

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Wydział Chemii



mgr Mateusz Rafał Gołdyn

**KOKRYSTAŁY ALKALOIDÓW PURYNOWYCH –
TEOBROMINY, TEOFILINY ORAZ KOFEINY**

**COCRYSTALS OF PURINE ALKALOIDS – THEOBROMINE,
THEOPHYLLINE AND CAFFEINE**

Rozprawa doktorska

w formie spójnego tematycznie cyklu artykułów naukowych publikowanych
w czasopismach naukowych, przygotowanych w dziedzinie nauki,
w dyscyplinie nauki chemiczne

przedstawiona Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne

Wydziału Chemii UAM

celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor: dr hab. Elżbieta Bartoszak-Adamska, prof. UAM

Poznań, 2023

Gdyby na początku moich studiów na Wydziale Chemii, ktoś powiedział mi, że dotrę tak daleko, że będę mógł tu stanąć i powiedzieć „Tak, zrobiłeś to!”, to po prostu bym w to nie uwierzył. To była nie tylko możliwość nauczenia się wielu ciekawostek z zakresu czystej chemii oraz poznania wielu nowych ludzi. To było doświadczenie, które pozwoliło mi inaczej spojrzeć na siebie oraz inaczej postrzegać świat dookoła siebie. To była szkoła życia. Szkoła, w planie której nie tylko były kolejne zajęcia z chemii, z języka angielskiego, czy kompetencji miękkich. Można powiedzieć, że w tle trwała ciągła walka – walka od podstaw o wyniki, walka z systemem, walka z przeciwnościami losu, walka z samym sobą, i walka o wiele innych rzeczy. Przetrwiałem to! To była niesamowita przygoda. Dziękuję sobie za to, że nie poddałem się.

Chciałbym podziękować mojej najbliższej rodzinie, moim Rodzicom, że dali mi możliwość kształcenia się, że często znosili moje humory, moje wybryki i że nieraz z moją Siostrą wspierali nie tylko dobrym słowem. No i w końcu za to, że cały czas trzymają za mnie kciuki i we mnie wierzą.

Michale, Ty już umilasz mi ponad 8 lat mieszkania w Poznaniu. To Tobie ciągle nawijam o moich badaniach, to Ty ciągle wysłuchujesz mojego marudzenia, to Ty podnosisz mnie na duchu, kiedy jest źle. Bliskość, wsparcie, dobre słowo, zrozumienie. Na Ciebie mogę liczyć zawsze.

Marto, znasz mnie już od liceum. To Ty zauważyłaś, że mogę być coś wart. To przy Tobie zacząłem budować poczucie własnej wartości. To dzięki Tobie nauczyłem się wielu rzeczy, które zabrałem ze sobą na dalsze życie. Teraz, pomimo odległości, pomimo tego, że ciągle nie mamy na nic czasu, dalej jesteśmy pozytywnie zwariowani, dalej utrzymujemy kontakt i możemy zawsze na siebie liczyć.

Asiu, Martyno, Weroniko – za godziny przeprowadzonych rozmów (nie tylko przy pierożkach z Para Baru), dyskusji w sprawach naukowych i nienaukowych, za wzajemną pomoc i wsparcie w gorszych momentach. My, doktoranci, rozumiemy się najlepiej!

Gronu moich przyjaciół, najbliższym mi osobom oraz pozostałym członkom mojej rodziny, których nie jestem w stanie tu wymienić – dziękuję za wiarę we mnie, za „Dasz radę!”, za wsparcie, za budowanie we mnie przekonania, że to, co robię, ma sens – bez Was nie byłoby mnie w tym miejscu.

Szczególne podziękowania kieruję do Pani Promotor, dr hab. Elżbiety Bartoszak-Adamskiej, prof. UAM, za przyjęcie mnie do swojej grupy badawczej, za wieloletnią współpracę, której początki nie były proste, za upór w dążeniu do celu, dzięki któremu jestem, tu gdzie jestem, za motywowanie do walki o samego siebie, za okazaną życzliwość, cierpliwość, przekazaną wiedzę nie tylko z zakresu krystalografii, czy też organizacji pracy, ale również tę, którą mogę wykorzystać w codziennym życiu.

Pragnę też podziękować Pani prof. dr hab. Marii Gdaniec, która zawsze znalazła czas, by dzielić się swoją wiedzą i wskazówkami przy rozwiązywaniu problemów krystalograficznych wszelkiej maści, szczególnie w związku ze zbliżeniami oraz nieporządkami w strukturach krystalicznych, a przy okazji motywowała do dalszego działania.

Dr Beacie Warzajtis dziękuję za wiarę i za popchnięcie do działania! Pozostałym pracownikom Zakładu Krystalografii dziękuję za stworzenie niesamowitej atmosfery w Zakładzie oraz za wspólne spotkania.

Podziękowania również kieruję do Pani dr hab. Małgorzaty Teresy Kaczmarek, prof. UAM, za przyjęcie mnie do grona pracowników Zespołu Laboratorium Dydaktycznego Chemii Nieorganicznej, co pozwoliło mi na zdobycie nowych doświadczeń, ale również poznanie nowych ludzi, szczególnie Bernadety Tobis oraz Mateusza Pawlaka, którym dziękuję za okazaną pomoc, wyrozumiałość i możliwość nauczenia się wielu nowych rzeczy.

Dziękuję również Panu prof. dr hab. Arturowi Stefankiewiczowi nie tylko za wsparcie finansowe i umożliwienie mi współpracy z jego grupą badawczą, ale również za motywację do dalszego działania.

Również dziękuję pracownikom Zakładu Chemii Strukturalnej Uniwersytetu Lizbońskiego, szczególnie prof. dr Marii Teresie Duarte i dr Vanii Andre, za niezwykle ciepłe przyjęcie mnie w swojej grupie badawczej, za możliwość nawiązania nowych znajomości, zdobycia doświadczenia oraz pracę nad ciekawym projektem badawczym. Mam nadzieję, że będziemy kontynuować naszą współpracę.

Badania przedstawione w niniejszej pracy zostały objęte finansowaniem w ramach projektu ChemInter (**POWR.03.02.00-00-I026/16**) współfinansowanym przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój.



Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Część badań przedstawionych w rozprawie była również sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu PRELUDIUM 20 (**2021/41/N/ST5/00503**).



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Spis treści

Curriculum vitae.....	12
Dane personalne	12
Przebieg wykształcenia.....	12
Dorobek naukowy	13
Wykaz powiązanych tematycznie publikacji, opublikowanych w czasopismach JCR, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	13
Wykaz publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej.....	16
Analiza bibliometryczna.....	18
Konferencje naukowe	19
Staża naukowe	22
Realizowane projekty badawcze	22
Pełnione funkcje	23
Szkolenia	23
Nagrody i inne osiągnięcia naukowe.....	24
Streszczenie	25
Abstract	27
Wykaz stosowanych w pracy skrótów	29
Cel pracy	31
1. Przegląd literaturowy	32
2. Omówienie wyników prowadzonych badań.....	40
2.1. Otrzymywanie oraz analiza syntonowa kompleksów teobrominy z kwasami mono- oraz dihydroksybenzoesowymi – prace A1, A2, A4	40
2.2. Otrzymywanie oraz analiza supramolekularna kompleksów wybranych alkaloidów purynowych (teobromina, teofilina, kofeina) z kwasami 1,3,5- i 1,2,3-benzenotrikarboksyłowymi – publikacja A3	59
3. Podsumowanie	71
4. Bibliografia	76
Załączone publikacje.....	82
Oświadczenia współautorów	186

Curriculum vitae

Dane personalne

Imię i nazwisko: Mateusz Gołdyn

Tytuł naukowy: magister

Data i miejsce urodzenia: 05.07.1992, Ostrów Wielkopolski

Email: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

Przebieg wykształcenia

2017 – 2023 Studia doktoranckie w ramach międzynarodowego projektu ChemInter - wysokiej jakości międzynarodowego i interdyscyplinarnego programu studiów doktoranckich realizowanego na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu

Praca doktorska pt. „Kokryształy alkaloidów purynowych – teobrominy, teofiliny oraz kofeiny” wykonana w Zakładzie Krystalografii pod opieką dr hab. Elżbiety Bartoszek-Adamskiej, prof. UAM

2015 – 2017 Studia magisterskie na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu

Specjalność: chemia ogólna

Praca magisterska pt. „Badania strukturalne erytrytolu i ksylitolu” wykonana w Zakładzie Krystalografii pod opieką dr hab. Elżbiety Bartoszek-Adamskiej

2012 – 2015 Studia licencjackie na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu

Specjalność: chemia ogólna

Praca licencjacka pt. „Alternatywna droga syntezy monomeru α -(difluorometylo)styrenowego” wykonana w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych pod opieką prof. dr hab. Henryka Koroniaka oraz dr hab. Justyny Walkowiak-Kulikowskiej

Dorobek naukowy

Wykaz powiązanych tematycznie publikacji, opublikowanych w czasopismach JCR, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

A1. M. Goldyn*, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*

CrystEngComm, 21 (38), **2019**, 5721-5732

<https://doi.org/10.1039/C9CE01020C>

IF₂₀₂₁ = 3.756, MNiSW = 100

Udział procentowy doktoranta: 75%

Mój udział w pracy **A1** obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie syntez kokryształów, przeprowadzenie pomiarów rentgenowskich oraz charakterystykę strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przegląd literaturowy, przygotowanie i opracowanie manuskryptu włącznie z częścią graficzną pracy oraz zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem osobą odpowiedzialną za korespondencję z edytorem oraz wprowadzenie poprawek do manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji.

Udział procentowy pozostałych autorów: Daria Larowska (15%), Weronika Nowak (5%), Elżbieta Bartoszak-Adamska (5%).

Otwarty dostęp do publikacji (Open Access) został sfinansowany ze środków projektu ChemInter nr POWR.03.02.00-00-I026/16 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój.

A2. M. Goldyn*, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as coformers*

CrystEngComm, 21 (48), **2019**, 7373-7388

<https://doi.org/10.1039/C9CE01195A>

IF₂₀₂₁ = 3.756, MNiSW = 100

Udział procentowy doktoranta: 70%

Mój udział w pracy **A2** obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie syntez kompleksów molekularnych, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, zebranie cytowanej literatury, przygotowanie i opracowanie zarówno części graficznej oraz literaturowej oraz zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem osobą odpowiedzialną za korespondencję z edytorem oraz korektę manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji.

Udział procentowy pozostałych autorów: Daria Larowska (10%), Weronika Nowak (10%), Elżbieta Bartoszak-Adamska (10%).

Otwarty dostęp do publikacji (Open Access) został sfinansowany ze środków projektu ChemInter nr POWR.03.02.00-00-I026/16 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój.

A3. M. Goldyn*, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska, *Novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acids as coformers: synthetic approach and supramolecular analysis*

Crystal Growth & Design, 21 (1), **2021**, 396-413

<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.cgd.0c01242>

IF₂₀₂₁ = 4.010, MNiSW = 100

Udział procentowy doktoranta: 85%

Mój udział w pracy **A3** obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie i przeprowadzenie syntez kompleksów molekularnych, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przegląd literaturowy, przygotowanie i korektę manuskryptu, opracowanie części graficznej oraz zdeponowanie danych do opisanych struktur w bazie krystalograficznej CSD. Byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz korektę publikacji zgodnie z uwagami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji.

Udział procentowy pozostałych autorów: Daria Larowska (5%), Elżbieta Bartoszak-Adamska (10%).

Otwarty dostęp do publikacji (Open Access) został sfinansowany ze środków projektu ChemInter nr POWR.03.02.00-00-I026/16 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza, Edukacja, Rozwój.

A4. M. Goldyn*, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*

Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, **2021**, 713-724

<https://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S2053229621010883>

IF₂₀₂₁ = 1.184, MNiSW = 140

Udział procentowy doktoranta: 70%

Mój udział w pracy **A4** obejmował opracowanie koncepcji i koordynację przebiegu pracy, zaprojektowanie i przeprowadzenie kokryształizacji metodą roztworową, mechanochemiczną oraz z wykorzystaniem mikrofal, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przygotowanie i korektę manuskryptu wraz z częścią graficzną, zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz wprowadzenie poprawek do manuskryptu zgodnie z zaleceniami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji.

Udział procentowy pozostałych autorów: Anna Komasa (15%), Mateusz Pawlaczyk (5%), Aneta Lewandowska (5%), E. Bartoszak-Adamska (5%).

Wykaz publikacji niewchodzących w skład rozprawy doktorskiej

A5. M. Jędraszak, A. Komasa, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska, *X-ray, spectroscopic and DFT studies of tetrabromozincate(II) gemini 3-hydroxypyridinium salt*

The Book of Articles, National Scientific Conference “Knowledge – Key to Success” V edition, **2021**, 41-49

<https://promovendi.pl/wp-content/uploads/2021/04/The-Book-of-Articles-National-Scientific-Conferences-ISBN-978-83-961157-0-6.pdf>

A6. A. Brzechwa-Chodzyńska, **M. Goldyn**, A. Walczak, J. M. Harrowfield, A. Stefankiewicz, *Hydrogen bonding directed self-assembly of a binuclear Ag(I) metallacycle into a 1D supramolecular polymer*

Molecules, 26 (18), **2021**, 5719

<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/18/5719>

IF₂₀₂₁ = 4.927, MNiSW = 100

A7. A. Komasa, E. Bartoszak-Adamska, Z. Dega-Szafran, **M. Goldyn**, M. Szafran, *A new diastereomeric type of N-morpholino-spiro derivative. Structural, spectroscopic and computational studies*

Journal of Molecular Structure, 1232, **2021**, 130018

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130018>

IF₂₀₂₁ = 3.841, MNiSW = 70

A8. A. Komasa, K. Babijczuk, Z. Dega-Szafran, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska, M. Szafran, G. Cofta, *Interactions of pyridoxine (Vitamin B6) with squaric acid and water. Experimental and theoretical studies*

Journal of Molecular Structure, 1251, **2022**, 131773

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131773>

IF₂₀₂₁ = 3.841, MNiSW = 70

A9. K. Salamon-Krokosz, **M. Goldyn**, T. Siodła, E. Bartoszak-Adamska, H. Koroniak, K. Koroniak-Szejn, *Fluorinated Olefinic Lactams: The Case of Amino Acids – Preparation and Mechanistic Studies*

Synthesis, 54, **2022**, 3785-3792

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1737346>

IF₂₀₂₁ = 2.969, MNI_{SW} = 70

A10. G. Kurpik, A. Walczak, **M. Goldyn**, J. Harrowfield, A. R. Stefankiewicz, *Pd(II) Complexes with Pyridine Ligands: Substituent Effects on the NMR Data, Crystal Structures, and Catalytic Activity*

Inorganic Chemistry, 61, **2022**, 14019-14029

<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c01996>

IF₂₀₂₁ = 5.436, MNI_{SW} = 140

A11. **M. Goldyn***, J. Skowronek, A. Komasa, E. Bartoszak-Adamska, A. Lewandowska, Z. Dega-Szafran, G. Cofta, *Synthesis and structural characteristics of pyridine carboxylic acids adducts with squaric acid*

CrystEngComm, 24, **2022**, 7821-7832

<https://doi.org/10.1039/D2CE00760F>

IF₂₀₂₁ = 3.756, MNI_{SW} = 100

Analiza bibliometryczna

Sumaryczny IF₂₀₂₁ publikacji wchodzących w skład rozprawy: 12,706

Sumaryczna liczba punktów MNiSW publikacji wchodzących w skład rozprawy: 440

Sumaryczny IF₂₀₂₁: 37,476

Sumaryczna liczba punktów MNiSW: 990

Średni IF: 3,407

Liczba cytowań (baza Scopus): 28 (22 bez autocytowań)

Indeks Hirscha: 3

Konferencje naukowe

Wystąpienia w formie komunikatów ustnych

1. Nazwa konferencji: 64 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego
Data i miejsce konferencji: 11 – 16 IX **2022**, Lublin
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: Synteza, struktura i badania wysokorozdzielcze kokryształów teobrominy i teofiliny z kwasem benzeno-1,2,4,5-tetrakarboksylowym
Autorzy: **M. Goldyn**, M. Kubicki, E. Bartoszak-Adamska

Wystąpienia w formie komunikatów posterowych

1. Nazwa konferencji: 64 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 6-7 XII **2023**, Wrocław
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: New adducts of vitamin B6 with aliphatic dicarboxylic acid
Autorzy: M. Goldyn, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, A. Komasa, K. Babijczuk, W. Pielach, Z. Dega-Szafran, D. Larowska-Zarych
2. Nazwa konferencji: Zjazd Zimowy Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego
Data i miejsce konferencji: 10 XII **2022**, Opole
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: Kontrolowana synteza oraz analiza strukturalna form I i II soli acyklowiru z kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym
Autorzy: **M. Goldyn**, W. Nowak, K. Frąckowiak, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska
3. Nazwa konferencji: 7th European Crystallographic School
Data i miejsce konferencji: 10 – 15 VII **2022**, Lizbona
Zasięg: międzynarodowa
Tytuł komunikatu: Synthetic approach and structural studies of purine alkaloid complexes with 2,6-dihydroxybenzoic acid as a cofomer
Autorzy: **M. Goldyn**, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska
4. Nazwa Konferencji: 63 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 29 VI – 1 VII **2022**, edycja online
Zasięg: krajowa
 - Tytuł komunikatu: Squaric acid complexes with pyridine carboxylic acid isomers – X-ray, thermal and theoretical studies

- Autorzy: **M. Goldyn**, J. Skowronek, E. Bartoszak-Adamska, A. Komasa, A. Lewandowska, Z. Dega-Szafran
- Tytuł komunikatu: Synthesis and structural analysis of new salts of acyclovir with 2,6-dihydroxybenzoic acid
Autorzy: W. Nowak, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska
5. Nazwa Konferencji: XXV General Assembly and Congress of the International Union of Crystallography
Data i miejsce konferencji: 14 – 22 VIII **2021**, Praga (forma online)
Zasięg: międzynarodowa
Tytuł komunikatu: Synthesis and supramolecular analysis of novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acids
Autorzy: **M. Goldyn**, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska, W. Nowak
6. Nazwa Konferencji: 62 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 24 – 25 VI **2021**, edycja online
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: Structural and computational studies of a new diastereomeric type of *N*-morpholino-spiro derivative
Autorzy: **M. Goldyn**, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, A. Komasa, Z. Dega-Szafran
7. Nazwa Konferencji: National Scientific Conference “e-Factory of Science” V edition
Data i miejsce konferencji: 10 IV **2021** (edycja online)
Zasięg: krajowa
- Tytuł komunikatu: Structural, spectroscopic and theoretical studies of adduct of pyridoxine with squaric acid and water
Autorzy: K. Babiczuk, A. Komasa, Z. Dega-Szafran, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska, M. Szafran, G. Cofta
 - Tytuł komunikatu: Spectroscopic and structural studies of monobetaine 1,3-bis(3-hydroxypyridinium)propane bromide
Autorzy: M. Jędraszak, A. Komasa, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska
8. Nazwa konferencji: Joint Polish-German Crystallographic Meeting (JPGCM)
Data i miejsce konferencji: 23 – 27 II **2020**, Wrocław
Zasięg: międzynarodowa
Tytuł komunikatu: Purine alkaloid systems with 2,6-dihydroxybenzoic acid as a cofomer – X-ray structural analysis and solubility studies
Autorzy: **M. Goldyn**, M. Pawlaczyk, E. Bartoszak-Adamska

