  z udziałem atomu tlenu grupy etoksyłowej kationu, łączące sąsiednie bloki heteroheksamerów. Odległość między atomem halogenu a atomem tlenu  $[d(X\cdots O)]$  maleje wraz ze spadkiem elektroujemności atomu halogenu i wynosi odpowiednio  $d(Cl\cdots O) = 3,450(3)\text{Å}$ ,  $d(Br\cdots O) = 3,418(3)\text{Å}$  oraz  $d(I\cdots O) = 3,408(3)\text{Å}$  (Rysunek 24c).

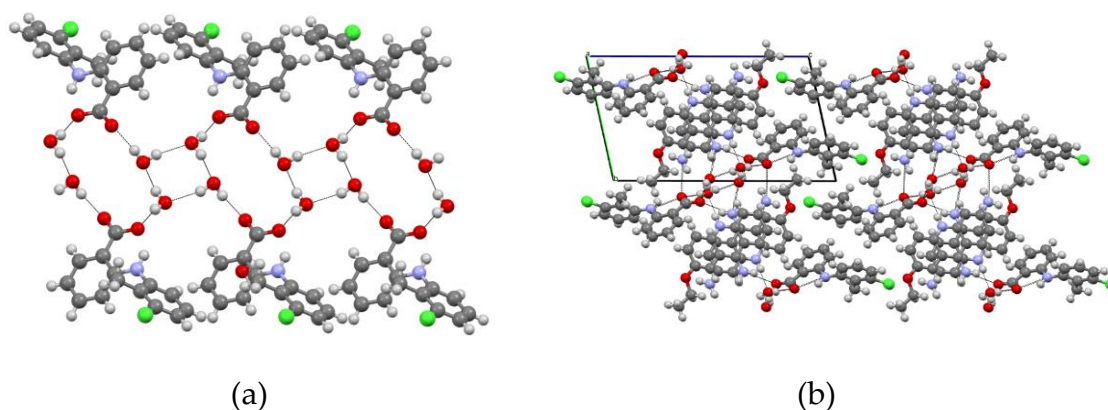


**Rysunek 24.** (a) Heteroheksamery, (b) motyw wstęgi, (c) upakowanie w kryształach związku 7 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią) (Załącznik D1).

Odległość ta jest dłuższa niż suma promieni van der Waalsa atomów chloru i tlenu ( $3,27\text{\AA}$ ) oraz atomów bromu i tlenu ( $3,37\text{\AA}$ ); jest jednak krótsza niż suma promieni van der Waalsa atomów jodu i tlenu ( $3,50\text{\AA}$ ). W efekcie tego, słabe wiązanie halogenowe  $X\cdots O$  obserwuje się tylko w kryształach związku 7. Jednocześnie odległość między sąsiednimi blokami rośnie wraz ze zmniejszaniem się odległości  $d(X\cdots O)$  (odległość między najbliższymi grupami

metylowymi z grupy etoksyłowej kationów z sąsiednich bloków wynosi odpowiednio 4,43, 4,52 i 4,77 Å dla związków 7–9) (Rysunek 24c).

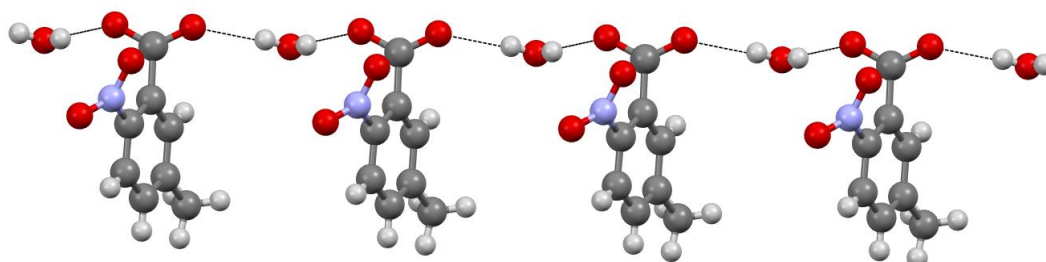
W kryształach związku **18** (dihydratu soli kwasu tolfenamowego i 9-aminoakrydyny), w którym podstawową jednostką budulcową – jak w przypadku wyżej opisanych struktur dihydratów – jest heteroheksamer typu II, występują wzajemnie połączone: centrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_2$  (16-członowy pierścień) oraz centrosymetryczny synton powstający z udziałem czterech cząsteczek wody  $[\cdots\text{H}-\text{O}\cdots]_4$  (8-członowy pierścień) tworzące motyw wstęgi (Rysunek 25a).



**Rysunek 25.** (a) Motyw wstęgi, (b) upakowanie w kryształach związku **18** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

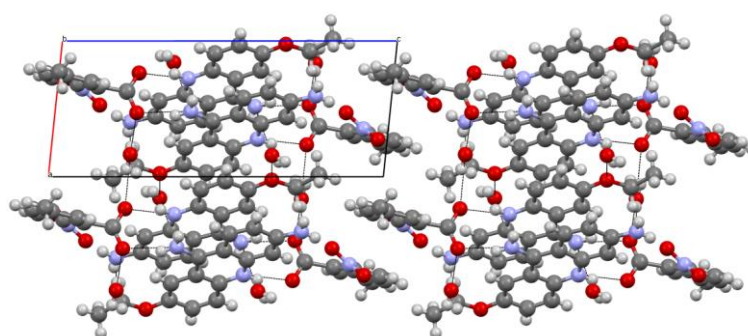
Podobnie jak w strukturach związków 5–7, wstęga ta łączy sąsiednie bloki heteroheksamerów poprzez wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{woda})}$ , natomiast grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe oraz  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz słabe wiązanie wodorowe  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{Cl}_{(\text{anion})}$ , łączące sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 25b).

Interesujący przypadek stanowi struktura 5-metylo-2-nitrobenzoesu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – woda (1/2) (związek 15). Jest to jedyna wśród struktur disolwatów soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych, w której tworzy się heterotetramer typu V. W kryształach tego związku grupa karboksylanowa jest połączona z jedną cząsteczką wody, w wyniku czego powstaje wcześniej nieobserwowany synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_n$  tworzący łańcuch (Rysunek 26).



**Rysunek 26.** Synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_n$  tworzący łańcuch w kryształach związku 15 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

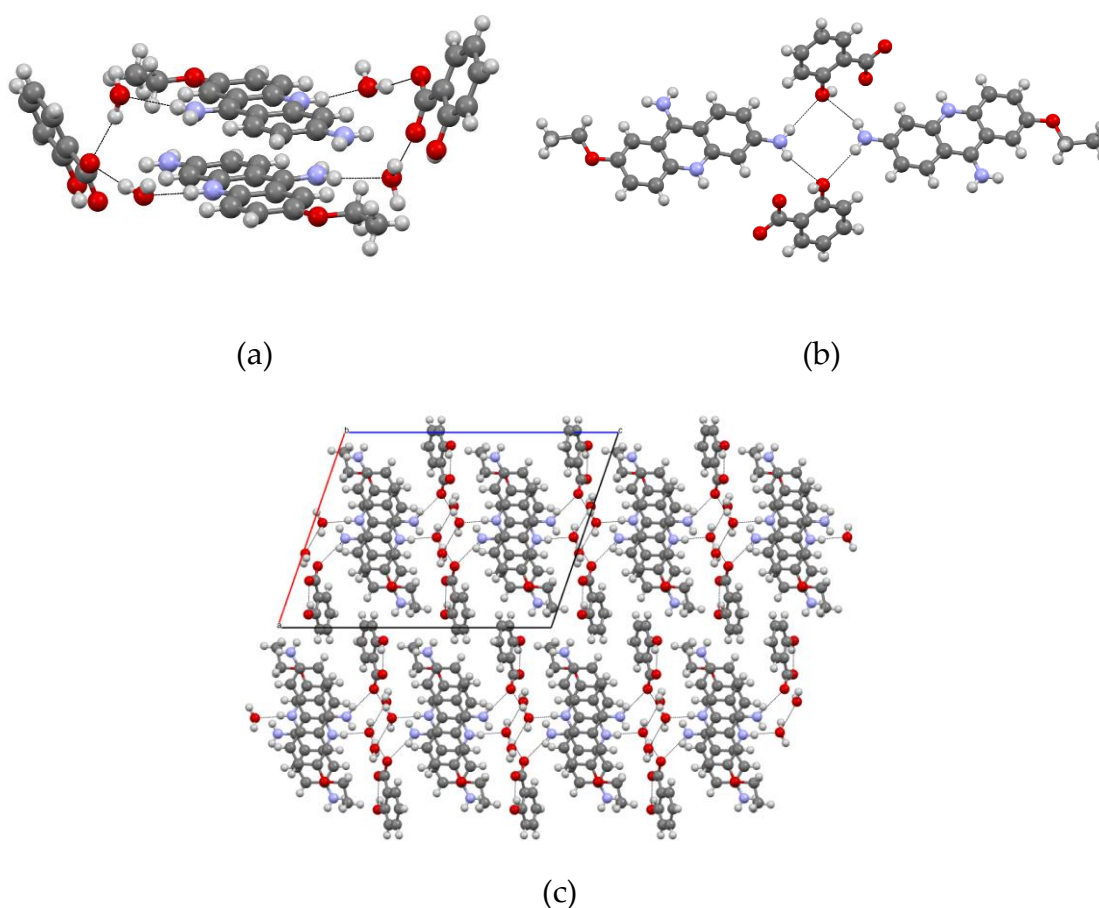
Poprzez te łańcuchy oraz wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu oraz drugiej cząsteczki wody są połączone bloki heterotetramery.



**Rysunek 27.** Upakowanie w kryształach związku 15 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

Z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe oraz  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{woda})}$  oraz słabe wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-H\cdots O_{(\text{nitro})}$ , łączące sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 27). Dodatkowo, między sąsiednimi blokami występuje oddziaływanie z udziałem elektronów  $\pi$  aromatycznych pierścieni anionów kwasów.

Równie interesująca jest struktura salicylanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – woda (1/2) (związek 13). Jak wcześniej wspomniano, to jedyna struktura wśród analizowanych związków, w której tworzy się heterooktamer, w którym cząsteczki są rozmieszczone wokół osi śrubowej  $2_1$ , prostopadłej do szkieletu akrydyniowego, przechodzącej przez centralny pierścień kationu (Rysunek 28a).



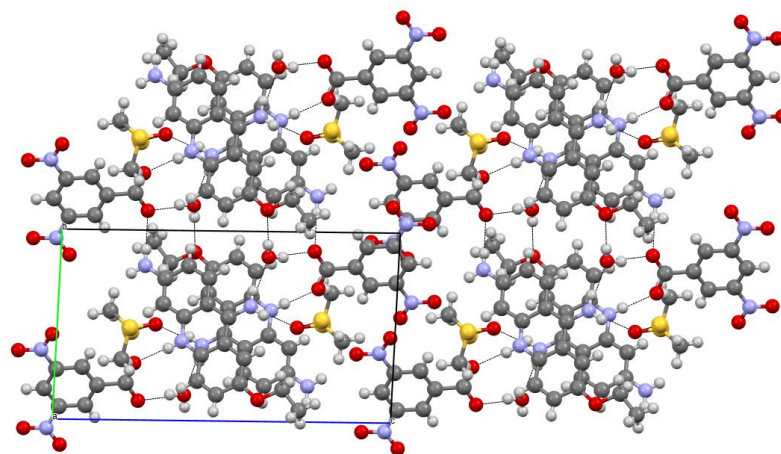
**Rysunek 28.** (a) Heterooktamer, (b) centrosymetryczny synton  $[\cdots H-N-H\cdots O\cdots]_2$  oraz (c) upakowanie w kryształach związku 13 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

W kryształach związku **13**, grupa karboksylanowa tworzy z cząsteczkami wody centrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_2$ , wcześniej obserwowany w strukturze związku **18**. Z kolei poprzez wiązania wodorowe  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{woda})}$  oraz  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu są połączone sąsiednie heterooktamery w blokach. Z kolei grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu tworzy centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (8-członowy pierścień) z grupą hydroksylową kwasu, łączący sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 28b,c).

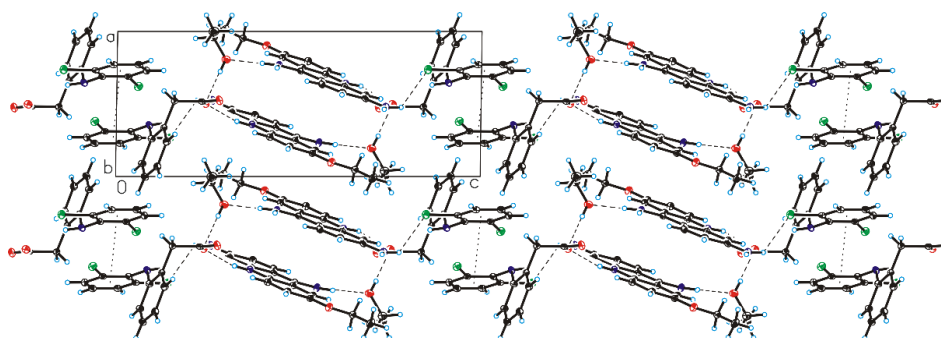
Wymiana jednej z dwóch cząsteczek wody na cząsteczkę innego rozpuszczalnika powoduje, że w kryształach disolvatów soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny nie tworzą się żadne syntony z udziałem grup karboksylanowych oraz grup aminowych. Wyjątkiem jest wyżej opisana struktura ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – *tert*-butanol – woda (1/1/1) (związek **12**), co jest związane z jednoczesną obecnością grup:  $-\text{COOH}$  oraz  $-\text{COO}^-$  w cząsteczce kwasu.

W strukturach związków **16** (Załącznik **D4**) oraz **17** (Załącznik **D3**) występują odpowiednio heteroheksamery typu IV oraz III w których endocykliczny atom azotu jest zaangażowany w wiązanie wodorowe  $\text{N}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  z grupą karboksylanową anionu kwasu, a grupa aminowa podstawiona przy atomie C9 kationu – w wiązania wodorowe  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{rozpuszczalnik})}$  z cząsteczkami rozpuszczalników – wody i DMSO (związek **16**) lub wody i etanolu (związek **17**). W konsekwencji tego w obu tych strukturach nie występują syntony z udziałem grupy karboksylanowej, a grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu uczestniczy w wiązaniach wodorowych z grupą karboksylanową anionu kwasu i podstawnikami w pierścieniu aromatycznym kwasu: grupą nitrową (związek **16**) lub atomem

chloru (związek **17**), za pomocą których są połączone sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 29a,b). Warto zauważyć, że heteroheksamer typu III pojawia się także w strukturze krystalicznej monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (CSD REFOCODE: BIMJUC).



(a)

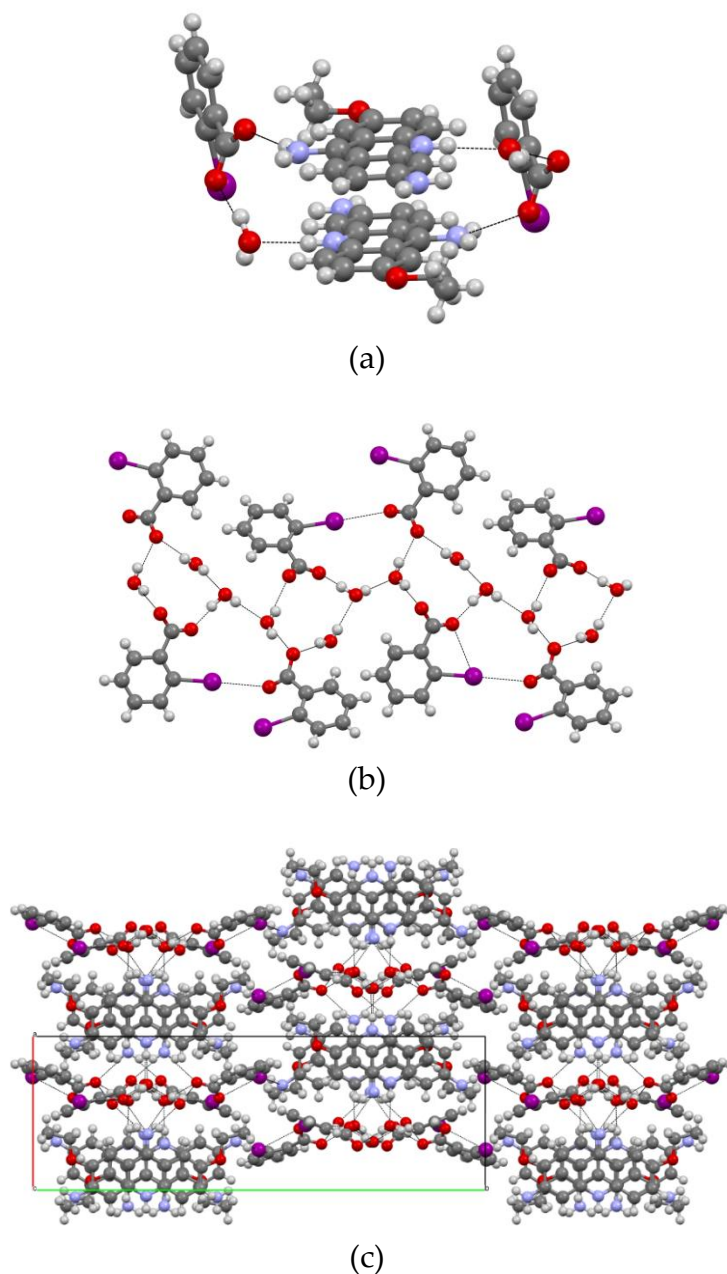


(b)

**Rysunek 29.** (a) Upakowanie sieci krystalicznej związku **16** (Załącznik **D4**), (b) upakowanie sieci krystalicznej związku **17** (Załącznik **D3**) (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

Interesująca jest również struktura 2-jodobenzoesu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – woda ( $1/1/2$ ) (związek **3**). Jak wcześniej wspomniałem, w kryształach związku **3** obserwuje się zwielokrotnienie liczby jonów w części asymetrycznej komórki elementarnej, którą stanowią dwa kationy, dwa aniony oraz trzy cząsteczki wody, w wyniku czego powstaje niecentrosymeryczny

heteroheksamer typu II (Rysunek 30a). Grupa karboksylanowa anionu kwasu jest zaangażowana w wiązania wodorowe z cząsteczkami wody tworząc niecentrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]$  (12-członowy pierścień) (Rysunek 30b). Taki sam synton był obserwowany w strukturach związków 5–7.



**Rysunek 30.** (a) Heteroheksamer, (b) Niecentrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]$  (12-członowy pierścień) oraz (c) upakowanie w kryształach związku 3. (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).



Sąsiednie syntony są połączone poprzez wiązanie wodorowe  $O_{(woda)}-H\cdots O_{(woda)}$  między cząsteczkami wody oraz silne oddziaływanie z udziałem atomu jodu  $I\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  [ $d(I\cdots O) = 3,07\text{Å}$ ] tworząc motyw wstęgi. Te wstęgi łączą się z ułożonymi w stosy kationami 6,9-diamino-2-etoksyakrydynowymi poprzez wiązania wodorowe  $N_{(grupa\ aminowa)}-H\cdots O_{(woda)}$  oraz  $N_{(grupa\ aminowa)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9, natomiast grupa aminowa podstawiona przy atomie C6 kationu jest zaangażowana w wiązania wodorowe:  $N_{(grupa\ aminowa)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  oraz  $N_{(grupa\ aminowa)}-H\cdots I$ , łączące sąsiednie bloki heteroheksamerów (Rysunek 30c).

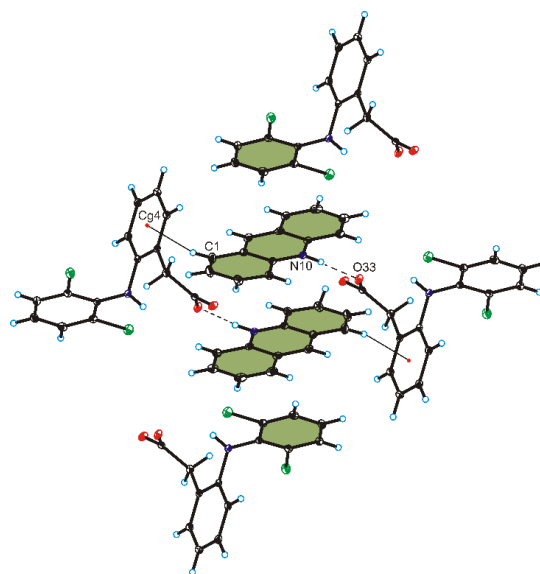
Drugim z zaplanowanych celów mojej rozprawy doktorskiej była próba otrzymania wieloskładnikowych kryształów z udziałem wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz akrydyn, a także określenie sposobu oddziaływania między poszczególnymi składnikami tych kryształów. W wyniku licznych syntez takich związków NLPZ (diklofenak, kwas tolfenamowy oraz naproksen) z akrydynami (akrydyną, 9-aminoakrydyną, 6,9-diamino-2-etoksyakrydyną, takryną, akryflawiną, chinakryną) udało się otrzymać:

- a) dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasu 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octowego (diklofenaku) oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (związek **17**) i akrydyny (związek **21**) (załącznik **D3**),
- b) dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasu 2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesowego (kwasu tolfenamowego) oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (związek **18**) i 9-aminoakrydyny (związek **19**) oraz
- c) dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasu 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo) propanowego (naproksenu) oraz 9-aminoakrydyny (związek **20**)

i akrydyny (związek **22**). Dodatkowo metodą LAG udało się otrzymać kokryształ naproksenu z akrydyną (1/1) (związek **23**) (załącznik **D5**).

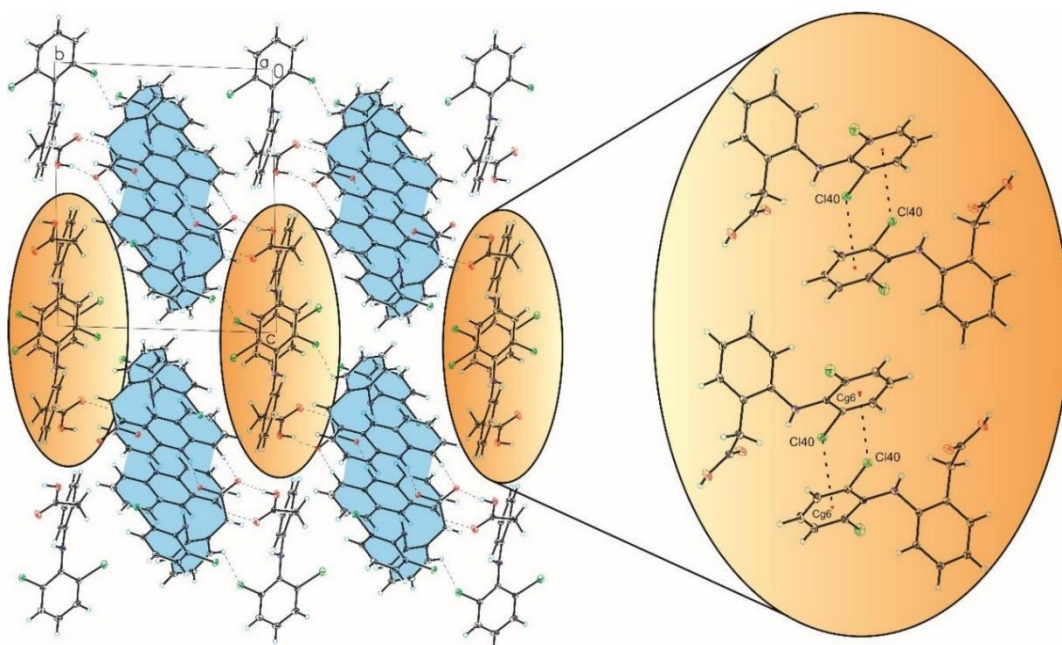
Jak wyżej wspomniałem, udało mi otrzymać jedynie dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem diklofenaku: wcześniej opisanej disolvatu soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (związek **17**) oraz kokryształu soli akrydyny (związek **21**) (załącznik **D3**).

W asymetrycznej części komórki elementarnej związku **21** występuje jeden anion diklofenaku, jedna cząsteczka diklofenaku oraz jeden kation akrydyniowy, a podstawową jednostką budulcową kryształu jest heterotetramer *bis[...kation...anion...]* typu VI (Rysunek 31). Heterotetramer ten powstaje poprzez wiązanie wodorowe  $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$ , między endocyklicznym atomem azotu kationu akrydyniowego i atomem tlenu grupy karboksylanowej anionu kwasu oraz poprzez oddziaływanie  $C_{(akrydyna)}-H\cdots \pi_{(anion\ kwasu)}$ , w które zaangażowany jest atom węgla C1 kationu akrydyniowego.



**Rysunek 31.** Heterotetramer w kryształach związku **21** (wiązania wodorowe oznaczone czarną kropkowaną linią) (załącznik **D3**).

Heterotetramer ten jest stabilizowany również przez oddziaływania typu  $\pi\cdots\pi$  między pierścieniami aromatycznymi kationu akrydyniowego. Tego typu heterotetramer nie był wcześniej obserwowany w strukturach wieloskładnikowych kryształów z udziałem akrydyny i kwasów benzoowych, w których najczęściej obserwowane były heterotetramery powstające poprzez wiązanie wodorowe  $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylowa/karboksyłanowa)}$  angażujące atom C9 kationu akrydyniowego [136, 154]. Rozbudowana przestrzennie struktura diklofenaku skutkuje tym, że nie tworzą się stosy złożone ze szkieletów akrydyniowych sąsiednich heterotetramerów. Są one połączone poprzez oddziaływania  $\pi(anion\ kwasu)\cdots\pi(akrydyna)$  między aromatycznymi pierścieniami anionu kwasu oraz akrydyny tworząc bloki (Rysunek 32). Drugi atom tlenu grupy karboksylanowej anionu diklofenaku bierze udział w wiązaniu wodorowym  $O_{(grupa\ karboksylowa\ cząsteczki\ kwasu)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa\ anionu)}$ , a między cząsteczkami diklofenaku występują oddziaływania  $\pi\cdots\pi$  i  $C-Cl\cdots\pi$  – poprzez te oddziaływania łączą się sąsiednie bloki heterotetramerów (Rysunek 32).

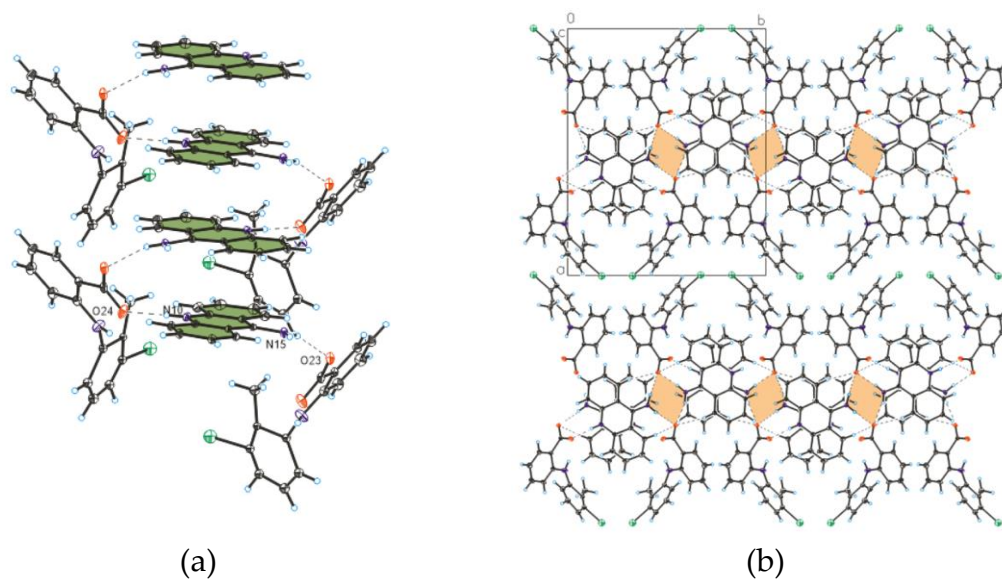


Rysunek 32. Upakowanie w kryształach związku 21 (załącznik D3).

Porównując struktury związku **17** oraz związku **21** można zaobserwować, że tylko w strukturze związku **17** kationy z sąsiednich heteroheksamerów układają się w stosy. Obecność grup aminowych w cząsteczce 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny oraz cząsteczek rozpuszczalników w kryształach sprawia, że w strukturze związku **17** wiązania wodorowe powstające z ich udziałem łączą sąsiednie heteroheksamery (wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu), bądź łączą sąsiednie bloki heteroheksamerów (wiązania wodorowe z udziałem grupy aminowej podstawionej przy atomie C6 kationu).

Udało mi się także otrzymać dwa wieloskładnikowe kryształy z udziałem kwasu tolfenamowego: wcześniej opisanej struktury dihydratu soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowej (związek **18**) oraz soli 9-aminoakrydyniowej (związek **19**).

W kryształach związku **19**, który krystalizuje z jednym kationem 9-aminoakrydyniowym oraz jednym anionem kwasu tolfenamowego w części asymetrycznej komórki elementarnej, podstawową jednostką budulcową jest heterodimer  $[\dots kation \dots anion \dots]$ , powstający poprzez wiązanie wodorowe  $N_{(akrydyna)}-H \cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  (Rysunek 33a). Co interesujące, nie tworzą się bardziej złożone jednostki budulcowe, a sąsiednie heterodimery, rozmieszczone względem płaszczyzny zwierciadlano-translacyjnej typu *c* prostopadłej do szkieletu akrydyniowego przechodzącej przez centralny, aromatyczny pierścień tego szkieletu, łączą się poprzez wiązanie wodorowe  $N_{(grupa\ aminowa)}-H \cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$ , w którym uczestniczy grupa aminowa podstawiona przy atomie C9 kationu oraz drugi z atomów tlenu grupy karboksylanowej. W ten sposób powstaje łańcuch dimerów, w którym kationy 9-aminoakrydyniowe układają się w stosy (Rysunek 33a).



**Rysunek 33.** (a) Łańcuchy heterodimerów oraz (b) centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (zaznaczony kolorem pomarańczowym) w kryształzie związku **19** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią).

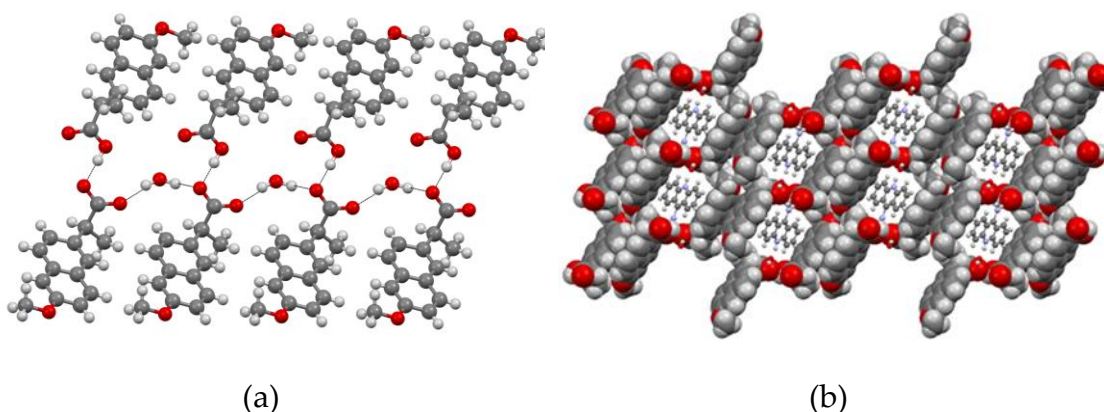
Między sąsiednimi blokami występuje wiązanie wodorowe  $\text{N}_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  skutkujące utworzeniem wcześniej obserwowanego w strukturach związków **11–13** syntonu  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (Rysunek 33b).

Porównując struktury związków **18** oraz **19** można wywnioskować, że obecność dwóch grup aminowych w cząsteczce 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny oraz cząsteczek rozpuszczalników w kryształce determinuje powstanie heteroheksameru oraz utworzenie syntonu  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_2$  oraz  $[\cdots\text{H}-\text{O}\cdots]_4$  w strukturze związku **18**, a brak cząsteczek rozpuszczalnika w strukturze związku **19** skutkuje powstaniem centrosymetrycznego syntonu  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  z udziałem atomu tlenu grupy karboksylanowej anionu kwasu, oraz grupy aminowej podstawionej przy atomie C9 kationu.

Próby otrzymania kryształów z udziałem naproksenu i akrydyny zaowocowały otrzymaniem kokryształu soli 9-aminoakrydyny (związek **20**) oraz

kokryształu akrydyny (stechiometria 2:3) (związek 22) (Załącznik D5). Dodatkowo metodą ucierania z dodatkiem rozpuszczalnika udało się otrzymać kokryształ naproksenu z akrydyną (stechiometria 1:1) (związek 23), a struktura tego związku określona metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na proszkach przez zespół Profesora Marco Milanesio (załącznik D5). Dla tego kokryształu nie udało się wyhodować monokryształu odpowiedniego do badań rentgenograficznych. Warto wspomnieć o tym, iż mimo wielu podjętych prób nie udało się otrzymać kryształów z udziałem naproksenu i 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny.

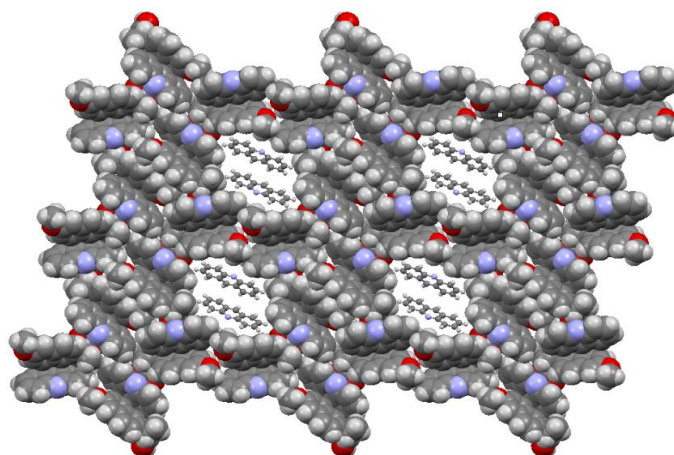
W kryształach związku 20, w którym część asymetryczną komórki elementarnej stanowi jeden anion naproksenu, jedna cząsteczka naproksenu, jeden kation 9-aminoakrydyny oraz jedna cząsteczka wody, nie obserwuje się wcześniej obserwowanych podstawowych jednostek budulcowych. Endocykliczny atom azotu tworzy wiązanie wodorowe z cząsteczką wody  $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(woda)}$ , a grupa karboksylowa cząsteczki naproksenu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe  $O_{(grupa\ karboksylowa)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  z grupą karboksylanową anionu kwasu tworząc dimer.



**Rysunek 34.** (a) Synton  $[ \cdots (O \equiv C \equiv O) \cdots H - O - H \cdots ]_n$  tworzący łańcuch oraz (b) upakowanie w kryształach związku 20 (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią) (załącznik D5).

Sąsiednie dimery kwasu są połączone poprzez cząsteczki wody wiązaniem wodorowym  $O_{(woda)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylanowa)}$  w wyniku czego powstaje synton  $[\cdots(O=C=O)\cdots H-O-H\cdots]_n$  tworzący łańcuch (Rysunek 34a). Sąsiednie łańcuchy są połączone poprzez słabe wiązania wodorowe  $C_{(anion)}-H\cdots\pi_{(anion)}$ . W ten sposób cząsteczka i anion kwasu oraz cząsteczka wody tworzą porowatą strukturę, wewnątrz której umiejscowione są stosy kationów 9-aminoakrydyniowych. Grupa amino kationu bierze udział w wiązaniu wodorowym  $N_{(grupa\ aminowa)}-H\cdots O_{(grupa\ karboksylowa/karboksylanowa)}$ , a struktura jest stabilizowana przez słabe wiązania wodorowe  $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(kwas)}$  (Rysunek 34b).

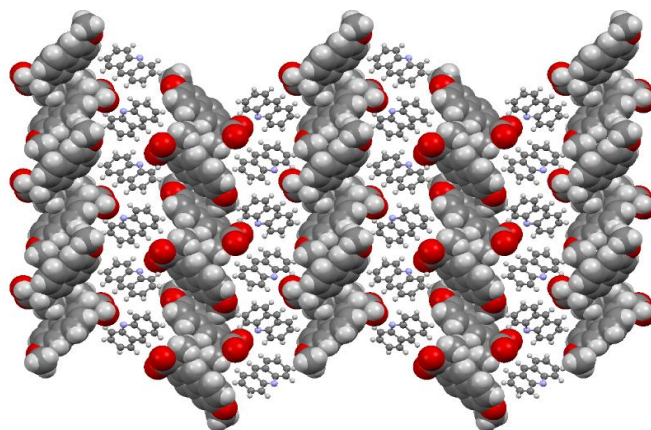
W kryształach kokryształu naproksenu z akrydyną (stechiometria 2:3) (związek 22), który krystalizuje z dwoma cząsteczkami naproksenu oraz trzema cząsteczkami akrydyny w części asymetrycznej komórki elementarnej, podstawową jednostką budulcową jest heterodimer  $[ \cdots cząsteczka\ kwasu \cdots cząsteczka\ akrydyny \cdots ]$ , powstający poprzez wiązanie wodorowe  $O_{(grupa\ karboksylowa)}-H\cdots N_{(akrydyna)}$ , angażujące endocykliczny atom azotu akrydyny i grupę karboksylową kwasu. Taki heterodimer tworzą dwie pary cząsteczek  $[naproksen \cdots akrydyna]$ . Są one połączone poprzez słabe oddziaływania  $C-H_{(naproksen/akrydyna)}\cdots\pi_{(naproksen/akrydyna)}$  oraz  $C_{(kwas)}-H\cdots O_{(kwas)}$  tworząc porowaty szkielet, wewnątrz którego umiejscowiona jest trzecia z cząsteczek akrydyny – niezaangażowana w tworzenie dimeru. Co interesujące, ta cząsteczka nie tworzy wiązań wodorowego z udziałem endocyklicznego atomu azotu, ani nie układa się w stosy – jest jedynie zaangażowana w słabe oddziaływania  $C_{(akrydyna)}-H\cdots\pi_{(akrydyna)}$ , poprzez które cząsteczki akrydyny układają się w motywy jodełki, oraz słabe oddziaływania z cząsteczką naproksenu  $C_{(akrydyna)}-H\cdots O/\pi_{(kwas)}$  (Rysunek 35).



**Rysunek 35.** Upakowanie cząsteczek w sieci krystalicznej związku **22** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią) (załącznik D5).

Związek **23** to również kokryształ naproksenu i akrydyny (stechiometria 1:1), krystalizujący z jedną cząsteczką naproksenu oraz jedną cząsteczką akrydyny w asymetrycznej części komórki elementarnej. Kokryształ ten otrzymałem stosując technikę LAG. Tak jak w związku **22**, podstawową jednostką budulcową kryształu jest heterodimer [*...cząsteczka kwasu...cząsteczka akrydyny...*] powstający poprzez wiązanie wodorowe  $O_{(\text{grupa karboksylowa})}-H\cdots N_{(\text{akrydyna})}$ . W porównaniu ze strukturą związku **22**, w kryształach związku **23** występują oddziaływania typu  $\pi_{(\text{akrydyna})}\cdots\pi_{(\text{akrydyna})}$  pomiędzy układającymi się w stosy cząsteczkami akrydyny sąsiednich heterodimerów, oraz  $C_{(\text{akrydyna})}-H\cdots\pi_{(\text{akrydyna})}$  między sąsiednimi stosami, tworzącymi warstwy, natomiast między cząsteczkami naproksenu są obecne oddziaływania  $C_{(\text{naproksen})}-H\cdots\pi_{(\text{naproksen})}$  (Rysunek 36).





**Rysunek 36.** Upakowanie cząsteczek w sieci krystalicznej związku **23** (wiązania wodorowe oznaczone czarną, kropkowaną linią) (załącznik **D5**).

Jak wcześniej wspomniałem, udało się otrzymać dwie struktury naproksenu z akrydyną metodą powolnej ewaporacji rozpuszczalnika (związek **22**) oraz stosując metodę LAG (związek **23**), a także jedną strukturę naproksenu z 9-aminoakrydyną stosując metodę powolnej ewaporacji rozpuszczalnika (związek **20**). Nie udało się otrzymać struktury naproksenu 9-aminoakrydyny metodą LAG z zastosowaniem różnych stechiometrii. Można więc wnioskować, że 9-aminoakrydyna tworzy z naproksenem tylko jedną stabilną strukturę krystaliczną. Jak wcześniej wspomniano, nie uzyskano również żadnych kryształów naproksenu z 6,9-diamino-2-etoksyakrydyną stosując obie metody. Jest to o tyle zaskakujące, iż w cząsteczce 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny są obecne dodatkowe grupy funkcyjne mogące uczestniczyć w tworzeniu wiązań wodorowych. Przeprowadzone zostały badania TG oraz DSC mechanicznej mieszaniny akrydyn i naproksenu oraz otrzymanych kokryształów. Wyniki DSC i TG pokazały, że w przypadku kokryształów akrydyny z naproksenem bardziej stabilny jest związek **23**, a konwersja jednego związku (**22**) w drugi (**23**) jest niemożliwa w badanych warunkach temperaturowych.

## Podsumowanie

W niniejszej rozprawie doktorskiej przedstawione zostały syntezy oraz struktury krystaliczne 23 otrzymanych przeze mnie wieloskładnikowych kryształów zawierających akrydynę i jej pochodne: 9-aminoakrydynę oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę oraz mono- i di- podstawione kwasy benzoesowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Kryształy tych związków zostały otrzymane metodą powolnej ewaporacji rozpuszczalnika (związki 1–22) lub poprzez ucieranie z dodatkiem rozpuszczalnika (związek 23), a następnie ustalone zostały ich struktury krystaliczne metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach (związki 1–22) lub proszkach (związek 23). Z przeprowadzonej przeze mnie analizy oddziaływań międzycząsteczkowych wynikają następujące wnioski:

- We wszystkich strukturach soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych (związki 1–18) występuje wiązanie wodorowe  $N-H\cdots O$  między endocyklicznym atomem akrydyny, a atomem tlenu cząsteczki rozpuszczalnika lub atomem tlenu z grupy karboksylanowej  $-COO^-$  kwasu, w wyniku czego powstaje siedem różnych, podstawowych jednostek budulcowych, takie jak: heterotetramery, heteroheksamery lub heterooktamer. W tworzeniu tych jednostek budulcowych jest zawsze zaangażowana grupa aminowa podstawiona przy atomie C9 szkieletu akrydyny.
- Gdy endocykliczny atomu azotu kationu akrydyniowego bierze udział w wiązaniu wodorowym  $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(rozpuszczalnik)}$ , to tworzy się centrosymetryczny heteroheksamer typu I (związek 4, 8, 11 oraz 12), heteroheksamer typu II (związki 1, 3, 5–7, 14 oraz 18) lub heterooktamer typu VII (związek 13). Z kolei jeśli endocykliczny atomu azotu kationu akrydyniowego jest zaangażowany w wiązanie wodorowe

$N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , to tworzy się centrosymetryczny heteroheksamer typu III (związek 17), heteroheksamer typu IV (związek 16), lub heterotetramer typu V (związki 2, 9, 10 oraz 15),

- Występowanie heteroheksamerów oraz heterooktameru w kryształach związków 1–18 jest determinowane obecnością cząsteczek rozpuszczalnika, z kolei heterotetramery mogą się utworzyć zarówno w przypadku obecności, jak i braku cząsteczek rozpuszczalnika w kryształach, ale warunkiem koniecznym do utworzenia heterotetramery jest występowanie wiązania wodorowego  $N_{(\text{akrydyna})}-H\cdots O_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ .
- We wszystkich podstawowych jednostkach budulcowych związków 1–18 obecne są oddziaływania typu  $\pi\cdots\pi$ , między kationami akrydynowymi, a sąsiednie jednostki budulcowe są połączone poprzez oddziaływania asocjacji warstwowej typu  $\pi\cdots\pi$  z udziałem aromatycznych pierścieni kationu akrydynowego i tworzą bloki, za wyjątkiem struktury związku 14, w której kationy sąsiednich heteroheksamerów nie układają się w stosy.
- W zależności od liczby oraz rodzaju cząsteczki rozpuszczalnika w strukturach kryształów badanych związków powstają różne syntony z udziałem rozpuszczalnika, grupy karboksylanowej anionu kwasu i grup aminowych kationu 6,9-diamino-2-etoksyakrydynowego, a także podstawnikami w pierścieniu aromatycznym kwasu.
- Gdy w strukturze krystalicznej nie występuje cząsteczka rozpuszczalnika (związek 2), to struktura oparta jest na periodycznie powtarzających się jednostkach budulcowych (heterotetramerych) tworzących bloki, między którymi występują słabe oddziaływania z udziałem pierścienia aromatycznego kwasu (związek 2).
- Gdy w asymetrycznej części komórki elementarnej występuje jedna cząsteczka wody, wówczas pojawia się centrosymetryczny synton

- $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_2$  (związek **4, 8, 14**) lub centrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots]_2$  (związek **14**), tworzące 12-członowe pierścienie.
- Wymiana cząsteczki wody na cząsteczkę innego rozpuszczalnika jak również obecność dodatkowej grupy karboksylowej skutkuje powstaniem nowych syntonów w strukturach solwatów ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego (związki **9–12**):  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (24-członowy pierścień) oraz  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (20-członowy pierścień) (związki **9–10**);  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (16-członowy pierścień) (związek **11**);  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (8-członowy pierścień) (związki **11–12**); obecność dodatkowej cząsteczki rozpuszczalnika skutkuje pojawieniem się syntonu  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$ , (20-członowy pierścień) w kryształach związku **12**. Zaobserwowano również, że gdy w kryształach są obecne nierozgałęzione cząsteczki rozpuszczalnika (metanol, etanol) preferowanym syntonem jest heterotetramer typu V (związki **9–10**), natomiast w strukturach zawierających rozgałęzione rozpuszczalniki (izobutanol i *tert*-butanol), obserwowanym syntonem jest heteroheksamer typu I (związki **11–12**).
  - Gdy w sieci krystalicznej soli 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowych obecne są dwie cząsteczki wody (związki **1, 5–7, 13, 15** oraz **18**), wówczas pojawiają się: centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (12-członowy pierścień) (związek **1**), centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (12-członowy pierścień) (związek **1**), niecentrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots]$  (12-członowy pierścień) (związki **5–7**), centrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_2$  (16-członowy pierścień) (związek **13** i **18**) oraz centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{O}\cdots]_4$  (8-członowy pierścień) (związek **18**). Występowanie tych

syntonów skutkuje utworzeniem motywu wstęgi (związki **1**, **5–7**, **13** oraz **18**). Wyjątek stanowi struktura związku **15**, w której pojawia się synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_n$  tworzący łańcuch.

- Grupa aminowa podstawiona przy atomie węgla C6 kationu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego tworzy syntony tylko w kryształach związków **9–12**, w których w cząsteczce kwasu występuje dodatkowa grupa karboksylowa oraz w strukturze związku **13**, gdzie tworzy synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$ , z grupą hydroksylową anionu kwasu salicylowego.
- Tylko w strukturze związku **7** jest obecne oddziaływanie angażujące atom tlenu grupy etoksyłowej kationu (oddziaływanie typu  $\text{I}\cdots\text{O}$ ).
- Wymiana jednej z dwóch cząsteczek wody na cząsteczkę innego rozpuszczalnika powoduje, że nie tworzą się żadne syntony z udziałem grup karboksylanowych oraz grup aminowych w strukturach disolwatów (związki **16** i **17**). Wyjątkiem jest struktura ftalanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowego – *tert*-butanol – woda (1/1/1) (związek **12**), ze względu na jednoczesne występowanie grup  $-\text{COOH}$  i  $-\text{COO}^-$  w cząsteczce kwasu.
- W strukturze związku **12** obserwuje się centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (20-członowy pierścień) oraz centrosymetryczny synton  $[\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots]_2$  (12-członowy pierścień), wcześniej obserwowany w strukturach związków **1**, **4**, **8**, oraz **14**.
- W kryształach związku **3** występuje niecentrosymetryczny synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]$  (12-członowy pierścień) oraz oddziaływanie  $\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}\cdots\text{I}$ , które tworzą motyw wstęgi.
- W strukturze kokryształu soli diklofenaku i akrydyny (związku **21**) podstawową jednostką budulcową kryształu jest heterotetramer typu VI, który powstaje poprzez wiązanie wodorowe

$N_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  oraz poprzez oddziaływanie  $C_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\pi_{(\text{anion kwasu})}$ . Tego typu heterotetramer nie był wcześniej obserwowany w strukturach kryształów z udziałem akrydyny i kwasów karboksylowych. W strukturze związku **21** nie tworzą się stopy kationów akrydyniowych sąsiednich heterotetramerów, co ma miejsce w strukturze disolvatu soli diklofenaku z 6,9-diamino-2-etoksyakrydyną (związek **17**).

- W kryształach związku **19** podstawową jednostką budulcową jest heterodimer powstający poprzez wiązanie wodorowe  $N_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ . Sąsiednie heterodimery łączą się poprzez wiązanie wodorowe  $N_{(\text{grupa aminowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , w wyniku czego powstaje łańcuch heterodimerów.
- Porównując struktury związku **18** oraz związku **19**, można zaobserwować, że obecność grup aminowych w cząsteczce 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny oraz cząsteczek rozpuszczalników w kryształach determinuje powstanie heteroheksameru w strukturze związku **18**, a brak cząsteczek rozpuszczalnika w strukturze związku **19** prowadzi do utworzenia łańcucha heterodimerów i nieobserwowanego w strukturze związku **18** centrosymetrycznego syntonu  $[\cdots\text{H}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}\cdots]_2$ .
- W kryształach związku **20** nie obserwuje się wcześniej obserwowanych podstawowych jednostek budulcowych – grupa karboksylowa cząsteczki naproksenu jest zaangażowana w wiązanie wodorowe  $\text{O}_{(\text{grupa karboksylowa})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$ , w wyniku czego powstają homodimery kwasu. Sąsiednie homodimery są połączone wiązaniem wodorowym  $\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{grupa karboksylanowa})}$  w wyniku czego powstaje synton  $[\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O})\cdots\text{H}-\text{O}-\text{H}\cdots]_n$  tworzący łańcuch, który występował również w strukturze związku **15**.

- W kryształach związków **22** oraz **23** podstawową jednostką budulcową jest heterodimer [ $\cdots$ *kw* $\cdots$ *akrydyna* $\cdots$ ] powstający poprzez wiązanie wodorowe  $O_{(\text{grupa karboksylowa})}-H\cdots N_{(\text{akrydyna})}$ . W strukturze związku **22** heterodimery tworzą porowatą strukturę poprzez słabe oddziaływania  $C-H_{(\text{naproksen/akrydyna})}\cdots\pi_{(\text{naproksen/akrydyna})}$  oraz  $C_{(\text{kw})}-H\cdots O_{(\text{kw})}$ . W strukturze związku **22** nie występują oddziaływania typu  $\pi\cdots\pi$ , pomiędzy cząsteczkami akrydyn układającymi się w stosy, które są obecne w strukturze związku **23**. W obydwu strukturach obecne są słabe oddziaływania  $C_{(\text{akrydyna})}-H\cdots\pi_{(\text{akrydyna})}$  oraz  $C_{(\text{naproksen})}-H\cdots\pi_{(\text{naproksen})}$ .

Wyniki badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej mogą być interesujące nie tylko z poznawczego punktu widzenia, ale mogą zostać wykorzystane podczas racjonalnego projektowania nowych, krystalicznych form leków z udziałem akrydyn i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

## Literatura

- [1] Desiraju, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34(21), 2311-2327.
- [2] Moulton, B.; Zaworotko, M. J. From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids. *Chemical reviews* **2001**, 101(6), 1629-1658.
- [3] Desiraju, G. R. Hydrogen bridges in crystal engineering: interactions without borders. *Accounts of chemical research* **2002**, 35(7), 565-573.
- [4] Desiraju, G. R. Crystal engineering: a holistic view. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46(44), 8342-8356.
- [5] <https://dictionary.iucr.org/Crystal> (dostęp 26.04.2022 r.).
- [6] Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R., Zaworotko, M. J. et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name?. *Crystal growth & design* **2012**, 12(5), 2147-2152.
- [7] Thakuria, R.; Sarma, B.; Nangia, A. 7.03 - Hydrogen Bonding in Molecular Crystals. Editor(s): Jerry L. Atwood. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, Elsevier, Oxford **2017**, 25-48.
- [8] Jones, L.; Atkins, P. W.; Kuryłowicz, J. Z. *Chemia ogólna: cząsteczki, materia, reakcje*. Wydawnictwo Naukowe PWN SA **2016**.
- [9] Desiraju, G. R.; Steiner, T. The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology (Vol. 9). International Union of Crystal **2001**.
- [10] Desiraju, G. R. The C-H...O hydrogen bond: structural implications and supramolecular design. *Accounts of Chemical Research* **1996**, 29(9), 441-449.
- [11] Atkins, P.W. *Podstawy chemii fizycznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN **1999**.
- [12] Aakeröy, C. B.; Seddon, K. R. The hydrogen bond and crystal engineering. *Chemical Society Reviews* **1993**, 22(6), 397-407.
- [13] Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Nesbitt, D.J.; et al. Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* **2011**, 83(8), 1619-1636.



- [14] Steiner, T. The hydrogen bond in the solid state. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41(1), 48-76.
- [15] Spek, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* **2009**, 65(2), 148–155.
- [16] Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. The halogen bond. *Chemical reviews* **2016**, 116(4), 2478-2601.
- [17] Ibrahim, M. A.; Moussa, N. A. Unconventional type III halogen... halogen interactions: A quantum mechanical elucidation of  $\sigma$ -hole... $\sigma$ -hole and di- $\sigma$ -hole interactions. *ACS omega* **2020**, 5(34), 21824-21835.
- [18] Legon, A. C. Prereactive complexes of dihalogens XY with Lewis bases B in the gas phase: a systematic case for the halogen analogue B...XY of the hydrogen bond B...HX. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, 38(18), 2686-2714.
- [19] Fourmigué, M. Halogen bonding: recent advances. *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **2009**, 13(3-4), 36-45.
- [20] Dikundwar, A. G.; Row, T. N. G. Evidence for the “Amphoteric” nature of fluorine in halogen bonds: An instance of Cl... F contact. *Crystal growth & design* **2012**, 12(4), 1713-1716.
- [21] Aakeröy, C. B.; Chopade, P. D.; Desper, J. Establishing a hierarchy of halogen bonding by engineering crystals without disorder. *Crystal growth & design* **2013**, 13(9), 4145-4150.
- [22] Meyer, F.; Dubois, P. Halogen bonding at work: recent applications in synthetic chemistry and materials science. *CrystEngComm* **2013**, 15(16), 3058-3071.
- [23] Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Zhu, W. et al. Halogen bonding - a novel interaction for rational drug design?. *Journal of medicinal chemistry* **2009**, 52(9), 2854-2862.
- [24] Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42(11), 1210-1250.
- [25] Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D. Estimates of the ab initio limit for  $\pi$ - $\pi$  interactions: The benzene dimer. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124(36), 10887-10893.
- [26] Waters, M. L. Aromatic interactions in model systems. *Current opinion in chemical biology* **2002**, 6(6), 736-741.