9. Nazwa konferencji: 1st International Conferences on Noncovalent Interactions (ICNI-2019)
Data i miejsce konferencji: 2 – 6 IX 2019, Lizbona
Zasięg: międzynarodowa
Tytuł komunikatu: Hydrogen bonds hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids
Autorzy: **M. Goldyn**, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska
10. Nazwa konferencji: 61 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 26 – 28 VI 2019, Wrocław
Zasięg: krajowa
- Tytuł komunikatu: Architektura wiązań wodorowych w kokryształach teobrominy z pochodnymi hydroksylowymi kwasu benzoowego
Autorzy: **M. Goldyn**, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska
 - Tytuł komunikatu: Rentgenowska analiza strukturalna kokryształów wybranych alkaloidów purynowych z kwasem 1,3,5-benzenotrikarboksylowym
Autorzy: A. Niedźwiedzka, **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska
11. Nazwa konferencji: 60 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 27 – 29 VI 2018, Wrocław
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: Badania strukturalne formy α -D-sorbitolu w zakresie temperaturowym od 100 do 291,5 K
Autorzy: **M. Goldyn**, N. Skwiot, E. Bartoszak-Adamska
12. Nazwa konferencji: 59 Konwersatorium Krystalograficzne
Data i miejsce konferencji: 28 – 30 VI 2017, Wrocław
Zasięg: krajowa
Tytuł komunikatu: Badania strukturalne erytrytolu w zakresie temperaturowym od 100 do 300 K
Autorzy: **M. Goldyn**, E. Bartoszak-Adamska

Inne wystąpienia

Wykład na zaproszenie

Data i miejsce wystąpienia: 26 V 2023, Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki

Tytuł komunikatu: Synthesis, structure and high-resolution X-ray studies of purine alkaloids cocrystals with benzene-1,2,4,5-tetracarboxylic acid as a cofomer

Staż naukowe

31.01.2023 – 30.04.2023 **Chemical Engineering Department, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal**

Staż naukowy sfinansowany ze środków projektu ChemInter nr POWR.03.02.00-00-I026/16

Wykorzystanie technik mechanochemicznych do otrzymywania kokryształów farmaceutycznych oraz ich charakterystyka z wykorzystaniem technik dyfrakcyjnych, tj. metod dyfrakcji proszkowej oraz monokrystalicznej

Opiekun stażu: prof. dr Teresa Duarte

7.11.2022 – 18.11.2022 **Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisations, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine, Nancy, France**

Wyjazd studyjny sfinansowany w ramach programu Polonium (NAWA) nr PPN/BFR/2020/1/00016

Szkolenia z zakresu wysokorozdzielczej krystalografii rentgenowskiej (oprogramowanie MoPro)

Opiekun stażu: prof. dr Benoît Guillot

Realizowane projekty badawcze

1. Projekt badawczy nr **2021/41/N/ST5/00503** finansowany w ramach konkursu PRELUDIUM-20 przez Narodowe Centrum Nauki

Tytuł projektu: Zastosowanie promieniowania mikrofalowego do otrzymywania nowych kokryształów wybranych alkaloidów purynowych

Wysokość finansowania: 139 476 PLN

Funkcja: Kierownik projektu

Okres realizacji: 03.2022 – 02.2024

2. Projekt badawczy nr **017/02/SNŚ/0005** finansowany w ramach projektu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” przez Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Tytuł projektu: Otrzymywanie, rentgenowska analiza strukturalna oraz charakterystyka nowych kokryształów farmaceutycznych wybranych alkaloidów purynowych

Wysokość finansowania: 14 540 PLN

Funkcja: Kierownik projektu

Okres realizacji: 10.2021 – 10.2022

Pełnione funkcje

16.10.2021 – trwa **Laboratorium Dydaktyczne Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii UAM**

Zatrudnienie na stanowisku inżynierijno-technicznym (laborant), zatrudnienie w pełnym wymiarze czasu pracy

10.2018 – 06.2023 **Członek Uczelnianej Komisji Stypendialnej ds. doktoranckich na Wydziale Chemii UAM**

Rozpatrywanie oraz opiniowanie wniosków o stypendia socjalne, rektora, dla osób niepełnosprawnych oraz o zapomogi dla doktorantów

Szkolenia

Uczestnictwo w Warsztatach Naukowych Polskiego Towarzystwa Krystalograficznego „Dyfraktometria proszkowa” (29 VI 2022)

Certyfikat uczestnictwa i zaliczenia egzaminu w ramach Rigaku School for Practical Crystallography (10 – 21 I 2022)

Certyfikat uczestnictwa w warsztatach CrysAlisPro 41 / Olex2 1.3 – omówienie i prezentacja najnowszych funkcji w aktualnych wersjach oprogramowania organizowanych zdalnie przez Rigaku Europe SE (23 VI 2021)

Certyfikat uczestnictwa (25 V 2018) w Warsztatach Dydaktycznych UAM „Efektywna komunikacja. Jak rozmawiać ze studentami na zajęciach, aby dzięki tym dyskusjom uczyli się?” oraz „Prezentacja jako forma zaliczenia zajęć”

Nagrody i inne osiągnięcia naukowe

Zwiększenie stypendium doktoranckiego z dotacji projakościowej w roku akademickim 2022/2023

Opieka nad magistrantami (organizacja pracy w laboratorium, szkolenia z zakresu prowadzenia pomiarów rentgenowskich na monokryształach oraz ze stosowania specjalistycznego oprogramowania do obróbki danych, dyskusja wyników oraz nadzorowanie prac związanych z przygotowaniem prac dyplomowych)

Laureat Stypendium Rektora UAM dla najlepszych doktorantów – w latach 2019/2020 oraz 2021/2022

Laureat Stypendium programu „*ChemInter - wysokiej jakości międzynarodowy i interdyscyplinarny program studiów doktoranckich realizowany na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu*” w latach 2017-2021

Dyplom ukończenia studiów II stopnia z wyróżnieniem MAXIMA CUM LAUDE dla najlepszych absolwentów

Laureat Stypendium Rektora UAM dla najlepszych studentów – w latach 2013/2014 (III stopnia), 2016/2017 (III stopnia)

Laureat Stypendium Motywacyjnego w ramach projektu PO KL Warto poczuć chemię – zwiększenie liczby absolwentów kierunku chemia na UAM w Poznaniu – w latach 2012/2013, 2013/2014 oraz 2014/2015

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było wykorzystanie określonych związków z grupy alkaloidów purynowych i przeprowadzenie kokryształizacji z odpowiednio dobranymi kwasowymi koformarami prowadzących do otrzymania wieloskładnikowych kompleksów molekularnych oraz jonowych. Do otrzymania tego typu układów wykorzystano zarówno technikę powolnego odparowania roztworu, jak i mielenie prowadzone za pomocą młyna kulowego. Zastosowanie i ukazanie zalet metod mechanochemicznych było jednym z założeń realizowanych projektów badawczych, ponieważ pozwalają one szybko otrzymać pożądany produkt przy pełnej konwersji substratów. Oprócz tego, w stosunku do konwencjonalnej metody kokryształizacji z roztworu, technika ta nie wymaga stosowania dużej ilości rozpuszczalnika i cechuje się wysoką selektywnością. Opisane układy zostały scharakteryzowane strukturalnie pod kątem występowania poszczególnych podjednostek (syntonów) supramolekularnych. Badania spektroskopowe UV-vis pozwoliły ustalić wpływ kokryształizacji na rozpuszczalność alkaloidów purynowych w wodzie, a badania TGA oraz DSC na określenie stabilności termicznej zsyntetyzowanych układów.

Niniejsza praca doktorska pokazuje, jak ważne jest projektowanie kokryształów poprzez właściwy dobór substancji głównej oraz koformera, ale również opracowanie odpowiednich warunków celem skutecznego wiązania się molekuł w większe agregaty supramolekularne o unikalnych właściwościach fizykochemicznych. Rezultaty prowadzonych badań zostały przedstawione w 4 publikacjach naukowych (A1-A4). Prowadzone badania można skategoryzować tematycznie na dwa zagadnienia główne.

W publikacjach A1 oraz A2 skupiono się na otrzymywaniu układów wieloskładnikowych zawierających w swojej strukturze teobrominę. Wybrany alkaloid, znajdujący się przede wszystkim w ziarnach kakaowca, jest słabo rozpuszczalny w wodzie. Proces kokryształizacji może wpłynąć na poprawę lub pogorszenie tej właściwości. W badaniach wykorzystano kwasy mono- (praca A1) oraz dihydroksybenzoesowe (praca A2) jako koformery. W ramach kokryształizacji prowadzonych z roztworu oraz w ciele stałym otrzymano 9 pochodnych tego alkaloidu. Dodatkowo, w pracy (A4) opublikowano dwa układy, z czego jednym z nich jest teobromina – kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy, otrzymany podczas późniejszych eksperymentów. Dla układów bezwodnych mielenie prowadzono bez rozpuszczalnika, natomiast dla hydratów mielenie prowadzono z dodatkiem niewielkiej ilości wody. Syntezy mechanochemiczne prowadzono w czasie od 30 do 45 minut. Za pomocą analiz proszkowych wykazano praktycznie pełną konwersję substratów. Monokryształy otrzymane

na drodze powolnego odparowania roztworu poddano pomiarom rentgenowskim celem wyznaczenia ich struktury krystalicznej. Pozwoliło to również na analizę supramolekularną pod kątem występowania określonych motywów supramolekularnych w układach teobromina – kwas karboksylowy oraz na porównanie uzyskanych wyników ze strukturami zdeponowanymi już w bazie Cambridge Structural Database.

Kolejny projekt zakładał otrzymanie kokryształów teobrominy, teofiliny oraz kofeiny z wykorzystaniem kwasów 1,2,3- oraz 1,3,5-benzenotrikarboksylowych. Rezultaty tych badań zostały zaprezentowane w artykule naukowym **A3**. Zaprojektowane eksperymenty pozwoliły na uzyskanie pięciu kokryształów, dwóch hydratów kokryształów oraz jednego hydratu soli. Pomiary proszkowe potwierdziły powstanie kompleksów molekularnych na drodze reakcji mechanochemicznych. Mielenia prowadzono w czasie 30 minut na sucho lub w obecności niewielkiej ilości rozpuszczalnika. Na podstawie struktur krystalicznych motywy supramolekularne podzielono na 3 podgrupy: homosyntony alkaloid – alkaloid i kwas karboksylowy – kwas karboksylowy, oraz heterosyntony alkaloid – kwas karboksylowy. Omówiono również syntony z udziałem cząsteczki wody. Częstość występowania danych motywów supramolekularnych została określona na podstawie analizy struktury kryształów, zawierających alkaloid z kwasem karboksylowym, zdeponowanych w bazie CSD.

Powyższe badania ukazują, że projektowanie kokryształów oparte na zasadach inżynierii krystalicznej poprzez dopasowanie odpowiednich syntonów supramolekularnych nie jest zadaniem prostym. Tak niewielkie różnice w budowie alkaloidów purynowych (liczba oraz pozycja grup metylowych) czy w położeniu donorowo-akceptorowych grup funkcyjnych w cząsteczkach pochodnych kwasu benzoowego wpływają na ogromną różnorodność w występowaniu i tworzeniu się określonych motywów supramolekularnych. Otrzymywanie takich układów wieloskładnikowych nie tylko wpływa na powiększenie biblioteki tego typu związków, ale przyczynia się do lepszego zrozumienia procesów samoasocjacji cząsteczek zawierających różne grupy funkcyjne poprzez określenie częstości występowania oraz hierarchii motywów supramolekularnych. To z kolei w przyszłości pozwoli na lepszą kontrolę właściwości fizykochemicznych nowo projektowanych substancji złożonych z dwóch lub więcej komponentów.

Abstract

This work aimed to use selected compounds from the purine alkaloids group and to carry out cocrystallization with appropriately selected acidic coformers to obtain multi-component molecular and ionic complexes. Slow evaporation of the solution and grinding of substrates with a ball mill was used to obtain these adducts. The application and demonstration of the advantages of mechanochemical methods were one of the assumptions of the present project. On the one hand, they allow us to quickly obtain the desired products with the complete conversion of substrates. In addition, compared to the conventional method of solution cocrystallization, this technique does not require a large amount of solvent and is characterized by high selectivity. The described systems have been structurally characterized in terms of the presence of individual supramolecular units (synthons). UV-vis spectroscopic studies allowed defining of the effect of cocrystallization on the solubility of purine alkaloids in water. TGA and DSC studies showed high thermal stability of the synthesized systems.

This doctoral dissertation shows how important it is to design cocrystals through the proper selection of the main substance and coformer and to develop appropriate conditions for the effective binding of molecules into larger supramolecular aggregates with unique physicochemical properties. The research results were presented in four publications (**A1-A4**). The conducted research can be categorized thematically into two main issues.

Scientific articles **A1** and **A2** focused on multi-component systems preparation containing theobromine. The selected alkaloid, found primarily in cocoa beans, is poorly soluble in water. The cocrystallization process can improve or deteriorate this property. Mono- (paper **A1**) and dihydroxybenzoic acids (paper **A2**) were used as coformers. Nine derivatives of this alkaloid were obtained by slow evaporation from the solution or by cogrinding. In addition, one ionic theobromine complex obtained during later experiments, which is theobromine - 2,6-dihydroxybenzoic acid, was published in the **A4** work. Millings were carried out without solvent for anhydrous systems, while for hydrates, experiments were carried out with the addition of a small amount of water. Mechanochemical syntheses were carried out in 30 to 45 minutes. The practically complete conversion of the substrates was confirmed by the powder X-ray diffraction technique. Single crystals obtained by slow evaporation of the solution were subjected to X-ray measurements. It allowed for determining their crystal structure, supramolecular analysis in terms of the presence of specific supramolecular motifs

in theobromine-carboxylic acid systems and comparison of the obtained results to the structures already deposited at the Cambridge Structural Database (CSD).

The next project aimed to obtain theobromine, theophylline and caffeine multi-component systems using 1,2,3- and 1,3,5-benzenetricarboxylic acids. The results of these studies were presented in the **A3** article. Five cocrystals, two cocrystal hydrates and one salt hydrate were identified and described. Powder measurements confirmed the formation of molecular complexes by mechanochemical reactions. Neat or liquid-assisted grindings were carried out for 30 minutes. Based on the proposed crystal structures, the observed supramolecular motifs were divided into 3 subgroups: alkaloid-alkaloid and carboxylic acid-carboxylic acid homosynthons, and alkaloid-carboxylic acid heterosynthons. Synthons involving a water molecule are also discussed. The frequency of occurrence of individual supramolecular motifs was specified based on the analysis of alkaloid-carboxylic acid structures deposited at the CSD base.

The above studies show that the design of cocrystals based on crystal engineering principles by matching the appropriate supramolecular synthons is not a simple task. Small differences in the structure of purine alkaloids (number and position of methyl groups) or the position of donor-acceptor functional groups in the molecules of benzoic acid derivatives result in a great diversity in the occurrence and formation of specific supramolecular motifs. Obtaining such multi-component systems not only increases the library of this type of compound but also contributes to a better understanding of the self-association processes of molecules containing various functional groups by determining the frequency of occurrence of various supramolecular motifs. This, in turn, will allow for better control of the physicochemical properties of newly designed substances composed of two or more components.

Wykaz stosowanych w pracy skrótów

FDA / USFDA (z ang. U. S. Food and Drug Administration) – Agencja Żywności i Leków

EMA (z ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków

API (z ang. Active Pharmaceutical Ingredient) – aktywny składnik farmaceutyczny

GRAS (z ang. Generally Recognized as Safe) – ogólnie uznawany za bezpieczny

BCS (z ang. Biopharmaceutical Classification System) – System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej

TBR – teobromina

TPH – teofilina

CAF – kofeina

EAFUS (z ang. Everything Added to Foods in United States) – “wszystkie dodatki” do żywności stosowane na terenie Stanów Zjednoczonych

2HBA – kwas 2-hydroksybenzoesowy / kwas salicylowy

3HBA – kwas 3-hydroksybenzoesowy

4HBA – kwas 4-hydroksybenzoesowy

23DHBA – kwas 2,3-dihydroksybenzoesowy

24DHBA – kwas 2,4-dihydroksybenzoesowy

25DHBA – kwas 2,5-dihydroksybenzoesowy / kwas gentyzynowy

26DHBA – kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy

34DHBA – kwas 3,4-dihydroksybenzoesowy

35DHBA – kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy

SMPT (z ang. solution-mediated phase transformation) – transformacja fazowa za pośrednictwem roztworu

CSD (z ang. Cambridge Structural Database) – krystalograficzna baza danych Cambridge związków organicznych

345THBA – kwas 3,4,5-trihydroksybenzoesowy / kwas galusowy

DMSO – dimetylosulfotlenek

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

DCM – dichlorometan / chlorek metylenu

TCM – trichlorometan / chloroform

AcOEt – octan etylu

TFA – kwas trifluoroctowy

MeNO₂ – nitrometan

AcOH – kwas octowy

MeCN – acetonitryl

TPXRD – teoretyczny dyfraktogram proszkowy

NG – mielenie prowadzone na sucho

LAG – mielenie prowadzone z dodatkiem rozpuszczalnika

HMLA – kwas benzeno-1,2,3-trikarboksylowy / kwas hemimelitowy

TMSA – kwas benzeno-1,3,5-trikarboksylowy / kwas trimezynowy

TGA – termograwimetryczna

DTG – termograwimetryczna różnicowa

DSC – różnicowa kalorymetria skaningowa

T_{top} – temperatura topnienia

Cel pracy

Głównym celem niniejszej pracy była synteza wieloskładnikowych układów zawierających alkaloidy purynowe (teobromina, teofilina, kofeina), analiza syntonowa oraz określenie wpływu kokryształacji na takie właściwości fizykochemiczne, jak rozpuszczalność w wodzie oraz trwałość termiczna. Realizacja projektu była podzielona na kilka etapów zadań badawczych.

E1. Przegląd literaturowy oraz analiza bazy krystalograficznej CSD pod kątem stosowanych już koformerów do kokryształacji alkaloidów purynowych.

E2. Zaprojektowanie kokryształów poprzez dobór właściwych koformerów – pochodnych kwasu benzoowego.

E3. Opracowanie warunków otrzymywania kokryształów na drodze kokryształacji z roztworu celem otrzymania dobrej jakości monokryształów do badań rentgenowskich.

E4. Rentgenowska analiza strukturalna kryształów uzyskanych metodą opisaną w etapie E3.

E5. Opracowanie warunków syntezy mechanochemicznej kokryształów na drodze mielenia bez lub z dodatkiem niewielkiej ilości rozpuszczalnika prowadzonych z wykorzystaniem młyna kulowego.

E6. Identyfikacja otrzymanych na drodze mielenia faz techniką dyfrakcji proszkowej.

E7. Badanie wpływu kokryształacji na rozpuszczalność alkaloidów purynowych przy zastosowaniu analizy spektroskopowej UV-vis (współpraca z mgr Daria Larowską-Zarych oraz dr. inż. Mateuszem Pawlaczykiem).

E8. Badania właściwości termicznych otrzymanych kompleksów z wykorzystaniem analizy TGA oraz metodą DSC (współpraca z mgr Daria Larowską-Zarych oraz mgr Anetą Lewandowską).

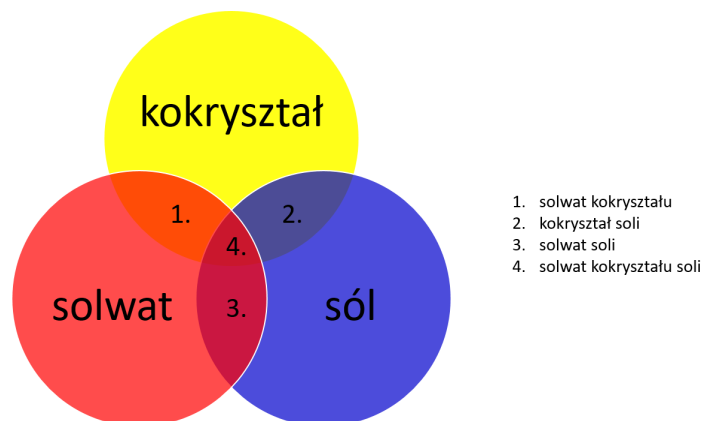
Realizacja etapów E3 i E4 pozwoliła na przeprowadzenie dyskusji w zakresie obserwowanych motywów supramolekularnych i ustalenie ich hierarchii z uwzględnieniem zdeponowanych już struktur alkaloid – kwas karboksylowy w bazie krystalograficznej CSD.

1. Przegląd literaturowy

Chinon oraz hydrochinon są składnikami jednego z pierwszych kokryształów, tzw. chinhydronu, który został otrzymany w 1844 roku przez niemieckiego chemika Friedricha Wöhlera¹. W swoim artykule nie użył on jednak pojęcia *kokryształ*, a opisywany dwuskładnikowy kompleks został nazwany jako *krystaliczny układ wieloskładnikowy*. Jednymi z pierwszych publikacji, w których została użyta nazwa *kokryształ*, były prace Margaret C. Etter. W tych pracach zastosowano tę nomenklaturę do opisu molekularnego kompleksu 1,3-bis(*m*-nitrofenylo)mocznik – *N,N*-difenylo mocznik (1988), czy też kokryształicznego układu kwas 4-aminobenzoowy – kwas 3,5-dinitrobenzoowy^{2,3}. Od tamtej pory termin ten zaczęto powszechnie stosować w stosunku do kryształów molekularnych, złożonych z dwóch substancji, które są ciałami stałymi w warunkach standardowych. Pojęcie kokryształu zaczęto używać do szerszej grupy związków, stąd zaistniała konieczność uściślenia jego definicji, co do dnia dzisiejszego jest przedmiotem debat naukowców na całym świecie⁴⁻⁶. Jedną z wielu prób klasyfikacji stanowi publikacja z 2012 roku, będąca podsumowaniem debaty 46 naukowców. W niniejszej pracy kokryształy zdefiniowano jako stałe, jednofazowe materiały, złożone z dwóch lub więcej różnych cząsteczek o charakterze molekularnym i/lub jonowym w odpowiednim stosunku stechiometrycznym, z wyłączeniem solwatów oraz prostych soli^{5,7}. Powyższe opracowanie stanowiło dobry punkt wyjścia do uściślenia definicji układów wieloskładnikowych, co też zostało opisane przez René de Geldera i in. w 2016 roku⁸. Układy te zdefiniowano jako kryształy, w których sieci krystalicznej obserwuje się kombinację dwóch lub więcej różnych mediów - koformera, jonu, czy też rozpuszczalnika. Na tej podstawie wyróżniono trzy grupy główne, tj. solwat, sól i kokryształ, oraz 4 podgrupy, stanowiące kombinacje grup głównych, tj. solwat kokryształu, solwat soli, kokryształ soli oraz solwat kokryształu soli (Rys. 1). Niniejszą klasyfikację zastosowano w części eksperymentalnej do opisu otrzymanych układów alkaloidów purynowych.

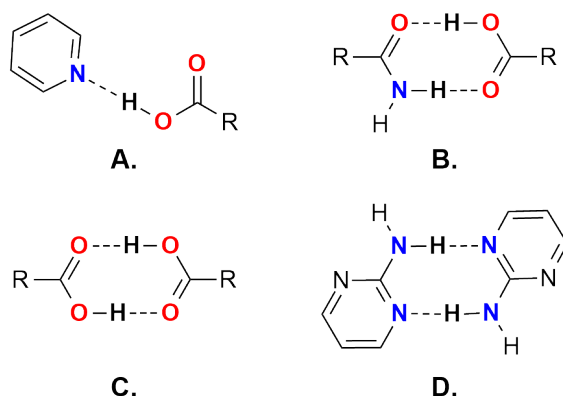
Otrzymywanie oraz projektowanie wyżej wymienionych układów stanowi ważną część chemii supramolekularnej, która zajmuje się w dużej mierze wyjaśnieniem procesów samoorganizacji pojedynczych cząsteczek poprzez oddziaływania niekowalencyjne w większe agregaty supramolekularne, tzw. *supermolekuły*^{9,10}. Powyższe stanowi istotę inżynierii krystalicznej, zdefiniowanej przez Gautama Desiraju w 1989 jako zrozumienie interakcji międzycząsteczkowych celem skutecznego projektowania nowych ciał stałych o określonych właściwościach fizykochemicznych¹¹. Podstawowymi oddziaływaniami w wieloskładnikowych układach krystalicznych są wiązania wodorowe, tworzące się w obrębie

jednego (wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe) lub pomiędzy różnymi mediami (międzycząsteczkowe wiązania wodorowe). Oprócz nich, w zależności od charakteru stosowanych związków, należy wziąć pod uwagę tworzenie się oddziaływań jonowych, halogenowych, czy też asocjacji warstwowej w syntetyzowanych kompleksach.



Rys. 1. Podział układów wieloskładnikowych przedstawiony przez R. de Geldera i in. w 2016 roku.⁸

Podejście syntonowe, zdefiniowane przez G. Desiraju w 1995 roku, stanowi niezwykle istotne narzędzie przy projektowaniu układów złożonych z dwóch lub więcej obojętnych i/lub jonowych komponentów. Oznacza ono dobór właściwego koformera względem substancji głównej pod kątem komplementarności grup funkcyjnych w obu związkach, które poprzez wiązania wodorowe będą tworzyć różnego typu tzw. syntony supramolekularne, odgrywające istotną rolę w agregacji cząsteczek w większe układy, czyli *supermolekuły*¹². Takowe motywy wiązań wodorowych mogą formować się pomiędzy takimi samymi (homosyntony supramolekularne) lub różnymi grupami funkcyjnymi (heterosyntony supramolekularne). W inżynierii krystalicznej na szczególną uwagę zasługują heterosyntony, które są bardziej faworyzowane i powstają statystycznie częściej w porównaniu do homosyntonów (Rys. 2).¹³



Rys. 2. Przykłady syntonów supramolekularnych powszechnie stosowanych przy projektowaniu kokryształów. Wśród nich wyróżnić można heterosyntony, takie jak pirydyna – kwas karboksylowy (A) i amid – kwas karboksylowy (B) oraz homosyntony, jak kwas karboksylowy – kwas karboksylowy (C), czy też aminopirymidyna – aminopirymidyna.¹³

Parametrem, na który również należy zwrócić uwagę podczas projektowania kryształów wieloskładnikowych jest parametr ΔpK_a . Stała pK_a , definiowana jako ujemny logarytm dziesiętny stałej dysocjacji, określa zdolność do oddysocjowania protonu od cząsteczki kwasu, natomiast wartość ΔpK_a , obliczana dla wybranej pary kwas – zasada wg wzoru:

$$\Delta pK_a = pK_{a_{\text{protonowana zasada}}} - pK_{a_{\text{kwas}}}$$

wskazuje prawdopodobieństwo otrzymania kokryształu.¹⁴ Aurora J. Cruz-Cabeza przedstawiła w swojej pracy analizę tego parametru dla ponad 6000 zjonizowanych i niezjonizowanych par kwas – zasada. W ten sposób wykazała, że dla wartości $\Delta pK_a < -1$ istnieje większa szansa na otrzymanie kompleksu molekularnego, tj. kokryształu, natomiast zastosowanie pary związków, dla których $\Delta pK_a > 4$, doprowadzi raczej do otrzymania kompleksu jonowego, czyli soli. W zakresie między -1 a 4 wiarygodność przewidywań charakteru projektowanego kompleksu kwasowo-zasadowego jest słaba, szczególnie przy wartości $\Delta pK_a = 1$, przy której częstość występowania kokryształów i soli jest praktycznie taka sama. Dodatkowo, w tym zakresie, oprócz kompleksów z przeniesieniem lub bez przeniesienia protonu, mogą tworzyć się tzw. mieszane stany jonowe, gdzie trudno określić pozycje uwspólnianego protonu (kontinuum sól – kokryształ). Nie ulega wątpliwości, że podczas projektowania dwuskładnikowych układów kwas – zasada kwestia przeniesienia protonu jest bardzo ważna, gdyż ma ono wpływ na właściwości fizykochemiczne otrzymanego kompleksu. Przykładowo, na drodze kokrysztalizacji sulfametazyny z sacharyną, w zależności od warunków jej prowadzenia, można otrzymać kokryształ lub sól, które różnią się rozpuszczalnością w wodzie, czy też temperaturą topnienia¹⁵.

Wybór koformera powinien być również podyktowany jego właściwościami fizykochemicznymi, co ma szczególne znaczenie w projektowaniu kokryształów farmaceutycznych. Jedną z pierwszych substancji farmaceutycznych, poddawanej próbom współkrysztalizacji z takimi koformerami jak aspiryna, kwas benzoesowy, salicylowy, antranilowy czy też 4-aminosalicylowy, była sulfadymidyna.¹⁶⁻¹⁸ Grupa badawcza profesora Michaela Zaworotko otrzymała i opisała również szereg tego typu kompleksów z zastosowaniem takich API jak *rac*-ibuprofen, *rac*-flurbiprofen, aspiryna, czy karbamazepina.^{19,20} W 2004 roku M. Zaworotko opisuje kokryształy farmaceutyczne jako szeroką grupę wieloskładnikowych kryształów, uwzględniającą również sole, solwaty, klatraty oraz związki inkluzyjne.²¹ Agencja Żywności i Leków (USFDA) definiuje je jako *krystaliczne ciała stałe, złożone z dwóch lub więcej cząsteczek w tej samej sieci krystalicznej*, zatem uwzględnia wyżej wymienione typy układów wieloskładnikowych.^{22,23} Z kolei Europejska

Agencja Leków (EMA) uważa kokryształy farmaceutyczne za homogeniczne krystaliczne ciała stałe złożone z dwóch lub więcej komponentów w ściśle określonym stosunku stechiometrycznym, przy czym cząsteczki w sieci krystalicznej nie są utrzymywane oddziaływaniami jonowymi.^{24,25} Definicja określona przez EMA nie uwzględnia zatem kompleksów jonowych, więc jest bardziej zbliżona i zgodna z definicją kokryształu, przedstawionej w pracy R. de Geldera i in., aniżeli definicja USFDA. Dodatkowo, jednym ze składników kokryształu farmaceutycznego powinna być aktywna substancja farmaceutyczna (z ang. API), natomiast koformer stosowany do kokrysztalizacji powinien być nietoksyczną substancją, należącą do szerokiej grupy związków GRAS, tj. substancji ogólnie uznanych za bezpieczne.²⁶

Kokryształy bezspornie stanowią niemały obiekt zainteresowań przemysłu farmaceutycznego, ze względu na to, że kokrysztalizacja substancji farmaceutycznych to jedna z prostszych metod modyfikacji ich właściwości fizykochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem rozpuszczalności oraz przepuszczalności przez błony biologiczne. W oparciu o te cechy, Gordon L. Amidon w swojej pracy z 1995 roku opisał system klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS), na podstawie którego można przyporządkować dany farmaceutyk do jednej z 4 grup²⁷:

- klasa I, stanowiąca grupę związków o wysokiej rozpuszczalności oraz przepuszczalności (m. in. teofilina²⁸, metoprolol²⁹, chlorowodurek propranololu³⁰)
- klasa II, do której należą związki o wysokiej rozpuszczalności, ale o niskiej przepuszczalności (m. in. itrakonazol³¹, cyklosporyna³², gryzeofulwina³³, ibrutinib³⁴)
- klasa III, w skład której wchodzi związek o wysokiej przepuszczalności, jednak o niskiej rozpuszczalności (m. in. cymetydyna³⁵, abakawir³⁶)
- klasa IV, obejmująca substancje charakteryzujące się jednocześnie niską rozpuszczalnością, jak i niską przepuszczalnością (m. in. olaparib³⁷, bifenazol³⁸)

Możliwość wpływu na parametry fizykochemiczne API bez wpływu na jego działanie farmakologiczne stanowi podstawową zaletę techniki kokrysztalizacji³⁹. Oprócz rozpuszczalności oraz biodostępności technika ta może wpłynąć na takie właściwości związków jak szybkość rozpuszczania, właściwości mechaniczne (tabletkowalność), termiczne (temperatura topnienia), czy stabilność w różnych warunkach wilgotności.^{4,40} Atrakcyjną wydaje się również perspektywa minimalizacji działań niepożądanych oraz poprawa efektu terapeutycznego substancji leczniczej. Otrzymywanie kokryształów farmaceutycznych jest możliwe nawet dla substancji zawierających grupy funkcyjne wrażliwe na obecność kwasów, czy zasad stosowanych do otrzymywania soli.

Spośród przykładów kokryształów stosowanych w przemyśle farmaceutycznym można wskazać kokryształ kofeiny z kwasem cytrynowym. Zastosowanie kwasu cytrynowego jako koformera poprawia stabilność alkaloidu purynowego w roztworze nasyconym⁴¹. Kokryształ ipragliflozyny z *L*-proliną jest bardziej odporny na wilgoć w stosunku do czystego API⁴². Entresto[®] jest kokryształem złożonym z dwóch substancji o działaniu farmakologicznym, tj. walsartan oraz sakubitryl. W tej postaci biodostępność walsartanu ulega znacznej poprawie przy zastosowaniu tej samej dawki leku^{23,42}. Temozolomid, stosowany w leczeniu raku mózgu, współkryształizowany z kwasem bursztynowym, wykazuje większą stabilność przez długi czas oraz wywołuje mniej skutków ubocznych⁴³.

Tab. 1. Przykłady różnych metod kokryształizacji^{39,44-48}.

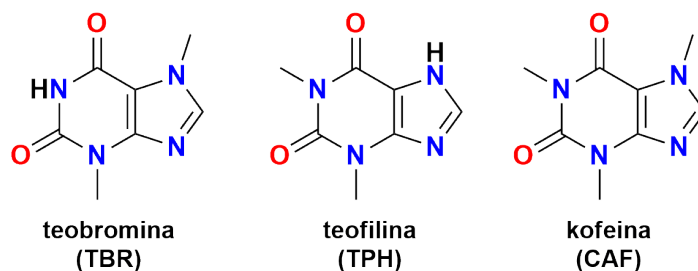
KOKRYSTALIZACJA W FAZIE CIEKLEJ	KOKRYSTALIZACJA W FAZIE STAŁEJ	TECHNIKI RÓŻNE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Odparowanie rozpuszczalnika ○ Zastosowanie antyrozpuszczalnika⁴⁹ ○ Kokryształizacja z zawiesiny⁵⁰ ○ Liofilizacja⁵¹ ○ Suszenie rozpyłowe⁵² ○ Elektrozpylanie⁵³ ○ Wykorzystanie płynów nadkrytycznych: <ul style="list-style-type: none"> • kokryształizacja z rozpuszczalnikiem nadkrytycznym⁵⁴ • gwałtowne rozprężanie roztworu nadkrytycznego⁵⁵ • kokryształizacja z zastosowaniem nadkrytycznego rozpuszczalnika⁵⁶ • atomizacja wspomagana płynem nadkrytycznym⁵⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mielenie: <ul style="list-style-type: none"> • na sucho • z dodatkiem rozpuszczalnika • z dodatkiem polimeru⁵⁸ • z dodatkiem cieczy jonowej⁵⁹ • ze ścinaniem w ciele stałym⁶⁰ ○ Wytłaczanie na gorąco⁶¹ ○ Granulacja z wysokim ścinaniem⁶² ○ Kosublimacja⁶³ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kokryształizacja wspomagana laserem⁶⁴ ○ Kokryształizacja wspomagana ultradźwiękami⁶⁵ ○ Kokryształizacja wspomagana promieniowaniem mikrofalowym⁶⁶

Kokryształizacja to technika, pozwalająca wpłynąć na parametry fizykochemiczne określonych związków chemicznych poprzez dobór odpowiedniego koformera, co ma nie tylko znaczenie w przemyśle farmaceutycznym. Sztuczne słodziki, takie jak sacharyna, aspartam, czy acesulfam, wykorzystuje się do otrzymywania słodkich kokryształów różnych związków chemicznych, które posiadają gorzki lub nieprzyjemny smak, co ma zastosowanie również w przemyśle spożywczym⁶⁷. Kokryształy organiczne odgrywają coraz ważniejszą rolę w projektowaniu materiałów o unikalnych właściwościach optycznych⁶⁸, elektronicznych oraz

magnetycznych⁶⁹. Znane jest również zastosowanie inżynierii krystalicznej w modyfikacji i poprawy stabilności koloru naturalnych pigmentów, takich jak emodyna, co może zwiększyć zainteresowanie i rozszerzyć zakres ich zastosowań w przemyśle drukarskim oraz farbiarskim⁷⁰.

Kokryształizacja oferuje otrzymywanie nieznanych dotąd wieloskładnikowych kompleksów molekularnych lub jonowych o unikalnych właściwościach fizykochemicznych. Oprócz samego doboru związków mających utworzyć kokryształ, istotnym jest również wybór metody ich otrzymywania. Odparowanie rozpuszczalnika jest najpowszechniej wykorzystywaną drogą kokryształizacji. Polega ona na rozpuszczeniu dwóch lub więcej substancji w określonym stosunku stechiometrycznym, w wybranym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników w danej temperaturze, po czym roztwór pozostawia się do odparowania celem wytrącenia substancji stałej – kokryształu. Oczywiście zaletą jest możliwość uzyskania monokryształów, które następnie można poddać rentgenowskiej analizie strukturalnej celem identyfikacji uzyskanej fazy⁷¹. Wytwarzanie kokryształów na większą skalę powyższą metodą jest jednak czasochłonne i nieekonomiczne, szczególnie ze względu na duże zużycie rozpuszczalników. Alternatywą mogą być procesy prowadzone w ciele stałym pod wpływem energii mechanicznej, do których należą m. in. rozciąganie, ściskanie, czy mielenie. Synteza mechanochemiczna, prowadzona z wykorzystaniem młóździerza lub młyna, może być prowadzona na sucho lub w niewielkiej ilości rozpuszczalnika, który może katalizować cały proces. Jest to odpowiednia metoda, kiedy mamy do czynienia z trudno rozpuszczalnymi substancjami⁴⁰. Dodatkowo, w przeciwieństwie do kokryształizacji prowadzonej w roztworze, nie ma konieczności stosowania substratów o podobnej rozpuszczalności, co zwiększa zakres stosowalności tej metody⁴⁶. Oprócz tego, do zalet należy uwzględnić czas prowadzenia reakcji, wynoszący od kilku minut do kilku godzin, znaczne ograniczenie stosowania ciekłych mediów, jak i możliwość bezpośredniej i szybkiej analizy produktu poreakcyjnego ze względu na jego czystość. Oprócz wspomnianych metod kokryształizacji istnieje wiele innych, których podział przedstawiono w Tab. 1.