- [27] Matthews, R. P.; Welton, T.; Hunt, P. A. Competitive pi interactions and hydrogen bonding within imidazolium ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2014**, 16(7), 3238-3253.
- [28] Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S; Toste, F. D. Exploiting non-covalent  $\pi$  interactions for catalyst design. *Nature* **2017**, 543(7647), 637-646.
- [29] Aliakbar Tehrani, Z.; Kim, K. S. Functional molecules and materials by  $\pi$ -interaction based quantum theoretical design. *International Journal of Quantum Chemistry* **2016**, 116(8), 622-633.
- [30] Aakeröy, C. B. Crystal engineering: strategies and architectures. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1997**, 53(4), 569-586.
- [31] Desiraju, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, 34(21), 2311-2327.
- [32] Rajendran, M. A.; Allada, R.; Sajid, S. S. Co-crystals for generic pharmaceuticals: an outlook on solid oral dosage formulations. *Recent Advances in Drug Delivery and Formulation: Formerly Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* **2021**, 15(1), 15-36.
- [33] Babu, N. J.; Reddy, L. S.; Nangia, A. Amide-n-oxide heterosynthon and amide dimer homosynthon in cocrystals of carboxamide drugs and pyridine n-oxides. *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4(3), 417-434.
- [34] D'Ascenzo, L.; Auffinger, P. A comprehensive classification and nomenclature of carboxyl–carboxyl (ate) supramolecular motifs and related catemers: implications for biomolecular systems. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials* **2015**, 71(2), 164-175.
- [35] DeVita Dufort, M.; Davison, M.; Lalancette, R. A.; Thompson, H. W. 3-Oxo-5 $\beta$ -24-norcholanic acid: acid-to-acid hydrogen-bonding catemers employing the rare anti carboxyl conformation in the aggregation of a steroid keto acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2007**, 63(11), o646-o649.
- [36] Etter, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Accounts of Chemical Research* **1990**, 23(4), 120-126.
- [37] Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1990**, 46(2), 256-262.
- [38] Adsmund, D. A.; Grant, D. J. Hydrogen bonding in sulfonamides. *Journal of pharmaceutical sciences* **2001**, 90(12), 2058-2077.

- [39] Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. Crystal structure prediction of a Co-crystal using a supramolecular synthon approach: 2-methylbenzoic acid– 2-amino-4-methylpyrimidine. *Crystal Growth and Design* **2008**, 8(11), 4031-4044.
- [40] Smith, G.; Wermuth, U. D.; White, J. M. Zero-, one- and two-dimensional hydrogen-bonded structures in the 1: 1 proton-transfer compounds of 4, 5-dichlorophthalic acid with the monocyclic heteroaromatic Lewis bases 2-aminopyrimidine, nicotinamide and isonicotinamide. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2009**, 65(3), o103-o107.
- [41] Mukherjee, A.; Dixit, K.; Sarma, S. P.; Desiraju, G. R. Aniline–phenol recognition: from solution through supramolecular synthons to cocrystals. *IUCr* **2014**, 1(4), 228-239.
- [42] Ebenezer, S.; Muthiah, P. T.; Butcher, R. J. Design of a series of isostructural Co-crystals with aminopyrimidines: isostructurality through chloro/methyl exchange and studies on supramolecular architectures. *Crystal growth & design* **2011**, 11(8), 3579-3592.
- [43] Wainwright, M. Acridine—a neglected antibacterial chromophore. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2001**, 47(1), 1-13.
- [44] Guendel, I.; Carpio, L.; Easley, R.; Van Duyne, R.; Coley, W.; Agbottah, E.; Kehn-Hall, K. et al. 9-Aminoacridine inhibition of HIV-1 Tat dependent transcription. *Virology journal* **2009**, 6(1), 1-14.
- [45] Vehar, B.; Hrast, M.; Kovač, A.; Konc, J.; Mariner, K.; Chopra, I.; Gobec, S. et al. Ellipticines and 9-acridinylamines as inhibitors of D-alanine: D-alanine ligase. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, 19(17), 5137-5146.
- [46] Ciric, L.; Mullany, P.; Roberts, A. P. Antibiotic and antiseptic resistance genes are linked on a novel mobile genetic element: Tn 6087. *Journal of antimicrobial chemotherapy* **2011**, 66(10), 2235-2239.
- [47] Bongarzone, S.; Bolognesi, M. L. The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. *Expert opinion on drug discovery* **2011**, 6(3), 251-268.
- [48] Sondhi, S. M.; Singh, N.; Kumar, A.; Lozach, O.; Meijer, L. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, 14(11), 3758-3765.
- [49] Belmont, P.; Bosson, J.; Godet, T.; Tiano, M. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: where are we now?. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* **2007**, 7(2), 139-169.

- [50] Charmantray, F.; Martelli, A. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Current pharmaceutical design* **2001**, 7(17), 1703-1724.
- [51] Raulins, N. R. Acridines, (Vol. 9). John Wiley & Sons **2009**.
- [52] Albert, A. The acridines. Their preparation, physical, chemical and biological properties and uses. Second Edition. London: Edward Arnold (Publishers) LTD **1951**.
- [53] Thi, H. T. N.; Lee, C. Y.; Teruya, K.; Ong, W. Y.; Doh-ura, K.; Go, M. L. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2008**, 16(14), 6737-6746.
- [54] Kumar, P.; Kumar, R.; Prasad, D. N. Synthesis and anticancer study of 9-aminoacridine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry* **2013**, 6(1), 79-85.
- [55] Mitra, P.; Dutta, D.; Das, S.; Basu, T.; Pramanik, A.; Patra, A. Antibacterial and photocatalytic properties of ZnO-9-aminoacridine hydrochloride hydrate drug nanoconjugates. *ACS omega* **2018**, 3(7), 7962-7970.
- [56] Guo, C.; Gasparian, A. V.; Zhuang, Z.; Bosykh, D. A.; Komar, A. A.; Gudkov, A. V.; Gurova, K. V. 9-Aminoacridine-based anticancer drugs target the PI3K/AKT/mTOR, NF- $\kappa$ B and p53 pathways. *Oncogene* **2009**, 28(8), 1151-1161.
- [57] Casadio, R.; Melandri, B. A. Calibration of the response of 9-amino acridine fluorescence to transmembrane pH differences in bacterial chromatophores. *Archives of biochemistry and biophysics* **1985**, 238(1), 219-228.
- [58] Li, W. Y.; Xu, J. G.; Guo, X. Q.; Zhu, Q. Z.; Zhao, Y -B. Study on the interaction between rivanol and DNA and its application to DNA assay. *Spectrochimica Acta A* **1997**, 53, 781-787.
- [59] <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinalproducts/13368/> characteristic (dostęp 26.04.2022 r.).
- [60] Grzycki, S.; Czerny, K. The staining of histological preparations with the use of rivanol (2,5-diamino-7-etoacridine) in fluorescence microscopy (author's transl). *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio D: Medicina* **1974**, 29, 183-188.
- [61] Oie, S.; Kamiya, A. Bacterial contamination of commercially available ethacridine lactate (acrinol) products. *Journal of Hospital Infection* **1996**, 34, 51-58.
- [62] Huang, T. S.; Lee, J. J.; Li, Y. S.; Cheng, S. P. Ethacridine induces apoptosis and differentiation in thyroid cancer cells in vitro. *Anticancer Research* **2019**, 39, 4095-4100.

- [63] Hou, S. P.; Fang, A. H.; Chen, Q. F.; Huang, Y. M.; Chen, O. J.; Cheng, L. N. Termination of second-trimester pregnancy by mifepristone combined with misoprostol versus intra-amniotic injection of ethacridine lactate (Rivanol®): A systematic review of Chinese trials. *Contraception* **2011**, *84*, 214–223.
- [64] Dadhwal, V.; Garimella, S.; Khoiwal, K.; Sharma, K. A.; Perumal, V.; Deka, D. Mifepristone followed by misoprostol or ethacridine lactate and oxytocin for second trimester abortion: A randomized trial. *The Eurasian Journal of Medicine* **2019**, *51*, 262–266.
- [65] Sabolova, D.; Kristian, P.; Kozurkova, M. Proflavine/acriflavine derivatives with versatile biological activities. *Journal of Applied Toxicology* **2020**, *40*(1), 64-71.
- [66] Denny, W. A. Acridine derivatives as chemotherapeutic agents. *Current Medicinal Chemistry* **2002**, *9*(18), 1655-1665.
- [67] <https://www.medicover.pl/koronawirus/leczenie/akryflawina/> (dostęp 04.05.2022 r.).
- [68] Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. (1994). Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Jama* **1994**, *271*(13), 992-998.
- [69] Schneider, L. S.; Farlow, M. R.; Henderson, V. W.; Pogoda, J. M. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* **1996**, *46*(6), 1580-1584.
- [70] Tumiatti, V.; Minarini, A.; Bolognesi, M. L.; Milelli, A.; Rosini, M.; Melchiorre, C. Tacrine derivatives and Alzheimer's disease. *Current medicinal chemistry* **2010**, *17*(17), 1825-1838.
- [71] Pineda, B.; De La Cruz, V. P.; Pando, R. H.; Sotelo, J. Quinacrine as a potential treatment for COVID-19 virus infection. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **2021**, *25*(1), 556-566.
- [72] Kurnick, N. B.; Radcliffe, I. E. Reaction between DNA and quinacrine and other antimalarials. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **1962**, *60*(4), 669-688.
- [73] Kiedrowicz M.; Kacalak-Rzepka A.; Bielecka-Grzela S.; Maleszka R. Miejsce leków przeciwmalarycznych we współczesnej terapii dermatologicznej. *Annales Academiae Medicae Stetinensis - Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* **2011**, *57*, 1, 38–44.
- [74] Ketron, A. C.; Denny, W. A.; Graves, D. E.; Osheroff, N. Amsacrine as a topoisomerase II poison: importance of drug–DNA interactions. *Biochemistry* **2012**, *51*(8), 1730-1739.

- [75] Zwelling, L. A.; Hinds, M.; Chan, D.; Mayes, J.; Sie, K. L.; Parker, E.; Silberman, L.; Radcliffe, A.; Beran, M.; Blick, M. Characterization of an amsacrine-resistant line of human leukemia cells. Evidence for a drug-resistant form of topoisomerase II. *Journal of Biological Chemistry* **1989**, 264 (28), 16411-16420.
- [76] Gorlewska, K.; Mazerska, Z.; Sowiński, P.; Konopa, J; Products of metabolic activation of the antitumor drug ledakrin (nitracrine) in vitro. *Chemical Research in Toxicology* **2001**, 14(1), 1-10.
- [77] Ledochowski, A. Ledakrin--anticancerous medicine 1-nitro-9 (3-dimethylaminopropylamino)-acridine-2HCl-H<sub>2</sub>O. *Materia Medica Polona. Polish Journal of Medicine and Pharmacy* **1976**, 8(3), 237-251.
- [78] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ledakrin> (dostęp 05.05.2022 r.).
- [79] Natrajan, A.; Sharpe, D.; Wen, D. Chemiluminescence from alkoxy-substituted acridinium dimethylphenyl ester labels. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10(17), 3432-3447.
- [80] Lerman, L. S. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. *Journal of molecular biology* **1961**, 3(1), 18-IN14.
- [81] Zhang, Y.; Pan, J.; Zhang, G.; Zhou, X. Intercalation of herbicide propyzamide into DNA using acridine orange as a fluorescence probe. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015**, 206, 630-639.
- [82] Nafisi, S.; Saboury, A. A.; Keramat, N.; Neault, J. F.; Tajmir-Riahi, H. A. Stability and structural features of DNA intercalation with ethidium bromide, acridine orange and methylene blue. *Journal of Molecular Structure* **2007**, 827(1-3), 35-43.
- [83] Sebestik, J.; Hlavacek, J.; Stibor, I. A role of the 9-aminoacridines and their conjugates in alife science. *Current Protein & Peptide Science* **2007**, 8, 471-483.
- [84] Souibgui, A.; Gaucher, A.; Marrot, J.; Bourdreux, F.; Aloui, F.; Hassine, B. B.; Prim, D. New series of acridines and phenanthrolines: synthesis and characterization. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3042-3048.
- [85] Heyneman, C. A.; Lawless-Liday, C.; Wall, G. C. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases. *Drugs* **2000**, 60(3), 555-574.
- [86] Luong, C.; Miller, A.; Barnett, J.; Chow, J.; Ramesha, C.; Browner, M. F. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature structural biology* **1996**, 3(11), 927-933.

- [87] Corley, D. A.; Kerlikowske, K.; Verma, R.; Buffler, P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* **2003**, 124(1), 47-56.
- [88] Tramèr, M. R.; Moore, R. A.; Reynolds, D. J. M.; McQuay, H. J. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* **2000**, 85(1-2), 169-182.
- [89] Mitchell, J. A.; Warner, T. D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *British journal of pharmacology* **1999**, 128(6), 1121-1132.
- [90] Crofford, L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis research & therapy* **2013**, 15(3), 1-10.
- [91] Khuder, S. A.; Mutgi, A. B. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *British journal of cancer* **2001**, 84(9), 1188-1192.
- [92] Cha, Y. I.; DuBois, R. N. NSAIDs and cancer prevention: targets downstream of COX-2. *Annual Review of Medicine* **2007**, 58, 239-252.
- [93] Din, F. V.; Theodoratou, E.; Farrington, S. M.; Tenesa, A.; Barnetson, R. A.; Cetnarskyj, R.; Dunlop, M.G. et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* **2010**, 59(12), 1670-1679.
- [94] Stewart, W. F.; Kawas, C.; Corrada, M.; Metter, E. J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* **1997**, 48(3), 626-632.
- [95] Gasparini, L.; Ongini, E.; Wenk, G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: Old and new mechanisms of action. *Journal of Neurochemistry* **2004**, 91(3), 521-536
- [96] Pentikäinen, P. J.; Neuvonen, P. J.; Backman, C. Human pharmacokinetics of tolfenamic acid, a new anti-inflammatory agent. *European journal of clinical pharmacology* **1981**, 19(5), 359-365.
- [97] Hakkarainen, H.; Vapaatalo, H.; Gothoni, G.; Parantainen, J. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *The Lancet* **1979**, 314(8138), 326-328.
- [98] Turk, E.; Tekeli, I. O.; Durna Corum, D.; Corum, O.; Sakin, F.; Uney, K. Pharmacokinetics of tolfenamic acid after different administration routes in geese (*Anser cygnoides*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **2021**, 44(3), 381-387.

- [99] Lascelles, B. D. X.; Court, M. H.; Hardie, E. M.; Robertson, S. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary anaesthesia and analgesia* **2007**, 34(4), 228-250.
- [100] Eskerod, O. Gastrointestinal tolerance studies on tolfenamic acid in humans and animals. *Pharmacology & Toxicology* **1994**, 75, 44-48.
- [101] Benito-de-la-Víbor, J.; Lascelles, B. D. X.; García-Fernández, P; Freire, M.; de Segura, I. A. G. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* **2008**, 35(6), 501-510.
- [102] Tekeli, I. O.; Turk, E.; Durna Corum, D.; Corum, O.; Kirgiz, F. C.; Uney, K. Effect of dose on the intravenous pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **2020**, 43(5), 435-439.
- [103] Abdelrahim, M.; Baker, C. H.; Abbruzzese, J. L.; Safe, S. Tolfenamic acid and pancreatic cancer growth, angiogenesis, and Sp protein degradation. *Journal of the National Cancer Institute* **2006**, 98(12), 855-868.
- [104] Jia, Z.; Gao, Y.; Wang, L.; Li, Q.; Zhang, J.; Le, X.; Xie, K. et al. Combined treatment of pancreatic cancer with mithramycin A and tolfenamic acid promotes Sp1 degradation and synergistic antitumor activity. *Cancer research* **2010**, 70(3), 1111-1119.
- [105] Zhang, Y.; Geißen, S. U.; Gal, C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere* **2008**; 73(8), 1151-1161.
- [106] Todd, P. A.; Sorkin, E. M. Diclofenac Sodium: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* **1988**, 35(3), 244-285.
- [107] Báthori, N. B.; Lemmerer, A.; Venter, G. A.; Bourne, S. A.; Caira, M. R. Pharmaceutical Co-crystals with Isonicotinamide - Vitamin B3, Clofibrac Acid, and Diclofenac-and Two Isonicotinamide Hydrates. *Crystal growth & design* **2011**, 11(1), 75-87.
- [108] Nugrahani, I.; Utami, D.; Nugraha, Y. P.; Uekusa, H.; Hasianna, R.; Darusman, A. A. Cocrystal construction between the ethyl ester with parent drug of diclofenac: Structural, stability, and anti-inflammatory study. *Heliyon* **2019**, 5(12), e02946.
- [109] Lemmerer, A.; Bourne, S. A.; Caira, M. R.; Cotton, J.; Hendricks, U.; Peinke, L. C.; Trollope, L. Incorporating active pharmaceutical ingredients into a molecular salt using a chiral counterion. *CrystEngComm* **2010**, 12(11), 3634-3641.



- [110] Moser, P.; Sallmann, A.; Wiesenberg, I. Synthesis and quantitative structure-activity relationships of diclofenac analogs. *Journal of medicinal chemistry* **1990**, 33(9), 2358-2368.
- [111] <https://www.doz.pl/leki/w1382-Diklofenak> (dostęp 05.05.2022 r.).
- [112] Isidori, M.; Lavorgna, M.; Nardelli, A.; Parrella, A.; Previtera, L.; Rubino, M. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Science of the Total Environment* **2005**, 348(1-3), 93-101.
- [113] Todd, P. A.; Clissold, S. P. Naproxen: A Reappraisal of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and Pain States. *Drugs* **1990**, 40(1), 91-137.
- [114] Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Burgos-Vargas, R.; Davis, B.; Schnitzer, T. J. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* **2000**, 343(21), 1520-1528.
- [115] Bresalier, R. S.; Sandler, R. S.; Quan, H.; Bolognese, J. A.; Oxenius, B.; Horgan, K.; Baron, J. A. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England Journal of Medicine* **2005**, 352(11), 1092-1102.
- [116] Schnitzer, T. J.; Burmester, G. R.; Mysler, E.; Hochberg, M. C.; Doherty, M.; Ehsam, E.; Hawkey, C. J. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. *Lancet* **2004**, 364(9435), 665-674.
- [117] Kerr, H. E.; Softley, L. K.; Suresh, K.; Hodgkinson, P.; Evans, I. R. Structure and physicochemical characterization of a naproxen-picolinamide cocrystal. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2017**, 73(3), 168-175.
- [118] Nechipadappu, S. K.; Trivedi, D. R. Structural and physicochemical characterization of pyridine derivative salts of anti-inflammatory drugs. *Journal of Molecular Structure* **2017**, 1141, 64-74.
- [119] Manoj, K.; Tamura, R.; Takahashi, H.; Tsue, H. Crystal engineering of homochiral molecular organization of naproxen in cocrystals and their thermal phase transformation studies. *CrystEngComm* **2014**, 16(26), 5811-5819.
- [120] <https://www.doz.pl/leki/w844-Naproksen> (dostęp 05.05.2022 r.).
- [121] Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C. Fragment-based approaches in drug discovery and chemical biology. *Biochemistry* **2012**, 51(25), 4990-5003.

- [122] Chellat, M. F.; Raguž, L.; Riedl, R. Targeting antibiotic resistance. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*(23), 6600-6626.
- [123] Sun, W.; Sanderson, P. E.; Zheng, W. Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug discovery today* **2016**, *21*(7), 1189-1195.
- [124] Brittain, H. G. Pharmaceutical cocrystals: The coming wave of new drug substances. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2013**, *102*(2), 311-317.
- [125] Shan, N.; Perry, M. L.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J. Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **2014**, *10*(9), 1255-1271.
- [126] Grobelny, P.; Mukherjee, A.; Desiraju, G. R. Drug-drug co-crystals: Temperature-dependent proton mobility in the molecular complex of isoniazid with 4-aminosalicylic acid. *CrystEngComm* **2011**, *13*(13), 4358-4364.
- [127] Bhatt, P. M.; Azim, Y.; Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. Co-crystals of the anti-HIV drugs lamivudine and zidovudine. *Crystal Growth & Design* **2009**, *9*(2), 951-957.
- [128] Majumder, M.; Buckton, G.; Rawlinson-Malone, C.; Williams, A. C.; Spillman, M. J.; Shankland, N.; Shankland, K. A carbamazepine-indomethacin (1:1) cocrystal produced by milling. *CrystEngComm* **2011**, *13*(21), 6327-6328.
- [129] Fleischman, S. G.; Kuduva, S. S.; McMahon, J. A.; Moulton, B.; Bailey Walsh, R. D.; Rodríguez-Hornedo, N.; Zaworotko, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. *Crystal Growth & Design* **2003**, *3*(6), 909-919.
- [130] Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S. P. Indomethacin–saccharin cocrystal: design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization. *Pharmaceutical research* **2008**, *25*(3), 530-541.
- [131] Panzade, P.; Shendarkar, G.; Shaikh, S.; Rathi, P. B. Pharmaceutical cocrystal of piroxicam: design, formulation and evaluation. *Advanced pharmaceutical bulletin* **2017**, *7*(3), 399.
- [132] Almarsson, Ö.; Peterson, M. L.; Zaworotko, M. The A to Z of pharmaceutical cocrystals: a decade of fast-moving new science and patents. *Pharmaceutical patent analyst* **2012**, *1*(3), 313-327.
- [133] Guo, M.; Sun, X.; Chen, J.; Cai, T. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2021**, *11*(8), 2537-2564.

- [134] Boksa, K.; Otte, A.; Pinal, R. Matrix-assisted cocrystallization (MAC) simultaneous production and formulation of pharmaceutical cocrystals by hot-melt extrusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**, 103, 2904–2910.
- [135] Sikorski, A.; Trzybiński, D. Networks of intermolecular interactions involving nitro groups in the crystals of three polymorphs of 9-aminoacridinium 2, 4-dinitrobenzoate·2, 4-dinitrobenzoic acid. *Journal of Molecular Structure* **2013**, 1049, 90-98.
- [136] Kowalska, K.; Trzybiński, D.; Sikorski, A. Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystals formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm* **2015**, 17(37), 7199-7212.
- [137] Trzybiński, D.; Sikorski, A. Solvent-bridged frameworks of hydrogen bonds in crystals of 9-aminoacridinium halides. *CrystEngComm* **2013**, 15(34), 6808-6818.
- [138] Sikorski, A.; Trzybiński, D. The influence of benzoate anion substituents on the crystal packing and hydrogen-bonding network of 9-aminoacridinium salts. *Tetrahedron* **2011**, 67(16), 2839-2843.
- [139] Camps, P.; Contreras, J.; Font-Bardia, M.; Morral, J.; Muñoz-Torrero, D.; Solans, X. Enantioselective synthesis of tacrine–huperzine A hybrids. Preparative chiral MPLC separation of their racemic mixtures and absolute configuration assignments by X-ray diffraction analysis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9(5), 835-849.
- [140] Bandoli, G.; Dolmella, A.; Gatto, S.; Nicolini, M. Solid-state structures and conformational studies of four 1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine Alzheimer's disease therapeutics. *Journal of chemical crystallography* **1994**, 24(5), 301-310.
- [141] Smith, G.; Wermuth, U. D. The three-dimensional hydrogen-bonded framework structure in the 1: 1 proton-transfer compound of the drug quinacrine with 5-sulfosalicylic acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2008**, 64(8), o428-o430.
- [142] Sikorski, A., Trzybiński, D. Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55(14), 2253-2255.
- [143] Smith, G.; Wermuth, U. D.; Sagatys, D. S. Unusual hydrate stabilization in the two-dimensional layered structure of quinacrinium bis (2-carboxy-4, 5-dichlorobenzoate) tetrahydrate, a proton-transfer compound of the drug quinacrine. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2009**, 65(4), o131-o133.
- [144] Neidle, S.; Aggarwal, A. Nucleic acid binding drugs. VI. The structure of 3, 9-diamino-7-ethoxyacridine (rivanol) as the lactate monohydrate salt. *Acta*

*Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1982**, 38(9), 2420-2424.

[145] Fujii, K.; Uekusa, H.; Itoda, N.; Hasegawa, G.; Yonemochi, E.; Terada, K.; Harris, K. D. et al. Physicochemical understanding of polymorphism and solid-state dehydration/rehydration processes for the pharmaceutical material acrinol, by ab initio powder X-ray diffraction analysis and other techniques. *The Journal of Physical Chemistry C* **2010**, 114(1), 580-586.

[146] Krawczyk, M. S.; Majerz, I. Analysis of Weak Interactions in Crystals of Fenamic Acids–Ethacridine Complexes. *Crystal Growth & Design*, **2022**, 22(3), 1554-1570.

[147] CrysAlis CCD and CrysAlis RED; Version 1.171.36.24; Oxford Diffraction Ltd.: Yarnton, UK, **2012**.

[148] Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2015**, 71(1), 3-8.

[149] Johnson, C. K. ORTEP II, Report ORNL-5138; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, USA, **1976**.

[150] Motherwell S.; Clegg, S. PLUTO-78, Program for Drawing and Molecular Structure. University of Cambridge **1978**, UK.

[151] Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. Mercury CSD 2.0—New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* **2008**, 41(2), 466–470.

[152] <https://www.coreldraw.com/pl/> (dostęp 27.04.2022).

[153] Sikorski, A.; Trzybiński, D. Anion-controlled networks of intermolecular interactions in the crystal structure of 9-aminoacridinium salts. *Tetrahedron* **2011**, 67(7), 1479-1484.

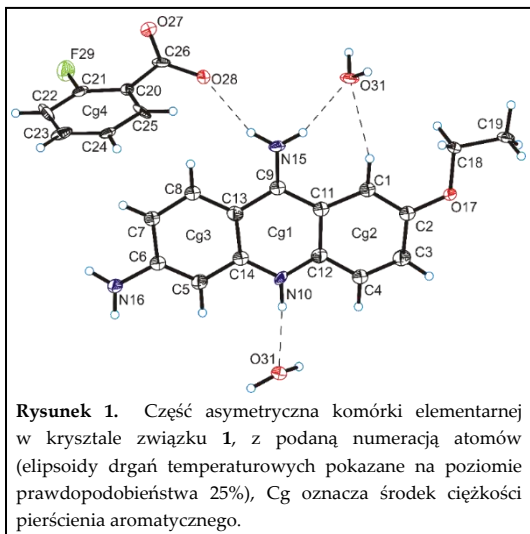
[154] Fennig, K.; Sikorski, A. The crystal structure of acridin-10-ium2-carboxybenzoate, C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. *Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures* **2018**, 233(4), 675-676.

## **Załącznik 1**

**Synteza, dane krystalograficzne oraz parametry geometryczne oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach otrzymanych związków**

## Związek 1

### 2-fluorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny – woda (1/2)



181,4°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 1, Tabela 1) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 2, 3).

**Tabela 1.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku **1**.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	429,44
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	7,792(4)
b [Å]	10,368(8)
c [Å]	13,360(8)
α [°]	77,06(6)
β [°]	88,83(4)
γ [°]	78,83(6)
V [Å <sup>3</sup> ]	1031,7(12)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,382
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,105
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,23-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	7657/3624 [R <sub>int</sub> = 0,2495]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,005
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,1537; wR <sub>2</sub> = 0,2215
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,4395; wR <sub>2</sub> = 0,3513

Monohydrat mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwas 2-fluorobenzoesowy (0,024 g, 0,171 mmol) w stosunku molowym 1:2 rozpuściłem w 3 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejmym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 50% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej

**Tabela 2.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 1.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(31)	0,86	2,00	2,854(18)	175
N(15)–H(15A)...O(30)	0,86	2,08	2,901(17)	159
N(15)–H(15B)...O(28)	0,86	2,13	2,944(16)	159
N(16)–H(16A)...O(27) <sup>i</sup>	0,86	2,29	3,077(18)	152
O(30)–H(30A)...O(28) <sup>ii</sup>	0,96(1)	1,86(1)	2,807(15)	170(2)
O(30)–H(30B)...O(31) <sup>iii</sup>	0,95(1)	2,29(2)	2,786(16)	112(1)
O(31)–H(31A)...O(28) <sup>i</sup>	0,96(9)	1,84(1)	2,770(15)	164(1)
O(31)–H(31B)...O(27) <sup>iv</sup>	0,96(8)	1,68(1)	2,610(15)	162(1)
C(1)–H(1)...O(30)	0,93	2,53	3,426(17)	162
C(5)–H(5)...O(27) <sup>i</sup>	0,93	2,59	3,36(2)	141
C(8)–H(8)...O(28)	0,93	2,59	3,492(19)	163

operacje symetrii: (i)  $x, 1+y, z$ ; (ii)  $1-x, -y, 1-z$ ; (iii)  $x, -1+y, z$ ; (iv)  $-x, 1-y, 1-z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 3.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 1.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI...CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI...płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>v</sup>	3,633(8)	0,0(7)	3,398(6)	1,283
1	2 <sup>v</sup>	3,690(9)	1,2(7)	3,413(6)	1,334
1	3 <sup>iv</sup>	3,602(9)	1,6(7)	3,418(6)	1,230
2	3 <sup>v</sup>	3,685(9)	1,4(7)	3,414(6)	1,304

operacje symetrii: (iv)  $-x, 1-y, 1-z$ ; (v)  $1-x, 1-y, 1-z$ .

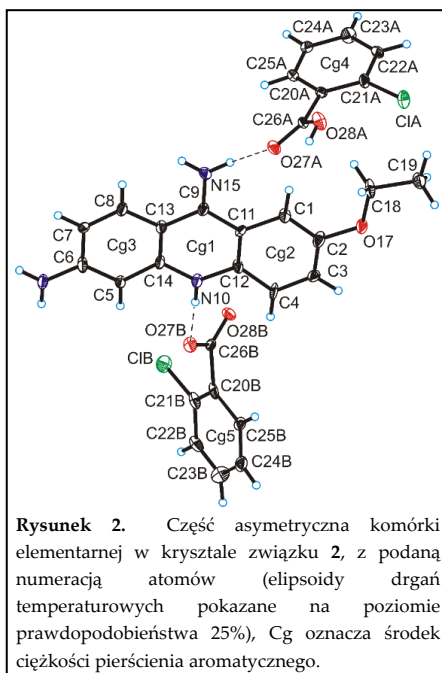
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H...Cg})$ [Å]	$d(\text{C...Cg})$ [Å]	$\angle(\text{C–H...Cg})$ [°]
C(19)–H(19A)...Cg4 <sup>ii</sup>	2,79	3,682(16)	154

operacje symetrii: (ii)  $1-x, -y, 1-z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 2

kokryształ soli: kwas 2-chlorobenzoesowy 2-chlorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydynyowy



Rysunek 2. Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku 2, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości pierścienia aromatycznego.

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu 2-chlorobenzoesowego (0,013 g, 0,083 mmol) rozpuściłem w 3 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 50% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 176,1°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 2, Tabela 4) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 5, 6).

Tabela 4. Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 2.

Wzór sumaryczny	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	566,42
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	7,739(2)
b [Å]	9,8123(19)
c [Å]	18,166(10)
α [°]	75,26(3)
β [°]	82,80(4)
γ [°]	84,80(2)
V [Å <sup>3</sup> ]	1321,0(9)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,424
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,292
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,23-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	8413/4656 [R <sub>int</sub> = 0,2019]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,959
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,1430; wR <sub>2</sub> = 0,3244
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,3517; wR <sub>2</sub> = 0,4655



**Tabela 5.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 2.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(27B)	0,86	1,97	2,824(14)	172
N(15)–H(15A)···O(27A)	0,86	2,23	2,966(15)	144
N(15)–H(15B)···O(28B) <sup>i</sup>	0,86	2,31	3,050(14)	144
N(16)–H(16B)···O(28B) <sup>ii</sup>	0,86	2,17	2,968(15)	155
O(28A)–H(28A)···O(27B) <sup>iii</sup>	0,82	1,70	2,522(14)	175

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (ii) x, 1+y, z; (iii) -x, 1-y, 1-z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 6.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  występujących w kryształach związku 2.

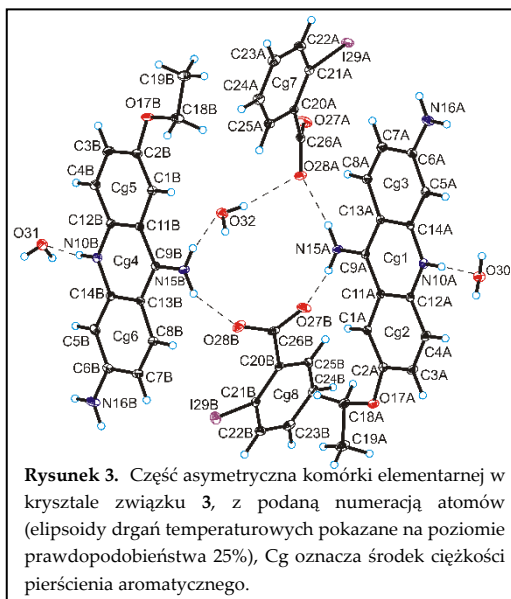
CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna\ CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>i</sup>	3,588(8)	0,0(6)	3,444(5)	1,003
1	2 <sup>iii</sup>	3,749(8)	3,0(7)	3,503(5)	1,492
1	3 <sup>i</sup>	3,914(8)	2,9(6)	3,416(5)	1,735
2	3 <sup>i</sup>	3,718(8)	4,4(7)	3,569(6)	1,289
5	5 <sup>iv</sup>	4,032(9)	0,0(7)	3,486(6)	2,024

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (iii) -x, 1-y, 1-z; (iv) 1-x, 1-y, -z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

### Związek 3

#### 2-jodobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/3)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyni (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu 2-jodobenzoesowego (0,021 g, 0,085 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 135,8°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 3, Tabela 7) oraz dokonałem

analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 8, 9).

**Tabela 7.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 3.

Wzór sumaryczny	C <sub>44</sub> H <sub>46</sub> I <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>9</sub>
Masa molowa [g/mol]	1056.67
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
a [Å]	10,479(3)
b [Å]	30,094(9)
c [Å]	14,099(4)
α [°]	90
β [°]	102,50(2)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	4341(2)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,617
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	1,512
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,26-25,01
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	34276/7638 [R <sub>int</sub> = 0,0531]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,091
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0504; wR <sub>2</sub> = 0,0946
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0705; wR <sub>2</sub> = 0,1015

**Tabela 8.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 3.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10A)–H(10A)···O(30)	0,86	2,06	2,919(5)	174
N(10B)–H(10B)···O(31)	0,86	1,97	2,826(6)	175
N(15A)–H(15A)···O(28A)	0,86	2,15	2,972(5)	161
N(15A)–H(15B)···O(27B)	0,86	2,09	2,917(5)	163
N(15B)–H(15C)···O(28B)	0,86	2,07	2,830(6)	146
N(15B)–H(15D)···O(32)	0,86	2,13	2,942(6)	158
N(16A)–H(16A)···O(27A) <sup>i</sup>	0,86	2,33	3,126(6)	153
N(16A)–H(16B)···I(29A) <sup>ii</sup>	0,86	3,05	3,390(4)	106
O(30)–H(30A)···O(27B) <sup>i</sup>	0,74(6)	2,08(6)	2,801(5)	162(7)
O(30)–H(30B)···O(28A) <sup>i</sup>	0,83(6)	1,97(6)	2,770(5)	161(6)
O(31)–H(31A)···O(28B) <sup>iii</sup>	0,95(6)	1,69(6)	2,623(6)	166(6)
O(31)–H(31B)···O(30) <sup>iv</sup>	0,71(6)	2,13(6)	2,842(6)	178(9)
O(32)–H(32A)···O(31) <sup>i</sup>	0,77(7)	2,11(6)	2,858(6)	166(7)
O(32)–H(32B)···O(28A)	0,76(7)	2,12(7)	2,862(5)	168(6)
C(1A)–H(1A)···O(27B)	0,93	2,47	3,379(6)	166
C(1B)–H(1B)···O(32)	0,93	2,59	3,505(7)	168
C(5A)–H(5A)···O(27A) <sup>i</sup>	0,93	2,46	3,264(6)	145
C(8A)–H(8A)···O(28A)	0,93	2,58	3,490(6)	167

operacje symetrii: (i) 1+x, y, z; (ii) 2-x, -y, 2-z; (iii) -1+x, y, z; (iv) -2+x, 1/2-y, -1/2+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 9.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 3.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots \text{płaszczyzna CgJ})$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	4 <sup>i</sup>	3,718(3)	0,7(2)	3,4739(17)	1,294
1	4 <sup>v</sup>	3,881(3)	1,7(2)	3,5080(17)	1,569
1	5 <sup>i</sup>	3,725(3)	1,1(2)	3,4868(17)	1,343
1	6 <sup>v</sup>	3,775(3)	2,6(2)	3,5047(17)	1,516
2	4 <sup>i</sup>	3,732(3)	0,6(2)	3,4992(18)	1,337
2	4 <sup>v</sup>	3,878(3)	1,7(2)	3,5789(18)	1,562
2	5 <sup>v</sup>	3,976(3)	1,6(2)	3,5583(18)	1,676
2	6 <sup>i</sup>	3,775(3)	1,6(2)	3,4996(18)	1,331
3	5 <sup>i</sup>	3,725(3)	1,6(2)	3,4737(17)	1,360
3	6 <sup>v</sup>	3,829(3)	2,2(2)	3,4044(17)	1,629

operacje symetrii: (i) 1+x, y, z; (v) 1+x, 1/2-y, 1/2+z.

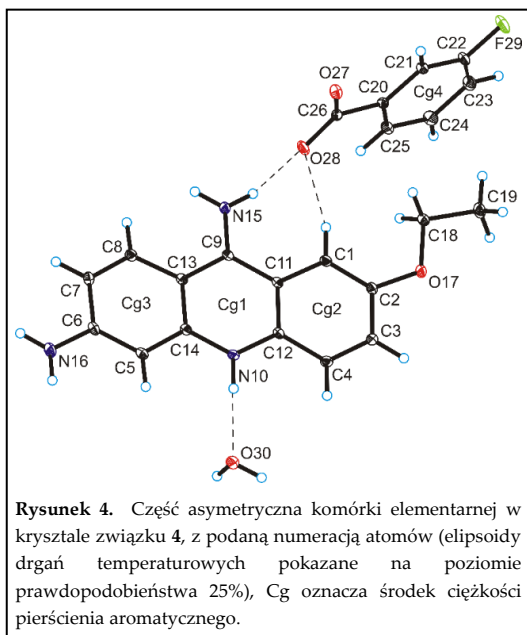
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H\cdots Cg)$ [Å]	$d(C\cdots Cg)$ [Å]	$\angle C-H\cdots Cg$ [°]
C(3A)–H(3A)···Cg8 <sup>i</sup>	3,00	3,775(6)	142
C(19A)–H(19A)···Cg8	2,95	3,772(7)	144

operacje symetrii: (i) 1+x, y, z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 4

### 3-fluorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydynowy – woda (1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu 3-fluorobenzoesowego (0,012 g, 0,086 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 40% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 246,5°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 4, Tabela 10) oraz dokonałem analizy oddziaływań

w kryształach badanego związku (Tabela 11, 12).

**Tabela 10.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 4.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Masa molowa [g/mol]	411,42
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	8,0874(7)
b [Å]	10,3945(7)
c [Å]	11,8128(13)
α [°]	80,108(8)
β [°]	86,899(8)
γ [°]	76,946(6)
V [Å <sup>3</sup> ]	952,87(15)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,434
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,106
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,50-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	6994/3362 [R <sub>int</sub> = 0,0371]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,043
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0525; wR <sub>2</sub> = 0,1136
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0791; wR <sub>2</sub> = 0,1275

**Tabela 11.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 4.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)...O(30)	0,86	1,98	2,828(2)	169
N(15)–H(15B)...O(28)	0,86	2,03	2,867(2)	164
N(16)–H(16A)...O(27) <sup>i</sup>	0,86	2,47	3,167(2)	139
O(30)–H(30A)...O(28) <sup>ii</sup>	0,83(3)	1,95(3)	2,769(3)	172(4)
O(30)–H(30B)...O(27) <sup>iii</sup>	0,82(2)	1,94(2)	2,741(3)	166(3)
C(1)–H(1)...O(28)	0,93	2,42	3,323(3)	165
C(4)–H(4)...O(27) <sup>iii</sup>	0,93	2,60	3,513(3)	168
C(19)–H(19)...O(27) <sup>iv</sup>	0,96	2,56	3,488(3)	163

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (ii) -x, 1-y, 1-z; (iii) x, -1+y, z; (iv) -x, 2-y, -z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 12.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi... \pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 4.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>ii</sup>	3,6791(11)	0,03(9)	3,3636(7)	1,491
1	2 <sup>ii</sup>	3,6684(12)	2,25(9)	3,3829(7)	1,367
1	3 <sup>i</sup>	3,5981(11)	2,40(9)	3,3722(7)	1,271
2	3 <sup>ii</sup>	3,7859(12)	4,63(9)	3,3802(8)	1,427
3	3 <sup>i</sup>	3,9191(13)	0,00(9)	3,4055(8)	1,940

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (ii) -x, 1-y, 1-z.

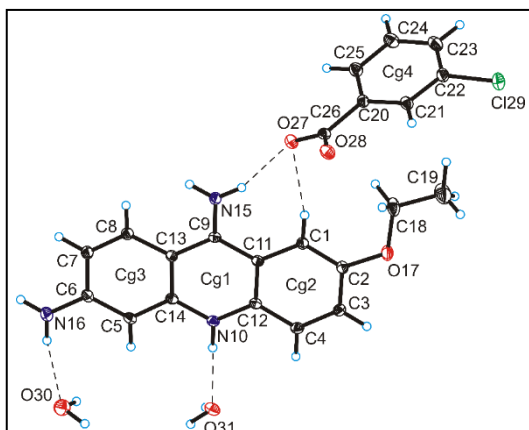
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle(C-H...Cg)$ [°]
C(8)–H(8)...Cg4 <sup>v</sup>	2,82	3,651(2)	149
C(19)–H(19A)...Cg4	2,81	3,647(2)	146

operacje symetrii: (v) -x, 2-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 5

### 3-chlorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



**Rysunek 5.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku 5, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości pierścienia aromatycznego.

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu 3-chlorobenzoesowego (0,022 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 25 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:3, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 40 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 263,6°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek

5, Tabela 13) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 14, 15), (Załącznik D1).

**Tabela 13.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 5.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	445,89
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
a [Å]	12,941(4)
b [Å]	8,401(4)
c [Å]	20,580(2)
α [°]	90
β [°]	101,475(3)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2192,6(5)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,351
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,213
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,35-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	15401/3855 [R <sub>int</sub> = 0,0689]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,007
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0593; wR <sub>2</sub> = 0,1464
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1114; wR <sub>2</sub> = 0,1821

**Tabela 14.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 5.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(31)	0,86	1,95	2,810(3)	178
N(15)–H(15A)···O(28) <sup>i</sup>	0,86	2,16	2,957(3)	155
N(15)–H(15B)···O(27)	0,86	2,13	2,960(3)	161
N(16)–H(16A)···O(30)	0,86	2,17	3,016(4)	168
O(30)–H(30A)···O(31) <sup>ii</sup>	0,84(3)	2,01(3)	2,824(4)	163(3)
O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0,84(3)	2,00(3)	2,835(4)	177(7)
O(31)–H(31A)···O(27) <sup>iv</sup>	0,84(3)	1,87(3)	2,689(3)	167(4)
O(31)–H(31B)···O(28) <sup>iii</sup>	0,85(3)	1,94(3)	2,775(3)	169(3)
C(1)–H(1)···O(27)	0,93	2,56	3,471(4)	167

operacje symetrii: (i) 1-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1-x, 1/2+y, 3/2-z; (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (iv) x, 3/2-y, 1/2+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 15.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  występujących w kryształach związku 5.

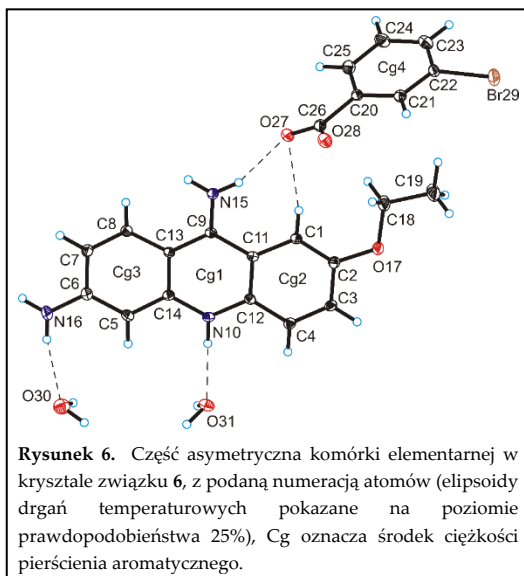
CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots \text{płaszczyzna } CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,6281(17)	0,02(13)	3,3944(11)	1,281
1	2 <sup>iii</sup>	3,6377(17)	1,98(14)	3,4071(11)	1,179
1	3 <sup>v</sup>	3,6884(18)	2,15(14)	3,4334(11)	1,222
2	3 <sup>iii</sup>	3,7312(19)	3,84(14)	3,4499(12)	1,189
3	3 <sup>v</sup>	3,7731(18)	0,00(14)	3,4666(12)	1,490

operacje symetrii: (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (v) 1-x, 2-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 6

### 3-bromobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 6, Tabela 16) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 17, 18), (Załącznik D1).

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu 3-bromobenzoowego (0,028 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 25 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:3, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 40 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 271,1°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów,

**Tabela 16.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku **6**.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	490,35
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
a [Å]	13,0933(8)
b [Å]	8,3893(7)
c [Å]	20,565(5)
α [°]	90
β [°]	101,242(7)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2215,6(3)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,470
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	1,894
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,17-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	14566/3893 [R <sub>int</sub> = 0,0881]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,984
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0539; wR <sub>2</sub> = 0,1010
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1320; wR <sub>2</sub> = 0,1263



**Tabela 17.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 6.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(31)	0,86	1,95	2,813(4)	177
N(15)–H(15A)...O(28) <sup>i</sup>	0,86	2,15	2,950(4)	156
N(15)–H(15B)...O(27)	0,86	2,13	2,954(4)	160
N(16)–H(16A)...O(30)	0,86	2,18	3,026(6)	168
O(30)–H(30A)...O(31) <sup>ii</sup>	0,85(4)	1,98(4)	2,811(6)	167(4)
O(30)–H(30B)...O(28) <sup>iii</sup>	0,86(3)	1,98(3)	2,835(5)	173(5)
O(31)–H(31A)...O(27) <sup>iv</sup>	0,85(4)	1,85(4)	2,679(5)	163(5)
O(31)–H(31B)...O(28) <sup>iii</sup>	0,85(4)	1,93(4)	2,763(5)	169(5)
C(1)–H(1)...O(27)	0,93	2,55	3,465(5)	168

operacje symetrii: (i) 1-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1-x, 1/2+y, 3/2-z; (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (iv) x, 3/2-y, 1/2+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 18.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi$ ... $\pi$  występujących w kryształach związku 6.

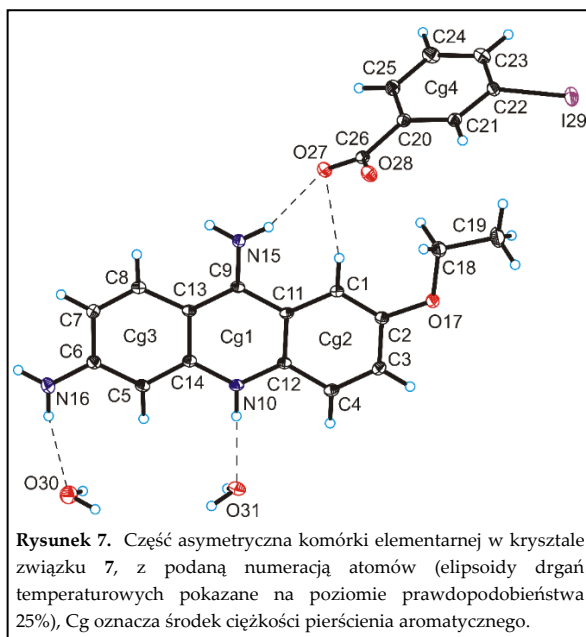
CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI...CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI...płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,628(2)	0,00(19)	3,3840(16)	1,309
1	2 <sup>iii</sup>	3,604(2)	1,37(19)	3,3935(16)	1,143
1	3 <sup>v</sup>	3,673(2)	1,51(19)	3,4269(16)	1,238
2	3 <sup>iii</sup>	3,706(2)	2,8(2)	3,4246(17)	1,249
3	3 <sup>v</sup>	3,762(2)	0,0(2)	3,4493(17)	1,502

operacje symetrii: (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (v) 1-x, 2-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 7

### 3-jodobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu 3-jodobenzoesowego (0,034 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 25 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:3, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 40 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 280,8°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy

strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 7, Tabela 19) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 20, 21), (Załącznik D1).

**Tabela 19.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 7.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	537,34
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
a [Å]	13,4621(7)
b [Å]	8,3911(4)
c [Å]	20,522(3)
α [°]	90
β [°]	100,263(5)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2281,1(2)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,565
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	1,441
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,35-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	15803/3999 [R <sub>int</sub> = 0,0562]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,009
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0409; wR <sub>2</sub> = 0,0771
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0779; wR <sub>2</sub> = 0,0900

**Tabela 20.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 7.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(31)	0,86	1,95	2,807(4)	176
N(15)–H(15A)···O(28) <sup>i</sup>	0,86	2,16	2,964(4)	156
N(15)–H(15B)···O(27)	0,86	2,13	2,948(4)	160
N(16)–H(16A)···O(30)	0,86	2,19	3,031(5)	166
O(30)–H(30A)···O(31) <sup>ii</sup>	0,84(4)	2,00(4)	2,816(5)	165(4)
O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0,83(3)	2,00(3)	2,830(5)	172(5)
O(31)–H(31A)···O(27) <sup>iv</sup>	0,83(4)	1,87(4)	2,684(4)	164(4)
O(31)–H(31B)···O(28) <sup>iii</sup>	0,83(3)	1,93(3)	2,757(4)	171(3)
C(1)–H(1)···O(27)	0,93	2,54	3,455(4)	168

operacje symetrii: (i) 1-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1-x, 1/2+y, 3/2-z; (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (iv) x, 3/2-y, 1/2+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 21.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  występujących w kryształach związku 7.

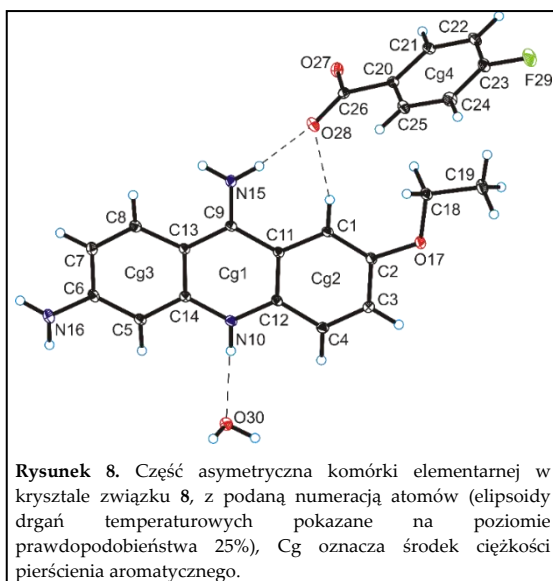
CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots \text{płaszczyzna } CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,6372(19)	0,02(16)	3,3751(14)	1,356
1	2 <sup>iii</sup>	3,583(2)	1,21(17)	3,3885(14)	1,113
1	3 <sup>v</sup>	3,663(2)	0,92(17)	3,4383(14)	1,210
2	3 <sup>iii</sup>	3,701(2)	1,95(18)	3,4121(15)	1,317
3	3 <sup>v</sup>	3,762(2)	0,00(18)	3,4494(16)	1,501

operacje symetrii: (iii) 1-x, 1-y, 1-z; (v) 1-x, 2-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 8

### 4-fluorobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu 4-fluorobenzoesowego (0,012 g, 0,086 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 180,1°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej

monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 8, Tabela 22) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 23, 24).

**Tabela 22.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 8.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Masa molowa [g/mol]	411,42
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	8,0089(6)
b [Å]	10,3967(14)
c [Å]	11,996(2)
α [°]	78,074(13)
β [°]	85,334(10)
γ [°]	77,478(10)
V [Å <sup>3</sup> ]	953,4(2)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,433
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,106
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,18-24,99
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	6748/3360 [R <sub>int</sub> = 0,0395]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,072
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0599; wR <sub>2</sub> = 0,1139
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1082; wR <sub>2</sub> = 0,1337

**Tabela 23.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 8.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(30)	0,86	1,98	2,831(3)	169
N(15)–H(15B)···O(28)	0,86	2,04	2,873(3)	163
N(16)–H(16A)···O(27) <sup>i</sup>	0,86	2,45	3,165(3)	141
O(30)–H(30A)···O(27) <sup>ii</sup>	0,83(3)	1,92(3)	2,741(3)	168(3)
O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0,83(3)	1,96(3)	2,772(3)	166(4)
C(1)–H(1)···O(28)	0,93	2,44	3,339(3)	164
C(19)–H(19C)···O(27) <sup>iv</sup>	0,96	2,58	3,499(4)	162

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, -z; (ii) x, 1+y, z; (iii) 2-x, 1-y, -z; (iv) 2-x, -y, 1-z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 24.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 8.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna\ CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,6848(15)	0,02(11)	3,3625(10)	1,507
1	2 <sup>iii</sup>	3,6871(15)	2,27(11)	3,3837(10)	1,423
1	3 <sup>i</sup>	3,5471(15)	2,15(11)	3,3788(10)	1,129
2	3 <sup>iii</sup>	3,7817(16)	4,35(12)	3,3747(10)	1,450
3	3 <sup>i</sup>	3,9449(15)	0,00(12)	3,3993(10)	2,002

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, -z; (iii) 2-x, 1-y, -z.

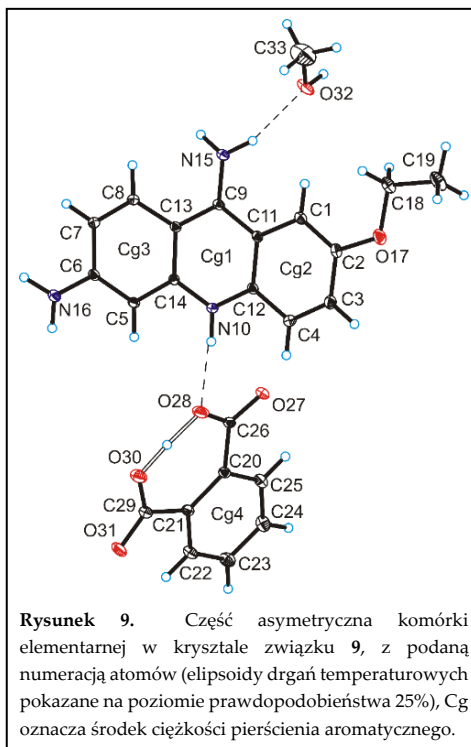
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle(C-H...Cg)$ [°]
C(8)–H(8)···Cg4 <sup>v</sup>	2,90	3,734(3)	150
C(19)–H(19A)···Cg4	2,79	3,625(3)	145

operacje symetrii: (v) 2-x, -y, -z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 9

### 2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – metanol (1/1)



Monohydrat mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwas fталowy (0,046 g, 0,277 mmol) w stosunku molowym 1:2 rozpuściłem w 15 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem, dodałem kilka kropeł dichlorometanu i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 237,1°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 9, Tabela 25) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 26, 27) (Załącznik D2).

**Tabela 25.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 9.

Wzór sumaryczny	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	451,47
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	8,6152(11)
b [Å]	9,1061(9)
c [Å]	14,7634(14)
α [°]	85,129(8)
β [°]	88,785(9)
γ [°]	77,104(10)
V [Å <sup>3</sup> ]	1124,9(2)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,333
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,097
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,34-25,01
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	7273/3954 [R <sub>int</sub> = 0,0323]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,020
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0542; wR <sub>2</sub> = 0,1020
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1017; wR <sub>2</sub> = 0,1205

**Tabela 26.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 9.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(28)	0,91(2)	1,96(2)	2,865(3)	172(3)
N(15)–H(15A)···O(27) <sup>i</sup>	0,92(3)	2,11(3)	2,961(3)	155(2)
N(15)–H(15B)···O(32)	0,93(3)	2,05(3)	2,951(9)	159(2)
N(15)–H(15B)···O(32A)	0,93(3)	2,02(5)	2,91(5)	161(3)
N(16)–H(16A)···O(27) <sup>ii</sup>	0,96(3)	2,05(3)	2,979(3)	163(2)
N(16)–H(16B)···O(31) <sup>iii</sup>	0,87(3)	2,12(3)	2,975(3)	167(2)
O(32)–H(32)···O(31) <sup>iv</sup>	0,89(6)	1,90(6)	2,754(9)	160(6)
C(1)–H(1)···O(32A)	0,93	2,56	3,46(4)	161
O(28)–H(28)···O(30)	1,26(3)	1,15(3)	2,406(2)	176(3)

operacje symetrii: (i) -x, 1-y, 1-z; (ii) x, -1+y, z; (iii) -x, 1-y, -z; (iv) x, y, 1+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 27.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  występujących w kryształach związku 9.