Wśród aktywnych substancji farmaceutycznych, często poddawanych kokryształizacji jest kofeina (inaczej 1,3,7-trimetyloksantyna, Rys. 3). Związek ten należy do grupy alkaloidów purynowych, stanowiących jedną z najbardziej zróżnicowanych grup związków^{72,73}.



Rys. 3. Wzory strukturalne wybranych alkaloidów purynowych – teobrominy (TBR), teofiliny (TPH) oraz kofeiny (CAF).

Są to pochodne puryny, złożonej z pierścienia pirymidynowego oraz imidazolowego, stanowiącej szkielet dla wielu istotnych grup związków tj. alkaloidów, metabolitów, czy też nukleotydów⁷⁴. Kofeina, jako substancja psychoaktywna, znalazła szerokie zastosowanie zarówno w przemyśle farmaceutycznym, jak i w produkcji żywności⁷⁵. Alkaloid ten działa stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz sprzyja przyspieszeniu metabolizmu. Jego spożycie wpływa również na zmniejszenie uczucia senności, łagodzeniu zmęczenia oraz poprawy sprawności umysłowej⁷⁶. Dlatego, jako składnik kawy, herbaty, coca-coli, czy też napojów energetycznych, kofeina znalazła się na czele najczęściej spożywanej substancji psychoaktywnej na świecie⁷⁷. Ta pochodna puryny występuje zarówno w postaci bezwodnej, jak i uwodnionej, a stabilność każdej z tych form krystalicznych jest podyktowana odpowiednimi warunkami wilgotności oraz temperaturą. W związku z tym, pomimo dobrej rozpuszczalności w wodzie (ok. $23 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), może dochodzić do konwersji jednej formy w drugą, co w żywności, czy formowanych lekach może prowadzić do niekorzystnych interakcji z innymi składnikami⁷⁸. Zapobiec temu procesowi może kokryształizacja kofeiny z odpowiednio dobranymi koformerami⁷⁹.

Do tej samej grupy związków należą również podobne strukturalnie teofilina oraz teobromina, przedstawione na Rys. 3. Teofilina, jako naturalny składnik liści herbaty, yerba mate, czy też kakao, jest szeroko stosowaną substancją farmakologiczną. Syntetyczne pochodne teofiliny stosowane są w leczeniu fizjologicznych zaburzeń czynności układu oddechowego, m. in. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc⁸⁰. Alkaloid ten w umiarkowanych dawkach rozszerza oskrzela, dlatego jest wykorzystywany również w leczeniu skurczu oskrzeli, jak i astmy u dorosłych. Z medycznego i biologicznego punktu widzenia jest to związek cieszący się szerokim zainteresowaniem, natomiast z fizykochemicznego punktu widzenia stanowi on wyzwanie ze względu na zjawisko interkonwersji między bezwodną a uwodnioną formą alkaloidu w funkcji wilgotności względnej⁸¹. W znacznym stopniu utrudnia to proces projektowania powtarzalnego i spójnego procesu przetwarzania API, dlatego teofilinę często stosuje się go jako układ modelowy

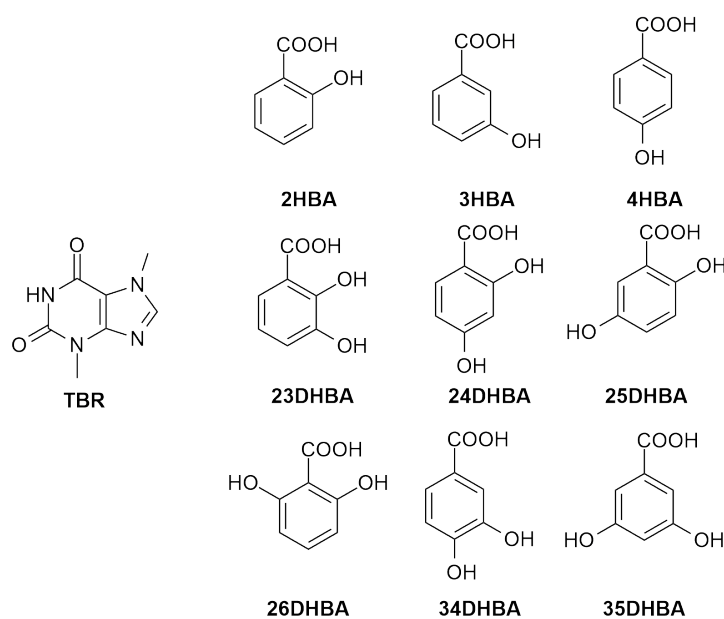
do tworzenia soli, kokryształów, czy też kompleksów metali⁸². Oprócz zwiększenia stabilności, kokrystalizacja teofiliny może wpłynąć na poprawę jej rozpuszczalności, wynoszącej $8,24 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$.⁸³

Teobromina jest alkaloidem będącym głównym składnikiem kakao. Dodatkowo, w mniejszych ilościach, można ją również znaleźć w herbacie, yerba mate, czy też w guaranie⁸⁴. Nie jest ona aktualnie stosowana jako lek, natomiast znajduje się w kręgu zainteresowań badaczy ze względu na korzystny wpływ na organizm ludzki⁸⁵. Teobromina działa stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy, jednak w mniejszym stopniu niż kofeina. Wykazuje działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, immunomodulujące oraz, co najważniejsze, sam alkaloid i jego pochodne wykazują aktywność przeciwnowotworową, co potwierdza szereg badań⁸⁶. Teobromina, w przeciwieństwie do kofeiny oraz teofiliny, wykazuje stabilność w roztworze wodnym i nie ulega przekształceniu w hydrat, jednak podstawową przeszkodą w drodze do jej stosowania w przemyśle farmaceutycznym jest jej słaba rozpuszczalność w wodzie⁸⁷. Parametr ten, równy $0,33 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ może ulec poprawie dzięki zastosowaniu kokrystalizacji, prowadzącej do przekształcenia teobrominy w lepiej rozpuszczalne sole lub kokryształy.

2. Omówienie wyników prowadzonych badań

2.1. Otrzymywanie oraz analiza syntonowa kompleksów teobrominy z kwasami mono- oraz dihydroksybenzoowymi – prace A1, A2, A4

Pochodne hydroksylowe kwasu benzoowego stanowią interesującą grupę związków stosowaną do otrzymywania kompleksów molekularnych lub jonowych (Rys. 4). Kwasy te występują w formie izomerów pozycyjnych, tj. różnią się one przestrzennym rozłożeniem grup funkcyjnych, a dzięki obecności donorowo-akceptorowych ugrupowań mogą tworzyć złożone sieci wiązań wodorowych. Zastosowanie takich koformeryów do kokryształizacji pozwala ocenić wpływ na kompetytywne tworzenie niekowalencyjnych połączeń pomiędzy określonymi grupami funkcyjnymi (syntonów supramolekularnych), określić hierarchię syntonową, a także badać relację struktura-właściwość. Jest to niezwykle istotne w syntezie supramolekularnej oraz inżynierii krystalicznej, szczególnie przy projektowaniu nowych kokryształów farmaceutycznych, które mają posiadać określone właściwości fizykochemiczne.



Rys. 4. Zastosowane do badań teobromina (TBR) oraz kwasy mono- oraz dihydroksybenzoowe.

Agencja Żywności i Leków zaklasyfikowała niektóre z hydroksylowych pochodnych kwasu benzoowego (Tab. 2) do grupy GRAS i/lub EAFUS. Wybrane związki cechują rozmaite właściwości biologiczne, co jeszcze bardziej podkreśla rangę oraz uzasadnia konieczność badań strukturalnych nad ich zastosowaniem jako koformeryów. Poniżej przedstawiono aktywność oraz działanie wybranych pochodnych hydroksylowych kwasu benzoowego:

- 2HBA – najbardziej znane działanie tego kwasu opiera się na hamowaniu syntezy prostaglandyn⁸⁸; stanowi substrat do produkcji aspiryny (kwasu acetylosalicylowego), stosowanej jako lek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy, przeciwzapalny, czy też jako preparat przeciwzakrzepowy oraz kardioprotekcyjny⁸⁹
- 4HBA – wykazuje m. in. działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz antymutagenne^{90,91}
- 23DHBA – jako metabolit metabolizmu kwasu salicylowego⁹² wykazuje najsilniejsze właściwości antyoksydacyjne spośród kwasów fenolowych⁹³; wykazuje też działanie przeciwbakteryjne⁹⁴, przeciwpierwotniakowe⁹⁵ oraz stanowi skuteczny środek chelatujący żelazo⁹⁶
- 24DHBA – wykazuje aktywność przeciwbakteryjną⁹⁷
- 25DHBA – aktywny metabolit rozkładu kwasu salicylowego wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznej, takie jak właściwości przeciwzapalne, przeciwreumatyczne, antymutagenne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwutleniające⁹⁸, działa rozjaśniająco na skórę i jest stosowany w leczeniu zaburzeń pigmentacji skóry⁹⁹; jest również biomarkerem raka nerkowokomórkowego¹⁰⁰
- 26DHBA – posiada słabą aktywność wymiatania rodników 2,2-difenylo-1-pikrylohydrazylowych oraz hamowania wzrostu drobnoustrojów^{101–103}
- 34DHBA – wykazuje aktywność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwnowotworową, przeciwstarzeniową, przeciwastmową, przeciwwrzodową, przeciwskurczową^{97,104}, stosowany również w celu obniżenia poziomu cukru we krwi (przy hiperglikemii)¹⁰⁵
- 35DHBA – wykazuje aktywność przeciwbakteryjną⁹⁷

Tab. 2. Przynależność kwasów mono- oraz dihydroksybenzoesowych do grupy GRAS i/lub EAFUS.

	GRAS / EAFUS
2HBA	✓
3HBA	✓
4HBA	✓
23DHBA	✗
24DHBA	✓
25DHBA	✗
26DHBA	✗
34DHBA	✓
35DHBA	✗

Niniejsze kwasy wykazują również właściwości antyoksydacyjne, a ich potencjał antyoksydacyjny maleje w szeregu 23DHBA > 25DHBA > 34DHBA > 2HBA > 24DHBA > 35DHBA > 4HBA > 3HBA.⁹³

Wśród wielu opisanych w literaturze przykładów ich zastosowań jako koformerów można wymienić otrzymywanie wieloskładnikowych układów takich substancji farmaceutycznych jak izoniazyd¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, pyrazynamid^{109,110}, pazopanib¹¹¹, piracetam¹¹²⁻¹¹⁵, prazykwantel¹¹⁶, kwas traneksamowy¹¹⁷, etenzamid¹¹⁸⁻¹²⁴, metronidazol¹²⁵ i gabapentyna¹²⁶.

Wykorzystanie mono- oraz dihydroksylowych pochodnych kwasu benzoowego do kokryształizacji kofeiny – popularnego alkaloidu purynowego opisano w 2009 roku przez Dejana-Krešimira Bučara i innych¹²⁷. W niniejszej pracy wykorzystano technikę SMPT, polegającej na zawieszeniu w niewielkiej ilości wybranego rozpuszczalnika związków, mających utworzyć kokryształ, i ewentualnym mieszaniu, czy sonifikacji celem przyspieszenia procesu¹²⁸. Autorzy uzyskują tą drogą osiem nowych faz, co potwierdza analiza proszkowa, a monokryształy otrzymują na drodze kokryształizacji z roztworu. Przedstawiają oni rezultaty rentgenowskiej analizy strukturalnej i dyskutują tworzenie się specyficznych motywów supramolekularnych. Podobna praca, opisująca hierarchię syntonową oraz aspekty strukturalne otrzymanych wspomnianymi wyżej technikami kokryształów teofiliny z kwasami hydroksybenzoowymi, zostaje opublikowana przez D.-K. Bučara i innych w 2014 roku.¹²⁹

Tab. 3. Liczba depozytów, stanowiących wieloskładnikowe układy zawierające kofeinę, teofilinę oraz teobrominę – dane z bazy krystalograficznej CSD do 2019 roku włącznie, wyłączając układy opublikowane w pracach **A1, A2, A3** oraz **A4**.¹³⁰

	Kokryształ	Solwat kokryształu	Sól	Solwat soli	Kokryształ soli	Solwat kokryształu soli	Razem
Kofeina	125	57	7	7	2	3	201
Teofilina	108	25	6	5	1	0	145
Teobromina	7	4	1	1	0	1	14

Biorąc pod uwagę szerokie zainteresowanie pochodnymi hydroksylowymi kwasu benzoowego do kokryształizacji substancji farmaceutycznych (w tym kofeiny oraz teofiliny) podjęto decyzję o ich wykorzystaniu w stosunku do teobrominy. Na niniejszy kierunek badań wpłynęły również dwa inne aspekty. W 2010 roku opisano hydrat kokryształu TBR·345THBA·2H₂O, a w 2015 roku pojawiła się publikacja, w której został opisany m. in. kokryształ TBR·2HBA.^{131,132} To dało sygnał, że wybrany alkaloid może tworzyć kompleksy z innymi hydroksylowymi pochodnymi kwasu benzoowego. Dodatkowo, w porównaniu do kofeiny (201) oraz teofiliny (145), liczba zdeponowanych krystalicznych

wieloskładnikowych układów zawierających teobrominę (14) do 2019 roku była niewielka (Tab. 3).¹³⁰ Uzasadniało to konieczność poszerzenia biblioteki kompleksów teobrominy, co z kolei może przełożyć się na pogłębienie wiedzy o tworzeniu przez ten alkaloid preferowanych syntonów supramolekularnych i powiązanie aspektów strukturalnych jego kompleksów z ich właściwościami fizykochemicznymi. Słaba rozpuszczalność teobrominy w wodzie ($0,00183 \text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)⁸⁷, w porównaniu do rozpuszczalności kofeiny ($0,118 \text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)⁷⁸ oraz teofiliny ($0,0457 \text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)⁸³, mogła wskazywać na problemy z otrzymaniem kokryształów drogą kokryształizacji z roztworu, co przełożyło się na tak niewielką liczbę zdeponowanych kompleksów tego alkaloidu purynowego w bazie CSD (Tab. 3).¹³³

Niniejszy cykl publikacji dotyczy badań nad wieloskładnikowymi układami teobrominy z pochodnymi hydroksylowymi kwasu benzoowego. Kokryształizację prowadzono drogą powolnego odparowania z roztworu, celem otrzymania dobrej jakości monokryształów do badań rentgenowskich. Do tego celu przygotowano roztwory kwasów z wybranymi koformerami w mieszaninie rozpuszczalników, z których jeden z nich stanowiła woda, a drugim był metanol (4HBA, 23DHBA, 24DHBA, 25DHBA, 34DHBA, 35DHBA), etanol (2HBA, 3HBA), acetonitryl (26DHBA) lub izopropanol (26DHBA) (Paragrafy A1-2.3.1, A2-2.2, A4-2.2.1). Mimo dobrej rozpuszczalności teobrominy w DMSO ($2,09 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, tj. $0,0116 \text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) oraz DMF ($0,72 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, tj. $0,004 \text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), nie brano ich pod uwagę na etapie wyboru rozpuszczalnika do krystalizacji z roztworu, by uniknąć długiego czasu odparowywania rozpuszczalnika⁸⁶. Z kolei zastosowanie rozpuszczalników mniej polarnych, takich jak DCM, TCM, czy AcOEt zamiast wody skutkowało powstawaniem zawiesiny, nierozpuszczalnej mimo wysokiej temperatury oraz długiego czasu prowadzenia procesu.

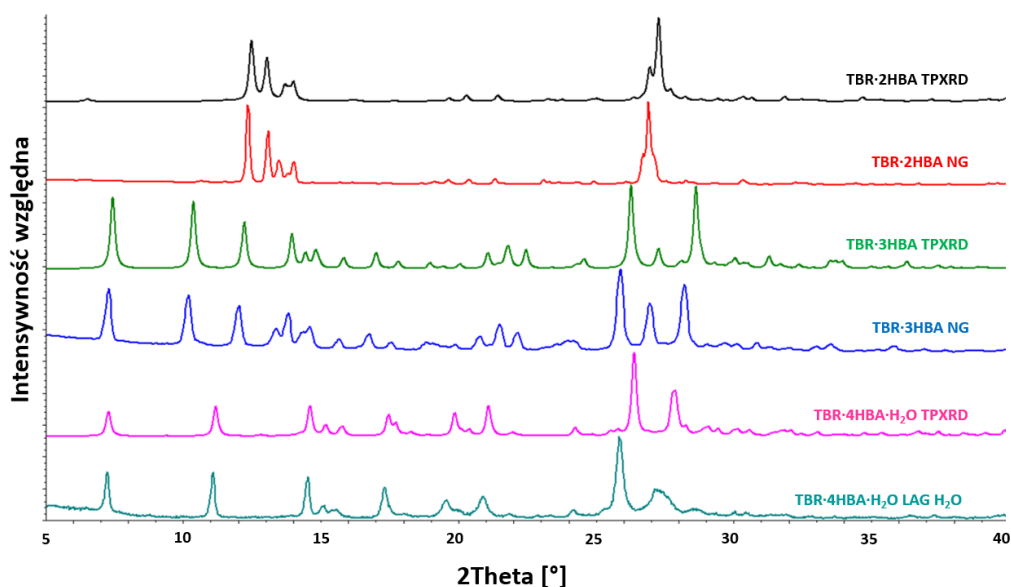
Tab. 4. Układy teobromina – koformer kwasowy, opublikowane do 2019 roku włącznie, otrzymane na drodze syntezy mechanochemicznej.

Refcode	Koformer	Warunki syntezy mechanochemicznej
GORGUR	kwas szczawiowy	Mielenie na sucho ¹³⁴
HIJYAB	kwas trifluorooctowy (TFA)	Mielenie z dodatkiem TFA ¹³⁵
HIJYEF	kwas malonowy	Mielenie z dodatkiem MeNO ₂ ¹³⁵
NURYUV	kwas octowy (AcOH)	Mielenie z dodatkiem AcOH ¹³⁶
RUTHEV	kwas salicylowy	Mielenie z dodatkiem MeCN ¹³²
ZIZRUX, ZIZRUX01	kwas antranilowy	Mielenie z dodatkiem różnych rozpuszczalników ¹³²

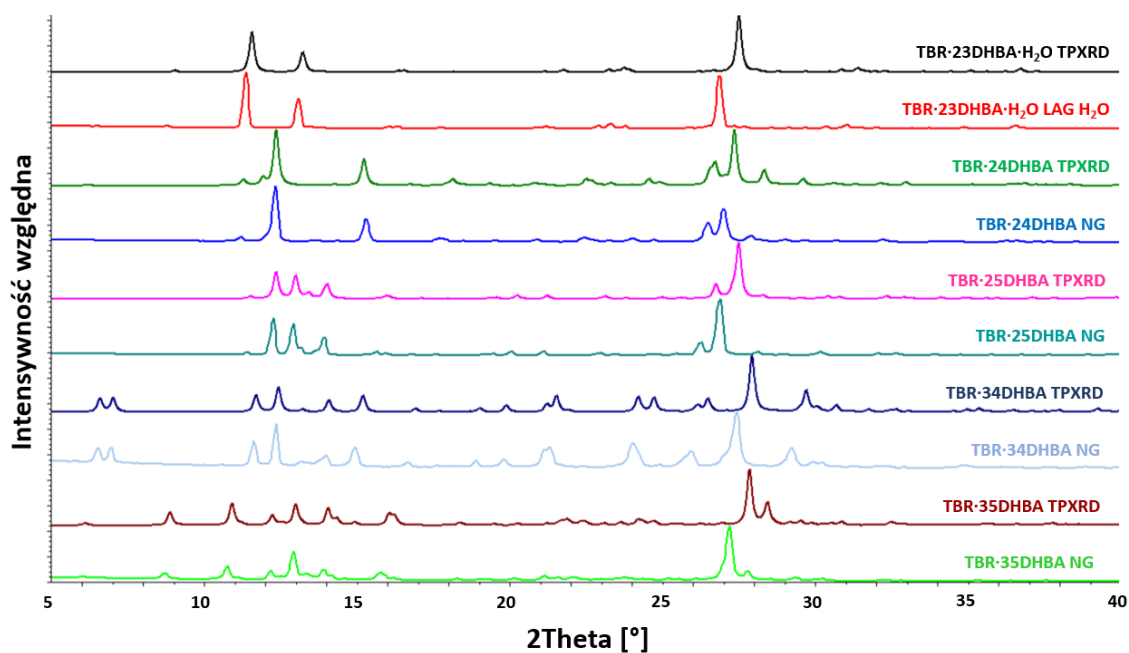
Do 2019 roku opisano cztery kokryształy oraz dwa solwaty teobrominy otrzymane na drodze mielenia na sucho lub z niewielkim dodatkiem rozpuszczalnika. Dane zestawiono w Tabeli 4. Podjęto zatem decyzję, by oprócz tradycyjnej metody otrzymywania kokryształów

poprzez kokryształizację z roztworu, podjąć próbę ich otrzymania z wykorzystaniem metod mechanochemicznych. Jednym z wielu ich zalet jest krótki czas prowadzenia procesu (od kilku minut do kilku godzin) oraz brak zużycia lub niewielkie zużycie rozpuszczalnika (metoda wpisująca się w zasady zielonej chemii) w porównaniu do klasycznej kokryształizacji z roztworu. Otrzymany produkt można bezpośrednio poddać badaniom dyfrakcji proszkowej celem identyfikacji fazy, a następnie dalszym analizom. Mielenie teobrominy z odpowiednią monohydroksylową pochodną kwasu benzoowego przez 45 minut daje w rezultacie nową fazę, co przedstawiają zestawienia na rysunkach **A1-9**, **A1-10** oraz **A1-11**. Zestawienie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych produktów z dyfraktogramami otrzymanymi dla ciał stałych uzyskanych z mielenia teobrominy z dihydroksylowymi pochodnymi kwasu benzoowego w czasie 1 godziny przedstawiają rysunki **A2-9** oraz **A4-5**. Bezwodny produkt mielenia TBR z kwasem 26DHBA otrzymano dzięki mieleniu na sucho przez 30 minut.

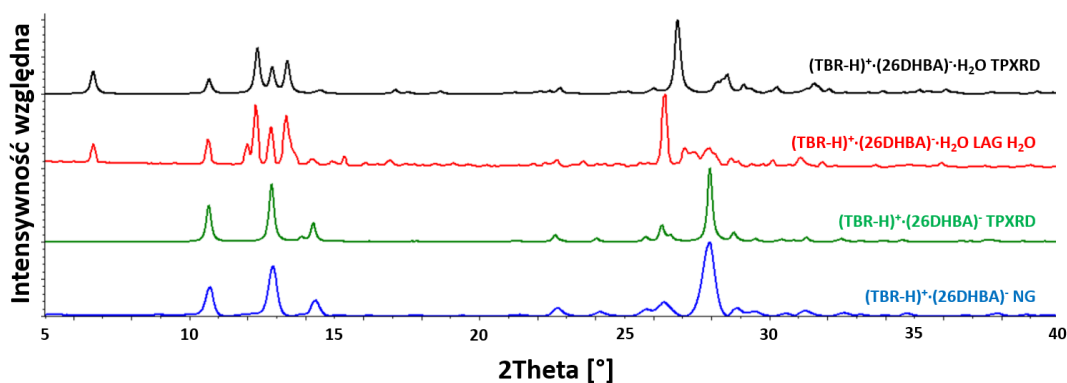
Co najważniejsze, powtórzone później reakcje mechanochemiczne i ich ponowna analiza potwierdziła powtarzalność metody (Rys. 5-7). Przesunięcia w pozycjach pików na dyfraktogramach proszkowych, szczególnie przy wyższych kątach 2θ , są związane z temperaturą prowadzenia pomiarów. Teoretyczne dyfraktogramy proszkowe zostały wygenerowane w programie Mercury na podstawie struktur uzyskanych z pomiarów prowadzonych na dyfraktometrze monokrystalicznym w niskich temperaturach (od 130 do 150K).¹³⁷ Pomiary proszkowe prowadzone były w temperaturze pokojowej.



Rys. 5. Zestawienie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych wieloskładnikowych układów teobrominy z kwasami 2-, 3- oraz 4-hydroksybenzoowym z dyfraktogramami proszkowymi dla ciał stałych uzyskanych na drodze mielenia (TPXRD – teoretyczny dyfraktogram proszkowy, NG – produkt uzyskany na drodze mielenia na sucho, LAG H₂O – produkt uzyskany na drodze mielenia wspomaganego dodatkiem niewielkiej ilości wody).



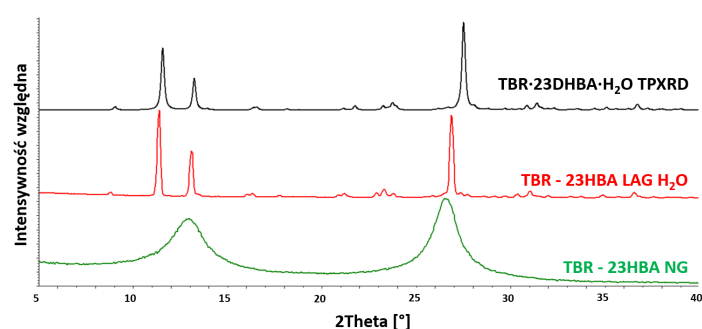
Rys. 6. Zestawienie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych wieloskładnikowych układów teobrominy z kwasami 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- oraz 3,5-dihydroksybenzoesowym z dyfraktogramami proszkowymi dla ciał stałych uzyskanych na drodze mielenia (TPXRD – teoretyczny dyfraktogram proszkowy, NG – produkt uzyskany na drodze mielenia na sucho, LAG H₂O – produkt uzyskany na drodze mielenia wspomaganego dodatkiem niewielkiej ilości wody).



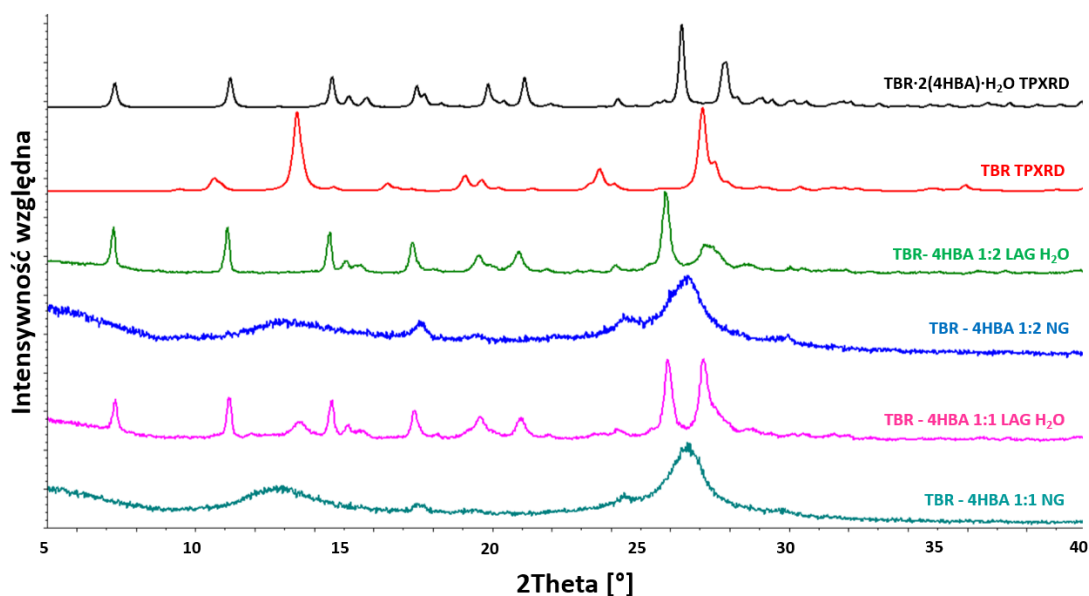
Rys. 7. Zestawienie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych wieloskładnikowych układów teobrominy z kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym z dyfraktogramami proszkowymi dla ciał stałych uzyskanych na drodze mielenia (TPXRD – teoretyczny dyfraktogram proszkowy, NG – produkt uzyskany na drodze mielenia na sucho, LAG H₂O – produkt uzyskany na drodze mielenia wspomaganego dodatkiem niewielkiej ilości wody).

W zależności od warunków kokryształizacji, teobromina z kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym tworzy zarówno formę bezwodną (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻, jak i hydrat (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O (Rys. 7). Współkrystalizacja teobrominy z kwasami 4-hydroksybenzoesowym oraz 2,3-dihydroksybenzoesowym w pierwszej kolejności prowadziła do otrzymania form uwodnionych, tj. odpowiednio TBR·2(4HBA)·H₂O oraz TBR·23DHBA·H₂O. Podjęto próby pozwalające określić, czy na drodze mielenia na sucho

teobrominy z tymi kwasami powstaną nowe, niezidentyfikowane dotąd fazy. Reakcje mechanochemiczne prowadzono przez 30 minut. Analiza proszkowa wykazała, że mielenie tego alkaloidu z kwasem 2,3-dihydroksybenzoesowym bez dodatku wody prowadzi do fazy amorficznej (Rys. 8). W przypadku teobrominy oraz kwasu 4-hydroksybenzoesowego przeprowadzono eksperymenty zarówno w stosunku 1:1, jak i 1:2. Produktami syntez mechanochemicznych obu tych składników bez dodatku ciekłego medium są fazy amorficzne. Mielenie z dodatkiem niewielkiej ilości wody prowadzi do otrzymania fazy $\text{TBR} \cdot 2(4\text{HBA}) \cdot \text{H}_2\text{O}$, przy czym po reakcji prowadzonej w stosunku 1:1 obserwujemy zarówno fazę hydratu kokryształu, jak i nadmiarową teobrominę (Rys. 9).



Rys. 8. Zestawienie teoretycznego dyfraktogramu proszkowego hydratu kokryształu $\text{TBR} \cdot 2,3\text{DHBA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ z dyfraktogramami proszkowymi dla ciał stałych uzyskanych na drodze mielenia z dodatkiem wody jako ciekłego medium (LAG) oraz na sucho (NG).

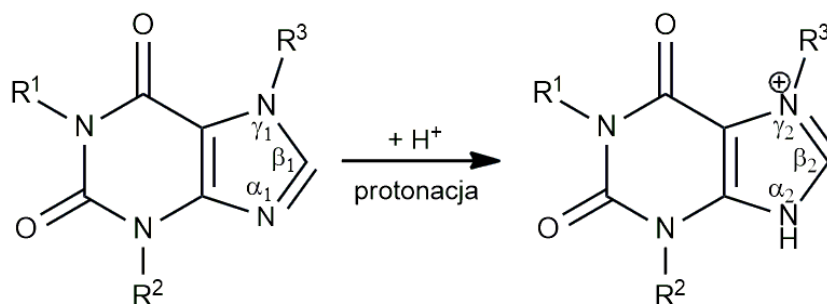


Rys. 9. Zestawienie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych (TPXRD) hydratu kokryształu $\text{TBR} \cdot 2(4\text{HBA}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ oraz TBR z fazami uzyskanymi na drodze mielenia teobrominy z kwasem 4-hydroksybenzoesowym w stosunku 1:1 oraz 1:2 prowadzonych bez (NG) lub z dodatkiem niewielkiej ilości wody (LAG) przez 30 minut.

Tab. 5. Wyznaczone ΔpK_a dla układów teobromina – kwas. Wartość pK_a (protonowana zasada) dla teobrominy wynosi 0,12.¹³⁸

Koformer	$pK_a(\text{kwas})^{129}$	$\Delta pK_a = pK_a(\text{protonowana zasada}) - pK_a(\text{kwas})^{14}$	Produkt kokryształizacji
2HBA	3,01	-2,89	TBR·2HBA
3HBA	4,08	-3,96	TBR·3HBA
4HBA	4,57	-4,45	TBR·2(4HBA)·H ₂ O
23DHBA	2,96	-2,84	TBR·23DHBA·H ₂ O
24DHBA	3,32	-3,2	TBR·24DHBA
25DHBA	3,01	-2,89	TBR·25DHBA
26DHBA	1,30	-1,18	(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ (TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O
34DHBA	4,45	-4,33	TBR·34HBA
35DHBA	3,96	-3,84	TBR·35HBA

Na podstawie obliczonych wartości ΔpK_a dla układów teobromina – kwas (Tab. 5) można było założyć, że spodziewanymi produktami będą kokryształy.¹⁴ Rentgenowska analiza strukturalna potwierdziła otrzymanie obojętnych kompleksów, z wyjątkiem układu TBR – 26DHBA, w którym odpowiednie parametry geometryczne jasno wskazały na przeniesienie protonu z grupy karboksylowej kwasu na imidazolowy atom azotu cząsteczki zasady i utworzenie kompleksu jonowego. Warto też zwrócić uwagę na to, że kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy jest najsilniejszym spośród zastosowanych koformery w związku z tworzeniem dwóch wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w jego strukturze, a większość zdeponowanych układów z jego udziałem to sole.^{130,139} Zatem, w przeciwieństwie do pozostałych kwasów, w przypadku zastosowania tego koformera istniała największa szansa na otrzymanie kompleksu jonowego z TBR.



Rys. 10. Zmiany miar wybranych kątów walencyjnych pierścienia imidazolowego alkaloidu purynowego spowodowane przeniesieniem protonu na imidazolowy atom azotu. W formie kationowej kąty α oraz γ są większe ($\alpha_1 < \alpha_2$, $\gamma_1 < \gamma_2$), podczas gdy kąt β ulega zmniejszeniu ($\beta_1 > \beta_2$).

Charakter otrzymanych adduktów potwierdziły nie tylko długości wiązań C=O oraz C-O w grupie COOH lub COO⁻ koformery (Tab. 6). Analizie poddano również wybrane kąty walencyjne α , β , γ (Rys. 10), opisujące geometrię pierścienia imidazolowego w cząsteczce alkaloidu purynowego. Powyższe parametry różnią się od siebie w zależności od tego, czy

mamy do czynienia z postacią molekularną, czy kationową pochodnej puryny, co udowodniła analiza bazy krystalograficznej CSD, której wyniki przedstawiono w Tabeli 7 (dane opublikowane w pracy **A3**). Oznacza to, że na podstawie ich wartości można stwierdzić, czy doszło do przeniesienia protonu (powstania soli), czy też nie (powstanie kokryształu). Wartości analizowanych parametrów geometrycznych α , β , γ w cząsteczkach teobrominy w opisywanych układach zestawiono w Tabeli 8. Jednoznacznie można stwierdzić otrzymanie kompleksu jonowego teobrominy z kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym. Lokalizacja atomu wodoru na różnicowej mapie gęstości elektronowej pomiędzy atomem tlenu grupy karboksylowej oraz imidazolowym atomem azotu, także potwierdzała charakter otrzymanego kompleksu.

Tab. 6. Długości wiązań C=O oraz C-O w ugrupowaniu karboksylowym koformatorów w otrzymanych układach teobromina – kwas.

Układ teobromina – kwas	d _{C=O} [Å]	d _{C-O} [Å]	Δd [Å]
TBR·2HBA	1,233(2)	1,310(2)	0,077
TBR·3HBA	1,217(2)	1,327(2)	0,110
TBR·2(4HBA)·H ₂ O	1,240(2)	1,304(2)	0,064
	1,244(2)	1,304(2)	0,060
	1,255(2)	1,288(2)	0,033 ^{a)}
	1,259(2)	1,286(2)	0,027 ^{a)}
TBR·23DHBA·H ₂ O	1,236(3)	1,311(3)	0,075
TBR·24DHBA	1,232(3)	1,316(3)	0,084
TBR·25DHBA	1,236(2)	1,308(2)	0,072
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	1,249(2)	1,290(2)	0,041
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	1,241(3)	1,297(3)	0,056
TBR·34DHBA	1,224(3)	1,319(3)	0,095
TBR·35DHBA	1,222(2)	1,318(2)	0,096
	1,231(2)	1,318(2)	0,087

^{a)} Niewielka wartość Δd związana jest z nieuporządkowaniem atomów wodoru w grupach karboksylowych tworzących dimer kwasu karboksylowego R₂²(8).

Tab. 7. Zakresy wybranych kątów walencyjnych α , β , γ pierścienia imidazolowego w cząsteczkach alkaloidów w strukturach krystalicznych, gdzie występują w formie obojętnej lub kationowej^{a)}

	Zakres wartości wybranego parametru dla cząsteczek alkaloidu występujących w postaci molekularnej ^{b)}	Zakres wartości wybranego parametru dla cząsteczek alkaloidu występujących w formie kationowej ^{c)}
α [°]	100,20 - 105,25	106,39 - 108,50
β [°]	111,41 - 117,00	108,89 - 111,44
γ [°]	102,18 - 107,26	107,02 - 108,63

a) analiza przeprowadzona na podstawie danych z bazy CSD za pomocą programu ConQuest, opublikowana w pracy A3¹⁴⁰ (warunki wyszukiwania: określone współrzędne 3D, struktury ze wskaźnikiem rozbieżności $R \leq 0.075$, tylko struktury wyznaczone w oparciu o pomiary rentgenowskie monokryształów, tylko struktury organiczne); b) 290 depozytów; c) 32 depozyty.

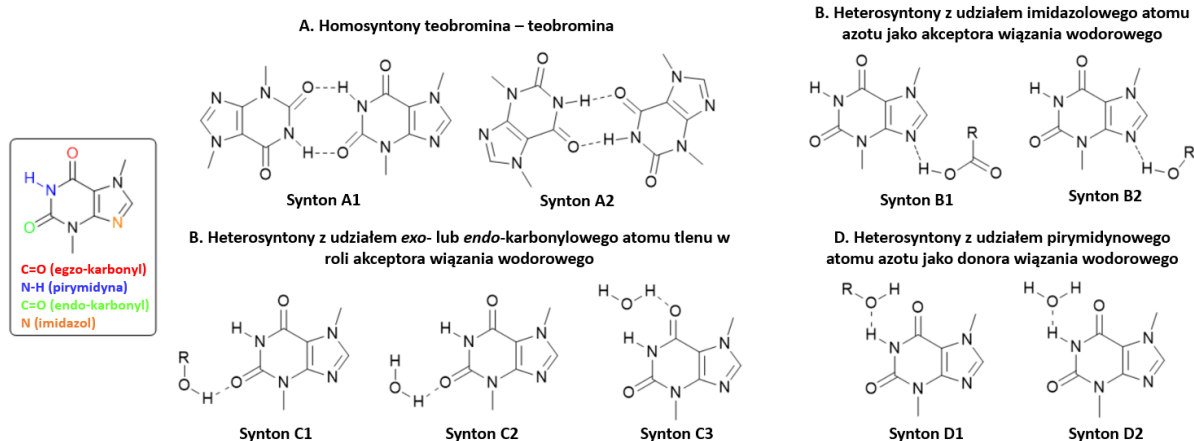
Tab. 8. Miary wybranych kątów walencyjnych α , β , γ w opisywanych układach teobromina – kwas.