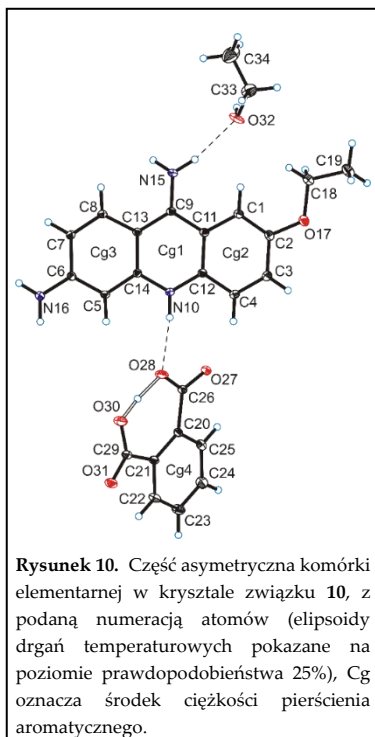
CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots$ płaszczyzna CgJ) <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>i</sup>	3,806(1)	0,0(1)	3,402(1)	1,708
1	2 <sup>v</sup>	3,952(1)	1,5(1)	3,554(1)	1,732
1	3 <sup>i</sup>	3,689(2)	3,4(1)	3,458(1)	1,321
2	2 <sup>v</sup>	4,001(2)	0,0(1)	3,566(1)	1,814
2	3 <sup>i</sup>	3,913(1)	4,8(1)	3,570(1)	1,880
4	4 <sup>vi</sup>	3,723(1)	0,0(1)	3,544(1)	1,140

operacje symetrii: (i) -x, 1-y, 1-z; (v) 1-x, 1-y, 1-z, (vi) -x, 2-y, -z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 10

### 2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – etanol (1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyni (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu ftalowego (0,023 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 15 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 70% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 237,4°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 10, Tabela 28) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 29, 30), (Załącznik D2).

**Tabela 28.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 10.

Wzór sumaryczny	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	465,49
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	8,8199(7)
b [Å]	9,2600(5)
c [Å]	14,5715(9)
α [°]	88,489(5)
β [°]	86,249(5)
γ [°]	80,269(6)
V [Å <sup>3</sup> ]	1170,3(1)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,321
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,095
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,54-25,01
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	7669/4112 [R <sub>int</sub> = 0,0168]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,014
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0458; wR <sub>2</sub> = 0,1194
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0593; wR <sub>2</sub> = 0,1298



**Tabela 29.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 10.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(28)	0,88(2)	2,00(2)	2,871(2)	171(2)
N(15)–H(15A)···O(27) <sup>i</sup>	0,91(2)	2,10(2)	2,952(2)	154(2)
N(15)–H(15B)···O(32)	0,90(2)	2,03(2)	2,906(4)	163(2)
N(15)–H(15B)···O(32A)	0,90(2)	2,06(3)	2,931(2)	162(2)
N(16)–H(16A)···O(31) <sup>ii</sup>	0,89(2)	2,09(2)	2,961(2)	168(2)
N(16)–H(16B)···O(27) <sup>iii</sup>	0,86(3)	2,14(3)	2,974(2)	164(2)
O(32)–H(32)···O(31) <sup>iv</sup>	0,82	2,23	2,789(5)	126
C(1)–H(1)···O(32)	0,93	2,58	3,455(4)	157
C(1)–H(1)···O(32A)	0,93	2,57	3,433(2)	154
O(28)–H(28)···O(30)	1,31(3)	1,08(3)	2,392(2)	173(3)

operacje symetrii: (i) -x, 1-y, 1-z; (ii) -x, 1-y, -z; (iii) x, -1+y, z; (iv) x, y, -1+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 30.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 10.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna\ CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>i</sup>	3,709(1)	0,0(1)	3,370(1)	1,550
1	3 <sup>i</sup>	3,615(1)	2,3(1)	3,404(1)	1,200
3	2 <sup>i</sup>	3,800(1)	3,1(1)	3,498(1)	1,483

operacje symetrii: : (i) -x, 1-y, 1-z.

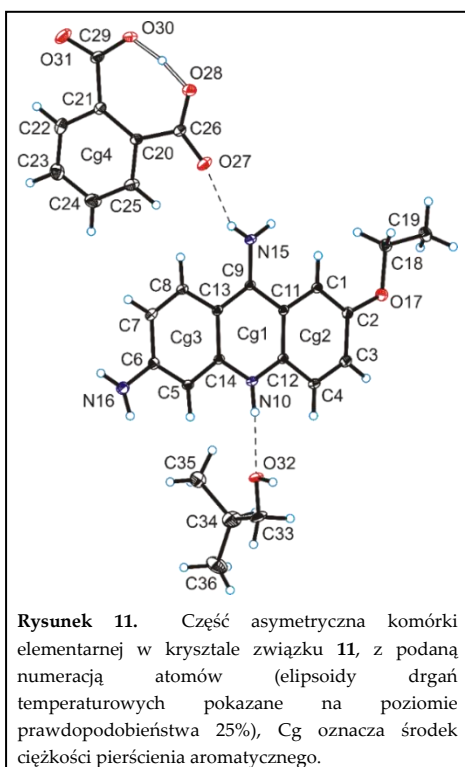
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]
C(19)–H(19C)···Cg3 <sup>v</sup>	2,94	3,682(3)	135

operacje symetrii: (v) 1-x, 1-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 11

2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – izobutanol (1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyni (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu ftalowego (0,023 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 15 cm<sup>3</sup> mieszaniny izobutanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 50% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 187,1°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 11, Tabela 31) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 32, 33), (Załącznik D2).

**Tabela 31.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 11.

Wzór sumaryczny	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	493,55
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	9,7818(6)
b [Å]	11,5275(7)
c [Å]	12,7367(7)
α [°]	68,525(6)
β [°]	73,587(5)
γ [°]	74,459(6)
V [Å <sup>3</sup> ]	1260,1(1)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu $\rho_{\text{calc}}$ [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,301
Współczynnik absorpcji liniowej $\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0,093
Zakres pomiaru kąta $\theta$ [°]	3,44-25,01
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	17038/4430 [R <sub>int</sub> = 0,0270]
Kompletność pomiaru kąta $\theta$ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,042
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I>2sigma(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0502; wR <sub>2</sub> = 0,1242
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0667; wR <sub>2</sub> = 0,1351

**Tabela 32.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 11.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(32)	0,90(2)	1,96(2)	2,847(5)	169(2)
N(10)–H(10)···O(32A)	0,90(2)	1,88(2)	2,772(1)	173(2)
N(15)–H(15A)···O(27)	0,81(2)	2,13(2)	2,860(2)	150(2)
N(15)–H(15B)···O(30) <sup>i</sup>	0,90(3)	2,04(3)	2,870(3)	153(2)
N(16)–H(16A)···O(31) <sup>ii</sup>	0,87(2)	2,06(2)	2,918(3)	168(2)
N(16)–H(16B)···O(31) <sup>iii</sup>	0,89(3)	2,53(3)	3,108(3)	123(2)
O(32)–H(32)···O(27) <sup>iv</sup>	0,82	1,94	2,728(6)	162
O(28)–H(28)···O(30)	1,21(3)	1,19(3)	2,388(2)	169(3)
operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 2-z; (ii) 1+x, y, -1+z; (iii) 2-x, -y, 2-z; (iv) 2-x, 1-y, 1-z.				

d – odległość, < – kąt.

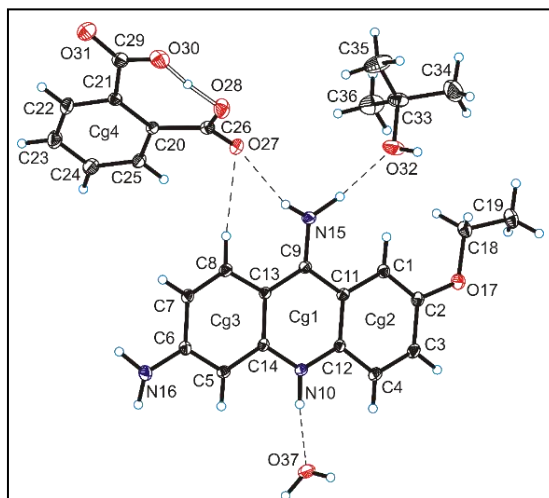
**Tabela 33.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 11.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots \text{płaszczyzna } CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iv</sup>	3,871(1)	0,0(1)	3,386(1)	1,877
1	3 <sup>iv</sup>	3,568(1)	1,7(1)	3,409(1)	1,027
2	3 <sup>iv</sup>	3,948(1)	3,4(1)	3,499(1)	2,020
operacje symetrii: (iv) 2-x, 1-y, 1-z.					
Oddziaływanie C–H...Cg		$d(H\cdots Cg)$ [Å]	$d(C\cdots Cg)$ [Å]	$\angle C-H\cdots Cg$ [°]	
C(18)–H(18B)···Cg1 <sup>v</sup>		2,85	3,600(2)	135	
C(19)–H(19B)···Cg3 <sup>v</sup>		2,86	3,698(2)	147	
operacje symetrii: (v) 1-x, 1-y, 1-z.					

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 12

2-karboksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – *tert*-butanol – woda (1/1/1)



**Rysunek 12.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku 12, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu ftalowego (0,023 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 15 cm<sup>3</sup> mieszaniny *tert*-butanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 40% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 140,3°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 12, Tabela 34)

oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 35, 36), (Załącznik D2).

**Tabela 34.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 12.

Wzór sumaryczny	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
Masa molowa [g/mol]	510,56
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	8,2878(7)
b [Å]	12,2101(12)
c [Å]	13,4549(16)
α [°]	104,626(10)
β [°]	91,630(8)
γ [°]	90,774(8)
V [Å <sup>3</sup> ]	1316,6(2)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,290
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,094
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,19-25,01
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	8181/4628 [R <sub>int</sub> = 0,0526]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,996
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0667; wR <sub>2</sub> = 0,1090
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1909; wR <sub>2</sub> = 0,1544

**Tabela 35.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku **12**.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(37)	0,94(4)	1,87(4)	2,779(6)	164(3)
N(15)–H(15A)...O(27)	0,87(4)	2,33(4)	3,171(5)	162(3)
N(15)–H(15B)...O(32)	1,03(4)	1,97(4)	2,976(1)	165(3)
N(15)–H(15B)...O(32A)	1,03(4)	1,91(5)	2,92(3)	167(3)
N(16)–H(16A)...O(31) <sup>i</sup>	0,93(5)	2,51(5)	3,348(6)	150(3)
N(16)–H(16B)...O(31) <sup>ii</sup>	0,96(5)	2,09(5)	3,037(6)	169(4)
O(32)–H(32)...O(30) <sup>iii</sup>	0,82	2,57	3,330(1)	154
O(37)–H(37A)...O(27) <sup>iv</sup>	0,72(7)	2,18(7)	2,878(5)	165(8)
O(37)–H(37B)...O(28) <sup>i</sup>	0,87(7)	1,97(7)	2,812(5)	163(6)
C(8)–H(8)...O(27)	0,93	2,45	3,376(5)	174
O(28)–H(28)...O(30)	1,26(6)	1,11(6)	2,371(6)	175(5)

operacje symetrii: (i)  $x, -1+y, z$ ; (ii)  $2-x, 2-y, 2-z$ ; (iii)  $2-x, 2-y, 1-z$ ; (iv)  $2-x, 1-y, 1-z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 36.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku **12**.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iv</sup>	3,618(2)	0,0(2)	3,394(1)	1,252
1	3 <sup>iv</sup>	3,743(2)	2,5(2)	3,377(1)	1,473
2	3 <sup>iv</sup>	3,731(2)	4,2(2)	3,495(1)	1,411

operacje symetrii: (iv)  $2-x, 1-y, 1-z$ .

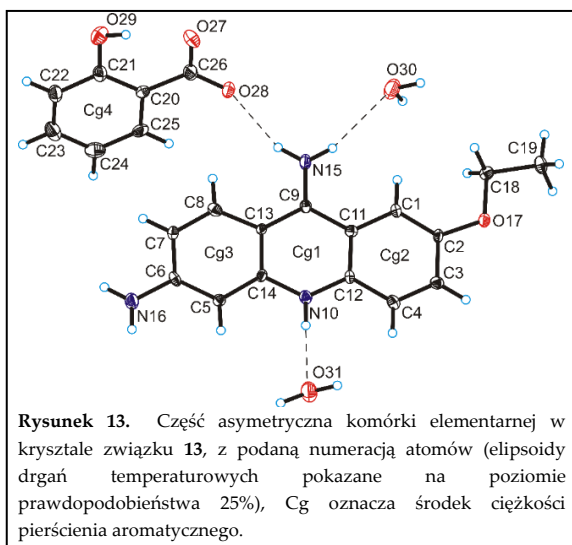
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle\text{C–H}\cdots\text{Cg}$ [°]
C(18)–H(18B)...Cg3 <sup>v</sup>	2,87	3,688(4)	143

operacje symetrii: (v)  $1-x, 1-y, 1-z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 13

### 2-hydroksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu 2-hydroksybenzoesowego (0,011 g, 0,08 mmol) rozpuściłem w 3 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 263,9°C. Przeprowadziłem

badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 13, Tabela 37) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 38, 39).

**Tabela 37.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 13.

Wzór sumaryczny	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	427,46
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
a [Å]	15516(3)
b [Å]	6,8263(13)
c [Å]	20,543(5)
α [°]	90
β [°]	109,04(3)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2056,9(9)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,380
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,102
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,29-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	15319/3615 [R <sub>int</sub> = 0,3741]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,918
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0898; wR <sub>2</sub> = 0,1387
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,3737; wR <sub>2</sub> = 0,2302

**Tabela 38.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 13.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10) ...O(31)	0,86	1,94	2,790(9)	171
N(15)–H(15A) ...O(28)	0,86	2,12	2,940(10)	159
N(15)–H(15B) ...O(30)	0,86	2,39	3,219(11)	163
N(16)–H(16B) ...O(29) <sup>i</sup>	0,86	2,50	3,310(11)	156
O(30)–H(30A) ...O(27) <sup>ii</sup>	0,98(8)	2,11(8)	3,046(12)	159(8)
O(30)–H(30B) ...O(28) <sup>iii</sup>	0,97(6)	2,13(6)	3,066(13)	161(9)
O(31)–H(31A) ...O(28) <sup>iv</sup>	0,93(3)	1,78(4)	2,698(11)	169(7)
O(31)–H(31B) ...O(30) <sup>iv</sup>	0,93(8)	2,00(7)	2,771(12)	139(7)

operacje symetrii: (i)  $-x, 1/2+y, 1/2-z$ ; (ii)  $1-x, -y, 1-z$ ; (iii)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (iv)  $x, 1/2-y, -1/2+z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 39.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 13.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI...CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI...płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>v</sup>	3,688(5)	1,8(4)	3,426(3)	1,430
1	2 <sup>v</sup>	3,587(5)	1,5(4)	3,418(3)	1,135
1	2 <sup>vi</sup>	3,609(5)	1,5(4)	3,408(3)	1,141
2	3 <sup>v</sup>	3,669(5)	1,8(4)	3,426(3)	1,409
2	3 <sup>vi</sup>	3,735(5)	1,8(4)	3,396(3)	1,458

operacje symetrii: (iv)  $1-x, 1/2+y, 1/2-z$ ; (v)  $1-x, -1/2+y, 1/2-z$ .

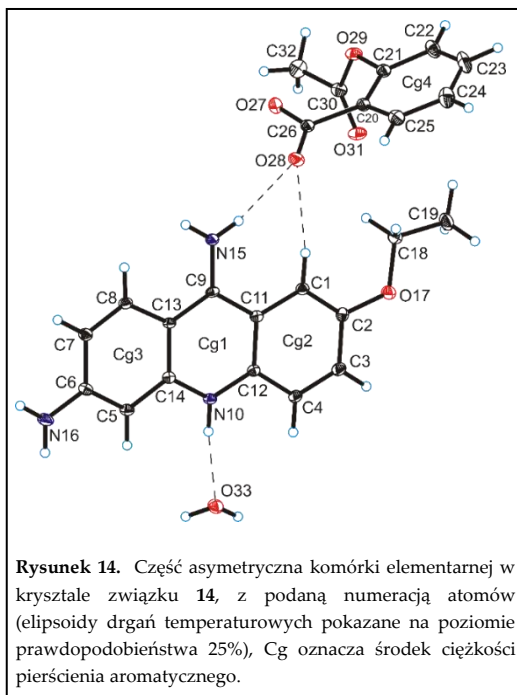
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H...Cg})$ [Å]	$d(\text{C...Cg})$ [Å]	$\angle\text{C–H...Cg}$ [°]
C(19)–H(19A) ...Cg4 <sup>iii</sup>	2,88	3,739(9)	150

operacje symetrii: (iii)  $1-x, 1-y, 1-z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 14

### 2-acetoksybenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyni (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu 2-acetylosalicylowego (0,015 g, 0,083 mmol) rozpuściłem w 3 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 15 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 40% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 249,7°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 14, Tabela 40) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 41, 42).

**Tabela 40.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku **14**.

Wzór sumaryczny	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	451,47
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /n
a [Å]	10,3048(7)
b [Å]	14,6392(14)
c [Å]	15,0401(14)
α [°]	90
β [°]	93,860(8)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2263,7(3)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,325
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,096
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,42-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	14493/3974 [R <sub>int</sub> = 0,1281]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,992
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0619; wR <sub>2</sub> = 0,1039
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1819; wR <sub>2</sub> = 0,1369



**Tabela 41.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 14.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)...O(33)	0,86	1,95	2,800(4)	171
N(15)–H(15A)...O(27) <sup>i</sup>	0,86	2,22	3,010(4)	152
N(15)–H(15B)...O(28) <sup>ii</sup>	0,86	2,15	2,966(4)	159
N(16)–H(16A)...O(31) <sup>iii</sup>	0,86	2,20	2,992(4)	154
N(16)–H(16B)...O(28) <sup>iv</sup>	0,86	2,46	3,258(4)	155
O(33)–H(33A)...O(27) <sup>iii</sup>	0,88(5)	1,81(5)	2,677(4)	169(5)
O(33)–H(33B)...O(28)	0,81(5)	2,06(5)	2,865(4)	176(5)
C(1)–H(1)...O(28) <sup>ii</sup>	0,93	2,52	3,437(5)	167
C(8)–H(8)...O(29) <sup>i</sup>	0,93	2,47	3,162(4)	131

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, -z; (ii) 1+x, y, z; (iii) -x, 1-y, -z; (iv) 1/2+x, 3/2-y, -1/2+z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 42.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 14.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna\ CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>i</sup>	3,491(2)	0,00(14)	3,3347(12)	1,035
1	2 <sup>i</sup>	3,676(2)	0,88(16)	3,3462(12)	1,478
2	3 <sup>i</sup>	3,596(2)	3,50(17)	3,3794(15)	1,029

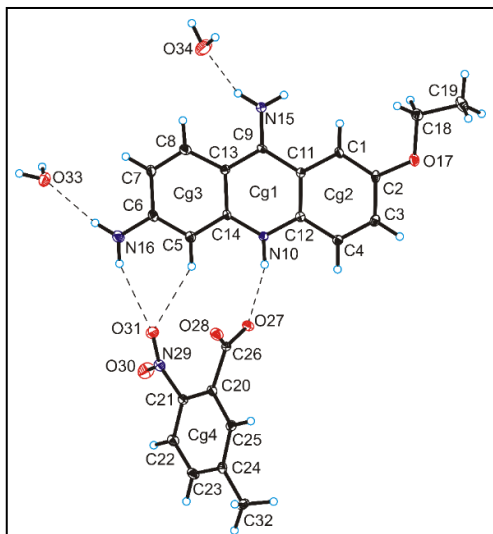
operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, -z.

Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle(C-H...Cg)$ [°]
C(3)–H(3)...Cg4	2,82	3,676(5)	153

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 15

### 5-metylo-2-nitrobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



**Rysunek 15.** Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku **15**, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości pierścienia aromatycznego.

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy (0,05 g, 0,138 mmol) i kwasu 5-metylo-2-nitrobenzoowego (0,025 g, 0,138 mmol) rozpuściłem w 25 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 2:3, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 30 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 213,5°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 15, Tabela 43) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 44, 45).

**Tabela 43.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku **15**.

Wzór sumaryczny	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>
Masa molowa [g/mol]	470,48
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	7,2053(8)
b [Å]	9,7874(13)
c [Å]	17,046(3)
α [°]	98,218(14)
β [°]	93,053(12)
γ [°]	108,015(11)
V [Å <sup>3</sup> ]	1125,4(3)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,388
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,104
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,31-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	7736/3974 [R <sub>int</sub> = 0,0852]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,054
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0974; wR <sub>2</sub> = 0,2611
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,2413; wR <sub>2</sub> = 0,3334

**Tabela 44.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 15.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)-H(10)...O(27)	0,86	2,01	2,851(8)	165
N(15)-H(15A)...O(34)	0,86	2,21	2,876(12)	134
N(15)-H(15B)...O(28) <sup>i</sup>	0,86	2,00	2,828(7)	160
N(16)-H(16A)...O(31)	0,86	2,54	3,271(10)	143
N(16)-H(16B)...O(33)	0,86	2,11	2,961(10)	170
O(33)-H(33A)...O(28) <sup>ii</sup>	0,84(9)	2,08(9)	2,852(10)	151(8)
O(33)-H(33B)...O(27) <sup>iii</sup>	0,85(7)	2,00(7)	2,808(9)	159(10)
O(34)-H(34A)...O(17) <sup>iii</sup>	0,86(6)	2,09(5)	2,851(12)	147(13)
C(1)-H(1)...O(28) <sup>i</sup>	0,93	2,41	3,304(9)	161
C(5)-H(5)...O(31)	0,93	2,42	3,231(10)	146

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (ii) x, -1+y, z; (iii) -1+x, -1+y, z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 45.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 15.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots \text{płaszczyzna } CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>i</sup>	3,558(4)	0,0(3)	3,301(3)	1,328
1	2 <sup>i</sup>	3,584(4)	1,0(4)	3,315(3)	1,313
1	2 <sup>iv</sup>	3,646(4)	1,0(4)	3,415(3)	1,219
2	2 <sup>iv</sup>	3,609(4)	0,0(4)	3,422(3)	1,146
2	3 <sup>i</sup>	3,659(5)	3,0(4)	3,345(3)	1,327
4	4 <sup>v</sup>	4,087(5)	0,0(4)	3,491(3)	2,125

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (iv) 2-x, 1-y, 1-z; (v) 2-x, 2-y, 2-z.

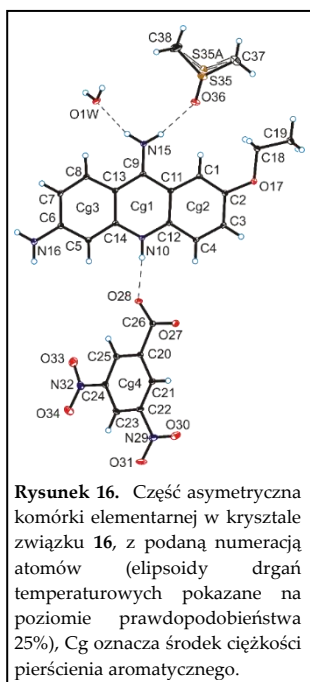
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H\cdots Cg)$ [Å]	$d(C\cdots Cg)$ [Å]	$\angle C-H\cdots Cg$ [°]
C(32)-H(32B)...Cg4 <sup>vi</sup>	2,77	3,485(10)	132

operacje symetrii: (vi) 1-x, 2-y, 2-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 16

### 3,5-dinitrobenzoesan 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – DMSO – woda (1/1/1)



Monohydrat mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwas 3,5-dinitrobenzoesowy (0,035 g, 0,165 mmol) w stosunku molowym 1:2 rozpuściłem w 12 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 5:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach przeprowadziłem rekrytalizację. Zawartość kolby rozpuściłem w 10 cm<sup>3</sup> gorącego metanolu, następnie dodałem kilka kropeł chlorku metylenu oraz 2 cm<sup>3</sup> dimetylosulfotlenku i ponownie i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Otrzymano produkt z wydajnością około 40% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 260,2°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 16, Tabela 46) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 47, 48) (Załącznik D4).

**Tabela 46.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 16.

Wzór sumaryczny	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>9</sub> S
Masa molowa [g/mol]	561,56
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	7,5749(4)
b [Å]	10,0368(5)
c [Å]	17,9111(10)
α [°]	87,224(4)
β [°]	83,678(4)
γ [°]	85,414(4)
V [Å <sup>3</sup> ]	1348,04(12)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,383
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,180
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,44-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	18840/ 4726 [R <sub>int</sub> = 0,0372]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,026
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0562; wR <sub>2</sub> = 0,1320
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0844; wR <sub>2</sub> = 0,1477

**Tabela 47.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 16.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10A)...O(28)	0,82(3)	1,96(3)	2,779(3)	174(3)
N(15)–H(15A)...O(1W)	0,88(3)	2,02(3)	2,877(3)	164(2)
N(15)–H(15B)...O(36)	0,88(3)	2,04(3)	2,904(3)	167(3)
N(16)–H(16A)...O(34) <sup>i</sup>	0,84(3)	2,40(3)	3,189(4)	156(3)
N(16)–H(16B)...O(27) <sup>ii</sup>	0,86(3)	2,06(3)	2,921(4)	179(4)
O(1W)–H(1W)...O(17) <sup>ii</sup>	0,76(4)	2,17(4)	2,924(3)	177(4)
O(1W)–H(2W)...O(27) <sup>iii</sup>	0,87(4)	1,87(4)	2,726(3)	169(4)
C(1)–H(1A)...O(36)	0,93	2,33	3,253(3)	170
C(8)–H(8A)...O(1W)	0,93	2,45	3,358(3)	166

operacje symetrii: (i) 1-x, 1-y, 2-z; (ii) x, -1+y, z; (iii) 1-x, 1-y, 1-z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 48.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 16.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>ii</sup>	3,915(1)	0,03(10)	3,4523(9)	1,847
2	3 <sup>ii</sup>	3,979(1)	1,65(11)	3,4249(9)	1,928

operacje symetrii: (iii) 1-x, 1-y, 1-z.

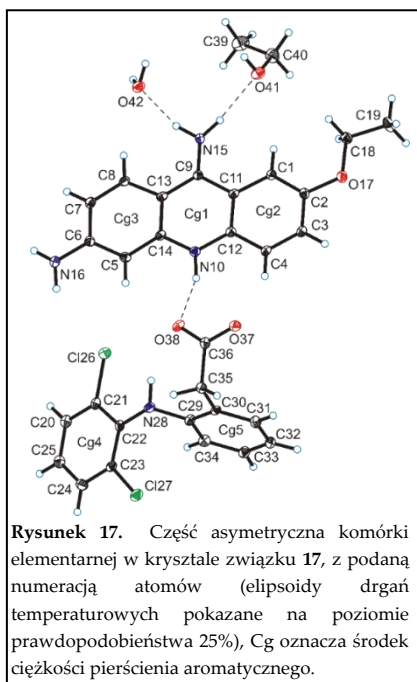
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle(\text{C–H}\cdots\text{Cg})$ [°]
C(18)–H(18B)...Cg3 <sup>iv</sup>	2,66	3,531(3)	149

operacje symetrii: (iv) 2-x, 1-y, 1-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 17

2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octan (diklofenak) 6,9-diamino-2-etoksyakrydinyowy – etanol – woda (1/1/1)



Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydiny (0,02 g, 0,0552 mmol) i diklofenaku (0,016 g, 0,0552 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejmym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 4 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 70% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 138,9°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 17, Tabela 49) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 50, 51) (Załącznik D3).

**Tabela 49.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 17.

Wzór sumaryczny	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	613,52
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
a [Å]	7,6339(10)
b [Å]	10,2331(17)
c [Å]	19,250(3)
α [°]	84,860(12)
β [°]	89,009(11)
γ [°]	88,337(13)
V [Å <sup>3</sup> ]	1497,0(4)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,361
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,264
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,29-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	9800/5246 [R <sub>int</sub> = 0,0883]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,007
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0891; wR <sub>2</sub> = 0,1855
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,2190; wR <sub>2</sub> = 0,2559

**Tabela 50.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 17.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(38)	0,94(6)	2,01(6)	2,898(7)	157(6)
N(15)–H(15B)...O(41)	0,95(6)	2,00(6)	2,945(8)	173(6)
N(15)–H(15A)...O(42)	0,95(8)	1,91(8)	2,832(9)	163(7)
N(16)–H(16B)...O(37) <sup>i</sup>	0,84(7)	2,19(7)	3,015(1)	171(7)
N(16)–H(16A)...Cl(26)	0,93	2,91(9)	3,603	133(7)
O(41)–H(41)...O(38) <sup>ii</sup>	0,82	2,04	2,864(7)	176
O(42)–H(42A)...O(37) <sup>ii</sup>	0,85(4)	1,95(6)	2,753(6)	158(8)
O(42)–H(42B)...O(17) <sup>i</sup>	0,83(7)	2,17(7)	2,941(7)	154(6)
C(4)–H(4)...O(37)	0,93	2,59	3,438(8)	151
C(8)–H(8)...O(42)	0,93	2,45	3,353(9)	165

operacje symetrii: (i)  $x, 1+y, z$ ; (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 51.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 17.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>ii</sup>	3,835(3)	0,0(3)	3,517(2)	1,528
2	3 <sup>iii</sup>	3,917(4)	2,1(3)	3,530(3)	1,596
4	4 <sup>iv</sup>	3,553(4)	0,0(3)	3,432(3)	0,919

operacje symetrii: (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (iv)  $1-x, 1-y, 2-z$ .

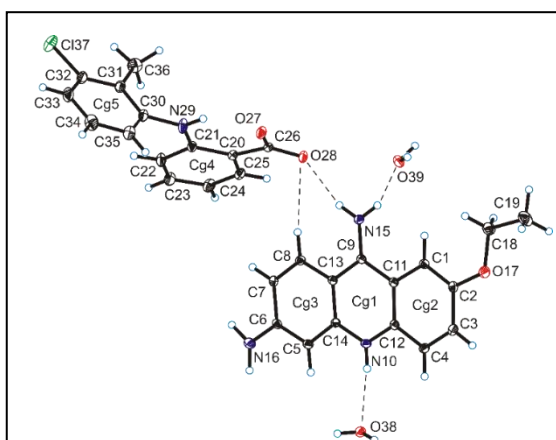
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle(\text{C–H}\cdots\text{Cg})$ [°]
C(18)–H(18A)...Cg3 <sup>iii</sup>	2,80	3,666(7)	150

operacje symetrii: (iii)  $2-x, 1-y, 1-z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt

## Związek 18

2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesan (kwas tolfenamowy) 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy – woda (1/2)



Rysunek 18. Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku 18, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości pierścienia aromatycznego.

Równomolowe ilości monohydratu mleczanu 6,9-diamino-2-etoksyakrydyny (0,03 g, 0,083 mmol) i kwasu tolfenamowego (0,022 g, 0,083 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 30 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 156,2°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej

monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 18, Tabela 52) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 53, 54).

Tabela 52. Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 18.

Wzór sumaryczny	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Masa molowa [g/mol]	551,03
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	7,7319(7)
b [Å]	10,8490(9)
c [Å]	17,9209(12)
α [°]	75,785(7)
β [°]	83,326(7)
γ [°]	70,397(8)
V [Å <sup>3</sup> ]	1371,8(2)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,334
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,185
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,32-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	8976/4812 [R <sub>int</sub> = 0,0462]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,017
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0623; wR <sub>2</sub> = 0,1182
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1304; wR <sub>2</sub> = 0,1455



**Tabela 53.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 18.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)-H(10)...O(38)	0,83(3)	2,11(3)	2,912(3)	163(3)
N(15)-H(15A)...O(28)	0,87(3)	2,05(3)	2,881(3)	161(3)
N(15)-H(15B)...O(39)	0,94(3)	2,10(3)	2,993(4)	159(2)
N(16)-H(16A)...O(27) <sup>i</sup>	0,90(3)	2,23(3)	3,015(4)	145(3)
N(16)-H(16B)...Cl(37) <sup>ii</sup>	0,92(4)	2,65(3)	3,475(3)	150(3)
O(38)-H(38A)...O(27) <sup>iii</sup>	0,84(3)	1,88(3)	2,707(3)	168(3)
O(38)-H(38B)...O(39) <sup>iii</sup>	0,84(3)	2,02(2)	2,828(4)	160(3)
O(39)-H(39A)...O(38) <sup>iv</sup>	0,84(3)	2,01(3)	2,826(4)	161(3)
O(39)-H(39B)...O(28) <sup>v</sup>	0,84(3)	1,87(3)	2,707(4)	172(3)
C(8)-H(8)...O(28)	0,93	2,59	3,495(4)	165

operacje symetrii: (i)  $x, -1+y, z$ ; (ii)  $1-x, 1-y, 2-z$ ; (iii)  $2-x, 1-y, 1-z$ ; (iv)  $x, 1+y, z$ ; (v)  $1-x, 2-y, 1-z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 54.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 18.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI\cdots CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI\cdots\text{płaszczyzna } CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,5837(18)	0,0(2)	3,4208(13)	1,068
1	3 <sup>vi</sup>	3,5628(19)	0,6(2)	3,3360(13)	1,265
2	3 <sup>iii</sup>	3,6294(19)	2,7(2)	3,4166(13)	1,070
3	3 <sup>vi</sup>	3,7760(18)	0,0(2)	3,3368(13)	1,768

operacje symetrii: (iii)  $2-x, 1-y, 1-z$ ; (vi)  $1-x, 1-y, 1-z$ .

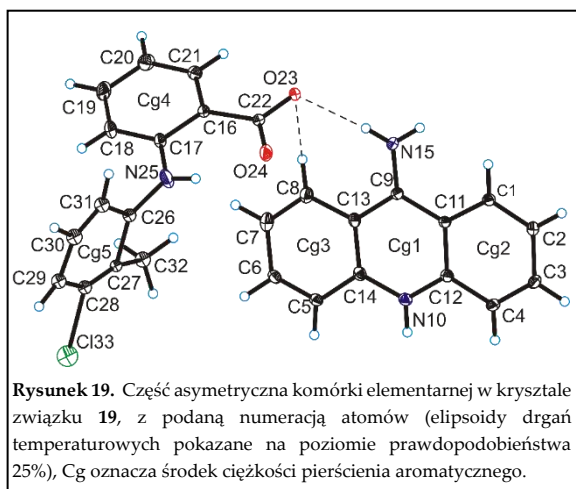
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H\cdots Cg)$ [Å]	$d(C\cdots Cg)$ [Å]	$\angle(C-H\cdots Cg)$ [°]
C(23)–H(23)...Cg5 <sup>ii</sup>	2,92	3,813(4)	161

operacje symetrii: (ii)  $1-x, 1-y, 2-z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 19

### 2-[(3-chloro-2-metylofenylo)amino]benzoesan (kwas tolfenamowy) 9-aminoakrydynowy



Równomolowe ilości monohydratu chlorowodoru 9-aminoakrydyny (0,05 g, 0,201 mmol) i kwasu tolfenamowego (0,053 g, 0,201 mmol) rozpuściłem w 25 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 4:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 30 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 70% w postaci żółtych kryształów o temperaturze

topnienia wynoszącej 340,3°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 19, Tabela 55) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 56, 57).

**Tabela 55.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 19.

Wzór sumaryczny	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Masa molowa [g/mol]	455,92
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /c
a [Å]	19,9306(11)
b [Å]	15,9365(9)
c [Å]	7,1470(4)
α [°]	90
β [°]	94,920(5)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2261,7(2)
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	0,199
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,097
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,33-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	17291/3978 [R <sub>int</sub> = 0,0419]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,075
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0860; wR <sub>2</sub> = 0,2220
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1162; wR <sub>2</sub> = 0,2451

**Tabela 56.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 19.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle(D-H...A)$ [°]
N(10)–H(10)···O(24) <sup>i</sup>	0,86(5)	1,86(5)	2,712(4)	177(4)
N(15)–H(15A)···O(23)	0,86(4)	2,05(4)	2,881(4)	161(3)
N(15)–H(15B)···O(23) <sup>ii</sup>	0,89(4)	2,00(4)	2,855(4)	162(3)
C(1)–H(1)···O(23) <sup>ii</sup>	0,93	2,40	3,314(4)	166
C(8)–H(8)···O(23)	0,93	2,48	3,277(5)	144
operacje symetrii: (i) $x, 3/2-y, 1/2+z$ ; (ii) $1-x, 2-y, 1-z$ .				

d – odległość, < – kąt.

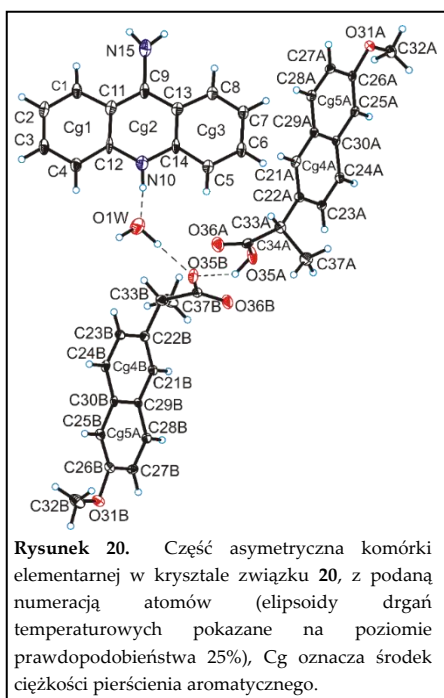
**Tabela 57.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 19.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(CgI...CgJ)$ <sup>b</sup> [Å]	$\angle(CgI-CgJ)$ <sup>c</sup> [°]	$d(CgI...płaszczyzna\ CgJ)$ <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>iii</sup>	3,5741(17)	6,24(14)	3,4078(12)	1,100
1	2 <sup>i</sup>	3,7956(18)	6,07(15)	3,4084(12)	1,452
1	3 <sup>iii</sup>	3,7439(19)	5,54(15)	3,4096(12)	1,349
3	3 <sup>i</sup>	4,006(2)	4,83(17)	3,4834(15)	2,226
operacje symetrii: (i) $x, 3/2-y, 1/2+z$ ; (iii) $x, 3/2-y, -1/2+z$ .					
Oddziaływanie C–H...Cg		$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]	
C(20)–H(20)···Cg4 <sup>iv</sup>		2,90	3,81(2)	168	
C(31A)–H(31B)···Cg4 <sup>v</sup>		2,99	3,80(2)	146	
operacje symetrii: (iv) $x, 5/2-y, 1/2+z$ ; (v) $x, y, -1+z$ .					

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 20

kokryształu soli: kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy (naproksen) 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanoan 9-aminoakrydyniowy – woda (1/1)



Monohydratu chlorowodoru 9-aminoakrydyny (0,026 g, 0,105 mmol) i naproksen (0,012 g, 0,052 mmol) w stosunku molowym 2:1 rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 3:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Otrzymano produkt z wydajnością około 80% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 253,5°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 20, Tabela 58) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 59, 60) (Załącznik D5).

**Tabela 58.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 20.

Wzór sumaryczny	C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Masa molowa [g/mol]	672,75
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub>
a [Å]	10,0768(11)
b [Å]	6,2918(5)
c [Å]	27,347(3)
α [°]	90
β [°]	98,004(11)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1717,0(3)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,301
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,089
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,32-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	11483/5516 [R <sub>int</sub> = 0,0978]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,939
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0677; wR <sub>2</sub> = 0,0843
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1928; wR <sub>2</sub> = 0,1174

**Tabela 59.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 20.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(1W)	0,97(5)	1,48(6)	2,427(9)	165(9)
N(15)–H(15B)...O(36A) <sup>i</sup>	0,89(9)	1,97(9)	2,857(9)	178(9)
O(1W)–H(1W)...O(36B) <sup>ii</sup>	0,91(3)	1,83(5)	2,717(9)	164(7)
O(1W)–H(2W)...O(35B)	1,00(8)	1,75(8)	2,742(9)	169(5)
O(35A)–H(35A)...O(35B)	0,90(9)	1,87(9)	2,511(9)	127(9)
C(23B)–H(23B)...O(36B)	0,93	2,53	3,418(9)	160

operacje symetrii: (i)  $-1+x, y, z$ ; (ii)  $x, -1+y, z$ .

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 60.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–H... $\pi$  występujących w kryształach związku 20.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	3 <sup>ii</sup>	3,499(6)	1,8(5)	3,445(4)	0,713

operacje symetrii: (ii)  $x, -1+y, z$ .

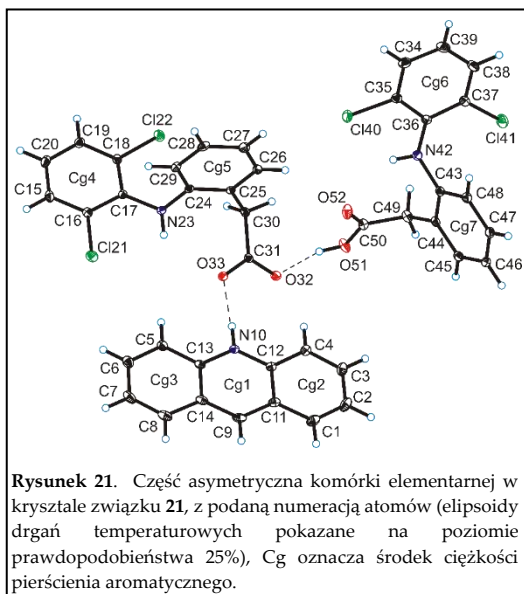
Oddziaływanie C–H...Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle\text{C–H}\cdots\text{Cg}$ [°]
C(2)–(H2)...Cg4B <sup>iii</sup>	2,56	3,335(9)	141
C(6)–(H6)...Cg4A	2,60	3,388(9)	142
C(28B)–(H28B)...Cg5B <sup>iv</sup>	2,74	3,491(8)	138

operacje symetrii: (iii)  $-1+x, -1+y, z$ ; (iv)  $2-x, 1/2+y, -z$ .

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 21

kokryształ soli: kwas 2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octowy (diklofenak)  
2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenylo]octan akrydyniowy



związku (Tabela 62, 63), (Załącznik D3).

Równomolowe ilości akrydyny (0,02 g, 0,111 mmol) i diklofenaku (0,030 g, 0,111 mmol) rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Po około 5 dniach otrzymano produkt z wydajnością około 60% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 158,0°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 21, Tabela 61) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego

**Tabela 61.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 21.

Wzór sumaryczny	C <sub>41</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Masa molowa [g/mol]	771,49
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	10,1582(4)
b [Å]	12,3057(6)
c [Å]	14,8978(7)
α [°]	91,050(4)
β [°]	99,988(3)
γ [°]	99,111(4)
V [Å <sup>3</sup> ]	1808,9(1)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,416
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,375
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,31-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	12784/6353 [R <sub>int</sub> = 0,0297]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	1,021
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0445; wR <sub>2</sub> = 0,0844
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,0703; wR <sub>2</sub> = 0,0945

**Tabela 62.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 21.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
N(10)–H(10)...O(33)	0,87(2)	1,79(2)	2,648(2)	170(2)
O(51)–H(51)...O(32)	0,90(4)	1,69(3)	2,560(3)	164(3)
C(45)–H(45)...O(32) <sup>i</sup>	0,93	2,71(1)	3,603	160(1)
C(4)–H(4)...O(32)	0,93	2,40	3,292(3)	160
C(8)–H(8)...O(52) <sup>ii</sup>	0,93	2,50	3,342(3)	150

operacje symetrii: (i) 1-x, -y, 1-z ; (ii) 1-x, 1-y, 1-z.

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 63.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz C–X... $\pi$  (X = H/Cl) występujących w kryształach związku 21.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI...CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI...płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
1	1 <sup>ii</sup>	3,737(1)	0,0(1)	3,409(9)	1,533
1	2 <sup>ii</sup>	3,841(1)	2,2(1)	3,404(9)	1,672
2	3 <sup>ii</sup>	3,796(2)	3,8(1)	3,464(1)	1,388
1	4 <sup>v</sup>	3,662(1)	3,9(1)	3,345(9)	1,293
3	4 <sup>v</sup>	3,917(1)	2,4(1)	3,459(1)	1,883

operacje symetrii: (ii) 1-x, 1-y, 1-z; (v) 2-x, 1-y, 1-z.

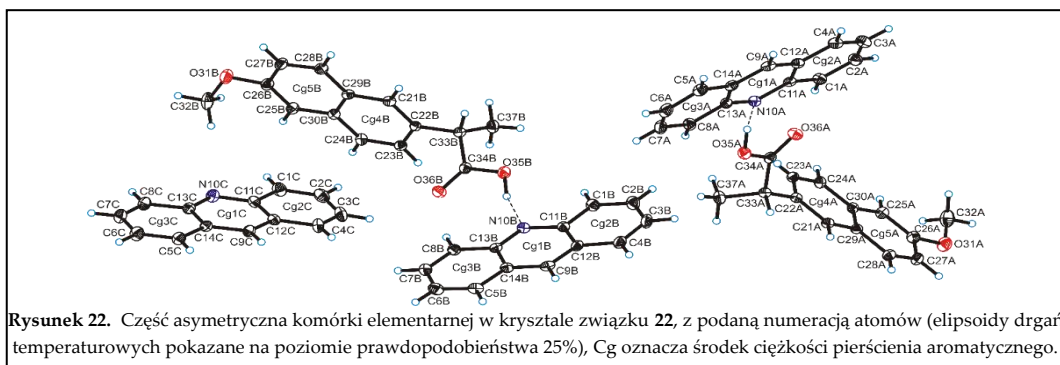
Oddziaływanie C–X...Cg	$d(\text{X...Cg})$ [Å]	$d(\text{C...Cg})$ [Å]	$\angle(\text{C–X...Cg})$ [°]
C(1)–H(1)...Cg4 <sup>ii</sup>	2,79	3,697(3)	165
C(7)–H(7)...Cg7 <sup>ii</sup>	2,90	3,769(3)	156
C(16)–Cl(21)...Cg7 <sup>iii</sup>	3,885(1)	5,138(2)	127,92(8)
C(35)–Cl(40)...Cg6 <sup>iv</sup>	3,725(1)	4,267(2)	95,89(8)

operacje symetrii: (ii) 1-x, 1-y, 1-z; (iii) 1+x, 1+y, z; (iv) 1-x, -y, 2-z.

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

## Związek 22

kokryształ kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy (naproksen) – akrydyna  
(2/3)



Rysunek 22. Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku 22, z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazane na poziomie prawdopodobieństwa 25%), Cg oznacza środek ciężkości pierścienia aromatycznego.

Akrydyna (0,024 g, 0,134 mmol) i naproksen (0,015 g, 0,065 mmol) w stosunku molowym 2:1 rozpuściłem w 4 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1, a następnie roztwór doprowadziłem do wrzenia i ogrzewałem w płaszczu grzejnym przez około 20 minut. Po zakończeniu ogrzewania roztwór schłodziłem i pozostawiłem w temperaturze pokojowej w celu powolnej ewaporacji rozpuszczalnika. Otrzymano produkt z wydajnością około 80% w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia wynoszącej 59,8°C. Przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów, rozwiązałem i udokładniłem strukturę (Rysunek 22, Tabela 64) oraz dokonałem analizy oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 65, 66) (Załącznik D5).

Tabela 64. Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów dla związku 22.

Wzór sumaryczny	C <sub>67</sub> H <sub>55</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Masa molowa [g/mol]	998,14
Temperatura eksperymentu [K]	295(2)
Długość fali promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P <sub>2</sub> <sub>1</sub>
a [Å]	17,3435(14)
b [Å]	5,9437(6)
c [Å]	25,672(2)
α [°]	90
β [°]	101,975(9)
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2588,8(4)
Z	2
Gęstość teoretyczna kryształu ρ <sub>calc</sub> [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,280
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,082
Zakres pomiaru kąta θ [°]	3,25-25,00
Liczba refleksów zmierzonych/niezależnych	18978/7896 [R <sub>int</sub> = 0,0837]
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Wskaźnik jakości udokładnienia (GOOF)	0,955
Wskaźnik rozbieżności (R) dla refleksów obserwowanych [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0585; wR <sub>2</sub> = 0,0927
Wskaźnik rozbieżności (R) dla wszystkich refleksów	R <sub>1</sub> = 0,1578; wR <sub>2</sub> = 0,1231



**Tabela 65.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 22.

Wiązanie wodorowe D–H…A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H…A})$ [Å]	$d(\text{D…A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H…A})$ [°]
O(35A)–H(35A)…N(10A)	1,00(5)	1,80(6)	2,743(8)	157(5)
O(35B)–H(35B)…N(10B)	0,98(6)	1,89(6)	2,810(7)	156(6)
C(8B)–H(8B)…O(36B)	0,93	2,40	3,303(9)	164
C(33A)–H(33A)…N(10A) <sup>i</sup>	0,98	2,61	3,573(9)	166
C(37A)–H(37B)…O(36A) <sup>i</sup>	0,96	2,45	3,317(9)	150
operacje symetrii: (i) $x, -1+y, z$ .				

d – odległość, < – kąt.

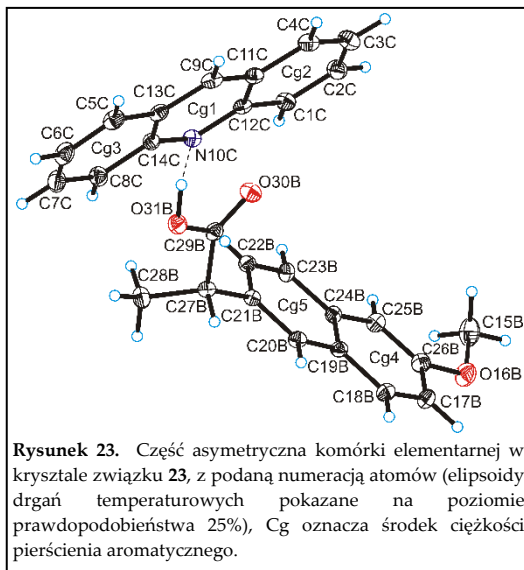
**Tabela 66.** Parametry geometryczne oddziaływań C–H… $\pi$  występujących w kryształach związku 22.

Oddziaływanie C–H…C <sub>g</sub>	$d(\text{H…C}_g)$ [Å]	$d(\text{C…C}_g)$ [Å]	$\angle(\text{C–H…C}_g)$ [°]
C(2A)–H(2A)…C <sub>g</sub> 3C <sup>ii</sup>	2,96	3,723(9)	140
C(2C)–H(2C)…C <sub>g</sub> 4B	2,93	3,706(9)	141
C(5C)–H(5C)…C <sub>g</sub> 1C <sup>iii</sup>	2,90	3,529(8)	126
C(9B)–H(9B)…C <sub>g</sub> 5A <sup>iv</sup>	2,92	3,678(8)	140
C(28A)–H(28A)…C <sub>g</sub> 1B <sup>v</sup>	2,94	3,545(6)	124
C(32A)–H(32C)…C <sub>g</sub> 4A <sup>v</sup>	2,89	3,693(8)	142
C(33A)–H(33A)…C <sub>g</sub> 1A <sup>i</sup>	2,97	3,818(8)	145
C(33B)–H(33B)…C <sub>g</sub> 3A <sup>vi</sup>	2,94	3,810(6)	149
operacje symetrii: (i) $x, -1+y, z$ ; (ii) $x, y, -1+z$ ; (iii) $2-x, 1/2+y, 2-z$ ; (iv) $2-x, 3/2+y, 1-z$ ; (v) $2-x, -1/2+y, 1-z$ ; (vi) $1-x, -1/2+y, 1-z$ .			

C<sub>g</sub> – środek ciężkości pierścienia.

## Związek 23

kokryształ kwas 2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanowy (naproksen) – akrydyna (1/1)



Równomolowe ilości akrydyny (0,087 g, 0,485 mmol) i naproksenu (0,11 g, 0,478 mmol) ucierano trzykrotnie razem z 10 kroplami (około 0,4 ml) etanolu, następnie próbkę poddano obróbce cieplnej w piecu w 93°C przez 3 godziny. Następnie przeprowadziłem badania otrzymanych kryształów metodą proszkowej rentgenowskiej analizy strukturalnej (XRPD), wykorzystując dyfraktometr Bruker D8 Advance z detektorem Lynx-Eye XE-T. Struktura została rozwiązana i udokładniona (Rysunek 23, Tabela 67) oraz została przeprowadzona analiza oddziaływań w kryształach badanego związku (Tabela 68, 69) (Załącznik D5).

**Tabela 67.** Dane eksperymentalne dotyczące pomiaru metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej proszku dla związku 23.

<b>Wzór sumaryczny</b>	$C_{27}H_{23}NO_3$
Masa molowa [g/mol]	409,48
Temperatura eksperymentu [K]	295
Długość fali promieniowania [Å]	1,5418
Układ krystalograficzny	rombowy
Grupa przestrzenna	$P2_12_12_1$
a [Å]	12,6466(4)
b [Å]	29,6246(12)
c [Å]	5,63596(19)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2111,52
Z	4
Gęstość teoretyczna kryształu $\rho_{calc}$ [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,288
Zakres pomiaru kąta 2 $\theta$ [°]	3-70

**Tabela 68.** Parametry geometryczne wiązań wodorowych występujących w kryształach związku 23.

Wiązanie wodorowe D–H...A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H...A})$ [Å]	$d(\text{D...A})$ [Å]	$\angle(\text{D–H...A})$ [°]
O(31B)–H(31B)...N(10C)	0,82	1,85	2,4625(1)	131

d – odległość, < – kąt.

**Tabela 69.** Parametry geometryczne oddziaływań  $\pi\cdots\pi$  oraz  $\text{C–H}\cdots\pi$  występujących w kryształach związku 23.

CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI–CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
2	3 <sup>i</sup>	3,7320(2)	1	3,4785	1,378
operacje symetrii: (i) x, y, 1+z.					
Oddziaływanie C–H...Cg		$d(\text{X}\cdots\text{Cg})$ [Å]		$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle\text{C–X}\cdots\text{Cg}$ [°]
C(15B)–H(15E)...Cg5 <sup>ii</sup>		2,83		3,4359(1)	122
operacje symetrii: (ii) 3/2-x, 1-y, 1/2+z.					

<sup>a</sup> Cg środek ciężkości pierścienia. <sup>b</sup> Cg...Cg odległość pomiędzy środkami ciężkości. <sup>c</sup> Kąt dwuścienny między pierścieniami I oraz J. <sup>d</sup> Odległość między środkiem ciężkości pierścienia I, a pierścieniem J (jego płaszczyzną). <sup>e</sup> Przesunięcie CgI względem CgJ (wektor równoległy do pierścienia J). d – odległość, < – kąt.

**Kopie publikacji wchodzących w skład doktoratu**

## Załącznik D1

Mirocki Artur, Sikorski Artur. Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals* **2020**, 10(2), 79; DOI:10.3390/cryst10020079.

Article

# Influence of Halogen Substituent on the Self-Assembly and Crystal Packing of Multicomponent Crystals Formed from Ethacridine and *Meta*-Halobenzoic Acids

Artur Mirocki \* and Artur Sikorski \*

University of Gdańsk, Faculty of Chemistry, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland

\* Correspondence: artur.mirocki@phdstud.ug.edu.pl (A.M.); artur.sikorski@ug.edu.pl (A.S.);

Tel.: +48-58-523-5112 (A.M. &amp; A.S.)