Układ teobromina - kwas	α [°]	β [°]	γ [°]
TBR·2HBA	104,11(9)	112,95(10)	106,36(9)
TBR·3HBA	104,15(12)	113,01(13)	106,11(12)
TBR·2(4HBA)·H ₂ O ^{a)}	103,58(14) 103,66(14)	113,38(15) 113,40(15)	106,43(14) 106,24(14)
TBR·23DHBA·H ₂ O	103,93(17)	113,11(18)	106,43(16)
TBR·24DHBA	104,23(17)	112,65(18)	106,62(16)
TBR·25DHBA	104,06(14)	113,04(15)	106,33(14)
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	106,44(11)	110,68(11)	107,65(11)
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	106,82(17)	110,26(18)	107,60(17)
TBR·34DHBA	104,09(18)	113,23(19)	106,05(18)
TBR·35DHBA ^{a)}	104,06(14) 104,01(14)	113,22(15) 113,15(14)	106,13(14) 106,16(13)

^{a)}Dwie wartości dotyczą niezależnych cząsteczek teobrominy w asymetrycznej części komórki elementarnej.

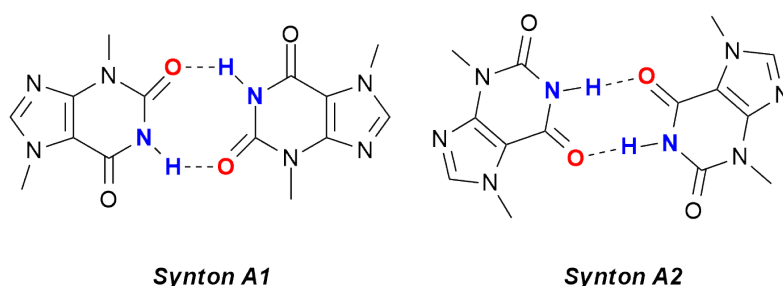
Wyznaczenie struktur krystalicznych omawianych układów wieloskładnikowych pozwoliło na identyfikację i skategoryzowanie motywów wiązań wodorowych (syntonów supramolekularnych) tworzonych przez cząsteczki teobrominy i cząsteczki kwasów (Rys. 11) oraz określenie częstości i warunków ich powstawania. Podzielono je na 4 grupy:

- A. homosyntony teobromina – teobromina tworzone w wyniku niekowalencyjnych połączeń pomiędzy grupami amidowymi fragmentów pirymidynowych cząsteczek alkaloidu (syntony A1 oraz A2)
- B. heterosyntony z udziałem imidazolowego atomu azotu teobrominy (syntony B1 oraz B2)
- C. heterosyntony z udziałem atomów tlenu *egzo*- lub *endo*-karbonylowych⁸³ pirymidynowego fragmentu teobrominy jako akceptory wiązania wodorowego dla grup hydroksylowych lub cząsteczek wody (syntony C1, C2 oraz C3)
- D. heterosyntony z udziałem pirymidynowego atomu azotu N-H jako donora protonu dla atomów tlenu grup hydroksylowych lub cząsteczek wody (syntony D1 oraz D2)



Rys. 11. Rodzaje syntonów supramolekularnych zidentyfikowanych w badanych układach teobromina – kwas. Nomenklatura grup *egzo*- oraz *endo*- grup karbonylowych, wykorzystana w jednej z publikacji autorstwa Bipula Sarmy i Basanty Saikia, zastosowana również w niniejszej pracy, w znaczący sposób ułatwia ich rozróżnienie.⁸³

Omówienie poszczególnych grup razem z hierarchią wspomnianych syntonów przedstawiono w części dyskusyjnej pracy **A1** dla układów teobromina – kwas monohydroksybenzoesowy oraz w pracy **A2** dla układów teobromina – kwasy mono- oraz dihydroksybenzoesowe. Opisy struktur krystalicznych zawarto również w wyżej wymienionych pracach, natomiast najważniejsze wyniki oraz wnioski, wynikające z przeprowadzonej rentgenowskiej analizy strukturalnej, przedstawiono poniżej.

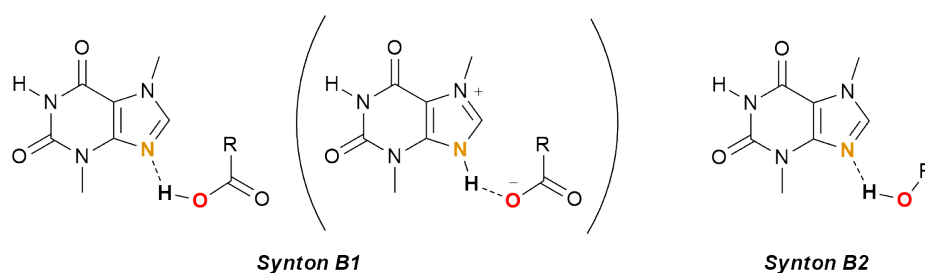


Rys. 12. Homosyntony A1 oraz A2 z udziałem cząsteczek teobrominy obserwowane w opisywanych kokryształach tego alkaloidu w obecności hydroksylowych pochodnych kwasu benzoesowego jako koformera.

Teobromina, ze względu na położenie grup metylowych w pozycji 3 i 7 (stąd jej nazwa zwyczajowa 3,7-dimetyloksantyna), ma możliwość tworzenia dwóch typów homosyntonów supramolekularnych na drodze niekowalencyjnego łączenia się ugrupowań amidowych obecnych przy pirymidynowym fragmencie alkaloidu (Rys. 12). W strukturze krystalicznej czystej teobrominy obserwuje się homosynton A1, utworzony poprzez wiązania wodorowe N-H...O z udziałem atomu tlenu grupy *endo*-karbonylowej (Rys. 11).¹⁴¹ Ten sam motyw $R_2^2(8)$, w postaci 8-członowego pierścienia z dwoma donorami oraz dwoma akceptorami, obserwuje się w strukturze hydratu kokryształu TBR·2(4HBA)·H₂O oraz soli

(TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻, w której to teobromina jest obecna w postaci kationowej. Z kolei tworzenie się dimeru A2 na drodze oddziaływań N-H···O, w których atom tlenu grupy *egzo*-karbonylowej pełni rolę akceptora, obserwuje się aż w pięciu kokryształach, tj. TBR·2HBA, TBR·3HBA, TBR·25DHBA, TBR·34DHBA oraz TBR·35DHBA. Preferencję do tworzenia syntonu A2 w układach teobromina – kwas karboksylowy potwierdzają również dane strukturalne zdeponowane w bazie krystalograficznej CSD. Można go znaleźć w kompleksach teobromina – kwas szczawiowy (GORGUR), teobromina – kwas trifluoroocetowy (HIJYAB), teobromina – kwas octowy (NURYUV) oraz teobromina – kwas 2-aminobenzoowy (ZIZRUX). Synton A1 obecny jest w kokryształach teobromina – kwas benzeno-1,3,5-trikarboksylowy (UKOLEO).

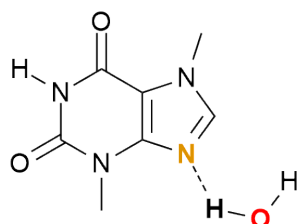
Kolejnym typem syntonów obserwowanych w omawianych strukturach są syntony z udziałem imidazolowego atomu azotu teobrominy (Rys. 13). Heterosynton COOH···N_{imidazol} z udziałem grupy karboksylowej jest najczęściej obserwowanym motywem w badanych układach. Jest to istotne oddziaływanie, ponieważ na podstawie geometrii ugrupowania karboksylowego oraz pierścienia imidazolowego, jak i lokalizacji protonu biorącego w nim udział jesteśmy w stanie określić charakter powstałego kompleksu. Motyw ten obserwuje się w kokryształach TBR·2HBA, TBR·3HBA, TBR·23DHBA·H₂O, TBR·24DHBA, TBR·25DHBA, TBR·34DHBA oraz TBR·35DHBA. Wiązanie wodorowe z przeniesieniem ładunku N-H···O⁻ obecne w kompleksach jonowych (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻ oraz (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O tworzy się w wyniku migracji protonu z grupy karboksylowej na imidazolowy atom azotu teobrominy.



Rys. 13. Heterosyntony B1 oraz B2 z udziałem imidazolowego atomu azotu teobrominy. Przedstawiono odmiany syntonu B1 z udziałem grupy karboksylowej obserwowane w kokryształach i solach (w nawiasie) oraz synton B2 z udziałem grupy hydroksylowej jako donora protonu.

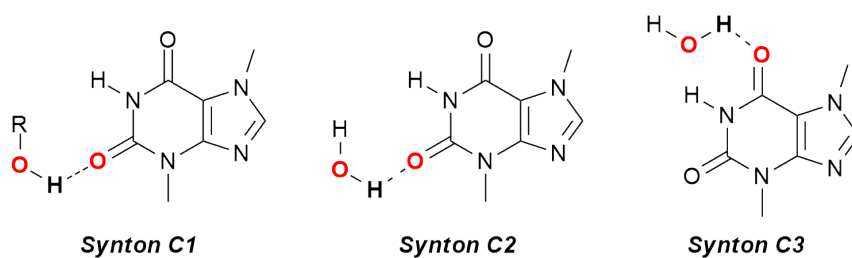
Zaskakującym faktem było rozpoznanie homosyntonu utworzonego z dwóch ugrupowań karboksylowych cząsteczek kwasu 4-hydroksybenzoowego w hydracie kokryształu TBR·2(4HBA)·H₂O. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi rzadko obserwuje się tworzenie tego typu dimeru w obecności aromatycznego zasadowego atomu azotu w stanie

krystalicznym.^{127,129} Podczas badań nad kokryształami kofeiny oraz teofiliny z kwasami mono- oraz dihydroksybenzoesowymi podobny synton zaobserwowano jedynie w jednym z polimorfów kokryształu TPH·34DHBA (polimorf I)¹²⁹. W obu przypadkach rolę donora protonu dla imidazolowego atomu azotu przejmuje grupa hydroksylowa (synton B2). Powyższe spostrzeżenia utwierdzają w tym, że dominującą rolę w kształtowaniu architektury sieci krystalicznej alkaloidów purynowych z kwasami karboksylowymi odgrywa synton B1.



Rys. 14. Heterosynton z udziałem cząsteczki wody jako donora protonu dla imidazolowego atomu azotu teobrominy.

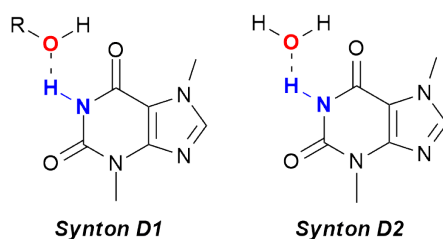
Obserwacje dotyczące tworzenia się tego motywu supramolekularnego są zgodne z dotychczas opublikowanymi badaniami. W zdecydowanej większości zdeponowanych układów teobromina – kwas karboksylowy występuje wiązanie wodorowe COOH···N_{imidazol} (synton B1). Jedynie w dwóch opublikowanych oraz zdeponowanych w bazie CSD hydratách kokryształu, a mianowicie dihydracie teobromina – kwas galusowy (Refcode: MUPPET) oraz dihydracie teobromina – kwas wanilinowy (Refcode: ZOYBOG) rolę donora protonu dla imidazolowego atomu azotu przejął rozpuszczalnik, tj. cząsteczka wody (Rys. 14).



Rys. 15. Heterosyntony z udziałem atomów tlenu grup *endo*- (syntony C1 oraz C2) oraz *egzo*-karbonylowej (synton C3) pirymidynowego fragmentu teobrominy, rozpoznane w omawianych układach teobromina – kwas karboksylowy.

Kolejnymi obserwowanymi syntonami supramolekularnymi w układach teobromina – kwas karboksylowy są wiązania wodorowe z udziałem *endo*- oraz *egzo*-karbonylowych atomów tlenu (Rys. 15). W kokryształach TBR·3HBA, TBR·25DHBA, TBR·34DHBA oraz TBR·35DHBA, w których *egzo*-karbonylowy atom tlenu bierze udział w tworzeniu homosyntonu amid – amid (synton A2), atom tlenu grupy *endo*-karbonylowej stanowi akceptor

wiązania wodorowego O-H···O, w którym bierze udział jedna z grup hydroksylowych danego kwasu (synton C1). W kokryształe TBR·2HBA grupa hydroksylowa w pozycji *orto* do grupy karboksylowej tworzy wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe O-H···O, w związku z tym w najbliższym otoczeniu nie ma innych dobrych donorów, mogących utworzyć silne oddziaływanie z grupą *endo*-karbonylową. Podobną sytuację obserwuje się w soli (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻, gdzie obie grupy hydroksylowe w anionie kwasu 2,6-dihydroksybenzoowego tworzą wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe O-H···O⁻, a w tworzenie dimeru teobrominy zaangażowany jest *endo*-karbonylowy atom tlenu (synton A1). W tym układzie ugrupowanie *egzo*-karbonylowe nie tworzy silnych oddziaływań niekowalencyjnych. W hydracie kokryształu TBR·2(4HBA)·H₂O obie cząsteczki teobrominy tworzą dimer z udziałem atomu tlenu grupy *endo*-karbonylowej (synton A1). Cząsteczka wody, wchodząca w skład niniejszego solwatu, pełni rolę donora protonu dla atomu tlenu grupy *endo*-karbonylowej jednej z cząsteczek alkaloidu oraz atomu tlenu grupy *egzo*-karbonylowej drugiej z cząsteczek alkaloidu, tworzącej powyższy dimer.



Rys. 16. Heterosyntony z udziałem pirymidynowego atomu azotu teobrominy w roli donora wiązania wodorowego, w którym rolę akceptora pełni atom tlenu grupy hydroksylowej (synton D1) lub atom tlenu cząsteczki wody (synton D2).

W układach, w których nie obserwuje się dimeru teobrominy, oprócz akceptorów wiązania wodorowego w postaci karbonylowych atomów tlenu, dostępna jest również grupa N-H, będąca dobrym donorem. W tego typu układach można rozróżnić dwa typy syntonów supramolekularnych z udziałem pirymidynowego atomu azotu oraz atomu tlenu grupy hydroksylowej (synton D1) lub atomem tlenu cząsteczki wody (synton D2) w roli akceptora (Rys. 13). Homosyntonów amid – amid nie obserwujemy w kompleksach TBR·23DHBA·H₂O, TBR·24DHBA oraz (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O.

W hydracie kokryształu TBR·23DHBA·H₂O cząsteczka wody jest donorem protonów dla *endo*-karbonylowych atomów cząsteczek alkaloidu znajdujących się w sieci krystalicznej (synton C2), natomiast atomy tlenu grup *egzo*-karbonylowych nie tworzą silnych oddziaływań niekowalencyjnych. Pirymidynowy atom azotu stanowi donora protonu dla atomu tlenu grupy

hydroksylowej kwasu 2,3-dihydroksybenzoesowego w położeniu *meta* do grupy karboksylowej (synton D1). W kokryształe TBR·24DHBA obserwujemy m. in. syntony C1, gdzie grupa hydroksylowa w pozycji *para* do grupy karboksylowej kwasu tworzy wiązanie wodorowe O-H···O z udziałem *endo*-karbonylowego atomu tlenu (Rys. 15) oraz syntony D1, będące oddziaływaniem N-H···O, w którym atom tlenu wyżej wspomnianej grupy hydroksylowej stanowi akceptor protonu od pirymidynowego atomu azotu (Rys. 16). Podobnie jak w TBR·23DHBA·H₂O, atom tlenu grupy *egzo*-karbonylowej nie tworzy silnych wiązań wodorowych. W hydracie soli (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O pirymidynowy atom azotu jest donorem protonu dla atomu tlenu cząsteczki wody (synton D2), która w tym samym czasie pełni rolę donora protonu dla *egzo*-karbonylowego atomu tlenu (synton C3). Atom tlenu grupy *endo*-karbonylowej kationu teobrominy nie bierze udziału w tworzeniu silnych niekowalencyjnych oddziaływań.

Na podstawie powyższych obserwacji można zauważyć większą preferencję atomu tlenu grupy *endo*-karbonylowej do tworzenia niekowalencyjnych oddziaływań z grupami hydroksylowymi kwasów (mowa o grupach hydroksylowych nietworzących wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych O-H···O w cząsteczkach kwasów) lub cząsteczką wody. Cząsteczka wody równie chętnie stanowi donora protonu wobec atomu tlenu grupy *endo*-karbonylowej (kompleksy TBR·2(4HBA)·H₂O oraz TBR·23DHBA·H₂O), jak i *egzo*-karbonylowej (kompleksy TBR·2(4HBA)·H₂O oraz (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O). W układach, gdzie nie obserwuje się dimeru teobrominy, pirymidynowy atom azotu częściej jest donorem protonu dla atomu tlenu grup hydroksylowych, aniżeli dla atomu tlenu cząsteczki wody.

Tab. 9. Podsumowanie występowania poszczególnych typów syntonów supramolekularnych w omawianych układach teobromina – kwas.

Kompleks TBR - kwas	Syntony typu A		Syntony typu B		Syntony typu C			Syntony typu D	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	C3	D1	D2
TBR·2HBA		✓	✓						
TBR·3HBA		✓	✓		✓				
TBR·2(4HBA)·H ₂ O	✓			✓		✓	✓		
TBR·23DHBA·H ₂ O			✓			✓		✓	
TBR·24DHBA			✓		✓			✓	
TBR·25DHBA		✓	✓		✓				
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	✓		✓						
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O			✓				✓		✓
TBR·34DHBA		✓	✓		✓				
TBR·35DHBA		✓	✓		✓				
Hierarchia syntonów	A1 (2) < A2 (5)		B1 (9) >> B2 (1)		C1 (5) > C2 (2) = C3 (2)			D1 (2) > D2 (1)	

Przeprowadzona rentgenowska analiza strukturalna dla otrzymanych 10 wieloskładnikowych układów zawierających teobrominę oraz kwasy mono- i dihydroksybenzoesowe jako koformery pozwoliła wskazać prawidłowości w tworzeniu określonych typów syntonów supramolekularnych. Tabela 9 stanowi podsumowanie omówionych w tym miejscu wyników, wskazuje miejsce występowania opisywanych motywów wiązań wodorowych w badanych układach oraz ukazuje ich hierarchię.