Received: 10 December 2019; Accepted: 27 January 2020; Published: 31 January 2020



**Abstract:** In order to determine the influence of halogen substituent on the self-assembly of the 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cations and 3-halobenzoate anions in the crystals formed from ethacridine and halobenzoic acids, the series of ethacridinium *meta*-halobenzoates dihydrates: ethacridinium 3-chlorobenzoate dihydrate (1), ethacridinium 3-bromobenzoate dihydrate (2), and ethacridinium 3-iodobenzoate dihydrate (3), were synthesized and structurally characterized. Single-crystal X-ray diffraction measurements showed that the title compounds crystallized in the monoclinic  $P2_1/c$  space group and are isostructural. In the crystals of title compounds, the ions and water molecules interact via  $N-H \cdots O$ ,  $O-H \cdots O$  and  $C-H \cdots O$  hydrogen bonds and  $\pi-\pi$  stacking interactions to produce blocks. The relationship between the distance  $X \cdots O$  between the halogen atom ( $X=Cl, Br, I$ ) of *meta*-halobenzoate anion and the O-atom from the ethoxy group of cation from neighbouring blocks and crystal packing is observed in the crystals of the title compounds.

**Keywords:** ethacridine; halobenzoic acids; intermolecular interactions; hydrogen bonds;  $\pi-\pi$  stacking interactions;  $X \cdots O$  halogen bond; crystal packing

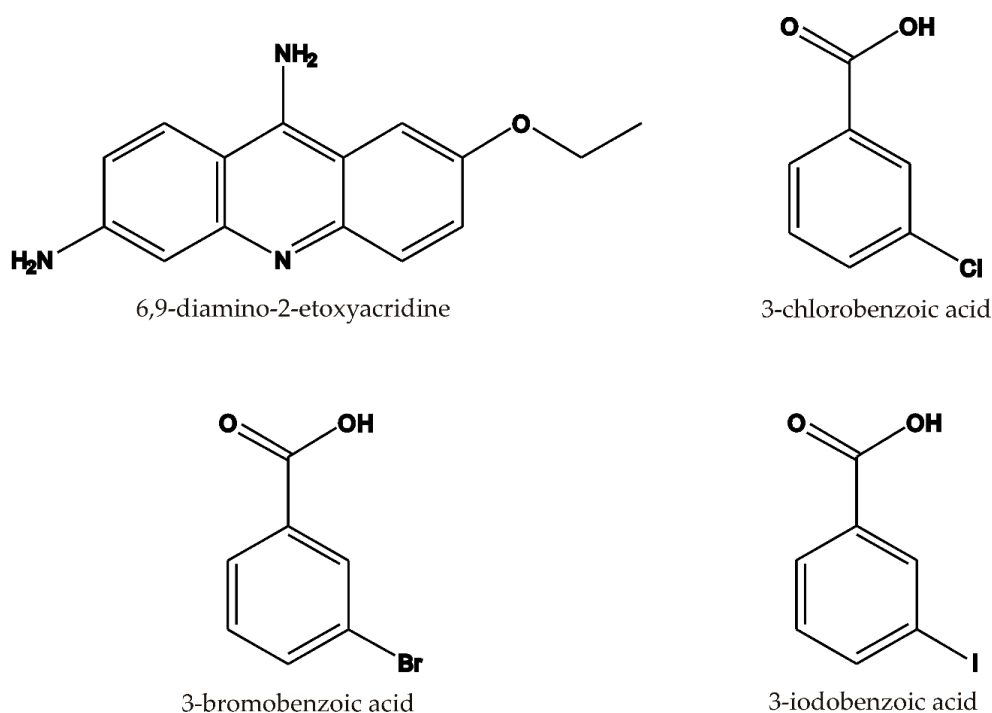
## 1. Introduction

Drug products consist of pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients that improve the physical properties of the APIs such as the solubility, stability, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the product [1–4]. An example of an API is 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (ethacridine), a component of a commonly-used drug known as acrinol (ethacridine lactate monohydrate; trade name: rivanol). Acrinol is a bacteriostatic antiseptic drug, which is usually used to treat suppurating infections and infections of the mouth and throat [5,6]. Furthermore, ethacridine lactate monohydrate is also used illegally as a highly effective abortifacient for second-trimester pregnancy termination [7].

Synthetic studies of the API derivatives provide new ways to improve their physical properties. In this regard, crystal engineering is of highly importance as it allows the precise design of compounds with desired properties. The APIs are often crystallized in a multicomponent system to explore their ability to form a variety of intermolecular interactions, such as: hydrogen bonds ( $O-H \cdots O$ ,  $N-H \cdots O$ ,  $C-H \cdots O$ ,  $C-H \cdots \pi$ ) [8–14], halogen bonds ( $X \cdots X$ ,  $X \cdots O/N/S$ ) [15–18],  $\pi-\pi$  [19–21],  $lp \cdots \pi$  [22,23]. Among them, halogen bonding is a particularly interesting interaction as it is often crucial in the self-assembly and molecular recognition [24–27]. Halogen bonding is an attractive non-covalent interaction that occurs between a halogen atom and a Lewis base and its directionality and strength are often comparable to those of hydrogen bonds. The strength of such interaction increases in the order of  $Cl < Br < I$ .

A search of the Cambridge Structural Database (CSD version 5.40, update August 2019) shows that there are only 3 crystal structures containing ethacridine: 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate monohydrate (REFCODE: BIMJUC) [28], and two polymorphs of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate (REFCODES: COVSUD, COVZOE) [29].

In view of the above, as a continuation of our previous studies concerning multicomponent crystals formed from acridines and benzoic acids [30–32], here we describe the synthesis and crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium (ethacridinium) *meta*-halobenzoates dihydrates: ethacridinium 3-chlorobenzoate (**1**), ethacridinium 3-bromobenzoate (**2**), and ethacridinium 3-iodobenzoate (**3**) (Scheme 1). We report a detailed structural analysis of intermolecular interactions featured in these crystals, with an emphasis on those that involve halogen atoms.



**Scheme 1.** Chemical structures of the crystals system component reported in this paper.

## 2. Materials and Methods

All the chemicals were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Melting points were determined on a Buchi 565 capillary apparatus and were uncorrected.

### 2.1. Synthesis of Compounds 1–3

#### (a) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium 3-chlorobenzoate dihydrate (**1**)

6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and 3-chlorobenzoic acid (0.022 g, 0.138 mmol) were dissolved in 25 cm<sup>3</sup> of an ethanol/water mixture (2:3 v/v) and boiled for 40 minutes. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **1** (m.p. = 263.6 °C).

#### (b) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium 3-bromobenzoate dihydrate (**2**)

6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and 3-bromobenzoic acid (0.028 g, 0.138 mmol) were dissolved in 25 cm<sup>3</sup> of an ethanol/water mixture (2:3 v/v) and boiled for 40 minutes. The clear solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **2** (m.p. = 271.1 °C).

### (c) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium 3-iodobenzoate dihydrate (3)

6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and 3-iodobenzoic acid (0.034 g, 0.138 mmol) were dissolved in 25 cm<sup>3</sup> of an ethanol/water mixture (2:3 v/v) and boiled for 40 minutes. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of 3 (m.p. = 280.8 °C)

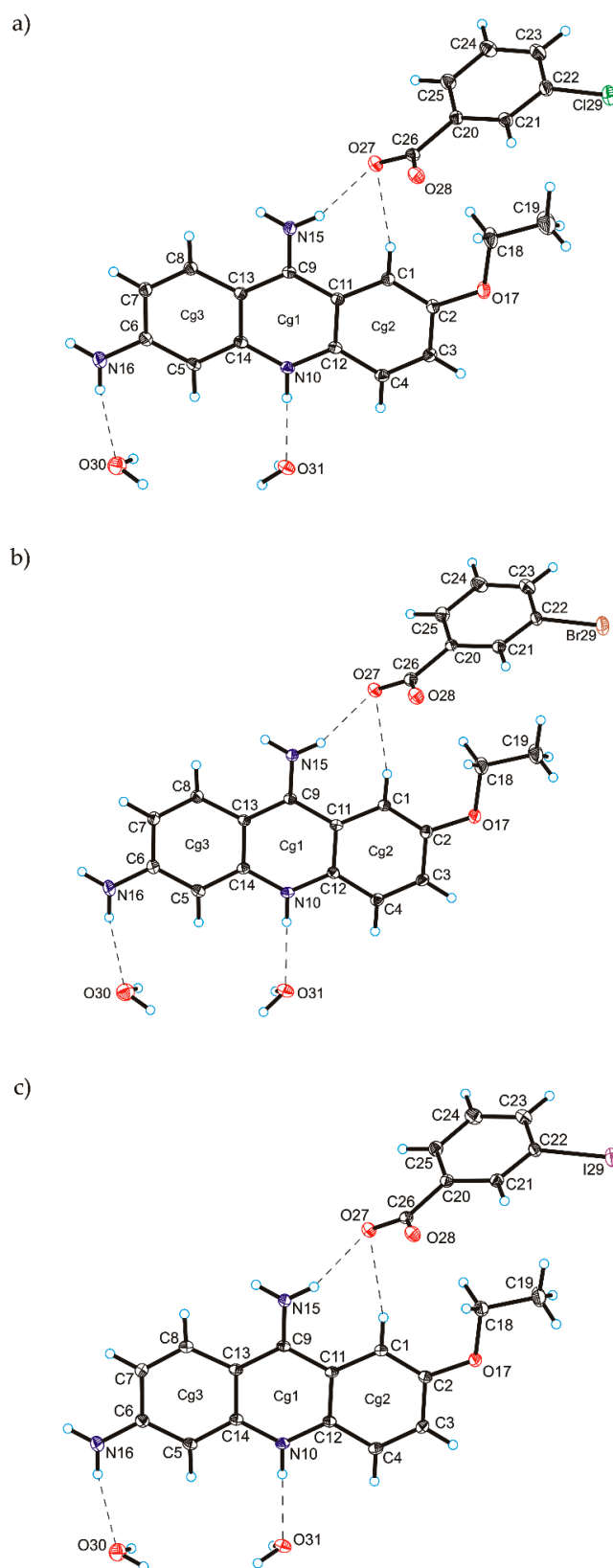
#### 2.2. X-ray Measurements and Refinements

Good-quality single-crystal specimens of 1–3 were selected for X-ray diffraction experiments at T = 295(2) K (Table 1). They were mounted with epoxy glue at the tip of glass capillaries. Diffraction data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer with MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å) radiation. In all cases, the lattice parameters were obtained by least-squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD [33]. Data were reduced using CrysAlis RED software [33] and applying multi-scan absorption corrections (empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in the SCALE3 ABSPACK scaling algorithm). The structural resolution procedure was carried out using the SHELX package [34]. The structures were solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on  $F^2$  using the SHELXL-2017/1 program [34]. All H-atoms bound to N-atoms were located on a difference Fourier map and refined using a riding model, with N–H = 0.86 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H-atoms bound to aromatic C-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with C–H = 0.93 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H-atoms from the methyl group were positioned geometrically and refined using a riding model, with C–H = 0.96 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H-atoms from the water molecules were positioned geometrically and refined using a riding model, with O–H = 0.85 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$  (DFIX command). All interactions and the Kitaigorodskii type of packing index were calculated using the PLATON program [35]. The ORTEPII [36], PLUTO-78 [37] and Mercury [38] programs were used to prepare the molecular graphics.

### 3. Results and Discussion

Single-crystal X-ray diffraction measurements show that the crystals of 1–3 crystallize in the monoclinic  $P2_1/c$  space group with one unit of 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation, one unit of 3-halobenzoic acid anion and two water molecules (Figure 1 and Table 1). The title compounds are isostructural with each other with the percentage of filled space equal to 67.4%, 67.3% and 66.6% for compounds 1–3 respectively (the Kitaigorodskii type of packing index), but they are not isostructural with either 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate monohydrate (triclinic  $P-1$  space group) or 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate (triclinic  $P-1$  or monoclinic  $C2/c$  space groups) [28,29]. In the crystals of compounds 1–3, the bond lengths and angles characterizing the geometry of the ethoxyacridine skeleton [28,29] and 3-halobenzoate acid molecules [30] are typical of these groups of compounds. The lengths of C–O bonds range from 1.245(5) to 1.256(5), indicating a proton transfer occurring between the carboxylic group of *meta*-halobenzoic acid and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine. In the crystals of title compounds, the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation interact with the *meta*-halobenzoate anion through the  $\text{N}_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H15}\cdots\text{O28}) = 2.15\text{--}2.16$  Å, and  $\angle(\text{N15}\text{--}\text{H15}\cdots\text{O28}) = 155\text{--}156^\circ$ ]; whereas one water molecule interacts with both the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the *meta*-halobenzoate anion via  $\text{N}_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{water})}$  [ $d(\text{H10}\cdots\text{O31}) = 1.95$  Å, and  $\angle(\text{N10}\text{--}\text{H10}\cdots\text{O31}) = 176\text{--}178^\circ$ ] and  $\text{O}_{(\text{water})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  [ $d(\text{H31A}\cdots\text{O27}) = 1.85(4)\text{--}1.87(4)$  Å, and  $\angle(\text{O31}\text{--}\text{H31A}\cdots\text{O27}) = 163(4)\text{--}167(4)^\circ$ ] hydrogen bonds respectively, to form a centrosymmetric, cyclic heterohexamer *bis*[ $\cdots$  cation  $\cdots$  water  $\cdots$  anion  $\cdots$ ] [39] (Table 2, Figure 2). This heterohexamer is not observed in the crystal structures of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate monohydrate and 9-diamino-2-ethoxyacridinium lactate [28,29].





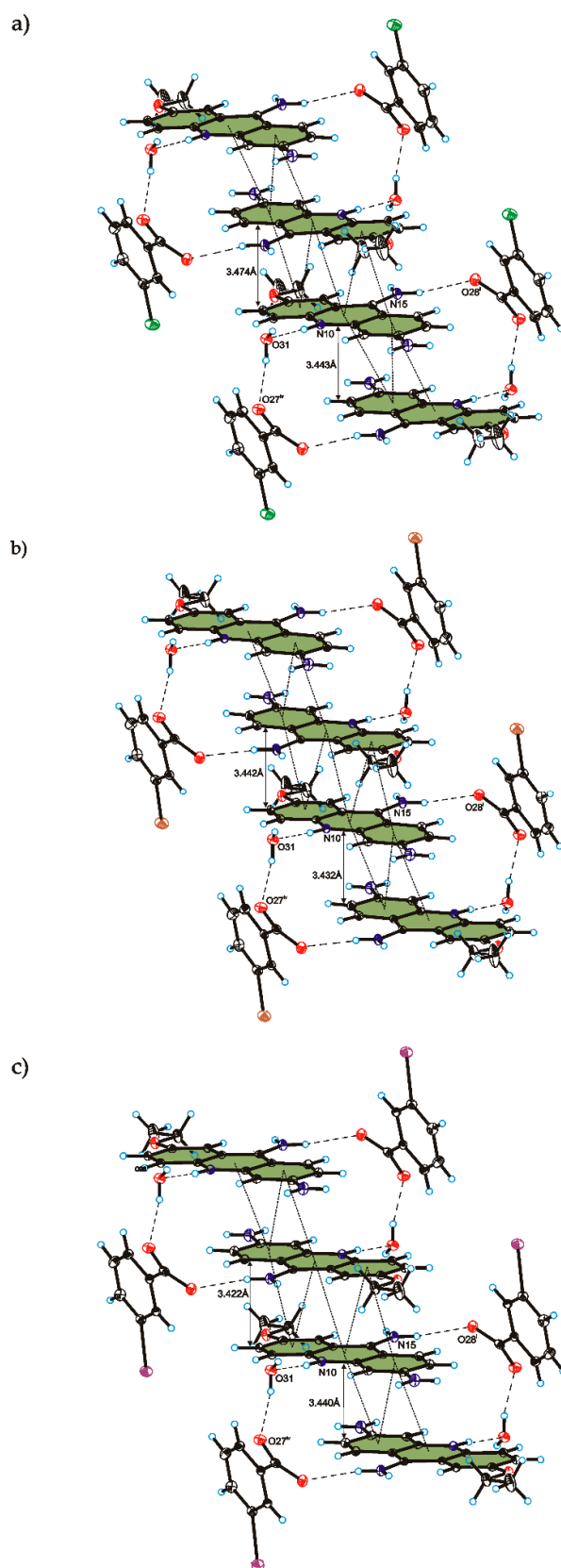
**Figure 1.** Molecular structures of compounds 1–3 in (a–c), respectively, showing the atom-labelling scheme. Cg1, Cg2 and Cg3 denote the ring centroids (hydrogen bonds are represented by dashed lines). Displacement ellipsoids are drawn at the 25% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement parameters for compounds 1–3.

Compound	1	2	3
Chemical formula	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight/g·mol <sup>-1</sup>	445.89	490.35	537.34
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	12.941(4)	13.0933(8)	13.4621(7)
<i>b</i> /Å	8.401(4)	8.3893(7)	8.3911(4)
<i>c</i> /Å	20.580(2)	20.565(5)	20.522(3)
$\alpha$ /°	90	90	90
$\beta$ /°	101.475(3)	101.242(7)	100.263(5)
$\gamma$ /°	90	90	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	2192.6(5)	2215.6(3)	2281.1(2)
<i>Z</i>	4	4	4
<i>T</i> /K	295(2)	295(2)	295(2)
$\lambda_{Mo}$ /Å	0.71073	0.71073	0.71073
$\rho_{calc}$ /g·cm <sup>-3</sup>	1.351	1.470	1.565
<i>F</i> (000)	936	1008	1080
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.213	1.894	1.441
$\theta$ range/°	3.35–25.00	3.17–25.00	3.35–25.00
Completeness $\theta$ /%	99.7	99.8	99.8
Reflections collected	15401	14566	15803
Reflections unique	3855 [R <sub>int</sub> = 0.0689]	3893 [R <sub>int</sub> = 0.0881]	3999 [R <sub>int</sub> = 0.0562]
Data/restraints/parameters	3855/6/293	3893/6/293	3999/6/293
Goodness of fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.007	0.984	1.009
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value ( <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.0593	0.0539	0.0409
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value ( <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.1464	0.1010	0.0771
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value (all data)	0.1114	0.1320	0.0779
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value (all data)	0.1821	0.1263	0.0900
CCDC number	1968938	1968940	1968939

These heterohexamers feature  $\pi$ – $\pi$  stacking formed between ethacridinium cations with centroid···centroid distance [*d*(Cg···Cg)] ranging from 3.583(2) to 3.773(2) Å, and weak C<sub>(acridine)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bonds between a C1 atom of ethacridinium cation and an O-atom from the carboxylate group of *meta*-halobenzoate anion are also observed. The distances between donor and acceptor in all the aforementioned interactions are similar, as is the distance between the mean planes of ethacridine skeletons (3.42–3.43 Å) (Table 2, Figure 2).

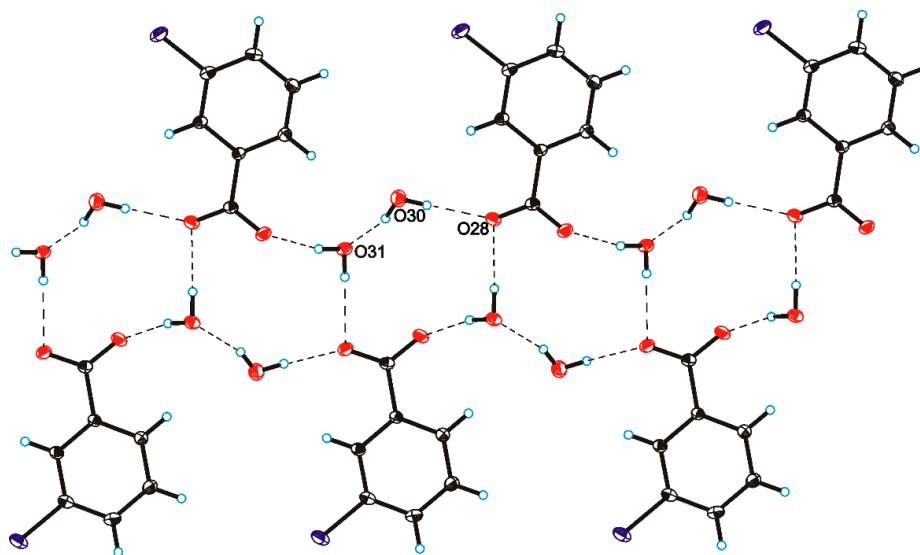
An analysis of interactions between the neighbouring heterohexamers indicates that the  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions, with *d*(Cg···Cg) distance ranging from 3.583 to 3.771 Å, can be observed between aromatic rings of ethacridine moieties. As a result, the  $\pi$ – $\pi$  stacked columns of the 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation are formed along the crystallographic [0 1 0] direction. The distance between the mean planes of ethacridine skeletons of adjacent heterohexamers in these columns is 3.47, 3.44 and 3.42 Å, for compounds 1–3 respectively. The adjacent heterohexamers are also linked by an O<sub>(water)</sub>–H···O<sub>(water)</sub> hydrogen bond between water molecules and through an O<sub>(carboxy)</sub>–H···O<sub>(water)</sub> hydrogen bond between water molecules and *meta*-halobenzoate anions to produce blocks along the *c*-axis (Table 2). As a consequence, we can observe a cyclic synthon [···(O<sup>−</sup>···C<sup>+</sup>···O)···H–O–H···O<sup>−</sup>···H–O–H···O<sup>−</sup>···H–O–H···O<sup>−</sup>···H–O–H···O<sup>−</sup>···] and a hydrogen-bonded supramolecular tape motif (Figure 3) [40–44].



**Figure 2.** Heterohexamers formed by ethacridinium cations, *meta*-halobenzoate anions and water molecules and  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between them in compounds 1–3 shown in (a–c), respectively (hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions are represented by dotted lines).

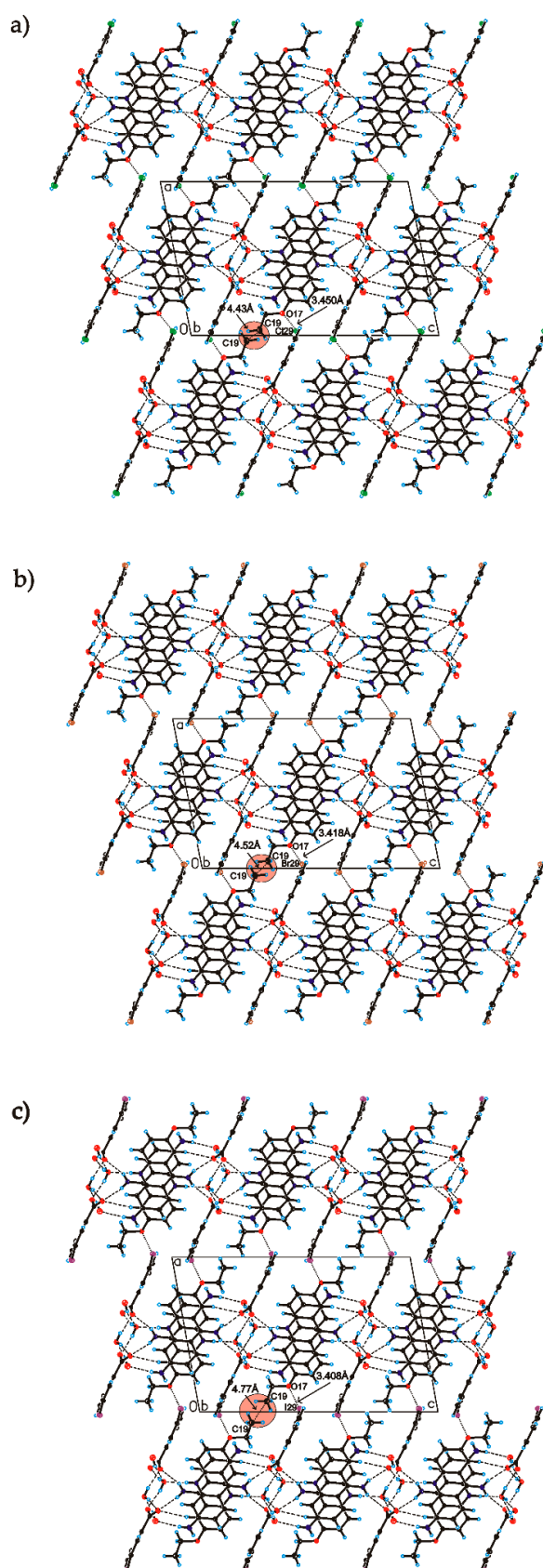
Table 2. Hydrogen bonds geometry for compounds 1–3.

Compound	D–H···A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H···A) [Å]	<i>d</i> (D···A) [Å]	∠D–H···A (°)
1	N(10)–H(10)···O(31)	0.86	1.95	2.810(3)	178
	N(15)–H(15A)···O(28) <sup>i</sup>	0.86	2.16	2.957(3)	155
	N(15)–H(15B)···O(27)	0.86	2.13	2.960(3)	161
	N(16)–H(16A)···O(30)	0.86	2.17	3.016(4)	168
	O(30)–H(30A)···O(31) <sup>ii</sup>	0.84(3)	2.01(3)	2.824(4)	163(3)
	O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.84(3)	2.00(3)	2.835(4)	177(7)
	O(31)–H(31A)···O(27) <sup>iv</sup>	0.84(3)	1.87(3)	2.689(3)	167(4)
	O(31)–H(31B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.85(3)	1.94(3)	2.775(3)	169(3)
	C(1)–H(1)···O(27)	0.93	2.56	3.471(4)	167
	Symmetry code: (i) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1/2– <i>z</i> ; (ii) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 3/2– <i>z</i> ; (iii) 1– <i>x</i> , 1– <i>y</i> , 1– <i>z</i> ; (iv) <i>x</i> , 3/2– <i>y</i> , 1/2+ <i>z</i> .				
2	N(10)–H(10)···O(31)	0.86	1.95	2.813(4)	177
	N(15)–H(15A)···O(28) <sup>i</sup>	0.86	2.15	2.950(4)	156
	N(15)–H(15B)···O(27)	0.86	2.13	2.954(4)	160
	N(16)–H(16A)···O(30)	0.86	2.18	3.026(6)	168
	O(30)–H(30A)···O(31) <sup>ii</sup>	0.85(4)	1.98(4)	2.811(6)	167(4)
	O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.86(3)	1.98(3)	2.835(5)	173(5)
	O(31)–H(31A)···O(27) <sup>iv</sup>	0.85(4)	1.85(4)	2.679(5)	163(5)
	O(31)–H(31B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.85(4)	1.93(4)	2.763(5)	169(5)
	C(1)–H(1)···O(27)	0.93	2.55	3.465(5)	168
	Symmetry code: (i) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1/2– <i>z</i> ; (ii) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 3/2– <i>z</i> ; (iii) 1– <i>x</i> , 1– <i>y</i> , 1– <i>z</i> ; (iv) <i>x</i> , 3/2– <i>y</i> , 1/2+ <i>z</i> .				
3	N(10)–H(10)···O(31)	0.86	1.95	2.807(4)	176
	N(15)–H(15A)···O(28) <sup>i</sup>	0.86	2.16	2.964(4)	156
	N(15)–H(15B)···O(27)	0.86	2.13	2.948(4)	160
	N(16)–H(16A)···O(30)	0.86	2.19	3.031(5)	166
	O(30)–H(30A)···O(31) <sup>ii</sup>	0.84(4)	2.00(4)	2.816(5)	165(4)
	O(30)–H(30B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.83(3)	2.00(3)	2.830(5)	172(5)
	O(31)–H(31A)···O(27) <sup>iv</sup>	0.83(4)	1.87(4)	2.684(4)	164(4)
	O(31)–H(31B)···O(28) <sup>iii</sup>	0.83(3)	1.93(3)	2.757(4)	171(3)
	C(1)–H(1)···O(27)	0.93	2.54	3.455(4)	168
	Symmetry code: (i) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1/2– <i>z</i> ; (ii) 1– <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 3/2– <i>z</i> ; (iii) 1– <i>x</i> , 1– <i>y</i> , 1– <i>z</i> ; (iv) <i>x</i> , 3/2– <i>y</i> , 1/2+ <i>z</i> .				



**Figure 3.** Supramolecular tape motif in the crystal packing of compound 3 (hydrogen bonds are represented by dashed lines).

In these blocks, we can also observe the N<sub>(6-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond between amino group substituted on the carbon atom C6 of ethacridinium moiety and the O-atom from the carboxylate group of anion (Figure 4). The distances between donor and acceptor atoms engaged in these hydrogen bonds are similar in the crystals of compounds 1–3 (Table 2).



**Figure 4.** Crystal packing of compounds 1–3 shown in (a–c), respectively, viewed along the *b*-axis (hydrogen bonds and halogen bonds are represented by dashed lines, whereas C19...C19 (highlighted in pink) and X29...O17 distances are represented by dotted lines).

In the packing of the crystals of title compounds, we can observe that distance between the halogen atom substituted in the *meta*- position of the aromatic ring of acid and the O-atom from the ethoxy group of cation [ $d(X \cdots O)$ ] from neighbouring blocks decreases with decreasing electronegativity of the halogen atom, and is  $d(Cl29 \cdots O17) = 3.450(3) \text{ \AA}$ ,  $d(Br29 \cdots O17) = 3.418(3) \text{ \AA}$  and  $d(I29 \cdots O17) = 3.408(3) \text{ \AA}$  (Figure 4). It is longer than the sum of the van der Waals radii of chlorine and oxygen atoms (3.27 Å) and bromine and oxygen atoms (3.37 Å); however, it is shorter than the sum of the van der Waals radii of iodine and oxygen atoms (3.50 Å). As a result, the weak  $X \cdots O$  halogen bond is observed only in the crystal of compound 3. At the same time, the distance between adjacent blocks increases with decreasing  $d(X \cdots O)$  distance (the distance between the closest methyl groups from neighbouring blocks (distance between C19  $\cdots$  C19 atoms) is 4.43, 4.52 and 4.77 Å for compounds 1–3, respectively) (Figure 4).

Other relationships are observed in isostructural unsolvated co-crystals formed from acridine and *meta*-halobenzoic acids [30]. Due to the fact that in the crystals of these complexes the solvent molecules are absent, acridine and *meta*-halobenzoic acids molecules are linked through  $O_{(\text{carboxy})} - H \cdots N_{(\text{acridine})}$  and  $C_{(\text{acridine})} - H \cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds to form centrosymmetric, cyclic heterotetramers *bis*[ $\cdots$  acridine  $\cdots$  benzoic acid  $\cdots$ ] [39]. The neighbouring heterotetramers are linked via  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between aromatic rings of acridine moieties, and  $C_{(\text{acridine})} - H \cdots O_{(\text{carboxy})}$  and  $C_{(\text{acridine})} - H \cdots X$  hydrogen bonds and produce blocks. The geometrical parameters characterized the aforementioned interactions (including the distance between the mean planes of adjacent acridine skeletons of neighbouring heterotetramers equal to *ca.* 3,56 Å) are similar in all cases. However, between neighbouring blocks  $X \cdots O$  contact occurs between the halogen atom and the O-atom from the carboxy group of acids, and the  $d(X \cdots O)$  distance increases with the decreasing of electronegativity of the halogen atom [ $d(Cl \cdots O) = 3.399(3) \text{ \AA}$ ,  $d(Br \cdots O) = 3.415(3) \text{ \AA}$  and  $d(I \cdots O) = 3.468(3) \text{ \AA}$ ], as does the distance between neighbouring blocks. Simultaneously, the strength of the  $C_{(\text{acid})} - H \cdots X$  hydrogen bond decreases, which also links the neighbouring blocks and the the Kitaigorodskii type of packing index (with the percentage of filled space equal to 68.0, 67.9 and 67.4% for complexes formed from 3-chloro, 3-bromo and 3-iodobenzoic acid respectively).

#### 4. Conclusions

Considering the above, we can conclude that type of halogen atom substituted in the *meta*-position in the benzoate ion influences the crystal packing of the title compounds. The  $d(X \cdots O)$  distance between the halogen atom substituted in the *meta*- position of the aromatic ring of acid and the O-atom from the ethoxy group of cation from neighbouring blocks decreases with the decreasing electronegativity of the halogen atom in the order  $1 > 2 > 3$ , as does the distance between the mean planes of adjacent acridine skeletons of neighbouring heterohexamers. At the same time, the distance between adjacent blocks increases in the order  $1 < 2 < 3$ , which explains the decreasing of the Kitaigorodskii type of packing index of compound 3 by about 1% compared to the other compounds. The weak  $X \cdots O$  halogen bond is observed only in the crystal of compound 3. This confirms the general tendency that in multicomponent crystals formed from chloro- and bromo-substituted acids, the molecules/ions of acid are hydrogen-bonded, whereas those formed from iodo-substituted acids are halogen bonded [17–20,26–29].

Future studies are expected to confirm the conclusions that can be drawn from this research. In order to determine the influence of other substituents in the benzoic acid molecule, such as -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub> and -NO<sub>2</sub> on the self-assembly processes, we plan to obtain other multicomponent crystals formed from ethacridine and other mono- or poly- substituted benzoic acids.

The results of our research may be of practical importance from the crystal engineering point of view for the design of new pharmaceutical multicomponent crystals formed from ethacridine or other acridine derivatives.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.M. and A.S.; methodology, A.M. and A.S.; software, A.M. and A.S.; formal analysis, A.M. and A.S.; investigation, A.M. and A.S.; writing—original draft preparation, A.M. and A.S.; visualization, A.M. and A.S.; project administration, A.M. and A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by: Research of Young Scientists grant (BMN) no. 538-8220-B290-18, 539-8220-B290-19 (University of Gdańsk) and DS 530-8228-D738-19 (University of Gdańsk).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Pilcer, G.; Amighi, K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* **2010**, *392*, 1–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Jivraj, M.; Martini, L.G.; Thomson, C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Tech. Today* **2000**, *3*, 58–63. [[CrossRef](#)]
3. Illum, L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1326–1331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Baldrick, P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul. Toxicol. Pharm.* **2010**, *56*, 290–299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Oie, S.; Kamiya, A. Bacterial contamination of commercially available ethacridine lactate (acrinol) product. *J. Hosp. Infect.* **1996**, *34*, 51–58. [[CrossRef](#)]
6. Koelzer, S.C.; Held, H.; Toennes, S.W.; Verhoff, M.A.; Wunder, C. Self-induced illegal abortion with Rivanol®: A medicolegal–toxicological case report. *Forensic Sci. Int.* **2016**, *268*, e18–e22. [[CrossRef](#)]
7. Chen, C.; Lin, F.; Wang, X.; Jiang, Y.; Wu, S. Mifepristone combined with ethacridine lactate for the second-trimester pregnancy termination in women with placenta previa and/or prior cesarean deliveries. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2017**, *295*, 119–124. [[CrossRef](#)]
8. Aakeröy, C.B.; Fasulo, M.; Schultheiss, N.; Desper, J.; Moore, C. Structural competition between hydrogen bonds and halogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13772–13773. [[CrossRef](#)]
9. Desiraju, G.R. Designer crystals: Intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons. *Chem. Commun.* **1997**, *16*, 1475–1482. [[CrossRef](#)]
10. Thomas, S.P.; Pavan, M.S.; Guru Row, T.N. Charge density analysis of ferulic acid: Robustness of a trifurcated C-H···O hydrogen bond. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 6083–6091. [[CrossRef](#)]
11. Tothadi, S.; Desiraju, G.R. Designing ternary cocrystals with hydrogen bonds and halogen bonds. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7791–7793. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Weiss, H.-C.; Bläser, D.; Boese, R.; Doughan, B.M.; Haley, M.M. C-H··· $\pi$  interactions in ethynylbenzenes: The crystal structures of ethynylbenzene and 1,3,5-triethynylbenzene, and a redetermination of the structure of 1,4-diethynylbenzene. *Chem. Comm.* **1997**, *18*, 1703–1704. [[CrossRef](#)]
13. Steiner, T. C-H···O hydrogen bonding in crystals. *Crystallogr. Rev.* **2003**, *9*, 177–228. [[CrossRef](#)]
14. Nishio, M. CH/ $\pi$  hydrogen bonds in crystals. *CrystEngComm* **2004**, *6*, 130–158. [[CrossRef](#)]
15. Aakeröy, C.B.; Sinha, A.S.; Chopade, P.D.; Desper, J. Halogen bonding or close packing? Examining the structural landscape in a series of Cu(II)-acac complexes. *Dalton T.* **2011**, *40*, 12160–12168. [[CrossRef](#)]
16. Aakeröy, C.B.; Chopade, P.D.; Desper, J. Establishing a hierarchy of halogen bonding by engineering crystals without disorder. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4145–4150. [[CrossRef](#)]
17. Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G.R. Halogen bonds in crystal engineering: Like hydrogen bonds yet different. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2514–2524. [[CrossRef](#)]
18. Lommerse, J.P.M.; Stone, A.J.; Taylor, R.; Allen, F.H. The nature and geometry of intermolecular interactions between halogens and oxygen or nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108–3116. [[CrossRef](#)]
19. Blake, A.J.; Champness, N.R.; Khlobystov, A.N.; Lemenovskii, D.A.; Li, W.-S.; Schröder, M. Crystal engineering: The effects of  $\pi$ - $\pi$  interactions in copper(I) and silver(I) complexes of 2,7-diazapyrene. *Chem. Comm.* **1997**, *15*, 1339–1340. [[CrossRef](#)]
20. Huang, J.; Kertesz, M. Intermolecular covalent  $\pi$ - $\pi$  bonding interaction indicated by bond distances, energy bands, and magnetism in biphenalenyl biradicaloid molecular crystal. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1634–1643. [[CrossRef](#)]
21. Hunter, C.A.; Sanders, J.K.M. The nature of  $\pi$ - $\pi$  interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534. [[CrossRef](#)]
22. Shukla, R.; Mohan, T.P.; Vishalakshi, B.; Chopra, D. Experimental and theoretical analysis of  $\text{I}p \cdots \pi$  intermolecular interactions in derivatives of 1,2,4-triazoles. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 1702–1713. [[CrossRef](#)]

23. Nelyubina, Y.V.; Barzilovich, P.Y.; Antipin, M.Y.; Aldoshin, S.M.; Lyssenko, K.A. Cation- $\pi$  and lone pair- $\pi$  interactions combined in one: The first experimental evidence of  $(\text{H}_3\text{O-lp})^+\cdots\pi$ -system binding in a crystal. *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 2895–2898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Auffinger, P.; Hays, F.A.; Westhof, E.; Ho, P.S. Halogen bonds in biological molecules. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789–16794. [[CrossRef](#)]
25. Meyer, F.; Dubois, P. Halogen bonding at work: Recent applications in synthetic chemistry and materials science. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3058–3071. [[CrossRef](#)]
26. Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. The halogen bond. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478–2601. [[CrossRef](#)]
27. Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. Halogen bonding in supramolecular chemistry. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2008**, *47*, 6114–6127. [[CrossRef](#)]
28. Neidle, S.; Aggarwal, A. Nucleic Acid Binding Drugs. The Structure of 3,9-Diamino-7-ethoxyacridine (Rivanol) as the Lactate Monohydrate Salt. *Acta Crystallogr.* **1982**, *B38*, 2420–2424. [[CrossRef](#)]
29. Fujii, K.; Uekusa, H.; Itoda, N.; Hasegawa, G.; Yonemochi, E.; Terada, K.; Pan, Z.; Harris, K.D.M. Physicochemical understanding of polymorphism and solid-state dehydration/rehydration processes for the pharmaceutical material acrinol, by Ab initio powder X-ray diffraction analysis and other techniques. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 580–586. [[CrossRef](#)]
30. Kowalska, K.; Trzybiński, D.; Sikorski, A. Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystal formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 7199–7212. [[CrossRef](#)]
31. Sikorski, A.; Trzybiński, D. Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2253–2255. [[CrossRef](#)]
32. Sikorski, A.; Trzybiński, D. Networks of intermolecular interactions involving nitro groups in the crystals of three polymorphs of 9-aminoacridinium 2,4-dinitrobenzoate · 2,4-dinitrobenzoic acid. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1049*, 90–98. [[CrossRef](#)]
33. *CrysAlis CCD and CrysAlis RED, Version 1.171.36.24*; Oxford Diffraction Ltd.: Yarnton, England, 2012.
34. Sheldrick, G.M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr.* **2009**, *D65*, 148–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Johnson, C.K. *ORTEP II, Report ORNL-5138*; Oak Ridge National Laboratory: OakRidge, TN, USA, 1976.
37. Motherwell, S.; Clegg, S. *PLUTO-78, Program for Drawing and Molecular Structure*; University of Cambridge: Cambridge, UK, 1978.
38. Macrae, C.F.; Bruno, I.J.; Chisholm, J.A.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P.A. Mercury CSD 2.0—New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470. [[CrossRef](#)]
39. Wang, J.-R.; Ye, C.; Mei, X. Structural and physicochemical aspects of hydrochlorothiazide co-crystals. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6996–7003. [[CrossRef](#)]
40. Smith, G.; Wermuth, U.D. Bis (guanidinium) 4,5-dichlorophthalate monohydrate. *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o1645. [[CrossRef](#)]
41. Rajam, A.; Thomas Muthiah, P.; Butcher, R.J.; Zeller, M. Crystal structure of 4-amino-5-chloro-2,6-dimethylpyrimidinium thiophene-2,5-dicarboxylate. *Acta Crystallogr.* **2016**, *E72*, 1043–1046. [[CrossRef](#)]
42. Mukherjee, A.; Dixit, K.; Sarma, S.P.; Desiraju, G.R. Aniline–phenol recognition: From solution through supramolecular synthons to cocrystals. *IUCr* **2014**, *1*, 228–239. [[CrossRef](#)]
43. Kaur, R.; Gautam, R.; Cherukuvada, S.; Guru Row, T.N. Do carboximide–carboxylic acid combinations form co-crystals? The role of hydroxyl substitution on the formation of co-crystals and eutectics. *IUCr J.* **2015**, *2*, 341–351. [[CrossRef](#)]
44. Mukherjee, A. Building upon Supramolecular Synthons: Some Aspects of Crystal Engineering. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 3076–3085. [[CrossRef](#)]





## Załącznik D2

Mirocki Artur, Sikorski Artur. The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates. *Materials* **2020**, 13(22), 5073; DOI:10.3390/ma13225073.

Article

# The Influence of Solvent on the Crystal Packing of Ethacridinium Phthalate Solvates

Artur Mirocki \*  and Artur Sikorski \* 

Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland

\* Correspondence: artur.mirocki@phdstud.ug.edu.pl (A.M.); artur.sikorski@ug.edu.pl (A.S.);

Tel.: +48-58-523-5112 (A.M. &amp; A.S.)

Received: 5 October 2020; Accepted: 5 November 2020; Published: 10 November 2020



**Abstract:** The synthesis, structural characterization and influence of solvents on the crystal packing of solvated complexes of ethacridine with phthalic acid: 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate methanol solvate (1), 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate ethanol solvate (2), 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate isobutanol solvate (3), and 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate *tert*-butanol solvate monohydrate (4) are described in this article. Single-crystal XRD measurements revealed that the compounds 1–4 crystallized in the triclinic *P*-1 space group, and the 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cations, phthalic acid anions and solvent molecules interact via strong N–H···O, O–H···O, C–H···O hydrogen bonds, and C–H··· $\pi$  and  $\pi$ – $\pi$  interactions to form different types of basic structural motifs, such as: heterotetramer *bis*[···cation···anion···] in compound 1 and 2, heterohexamer *bis*[···cation···alcohol···anion···] in compound 3, and heterohexamer *bis*[···cation···water···anion···] in compound 4. Presence of solvents molecule(s) in the crystals causes different supramolecular synthons to be obtained and thus has an influence on the crystal packing of the compounds analyzed.

**Keywords:** ethacridine; phthalic acid; hydrogen bonds;  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions; crystal packing; supramolecular synthons

## 1. Introduction

6,9-Diamino-2-ethoxyacridine (common name: ethacridine) is an active pharmaceutical ingredient (API) having a broad range of activity due to the ability to intercalate to DNA [1]. A commonly available drug, ethacridine lactate monohydrate (acrinol) exhibits antiviral properties and is helpful in curing suppurating infections, inflamed wounds, burns, as well as local infections of the mouth and throat, and inhibits protein synthesis in bacterial cells [2,3]. Acrinol causes the death of thyroid cancer cells [4], also, it finds a wide spectrum of other applications [5–7].

From a structural point of view, ethacridine is a poorly known compound. A search of the Cambridge Structure Database (CSD version 5.41, update March 2020) shows that there are only six known crystal structures containing the ethacridinium cation, including ethacridinium lactate monohydrate (REFCODE: BIMJUC) [8], two polymorphs of ethacridinium lactate (REFCODE: COVSUD, COVZOE) [9] and three dihydrates of ethacridinium halobenzoates: 3-chlorobenzoate, 3-bromobenzoate, and 3-iodobenzoate [10]. The reason for such a small number of structures is the difficulty of obtaining single crystals of high purity and appropriate quality of XRD experiments.

Our previous research on crystals containing acridine derivatives [10–13] shows that benzoic acids are good candidates for the preparation of multi-component crystals containing these APIs. Moreover, it is known that the use of different solvents during the crystallization process provide the yield of a different solvates of multi-component crystals involving APIs [14–23], including acridine derivatives [24]. Taking into account the structures of crystals, there are two reasons for the formation of API solvates [25,26]. The main driving force is occurrence of the various intermolecular interactions

between solvent molecule(s) and other components in these crystals, including hydrogen bonds, e.g., N–H...O [27–29], O–H...O [30,31], C–H...O [32,33], and other interactions, e.g., C–H... $\pi$  [34–37],  $\pi$ – $\pi$  [38,39], lp... $\pi$  [40,41], which influences the self-assembly processes of APIs. It is also known that the presence of solvent molecules decreases the void space in the crystal lattice [25,26].

Considering the above, in this paper, we describe the synthesis and structural characterization of four solvated complexes of ethacridine (6,9-diamino-2-ethoxyacridine) with phthalic acid, prepared using different solvents (methanol, ethanol, isobutanol, *tert*-butanol). In addition, the analysis of intermolecular interactions and discussion on the solvent influence on the crystal packing of title compound are presented.

## 2. Materials and Methods

All the chemicals were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) and used without further purification. Melting points were determined on a Buchi 565 capillary apparatus and were uncorrected.

### 2.1. Synthesis of Compounds 1–4

- (1) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium phthalate methanol solvate (6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate–methanol (1/1)) (1)

Ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and phthalic acid (0.046 g, 0.277 mmol) were dissolved in 15 cm<sup>3</sup> of a methanol and boiled for ca. 20 min. After cooling, a few drops of dichloromethane were added to the mixture. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **1** (yield ca. 90%, m.p. = 237.1 °C).

- (2) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium phthalate ethanol solvate (6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate–ethanol (1/1)) (2)

Ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and phthalic acid (0.023 g, 0.138 mmol) were dissolved in 15 cm<sup>3</sup> of an ethanol/water mixture (2:1 *v/v*) and boiled for ca. 20 min. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **2** (yield ca. 90%, m.p. = 237.4 °C).

- (3) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium phthalate isobutanol solvate (6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate–isobutanol (1/1)) (3)

Ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and phthalic acid (0.023 g, 0.138 mmol) were dissolved in 15 cm<sup>3</sup> of an isobutanol/water mixture (2:1 *v/v*) and boiled for ca. 20 min. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **3** (yield ca. 90%, m.p. = 187.1 °C).

- (4) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridinium phthalate *tert*-butanol solvate monohydrate (6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate–*tert*-butanol–water (1/1/1)) (4)

Ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.05 g, 0.138 mmol) and phthalic acid (0.023 g, 0.138 mmol) were dissolved in 15 cm<sup>3</sup> of a *tert*-butanol/water mixture (2:1 *v/v*) and boiled for ca. 20 min. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **4** (yield ca. 70%, m.p. = 140.3 °C).

### 2.2. X-ray Measurements and Refinements

Diffraction data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer (T = 295(2) K, MoK $\alpha$  ( $\lambda$  = 0.71073 Å) radiation, Table 1) and were reduced using CrysAlis RED software (ver. 1.171.41.16a) [42]. The structures were refined and solved using the SHELX package

(ver. 2017/1) [43]. The solvent molecules in compounds 1–4, i.e., methanol, ethanol, isobutanol and *tert*-butanol molecules respectively, have orientation disorders (refined site-occupancy factors of the disordered parts are: 0.78(3) and 0.22(3) for compound 1, 0.73(1) and 0.27(1) for compound 2, 0.62(1) and 0.38(1) for compound 3 and 0.77(1) and 0.23(1) for compound 4). H-atoms bound to nitrogen or oxygen atoms were located on a difference Fourier map and refined freely, whereas other H-atoms were placed geometrically with  $d_{(C-H)} = 0.93\text{--}0.98 \text{ \AA}$  and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2\text{--}1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All interactions were identified using the PLATON program (ver. 181115) [44], while the ORTEPII [45], PLUTO-78 [46] and Mercury (ver. 2020.2.0) [47] programs were used to prepare the molecular graphics. For clarity, disordered parts of the solvents were omitted from the illustrations of the molecular structure and crystal packing.

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for compounds 1–4.

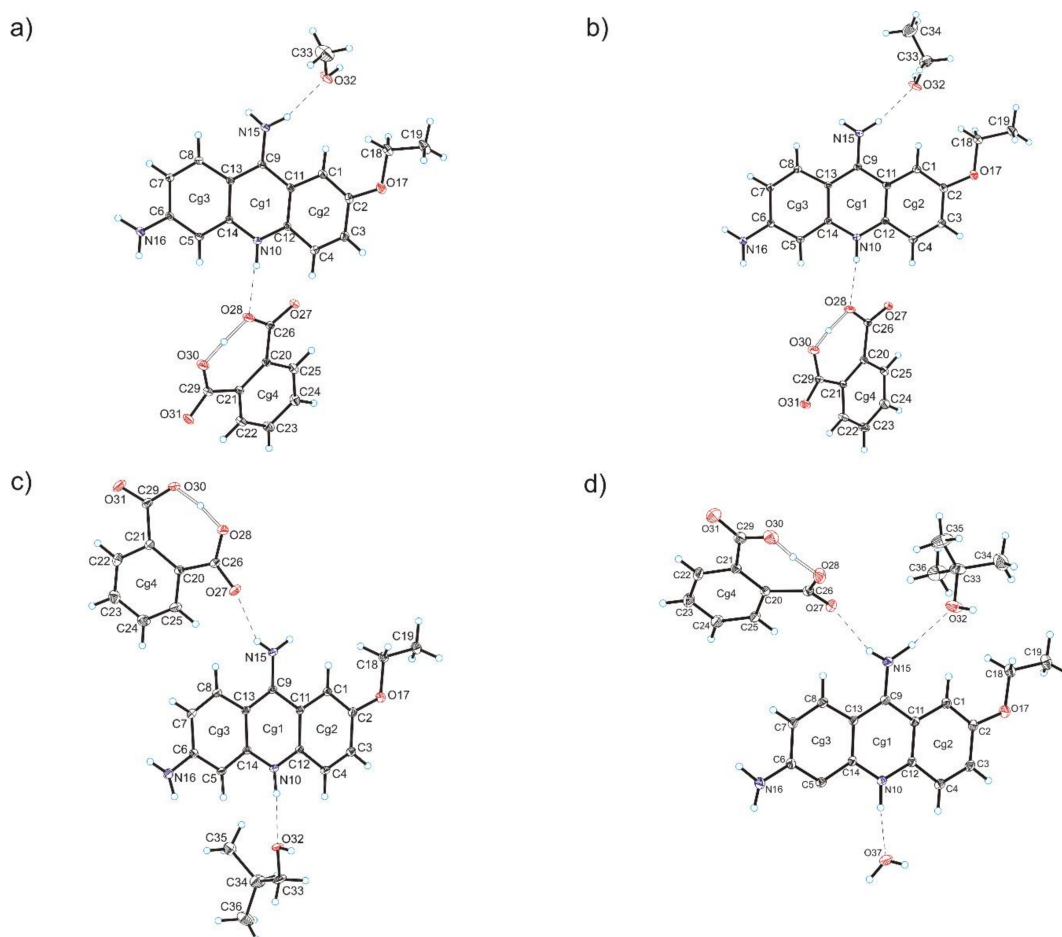
Compound	1	2	3	4
Chemical formula	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
Formula weight/g·mol <sup>−1</sup>	451.47	465.49	493.55	510.56
Crystal system	triclinic	triclinic	triclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	8.6152(11)	8.8199(7)	9.7818(6)	8.2878(7)
<i>b</i> /Å	9.1061(9)	9.2600(5)	11.5275(7)	12.2101(12)
<i>c</i> /Å	14.7634(14)	14.5715(9)	12.7367(7)	13.4549(16)
$\alpha$ /°	85.129(8)	88.489(5)	68.525(6)	104.626(10)
$\beta$ /°	88.785(9)	86.249(5)	73.587(5)	91.630(8)
$\gamma$ /°	77.104(10)	80.269(6)	74.459(6)	90.774(8)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1124.9(2)	1170.3(1)	1260.1(1)	1316.6(2)
<i>Z</i>	2	2	2	2
<i>T</i> /K	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
$\lambda_{\text{Mo}}$ /Å	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
$\rho_{\text{calc}}$ /g·cm <sup>−3</sup>	1.333	1.321	1.301	1.290
<i>F</i> (000)	476	492	524	544
$\mu$ /mm <sup>−1</sup>	0.097	0.095	0.093	0.094
$\theta$ range/°	3.34–25.01	3.54–25.01	3.44–25.01	3.19–25.01
Completeness $\theta$ /%	99.7	99.7	99.8	99.7
Reflections collected	7273	7669	17038	8181
Reflections unique	3954 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0323]	4112 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0168]	4430 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0270]	4628 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0526]
Data/restraints/parameters	3954/0/340	4112/4/347	4430/2/375	4628/2/392
Goodness of fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.020	1.014	1.042	0.996
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ))	0.0542	0.0458	0.0502	0.0667
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ))	0.1020	0.1194	0.1242	0.1090
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value (all data)	0.1017	0.0593	0.0667	0.1909
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value (all data)	0.1205	0.1298	0.1351	0.1544
CCDC number	1954713	1954715	1954714	1954716

### 3. Results

#### 3.1. Crystal Structure of Ethacridinium Phthalate Methanol Solvate (1)

Compound 1 crystallizes in the triclinic *P*-1 space group with 6,9-diamino-2-etoxyacridinium cation, phthalate anion and methanol molecule in the asymmetric unit (Figure 1a). The C—O carboxylic acid bond lengths (1.266(3) Å–1.281(3) Å) reveal that a proton transfer occurring between the carboxylic group of phthalic acid and the endocyclic N-atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine. In the monoprotonated phthalate anion, the H-atom is shared between two O-atoms from the two carboxylate groups, and we observe an intramolecular O<sub>(carboxy)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond [ $d(\text{O}28\cdots\text{O}30) = 2.406(2) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{H}28\cdots\text{O}30) = 1.15(3) \text{ \AA}$ ]. The 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation is linked with phthalic acid anion by N<sub>(acridine)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H}10\cdots\text{O}28) = 1.96(2) \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{N}10\text{--H}10\cdots\text{O}28) = 172(3)^\circ$ ], and N<sub>(9-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H}15\text{A}\cdots\text{O}27) = 2.11(3) \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{N}15\text{--H}15\text{A}\cdots\text{O}27) = 155(2)^\circ$ ] hydrogen

bonds to form a cyclic heterotetramer (Table 2, Figure 2a) [48,49]. Moreover, this heterotetramer is stabilized through  $N_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{methanol})}$  hydrogen bond between the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the methanol molecule [ $d(\text{H15B}\cdots\text{O32}) = 2.05(3)$  Å and  $\angle(\text{N15}\text{-H15B}\cdots\text{O32}) = 159(2)^\circ$ ]. We also observe the weak  $C_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots O_{(\text{methanol})}$  hydrogen bond involving C-1 atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and an oxygen atom from hydroxyl group of methanol molecule [ $d(\text{H1}\cdots\text{O32A}) = 2.56$  Å and  $\angle(\text{C1}\text{-H1}\cdots\text{O32A}) = 161^\circ$ ]. Adjacent 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations engaged in the formation of heterotetramer interact through  $\pi$ -stacking interactions with distance between centroids [ $d(\text{Cg}\cdots\text{Cg})$ ] ranging from 3.689(2) Å to 4.001(2) Å and separation between the mean planes of the 6,9-diamino-2-etoxyacridine skeleton from 3.476 Å to 3.519 Å (Table 3). Adjacent  $\pi$ -stacked heterotetramers interact via  $N_{(6\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds among amino group in position C-6 from the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and carboxylic groups form phthalic acid anions [ $d(\text{H16A}\cdots\text{O27}) = 2.05(3)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{-H16A}\cdots\text{O27}) = 163(2)^\circ$ , and  $d(\text{H16B}\cdots\text{O31}) = 2.12(3)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{-H16B}\cdots\text{O31}) = 167(2)^\circ$ ] and  $O_{(\text{methanol})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond between methanol molecule and phthalic acid anion [ $d(\text{H32}\cdots\text{O31}) = 1.90(6)$  Å and  $\angle(\text{O32}\text{-H32}\cdots\text{O31}) = 160(6)^\circ$ ] (Figure 3a). Neighbouring 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations are also connected by  $C_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\pi$  interactions [ $d(\text{H19C}\cdots\text{Cg3}) = 3.16$  Å and  $\angle(\text{C19}\text{-H19C}\cdots\text{Cg3}) = 136^\circ$ , and  $d(\text{H18A}\cdots\text{Cg1}) = 3.43$  Å and  $\angle(\text{C18}\text{-H18A}\cdots\text{Cg1}) = 127^\circ$ , and  $d(\text{H18A}\cdots\text{Cg3}) = 3.41$  Å and  $\angle(\text{C18}\text{-H18A}\cdots\text{Cg3}) = 108^\circ$ ] to form a three-dimensional framework structure.



**Figure 1.** Crystal structures of compounds 1–4 (a–d) with the atom-labelling scheme (hydrogen bonds are represented by dashed lines). Cg1, Cg2, Cg3 are the ring centroids.

### 3.2. Crystal Structure of Ethacridinium Phthalate Ethanol Solvate (2)

Compound **2** crystallizes in the triclinic *P*-1 space group with 6,9-diamino-2-etoxyacridinium cation, phthalate anion and ethanol molecule in the asymmetric unit (Figure 1b). The C—O carboxylic acid bond lengths (1.270(2) Å–1.280(2) Å), reveal that a proton transfer occurring between the carboxylic acid group and the endocyclic N-atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine. In the monoprotonated phthalate anion, the H-atom is divided between two O-atoms from both carboxylate groups. There is an intramolecular O<sub>(carboxy)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond [ $d(\text{O28}\cdots\text{O30}) = 2.392(2)$  Å and  $d(\text{H28}\cdots\text{O30}) = 1.08(3)$  Å]. The 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation is linked with the phthalic acid anion via N<sub>(acridine)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H10}\cdots\text{O28}) = 2.00(2)$  Å and  $\angle(\text{N10}\text{--}\text{H10}\cdots\text{O28}) = 171(2)^\circ$ ] and N<sub>(9-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H15A}\cdots\text{O27}) = 2.10(2)$  Å and  $\angle(\text{N15}\text{--}\text{H15A}\cdots\text{O27}) = 154(2)^\circ$ ] hydrogen bonds to form a cyclic heterotetramer, similar to the previous example (Table 2, Figure 2b). Adjacent heterotetramers feature  $\pi$ -stacking formed between 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations [ $d(\text{Cg}\cdots\text{Cg}) = 3.615(1)$  Å–3.800(1) Å and separation from 3.434 Å to 3.622 Å (Table 3)]. The N<sub>(9-amino)</sub>–H···O<sub>(ethanol)</sub> hydrogen bond between the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the ethanol molecule [ $d(\text{H15B}\cdots\text{O32}) = 2.03(2)$  Å and  $\angle(\text{N15}\text{--}\text{H15B}\cdots\text{O32}) = 163(2)^\circ$ ], and weak C<sub>(acridine)</sub>–H···O<sub>(ethanol)</sub> hydrogen bond involving the C-1 atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and an the O-atom from the hydroxyl group of ethanol molecule [ $d(\text{H1}\cdots\text{O32}) = 2.58$  Å and  $\angle(\text{C1}\text{--}\text{H1}\cdots\text{O32}) = 157^\circ$ ] stabilize these heterotetramers. The neighbouring  $\pi$ -stacked heterotetramers interact through N<sub>(6-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bonds between amino group in position C-6 from the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and carboxylic groups of phthalate anion [ $d(\text{H16B}\cdots\text{O27}) = 2.14(3)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{--}\text{H16B}\cdots\text{O27}) = 164(2)^\circ$ , and  $d(\text{H16A}\cdots\text{O31}) = 2.09(2)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{--}\text{H16A}\cdots\text{O31}) = 168(2)^\circ$ ], and O<sub>(ethanol)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond between the ethanol molecule and the phthalic acid anion [ $d(\text{H32}\cdots\text{O31}) = 2.23$  Å and  $\angle(\text{O32}\text{--}\text{H32}\cdots\text{O31}) = 126^\circ$ ] (Figure 3b). The 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations feature C<sub>(acridine)</sub>–H··· $\pi$  interactions between each other [ $d(\text{H18A}\cdots\text{Cg1}) = 3.07$  Å and  $\angle(\text{C18}\text{--}\text{H18A}\cdots\text{Cg1}) = 145^\circ$ , and  $d(\text{H19C}\cdots\text{Cg3}) = 2.94$  Å and  $\angle(\text{C19}\text{--}\text{H19C}\cdots\text{Cg3}) = 135^\circ$ ] forming a 3D framework structure.

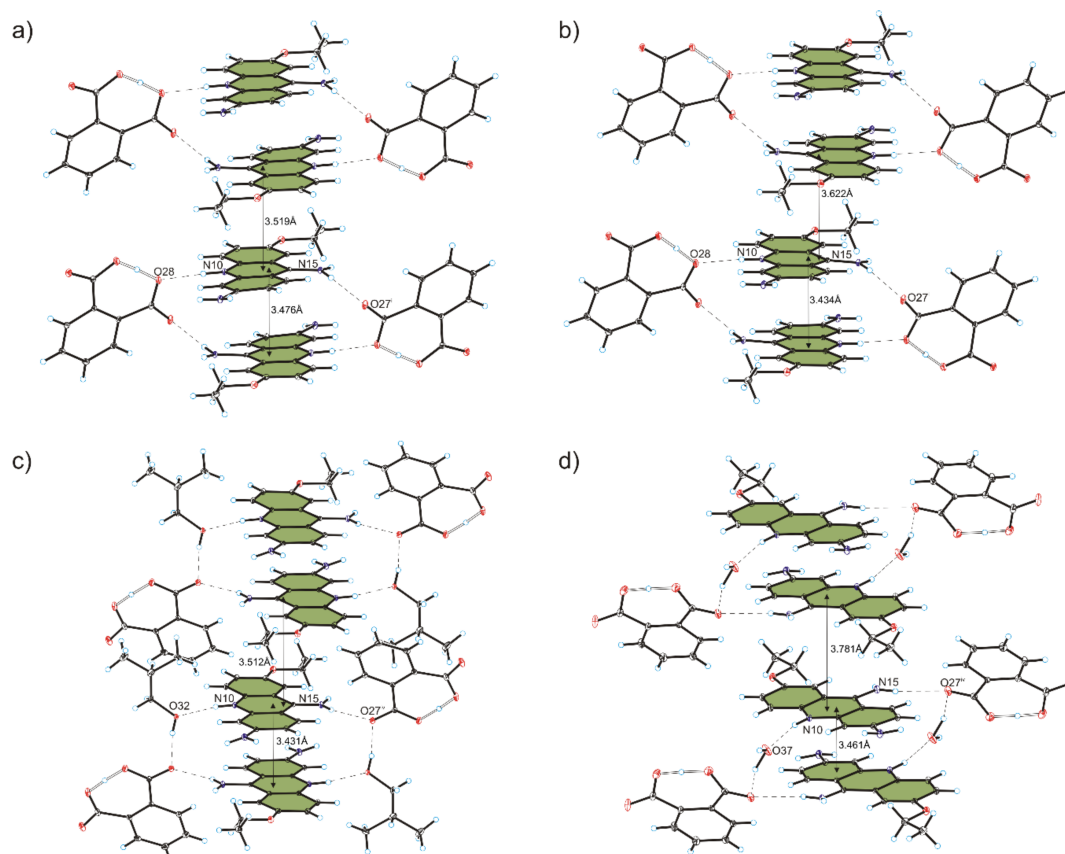
### 3.3. Crystal Structure of Ethacridinium Phthalate Isobutanol Solvate (3)

Compound **3** crystallizes in the triclinic *P*-1 space group with 6,9-diamino-2-etoxyacridinium cation, phthalate anion and isobutanol molecule in the asymmetric unit (Figure 1c). The C—O carboxylic acid bond lengths (1.271(2) Å–1.284(3) Å), reveal that a proton transfer occurring between the carboxylic acid group and the endocyclic N-atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine. In the monoprotonated phthalate anion, the H-atom is shared between two O-atoms from the two carboxylate groups and intramolecular O<sub>(carboxy)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond [ $d(\text{O28}\cdots\text{O30}) = 2.388(2)$  Å and  $d(\text{H28}\cdots\text{O30}) = 1.19(3)$  Å] is observed. In the crystals of compound **3**, the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation interacts with the phthalic acid anion via N<sub>(9-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H15A}\cdots\text{O27}) = 2.13(2)$  Å and  $\angle(\text{N15}\text{--}\text{H15A}\cdots\text{O27}) = 150(2)^\circ$ ] hydrogen bond, whereas one isobutanol molecule interacts with both the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the phthalic acid anion through N<sub>(acridine)</sub>–H···O<sub>(isobutanol)</sub> [ $d(\text{H10}\cdots\text{O32}) = 1.96(2)$  Å and  $\angle(\text{N10}\text{--}\text{H10}\cdots\text{O32}) = 169(2)^\circ$ ], and O<sub>(isobutanol)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> [ $d(\text{H32}\cdots\text{O27}) = 1.94$  Å and  $\angle(\text{O32}\text{--}\text{H32}\cdots\text{O27}) = 162^\circ$ ] hydrogen bonds to form a centrosymmetric heterohexamer (Table 2, Figure 2c) [50]. Neighbouring 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations involved in the formation of heterohexamer interact via  $\pi$ -stacking interactions [ $d(\text{Cg}\cdots\text{Cg}) = 3.568(1)$  Å–3.948(1) Å and separation from 3.431 Å to 3.512 Å (Table 3)]. Adjacent  $\pi$ -stacked heterohexamers are linked via N<sub>(9-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond between the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the phthalate anion [ $d(\text{H15B}\cdots\text{O30}) = 2.04(3)$  Å and  $\angle(\text{N15}\text{--}\text{H15B}\cdots\text{O30}) = 153(2)^\circ$ ] and N<sub>(6-amino)</sub>–H···O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bonds involving the amino group in position C-6 from the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and carboxylic groups of the phthalic acid anion [ $d(\text{H16A}\cdots\text{O31}) = 2.06(2)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{--}\text{H16A}\cdots\text{O31}) = 168(2)^\circ$ , and  $d(\text{H16B}\cdots\text{O31}) = 2.53(3)$  Å and  $\angle(\text{N16}\text{--}\text{H16B}\cdots\text{O31}) = 123(2)^\circ$ ] (Figure 3c). Adjacent 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations are also connected by C<sub>(acridine)</sub>–H··· $\pi$  interactions [ $d(\text{H18B}\cdots\text{Cg1}) = 2.85$  Å and  $\angle(\text{C18}\text{--}\text{H18B}\cdots\text{Cg1}) = 135^\circ$ ,

and  $d(\text{H19B}\cdots\text{Cg3}) = 2.86 \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{C19-H19B}\cdots\text{Cg3}) = 147^\circ$ ] to form a three-dimensional framework structure.

**Table 2.** Hydrogen bonds geometry for compounds 1–4.

Compound	D–H⋯A	$d(\text{D–H}) [\text{Å}]$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) [\text{Å}]$	$d(\text{D}\cdots\text{A}) (\text{Å})$	$\angle\text{D–H}\cdots\text{A} (^\circ)$	
1	N(10)–H(10)⋯O(28)	0.91(2)	1.96(2)	2.865(3)	172(3)	
	N(15)–H(15A)⋯O(27) <sup>i</sup>	0.92(3)	2.11(3)	2.961(3)	155(2)	
	N(15)–H(15B)⋯O(32)	0.93(3)	2.05(3)	2.951(9)	159(2)	
	N(15)–H(15B)⋯O(32A)	0.93(3)	2.02(5)	2.91(5)	161(3)	
	N(16)–H(16A)⋯O(27) <sup>ii</sup>	0.96(3)	2.05(3)	2.979(3)	163(2)	
	N(16)–H(16B)⋯O(31) <sup>iii</sup>	0.87(3)	2.12(3)	2.975(3)	167(2)	
	O(32)–H(32)⋯O(31) <sup>iv</sup>	0.89(6)	1.90(6)	2.754(9)	160(6)	
	C(1)–H(1)⋯O(32A)	0.93	2.56	3.46(4)	161	
	O(28)–H(28)⋯O(30)	1.26(3)	1.15(3)	2.406(2)	176(3)	
	Symmetry code: (i) $-x, 1-y, 1-z$ ; (ii) $x, -1+y, z$ ; (iii) $-x, 1-y, -z$ ; (iv) $x, y, 1+z$ .					
2	N(10)–H(10)⋯O(28)	0.88(2)	2.00(2)	2.871(2)	171(2)	
	N(15)–H(15A)⋯O(27) <sup>i</sup>	0.91(2)	2.10(2)	2.952(2)	154(2)	
	N(15)–H(15B)⋯O(32)	0.90(2)	2.03(2)	2.906(4)	163(2)	
	N(15)–H(15B)⋯O(32A)	0.90(2)	2.06(3)	2.931(18)	162(2)	
	N(16)–H(16A)⋯O(31) <sup>ii</sup>	0.89(2)	2.09(2)	2.961(2)	168(2)	
	N(16)–H(16B)⋯O(27) <sup>iii</sup>	0.86(3)	2.14(3)	2.974(2)	164(2)	
	O(32)–H(32)⋯O(31) <sup>iv</sup>	0.82	2.23	2.789(5)	126	
	C(1)–H(1)⋯O(32)	0.93	2.58	3.455(4)	157	
	C(1)–H(1)⋯O(32A)	0.93	2.57	3.433(2)	154	
	O(28)–H(28)⋯O(30)	1.31(3)	1.08(3)	2.392(2)	173(3)	
Symmetry code: (i) $-x, 1-y, 1-z$ ; (ii) $-x, 1-y, -z$ ; (iii) $x, -1+y, z$ ; (iv) $x, y, -1+z$ .						
3	N(10)–H(10)⋯O(32)	0.90(2)	1.96(2)	2.847(5)	169(2)	
	N(10)–H(10)⋯O(32A)	0.90(2)	1.88(2)	2.772(1)	173(2)	
	N(15)–H(15A)⋯O(27)	0.81(2)	2.13(2)	2.860(2)	150(2)	
	N(15)–H(15B)⋯O(30) <sup>i</sup>	0.90(3)	2.04(3)	2.870(3)	153(2)	
	N(16)–H(16A)⋯O(31) <sup>ii</sup>	0.87(2)	2.06(2)	2.918(3)	168(2)	
	N(16)–H(16B)⋯O(31) <sup>iii</sup>	0.89(3)	2.53(3)	3.108(3)	123(2)	
	O(32)–H(32)⋯O(27) <sup>iv</sup>	0.82	1.94	2.728(6)	162	
	O(28)–H(28)⋯O(30)	1.21(3)	1.19(3)	2.388(2)	169(3)	
	Symmetry code: (i) $1-x, 1-y, 2-z$ ; (ii) $1+x, y, -1+z$ ; (iii) $2-x, -y, 2-z$ ; (iv) $2-x, 1-y, 1-z$ .					
	4	N(10)–H(10)⋯O(37)	0.94(4)	1.87(4)	2.779(6)	164(3)
N(15)–H(15A)⋯O(27)		0.87(4)	2.33(4)	3.171(5)	162(3)	
N(15)–H(15B)⋯O(32)		1.03(4)	1.97(4)	2.976(1)	165(3)	
N(15)–H(15B)⋯O(32A)		1.03(4)	1.91(5)	2.92(3)	167(3)	
N(16)–H(16A)⋯O(31) <sup>i</sup>		0.93(5)	2.51(5)	3.348(6)	150(3)	
N(16)–H(16B)⋯O(31) <sup>ii</sup>		0.96(5)	2.09(5)	3.037(6)	169(4)	
O(32)–H(32)⋯O(30) <sup>iii</sup>		0.82	2.57	3.330(1)	154	
O(37)–H(37A)⋯O(27) <sup>iv</sup>		0.72(7)	2.18(7)	2.878(5)	165(8)	
O(37)–H(37B)⋯O(28) <sup>i</sup>		0.87(7)	1.97(7)	2.812(5)	163(6)	
C(8)–H(8)⋯O(27)		0.93	2.45	3.376(5)	174	
O(28)–H(28)⋯O(30)	1.26(6)	1.11(6)	2.371(6)	175(5)		
Symmetry code: (i) $x, -1+y, z$ ; (ii) $2-x, 2-y, 2-z$ ; (iii) $2-x, 2-y, 1-z$ ; (iv) $2-x, 1-y, 1-z$ .						



**Figure 2.** Heterotetramers in compounds 1–2 and heterohexamers in compounds 3–4 shown in (a,b), and (c,d), respectively.

#### 3.4. Crystal Structure of Ethacridinium Phthalate *Tert*-Butanol Solvate Monohydrate (4)

Compound 4 crystallizes in the triclinic *P*-1 space group with 6,9-diamino-2-etoxyacridinium cation, phthalate anion, *tert*-butanol molecule, and water molecule in the asymmetric unit (Figure 1d). The C—O carboxylic acid bond lengths (1.274(4) Å–1.289(4) Å), reveal that a proton transfer occurring between the carboxylic acid group and the endocyclic N-atom of 6,9-diamino-2-etoxyacridine. In the monoprotonated phthalate anion, the H-atom is divided between two O-atoms from the two carboxylate groups and we observe an intramolecular  $O_{(\text{carboxy})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{O}28\cdots\text{O}30) = 2.371(6)$  Å and  $d(\text{H}28\cdots\text{O}30) = 1.11(6)$  Å]. Cation of 6,9-diamino-2-etoxyacridine interact with the phthalic acid anion via  $N_{(9\text{-amino})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}15\text{A}\cdots\text{O}27) = 2.33(4)$  Å and  $\angle(\text{N}15\text{—H}15\text{A}\cdots\text{O}27) = 162(3)^\circ$ ], while water molecule interacts with both the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the phthalic acid anion by  $N_{(\text{acridine})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  [ $d(\text{H}10\cdots\text{O}37) = 1.87(4)$  Å and  $\angle(\text{N}10\text{—H}10\cdots\text{O}37) = 164(3)^\circ$ ], and  $O_{(\text{water})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  [ $d(\text{H}37\text{A}\cdots\text{O}27) = 2.18(7)$  Å and  $\angle(\text{O}37\text{—H}37\text{A}\cdots\text{O}27) = 165(8)^\circ$ ] hydrogen bonds, to form a centrosymmetric heterohexamer (Table 2, Figure 2d). Adjacent 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations interact by  $\pi$ -stacking [ $d(\text{Cg}\cdots\text{Cg}) = 3.618(2)$  Å–3.743(2) Å and separation from 3.461 Å to 3.781 Å (Table 3)]. The neighbouring  $\pi$ -stacked heterohexamers are linked by  $O_{(\text{water})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond between water molecules and phthalate anion [ $d(\text{H}37\text{B}\cdots\text{O}28) = 1.97(7)$  Å and  $\angle(\text{O}37\text{—H}37\text{B}\cdots\text{O}28) = 163(6)^\circ$ ], by the  $N_{(9\text{-amino})}\text{—H}\cdots O_{(\text{t-butanol})}$  hydrogen bond between the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cations and the *tert*-butanol molecules [ $d(\text{H}15\text{B}\cdots\text{O}32) = 1.97(4)$  Å and  $\angle(\text{N}15\text{—H}15\text{B}\cdots\text{O}32) = 165(3)^\circ$ ], and through  $O_{(\text{t-butanol})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}32\cdots\text{O}30) = 2.57$  Å and  $\angle(\text{O}32\text{—H}32\cdots\text{O}30) = 154^\circ$ ] between the *tert*-butanol molecules and the phthalic acid anion. The neighbouring heterohexamers are also directly connected by  $N_{(6\text{-amino})}\text{—H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds involving the amino group in position C-6



from the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and carboxylic groups of the phthalic acid anions [ $d(\text{H16A}\cdots\text{O31}) = 2.51(5) \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{N16-H16A}\cdots\text{O31}) = 150(3)^\circ$ , and  $d(\text{H16B}\cdots\text{O31}) = 2.09(5) \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{N16-H16B}\cdots\text{O31}) = 169(4)^\circ$ ]. Weak  $\text{C}_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond between the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the phthalic anion is also observed [ $d(\text{H8}\cdots\text{O27}) = 2.45 \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{C8-H8}\cdots\text{O27}) = 174^\circ$ ] (Figure 3d). We also observed that neighbouring 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cations interact with each other by  $\text{C}_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\pi$  interactions [ $d(\text{H18B}\cdots\text{Cg3}) = 2.87 \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{C18-H18C}\cdots\text{Cg3}) = 143^\circ$ , and  $d(\text{H19B}\cdots\text{Cg3}) = 3.65 \text{ \AA}$  and  $\angle(\text{C19-H19C}\cdots\text{Cg3}) = 98^\circ$ ] forming a 3D framework structure.

**Table 3.**  $\pi$ - $\pi$  interactions for compounds 1–4 (distance in  $\text{ \AA}$  and angles in degrees).

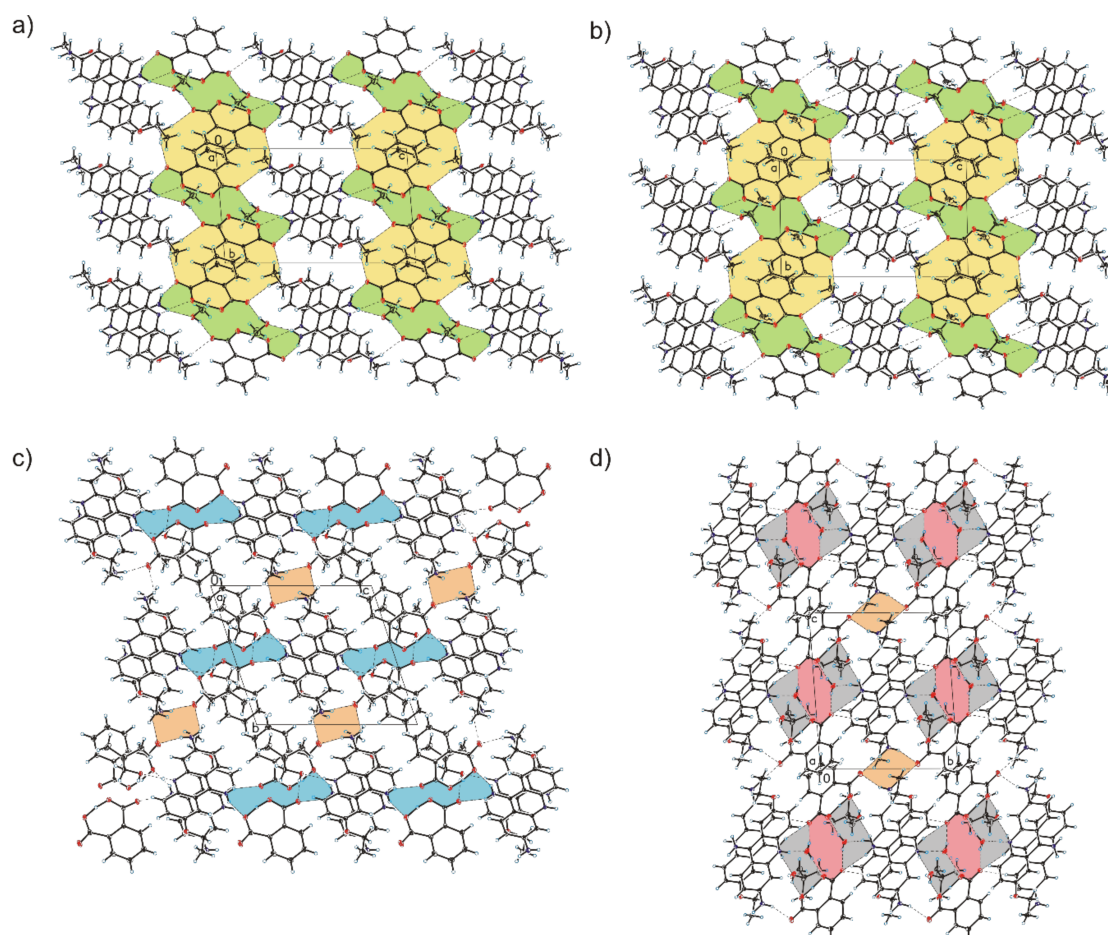
Compound	CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	CgI $\cdots$ CgJ <sup>b</sup>	Dihedral Angle <sup>c</sup>	Interplanar Distance <sup>d</sup>	Offset <sup>e</sup>
1	1	1 <sup>i</sup>	3.806(1)	0.0(1)	3.402(1)	1.708
	1	2 <sup>v</sup>	3.952(1)	1.5(1)	3.554(1)	1.732
	1	3 <sup>i</sup>	3.689(2)	3.4(1)	3.458(1)	1.321
	2	2 <sup>v</sup>	4.001(2)	0.0(1)	3.566(1)	1.814
	2	3 <sup>i</sup>	3.913(1)	4.8(1)	3.570(1)	1.880
Symmetry code: (i) $-x, 1-y, 1-z$ ; (v) $1-x, 1-y, 1-z$ .						
2	1	1 <sup>i</sup>	3.709(1)	0.0(1)	3.370(1)	1.550
	1	3 <sup>i</sup>	3.615(1)	2.3(1)	3.404(1)	1.200
	3	2 <sup>i</sup>	3.800(1)	3.1(1)	3.498(1)	1.483
Symmetry code: (i) $-x, 1-y, 1-z$ .						
3	1	1 <sup>iv</sup>	3.871(1)	0.0(1)	3.386(1)	1.877
	1	3 <sup>iv</sup>	3.568(1)	1.7(1)	3.409(1)	1.027
	2	3 <sup>iv</sup>	3.948(1)	3.4(1)	3.499(1)	2.020
Symmetry code: (iv) $2-x, 1-y, 1-z$ .						
4	1	1 <sup>iv</sup>	3.618(2)	0.0(2)	3.394(1)	1.252
	1	3 <sup>iv</sup>	3.743(2)	2.5(2)	3.377(1)	1.473
	2	3 <sup>iv</sup>	3.731(2)	4.2(2)	3.495(1)	1.411
Symmetry code: (iv) $2-x, 1-y, 1-z$ .						

<sup>a</sup> Cg represents the centre of gravity of the rings as follows (Figure 1): Cg1 ring C9/C11/C12/N10/C14/C13, Cg2 ring C1-C4/C12/C11, Cg3 ring C5-C8/C13/C14. <sup>b</sup> Cg $\cdots$ Cg is the distance between ring centroids. <sup>c</sup> The dihedral angle is that between the mean planes of CgI and CgJ. <sup>d</sup> The interplanar distance is the perpendicular distance from CgI to ring J. <sup>e</sup> The offset is the perpendicular distance from ring I to ring J.

#### 4. Discussion

Comparing crystal data for compounds (Table 1), revealed that compounds 1–4 crystallized in the triclinic  $P-1$  space group. However, only 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate methanol solvate (1) and 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate ethanol solvate (2) are isostructural, and none of the structures 1–4 are isostructural with ethacridinium: lactate (triclinic  $P-1$  or monoclinic  $C2/c$  space groups), lactate monohydrate (triclinic  $P-1$  space group) [8,9], or *meta*-halobenzoates dihydrates (monoclinic  $P2_1/c$  space group) [10]. In the crystals of compounds 1 and 2 the basic structural motif is the cyclic heterotetramer *bis*[ $\cdots$ cation $\cdots$ anion $\cdots$ ] (Figure 2a,b and Table 2). This heterotetramer is created as a result of  $\text{N}_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  and  $\text{N}_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cations and phthalic acid anions, and none of the heterotetramers contains any alcohol molecules. This heterotetramer is stabilized via  $\pi$ -stacking (Table 3); however, the distance between the mean plane of the acridine skeleton is smaller for compound 2, and the distance between the mean plane of acridine skeleton of adjacent heterotetramers is smaller for compound 1. A different situation arises in the case of crystals of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate isobutanol solvate (3) and 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate *tert*-butanol solvate monohydrate (4) (Figure 2c,d and Table 2). Here, the basic structural motif is the cyclic heterohexamer, previously observed in the crystals of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium *meta*-halobenzoates dihydrates [10], yet they differ from each other. In the crystal of compound 3, the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation interacts with the phthalic acid anion through the  $\text{N}_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond, whereas one isobutanol molecule interacts with both 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the phthalic acid anion via  $\text{N}_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{isobutanol})}$  and  $\text{O}_{(\text{isobutanol})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds, to produce a centrosymmetric heterohexamer

*bis*[...cation...isobutanol...anion...]. In the crystal of compound **4**, the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation interacts with the phthalic acid anion through the  $N_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond, whereas one water molecule interacts with both the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the phthalic acid anion via  $N_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots O_{(\text{water})}$  and  $O_{(\text{water})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds respectively, to form a centrosymmetric heterohexamer *bis*[...cation...water...anion...]. In crystals **3** and **4**, the neighbouring heterohexamers are connected by  $\pi$ -stacking interactions between aromatic rings of acridine moieties (Table 3). The distances between the mean plane of the acridine skeleton and of neighbouring heterotetramers are smaller for compound **3** than for compound **4** in these heterohexamers. The crystal of **3** is the only one that contains an alcohol molecule, whereas the crystal of compound **4** is the only one that contains a water molecule in its basic structural motifs (heterotetramers or heterohexamers).



**Figure 3.** Crystal packing and supramolecular synthon of compounds **1–4** shown in (a–d) respectively. (a,b) Supramolecular synthons:  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots]_2$  (highlighted in yellow), and  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O-H}\cdots(\text{O}=\text{C}=\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots]_2$  (highlighted in green). (c) Supramolecular synthons:  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots]_2$  (highlighted in blue), and  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (highlighted in orange). (d) Supramolecular synthons:  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O}\cdots]_2$  (highlighted in orange),  $[\cdots\text{H-O-H}\cdots\text{O}=\text{C}=\text{O}\cdots]_2$  (highlighted in pink), and  $[\cdots\text{H-N-H}\cdots\text{O-H}\cdots(\text{O}=\text{H}=\text{O}=\text{C}=\text{O})^-\cdots]_2$  (highlighted in gray).

Although all of the compounds **1–4** crystallize in the triclinic *P*-1 space group, and the adjacent heterotetramers (**1** and **2**), or heterohexamers (**3** and **4**) form stacks (Figure 3), we can observe different supramolecular synthons in the crystal packing of compounds analysed. In the crystals of ethacridinium phthalate methanol solvate (**1**) and ethacridinium phthalate ethanol solvate (**2**), the neighbouring stacks are connected by  $N_{(6\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds involving the amino group in position C-6 from the 6,9-diamino-2-etoxyacridine cation and the carboxylic group form

the phthalic acid anion and create supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 20-membered ring) [51–53] (Figure 3a,b). There are also other supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 24-membered ring) which are created by  $\text{N}_{(9\text{-amino})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{methanol})}$  hydrogen bonds between the amino group in position C-9 from the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the methanol molecule,  $\text{O}_{(\text{methanol})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between the methanol molecule and the carboxylic group form the phthalic acid anion, and  $\text{N}_{(9\text{-amino})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds including the amino group in position C-9 from the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and oxygen atom of the carboxylate group (Figure 3a,b). In the crystal structure of ethacridinium phthalate isobutanol solvate (3) we observed supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 16-membered ring) (Figure 3c). This synthon is formed by  $\text{N}_{(9\text{-amino})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between the amino group in position C-9 from the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the carboxylic groups form the phthalic acid anion. The neighbouring stacks are also connected by  $\text{N}_{(6\text{-amino})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between the amino group in position C-6 from the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation and the carboxylic group form the phthalic acid anion hence creating supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O} \cdots]_2$  (the 8-membered ring) (Figure 3c). The same cyclic synthons appear in the crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate *tert*-butanol solvate monohydrate (4) (Figure 3d). Furthermore, there are supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{O}-\text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots]_2$  (the 12-membered ring) created via  $\text{O}_{(\text{water})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds involving water molecules and the carboxylic group form the phthalic acid anion, which are inside another, bigger supramolecular cyclic synthons  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 20-membered ring) (Figure 3d).

## 5. Conclusions

The synthesis, crystal structures and solvent influence on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates: 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate methanol solvate (1), 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate ethanol solvate (2), 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate isobutanol solvate (3) and 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium phthalate *tert*-butanol solvate monohydrate (4) are described in this article. Single-crystal XRD measurements revealed that the title compounds crystallized in the triclinic *P*-1 space group. However, only crystals of 1 and 2 are isostructural, while none of the structures 1–4 are isostructural with the known crystal structures of ethacridinium salts deposited in the CSD. The presence of solvents molecules in the crystals has an influence on the crystal packing of multicomponent crystals. In the crystal structure of compounds analyzed the 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cations, phthalic acid anions and solvent molecules interact through  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ ,  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ , and  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$  hydrogen bonds, as well as  $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ , and  $\pi-\pi$  interaction, to form different types of basic structural motifs, such as: heterotetramer *bis*[ $\cdots$ cation $\cdots$ anion $\cdots$ ] in compound 1 and 2, heterohexamer *bis*[ $\cdots$ cation $\cdots$ alcohol $\cdots$ anion $\cdots$ ] in compound 3, and heterohexamer *bis*[ $\cdots$ cation $\cdots$ water $\cdots$ anion $\cdots$ ] in compound 4. We also observed different supramolecular synthons depending on solvent molecule(s) in the crystal packing:  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 20-membered ring) and  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 24-membered ring) in compounds 1 and 2;  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 16-membered ring) in compound 3;  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O} \cdots]_2$  (the 8-membered ring) in compounds 3 and 4;  $[\cdots \text{H}-\text{O}-\text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O} \cdots]_2$  (the 12-membered ring) and  $[\cdots \text{H}-\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}-\text{H} \cdots (\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{C} \cdots \text{O})^{-} \cdots]_2$  (the 20-membered ring) in compound 4. This research is a part of work aiming to determine the influence of different benzoic acid molecules, on the crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine, with the use of different solvents.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.M. and A.S.; methodology, A.M. and A.S.; software, A.M. and A.S.; formal analysis, A.M. and A.S.; investigation, A.M. and A.S.; writing—original draft preparation, A.M. and A.S.; visualization, A.M. and A.S.; project administration, A.M. and A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by: Research of Young Scientists grant (BMN) no. 539-T080-B462-20 (University of Gdańsk) and DS 531-T080-D738-20 (University of Gdańsk).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Li, W.-Y.; Xu, J.-G.; Guo, X.-Q.; Zhu, Q.-Z.; Zhao, Y.-B. Study on the interaction between rivanol and DNA and its application to DNA assay. *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 781–787. [[CrossRef](#)]
2. Oie, S.; Kamiya, A. Bacterial contamination of commercially available ethacridine lactate (acrinol) products. *J. Hosp. Infect.* **1996**, *34*, 51–58. [[CrossRef](#)]
3. Koelzer, S.C.; Held, H.; Toennes, S.W.; Verhoff, M.A.; Wunder, C. Self-induced illegal abortion with Rivanol®: A medicolegal–toxicological case report. *Forensic Sci. Int.* **2016**, *268*, e18–e22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Huang, T.S.; Lee, J.J.; Li, Y.S.; Cheng, S.P. Ethacridine induces apoptosis and differentiation in thyroid cancer cells in vitro. *Anticancer Res.* **2019**, *39*, 4095–4100. [[CrossRef](#)]
5. Chen, C.; Lin, F.; Wang, X.; Jiang, Y.; Wu, S. Mifepristone combined with ethacridine lactate for the second-trimester pregnancy termination in women with placenta previa and/or prior cesarean deliveries. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2017**, *295*, 119–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hou, S.P.; Fang, A.H.; Chen, Q.F.; Huang, Y.M.; Chen, O.J.; Cheng, L.N. Termination of second-trimester pregnancy by mifepristone combined with misoprostol versus intra-amniotic injection of ethacridine lactate (Rivanol®): A systematic review of Chinese trials. *Contraception* **2011**, *84*, 214–223. [[CrossRef](#)]
7. Dadhwal, V.; Garimella, S.; Khoiwal, K.; Sharma, K.A.; Perumal, V.; Deka, D. Mifepristone followed by misoprostol or ethacridine lactate and oxytocin for second trimester abortion: A randomized trial. *Eurasian J. Med.* **2019**, *51*, 262–266. [[CrossRef](#)]
8. Neidle, S.; Aggarwal, A. Nucleic acid binding drugs. the structure of 3,9-Diamino-7-ethoxyacridine (Rivanol) as the lactate monohydrate salt. *Acta Crystallogr.* **1982**, *B38*, 2420–2424. [[CrossRef](#)]
9. Fujii, K.; Uekusa, H.; Itoda, N.; Hasegawa, G.; Yonemochi, E.; Terada, K.; Pan, Z.; Harris, K.D.M. Physicochemical understanding of polymorphism and solid-state dehydration/rehydration processes for the pharmaceutical material acrinol, by Ab initio powder X-ray diffraction analysis and other techniques. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 580–586. [[CrossRef](#)]
10. Mirocki, A.; Sikorski, A. Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals* **2020**, *10*, 79. [[CrossRef](#)]
11. Kowalska, K.; Trzybiński, D.; Sikorski, A. Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystal formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 7199–7212. [[CrossRef](#)]
12. Sikorski, A.; Trzybiński, D. Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2253–2255. [[CrossRef](#)]
13. Sikorski, A.; Trzybiński, D. Networks of intermolecular interactions involving nitro groups in the crystals of three polymorphs of 9-aminoacridinium 2,4-dinitrobenzoate·2,4-dinitrobenzoic acid. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1049*, 90–98. [[CrossRef](#)]
14. Lahav, M.; Leiserowitz, L. The effect of solvent on crystal growth and morphology. *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 2245–2253. [[CrossRef](#)]
15. Stoica, C.; Verwer, P.; Meeke, H.; Van Hoof, P.J.C.M.; Kaspersen, F.M.; Vlieg, E. Understanding the effect of a solvent on the crystal habit. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 765–768. [[CrossRef](#)]
16. Khamar, D.; Zeglinski, J.; Mealey, D.; Rasmuson, Å.C. Investigating the role of solvent–solute interaction in crystal nucleation of salicylic acid from organic solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11664–11673. [[CrossRef](#)]
17. Nguyen, T.T.H.; Hammond, R.B.; Roberts, K.J.; Marziano, I.; Nichols, G. Precision measurement of the growth rate and mechanism of ibuprofen {001} and {011} as a function of crystallization environment. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 4568–4586. [[CrossRef](#)]
18. Tilbury, C.J.; Green, D.A.; Marshall, W.J.; Doherty, M.F. Predicting the effect of solvent on the crystal habit of small organic molecules. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 2590–2604. [[CrossRef](#)]

19. Jia, L.; Svärd, M.; Rasmuson, Å.C. Crystal growth of salicylic acid in organic solvents. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 2964–2974. [[CrossRef](#)]
20. Wang, Y.; Liang, Z. Solvent effects on the crystal growth structure and morphology of the pharmaceutical dirithromycin. *J. Cryst. Growth* **2017**, *480*, 18–27. [[CrossRef](#)]
21. Rosbottom, I.; Ma, C.Y.; Turner, T.D.; O'Connell, R.A.; Loughrey, J.; Sadiq, G.; Davey, R.J.; Roberts, K.J. Influence of solvent composition on the crystal morphology and structure of p-aminobenzoic acid crystallized from mixed ethanol and nitromethane solutions. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 4151–4161. [[CrossRef](#)]
22. Lynch, A.; Verma, V.; Zeglinski, J.; Bannigan, P.; Rasmuson, Å. Face indexing and shape analysis of salicylamide crystals grown in different solvent. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 2648–2659. [[CrossRef](#)]
23. Grzeškiewicz, A.M.; Ostrowska, A.; Kubicki, M. Solvent influence on the crystal packing of 6-aminothiocytosine. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2020**, *76*, 250–257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Trzybiński, D.; Sikorski, A. Solvent-bridged frameworks of hydrogen bonds in crystals of 9-aminoacridinium halides. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 6808–6818. [[CrossRef](#)]
25. Price, C.P.; Glick, G.D.; Matzger, A.J. Dissecting the behavior of a promiscuous solvate former. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2062–2066. [[CrossRef](#)]
26. Braun, D.E.; Gelbrich, T.; Griesser, U.J. Experimental and computational approaches to produce and characterise isostructural solvates. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 5533–5545. [[CrossRef](#)]
27. Biradha, K. Crystal engineering: From weak hydrogen bonds to co-ordination bonds. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 374–384. [[CrossRef](#)]
28. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Lyčka, A.; Gilli, G. The nature of solid-state N-H···O/O-H···N tautomeric competition in resonant systems. Intramolecular proton transfer in low-barrier hydrogen bonds formed by the ···O=C-C=N-NH··· ⇌ ···HO-C=C-N=N··· ketohydrazone-azo-enol system. A variable-temperature x-ray crystallographic and DFT computational study. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554–13567.
29. Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S.P. Pharmaceutical cocrystal and salts of norfloxacin. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2699–2708. [[CrossRef](#)]
30. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O-H···O system by crystal structure correlation Methods1. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 909–915. [[CrossRef](#)]
31. Grabowski, S.J. A new measure of hydrogen bonding strength—Ab initio and atoms in molecules studies. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *338*, 361–366. [[CrossRef](#)]
32. Thomas, S.P.; Pavan, M.S.; Guru Row, T.N. Charge density analysis of ferulic acid: Robustness of a trifurcated C-H···O hydrogen bond. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 6083–6091. [[CrossRef](#)]
33. Steiner, T. C-H···O hydrogen bonding in crystals. *Crystallogr. Rev.* **2003**, *9*, 177–228. [[CrossRef](#)]
34. Weiss, H.-C.; Bläser, D.; Boese, R.; Doughan, B.M.; Haley, M.M. C-H···π interactions in ethynylbenzenes: The crystal structures of ethynylbenzene and 1,3,5-triethynylbenzene, and a redetermination of the structure of 1,4-diethynylbenzene. *Chem. Commun.* **1997**, *18*, 1703–1704. [[CrossRef](#)]
35. Steiner, T.; Koellner, G. Hydrogen bonds with π-acceptors in proteins: Frequencies and role in stabilizing local 3D structures. *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535–557. [[CrossRef](#)]
36. Nishio, M. CH/π hydrogen bonds in crystals. *CrystEngComm* **2004**, *6*, 130–158. [[CrossRef](#)]
37. Novoa, J.J.; Mota, F. The C-Hπ bonds: Strength, identification, and hydrogen-bonded nature: A theoretical study. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *318*, 345–354. [[CrossRef](#)]
38. Hunter, C.A.; Sanders, J.K.M. The nature of π–π interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534. [[CrossRef](#)]
39. Huang, J.; Kertesz, M. Intermolecular covalent π–π bonding interaction indicated by bond distances, energy bands, and magnetism in biphenalenyl biradicaloid molecular crystal. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1634–1643. [[CrossRef](#)]
40. Shukla, R.; Mohan, T.P.; Vishalakshi, B.; Chopra, D. Experimental and theoretical analysis of lp···π intermolecular interactions in derivatives of 1,2,4-triazoles. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 1702–1713. [[CrossRef](#)]
41. Nelyubina, Y.V.; Barzilovich, P.Y.; Antipin, M.Y.; Aldoshin, S.M.; Lyssenko, K.A. Cation-π and lone pair-π interactions combined in one: The first experimental evidence of (H<sub>3</sub>O-lp)<sup>+</sup>···π-system binding in a crystal. *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 2895–2898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*; Version 1.171.36.24; Oxford Diffraction Ltd.: Yarnton, UK, 2012.

43. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. C* **2015**, *71*, 3–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr.* **2009**, *D65*, 148–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Johnson, C.K. *ORTEP II, Report ORNL-5138*; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, USA, 1976.
46. Motherwell, S.; Clegg, S. *PLUTO-78, Program for Drawing and Molecular Structure*; University of Cambridge: Cambridge, UK, 1978.
47. Macrae, C.F.; Bruno, I.J.; Chisholm, J.A.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P.A. Mercury CSD 2.0—New features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470. [[CrossRef](#)]
48. Korndörfer, I.P.; Brueckner, F.; Skerra, A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)<sub>2</sub> heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting  $\alpha$ -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J. Mol. Biol.* **2007**, *370*, 887–898. [[CrossRef](#)]
49. Muraki, N.; Nomata, J.; Ebata, K.; Mizoguchi, T.; Shiba, T.; Tamiaki, H.; Kurisu, G.; Fujita, Y. X-ray crystal structure of the light-independent protochlorophyllide reductase. *Nature* **2010**, *465*, 110–114. [[CrossRef](#)]
50. Wang, J.-R.; Ye, C.; Mei, X. Structural and physicochemical aspects of hydrochlorothiazide co-crystals. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6996–7003. [[CrossRef](#)]
51. Thakur, T.S.; Desiraju, G.R. Crystal structure prediction of a Co-crystal using a supramolecular synthon approach: 2-methylbenzoic acid–2-amino-4-methylpyrimidine. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4031–4044. [[CrossRef](#)]
52. Smith, G.; Wermuth, U.D.; White, J.M. Zero-, one- and two-dimensional hydrogen-bonded structures in the 1: 1 proton-transfer compounds of 4, 5-dichlorophthalic acid with the monocyclic heteroaromatic Lewis bases 2-aminopyrimidine, nicotinamide and isonicotinamide. *Acta Crystallogr. C Cryst. Struct. Commun.* **2009**, *65*, o103–o107. [[CrossRef](#)]
53. Ebenezer, S.; Muthiah, P.T.; Butcher, R.J. Design of a series of isostructural Co-crystals with aminopyrimidines: Isostructurality through chloro/methyl exchange and studies on supramolecular architectures. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 3579–3592. [[CrossRef](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Załącznik D3

Mirocki Artur, Sikorski Artur. Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines. *Materials* **2022**, 15(4), 1518; DOI:10.3390/ma15041518.

## Article

# Structural Characterization of Multicomponent Crystals Formed from Diclofenac and Acridines

Artur Mirocki \*  and Artur Sikorski \* 

Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland

\* Correspondence: artur.mirocki@phdstud.ug.edu.pl (A.M.); artur.sikorski@ug.edu.pl (A.S.);

Tel.: +48-58-523-5112 (A.M. &amp; A.S.)

**Abstract:** Multicomponent crystals containing diclofenac and acridine (1) and diclofenac and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (2) were synthesized and structurally characterized. The single-crystal XRD measurements showed that compound 1 crystallizes in the triclinic  $P-1$  space group as a salt cocrystal with one acridinium cation, one diclofenac anion, and one diclofenac molecule in the asymmetric unit, whereas compound 2 crystallizes in the triclinic  $P-1$  space group as an ethanol solvate monohydrate salt with one 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation, one diclofenac anion, one ethanol molecule, and one water molecule in the asymmetric unit. In the crystals of the title compounds, diclofenac and acridines ions and solvent molecules interact via N–H···O, O–H···O, and C–H···O hydrogen bonds, as well as C–H··· $\pi$  and  $\pi$ – $\pi$  interactions, and form heterotetramer bis[··· cation··· anion···] (1) or heterohexamer bis[··· cation··· ethanol··· anion···] (2). Moreover, in the crystal of compound 1, acridine cations and diclofenac anions interact via N–H···O hydrogen bond, C–H··· $\pi$  and  $\pi$ – $\pi$  interactions to produce blocks, while diclofenac molecules interact via C–Cl··· $\pi$  interactions to form columns. In the crystal of compound 2, the ethacridine cations interact via C–H··· $\pi$  and  $\pi$ – $\pi$  interactions building blocks, while diclofenac anions interact via  $\pi$ – $\pi$  interactions to form columns.

**Keywords:** 2-(2-(2,6-dichloroanilino)phenyl)acetic acid; diclofenac; acridine; 6,9-diamino-2-ethoxyacridine; ethacridine; crystal structure; hydrogen bonds;  $\pi$ – $\pi$  interactions; crystal packing



**Citation:** Mirocki, A.; Sikorski, A. Structural Characterization of Multicomponent Crystals Formed from Diclofenac and Acridines. *Materials* **2022**, *15*, 1518. <https://doi.org/10.3390/ma15041518>

Academic Editor: Chao Xu

Received: 16 December 2021

Accepted: 14 February 2022

Published: 17 February 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most used group of drugs due to their broad spectrum of biological activity [1,2]. They are used, inter alia, as analgesic and anti-inflammatory drugs [3,4], can reduce the risk of some cancers [5] and are used in treating Alzheimer's disease [6,7], as well as many other applications [8–10]. One non-steroidal drug is diclofenac (IUPAC: 2-(2-(2,6-dichloroanilino)phenyl)acetic acid). It is a commonly used drug for degenerative joint disease, various inflammations, such as spondylitis, and is also used after surgery and dysmenorrhea [11–14]. Moreover, diclofenac is a fast-acting drug and has analgesic and antipyretic activities, used to treat actinic keratosis and may have an antituberculosis effect [15–21]. Therapeutic doses of diclofenac cause fewer side effects (such as gastrointestinal damage) than aspirin and naproxen, and it is also inhibitor of cyclo-oxygenase [22]. Moreover, diclofenac is detected in water and may adversely affect organisms and thus disturb ecosystem function [23–27].

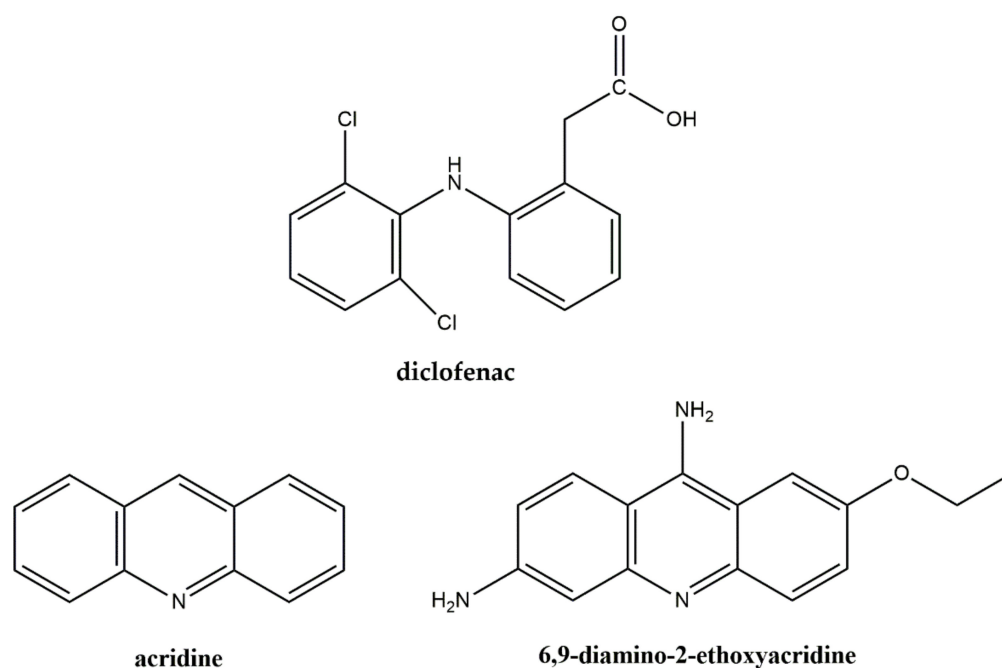
One of the fields dealing with the design, preparation, and research of new forms of drugs is crystal engineering. Thanks to our understanding of the nature of intermolecular interactions, such as hydrogen bonds [28–30], halogen bonds [31–33],  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions [34–36], and others [37–40], it is possible to obtain APIs as multicomponent crystals such as salts, cocrystals, salt cocrystals, or their solvates [41–43]. From the pharmaceutical point of view, the most interesting are the multicomponent crystals containing more than one Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), the physicochemical and pharmacological properties of which may be better than single APIs [44–47]. A search of the Cambridge



Structure Database (CSD version 5.43, update November 2021) [48] shows that there are 76 crystal structures of organic compounds containing diclofenac, including 58 structures of salts, 13 structures of cocrystals and 5 structures of salt cocrystals. However, there are only a few examples showing the possibility of formation crystalline drug–drug system involving diclofenac and aromatic nitrogenous bases [49–57].

In the context of obtaining a crystalline drug–drug system, acridine derivatives are very interesting. This is due to fact that acridines can intercalate into DNA which makes them exhibit anticancer, antibacterial, antiprion, and antiviral effects, among others [58–62]. Our previous research shows that acridine and its derivatives may interact with coformer molecules through various intermolecular interactions, such as hydrogen bonds, halogen bonds,  $\pi$ – $\pi$  stacking interactions, and are able to form good quality crystals that are stable at room temperature [63–66]. One of the acridine derivatives represent interesting medicinal activity is ethacridine. Ethacridine (6,9-diamino-2-ethoxyacridine) is active against various infections and has antibacterial and anticancer properties, among others [67–70].

With regard to the biological activity of diclofenac and acridinium derivatives, in this article we describe the synthesis and structural characterization of two multicomponent crystals formed from diclofenac and acridine (**1**) and diclofenac and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (**2**) (Scheme 1).



**Scheme 1.** Chemical structures reported in this paper.

## 2. Materials and Methods

All the chemical compounds were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) (acridine, 6,9-diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate) and Tokyo Chemical Industry TCI (diclofenac) and used without purification. Melting points were determined on a Büchi M-565 (Flawil, Switzerland) capillary apparatus and were uncorrected.

### 2.1. Synthesis of Compounds **1** and **2**

(**1**) Acridine (0.020 g, 0.111 mmol) and diclofenac (0.030 g, 0.111 mmol) were dissolved in 4 mL of an ethanol/water mixture (1:1 *v/v*) and heated for 20 min in order to dissolve the sample. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **1** (m.p. = 158.0 °C).

(**2**) 6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.020 g, 0.0552 mmol) and diclofenac (0.016 g, 0.0552 mmol) were dissolved in 4 mL of an ethanol/water mixture (1:1 *v/v*) and heated for 20 min in order to dissolve the sample and evaporate the lactic

acid. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals of **2** (m.p. = 138.9 °C).

## 2.2. X-ray Measurements and Refinements

Good-quality single-crystal specimens of compounds **1** and **2** were selected for X-ray diffraction experiments at T = 295(2) K (Table 1). Diffraction data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer (Oxfordshire, United Kingdom) with MoK $\alpha$  ( $\lambda$  = 0.71073 Å) radiation. The lattice parameters were obtained by least-squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD (ver. 1.171.41.16a) [71]. Data were reduced using CrysAlis RED software (ver. 1.171.41.16a) [71] and applying multi-scan absorption corrections. The structures were solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on  $F^2$  using the SHELXL-2017/1 program (ver. 2017/1) [72].

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for compounds **1** and **2**.