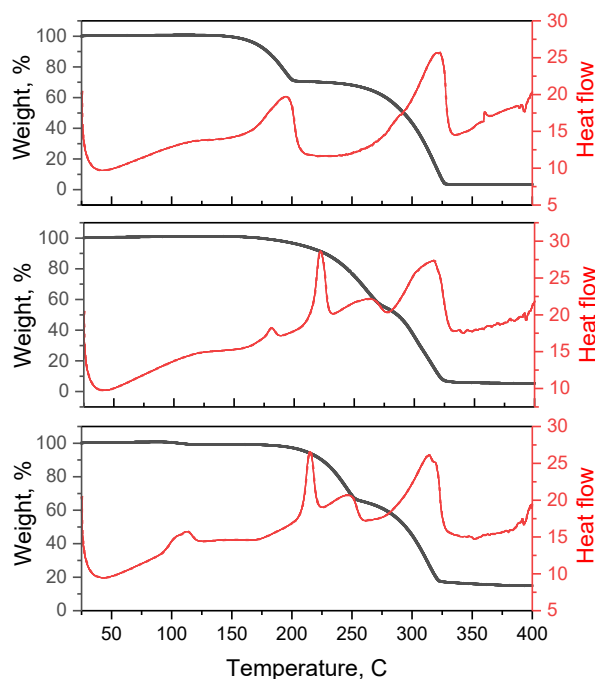
Stacjonarne pomiary absorpcyjne w zakresie UV-Vis przeprowadzone w ramach współpracy przez mgr Darię Larowską-Zarych (prace **A1**, **A2**) oraz przez dr. inż. Mateusza Pawlaczyka (praca **A4**) umożliwiły określenie wpływu kokryształizacji na rozpuszczalność teobrominy w wodzie. Odpowiednie krzywe kalibracyjne zostały zamieszczone w suplementach do niniejszych prac. Wśród opisywanych układów teobrominy z kwasami monohydroksybenzoesowymi największą poprawę rozpuszczalności obserwuje się dla kokryształu TBR·2HBA (Tab. 10). Wśród kompleksów molekularnych z pochodnymi dihydroksylowymi kwasu benzoesowego najlepiej rozpuszczalnym w wodzie jest kokryształ TBR·35DHBA, który jest ponad 14-krotnie lepiej rozpuszczalny w wodzie niż czysty alkaloid. Wśród 10 badanych układów największą rozpuszczalność wykazuje hydrat soli $(\text{TBR-H})^+ \cdot (26\text{DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$, który jest ponad 51-krotnie lepiej rozpuszczalny w wodzie niż teobromina.

Tab. 10. Rozpuszczalność opisywanych kompleksów teobrominy w wodzie oraz ich zmiana w stosunku do rozpuszczalności teobrominy w wodzie, równej $1,83 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.⁸⁷

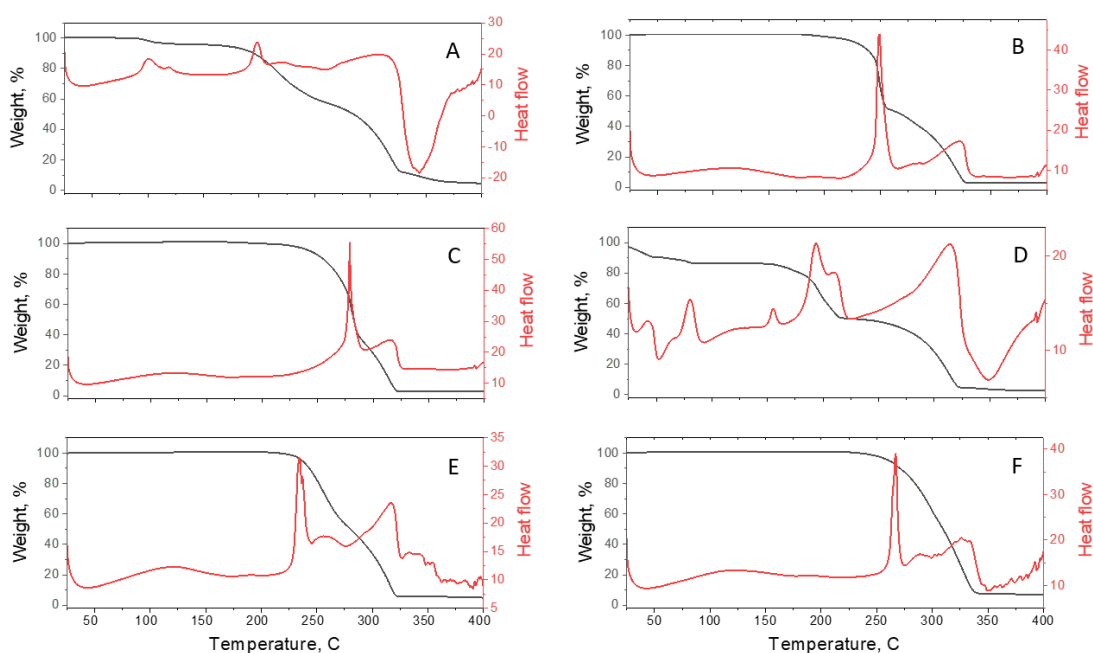
Układ TBR – kwas	Rozpuszczalność		Poprawa rozpuszczalności względem teobrominy
	$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	$10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	
TBR·2HBA	2,07	6,5	× 3,55
TBR·3HBA	1,06	3,3	× 1,8
TBR·2(4HBA)·H ₂ O	1,56	3,3	× 1,8
TBR·23DHBA·H ₂ O	6,25	17,7	× 9,7
TBR·24DHBA	1,60	4,8	× 2,6
TBR·25DHBA	1,45	4,3	× 2,4
$(\text{TBR-H})^+ \cdot (26\text{DHBA})^-$	1,44	4,3	× 2,4
$(\text{TBR-H})^+ \cdot (26\text{DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$	33,3	94,5	× 51,65
TBR·34DHBA	2,20	6,6	× 3,6
TBR·35DHBA	8,76	26,2	× 14,3

Analiza termogravimetryczna (TGA) oraz pomiary skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) pozwoliły określić zachowanie się badanych kompleksów teobrominy w wysokiej temperaturze. Za część pomiarów oraz interpretację uzyskanych wyników w pracach **A1** oraz **A2** odpowiadała mgr Daria Larowska-Zarych. Za część dotyczącą analizy termicznej w pracy **A4** była odpowiedzialna mgr Aneta Lewandowska. Na rysunkach 17-19

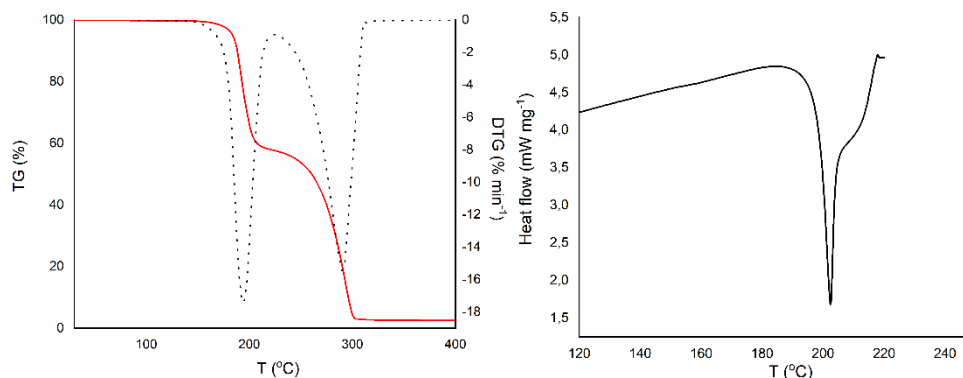
przedstawiono wyniki analiz TGA oraz DSC dla badanych układów. We wszystkich opisywanych kompleksach w pierwszym rozkładowi ulega koformer, którym jest pochodna hydroksylowa kwasu benzoowego, natomiast na samym końcu teobromina. Jedynie w $\text{TBR}\cdot 2(4\text{HBA})\cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{TBR}\cdot 23\text{DHBA}\cdot \text{H}_2\text{O}$ oraz $(\text{TBR-H})^+\cdot (26\text{DHBA})^-\cdot \text{H}_2\text{O}$ w pierwszym etapie uwolnienia ulega woda, co potwierdza jej obecność w tych układach.



Rys. 17. Wyniki jednoczesnej analizy termicznej (STA) dla układów $\text{TBR}\cdot 2\text{HBA}$ (wykres górny), $\text{TBR}\cdot 3\text{HBA}$ (wykres środkowy), $\text{TBR}\cdot 2(4\text{HBA})\cdot \text{H}_2\text{O}$ (wykres dolny). Krzywe TGA oznaczono na czarno, natomiast krzywe DSC są przedstawione w kolorze czerwonym. Dane opublikowano w pracy **A1**.



Rys. 18. Wyniki jednoczesnej analizy termicznej (STA) dla układów A) TBR·23DHBA·H₂O, B) TBR·24DHBA, C) TBR·25DHBA, D) (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O, E) TBR·34DHBA, F) TBR·35DHBA. Krzywe TGA oznaczono na czarno, natomiast krzywe DSC są przedstawione w kolorze czerwonym. Dane opublikowano w pracy **A2**.



Rys. 19. Wykresy TGA (kolor czerwony), DTG (kolor czarny przerywany) oraz DSC (kolor czarny) dla układu (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻. Dane opublikowane w pracy **A4**.

Jednym z określanych parametrów fizykochemicznych nowo otrzymywanych wieloskładnikowych układów jest temperatura topnienia. Parametr ten dla teobrominy wynosi 348°C¹⁴², z kolei wartości T_{top} zastosowanych koformerów zestawiono w Tabeli 11 razem z T_{top} otrzymanych adduktów teobrominy. Na podstawie wyznaczonych wartości tego parametru można dojść do wniosku, że omawiany parametr prawie dla wszystkich kompleksów spełnia poniższą zależność:

$$T_{top}(KWAS) < T_{top}(TBR-KWAS) < T_{top}(TBR)$$

Jedynie kompleks TBR·23HBA·H₂O ma niższą temperaturę topnienia zarówno od temperatury topnienia kwasu 2,3-dihydroksybenzoesowego, jak i teobrominy. Opisane zależności są w zgodzie z opublikowanym przez Germana Perlovicha raportem z 2020 roku dotyczącym zależności temperatur topnienia pomiędzy wieloskładnikowymi układami, a ich składnikami.¹⁴³ Autor tego raportu porównał dane dla prawie 2000 dwuskładnikowych kokryształów i podzielił je na 3 grupy:

- I – grupa kokryształów (54,5% analizowanych układów), dla których wartość temperatury topnienia jest pomiędzy wartościami temperatur topnienia koformera oraz API, tj. $T_{top}(koformera) < T_{top}(kokryształ) < T_{top}(API)$
- II – grupa kokryształów (14% analizowanych układów), których temperatura topnienia jest wyższa od temperatury topnienia zarówno koformera, jak i API, tj. $T_{top}(koformera)$ i $T_{top}(API) < T_{top}(kokryształ)$

- III – grupa kokryształów (31,5% analizowanych układów), których temperatura topnienia jest niższa od temperatury topnienia zarówno koformera, jak i API, tj. $T_{top}(\text{kokryształ}) < T_{top}(\text{koformer})$ i $T_{top}(\text{API})$

Na podstawie powyższego podziału kompleks $\text{TBR} \cdot 23\text{DHBA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ można zaklasyfikować do grupy III, natomiast pozostałe do grupy I, stanowiącej najliczniejszą grupę analizowanych układów.

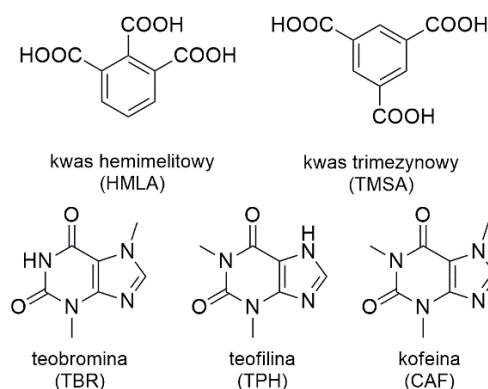
Tab. 11. Zestawienie temperatur topnienia wybranych koformarów z temperaturami topnienia otrzymanych kompleksów teobrominy z hydroksylowymi pochodnymi kwasu benzoowego z informacją dotyczącą temperatury $T_{5\%}$ (temperatura, w której 5% początkowej masy próbki ulega rozkładowi).

Układ TBR – kwas	Temperatura topnienia koformera, °C	Temperatura topnienia kompleksu, °C
TBR·2HBA	159	195
TBR·3HBA	200-203	222
TBR·2(4HBA)·H ₂ O	213-217	113 ^a , 215
TBR·23DHBA·H ₂ O	208	198
TBR·24DHBA	225	250
TBR·25DHBA	201	279
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	173	202
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O		<100 ^a , 193
TBR·34DHBA	201	235
TBR·35DHBA	238	268

^a temperatura, w której dochodzi do uwolnienia cząsteczek wody.

2.2. Otrzymywanie oraz analiza supramolekularna kompleksów wybranych alkaloidów purynowych (teobromina, teofilina, kofeina) z kwasami 1,3,5- i 1,2,3-benzenotrikarboksylowymi – publikacja A3

Celem niniejszego projektu było wykorzystanie strukturalnie podobnych alkaloidów purynowych, różniących się położeniem oraz liczbą grup metylowych w szkielecie ksantyny do kokryształizacji z kwasami benzeno-1,3,5-tri- i 1,2,3-tri- karboksylowym (kwas trimezynowy, TMSA) oraz benzeno-1,2,3-tri- karboksylowym (kwas hemimelitowy, HMLA), będących w stosunku do siebie izomerami strukturalnymi. Do niniejszych eksperymentów wykorzystano teobrominę (TBR), teofilinę (TPH) oraz kofeinę (CAF). Struktury zastosowanych w tej pracy związków przedstawiono na Rysunku 20.



Rys. 20. Struktury zastosowanych koformatorów (kwas trimezynowy - TMSA, kwas hemimelitowy - HMLA) oraz alkaloidów purynowych (teobromina - TBR, teofilina - TPH oraz kofeina - CAF).

Liczba zdeponowanych układów w bazie CSD,

Tab. 12. Liczba zdeponowanych krystalicznych układów wieloskładnikowych w bazie CSD, zawierających różne postacie kwasu trimezynowego (TMSA) oraz kwasu hemimelitowego (HMLA). Stan na 03.2023 r., uwzględniający kompleksy otrzymane w niniejszym projekcie (wartości w nawiasie).¹³⁰

Koformator	Kokryształ	Solwat kokryształu	Sól	Solwat soli	Kokryształ soli	Solwat soli kokryształicznej	Razem
TMSA	37 (+3)	43 (+1)	25	63	17	14	199 (+4)
HMLA	4 (+2)	3 (+1)	-	3 (+1)	-	-	10 (+4)

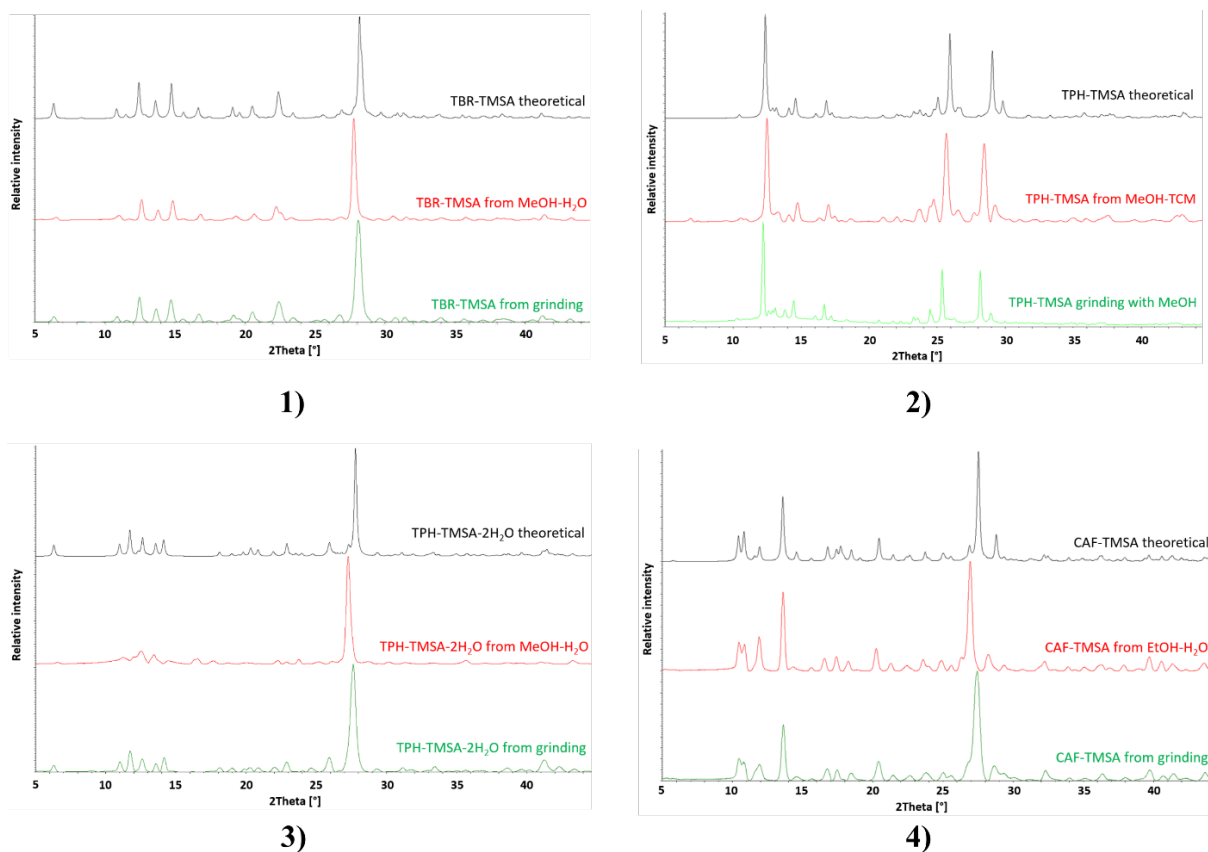
Wybór kwasu TMSA był podyktowany jego szerokim zainteresowaniem do współkrystalizacji, m. in. z szeregiem aromatycznych zasad azotowych^{144–149}, aminami^{150–153}, aminokwasami^{154,155}, amidami^{156–159}, kwasami karboksylowymi¹⁶⁰, alkoholami^{161,162}, czy też policyklicznymi węglowodorami aromatycznymi^{163–166}. Analiza bazy wykazała, że do marca 2023 roku zdeponowano łącznie 203 wieloskładnikowe układy różnego typu, zawierające kwas trimezynowy zarówno w formie obojętnej, jak i anionowej (Tab. 12). Z kolei do tej pory zdeponowano w bazie jedynie 14 układów, zawierających kwas hemimelitowy.¹³⁰ Zatem

na wybór kwasu HMLA złożyły się zarówno jego niewielka popularność jako koformera, jak i związana z tym konieczność lepszego zrozumienia tworzonych motywów supramolekularnych w otrzymywanych z jego udziałem układach wieloskładnikowych. Dodatkowym celem tego projektu było ukazanie, w jaki sposób tak niewielkie różnice strukturalne zarówno w budowie tych kwasów, jak i wybranych alkaloidów purynowych przekładają się na różnorodność w tworzeniu wielorakich supramolekularnych niekowalencyjnych połączeń, odpowiadających za stabilizację sieci krystalicznej, oraz na wybrane właściwości fizykochemiczne otrzymanych adduktów.

Tab. 13. Wyznaczone wartości ΔpK_a dla opisywanych układów alkaloid – kwas.