Compound	1	2
Chemical formula	C <sub>41</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight/g·mol <sup>-1</sup>	771.49	613.52
Crystal system	triclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
a/Å	10.1582(4)	7.6339(10)
b/Å	12.3057(6)	10.2331(17)
c/Å	14.8978(7)	19.250(3)
$\alpha$ /°	91.050(4)	84.860(12)
$\beta$ /°	99.988(3)	89.009(11)
$\gamma$ /°	99.111(4)	88.337(13)
V/Å <sup>3</sup>	1808.9(1)	1497.0(4)
Z	2	2
T/K	295(2)	295(2)
$\lambda$ Mo/Å	0.71073	0.71073
$\rho_{\text{calc}}$ /g·cm <sup>-3</sup>	1.416	1.361
F(000)	796	644
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.375	0.264
$\theta$ range/°	3.31–25.00	3.29–25.00
Completeness $\theta$ /%	99.7	99.8
Reflections collected	12784	9800
Reflections	6353	5246
unique	[ $R_{\text{int}}$ = 0.0297]	[ $R_{\text{int}}$ = 0.0883]
Data/restraints/parameters	6353/0/485	5246/3/411
Goodness of fit on $F^2$	1.021	1.007
Final $R_1$ value ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0445	0.0891
Final $wR_2$ value ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0844	0.1855
Final $R_1$ value (all data)	0.0703	0.2190
Final $wR_2$ value (all data)	0.0945	0.2559
CCDC number	2128054	2128053

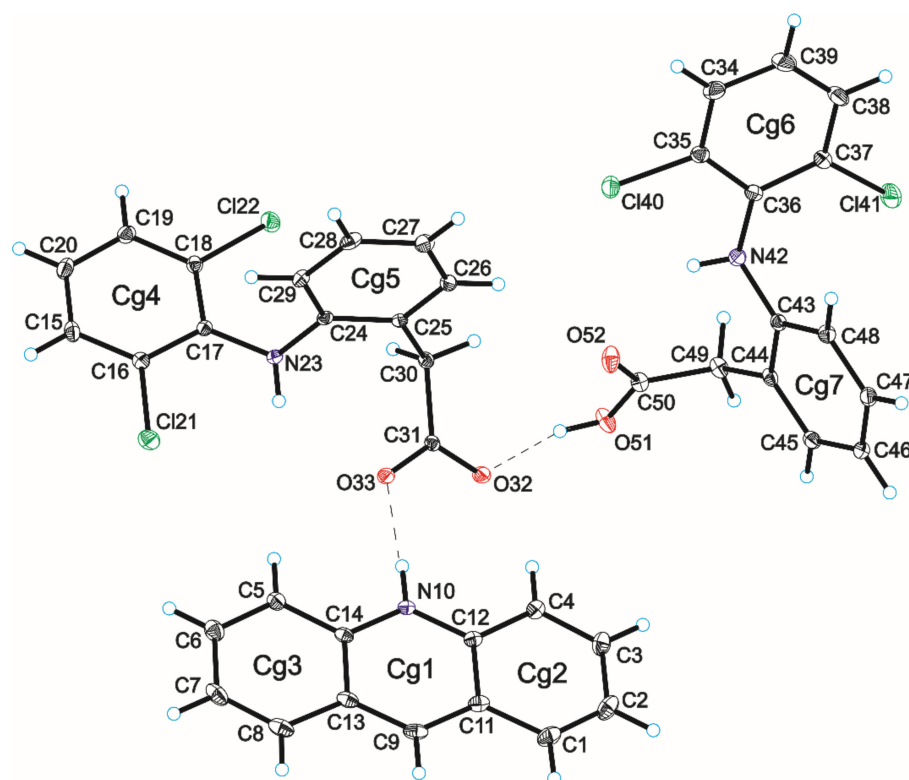
All H atoms bound to N/O-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely. All H atoms bound to aromatic C atoms were placed geometrically and refined using a riding model with  $d_{\text{C-H}} = 0.93$  Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H atoms from the methyl group were positioned geometrically and refined using a riding model, with  $d_{\text{C-H}} = 0.96$  Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H atoms from the water molecules were positioned geometrically and refined using a riding model, with  $d_{\text{O-H}} = 0.85$  Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$  (DFIX command). All interactions and the Kitaigorodskii type of packing index were calculated using the PLATON program (ver. 181115) [73]. The following programs were used to prepare the molecular graphics: ORTEPII [74], PLUTO-78 [75], and Mercury (ver. 2020.2.0) [76]. Full crystallographic details for title compound have been

deposited in the Cambridge Crystallographic Data Center (deposition No. CCDC 2,128,053 and 2,128,054) and they may be obtained from <http://www.ccdc.cam.ac.uk>, (accessed on 25 January 2022) email: deposit@ccdc.cam.ac.uk, or The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

### 3. Results

#### 3.1. Crystal Structure of Compound 1

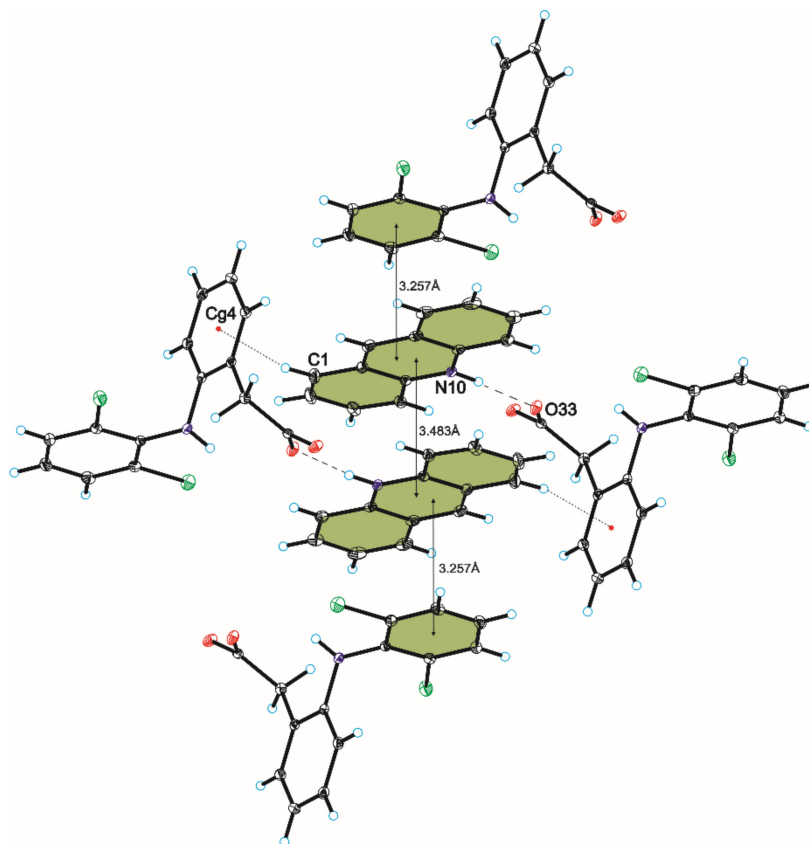
The single-crystal X-ray diffraction measurements show that compound 1 crystallizes in the triclinic *P*-1 space group with one acridinium cation, one diclofenac anion and one diclofenac molecule in the asymmetric unit (Figure 1).



**Figure 1.** Molecular structure of compound 1 showing the atom-labelling scheme (Cg1, Cg2, Cg3, Cg4, Cg5, Cg6, and Cg7 denote the ring centroids; hydrogen bonds are represented by dashed lines).

The lengths of C–O bonds from carboxylic group in diclofenac anion (1.249 Å and 1.260 Å) indicating a proton transfer occurring between the carboxylic group of diclofenac and acridine. An acridine skeleton is nearly planar, whereas the angle between the planes of aromatic rings is 87.2° and 60.6°, and the angle –C–N–C– are 118.9° and 123.5° in diclofenac anion and molecule, respectively. We also observe intramolecular N–H···O hydrogen bonds [ $d(\text{H}23 \cdots \text{O}33) = 2.39(2) \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{N}23\text{--H}23 \cdots \text{O}33) = 130(2)^\circ$ , and  $d(\text{H}42 \cdots \text{O}52) = 2.36(2) \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{N}42\text{--H}42 \cdots \text{O}52) = 142(2)^\circ$ ] in both diclofenac anion and molecule (Table 2, Figure 1). In the crystal of 1, diclofenac anion and molecule are linked via  $\text{O}_{(\text{carboxy})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}51 \cdots \text{O}32) = 1.69(3) \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{O}51\text{--H}51 \cdots \text{O}32) = 164(3)^\circ$ ] to form a monoanionic dimer (Figure 1). The acridinium cation interact with diclofenac anion through the  $\text{N}_{(\text{acridine})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}10 \cdots \text{O}33) = 1.79(2) \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{N}10\text{--H}10 \cdots \text{O}33) = 170(2)^\circ$ ], and  $\text{C}_{(\text{acridine})}\text{--H} \cdots \pi$  intermolecular interaction [ $d(\text{H}1 \cdots \text{Cg}4) = 2.79 \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{C}1\text{--H}1 \cdots \text{Cg}4) = 165^\circ$ ] to form a cyclic heterotetramer stabilized by the weak  $\text{C}_{(\text{acridine})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between C-4 atom of acridinium cation and an O-atom from carboxylate group of diclofenac anion [ $d(\text{H}4 \cdots \text{O}32) = 2.40 \text{ \AA}$ , and  $\angle(\text{C}4\text{--H}4 \cdots \text{O}32) = 160^\circ$ ] (Tables 2 and 3, Figure 2). In this heterotetramer, the adjacent acridinium cations interact via  $\pi\text{--}\pi$  stacking with

centroid···centroid distances [ $d(\text{Cg} \cdots \text{Cg})$ ] ranging from 3.737 (1) Å to 3.841 (1) Å and separation 3.483 Å between the mean planes of the acridine skeleton (Table 4, Figure 2).



**Figure 2.** Heterotetramer formed by acridinium and diclofenac ions in compound 1 (hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas C–H··· $\pi$  interactions are represented by dotted lines).

**Table 2.** Hydrogen bonds geometry for compounds 1 and 2.

Compound	D–H···A	$d(\text{D–H})$ [Å]	$d(\text{H} \cdots \text{A})$ [Å]	$d(\text{D} \cdots \text{A})$ [Å]	$\angle \text{D–H} \cdots \text{A}$ [°]
1	N23–H23···O33	0.81 (2)	2.39 (2)	2.977 (2)	130 (2)
	N42–H42···O52	0.82 (2)	2.36 (2)	3.044 (3)	142 (2)
	N10–H10···O33	0.87 (2)	1.79 (2)	2.648 (2)	170 (2)
	O51–H51···O32	0.90 (4)	1.69 (3)	2.560 (3)	164 (3)
	C45–H45···O32 <sup>i</sup>	0.93	2.71 (1)	3.603	160 (1)
	C4–H4···O32	0.93	2.40	3.292 (3)	160
	C8–H8···O52 <sup>ii</sup>	0.93	2.50	3.342 (3)	150
Symmetry code: <sup>(i)</sup> 1 – x, –y, 1 – z; <sup>(ii)</sup> 1 – x, 1 – y, 1 – z.					
2	N28–H28···O38	0.91 (6)	2.43 (6)	3.188 (7)	141 (6)
	N10–H10···O38	0.94 (6)	2.01 (6)	2.898 (7)	157 (6)
	N15–H15B···O41	0.95 (6)	2.00 (6)	2.945 (8)	173 (6)
	N15–H15A···O42	0.95 (8)	1.91 (8)	2.832 (9)	163 (7)
	N16–H16B···O37 <sup>i</sup>	0.84 (7)	2.19 (7)	3.015 (1)	171 (7)
	N16–H16A···Cl26	0.93	2.91 (9)	3.603	133 (7)
	O41–H41···O38 <sup>ii</sup>	0.82	2.04	2.864 (7)	176
	O42–H42A···O37 <sup>ii</sup>	0.85 (4)	1.95 (6)	2.753 (6)	158 (8)
	O42–H42B···O17 <sup>i</sup>	0.83 (7)	2.17 (7)	2.941 (7)	154 (6)
	C4–H4···O37	0.93	2.59	3.438 (8)	151
C8–H8···O42	0.93	2.45	3.353 (9)	165	
Symmetry code: <sup>(i)</sup> x, 1 + y, z; <sup>(ii)</sup> 1 – x, 1 – y, 1 – z.					

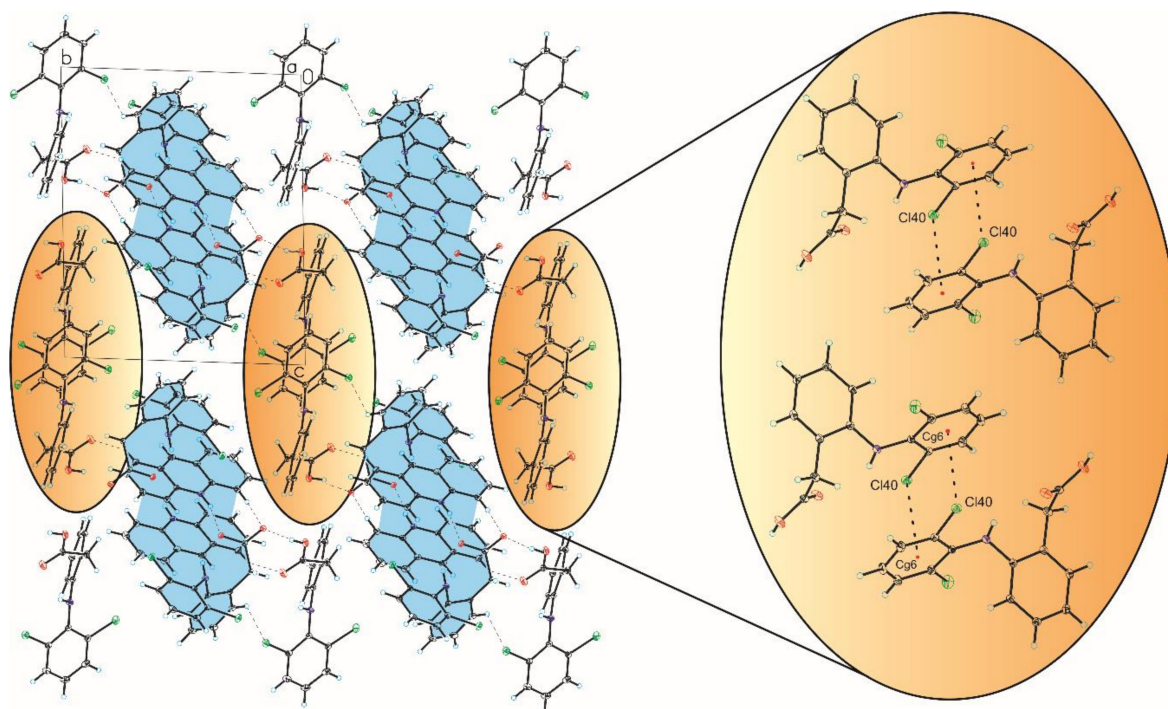
**Table 3.** C–X··· $\pi$  interactions geometry for compounds **1** and **2** (X = H/Cl).

Compound	C–X···Cg	$d(\text{X}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle\text{C–X}\cdots\text{Cg}$ [°]
<b>1</b>	C1–H1···Cg4 <sup>ii</sup>	2.79	3.697 (3)	165
	C7–H7···Cg7 <sup>ii</sup>	2.90	3.769 (3)	156
	C16–Cl21···Cg7 <sup>iii</sup>	3.885 (1)	5.138 (2)	127.92 (8)
	C35–Cl40···Cg6 <sup>iv</sup>	3.725 (1)	4.267 (2)	95.89 (8)
Symmetry code: (ii) $1 - x, 1 - y, 1 - z$ ; (iii) $1 + x, 1 + y, z$ ; (iv) $1 - x, -y, 2 - z$ .				
<b>2</b>	C18–H18A···Cg3 <sup>iii</sup>	2.80	3.666 (7)	150
Symmetry code: (iii) $2 - x, 1 - y, 1 - z$ .				

**Table 4.**  $\pi$ – $\pi$  interactions geometry for compounds **1** and **2**.

Compound	CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	$\text{CgI}\cdots\text{CgJ}$ <sup>b</sup> [Å]	Dihedral Angle <sup>c</sup> [°]	Interplanar Distance <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
<b>1</b>	1	1 <sup>ii</sup>	3.737 (1)	0.0 (1)	3.409 (9)	1.533
	1	2 <sup>ii</sup>	3.841 (1)	2.2 (1)	3.404 (9)	1.672
	2	3 <sup>ii</sup>	3.796 (2)	3.8 (1)	3.464 (1)	1.388
	1	4 <sup>v</sup>	3.662 (1)	3.9 (1)	3.345 (9)	1.293
	3	4 <sup>v</sup>	3.917 (1)	2.4 (1)	3.459 (1)	1.883
Symmetry code: (ii) $1 - x, 1 - y, 1 - z$ ; (v) $2 - x, 1 - y, 1 - z$ .						
<b>2</b>	1	1 <sup>ii</sup>	3.835 (3)	0.0 (3)	3.517 (2)	1.528
	2	3 <sup>ii</sup>	3.917 (4)	2.1 (3)	3.530 (3)	1.596
	4	4 <sup>iv</sup>	3.553 (4)	0.0 (3)	3.432 (3)	0.919
Symmetry code: (ii) $1 - x, 1 - y, 1 - z$ ; (iv) $1 - x, 1 - y, 2 - z$ .						

(<sup>a</sup>) Cg represents the center of gravity of the rings. (<sup>b</sup>)  $\text{Cg}\cdots\text{Cg}$  is the distance between ring centroids. (<sup>c</sup>) The dihedral angle is that between the mean planes of CgI and CgJ. (<sup>d</sup>) The interplanar distance is the perpendicular distance from CgI to ring J. (<sup>e</sup>) The offset is the perpendicular distance from ring I to ring J.

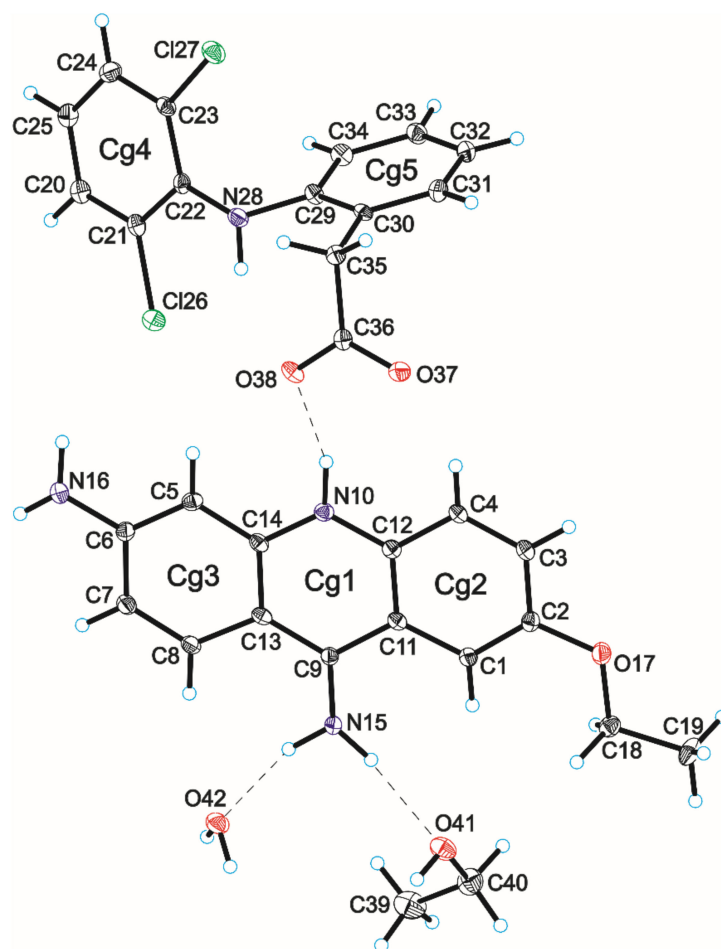
**Figure 3.** Crystal packing of compound **1** viewed along the  $a$ -axis (hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas C–Cl··· $\pi$  interactions are represented by dotted lines).

Moreover, the neighboring heterotetramers interact via  $\pi$ - $\pi$  interactions between the acridine skeleton and the aromatic ring of the diclofenac anion (Cg4) with centroid  $\cdots$  centroid distances ranging from 3.662 (1) Å to 3.917 (1) Å and separation 3.257 Å, to form blocks along the  $a$ -axis (Table 4, Figure 3—highlighted in blue). The adjacent diclofenac molecules are connected by C-Cl  $\cdots$   $\pi$  intermolecular interaction [ $d(\text{Cl}40 \cdots \text{Cg}6) = 3.725$  (1) Å, and  $\angle(\text{C}35\text{-Cl}40 \cdots \text{Cg}6) = 95.86$  (8) $^\circ$ ] to form columns (Table 3, Figure 3—highlighted in orange). The adjacent blocks are connected to each other through columns by C-Cl  $\cdots$   $\pi$  interaction [ $d(\text{Cl}21 \cdots \text{Cg}7) = 3.885$ (1) Å, and  $\angle(\text{C}16\text{-Cl}21 \cdots \text{Cg}7) = 127.92$  (2) $^\circ$ ], and the weak C-H  $\cdots$  O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bond [ $d(\text{H}45 \cdots \text{O}32) = 2.71$  (1) Å, and  $\angle(\text{C}45\text{-H}45 \cdots \text{O}32) = 160$  (1) $^\circ$ ], between the diclofenac anion and molecule, and C<sub>(acridine)</sub>-H  $\cdots$   $\pi$  intermolecular interaction [ $d(\text{H}7 \cdots \text{Cg}7) = 2.90$  Å, and  $\angle(\text{C}7\text{-H}7 \cdots \text{Cg}7) = 156^\circ$ ] between the acridine cation and the diclofenac molecule (Table 3, Figure 3).

They are stabilized by the weak C<sub>(acridine)</sub>-H  $\cdots$  O<sub>(carboxy)</sub> hydrogen bonds between the C-8 atom of the acridinium cation and an O-atom from the carboxyl group of the diclofenac molecule [ $d(\text{H}8 \cdots \text{O}52) = 2.50$  Å, and  $\angle(\text{C}8\text{-H}8 \cdots \text{O}52) = 150^\circ$ ] to form a 3D framework structure (Figure 3).

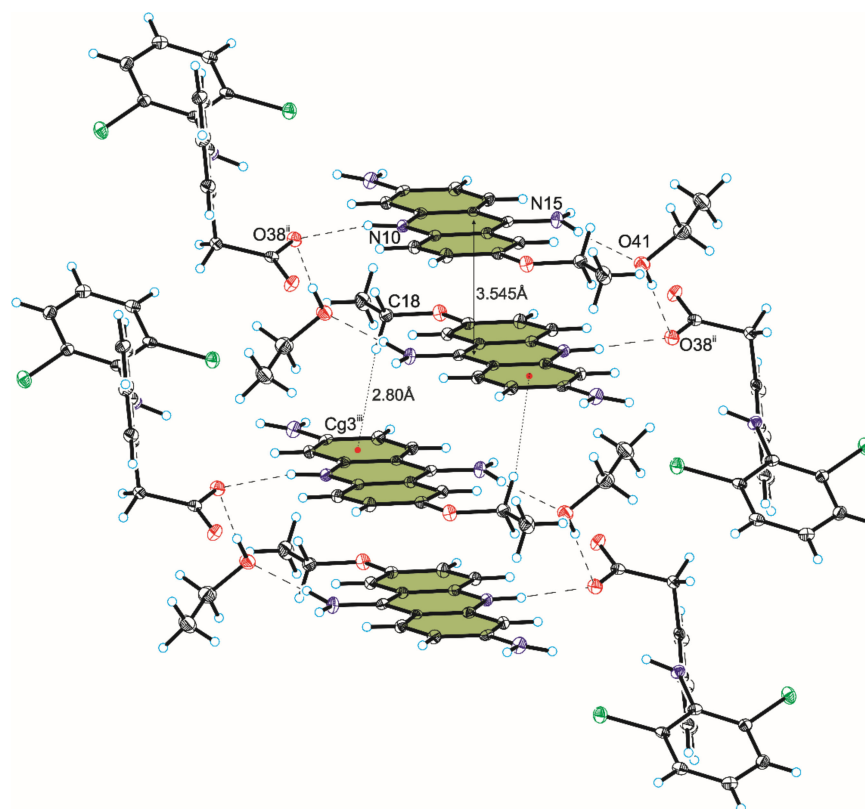
### 3.2. Crystal Structure of Compound 2

The single-crystal X-ray diffraction measurements show that compound 2 crystallizes in the triclinic  $P-1$  space group with one 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation, one diclofenac anion, one ethanol molecule and one water molecule in the asymmetric unit (Figure 4).



**Figure 4.** Molecular structure of compound 2 showing the atom-labelling scheme (Cg1, Cg2, Cg3, Cg4, and Cg5 denote the ring centroids; hydrogen bonds are represented by dashed lines).

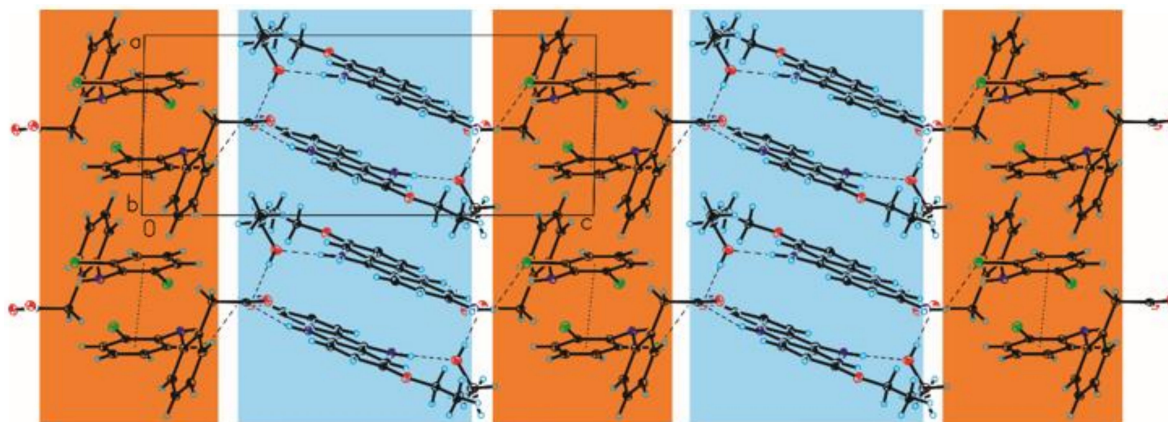
The lengths of C–O bonds from carboxylic group ranging from 1.248 Å to 1.255 Å indicating a proton transfer occurring between the carboxylic group of diclofenac and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine. An ethacridine skeleton is nearly planar, while in the diclofenac anion the angle between the planes of aromatic rings is 71.6°, and the angle –C–N–C– is 122°. In the diclofenac anion, there is an intramolecular N–H···O hydrogen bond [ $d(\text{H}28 \cdots \text{O}38) = 2.43(6)$  Å, and  $\angle(\text{N}28\text{--H}28 \cdots \text{O}38) = 141(6)^\circ$ ]. In the crystal of compound **2**, the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cation is linked with the diclofenac anion by  $\text{N}_{(\text{acridine})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}10 \cdots \text{O}38) = 2.01(6)$  Å and  $\angle(\text{N}10\text{--H}10 \cdots \text{O}38) = 157(6)^\circ$ ], and with the ethanol molecule by  $\text{N}_{(9\text{-amino})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{ethanol})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}15\text{B} \cdots \text{O}41) = 2.00(6)$  Å and  $\angle(\text{N}15\text{--H}15\text{B} \cdots \text{O}41) = 173(6)^\circ$ ], while the ethanol molecule interact with the diclofenac anion via  $\text{O}_{(\text{ethanol})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H}41 \cdots \text{O}38) = 2.04$  Å and  $\angle(\text{O}41\text{--H}41 \cdots \text{O}38) = 176^\circ$ ], and form a cyclic heterohexamer (Table 2, Figure 5). This heterohexamer is stabilized by the weak  $\text{C}_{(\text{acridine})}\text{--H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bonds between the C-4 atom of the acridinium cation and the O-atom from the carboxylate group of the diclofenac anion [ $d(\text{H}4 \cdots \text{O}37) = 2.59$  Å, and  $\angle(\text{C}4\text{--H}4 \cdots \text{O}37) = 151^\circ$ ] and  $\text{N}_{(6\text{-amino})}\text{--H} \cdots \text{Cl}$  hydrogen bond between the amino group and a Cl-atom from the diclofenac anion [ $d(\text{H}16\text{A} \cdots \text{Cl}26) = 2.91(9)$  Å, and  $\angle(\text{N}16\text{--H}16\text{A} \cdots \text{Cl}26) = 133(7)^\circ$ ] (Table 2, Figure 5).



**Figure 5.** Heterohexamer formed by ethoxyacridinium and diclofenac ions and ethanol molecule in compound **2** (hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas C–H··· $\pi$  interactions are represented by dotted lines).

Adjacent 6,9-diamino-2-ethoxyacridine cations engaged in the formation of heterohexamer interact with each other via  $\pi$ – $\pi$  interactions with the distance between centroids ranging from 3.835 (3) Å to 3.917 (4) Å and separation 3.545 Å between the mean planes of the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine skeleton (Table 4, Figure 5). Moreover, the adjacent heterohexamers are linked by C–H··· $\pi$  interaction [ $d(\text{H}18\text{A} \cdots \text{Cg}3) = 2.80$  Å, and  $\angle(\text{C}18\text{--H}18 \cdots \text{Cg}3) = 150^\circ$ ] to form blocks (Table 3, Figure 6—highlighted in blue). In turn, the adjacent diclofenac anions interact via  $\pi$ – $\pi$  intermolecular interaction with distance

between centroids 3.553 (4) Å and separation 3.432 Å, to form columns along the *a*-axis (Table 4, Figure 6—highlighted in orange), which connect adjacent blocks of acridines.



**Figure 6.** Crystal packing of compound 2 viewed along the *b*-axis (hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas  $\pi$ - $\pi$  interactions are represented by dotted lines).

The adjacent blocks are also connected through a water molecule by  $N_{(9\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{water})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H15A}\cdots\text{O42}) = 1.91(8)$  Å, and  $\angle(\text{N15-H15A}\cdots\text{O42}) = 163(7)^\circ$ ] between the amino group of the acridinium cation and water molecule, the  $O_{(\text{water})}\text{-H}\cdots O_{(\text{ethoxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H42B}\cdots\text{O17}) = 2.17(7)$  Å, and  $\angle(\text{O42-H42B}\cdots\text{O17}) = 154(6)^\circ$ ] between the water molecule and ethoxy group from the acridinium cation, the  $O_{(\text{water})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H42A}\cdots\text{O37}) = 1.95(6)$  Å, and  $\angle(\text{O42-H42A}\cdots\text{O37}) = 158(8)^\circ$ ] between the water molecule and an O-atom from the carboxylate group of the diclofenac anion and the weak  $C_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots O_{(\text{water})}$  hydrogen bonds between the C-8 atom of the acridinium cation and the water molecule [ $d(\text{H8}\cdots\text{O42}) = 2.45$  Å, and  $\angle(\text{C8-H8}\cdots\text{O42}) = 165^\circ$ ]. Alternately arranged blocks and columns are connected by  $N_{(6\text{-amino})}\text{-H}\cdots O_{(\text{carboxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H16B}\cdots\text{O37}) = 2.19(7)$  Å, and  $\angle(\text{N16-H16B}\cdots\text{O37}) = 171(7)^\circ$ ], to form a 3D framework structure (Figure 6).

#### 4. Discussion

The title compounds crystallize in the triclinic *P*-1 space group, but they are not isostructural. Compound 1 crystallizes as salt cocrystal with one acridinium cation, one diclofenac anion and one diclofenac molecule in the asymmetric unit. In CSD, there are only five structures of salt cocrystal (REFCODES: XUVYAP01, WABHOA, WABHUG, WABJAO, XUVQEL) [49,52,77]. In the structures deposited in the CSD, the angle between the planes of aromatic rings is from 59.6° to 78.3° and the angle  $\text{-C-N-C-}$  is in the range 116.3–125.2° in diclofenac molecule which corresponds to the angle between the plane of aromatic rings (60.6°) and angle  $\text{-C-N-C-}$  (123.5°) observed in the diclofenac molecule in the crystal of compound 1. Simultaneously, in the structures deposited in the CSD-containing diclofenac anion, the angle between the planes of aromatic rings is from 58.2° to 80.4° and the angles  $\text{-C-N-C-}$  is in the range 120.3° to 125.2°, while the angles between the plane of aromatic rings is 87.2° and the angles  $\text{-C-N-C-}$  is 118.9° in compound 1. In this crystal structure, we observed specific cyclic heterotetramer *bis*[ $\cdots\text{cation}\cdots\text{anion}\cdots$ ], containing  $N_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots O_{(\text{diclofenac})}$  and  $C_{(\text{acridine})}\text{-H}\cdots \pi_{(\text{diclofenac})}$  intermolecular interactions, which is not observed in the crystal structures in our previous studies (about acridine) [64]. Additionally, acridinium cations do not form  $\pi$ -stacked columns, whereas the neighboring heterotetramers are connected by columns made of diclofenac molecules, which interact by  $\text{C-Cl}\cdots\pi$  intermolecular interaction with each other. Compound 2 was obtained as an ethanol solvate monohydrate salt, and crystallizes with one acridinium cation, one diclofenac anion, one ethanol molecule and one water molecule in the asymmetric unit. Moreover, there is only one structure containing a diclofenac anion and an ethanol molecule,



and there are not any structures containing an ethanol molecule and a water molecule in CSD. In the crystal of **2**, the angle between the plane of aromatic rings is  $71.6^\circ$  and the angle  $-C-N-C-$  is  $122^\circ$  in the diclofenac anion, which corresponds to the data obtained from CSD. It means that the angles between the plane of aromatic rings is bigger in compound **1**, but the angle  $-C-N-C-$  is smaller than observed in the structure of compound **2**. In this crystal structure we observed cyclic heterohexamer *bis*[ $\cdots$  cation  $\cdots$  ethanol  $\cdots$  anion  $\cdots$ ]. The similar heterohexamer we observed in the crystal structures of ethacridinium phthalate isobutanol solvate [66], where instead of the ethanol molecule there is an isobutanol molecule, but the distance between mean planes of ethacridinium is longer in the crystal of compound **2** (3.431 Å and 3.545 Å in the crystal of ethacridinium phthalate isobutanol solvate and compound **2**, respectively). In the crystal structure of compound **2**, neighboring heterohexamers are linked via  $\pi$ - $\pi$  interactions and  $\pi$ -stacked columns of ethacridine are formed, whereas inversely oriented diclofenac anions interact through  $\pi$ - $\pi$  interactions each other and linked these columns. The differences in the crystal packing of the title compounds influence the Kitaigorodskii type of packing index—the percentage of filled space are equal to 67.9% and 68.5% for compound **1** and **2**, respectively (the Kitaigorodskii type of packing index).

## 5. Conclusions

Structural investigations of compounds obtained from the crystallization of diclofenac with acridines show that salt cocrystal (**1**) or solvate monohydrate salt (**2**) are formed. The title compounds crystallize in the triclinic *P*-1 space group, but they are not isostructural. Moreover, the crystal packing of both compounds is differed. In the crystals of title compounds, diclofenac and acridines ions and solvent molecules interact via  $N-H \cdots O$ ,  $O-H \cdots O$ , and  $C-H \cdots O$  hydrogen bonds, as well as  $C-H \cdots \pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions, and form heterotetramer *bis*[ $\cdots$  cation  $\cdots$  anion  $\cdots$ ] or heterohexamer *bis*[ $\cdots$  cation  $\cdots$  ethanol  $\cdots$  anion  $\cdots$ ] in compound **1** and **2**, respectively. In the crystal of compound **1**, the acridine cations and the diclofenac anions interact via  $N-H \cdots O$  hydrogen bond,  $C-H \cdots \pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions to form blocks, whereas the diclofenac molecules interact via  $C-Cl \cdots \pi$  interactions to form columns. In the crystal of compound **2**, the ethacridine cations interact via  $C-H \cdots \pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions building blocks, while diclofenac anions interact via  $\pi$ - $\pi$  interactions to form columns. The results of our research provide new insight into the unique crystal structure containing diclofenac and acridine/6,9-diamino-2-ethoxyacridine (ethacridine) and can be used to obtain and design new forms of drugs involving these APIs.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.M. and A.S.; methodology, A.M. and A.S.; software, A.M. and A.S.; formal analysis, A.M. and A.S.; investigation, A.M. and A.S.; writing—original draft preparation, A.M. and A.S.; visualization, A.M. and A.S.; project administration, A.M. and A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Research of Young Scientists grant (BMN) no. 539-T080-B898-21 (University of Gdańsk) and DS 531-T080-D738-22 (University of Gdańsk).

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Data are contained within the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Jones, R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: Past, present, and future. *Am. J. Med.* **2001**, *110*, S4–S7. [[CrossRef](#)]
2. Sostres, C.; Gargallo, C.J.; Arroyo, M.T.; Lanás, A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on uppergastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2010**, *24*, 121–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Heyneman, C.A.; Lawless-Liday, C.; Wall, G.C. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: A comparison. *Drugs* **2000**, *60*, 555–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Parolini, M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Sci. Total Environ.* **2020**, *740*, 140043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Khuder, S.A.; Mutgi, A.B. Breast cancer and NSAID use: A meta-analysis. *Br. J. Cancer* **2001**, *84*, 1188–1192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Stewart, W.F.; Kawas, C.; Corrada, M.; Metter, E.J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* **1997**, *48*, 626–632. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Gasparini, L.; Ongini, E.; Wenk, G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: Old and new mechanisms of action. *J. Neurochem.* **2004**, *91*, 521–536. [[CrossRef](#)]
8. Gierse, J.K.; Hauser, S.D.; Creely, D.P.; Koboldt, C.; Rangwala, S.H.; Isakson, P.C.; Seibert, K. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. *Biochem. J.* **1995**, *305*, 479–484. [[CrossRef](#)]
9. O'Connor, J.P.; Lysz, T. Celecoxib, NSAIDs and the skeleton. *Drugs Today* **2008**, *44*, 693–709. [[CrossRef](#)]
10. Gartenmann, S.; Schmidlin, P.; Maier, N.; Wiedemeier, D.B.; Attin, T. Effect of adjuvant use of nsaid in reducing probing pocket depth in the context of conventional periodontal therapy: A systematic review of randomized trials. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 7657. [[CrossRef](#)]
11. Singh, G.; Fort, J.G.; Goldstein, J.L.; Levy, R.A.; Hanrahan, P.S.; Bello, A.E.; Andrade-Ortega, L.; Wallemark, C.; Agrawal, N.M.; Eisen, G.M.; et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, 255–266. [[CrossRef](#)]
12. Brogden, R.N.; Heel, R.C.; Pakes, G.E.; Speight, T.M.; Avery, G.S. Diclofenac sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* **1980**, *20*, 24–48. [[CrossRef](#)]
13. Goa, K.L.; Chrisp, P. Ocular Diclofenac: A Review of Its Pharmacology and Clinical Use in Cataract Surgery, and Potential in Other Inflammatory Ocular Conditions. *Drugs Aging* **1992**, *2*, 473–486. [[CrossRef](#)]
14. Menassé, R.; Hedwall, P.R.; Kraetz, J.; Pericin, C.; Riesterer, L.; Sallmann, A.; Ziel, R.; Jaques, R. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand. J. Rheum.* **1978**, *7*, 5–16. [[CrossRef](#)]
15. Small, R.E. Diclofenac sodium. *Clin. Pharm.* **1989**, *8*, 545–558.
16. Goh, C.F.; Lane, M.E. Formulation of diclofenac for dermal delivery. *Int. J. Pharm.* **2014**, *473*, 607–616. [[CrossRef](#)]
17. Dutta, N.K.; Dastidar, S.G.; Kumar, A.; Mazumdar, K.; Ray, R.; Chakrabarty, A.N. Antimycobacterial activity of the anti-inflammatory agent diclofenac sodium, and its synergism with streptomycin. *Braz. J. Microbiol.* **2004**, *35*, 316–323. [[CrossRef](#)]
18. Mazumdar, K.; Dastidar, S.G.; Park, J.H.; Dutta, N.K. The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: An antibacterial drug target. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**, *28*, 881–891. [[CrossRef](#)]
19. Maitra, A.; Bates, S.; Shaik, M.; Evangelopoulos, D.; Abubakar, I.; McHugh, T.D.; Lipman, M.; Bhakta, S. Repurposing drugs for treatment of tuberculosis: A role for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. Med. Bull.* **2016**, *118*, 138. [[CrossRef](#)]
20. Kroesen, V.M.; Gröschel, M.I.; Martinson, N.; Zumla, A.; Maeurer, M.; van der Werf, T.S.; Vilaplana, C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as host-directed therapy for tuberculosis: A systematic review. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 772. [[CrossRef](#)]
21. Ivanyi, J.; Zumla, A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for adjunctive tuberculosis treatment. *J. Infect. Dis.* **2013**, *208*, 185–188. [[CrossRef](#)]
22. Todd, P.A.; Sorkin, E.M. Diclofenac Sodium: A Reappraisal of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs* **1988**, *35*, 244–285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Vieno, N.; Sillanpää, M. Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant—A review. *Environ. Int.* **2014**, *69*, 28–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Acuña, V.; Ginebreda, A.; Mor, J.R.; Petrovic, M.; Sabater, S.; Sumpter, J.; Barceló, D. Balancing the health benefits and environmental risks of pharmaceuticals: Diclofenac as an example. *Environ. Int.* **2015**, *85*, 327–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Vishnu Priyan, V.; Shahnaz, T.; Suganya, E.; Sivaprakasam, S.; Narayanasamy, S. Ecotoxicological assessment of micropollutant Diclofenac biosorption on magnetic sawdust: Phyto, Microbial and Fish toxicity studies. *J. Hazard. Mater.* **2021**, *403*, 123532. [[CrossRef](#)]
26. Harshkova, D.; Majewska, M.; Pokora, W.; Baścik-Remisiewicz, A.; Tułodziecki, S.; Aksmann, A. Diclofenac and atrazine restrict the growth of a synchronous *Chlamydomonas reinhardtii* population via various mechanisms. *Aquat. Toxicol.* **2021**, *230*, 105698. [[CrossRef](#)]
27. Lv, Y.; Liang, Z.; Li, Y.; Chen, Y.; Liu, K.; Yang, G.; Liu, Y.; Lin, C.; Ye, X.; Shi, Y.; et al. Efficient adsorption of diclofenac sodium in water by a novel functionalized cellulose aerogel. *Environ. Res.* **2021**, *194*, 11065. [[CrossRef](#)]
28. Desiraju, G.R. C–H···O and other weak hydrogen bonds. From crystal engineering to virtual screening. *Chem. Commun.* **2005**, *24*, 2995–3001. [[CrossRef](#)]
29. Steiner, T. C–H···O hydrogen bonding in crystals. *Crystallogr. Rev.* **2003**, *9*, 177–228. [[CrossRef](#)]
30. Saha, B.K.; Nangia, A.; Jaskólski, M. Crystal engineering with hydrogen bonds and halogen bonds. *CrystEngComm* **2005**, *7*, 355–358. [[CrossRef](#)]
31. Aakeröy, C.B.; Chopade, P.D.; Desper, J. Establishing a hierarchy of halogen bonding by engineering crystals without disorder. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4145–4150. [[CrossRef](#)]
32. Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G.R. Halogen bonds in crystal engineering: Like hydrogen bonds yet different. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2514–2524. [[CrossRef](#)]

33. Alizadeh, V.; Mahmoudi, G.; Vinokurova, M.A.; Pokazeev, K.M.; Alekseeva, K.A.; Mirosław, B.; Khandar, A.A.; Frontera, A.; Safin, D.A. Spodium bonds and metal-halogen... halogen-metal interactions in propagation of monomeric units to dimeric or polymeric architectures. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1252*, 132144. [CrossRef]
34. Soltani, B.; Nabipour, H.; Engle, J.T.; Ziegler, C.J.  $\pi \cdots \pi$  and hydrogen bonding interactions in the crystal structure of trans-dichloro-tetrakis (1H-indazole-N2)-nickel (II). *Mater. Today Proc.* **2018**, *5*, 15845–15851. [CrossRef]
35. Prohens, R.; Portell, A.; Vallcorba, O.; Font-Bardia, M.; Bauzá, A.; Frontera, A. Polymorphism in secondary squaramides: On the importance of  $\pi$ -interactions involving the four membered ring. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 237–244. [CrossRef]
36. Pal, P.; Das, K.; Hossain, A.; Gomila, R.M.; Frontera, A.; Mukhopadhyay, S. Synthesis and crystal structure of the simultaneous binding of Ni (ii) cation and chloride by the protonated 2, 4, 6 tris-(2-pyridyl)-1, 3, 5 triazine ligand: Theoretical investigations of anion...  $\pi$ ,  $\pi \cdots \pi$  and hydrogen bonding interactions. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 11689–11696. [CrossRef]
37. Basak, T.; Frontera, A.; Chattopadhyay, S. Existence of stronger CH...  $\pi$  (chelate ring) interaction compared to CH...  $\pi$  (arene) interactions in the supramolecular assembly of dinuclear iron (III) Schiff base complexes: A theoretical insight. *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *516*, 120081. [CrossRef]
38. Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T.J.; Reedijk, J. Putting anion- $\pi$  interactions into perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9564–9583. [CrossRef]
39. Yamada, S. Cation- $\pi$  interactions in organic crystals. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *415*, 213301. [CrossRef]
40. Bhowal, R.; Biswas, S.; Thumbarathil, A.; Koner, A.L.; Chopra, D. Exploring the relationship between intermolecular interactions and solid-state photophysical properties of organic co-crystals. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *123*, 9311–9322. [CrossRef]
41. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; Cheney, M.L.; Choudhury, A.R.; Zaworotko, M.J. Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name? *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152. [CrossRef]
42. Aakeröy, C.B.; Fasulo, M.E.; Desper, J. Cocrystal or salt: Does it really matter? *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 317–322. [CrossRef]
43. Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int. J. Pharm.* **2011**, *419*, 1–11. [CrossRef]
44. Desiraju, G.R. Crystal engineering: A holistic view. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 8342–8356. [CrossRef]
45. Aakeröy, C.B.; Champness, N.R.; Janiak, C. Recent advances in crystal engineering. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 22–43. [CrossRef]
46. Barbas, R.; Bofill, L.; De Sande, D.; Font-Bardia, M.; Prohens, R. Crystal engineering of nutraceutical phytosterols: New cocrystal solid solutions. *CrystEngComm* **2020**, *22*, 4210–4214. [CrossRef]
47. Zaworotko, M. Crystal engineering of the composition of APIs: Understanding polymorphs and designing pharmaceutical co-crystals. *Am. Pharm. Outsourc.* **2004**, *5*, 16–23.
48. Groom, C.R.; Bruno, I.J.; Lightfoot, M.P.; Ward, S.C. The Cambridge Structural Database. *Acta Cryst.* **2016**, *2016*, B72, 171–179. [CrossRef]
49. Goswami, P.K.; Kumar, V.; Ramanan, A. Multicomponent solids of diclofenac with pyridine based cofomers. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1210*, 128066. [CrossRef]
50. Zheng, Q.; Rood, S.L.; Unruh, D.K.; Hutchins, K.M. Unique supramolecular complex of diclofenac: Structural robustness, crystal-to-crystal solvent exchange, and mechanochemical synthesis. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7639–7642. [CrossRef]
51. Aakeröy, C.B.; Grommet, A.B.; Desper, J. Co-crystal screening of diclofenac. *Pharmaceutics* **2011**, *3*, 601–614. [CrossRef] [PubMed]
52. Bodart, L.; Prinzo, M.; Derlet, A.; Tumanov, N.; Wouters, J. Taking advantage of solvate formation to modulate drug-drug ratio in clofaziminium diclofenac salts. *CrystEngComm* **2021**, *23*, 185–201. [CrossRef]
53. Bhattacharya, B.; Mondal, A.; Soni, S.R.; Das, S.; Bhunia, S.; Raju, K.B.; Ghosh, A.; Reddy, C.M. Multidrug salt forms of norfloxacin with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Solubility and membrane permeability studies. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 6420–6429. [CrossRef]
54. Surov, A.O.; Voronin, A.P.; Vener, M.V.; Churakov, A.V.; Perlovich, G.L. Specific features of supramolecular organisation and hydrogen bonding in proline cocrystals: A case study of fenamates and diclofenac. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 6970–6981. [CrossRef]
55. Goud, N.R.; Suresh, K.; Nangia, A. Solubility and stability advantage of aceclofenac salts. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 1590–1601. [CrossRef]
56. Nugrahani, I.; Kumalasari, R.A.; Auli, W.N.; Horikawa, A.; Uekusa, H. Salt cocrystal of diclofenac sodium-l-proline: Structural, pseudo polymorphism, and pharmaceuticals performance study. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 690. [CrossRef]
57. Wang, R.; Yuan, P.; Yang, D.; Zhang, B.; Zhang, L.; Lu, Y.; Du, G. Structural features and interactions of new sulfamethazine salt and cocrystal. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1229*, 129596. [CrossRef]
58. Belmont, P.; Bosson, J.; Godet, T.; Tiano, M. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: Where are we now? *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 139–169. [CrossRef]
59. Stanslas, J.; Hagan, D.J.; Ellis, M.J.; Turner, C.; Carmichael, J.; Ward, W.; Hammonds, T.R.; Stevens, M.F.G. Antitumor polycyclic acridines. 7. Synthesis and biological properties of DNA affinic tetra- and pentacyclic acridines. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1563–1572. [CrossRef]
60. Ferreira, R.; Aviñó, A.; Mazzini, S.; Eritja, R. Synthesis, DNA-binding and antiproliferative properties of acridine and 5-methylacridine derivatives. *Molecules* **2012**, *17*, 7067–7082. [CrossRef]
61. Guendel, I.; Carpio, L.; Easley, R.; Van Duyne, R.; Coley, W.; Agbottah, E.; Dowd, C.; Kashanchi, F.; Kehn-Hall, K. 9-Aminoacridine inhibition of HIV-1 Tat dependent transcription. *Virology* **2009**, *6*, 1–14. [CrossRef]

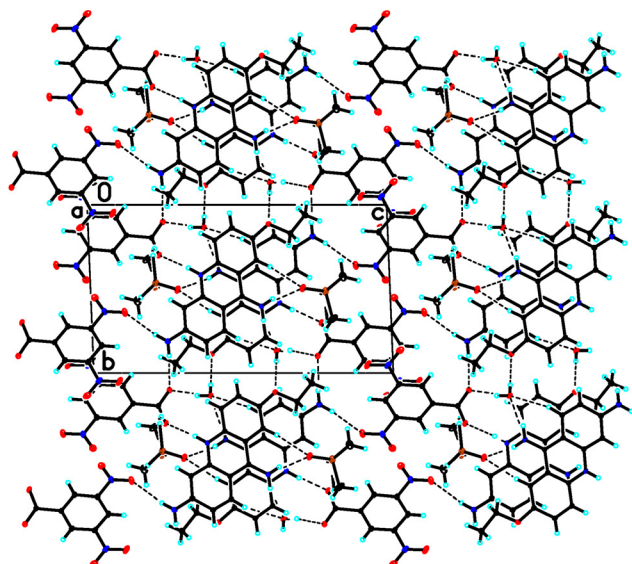
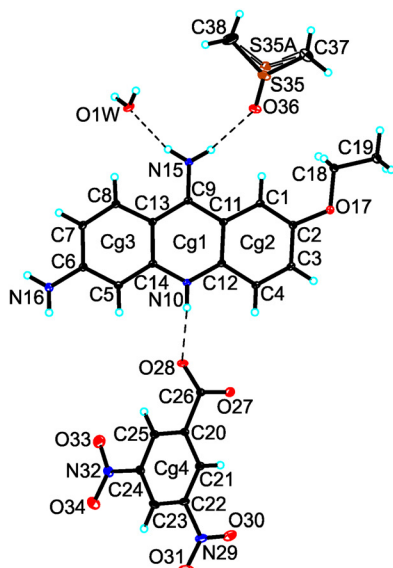
62. Bongarzone, S.; Bolognesi, M.L. The concept of privileged structures in rational drug design: Focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. *Expert Opin. Drug Discov.* **2011**, *6*, 251–268. [[CrossRef](#)]
63. Sikorski, A.; Trzybiński, D. Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2253–2255. [[CrossRef](#)]
64. Kowalska, K.; Trzybiński, D.; Sikorski, A. Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystals formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 7199–7212. [[CrossRef](#)]
65. Mirocki, A.; Sikorski, A. Influence of Halogen Substituent on the Self-Assembly and Crystal Packing of Multicomponent Crystals Formed from Ethacridine and *Meta*-Halobenzoic Acids. *Crystals* **2020**, *10*, 79. [[CrossRef](#)]
66. Mirocki, A.; Sikorski, A. The Influence of Solvent on the Crystal Packing of Ethacridinium Phthalate Solvates. *Materials* **2020**, *13*, 5073. [[CrossRef](#)]
67. Huang, T.S.; Lee, J.J.; Li, Y.S.; Cheng, S.P. Ethacridine Induces Apoptosis and Differentiation in Thyroid Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res.* **2019**, *39*, 4095–4100. [[CrossRef](#)]
68. Koelzer, S.C.; Held, H.; Toennes, S.W.; Verhoff, M.A.; Wunder, C. Self-induced illegal abortion with Rivanol<sup>®</sup>: A medicolegal-toxicological case report. *Forensic Sci. Int.* **2016**, *268*, e18–e22. [[CrossRef](#)]
69. Oie, S.; Kamiya, A. Bacterial contamination of commercially available ethacridine lactate (acrinol) product. *J. Hosp. Infect.* **1996**, *34*, 51–58. [[CrossRef](#)]
70. Li, X.; Lidsky, P.V.; Xiao, Y.; Wu, C.T.; Garcia-Knight, M.; Yang, J.; Nakayama, T.; Nayak, J.V.; Jackson, P.K.; Andino, R.; et al. Ethacridine inhibits SARS-CoV-2 by inactivating viral particles. *PLoS Pathog.* **2021**, *17*, e1009898. [[CrossRef](#)]
71. *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*; Version 1.171.36.24; Oxford Diffraction Ltd.: Yarnton, UK, 2012.
72. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. C* **2015**, *71*, 3–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Johnson, C.K. *ORTEP II, Report ORNL-5138*; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, USA, 1976.
75. Motherwell, S.; Clegg, S. *PLUTO-78, Program for Drawing and Molecular Structure*; University of Cambridge: Cambridge, UK, 1978.
76. Macrae, C.F.; Bruno, I.J.; Chisholm, J.A.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P.A. Mercury CSD 2.0—New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470. [[CrossRef](#)]
77. Lynch, D.E. (Coventry University, Coventry CV1 5FB, West Midlands, UK). Personal communication, (CSD Communication), 2009.

## Załącznik D4

Mirocki Artur. Crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenozate - dimethylsulfoxide - water (1/1/1), C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S. *Zeitschrift Fur Kristallographie - New Crystal Structures* **2022**, 237(4): 639–641; DOI:10.1515/ncrs-2022-0174.

Artur Mirocki\*

# Crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenzoate – dimethylsulfoxide – water (1/1/1), C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S



<https://doi.org/10.1515/ncrs-2022-0174>

Received April 5, 2022; accepted May 2, 2022;  
published online May 17, 2022

\*Corresponding author: Artur Mirocki, Faculty of Chemistry,  
University of Gdańsk, Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland,  
E-mail: artur.mirocki@phdstud.ug.edu.pl. <https://orcid.org/0000-0002-3189-0902>

## Abstract

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S, triclinic,  $P\bar{1}$  (no. 2),  $a = 7.5749(4)$  Å,  $b = 10.0368(5)$  Å,  $c = 17.9111(10)$  Å,  $\alpha = 87.224(4)^\circ$ ,  $\beta = 83.678(4)^\circ$ ,  $\gamma = 85.414(4)^\circ$ ,  $V = 1348.04(12)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $R_{gt}(F) = 0.0562$ ,  $wR_{ref}(F^2) = 0.1477$ ,  $T = 295(2)$  K.

CCDC no.: 2169898

Table 1 contains crystallographic data and Table 2 contains the list of the atoms including atomic coordinates and displacement parameters.

## Source of material

All compounds were purchased from Sigma-Aldrich and used without purification. 6,9-Diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate (0.03 g, 0.083 mmol) and 3,5-dinitrobenzoic acid (0.035 g, 0.165 mmol) were dissolved in 12 mL of an ethanol/water mixture (5:1 v/v) and heated in order to dissolve the sample. The solution was allowed to evaporate for a few days. Next recrystallization was performed. The sample was dissolved in 10 mL of methanol and added a few drops of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 3 mL dimethylsulfoxide (DMSO). The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals (m.p. = 260.2 °C).

## Experimental details

The solvent molecule is disordered. The site-occupancy factors are 0.635(3) and 0.365(3). All H atoms bound to

Table 1: Data collection and handling.

Crystal:	Yellow needle
Size:	0.42 × 0.25 × 0.09 mm
Wavelength:	Mo K $\alpha$ radiation (0.71073 Å)
$\mu$ :	0.18 mm <sup>-1</sup>
Diffractometer, scan mode:	Oxford diffraction ruby, $\omega$
$\theta_{max}$ , completeness:	25.0°, >99%
$N(hkl)_{measured}$ , $N(hkl)_{unique}$ , $R_{int}$ :	18,840, 4726, 0.037
Criterion for $I_{obs}$ , $N(hkl)_{gt}$ :	$I_{obs} > 2 \sigma(I_{obs})$ , 3319
$N(param)_{refined}$ :	386
Programs:	CrysAlis [1], SHELX [2, 3], ORTEP-II [4]

**Table 2:** Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>).

Atom	x	y	z	<i>U</i> <sub>iso</sub> <sup>*</sup> / <i>U</i> <sub>eq</sub>
O1W	0.7318 (4)	0.1341 (2)	0.38546 (13)	0.0731 (6)
H1W	0.793 (4)	0.071 (4)	0.3891 (18)	0.080 (12)*
H2W	0.687 (5)	0.135 (4)	0.343 (2)	0.105 (13)*
C1	0.8596 (3)	0.6705 (2)	0.44288 (12)	0.0406 (5)
H1A	0.899496	0.631291	0.397487	0.049*
C2	0.8831 (3)	0.8019 (2)	0.45149 (13)	0.0423 (5)
C3	0.8260 (3)	0.8619 (2)	0.52019 (14)	0.0488 (6)
H3A	0.843426	0.951428	0.525687	0.059*
C4	0.7454 (3)	0.7899 (2)	0.57858 (14)	0.0471 (6)
H4A	0.707587	0.830287	0.623806	0.056*
C5	0.5242 (3)	0.3870 (2)	0.68933 (13)	0.0450 (6)
H5A	0.492404	0.432940	0.733239	0.054*
C6	0.4900 (3)	0.2546 (2)	0.68768 (14)	0.0460 (6)
C7	0.5369 (3)	0.1868 (2)	0.61980 (14)	0.0479 (6)
H7A	0.512541	0.097744	0.617645	0.057*
C8	0.6165 (3)	0.2498 (2)	0.55824 (13)	0.0435 (6)
H8A	0.645714	0.202972	0.514493	0.052*
C9	0.7419 (3)	0.4554 (2)	0.49519 (12)	0.0369 (5)
N10	0.6365 (2)	0.5839 (2)	0.62940 (12)	0.0427 (5)
H10A	0.600 (3)	0.621 (3)	0.6684 (15)	0.046 (7)*
C11	0.7753 (3)	0.5937 (2)	0.50233 (12)	0.0368 (5)
C12	0.7191 (3)	0.6539 (2)	0.57073 (12)	0.0384 (5)
C13	0.6568 (3)	0.3857 (2)	0.55845 (12)	0.0376 (5)
C14	0.6055 (3)	0.4530 (2)	0.62626 (12)	0.0390 (5)
N15	0.7899 (3)	0.3967 (2)	0.43089 (12)	0.0461 (5)
H15A	0.765 (3)	0.314 (3)	0.4262 (15)	0.065 (9)*
H15B	0.840 (3)	0.441 (3)	0.3920 (16)	0.051 (8)*
N16	0.4102 (3)	0.1874 (3)	0.74878 (15)	0.0650 (7)
H16A	0.390 (4)	0.228 (3)	0.7893 (18)	0.078*
H16B	0.402 (4)	0.102 (3)	0.7495 (17)	0.078*
O17	0.9597 (2)	0.88627 (16)	0.39651 (9)	0.0519 (4)
C18	1.0196 (3)	0.8305 (3)	0.32493 (14)	0.0523 (6)
H18A	0.921682	0.792703	0.304783	0.063*
H18B	1.111008	0.759103	0.332091	0.063*
C19	1.0909 (4)	0.9401 (3)	0.27360 (17)	0.0769 (9)
H19A	1.135541	0.904707	0.225752	0.115*
H19B	1.185597	0.977456	0.295143	0.115*
H19C	0.997388	1.008646	0.266940	0.115*
C20	0.4250 (3)	0.8183 (2)	0.87314 (13)	0.0489 (6)
C21	0.3201 (3)	0.9241 (3)	0.90505 (15)	0.0550 (7)
H21A	0.264189	0.988947	0.875000	0.066*
C22	0.2998 (3)	0.9320 (3)	0.98266 (16)	0.0617 (8)
C23	0.3796 (4)	0.8388 (3)	1.02930 (16)	0.0678 (8)
H23A	0.363562	0.845236	1.081267	0.081*
C24	0.4833 (4)	0.7364 (3)	0.99612 (15)	0.0630 (7)
C25	0.5067 (4)	0.7241 (3)	0.91954 (14)	0.0567 (7)
H25A	0.577624	0.652328	0.898883	0.068*
C26	0.4524 (4)	0.8048 (3)	0.78883 (14)	0.0559 (7)
O27	0.3892 (3)	0.8980 (2)	0.74987 (11)	0.0800 (6)
O28	0.5351 (3)	0.7005 (2)	0.76663 (10)	0.0846 (7)
N29	0.1918 (4)	1.0471 (3)	1.0164 (2)	0.0857 (9)
O30	0.1335 (4)	1.1341 (3)	0.97468 (18)	0.1085 (9)
O31	0.1675 (4)	1.0493 (3)	1.08421 (16)	0.1292 (11)
N32	0.5765 (5)	0.6351 (3)	1.04375 (16)	0.0856 (8)
O33	0.6839 (4)	0.5532 (3)	1.01343 (16)	0.1097 (9)

**Table 2:** (continued)

Atom	x	y	z	<i>U</i> <sub>iso</sub> <sup>*</sup> / <i>U</i> <sub>eq</sub>
O34	0.5397 (5)	0.6401 (3)	1.11118 (15)	0.1347 (11)
S35 <sup>a</sup>	0.91775 (19)	0.48519 (17)	0.21541 (8)	0.0899 (7)
S35A <sup>b</sup>	1.0676 (3)	0.4653 (2)	0.21896 (14)	0.0777 (10)*
O36	0.9633 (4)	0.5044 (3)	0.29074 (13)	0.1162 (9)
C37	1.0633 (11)	0.5732 (7)	0.1553 (3)	0.215 (4)
H37A	1.038831	0.667222	0.162712	0.323*
H37B	1.049005	0.554808	0.104265	0.323*
H37C	1.183293	0.546662	0.165257	0.323*
C38	0.9980 (8)	0.3198 (5)	0.1953 (4)	0.182 (3)
H38A	1.006934	0.308948	0.142027	0.274*
H38B	0.917494	0.258810	0.220362	0.274*
H38C	1.113454	0.301585	0.212543	0.274*

<sup>a</sup>Occupancy: 0.635 (3). <sup>b</sup>Occupancy: 0.365 (3).

N/O-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely. All H atoms bound to aromatic C atoms were placed geometrically (C–H = 0.93 Å) and refined using a riding model with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ . All H atoms from the methyl group were positioned geometrically (C–H = 0.98 Å) and refined using a riding model, with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ .

## Comment

An acridine derivative – 6,9-diamino-2-ethoxyacridine – has antiviral and antibacterial properties, and it is also helpful in curing various infections [5–7]. As a continuation of my recent study on the acridine derivatives [8–10], in this paper, the crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenzoate dimethylsulfoxide monosolvate monohydrate is described.

The title compound crystallizes in the triclinic  $P\bar{1}$  space group with one 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation, one 3,5-dinitrobenzoate anion, a dimethylsulfoxide (DMSO) molecule and water molecule in the asymmetric unit (Figure). The C–O bond lengths in the carboxylic group (1.236–1.237 Å) indicating a proton transfer occurring between the carboxylic group of 3,5-dinitrobenzoic acid and the endocyclic N-atom of 6,9-diamino-2-ethoxyacridine. The 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation interacts with the 3,5-dinitrobenzoate anion through the  $N_{(\text{acridine})} - \text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxylate})}$  hydrogen bond between the endocyclic N-atom and the carboxylate group [ $d(\text{H10A} \cdots \text{O28}) = 1.96(3)$  Å, and angle  $(\text{N10} - \text{H10A} \cdots \text{O28}) = 174(3)^\circ$ ] to form a heterodimer. The adjacent heterodimers are linked *via* the  $\text{O}_{(\text{water})} - \text{H} \cdots \text{O}_{(\text{carboxylate})}$  hydrogen bond between water molecule and carboxylate group [ $d(\text{H2W} \cdots \text{O27}) = 1.87(4)$  Å, and angle  $(\text{O1W} - \text{H2W} \cdots \text{O27}) = 169(4)^\circ$ ] and the  $N_{(\text{amino})} - \text{H} \cdots \text{O}_{(\text{water})}$  hydrogen bond between C9-amino group and

water molecule [ $d(\text{H15A}\cdots\text{O1W}) = 2.02(3) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N15-H15A}\cdots\text{O1W}) = 164(2)^\circ$ ] to form a heterohexamer. The same or similar heterohexamers have appeared in earlier works about on acridines [8–11]. The adjacent 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cations involved in heterohexameric synthon interact with each other *via*  $\pi$ - $\pi$  interactions (with the distance between centroids ( $\text{Cg}\cdots\text{Cg}$ ) ranging from 3.915(1)  $\text{ \AA}$  to 3.979(1)  $\text{ \AA}$  and separation 3.450  $\text{ \AA}$  between the mean planes of the 6,9-diamino-2-ethoxyacridine skeleton) to form  $\pi$ -stacked columns. The neighbouring columns are lined *via* the  $\text{O}_{(\text{water})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{ethoxy})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H1W}\cdots\text{O17}) = 2.17(4) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{O1W-H1W}\cdots\text{O17}) = 177(4)^\circ$ ] between the water molecule and the ethoxy group from the acridinium cation, the  $\text{N}_{(\text{amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{carboxylate})}$  hydrogen bond between the C6-amino group and the carboxylate group [ $d(\text{H16B}\cdots\text{O27}) = 2.06(3) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N16-H16B}\cdots\text{O27}) = 179(4)^\circ$ ], and the  $\text{N}_{(\text{amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{nitro})}$  hydrogen bond between the C6-amino group and the O-atom of one of the nitro groups [ $d(\text{H16A}\cdots\text{O34}) = 2.40(3) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N16-H16A}\cdots\text{O34}) = 156(3)^\circ$ ] to form blocks. Moreover, the neighbouring anions are linked *via*  $\text{N}_{(\text{nitro})}\text{-O}\cdots\text{N}_{(\text{nitro})}$  interactions [ $d(\text{O30}\cdots\text{N29}) = 3.163(4) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N29-O30}\cdots\text{N29}) = 83(1)^\circ$ ], [ $d(\text{O33}\cdots\text{N32}) = 3.121(5) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N32-O33}\cdots\text{N32}) = 99(6)^\circ$ ], which have appeared in earlier works about intermolecular interactions involving nitro-arene fragments in the crystal structures of molecular complexes of acridines with dinitrobenzoic acids [12, 13]. Furthermore, the dimethylsulfoxide (DMSO) molecule interacts only with the 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium cation *via* the  $\text{N}_{(\text{amino})}\text{-H}\cdots\text{O}_{(\text{DMSO})}$  hydrogen bond [ $d(\text{H15B}\cdots\text{O36}) = 2.04(3) \text{ \AA}$ , and angle ( $\text{N15-H15B}\cdots\text{O36}) = 167(3)^\circ$ ] between the C9-amino group and the O-atom of DMSO to form a 3D framework structure (Figure).

**Acknowledgements:** I am grateful to Professor Artur Sikorski for critically reading and feedback on an early version of the manuscript.

**Author contributions:** All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

**Research funding:** Research of Young Scientists grant (BMN) no. 539-T080-B027-22 (University of Gdańsk) and DS 531-T080-D738-22 (University of Gdańsk).

**Conflict of interest statement:** The authors declare no conflicts of interest regarding this article.

## References

- Oxford Diffraction Ltd. *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*, Version 1.171.36.24; Yarnton: UK, 2012.
- Sheldrick G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* 2008, *A64*, 112–122.
- Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr.* 2015, *C71*, 3–8.
- Johnson C. K. *ORTEP II, Report ORNL-5138*; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, 1976.
- Oie S., Kamiya A. Bacterial contamination of commercially available ethacridine lactate (acrinol) products. *J. Hosp. Infect.* 1996, *34*, 51–58.
- Petrikaite V., Tarasevišius E., Pavilonis A. New ethacridine derivatives as the potential antifungal and antibacterial preparations. *Medicina* 2007, *43*, 657.
- Koelzer S. C., Held H., Toennes S. W., Verhoff M. A., Wunder C. Self-induced illegal abortion with Rivanol: a medicolegal-toxicological case report. *Forensic Sci. Int.* 2016, *268*, e18–e22.
- Mirocki A., Sikorski A. Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals* 2020, *10*, 79.
- Mirocki A., Sikorski A. The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates. *Materials* 2020, *13*, 5073.
- Mirocki A., Sikorski A. Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines. *Materials* 2022, *15*, 1518.
- Kowalska K., Trzybiński D., Sikorski A. Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystals formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm* 2015, *17*, 7199–7212.
- Sikorski A., Trzybiński D. Networks of intermolecular interactions involving nitro groups in the crystals of three polymorphs of 9-aminoacridinium 2,4-dinitrobenzoate-2,4-dinitrobenzoic acid. *J. Mol. Struct.* 2013, *1049*, 90–98.
- Sikorski A., Trzybiński D. Synthesis and structural characterization of a cocrystal salt containing acriflavine and 3,5-dinitrobenzoic acid. *Tetrahedron Lett.* 2014, *55*, 2253–2255.



## Załącznik D5

Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio. Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines. Praca wysłana do czasopisma CrystEngComm.

## Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines

Artur Mirocki,<sup>a</sup> Mattia Lopresti,<sup>b</sup> Luca Palin,<sup>b,c</sup> Artur Sikorski<sup>a</sup> and Marco Milanese<sup>b\*</sup>

Received 00th January 20xx,  
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

The co-crystallization of active pharmaceutical ingredient naproxen with some acridines (acridine, 9-aminoacridine, 6,9-diamino-2-ethoxyacridine) has been explored, as well as the conditions under which the crystallization can be carried out have been investigated. While the crystallization of an acridine-based molecular crystals were widely studied in solution conditions, solvent-free and/or mechanochemical methods potentialities are still unknown. To fill this gap the co-crystallization of naproxen with the above mentioned acridines is attempted by different approaches, e.g., by heat treatment of the dry mechanical mixture and by liquid assisted grinding (LAG), as alternatives to the traditional precipitation by a proper solution. In the first case, the reaction is driven in dry conditions by the temperature and gave no results independently of the temperature used, below or above the melting point of the reactants. In the second case, the reaction is driven by the mechanical action of the grinding, assisted by a few drops of solvent to facilitate and improve the reaction. This screening allowed obtaining three new molecular crystals for naproxen coupled to acridine and a mono-aminoacridine and solved by single crystal X-ray diffraction and powder X-ray diffraction (XRD). Two host/guest structures were obtained by solution crystallizations, while a layered structure was obtained in LAG conditions. Interconversion between molecular crystals formed by the same chemical species resulted hindered once a molecular crystal is obtained by a specific technique. Variable temperature XRD, DSC and TGA were used to explore the stability and the interconversion of the compounds. 6,9-diamino-2-ethoxyacridine proved too polar and/or too bulky to form crystals with naproxen, regardless of the used preparation method also attempting different stoichiometric ratios. Noteworthy, LAG allowed the preparation of the naproxen/acridine molecular crystal with a yield larger than 99% in almost solvent free conditions. DSC indicated the formation of a eutectic between naproxen and acridine, with the possibility of re-crystallizing the 1:1 complex also from the melt solution.

### 1. Introduction

API formulation is one among the key steps when transforming a promising bioactive molecule into a drug. Also, well-known drugs might have problems related to their solubility, thermo- and/or photo-stability and bioavailability. A common way to modify, tailor and control such properties is exploiting the possible polymorphs, but also salts and solvates. A more tackling but intriguing route is forming crystalline multicomponent crystals (cocrystal, solvated or salt cocrystals) involving the API. In this way, not only the aforementioned properties can be modified, but new properties can be obtained by properly selecting the conformer molecules with different molecular ratio.<sup>1-3</sup> An interesting API is naproxen. Naproxen (IUPAC name: (2S)-2-(6-methoxy-2-naphthyl) propanoic acid) is one of commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), because it has a wide range of applications. It is used as an anti-inflammatory and analgesic agent; in pain conditions, such as migraine, tension headaches or postoperative pain, also for painful rheumatic conditions (e.g. osteoarthritis diseases).<sup>4-6</sup> Currently naproxen is a research topic investigation as an anti-COVID 19

compound.<sup>7-9</sup> To explore crystal structures of molecular crystals involving naproxen, we have performed a search of the Cambridge Structure Database (CSD).<sup>10</sup> A search of the CSD (ver. 5.43, update November 2021) shows that there are 73 crystal structures of organic compounds containing naproxen, including 37 structures of salts, 35 structures of cocrystals and 1 structure of salt cocrystal. Molecular crystals and materials can be obtained by several approaches from solution to solid-state approaches.<sup>11</sup> However, in the CSD there are only a few examples showing the possibility of forming crystalline multicomponent systems involving naproxen and cyclic nitrogen containing bases. For example, Zaworotko and co-workers (2009) described synthesis and structural characterization of cocrystals of naproxen and trans-1,2-bis(4-pyridyl)ethylene.<sup>12</sup> Castro et al. (2011) reported the structural characterization of naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers (picolinamide, nicotinamide, isonicotinamide, and pyrazinamide).<sup>13</sup> Tilborg et al. (2013)<sup>14</sup> and Tumanova et al. (2018)<sup>15</sup> extensively studied the polymorphism and stoichiometric diversity of cocrystals formed from naproxen and proline. Manoj et al. (2014) described the crystal structures of cocrystals of racemic and S-naproxen with bipyridine/piperazine and determined their physicochemical properties using DSC, PXRD, hot-stage microscopy, and FT-IR spectroscopy.<sup>16</sup> Neurohr et al. (2015) investigated cocrystallization of naproxen a racemic mixture and nicotinamide using compressed CO<sub>2</sub> as antisolvent.<sup>17</sup> Nechipadappu and Trivedi (2017) reported structural and physicochemical characterization of pyridine derivative (4-aminopyridine, 4-dimethylaminopyridine, and 2-aminopyridine) salts of naproxen.<sup>18</sup> Among cyclic nitrogen-containing bases, acridines are an interesting object of research. It is because this group of compounds recognized as APIs, exhibit anti-cancer, antibacterial, antiviral properties; they

<sup>a</sup> Faculty of Chemistry of the University of Gdansk, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdansk, Poland.

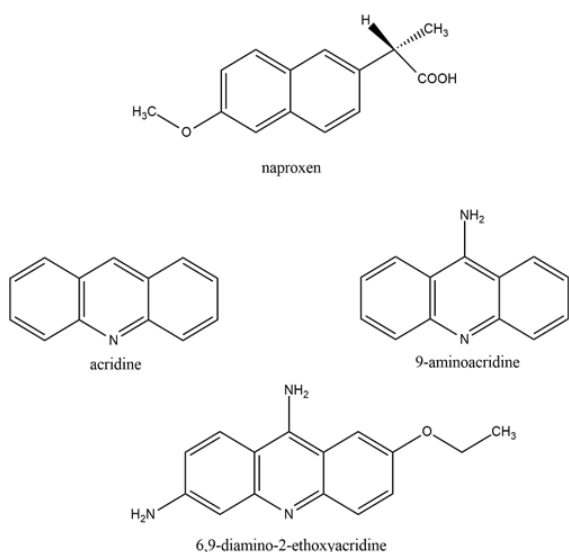
<sup>b</sup> Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Viale T. Michel 11, 15121 Alessandria, Italy.

<sup>c</sup> Nova Res s.r.l., Via D. Bello 3, 28100 Novara, Italy.

\* Corresponding Author: Marco Milanese - E-mail: marco.milanesio@uniupo.it

† Electronic Supplementary Information (ESI) available. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

are used as bacteriostatic antiseptic drugs, and for various infections and inflammation.<sup>19-22</sup> The most important property of acridines is their ability to interact with DNA through intercalations.<sup>23-24</sup> Recently we have presented results regarding the capabilities of different solvents to induce co-crystallization in acridine-based molecular crystals of APIs.<sup>25</sup> However, we demonstrated that, in similar cases, co-crystallization<sup>26</sup> and solid state reactions<sup>27</sup> can be carried out directly in the solid state in dry conditions with high conversion rates and with the additional advantage of eliminating solvents. We also demonstrated that solid state reactions can be carried out with high yields with a minimal use of solvents.<sup>28</sup> In this work, the co-crystallization of naproxen with some acridines is attempted by three different approaches: (i) solution methods; (ii) liquid assisted grinding (LAG); (iii) solid-state thermal approach, heating the sample just below or above the melting point of the reactants to explore the molecular landscape of the target compounds. While the first case requires large quantities of solvents, in the LAG case, the reaction is driven by the mechanical action of the grinding, assisted by a few drops of solvent to facilitate and improve the reaction, as described in ref 29.<sup>29</sup> In the last case, the reaction is driven by the temperature and by the conditions of autogenous pressure that develops inside the reaction chamber, if a sealed tube is used for the preparation. The chosen API was naproxen, and the coformers were acridine, 9-aminoacridine, 6,9-diamino-2-ethoxyacridine, depicted in Scheme 1. They were chosen because of the complementary biological activities, i.e., NSAID for naproxen and antibacterial and antiviral for acridines. Their combination in a molecular crystal can give synergic powering of their complementary properties. The aim is obtaining new coupled compounds, with high yields, while exploring the effects of the different number of acridine lateral chains in the different crystallization conditions. All couples were tested to shed light on the more stable molecular crystal, depending on the synthesis method. Single crystal X-ray and powder X-ray diffraction (PXRD) were exploited to determine the crystal structures of title compounds. Variable temperature PXRD, differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA) were used to assess the thermal behaviours and stability of reactant and products.



**Scheme 1.** Molecular structures of naproxen and acridines reported in paper.

## 2. Experimental

### 2.1 Crystallization from solution, LAG and dry synthesis

All chemicals (acridine, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate, 6,9-diamino-2-ethoxyacridine-DL-lactate monohydrate, naproxen) were purchased from Sigma-Aldrich. The pKa of acridine, 9-aminoacridine and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine are 5.60, 9.90 and 11.22, respectively, while that of naproxen is 4.15. Since for 9-aminoacridine and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine the pKa difference is larger than 3 and the salt or salt cocrystal are expected, their salt form is used as reactants.

The crystals of investigated compounds were obtained after many attempt of solution crystallization, varying the molar ratio of reagents: naproxen : acridine: 1:1, 1:1.5, 1.5:1, 1:2 and 2:1, naproxen : 9-aminoacridine: 1:1, 1:2 and 2:1. For naproxen : 6,9-diamino-2-ethoxyacridine no crystals were obtained after trying the ratios: 1:1, 1:1.5, 1.5:1, 1:2, 2:1, 1:3 and 3:1. The successful recipes are the following. Acridine (0.024 g, 0.134 mmol) and naproxen (0.015 g, 0.065 mmol) were dissolved in 4 mL of an ethanol/water mixture (1:1 v/v) and heated. The solution was allowed to evaporate for a few days to give light yellow crystals. 9-Aminoacridine hydrochloride monohydrate (0.026 g, 0.105 mmol) and naproxen (0.012 g, 0.052 mmol) were dissolved in 4 mL of an ethanol/water mixture (3:1 v/v) and heated. The solution was allowed to evaporate for a few days to give yellow crystals.

The preparation in almost solvent-free conditions was carried out by the mechanical action of manual grinding, assisted by a few drops of solvent to the equimolar mixture and the not equimolar mixture of the single crystals as in Conterosito et al.<sup>30</sup> The procedure was optimized by carrying out the preparation many times increasing the number of solvent drops and repeating the LAG with the same number of drops (between 5 and 10). After all preliminary attempts, an XRPD measurement was carried out to assess the yield. Repeated LAG with few drops resulted more efficient than a single LAG with more drops to increase the yield. The procedures were applied to the three couples of naproxen with the three acridines in scheme 1. These preliminary tests allowed to obtain a complete conversion only for 1 $\beta$  with the following recipe. Acridine (0.087g, 0.485 mmol) and naproxen (0.11g, 0.478 mmol) were grinded together with 10 drops (about 0.4 ml) of ethanol by three time to obtain complete conversion, then treated in an oven at 93°C for 3 hour. At these temperature, the reactants are below their melting points, and the co-crystal (when formed in the case of 1 $\beta$ ) is solid and stable according to DSC (Figure 5S) and in situ XRD data (Figure 7S). According to Friscic et al.<sup>29</sup>, the solvent/mass ratio is in between the LAG and slurry conditions considering the total amount of solvent (30 drops) but in the LAG range considering each single grinding (10 drops). Therefore, from now on, the preparation is referred as "LAG" procedure. All similar attempts for 9-Aminoacridine hydrochloride monohydrate (0.084 g, 0.338 mmol) and naproxen (0.078 g, 0.338 mmol) and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (ethacridine) (0.122 g, 0.338 mmol) and naproxen (0.078 g, 0.339 mmol) failed in obtaining a co-crystal.

Dry synthesis was carried out by a thermal method, inserting the equimolar amount of reactant in a sealed capillary, then treated in an oven at temperature just below the melting point of one of the counterparts, exploiting the approach by Palin et al. (26) to calculate the best reaction temperature range depending on the lowest melting point among the two reactants. The experiments were carried out treating the dry mechanical mixture at 85°C, 93°C and 101°C (for acridine and naproxen) and 106°C, 121°C and 136°C (for 9-aminoacridine/6,9-diamino-2-ethoxyacridine and naproxen) for 3 hours. For the acridine/naproxen couple, crystallization was also attempted, with no results, from the melt mixture as comparison in both DSC crucible and at in situ XRD conditions.

## 2.2 Single-crystal X-ray Diffraction

Single-crystal X-ray Diffraction data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer with MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å) radiation at  $T = 295(2)$  K (Table 1S). The lattice parameters were obtained by least squares fit to the optimized setting angles of the reflections collected by means of CrysAlis CCD.<sup>31</sup> Data were reduced using CrysAlis RED software<sup>31</sup> and applying multi-scan absorption corrections. The structural resolution procedure was carried out using the SHELX package.<sup>32</sup> The structures were solved with direct methods that carried out refinements by full-matrix least-squares on  $F^2$  using the SHELXL-2017/1 program.<sup>32</sup> All H-atoms bound to O/N-atoms were located on a difference Fourier map and refined freely with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5/1.2U_{\text{eq}}(\text{O/N})$ . All H-atoms bound to C-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with  $d_{(\text{C-H})} = 0.93\text{--}0.98$  Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$  ( $d_{(\text{C-H})} = 0.96$  Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$  for the methyl groups). All interactions were calculated using the PLATON program.<sup>33</sup> The following programs were used to prepare the molecular graphics: ORTEPII,<sup>34</sup> PLUTO-78,<sup>35</sup> and Mercury.<sup>36</sup> Full crystallographic details the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (deposition No. CCDC 2168756, CCDC 2169121 and CCDC 2168757 for 1 $\alpha$ , 1 $\beta$  and 2 $\alpha$  respectively) and they may be obtained from [www: http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk), e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk) or The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

## 2.3. Powder X-ray Diffraction

XRPD analysis was performed on a Bruker D8 Advance diffractometer with a Lynx-Eye XE-T detector and CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418$  Å) radiation (Table 2S). Goniometer radius is 280 mm. The tube was set at 40 mA in current and 40 kV in electric potential. The instrument was at first used to assess as analytical qualitative tool, to evaluate if the reaction occurred, the purity of the product, if the single crystal structure is representative of the complete batch or if just the mechanical mixture of the reactant was present after a synthesis attempts and thus to identify the best (or not) preparation procedures. When enough sample was available, an auto-sampler with nine positions, rotating sample holders and an air scatter knife was used. On both the primary and secondary optics Soller slits 2.5° opening were positioned. The patterns were collected in Bragg–Brentano geometry from 3° to 70° 2 $\theta$  with a step-size of 0.01° and exposure time of 0.05 s, automatic divergence slits were set to obtain constant sample illumination of 17 mm. In the case of dry synthesis, carried out in a sealed 0.7 mm glass, the capillary was placed in an

oven and directly used for the measurements (0.6 mm planar slit used with a step-size of 0.0204° and exposure time of 0.5 s. The capillary setup was also exploited to obtain an optimal angle resolution with a FWHM of about 0.01° suitable for indexing of the 1 $\beta$ , obtained only by LAG in polycrystalline form. The measurement was carried out using a planar 0.6 mm slit used with a step-size of 0.005° and exposure time of 5 s), and this 18-hour measurements resulted suitable to solve and refine 1 $\beta$  crystal structure. Structure solution was carried out by simulated annealing in the real space by EXPO<sup>37</sup> from capillary data, while final structure refinement was carried out by Topas Academic<sup>38,39</sup> on capillary and flat sample data. In situ X-ray diffraction study of the LAG procedure applied to single crystal of 1 $\alpha$  was carried out exploiting a focusing optic (Goebel mirror with 1 mm focusing hole) after position the sample by the xyz stage. A variable temperature powder X-ray diffraction experiment was performed by installing a Linkam THMS600 variable temperature stage within the motorized xyz stage (UMC compact stage) of a Bruker D8 Advance diffractometer, to obtain a PXRD setup able to manage liquids. The standard Linkam cover was removed to allow X-ray reaching the sample and a Kapton foil was thus used to avoid evaporation. Sample was positioned in a 10mm diameter sample holder for liquids and patterns were collected on a same-length illuminated area every 40 seconds. PXRPD pattern were measured in a 2 $\theta$  range of 8–31° with an increment of 0.025° and a step time of 0.03s. A USB microscope allowed to obtain also ne image of the sample before each PXRD measurement to check if the sample appears liquid or solid.

## 2.4. Thermal analysis

DSC was carried out by a TA Q200 and METTLER TOLEDO DSC 3for both instrument closed aluminium pan was used with ramp rate of 5°C/min. TGA was carried out by TA Q600 STD, alumina crucible with ramp rate of 10°C/min in an oxidizing environment.

## 3. Result and discussion

### 3.1. Crystal structure solution

The preparation of the three possible couples between naproxen and the three acridines in Scheme 1 have attempted by solution, LAG and thermal dry procedure and the results are summarized in Table 1. Cocrystal of naproxen with acridine (2:3 stoichiometry) (1 $\alpha$ ) and monohydrated salt cocrystal of naproxen with 9-aminoacridine (2:1 stoichiometry) (2 $\alpha$ ) were obtained through the reactions carried out in solution and cocrystal of naproxen with acridine (1:1 stoichiometry) (1 $\beta$ ) was obtained by the reactions carried out in LAG conditions, as reported in Table 1. These forms are those expected by the pka differences of the reactants, larger than 3 only for the 2 $\alpha$  couple.

Crystallization from solution produced single crystals coupling naproxen to acridine and 9-aminoacridine, while no results were obtained for the naproxen/6,9-diamino-2-ethoxyacridine. Single-crystal X-ray diffraction measurements show that compound 1 $\alpha$  crystallizes from solution in the monoclinic  $P2_1$  space group as cocrystal with two naproxen and three acridine molecules (2:3

stoichiometry) in the asymmetric unit (Figure 1S, Table 2). Compound 2 $\alpha$  crystallizes in the monoclinic  $P2_1$  space group as monohydrate salt cocrystal with one naproxen molecule and anion, one 9-aminoacridinium cation, and one water molecule in the asymmetric unit (Figure 2S, Table 2). LAG and dry thermal synthesis were thus attempted as described in the experimental section for all the three acridines and the results are summarized in Table 1. While dry synthesis was unsuccessful in all cases, the LAG approach allowed obtaining a cocrystal of naproxen with acridine (1:1 stoichiometry) (1 $\beta$ ). In fact, the analysis by powder X-ray diffraction (Figure 3) confirmed that the patterns of the products obtained by LAG the reactant with a 3:2 naproxen/acridine ratio as in 1 $\alpha$  did not coincide with those obtained by solution, nor with the patterns corresponding to the mechanical mixture of the reagents. The new molecular crystal appeared with a residual acridine reactant. The LAG procedure was thus repeated with a 1:1 naproxen/acridine reactant ratio and the 1 $\beta$  pure was obtained, within the sensibility limitation of powder diffraction (Table 2). For further confirmation, the reagents were also subjected to the LAG procedure individually to verify that the products obtained were not mechanical mixtures of molecular crystals of the reagents alone due to the LAG process. In Figures 3, XRPD patterns of both molecular crystals 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  of naproxen/acridine cocrystals confirm that their crystal structures are different. To obtain a XRPD pattern suitable for structure solution, a capillary was filled, and a long measurement was carried out to obtain a good resolution. This pattern was used to index and obtain a cell. Then, the structure solution was carried out using the same data based on the available diffraction data and the obtained crystal structure is represented in Figure 1bottom. It is worth noting that a yield of at least 99% is evident by the LAG preparation, as indicated by the Rietveld refinement reported in Figure 3. In both molecular crystals 1 $\alpha$  and 1 $\beta$ , the packing is due to two different driving forces: in the case of the 2:3 molecular crystal 1 $\alpha$  intermolecular  $\text{COOH}_{(\text{naproxen})} \cdots \text{N}_{(\text{acridine})}$  and  $\text{OH}_{(\text{naproxen})} \cdots \text{N}_{(\text{acridine})}$  hydrogen bonds and  $\text{C-H}_{(\text{naproxen/acridine})} \cdots \pi_{(\text{naproxen/acridine})}$  interactions prevails (Tables 3S and 4S), while in the case of the 1:1 ratio molecular crystal 1 $\beta$ , there is an overall stabilization of the structure given by  $\pi$ -stacking and intermolecular and above-mentioned  $\text{O-H} \cdots \text{N}$  hydrogen bonds.

Consequently, in the crystal of 1 $\alpha$ , hydrogen-bonded pairs of naproxen and acridine molecules formed the 3D network, with voids filled by the non-hydrogen-bonded acridine molecules. Of course, the host-guest structure it cannot be considered a MOF-like compound since the guest cannot be removed without destroying its crystal structure. Conversely, in 1 $\beta$ ,  $\pi$ -stacked columns of acridine molecules and the layered association of naproxen molecules can be observed as previously observed in the molecular crystals of naproxen with proline (1:1) (described by authors as type II).<sup>15</sup> A weak  $\text{CH} \cdots \text{O}$  and strong  $\text{OH} \cdots \text{N}$  hydrogen bond interaction connect the layers of naproxen with those of acridine. This packing was obtained after carefully checking all the possibilities in placing the acridine molecule (that can be flipped by 180° without changing the packing) and selecting the correct location of the hydrogen of the hydroxyl.

The chosen solution minimizes the agreement factor and gives more reliable interactions and intermolecular contacts without geometrical warnings. On the other hand, the crystal structure of 2 $\alpha$  may be considered as a 3D network formed by monoanionic dimers of naproxen molecule and anion with  $\pi$ -stacked 9-aminoacridinium cations located in the cavities formed by the network, similarly to 1 $\alpha$ . To date, no molecular crystals belonging to this family are available, however different structures of molecular crystals of naproxen and acridine with other molecules are present within the CCDC database. In this broad landscape of structures, molecular crystals can be found crystallizing with similar cell parameters and with equivalent space groups. For example, naproxen crystallizes according to space group  $P2_1$  with (S)-1-phenylethylammonium as reported by Rossi et al.<sup>40</sup> with a needle crystal habit, as in the case of the single crystal presented in this work. Naproxen also crystallizes in space group  $P2_12_12_1$  with (1S, 2S)-trans-1-aminobenz[*f*]indan-2-ol,<sup>41</sup> but with a very different arrangement of the asymmetric unit, i.e., without an alternation between the two molecules in the structure. Acridine also has similar molecular crystal structures reported on the CCDC, such as that of Bao et al.<sup>42</sup> with space group  $P2_1$ , or  $P2_12_12_1$  reported by Rajkumar et al.<sup>43</sup>

**Table 1.** Summary of the applied preparation methods and obtained molecular crystals.

API	Conformer	Compound	Solution	Dry	LAG
naproxen	acridine	1	Single crystals 1 $\alpha$	Mechanical mixture of reactants	Powder 1 $\beta$
	9-aminoacridine	2	Single crystals 2 $\alpha$		Mechanical mixture of reactants
	6,9-diamino-2-ethoxyacridine	-	Mechanical mixture of reactants		Mechanical mixture of reactants

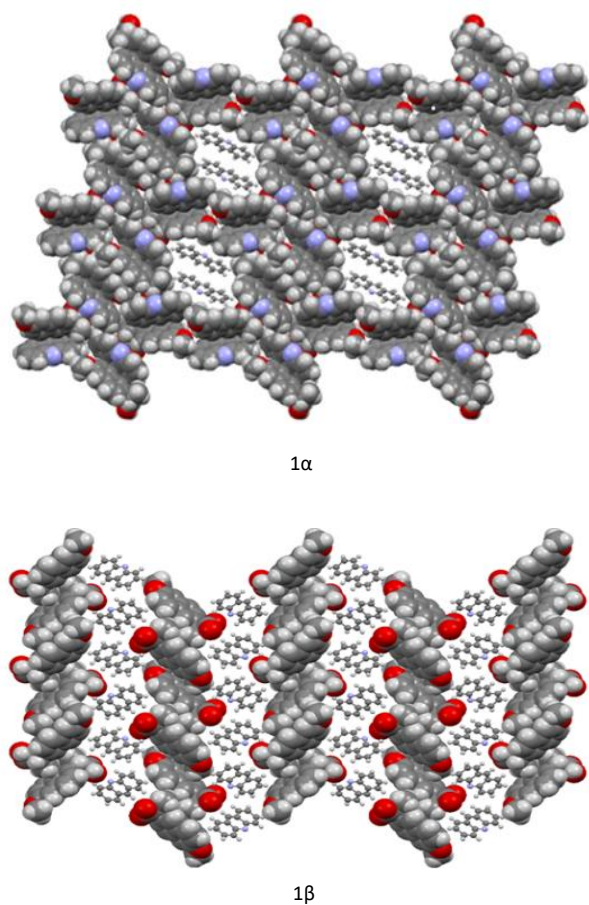


Figure 1. Crystal packing of the 1 $\alpha$  and 1 $\beta$ .

Table 2. Crystal data and structure refinement for 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  and 1 $\beta$ .

Compound	1 $\alpha$ (SX)	2 $\alpha$ (SX)	1 $\beta$ (PXRD)
Chemical formula	C <sub>67</sub> H <sub>55</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>
Formula weight/g·mol <sup>-1</sup>	998.14	672.75	409.48
Crystal system	monoclinic	monoclinic	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> /Å	17.3435(14)	10.0768(11)	12.6466(4)
<i>b</i> /Å	5.9437(6)	6.2918(5)	29.6246(12)
<i>c</i> /Å	25.672(2)	27.347(3)	5.63596(19)
$\alpha$ /°	90	90	90
$\beta$ /°	101.975(9)	98.004(11)	90
$\gamma$ /°	90	90	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	2588.8(4)	1717.0(3)	2111.52
$\rho_{\text{calc}}$ /g·cm <sup>-3</sup>	1.280	1.301	1.288
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value	0.0585	0.0677	<i>R</i> <sub>p</sub> = 2.043
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value	0.0927	0.0843	<i>R</i> <sub>wp</sub> = 2.635
CCDC number	2168756	2168757	2169121

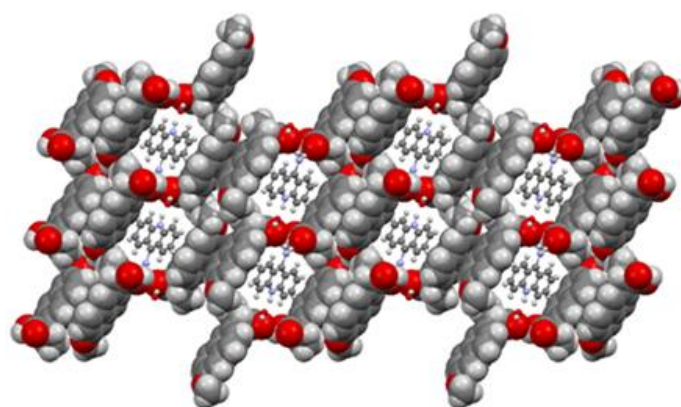
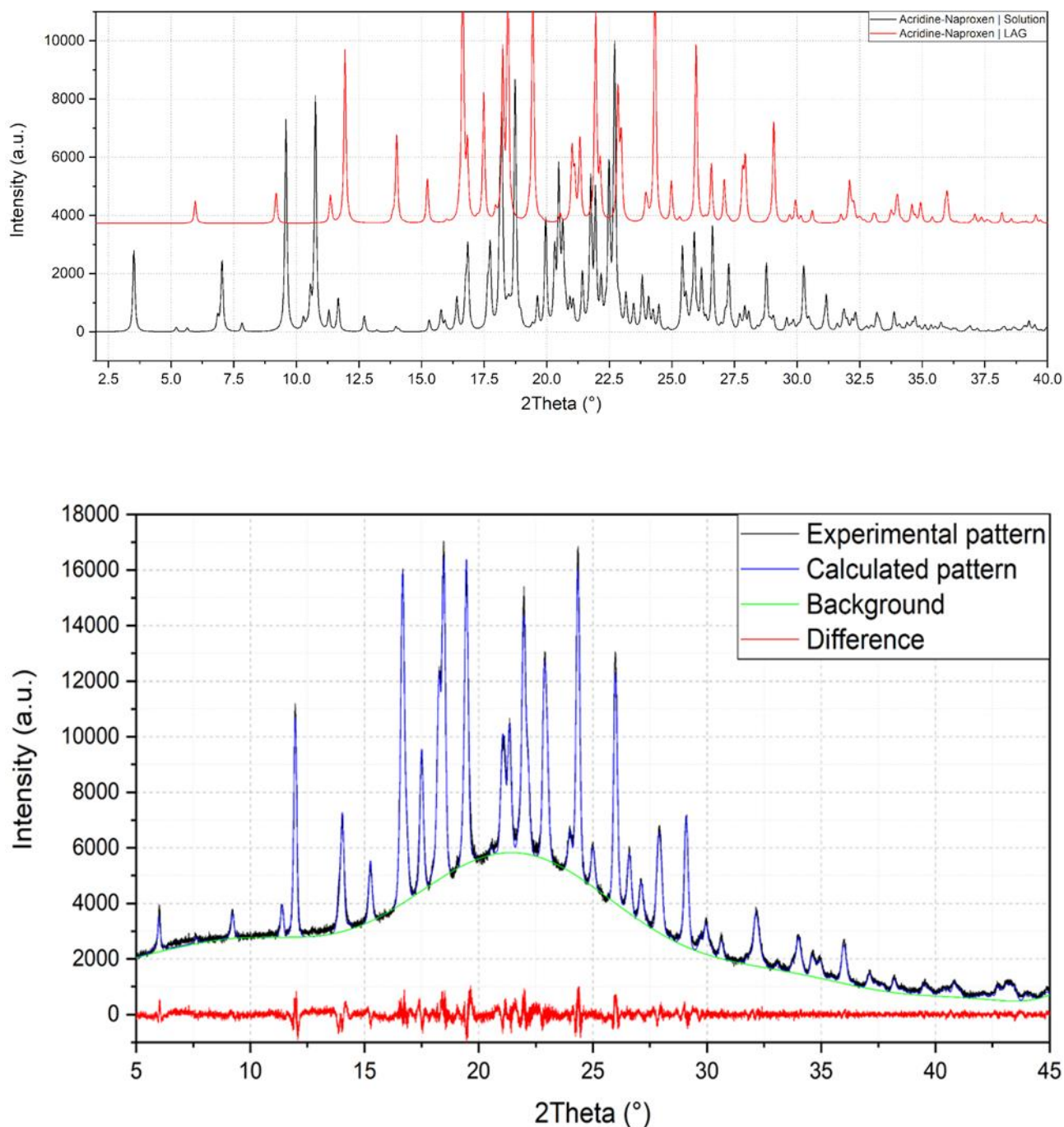


Figure 2. Crystal packing of 2 $\alpha$ .



**Figure 3.** Comparison of powder pattern of 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  and refinement of crystal structure solved by powder diffraction of 1 $\beta$  ( $R_p = 2.043$ ,  $R_{wp} = 2.635$ )

The same procedure used for compound 1 was applied to compound 2 and (hypothetical) 3 but no results were obtained as can be seen from the XRPD data reported in Figure 4. It can be concluded that compound 2 (with a monoamino acridine) has only one stable molecular crystal with the host:guest hydrated structure, while

hypothetical compound 3 (with a diamino acridine) cannot be obtained, probably because of the larger polarity of the diamino acridine and/or its steric hindrance, is not suitable for a host-guest-like or layered structures as 1 $\alpha$  and 1 $\beta$ , respectively.

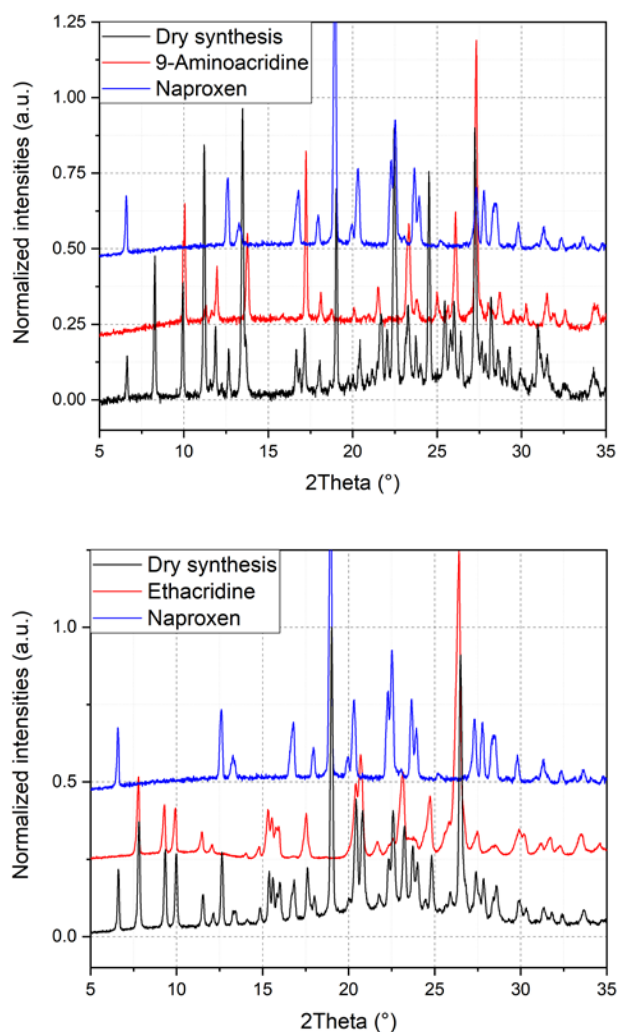


Figure 4. Refinement of LAG of 2 and 3 as mechanical mixture.

### 3.2. Exploring the landscape of co-crystals of naproxen with acridines with different molecular ratio

The presence of two molecular crystals of naproxen with acridine raises questions on the more stable one and on their possible interconversion. To shed light on this point, single crystals of  $1\alpha$  obtained by solution precipitation were subjected to the LAG procedure at situ XRPD conditions: surprisingly, after this procedure,  $1\alpha$  did not produce  $1\beta$  (Figure 5top), suggesting that  $1\alpha$  should be the more stable, able to resist to the harsh mechanochemical treatment. Only a degradation of the structure of  $1\alpha$  is visible when grinding and LAG single crystal obtained from solution. The main peak of compound  $1\alpha$  ( $8^\circ$  in Figure 5top) remain after the treatments and the main peaks (indicated by asterisks) of  $1\beta$  do not appear. After the failure of conversion of  $1\alpha$  to  $1\beta$  by LAG, the opposite experiment was attempted.  $1\beta$  obtained formerly obtained by LAG was dissolved and crystallized from solution with the same procedure used to obtain  $1\alpha$  using water, ethanol and a 50:50 mixture as solvent. Even more surprisingly, solution crystallization of  $1\beta$  did not produce  $1\alpha$  but still  $1\beta$  as indicated by the refinement in Figure 5 bottom. Clearly, the interconversion between  $1\alpha$  and  $1\beta$  seems unfeasible suggesting a similar stability between the two co-crystals and/or a very high

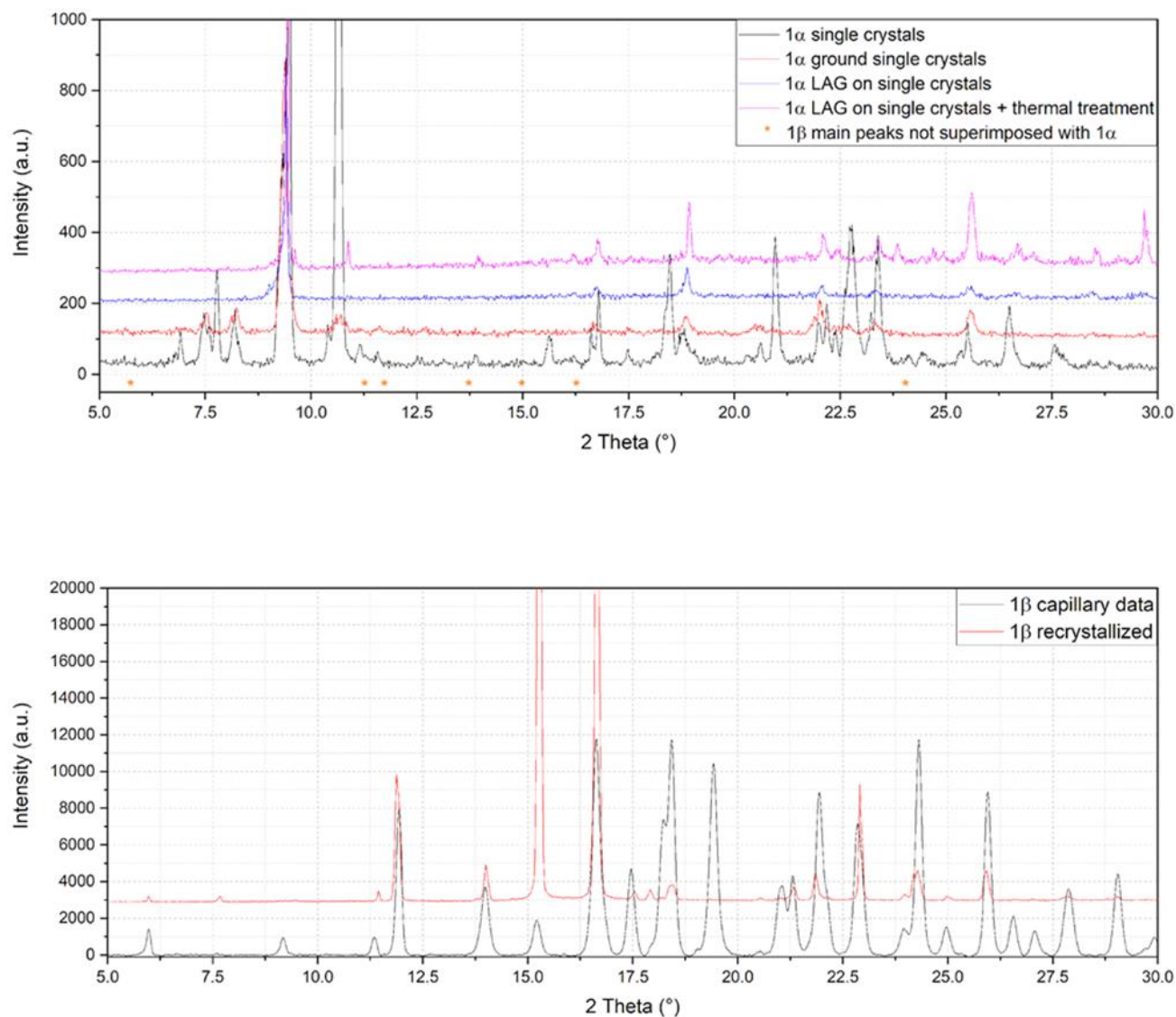
energy barrier between the two. Also, the different stoichiometry might pay a role in hindering their interconversion. Interconversion between  $1\alpha$  to  $1\beta$  was thus not possible, despite the several attempts (Figure 5 represent only one of the several experiments) and the possible and not possible conversione between reactants and co-crystals of compound 1 appears as in Figure 6. We must conclude that solubilizing  $1\beta$  induce a different result (still  $1\beta$  crystallizes) with respect to the crystallization after solubilizing the separated reactants ( $1\alpha$  crystallizes). Moreover, it must be noted that  $1\beta$  from solution shows a habit (long needles in the optical microscope) different from  $1\beta$  obtained LAG (powder made by small crystallites) as can be seen by the preferred orientation evident in the pattern of  $1\beta$  recrystallized in Figure 5 bottom. Except from preferred orientations, this “needle form” showed the same powder pattern of the LAG-obtained sample, confirming the same crystal structure despite the different morphology. This seeding effect of a molecular crystal ( $1\beta$ ) prevailing despite it does not appear the more stable one is rare but not new and observed also in famous case studies as those depicted as “the disappearing polymorph” summarized in review by some years ago.<sup>44</sup> however, in the present case, the different stoichiometry and solvation degree of  $1\alpha$  and  $1\beta$  can also be another explanations of the impossibility of the mutual interconversion between the two forms.

To assess which compound is more stable between  $1\alpha$  and  $1\beta$  and further explore the thermal behavior of reactants and products, TGA and DSC analysis of the mechanical mixture of acridine and naproxen and of the co-crystal in their various form was exploited. TGA was carried out from 40 to 600°C and the profiles are in Figure 3S. The maximum of the loss degradation slope profile is at 241°C for  $1\alpha$  and at 283 °C for  $1\beta$  clearly suggesting that  $1\beta$  is the more stable co-crystal. DSC was measured from 40 to 160 (in the case of acridine when the samples melt at around 105°) or 180 °C (in the case of 9-aminoacridine to reach full melting) and the results. Are reported in the ESI file. The heating/cooling ramp was cycled to study the reversibility of the process (Figure 4S). While acridine and naproxen melt at 107 and 153 °C respectively, their mechanical mixture melts as eutectic at temperature at about 100°C. A double DSC peak is observed for both mechanical mixture and  $1\beta$  indicating two steps in the eutectic formation. The high temperature and more intense peak is surely the melting while the first DSC peak can be ascribed to a metastable phase. It must be noticed that a double DSC peak is not unusual in molecular complex<sup>16</sup> where a monotropic phase transformation of a metastable form is supposed to explain the low temperature DSC signal. The liquid mixture obtained under heating up to 160°C of the mechanical mixture and of  $1\beta$  was cooled and solidified without any DSC peak, suggesting the formation of amorphous solid materials. To confirm DSC data, variable temperature PXRD was carried out on the  $1\beta$  molecular adduct with the same temperature range of DSC (Figure 7S left). The crystalline compounds show peaks until 118 °C and above this temperature their disappearance suggests the melting, confirmed by imaging data. Cooling down to RT from 160°C, the formation of an amorphous solid is confirmed by XRD (Figure 7S right). Surprisingly heating  $1\beta$  just above eutectic temperature (120°) and cooling down to 40°C crystalline  $1\beta$  is again formed, similarly to the solution crystallization after solubilizing  $1\beta$  instead. At this temperature probably couples of acridine and naproxen are still present in the melt and they favour the crystallization instead of the amorphous solidification. This behaviour further confirmed that  $1\beta$  is the more stable compounds. In fact, the DSC profile of  $1\alpha$  (Figure S4) show two broader peak

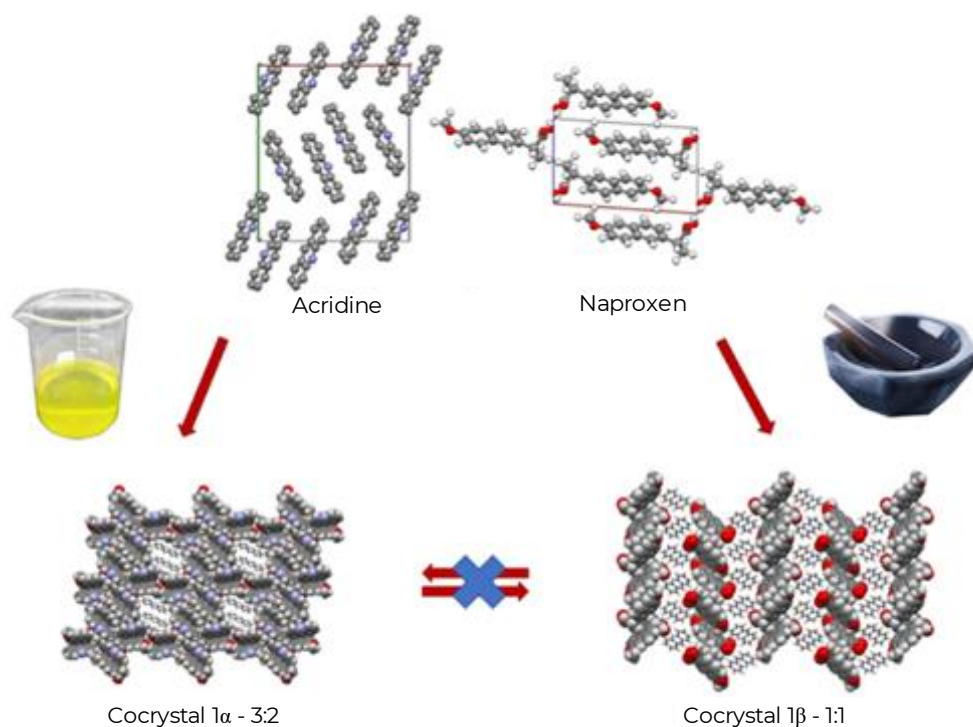


under heating, but a much lower temperatures, e.g. 50 and 70°C) Conversely the DSC profile of the mechanical mixture of naproxen and 9-aminoacridine (the reactants of compound 2) suggests their separated melting (at the expected melting temperature) and an eutectic solidification at 110°C (Figure 6S) of the two crystalline reactants, confirming a smaller affinity with respect to the acridine/naproxen couple. PXRD pattern of the analysed sample was collected after the cooling ramp of the DSC (Figure 7S) and, as expected, represents the sum of the two pure phases PXRD profiles,

confirming that no reactions occurred, with crystallization of the reactants. Compound 2 can be obtained only by solvent crystallization in the host/guest structure, in analogy to 1 $\alpha$  and no 1:1 phase was obtained. Finally, these DSC experiments explains the unsuccess of thermal synthesis in capillary, because the crystallization of the melt, independently of the chosen temperature, if the eutectic is reached, gives and amorphous phase.



**Figure 5.** Refinement of 1 $\alpha$  after LAG (top) and of solution crystallization of 1 $\beta$  after full dissolution (bottom).



**Figure 6.** The molecular landscape of compound 1.

Concerning the number of molecular crystals obtained using reactant in Scheme 1, it can be concluded that a clear trend from acridine (two molecular crystals), 9-aminoacridine (one molecular crystal) and 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (no crystal) is evident. Such results suggest that only compound with a limited number of polar side chains can be used as cocrystal with naproxen. When the affinity is higher as in the case of, an eutectic is formed upon heating and the stable 1:1 compound ( $1\beta$ ) can be obtained by the LAG method, beside the host/guest compound ( $1\alpha$ ). When the affinity is smaller as in the case of 2, the eutectic is formed only upon cooling of the melt, but the cooling cause crystallization of the same reactant and the 1:1 layered phase equivalent to  $1\beta$  cannot be obtained. Only the host/guest structure (2) can be obtained by solution crystallization. With a bulkier and more polar counterpart (6,9-diamino-2-ethoxyacridine in scheme 1) no crystallization is observed by any preparation technique. In this case the DSC profile of the mechanical mixture gave contradictory results: an eutectic partial melting is observed at  $120^\circ\text{C}$  (6,9-diamino-2-ethoxyacridine lactate melts at  $245^\circ$ ), then a large bump around  $140^\circ$  but a net sharp peak is observed at  $175^\circ\text{C}$ , just some degree above naproxen MP ( $165^\circ\text{C}$ ), followed by an amorphous solidification under cooling. These results are not much different from the acridine/naproxen couple, but in this case no one among the three used method allowed obtaining a crystalline molecular complex, despite the affinity observed in the melt state by DSC. The unsuccess could be due to the use of its common and stable lactate form.

## Conclusions

A total of three molecular crystals of naproxen with acridines, one of them showing two molecular crystals with a different stoichiometry, were obtained: two through the reaction carried out in solution and one carried out by the LAG procedure. The efficacy of LAG as a means of exploring stoichiometric diversity in molecular crystals was confirmed in this study. Three new crystal structures were obtained, one of them by powder diffraction data. The crystallization from solution allowed obtaining solvated 3:2 and 2:1 host-guest structure for  $1\alpha$  and 2. LAG allowed obtaining, conversely, a 1:1 layered head-to-tail crystal structure with a yield larger than 99% in almost dry conditions. Surprisingly, the two molecular crystals of naproxen with acridine cannot be converted one to the other, probably because of the different stoichiometry. The  $1\beta$  form resulted more stable than  $1\alpha$ , as indicated by TGA and DSC measurements. DSC also allowed to identify eutectic melting and amorphous solidification in the case of acridine/naproxen mechanical mixture and co-crystals. Conversely, aminoacridine and naproxen melt separately and then crystallize as mixture of the reactant with a eutectic solidification. As a final consideration, increasingly substituted acridines are less prone to cocrystallize with naproxen, with acridine showing two molecular crystals, 9-aminoacridine showing one molecular crystal, whereas 6,9-diamino-2-ethoxyacridine giving no co-crystals, independently of the adopted preparation procedure.

### Accession Codes

CCDC 2168756, 2168757 and 2169121 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

### Funding Sources

Research of Young Scientists grant (BMN) no. 539-T080-B027-22 (University of Gdansk), DS no. 531-T080-D738-22 (University of Gdansk), Project 288–105 by FINPIEMONTE within the Programma Pluriennale Attività Produttive 2015/2017 Misura ` 3.1 “Contratto d’insediamento” (Università del Piemonte Orientale).

### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Notes and references

- Shan, N.; Zaworotko, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov.* 2008, **13**(9-10), 440-446.
- Good, D. J.; Rodriguez-Hornedo, N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. *Cryst. Growth Des.* 2009, **9**(5), 2252-2264.
- Duggirala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines. *ChemComm.* 2016, **52**(4), 640-655.
- Isidori, M.; Lavorgna, M.; Nardelli, A.; Parrella, A.; Previtiera, L.; Rubino, M. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci. Total Environ.* 2005, **348**(1-3), 93-101.
- Todd, P. A.; Clissold, S. P. Naproxen: A Reappraisal of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and Pain States. *Drugs* 1990, **40**(1), 91-137.
- Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Burgos-Vargas, R.; Davis, B.; Day, R.; Ferraz, M. B.; Hawkey, C. J.; Hochberg, M. C.; Kvien, T. K.; Schnitzer, T. J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000, **343**(21), 1520-1528.
- Asadi, M.; Sayar, S.; Radmanesh, E.; Naghshi, S.; Mousaviasl, S.; Jelvay, S.; Ebrahimzadeh, M.; Mohammadi, A.; Abbasi, S.; Mobarak, S.; Bitaraf, S.; Zardehmehri, F.; Cheldavi, A. Efficacy of naproxen in the management of patients hospitalized with COVID-19 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabetes Metab. Syndr.: Clinical Research & Reviews* 2021, **102319**.
- Yousefifard, M.; Zali, A.; Zarghi, A.; Madani Neishaboori, A.; Hosseini, M.; Safari, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; a systematic review on current evidence. *Int. J. Clin. Pract.* 2020, **74**(9), e13557.
- Terrier, O.; Dilly, S.; Pizzorno, A.; Henri, J.; Berenbaum, F.; Lina, B.; Fève, B.; Adnet, F.; Sabbah, M.; Rosa-Calatrava, M.; Maréchal, V.; Slama Schwok, A. Broad-spectrum antiviral activity of naproxen: from Influenza A to SARS-CoV-2 Coronavirus. 2020, hal-02988352.
- Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Cryst.* 2016, **B72**, 171–179.
- Conterposito, E.; Gianotti, V.; Palin, L.; Boccaleri, E.; Viterbo, D.; Milanese, M. Facile preparation methods of hydrotalcite layered materials and their structural characterization by combined techniques. *Inorganica Chim. Acta* 2018, **470**, 36-50.
- Weyna, D. R.; Shattock, T.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Cryst. Growth Des.* 2009, **9**(2), 1106-1123.
- E. Castro, R. A.; Ribeiro, J. D.; Maria, T. M.; Ramos Silva, M.; Yuste-Vivas, C.; Canotilho, J.; Eusébio, M. E. S. Naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers. *Cryst. Growth Des.* 2011, **11**(12), 5396-5404.
- Tilborg, A.; Springuel, G.; Norberg, B.; Wouters, J.; Leyssens, T. On the influence of using a zwitterionic cofomer for cocrystallization: structural focus on naproxen–proline cocrystals. *CrystEngComm* 2013, **15**(17), 3341-3350.
- Tumanova, N.; Tumanov, N.; Fischer, F.; Morelle, F.; Ban, V.; Robeyns, K.; Filinchuk, Y.; Wouters, J.; Emmerling, F.; Leyssens, T. Exploring polymorphism and stoichiometric diversity in naproxen/proline cocrystals. *CrystEngComm* 2018, **20**(45), 7308-7321.
- Manoj, K.; Tamura, R.; Takahashi, H.; Tsue, H. Crystal engineering of homochiral molecular organization of naproxen in cocrystals and their thermal phase transformation studies. *CrystEngComm* 2014, **16**(26), 5811-5819.
- Neurohr, C.; Marchivie, M.; Lecomte, S.; Cartigny, Y.; Couvrat, N.; Sanselme, M.; Subra-Paternault, P. Naproxen–nicotinamide cocrystals: Racemic and conglomerate structures generated by CO<sub>2</sub> antisolvent crystallization. *Cryst. Growth Des.* 2015, **15**(9), 4616-4626.
- Nechipadappu, S. K.; Trivedi, D. R. Structural and physicochemical characterization of pyridine derivative salts of anti-inflammatory drugs. *J. Mol. Struct.* 2017, **1141**, 64-74.
- Patel, M. M.; Mali, M. D.; Patel, S. K. Bernthsen synthesis, antimicrobial activities and cytotoxicity of acridine derivatives. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2010, **20**(21), 6324-6326.
- Huang, T. S.; Lee, J. J.; Li, Y. S.; Cheng, S. P. Ethacridine induces apoptosis and differentiation in thyroid cancer cells in vitro. *Anticancer Res.* 2019, **39**(8), 4095-4100.
- Tonelli, M.; Vettoretti, G.; Tasso, B.; Novelli, F.; Boido, V.; Sparatore, F.; Busonera, B.; Ouhtit, A.; Farci, P.; Blois, S.; Giliberti, G.; La Colla, P. Acridine derivatives as anti-BVDV agents. *Antivir. Res.* 2011, **91**(2), 133-141.
- Hassan, S.; Laryea, D.; Mahteme, H.; Felth, J.; Fryknäs, M.; Fayad, W.; Linder, S.; Rickardson, L.; Gullbo, J.; Graf, W.; Pålman, L.; Glimelius, B.; Larsson, P.; Nygren, P. Novel activity of acriflavine against colorectal cancer tumor cells. *Cancer Sci.* 2011, **102**(12), 2206-2213.
- Nafisi, S.; Saboury, A. A.; Keramat, N.; Neault, J. F.; Tajmir-Riahi, H. A. Stability and structural features of DNA intercalation with ethidium bromide, acridine orange and methylene blue. *J. Mol. Struct.* 2007, **827**(1-3), 35-43.
- Moloney, G. P.; Kelly, D. P.; Mack, P. Synthesis of acridine-based DNA bis-intercalating agents. *Molecules* 2001, **6**(3), 230-243.
- Mirocki, A.; Sikorski, A. The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates. *Materials* 2020, **13**(22), 5073.

- 26 Palin, L.; Conterosito, E.; Caliandro, R.; Boccaleri, E.; Croce, G.; Kumar, S.; van Beek, W.; Milanesio, M. Rational design of the solid-state synthesis of materials based on poly-aromatic molecular complexes. *CrystEngComm* 2016, **18(31)**, 5930-5939.
- 27 Caliandro, R.; Toson, V.; Palin, L.; Conterosito, E.; Aceto, M.; Gianotti, V.; Boccaleri, E.; Dooryhee, E.; Milanesio, M. New Hints on the Maya Blue Formation Process by PCA-Assisted In Situ XRPD/PDF and Optical Spectroscopy. *Chem. Eur. J.* 2019, **25(49)**, 11503-11511.
- 28 Palin, L.; Milanesio, M.; van Beek, W.; Conterosito, E. Understanding the ion exchange process in LDH nanomaterials by fast in situ XRPD and PCA-assisted kinetic analysis. *J. Nanomater.* 2019, article ID 4612493.
- 29 Friščić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A.; Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm* 2009, **11(3)**, 418-426.
- 30 Conterosito, E.; Milanesio, M.; Palin, L.; Gianotti, V. Rationalization of liquid assisted grinding intercalation yields of organic molecules into layered double hydroxides by multivariate analysis. *RSC Adv.* 2016, **6(110)**, 108431-108439.
- 31 CrysAlis CCD and CrysAlis RED; Version 1.171.36.24; Oxford Diffraction Ltd.: Yarnton, UK, 2012.
- 32 Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst. C* 2015, **71**, 3–8.
- 33 Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.* 2009, **D65**, 148–155.
- 34 Johnson, C.K. ORTEP II, Report ORNL-5138; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, USA, 1976.
- 35 Motherwell, S.; Clegg, S. PLUTO-78, Program for Drawing and Molecular Structure; University of Cambridge: Cambridge, UK, 1978.
- 36 Macrae, C.F.; Bruno, I.J.; Chisholm, J.A.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P.A. Mercury CSD 2.0—New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* 2008, **41**, 466–470.
- 37 Altomare, A.; Cuocci, C.; Giacovazzo, C.; Moliterni, A.; Rizzi, R.; Corriero, N.; Falcicchio, A. EXPO2013: a kit of tools for phasing crystal structures from powder data. *J. Appl. Crystallogr.* 2013, **46(4)**, 1231-1235.
- 38 Coelho, A. A. TOPAS and TOPAS-Academic: an optimization program integrating computer algebra and crystallographic objects written in C++. *J. Appl. Crystallogr.* 2018, **51(1)**, 210-218.
- 39 URL: <http://www.topas-academic.net/>
- 40 Rossi, P.; Ceccarelli, J.; Milazzo, S.; Paoli, P.; Morais Missina, J.; Ciattini, S.; Ienco, A.; Tuci, G.; Valleri, M.; Giovannoni, M. P.; Guerrini, G.; Conti, L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs—1-Phenylethylamine Diastereomeric Salts: A Systematic Solid-State Investigation. *Cryst. Growth Des.* 2021, **21(12)**, 6947-6960.
- 41 Kobayashi, Y.; Kinbara, K.; Sato, M.; Saigo, K. Synthesis, absolute configuration, and application of enantiopure trans-1-aminobenz [f] indan-2-ol. *Chirality* 2005, **17(2)**, 108-112.
- 42 Bao, J.; Zhang, Z.; Yan, Z.; Wang, J. R.; Mei, X. Cocrystallization in vitamin B9 gels to construct stoichiometry-controlled isostructural materials. *CrystEngComm* 2018, **20(12)**, 1644-1648.
- 43 Rajkumar, M. A non-centrosymmetric cocrystal assembled by OH...N and CH... $\pi$  supramolecular synthons. *J. Mol. Struct.* 2021, **1245**, 131105.
- 44 Bučar, D. K.; Lancaster, R. W.; Bernstein, J. Disappearing polymorphs revisited. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54(24)**, 6972-6993.

## Supporting information

### Exploring the polymorphic landscape of molecular complexes between naproxen drug and acridines

Artur Mirocki<sup>1</sup>, Mattia Lopresti<sup>2</sup>, Luca Palin<sup>2,3</sup>, Artur Sikorski<sup>1</sup>, Marco Milanese<sup>2,\*</sup>

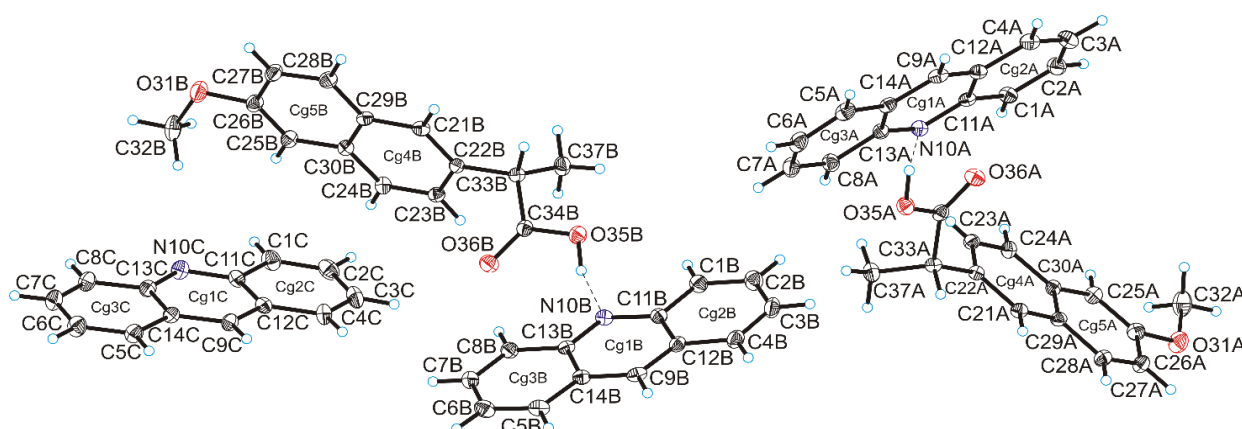
<sup>1</sup> Faculty of Chemistry of the University of Gdansk, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdansk, Poland

<sup>2</sup> Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Viale T. Michel 11, 15121 Alessandria, Italy

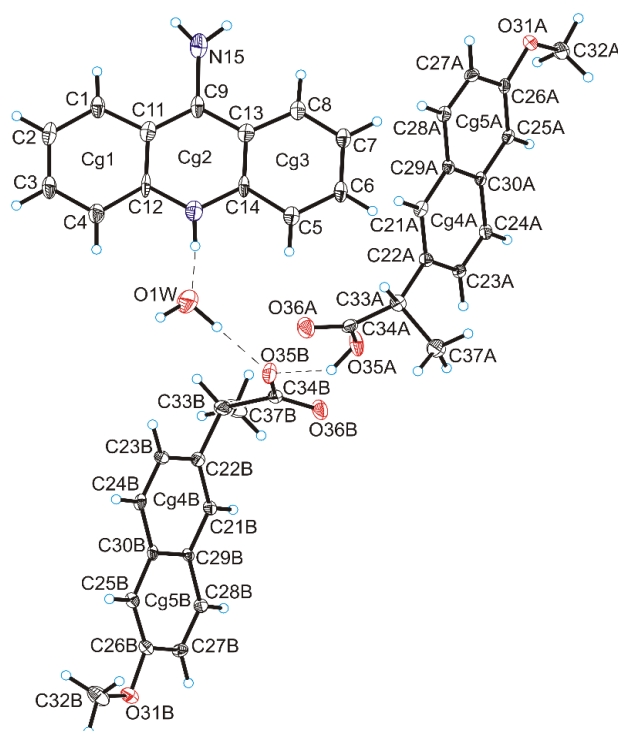
<sup>3</sup> Nova Res s.r.l., Via D. Bello 3, 28100 Novara, Italy

e-mail corresponding author: marco.milanese@uniupo.it

#### Crystallographic data



**Figure 1S.** Molecular structure of molecular crystals 1 $\alpha$  showing the atom-labelling scheme (Cg1, Cg2, Cg3, Cg4 and Cg5 denote the ring centroids; hydrogen bonds are represented by dashed lines).



**Figure 2S.** Molecular structure of molecular crystals 2 $\alpha$  showing the atom-labelling scheme (Cg1, Cg2, Cg3, Cg4 and Cg5 denote the ring centroids; hydrogen bonds are represented by dashed lines).

**Table 1S.** Crystal data and structure refinement for molecular crystals 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$ .

Compound	1 $\alpha$	2 $\alpha$
Chemical formula	C <sub>67</sub> H <sub>55</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>41</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Formula weight/g·mol <sup>-1</sup>	998.14	672.75
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> /Å	17.3435(14)	10.0768(11)
<i>b</i> /Å	5.9437(6)	6.2918(5)
<i>c</i> /Å	25.672(2)	27.347(3)
$\alpha$ /°	90	90
$\beta$ /°	101.975(9)	98.004(11)
$\gamma$ /°	90	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	2588.8(4)	1717.0(3)
<i>Z</i>	2	2
T/K	295(2)	295(2)
$\lambda_{\text{Mo}}$ /Å	0.71073	0.71073
$\rho_{\text{calc}}$ /g·cm <sup>-3</sup>	1.280	1.301
F(000)	1052	712
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.082	0.089
$\theta$ range/°	3.25-25.00	3.32-25.00
Completeness $\theta$ /%	99.7	99.7
Reflections collected	18978	11483
Reflections	7896	5516
unique	[ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0837]	[ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0978]
Data/restraints/parameters	7896/4/695	5516/7/473
Goodness of fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	0.955	0.939
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value ( <i>I</i> >2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.0585	0.0677
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value ( <i>I</i> >2 $\sigma$ ( <i>I</i> ))	0.0927	0.0843
Final <i>R</i> <sub>1</sub> value (all data)	0.1578	0.1928
Final <i>wR</i> <sub>2</sub> value (all data)	0.1231	0.1174
CCDC number	2168756	2168757

**Table 2S.** Hydrogen-bond geometry for molecular crystals 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$ .

Compound	D–H $\cdots$ A	d(D–H)[Å]	d(H $\cdots$ A)[Å]	d(D $\cdots$ A)[Å]	$\angle$ D–H $\cdots$ A [°]
1 $\alpha$	O35A–H35A $\cdots$ N10A	1.00(5)	1.80(6)	2.743(8)	157(5)
	O35B–H35B $\cdots$ N10B	0.98(6)	1.89(6)	2.810(7)	156(6)
	C8B–H8B $\cdots$ O36B	0.93	2.40	3.303(9)	164
	C33A–H33A $\cdots$ N10A <sup>i</sup>	0.98	2.61	3.573(9)	166
	C37A–H37B $\cdots$ O36A <sup>i</sup>	0.96	2.45	3.317(9)	150
Symmetry code: (i) x, -1+y, z.					
2 $\alpha$	N10–H10 $\cdots$ O1W	0.97(5)	1.48(6)	2.427(9)	165(9)
	N15–H15B $\cdots$ O36A <sup>i</sup>	0.89(9)	1.97(9)	2.857(9)	178(9)
	O1W–H1W $\cdots$ O36B <sup>ii</sup>	0.91(3)	1.83(5)	2.717(9)	164(7)
	O1W–H2W $\cdots$ O35B	1.00(8)	1.75(8)	2.742(9)	169(5)
	O35A–H35A $\cdots$ O35B	0.90(9)	1.87(9)	2.511(9)	127(9)
	C23B–H23B $\cdots$ O36B	0.93	2.53	3.418(9)	160
Symmetry code: (i) -1+x, y, z; (ii) x, -1+y, z.					

**Table 3S.** C–H $\cdots$  $\pi$  interactions geometry for molecular crystals 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$ .

Compound	D–H $\cdots$ A	d(H $\cdots$ A) [Å]	d(C $\cdots$ Cg) [Å]	$\angle$ D–H $\cdots$ A [°]
1 $\alpha$	C2A–H2A $\cdots$ Cg3C <sup>ii</sup>	2.96	3.723(9)	140
	C2C–H2C $\cdots$ Cg4B	2.93	3.706(9)	141
	C5C–H5C $\cdots$ Cg1C <sup>iii</sup>	2.90	3.529(8)	126
	C9B–H9B $\cdots$ Cg5A <sup>iv</sup>	2.92	3.678(8)	140
	C28A–H28A $\cdots$ Cg1B <sup>v</sup>	2.94	3.545(6)	124
	C32A–H32C $\cdots$ Cg4A <sup>v</sup>	2.89	3.693(8)	142
	C33A–H33A $\cdots$ Cg1A <sup>i</sup>	2.97	3.818(8)	145
	C33B–H33B $\cdots$ Cg3A <sup>vi</sup>	2.94	3.810(6)	149
Symmetry code: (i) x, -1+y, z; (ii) x, y, -1+z; (iii) 2-x, 1/2+y, 2-z; (iv) 2-x, 3/2+y, 1-z; (v) 2-x, -1/2+y, 1-z; (vi) 1-x, -1/2+y, 1-z.				
2 $\alpha$	C2–H2 $\cdots$ Cg4B <sup>iii</sup>	2.56	3.335(9)	141
	C6–H6 $\cdots$ Cg4A	2.60	3.388(9)	142
	C28B–H28B $\cdots$ Cg5B <sup>iv</sup>	2.74	3.491(8)	138
Symmetry code: (iii) -1+x, -1+y, z; (iv) 2-x, 1/2+y, -z.				

Cg represents the centre of gravity of the rings as follows: Cg1A ring N(10A)-C(12A)/C(9A)/C(14A)/C(13A), Cg1B ring N(10B)-C(12B)/C(9B)/C(14B)/C(13B), Cg1C ring N(10C)-C(12C)/C(9C)/C(14C)/C(13C), Cg3A ring C(5A)-C(8A)/C(13A)/C(14A), Cg3C ring C(5C)-C(8C)/C(13C)/C(14C), Cg4A ring C(21A)-C(24A)/C(30A)/C(29A), Cg4B ring C(21B)-C(24B)/C(30B)/C(29B), Cg5A ring C(25A)-C(30A) for compound 1 $\alpha$ , and Cg4A ring C(21A)-C(24A)/C(30A)/C(29A), Cg4B ring C(21B)-C(24B)/C(30B)/C(29B), Cg5B ring C(25B)-C(30B) for compound 2 $\alpha$ .

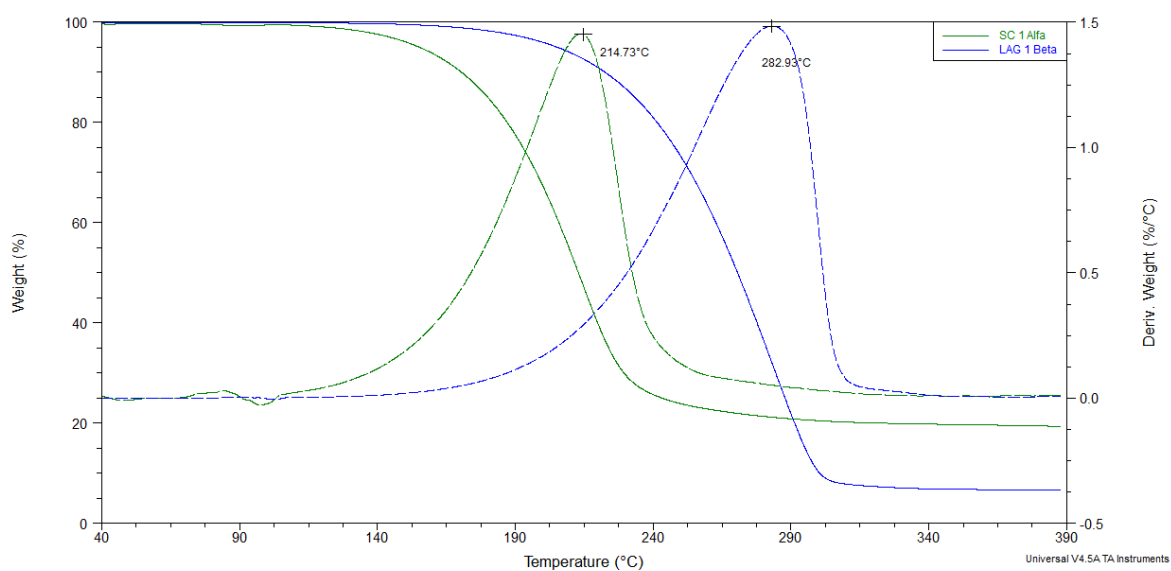
**Table 4S.**  $\pi$ - $\pi$  interactions geometry for molecular crystals  $2\alpha$ .

Compound	CgI <sup>a</sup>	CgJ <sup>a</sup>	CgI $\cdots$ CgJ <sup>b</sup> [Å]	Dihedral angle <sup>c</sup> [°]	Interplanar distance <sup>d</sup> [Å]	Offset <sup>e</sup> [Å]
$2\alpha$	Cg1	Cg3 <sup>ii</sup>	3.499(6)	1.8(5)	3.445(4)	0.713

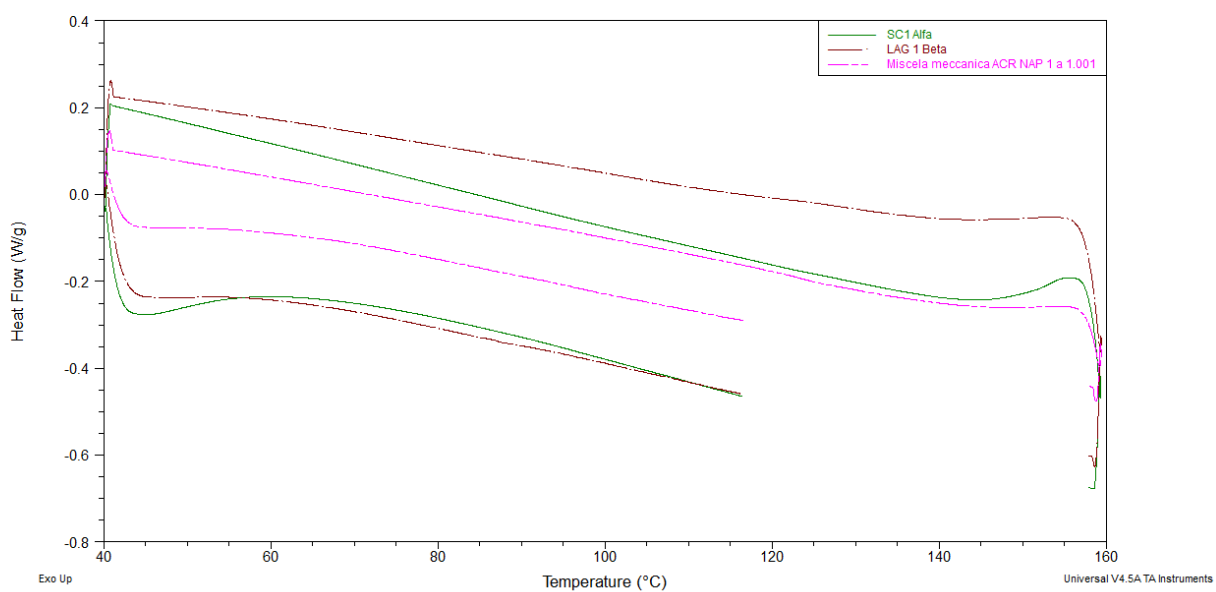
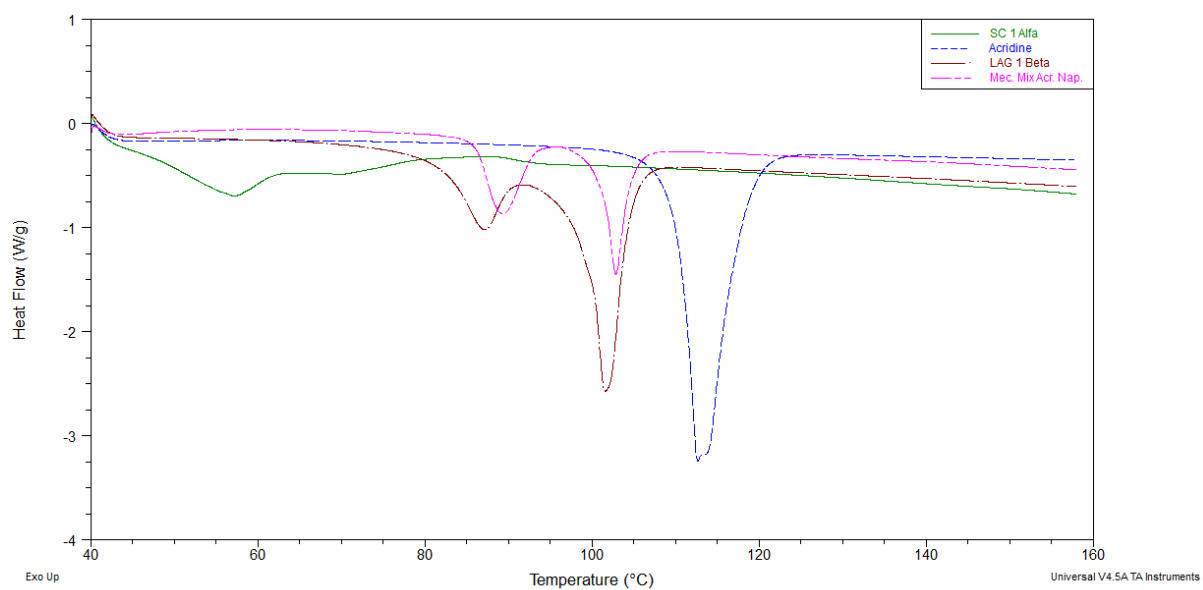
Symmetry code: (ii) x, -1+y, z.

<sup>a</sup> Cg represents the centre of gravity of the rings as follows: Cg1 ring C(1)-C(4)/C(12)/C(11), Cg3 ring C(5)-C(8)/C(13)/C(14). <sup>b</sup> Cg $\cdots$ Cg is the distance between ring centroids. <sup>c</sup> The dihedral angle is that between the mean planes of CgI and CgJ. <sup>d</sup> The interplanar distance is the perpendicular distance from CgI to ring J. <sup>e</sup> The offset is the perpendicular distance from ring I to ring J.

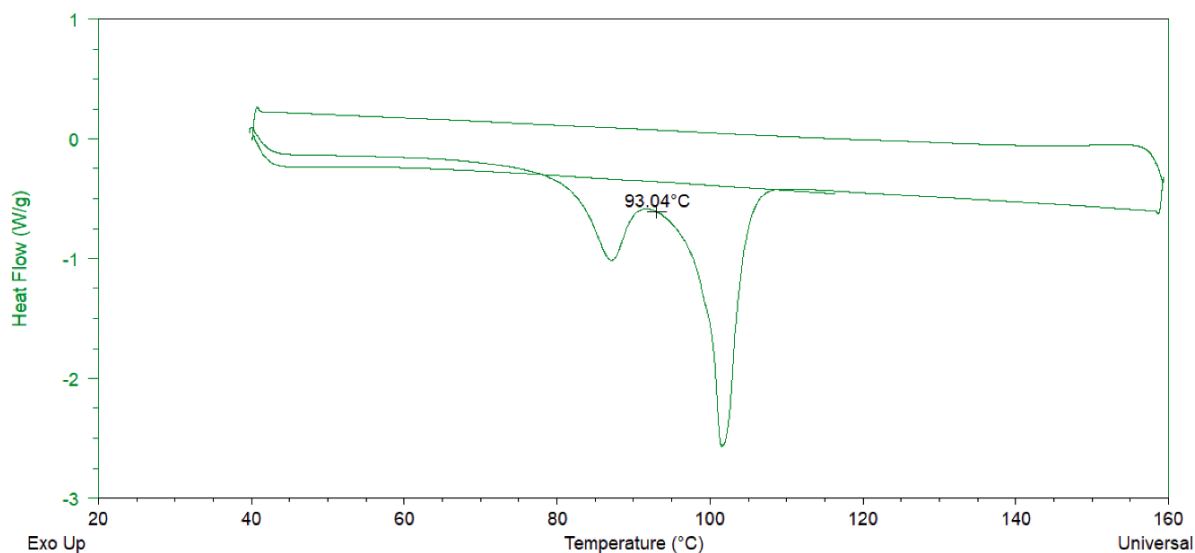
### Thermogravimetric data

**Figure 3S.** TGA data of  $1\alpha$  and  $1\beta$  phases.

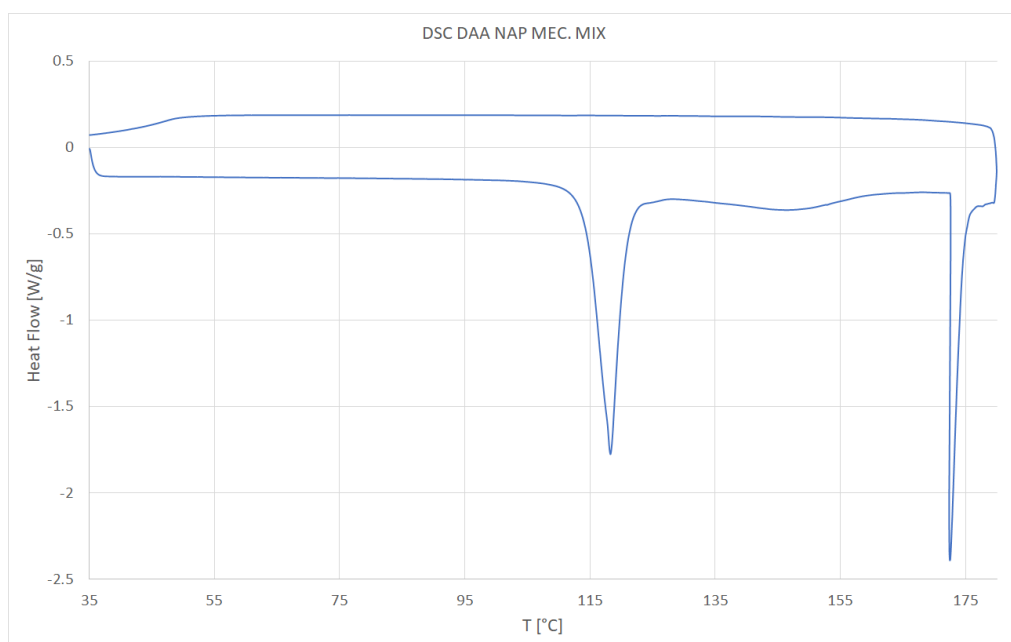
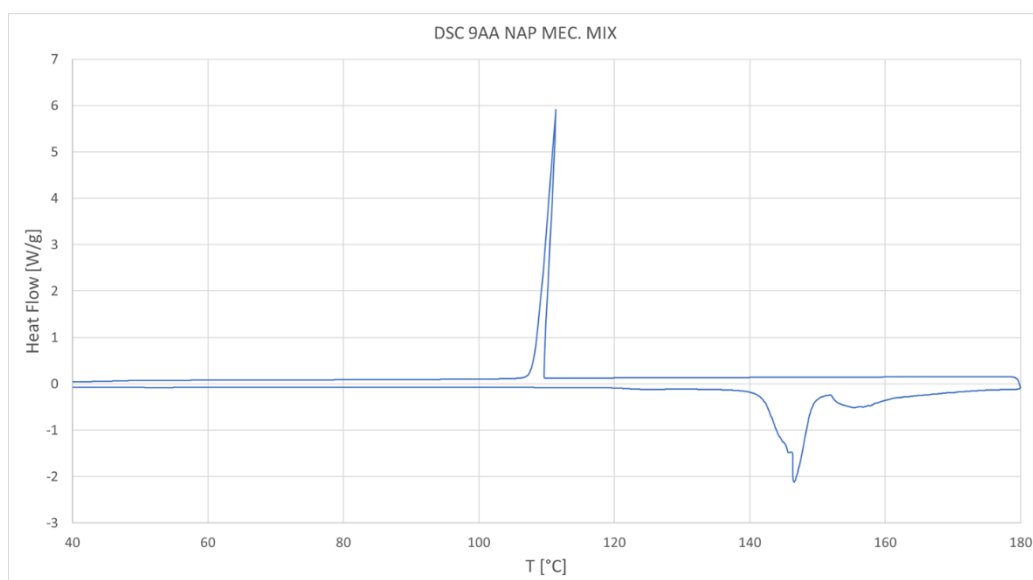




**Figure 4S.** DSC data of the stoichiometric 1:1 mechanical mixture of naproxen with acridine compared to  $1\alpha$  and  $1\beta$  melting (top) and cooling and second heating (bottom) and with 9-aminoacridine (bottom); Acridine alone heating profile is also reported to highlight that all the signals are below its melting point (naproxen melt at  $165^{\circ}\text{C}$ ).

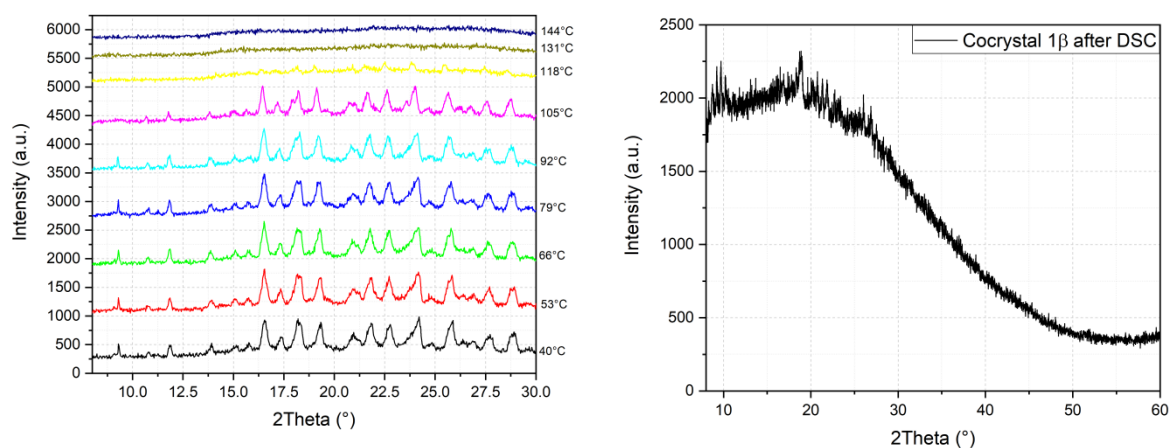


**Figure 5S.** DSC data of 1 $\beta$  molecular complex.

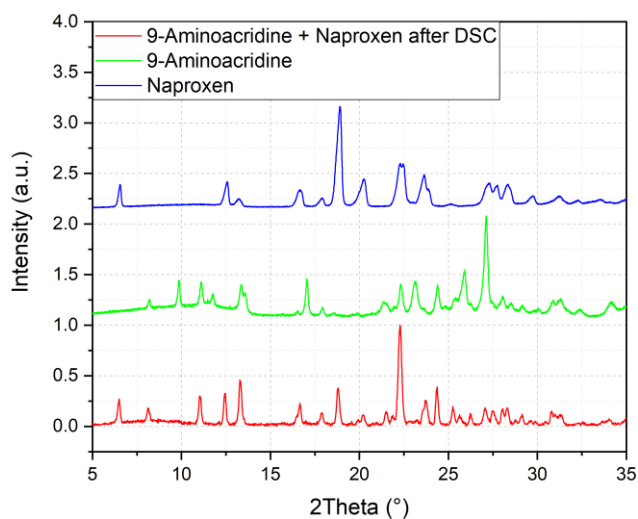


**Figure 6S.** DSC data of the stoichiometric 1:1 mechanical mixture of naproxen with 9-aminoacridine (top) and with 6,9-diamino-2-ethoxyacridine (bottom).

*Powder diffraction data*



**Figure 7S.** In situ XRPD data from RT to 160°C of phase 1β (left) and XRPD pattern measured on 1β sample after cooling, showing its amorphous behaviour (right).



**Figure 8S.** XRPD pattern of mechanical mixture of 9-aminoacridine (green) and naproxen (blue) after DSC. The resulting curve is compared to the XRPD patterns of the pure reactants (red).

mgr Artur Mirocki  
Pracownia Krystalochemii  
Katedra Chemii Fizycznej  
Wydział Chemii UG

Gdańsk, 01.07.2022 r.

## OŚWIADCZENIE WŁASNE

Ja niżej podpisany oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej pt.: „Otrzymywanie oraz charakterystyka strukturalna wieloskładnikowych kryształów zawierających akrydynę lub jej pochodne: 9-aminoakrydynę oraz 6,9-diamino-2-etoksyakrydynę” był następujący:

**D1** Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.

Opublikowana w: *Crystals* **2020**, 10(2), 79;

Wkład: 75%

Zadania: zaplanowanie syntezy, otrzymanie badanych związków, wykonanie pomiarów dyfrakcyjnych, rozwiązanie i udokładnienie struktur, interpretacja i opis wyników, przygotowaniu rysunków oraz tabel, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu, wysłaniu manuskryptu do redakcji czasopisma odpowiedzi na recenzje.

**D2** The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.

Opublikowana w: *Materials* **2020**, 13(22), 5073;

Wkład: 75%

Zadania: zaplanowanie syntezy, otrzymanie badanych związków, wykonanie pomiarów dyfrakcyjnych, rozwiązanie i udokładnienie struktur, interpretacja i opis wyników, przygotowaniu rysunków oraz tabel, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu, wysłaniu manuskryptu do redakcji czasopisma odpowiedzi na recenzje.

**D3** Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.

Opublikowana w: *Materials* **2022**, 15(4), 1518;

Wkład: 75%

Zadania: zaplanowanie syntezy, otrzymanie badanych związków, wykonanie pomiarów dyfrakcyjnych, rozwiązanie i udokładnienie struktur, interpretacja i opis wyników, przygotowaniu rysunków oraz tabel, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu, wysłaniu manuskryptu do redakcji czasopisma odpowiedzi na recenzje.

**D4** Crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenozate - dimethylsulfoxide - water (1/1/1),  $C_{24}H_{27}N_5O_9S$ .

Autor: Mirocki Artur

Opublikowana w: *Zeitschrift Fur Kristallographie - New Crystal Structures*, nr online first, 2022, 1-3

Wkład: 100%

Zadania: koncepcja badań, zaplanowanie syntezy, otrzymanie badanych związków, wykonanie pomiarów dyfrakcyjnych, rozwiązanie i udokładnienie struktur, opis wykonanych pomiarów, analiza i opis wyników, przygotowaniu rysunków oraz tabel, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu, wysłaniu manuskryptu do redakcji czasopisma oraz odpowiedzi na recenzje.

**D5** Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines.

Autorzy: Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio

Wysłana do czasopisma: *CrystEngComm*

Wkład: 30%

Zadania: zaplanowanie syntezy, otrzymanie związków (monokryształów oraz proszków), wykonanie pomiarów dyfrakcyjnych monokryształów, rozwiązanie i udokładnienie struktur monokryształów, udział w interpretacja wyników badań oraz przygotowaniu rysunków oraz tabel, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu.

Artur Mirocki

dr hab. Artur Sikorski, prof. UG  
Pracownia Krystalochemii  
Katedra Chemii Fizycznej  
Wydział Chemii UG

Gdańsk, 01.07.2022

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że jestem współautorem następujących publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Artura Mirockiego:

**D1** Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.  
Opublikowana w: *Crystals* **2020**, 10(2), 79;

**D2** The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.  
Opublikowana w: *Materials* **2020**, 13(22), 5073;

**D3** Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines.

Autorzy: Mirocki Artur, Sikorski Artur.  
Opublikowana w: *Materials* **2022**, 15(4), 1518;

**D5** Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines.

Autorzy: Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio  
Wysłana do czasopisma: *CrystEngComm*

Mój wkład w powstanie powyższych artykułów polegał na współtworzeniu koncepcji badań, konsultacjach merytorycznych, weryfikowaniu poprawności interpretacji wyników i wniosków oraz przygotowaniu artykułów do wysłania do redakcji czasopism.

Sikorski Artur

Prof. Marco Milanesio  
Dipartimento di Scienze  
e Innovazione Tecnologica,  
Università del Piemonte Orientale

Alessandria, 01.07.2022

## Statement

I declare that I am the co-author of the manuscript entitled:

**D5** „Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines”.

Authors: Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio

Submitted to: CrystEngComm

My contribution to the article consists of: conceptualization, methodology (performing diffraction measurements of powders), solution of powder structures, performing DCS and TGA analysis, interpretation of results, writing—original draft preparation, sending the manuscript to the journal.

Prof. Marco Milanesio

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marco Milanesio', is written over a light pink rectangular background.

Ph.D. Luca Palin  
Dipartimento di Scienze  
e Innovazione Tecnologica,  
Università del Piemonte Orientale

Alessandria, 01.07.2022

## Statement

I declare that I am the co-author of the manuscript entitled:

**D5** „Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines”.

Authors: Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio

Submitted to: CrystEngComm

My contribution to the article consists of: conceptualization, methodology (performing diffraction measurements of powders), solution of powder structures, performing DCS and TGA analysis, interpretation of results, writing—original draft preparation.

*Luca Palin*



Ph. D. Mattia Lopresti  
Dipartimento di Scienze  
e Innovazione Tecnologica,  
Università del Piemonte Orientale

Alessandria, 01.07.2022

## Statement

I declare that I am the co-author of the manuscript entitled:

**D5** „Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines”.

Authors: Mirocki Artur, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio

Submitted to: CrystEngComm

My contribution to the article consists of: conceptualization, methodology (performing diffraction measurements of powders), solution of powder structures, performing DCS and TGA analysis, interpretation of results, writing—original draft preparation.

A handwritten signature in black ink, reading "Mattia Lopresti". The signature is written in a cursive, flowing style with a prominent initial 'M'.

## DOROBEK NAUKOWY

### Publikacje

- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals* **2020**, 10(2), 79. DOI:10.3390/cryst10020079; (IF = 2,589, punkty MEiN = 70)
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. The influence of solvent on the crystal packing of ethacridinium phthalate solvates. *Materials* **2020**, 13(22), 5073. DOI:10.3390/ma13225073; (IF = 3,623, punkty MEiN = 140)
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines. *Materials* **2022**, 15(4), 1518. DOI:10.3390/ma15041518; (IF = 3,623, punkty MEiN = 140)
- **Mirocki Artur**. Crystal structure of 6,9-diamino-2-ethoxyacridinium 3,5-dinitrobenzoate – dimethylsulfoxide – water (1/1/1), C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S. *Zeitschrift Fur Kristallographie - New Crystal Structures* **2022**, 237(4): 639–641. DOI:10.1515/ncrs-2022-0174; (IF = 0,451, punkty MEiN = 20)
- **Mirocki Artur**, Mattia Lopresti, Luca Palin, Artur Sikorski, Marco Milanesio. Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines. Praca wysłana do czasopisma *CrystEngComm*; (IF = 3,756, punkty MEiN = 100)

### Monografie

- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Przegląd struktur krystalicznych oraz analiza oddziaływań występujących w kryształach zawierających diklofenak i jego pochodne. *Poszerzamy horyzonty*, tom 19, cz.3, monografia / Bogusz M., Wojcieszak M., Rachwał P. (red.), **2020**, Mateusz Weiland Network Solutions, ISBN 978-83-63216-32-0, s. 175-183; (punkty MEiN = 5)
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Przegląd struktur krystalicznych oraz analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach zawierających naproksen i aromatyczne zasady azotowe. *Poszerzamy horyzonty*, tom 23, monografia / Bogusz M., Piotrowska-Puchała A., Wojcieszak M. (red.), **2021**, Mateusz Weiland Network Solutions, ISBN 978-83-63216-45-0, s. 126-142; (punkty MEiN = 5)

### Wystąpienia konferencyjne – referaty wygłoszone

- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne oraz analiza oddziaływa międzycząsteczkowych w kryształach benzoesanów aminoakrydyniowych. II Ogólnopolska Studencko-Doktorancka Konferencja Naukowa „Crystallus – kryształy w chemii i naukach biomedycznych”, Wrocław **2019**;
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Oddziaływania międzycząsteczkowe w wieloskładnikowych kryształach pochodnych 9-aminoakrydyny o właściwościach leczniczych. III Ogólnopolska Studencko-Doktorancka Konferencja Naukowa „Crystallus – kryształy w chemii i naukach biomedycznych”, Wrocław **2020**.

### Wystąpienia konferencyjne – postery

- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Wpływ atomu chlorowca na oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach soli wywodzących się od 9-aminoakrydyny oraz postawionych w pozycji meta- kwasów halogenobenzoesowych. 60 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław **2018**;
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Aktywne substancje farmaceutyczne wywodzące się od akrydyny - struktura i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych. II Konferencja Doktorantów Pomorza "BioMed Session", Gdańsk **2018**;
- **Mirocki Artur**, Sikora Marta, Sikorski Artur. Właściwości fizykochemiczne oraz analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w wieloskładnikowych kryształach z udziałem kwasu tolfenamowego. 61 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław **2019**;
- Lopresti Mattia, **Mirocki Artur**, Sikorski Artur, Palin Luca, Milanesio Marco: Co-crystallization in solid state conditions of molecular complex based of naproxen and diclofenac with acridine derivatives. Italian Crystal Growth: crystal growth: from theory to application, Turyn **2021**;
- **Mirocki Artur**, Sikorski Artur. Charakterystyka strukturalna wieloskładnikowych kryształów zawierających akrydyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź **2022**.

### Projekty badawcze

- Kierownik projektu w ramach Badań Naukowych Służących Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Uczestników Studiów Doktoranckich UG w **2019** r. (BMN nr. 538-8220-B290-18);
- Kierownik projektu w ramach Badań Naukowych Służących Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Uczestników Studiów Doktoranckich UG w **2020** r. (BMN nr. 539-8220-B290-19);
- Kierownik projektu w ramach Badań Naukowych Służących Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Doktorantów UG w **2021** r. (BMN nr. 539-T080-B898-21);
- Kierownik projektu Służącego Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Doktorantów UG w **2022** r. (BMN nr. 539-T080-B027-22).

### Staż

- 3-miesięczny staż na Uniwersytecie Wschodniego Piemontu (Università del Piemonte Orientale – UPO, Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica - DiSIT) Alessandria, Włochy (20.09.2021 r.–21.12.2021 r.). Opiekun: prof. Marco Milanese.

### Działalność popularyzująca naukę:

- Prowadzenie cyklu autorskich warsztatów dla dzieci pt. „Chemia w życiu codziennym” zorganizowanych przez Akademickie Centrum Kultury Uniwersytetu Gdańskiego „Alternator”, 06–07.2019 r.
- Organizacja Dnia Otwartego Wydziału Chemii, 03.2020 r.
- Prowadzenie warsztatów dla dzieci pt. „Chemia w życiu codziennym” w ramach wydarzenia „Lato z foką. Kulturalne plażowanie” zorganizowanego przez Akademickie Centrum Kultury Uniwersytetu Gdańskiego „Alternator”, 07.2021 r.



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
E INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Via Michel 11 – 15121 Alessandria  
Tel. +39 0131360226 – FAX +39 0131360250  
marco.milanesio@uniupo.it

The undersigned Prof. Leonardo Marchese (head of the department) and Prof. Marco Milanesio as supervisor certify that Mr. Artur Mirocki attended an internship at the Università del Piemonte Orientale – UPO, Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica – DiSIT from September 21<sup>st</sup> 2021 to December 21<sup>st</sup> 2021. The main topic of the internship was preparation of molecular complexes by the liquid assisted grinding (LAG) technique, followed by powder X-ray diffraction (XRPD) characterization.

Alessandria, 21/12/2021

The supervisor

Prof. Marco Milanesio, Ph.D.



The Head of DiSIT department

Prof. Leonardo Marchese