Alkaloid - kwas	pK_a (protonowana zasada) dla alkaloidu ^{138,167}	pK_a kwasu (parametr pK_{a1}) ¹⁶⁸	$\Delta pK_a = pK_a$ (protonowana zasada) – pK_{a1} (kwas) ¹⁴
TBR - TMSA	0,12	3,12	-3,0
TBR - HMLA	0,12	2,80	-2,68
CAF - TMSA	0,6	3,12	-2,52
CAF - HMLA	0,6	2,80	-2,20
TPH - TMSA	3,5	3,12	0,38
TPH - HMLA	3,5	2,80	0,7

Na podstawie wyznaczonych wartości ΔpK_a dla układów zawierających teobrominę oraz kofeinę (Tab. 13) można było oczekiwać powstania kokryształów tych alkaloidów z wybranymi koformerami TMSA oraz HMLA.¹⁴ Wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej, w tym analiza geometrii odpowiednich grup funkcyjnych, potwierdziły otrzymanie wieloskładnikowych adduktów, zawierających te alkaloidy, w których nie obserwuje się migracji protonu z grupy karboksylowej kwasu do zasadowego imidazolowego atomu azotu. Wartości parametru ΔpK_a wyznaczone dla par TPH – TMSA oraz TPH – HMLA, równe odpowiednio 0.38 oraz 0.7 leżą w zakresie pomiędzy -1 a 4. Zgodnie z raportem opublikowanym przez A. J. Cruz-Cabeza jest to zakres wartości ΔpK_a , w którym trudno jest przewidzieć lokalizację kwasowego protonu w finalnym produkcie, szczególnie w okolicy $\Delta pK_a \sim 1$, gdzie prawdopodobieństwo otrzymania kompleksów molekularnych lub jonowych jest identyczne.¹⁴ Co ciekawe, dla pary TPH – TMSA otrzymano molekularne kompleksy, natomiast dla pary TPH – HMLA, w zależności od prowadzonych warunków kokrysztalizacji otrzymano albo kokryształ, albo uwodnioną sól.

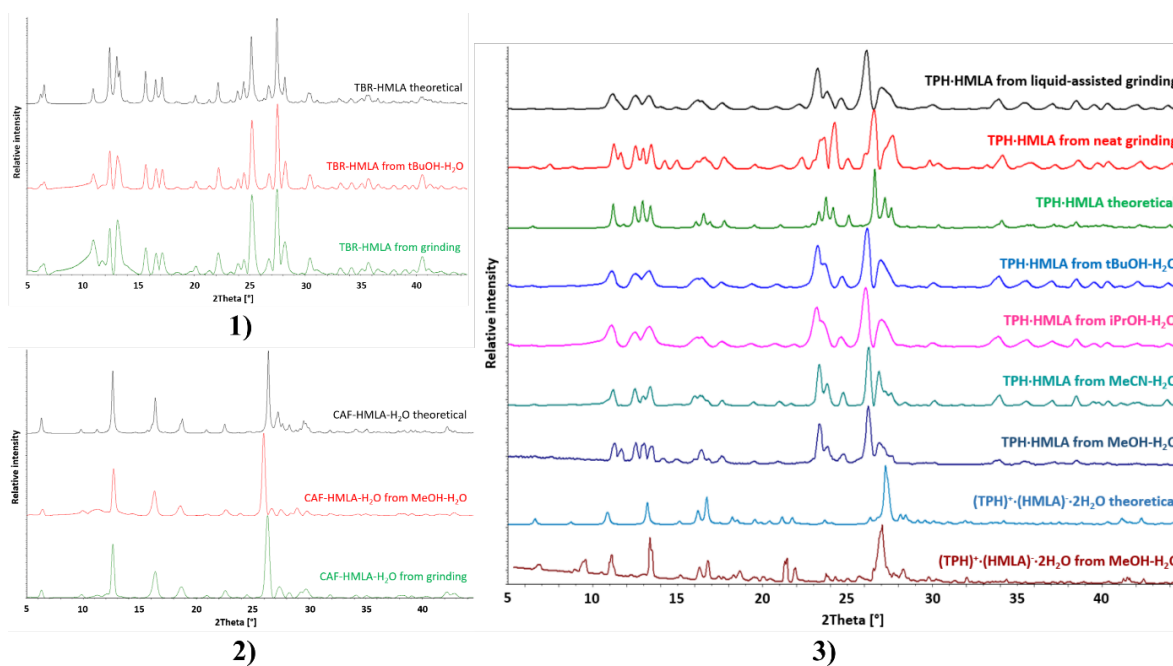


Rys. 21. Zestawienie dyfraktogramów proszkowych w układach zawierających kwas trimezynowy TMSA jako koformer. Kolor czarny przedstawia teoretyczne dyfraktogramy proszkowe otrzymane na podstawie rozwiązanych struktur krystalicznych. Kolor czerwony przedstawia fazę uzyskaną na drodze kokryształacji z roztworu, natomiast kolor zielony to faza otrzymana na drodze mielenia. (1) – kokryształ TBR·TMSA, (2) – kokryształ TPH·TMSA, (3) – hydrat kokryształu TPH·TMSA·2H₂O, (4) – kokryształ CAF·TMSA.

Wszystkie opisywane tu addukty alkaloidów purynowych z kwasami TMSA oraz HMLA otrzymano w czystej formie na drodze powolnego odparowania roztworu, co potwierdzają analizy proszkowe przedstawione na rysunkach 21 oraz 22. Wartym uwagi jest fakt, że celem otrzymania dobrej jakości monokryształów CAF·TMSA oraz CAF·HMLA·H₂O niezbędne było zastosowanie stechiometrycznego nadmiaru jednego ze składników. W przypadku kokryształu CAF·TMSA był to 2-krotny nadmiar TMSA względem kofeiny, natomiast w stosunku do CAF·HMLA·H₂O należało zastosować 10-krotny nadmiar kofeiny względem HMLA. Niełatwym zadaniem było również otrzymanie w sposób selektywny monokryształów (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Zastosowanie różnych układów rozpuszczalników tj. *t*-butanol-woda, izopropanol-woda, metanol-woda najczęściej skutkowało otrzymaniem mieszaniny TPH·HMLA i (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O z przewagą formy bezwodnej, co potwierdzała analiza proszkowa (pod mikroskopem było widocznych jedynie kilka monokryształów uwodnionej soli). Kokryształizacja TPH z udziałem HMLA w układzie

acetonitryl-woda prowadziła selektywnie do TPH·HMLA. Kilukrotnie otrzymano selektywnie $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ z mieszaniny metanol-woda, jednak nie udało się ustalić warunków sprzyjających powstawaniu tej fazy.

Wszystkie kompleksy molekularne otrzymano na drodze kokryształacji mechanochemicznej (Rys. 21, 22). Mielenia prowadzono na sucho (TBR·TMSA, TBR·HMLA, TPH·HMLA, CAF·TMSA, CAF·HMLA·H₂O) lub z dodatkiem niewielkiej ilości rozpuszczalnika (TPH·TMSA, TPH·TMSA·2H₂O) w czasie 30 minut. Co ciekawe, na drodze mielenia teofiliny z kwasem benzeno-1,3,5-trikarboksylowym (TMSA) na sucho nie było możliwe otrzymanie kokryształu TPH·TMSA. Reakcje mechanochemiczne, niezależnie od ilości substancji, czy też czasu jej prowadzenia, skutkowały powstaniem innych, niezidentyfikowanych faz. Rozwiązaniem okazało się dodanie do mieszaniny substratów niewielkiej ilości metanolu (Rys. 21.2). Z kolei mielenie kofeiny z kwasem benzeno-1,2,3-trikarboksylowym (HMLA) bez dodatku wody jako ciekłego medium prowadziło do otrzymania fazy hydratu kokryształu CAF·HMLA·H₂O (Rys. 22.2). Dzięki mieleniu teofiliny z kwasem benzeno-1,2,3-trikarboksylowym (HMLA) zarówno na sucho, jak i z niewielkim dodatkiem wody otrzymano kokryształ TPH·HMLA, natomiast nie zaobserwowano fazy $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ jako produktu reakcji mechanochemicznej (Rys. 22.3).



Rys. 22. Zestawienie dyfraktogramów proszkowych w układach zawierających kwas hemimelitowy HMLA jako koformery. (1) – kokryształ TBR·HMLA, (2) – hydrat kokryształu CAF·HMLA·H₂O, (3) – fazy uzyskane na drodze kokryształacji teofiliny z kwasem HMLA, kokryształ TPH·HMLA oraz hydrat soli $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Tab. 14. Geometria grup karboksylowych zaangażowanych w wiązanie wodorowe $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazol}}$ w opisywanych układach.

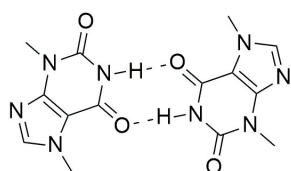
Kompleks alkaloid – kwas		$d_{\text{C=O}}$ [Å]	$d_{\text{C-O}}$ [Å]	$\Delta d^{a)}$ [Å]
TBR·TMSA	A ^{b)}	1,215(3)	1,319(3)	0,104
	B ^{b)}	1,217(3)	1,315(3)	0,098
TPH·TMSA		1,216(2)	1,309(2)	0,093
TPH·TMSA·2H ₂ O ^{c)}		1,2163(16)	1,3166(16)	0,1003
CAF·TMSA ^{d)}		1,217(3)	1,319(3)	0,102
TBR·HMLA		1,202(3)	1,325(3)	0,123
TPH·HMLA		1,231(9) ^{e)}	1,299(2)	0,068
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O		1,2357(19)	1,2786(19)	0,0429
CAF·HMLA·H ₂ O		1,216(3)	1,303(3)	0,097

a) wartość obliczona jako $\Delta d = d_{\text{C=O}} - d_{\text{C-O}}$; b) dwie cząsteczki teobrominy w asymetrycznej części komórki elementarnej kokryształu TBR·TMSA oznaczone indeksami A i B; c) dane dla grupy karboksylowej oddziałującej z imidazolowym atomem azotu poprzez cząsteczkę wody; d) dane dla nieuporządkowanego fragmentu struktury z większym czynnikiem obsadzenia; e) wartość $d_{\text{C=O}}$ dla nieuporządkowanego karbonylowego atomu tlenu z większym czynnikiem obsadzenia.

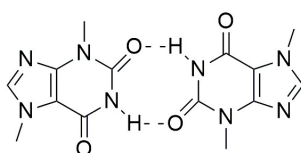
Ocenę charakteru (molekularnego lub jonowego) otrzymanych układów alkaloidów purynowych umożliwiła analiza określonych parametrów geometrycznych. Z pewnością należało określić różnicę (parametr Δd) pomiędzy długościami wiązań C=O oraz C-O w ugrupowaniu karboksylowym koformera, biorącym udział w tworzeniu wiązania wodorowego z imidazolowym atomem azotu alkaloidu o charakterze zasadowym (Tab. 14). Wartości tego parametru dla otrzymanych kompleksów molekularnych mieszczą się w zakresie od 0,68 Å dla TPH·HMLA do 0,123 Å dla TBR·HMLA. W kompleksie jonowym (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O wartość ta wynosi 0,0429 Å. Dodatkowo, wybrane parametry geometryczne pierścienia imidazolowego teofiliny we wspomnianym hydracie soli jednoznacznie wskazują na jonowy charakter tego adduktu (Tab. 15).

Tab. 15. Miary wybranych kątów walencyjnych α , β , γ , opisujących geometrię pierścienia imidazolowego w niniejszych układach alkaloid – kwas.

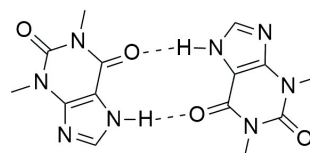
Układ alkaloid – kwas	α [°]	β [°]	γ [°]
TBR·TMSA (cząsteczka A)	104,5(2)	113,1(2)	106,1(2)
TBR·TMSA (cząsteczka B)	104,1(2)	113,0(2)	106,2(2)
TPH·TMSA	104,6(1)	112,3(1)	106,9(1)
TPH·TMSA·2H ₂ O	103,5(1)	113,6(1)	106,1(1)
CAF·TMSA (czynnik obsadzenia 89%)	104,0(2)	112,9(2)	106,1(2)
CAF·TMSA (czynnik obsadzenia 11%)	104(2)	114(2)	107,8(2)
TBR·HMLA	103,6(2)	113,7(2)	105,8(2)
TPH·HMLA	104,1(1)	112,6(1)	106,8(1)
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	106,26(12)	111,30(13)	107,32(12)
CAF·HMLA·H ₂ O	104,1(2)	113,0(2)	106,0(2)



a. TBR-TBR homosynton I
obecny w 8 strukturach

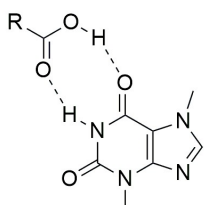


b. TBR-TBR homosynton II
obecny w 4 strukturach

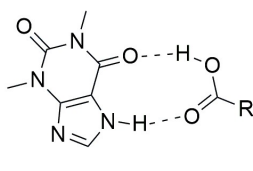


c. TPH-TPH homosynton
obecny w 63 strukturach

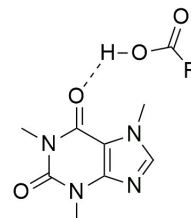
1)



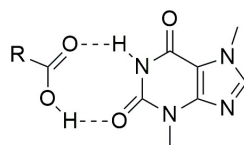
a. TBR-KWAS heterosynton I
obecny w 1 strukturze



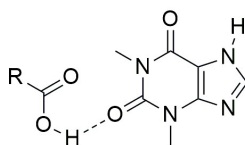
c. TPH-KWAS heterosynton I
obecny w 23 strukturach



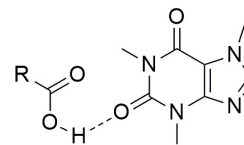
e. CAF-KWAS heterosynton I
obecny w 2 strukturach



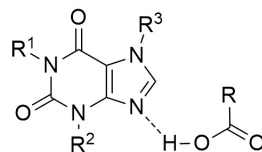
b. TBR-KWAS heterosynton II
obecny w 3 strukturach



d. TPH-KWAS heterosynton II
obecny w 5 strukturach

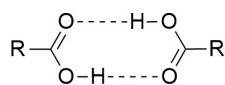


f. CAF-KWAS heterosynton II
obecny w 6 strukturach

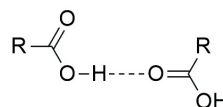


g. synton COOH...N_{imidazol}
obecny w 167 strukturach
(TBR: 10, TPH: 49, CAF: 98)

2)



a. cykliczny homodimer kwasu
karboksylowego
obecny w 5453 strukturach



b. heterosynton kwas
karboksylowy - karbonyl
obecny w 772 strukturach

3)

Rys. 23. (1) Syntony alkaloid-alkaloid obserwowane w strukturze krystalicznej kompleksów alkaloid – kwas.
(2) Najczęściej obserwowane heterosyntony alkaloid – kwas obserwowane w układach alkaloid – kwas.
(3) Najczęściej spotykane dimery kwasów karboksylowych w strukturach krystalicznych.¹⁶⁹ Liczba struktur w bazie CSD, w której dany synton występuje, została podana w kolorze niebieskim.¹³³ Dane dotyczą struktur zdeponowanych na dzień publikacji tej analizy (data publikacji pracy A3 z dnia 28.12.2020 r.). (Warunki wyszukiwania: określone współrzędne 3D, struktury ze wskaźnikiem rozbieżności $R \leq 0.1$, struktury bez poważnych błędów, tylko struktury organiczne. Dodatkowym warunkiem przy syntonach z udziałem grupy karboksylowej było zastosowanie znormalizowanych położeń krańcowych atomów wodoru).

Do kokryształizacji z wykorzystaniem kwasów trimezynowego oraz hemimelitowego jako koformerów wybrano takie alkaloidy purynowe, jak teobromina, teofilina oraz kofeina. Na różnorodność w tworzeniu możliwych oddziaływań niekowalencyjnych między cząsteczkami w opisywanych układach zdecydowanie mają wpływ zarówno położenie oraz liczba grup metylowych w cząsteczkach alkaloidów purynowych, jak i położenie grup karboksylowych w cząsteczkach koformerów. Dodatkowo, cząsteczka kwasu TMSA jest płaska, natomiast w cząsteczce HMLA bliskość ugrupowań karboksylowych sprawia, że wewnętrzna grupa karboksylowa jest skrzyślona w stosunku do pierścienia aromatycznego tego kwasu (Tab. 16). Wybrane koformery mogą tworzyć silne wiązania wodorowe tylko i wyłącznie poprzez grupy karboksylowe, w związku z tym, na etapie projektowania struktur krystalicznych można było przewidzieć tworzenie się syntonów supramolekularnych, należących do 3 głównych grup:

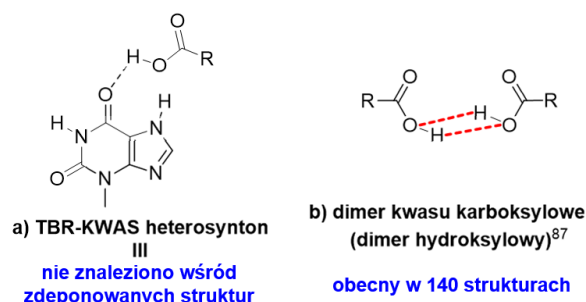
- homosyntony alkaloid – alkaloid (Rys. 23.1)
- heterosyntony alkaloid – kwas karboksylowy (Rys. 23.2)
- homosyntony oraz heterosyntony, w których atomy grup karboksylowych oddziałują niekowalencyjnie między sobą poprzez wiązania wodorowe (Rys. 23.3)

Tab. 16. Geometria wewnętrznej grupy karboksylowej kwasu hemimelitowego (HMLA) w opisywanych kompleksach alkaloid – HMLA.

Kompleks alkaloid - HMLA	Orientacja wewnętrznej grupy -COOH względem pierścienia aromatycznego HMLA
TBR·HMLA	97.3(3)°
TPH·HMLA	99.84(16)°
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	83.14(17)°
CAF·HMLA·H ₂ O	84.1(3)°

Teobromina z wybranymi koformerami tworzy kokryształy TBR·TMSA oraz TBR·HMLA. Spośród wszystkich opisanych w tej pracy układów, tylko i wyłącznie w TBR·TMSA zidentyfikowano homosynton alkaloid – alkaloid utworzony z dwóch cząsteczek teobrominy. Dimery TBR-TBR (homosynton II, Rys. 23.1b), obecne w sieci krystalicznej TBR·TMSA, występują również w strukturze czystej teobrominy. Co ciekawe, tworzenie się homosyntonu TBR-TBR I (Rys. 23.1a) w obecności grupy karboksylowej jest bardziej uprzywilejowane niż homosyntonu II, natomiast zastosowanie kwasu trimezynowego jako koformera nie spowodowało rozerwania wiązań wodorowych w dimerze amid – amid. Podobną sytuację obserwuje się po zastosowaniu kwasu 4-hydroksybenzoowego oraz 2,6-dihydroksybenzoowego jako koformerów do kokryształizacji teobrominy. Cząsteczki

TMSA oddziałują niekowalencyjnie z cząsteczkami alkaloidów poprzez wiązania wodorowe $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazol}}$ (Rys. 23.2g) oraz $\text{O-H}\cdots\text{O}$ z udziałem *egzo*-karbonylowego atomu tlenu, który nie bierze udziału w tworzeniu homosyntonu TBR-TBR (homosynton TBR-KWAS III, Rys. 24a). Dodatkowo, cząsteczki kwasów łączą się niekowalencyjnie poprzez oddziaływania $\text{O-H}\cdots\text{O}$, tworząc heterodimery (Rys. 23.3b).



Rys. 24. Inne syntony zidentyfikowane w opisywanych kokryształach teobrominy. Wiązania wodorowe pomiędzy grupami hydroksylowymi zaznaczono czerwoną przerywaną linią.

Zastosowanie kwasu hemimelitowego do kokryształizacji teobrominy powoduje rozerwanie wiązań wodorowych $\text{N-H}\cdots\text{O}$ między ugrupowaniami amidowymi tego alkaloidu. Dochodzi do utworzenia heterosyntonu I TBR-KWAS (Rys. 23.2a) z udziałem atomu tlenu grupy *egzo*-karbonylowej TBR oraz zewnętrznej grupy karboksylowej HMLA. Analiza danych CSD pokazała, że w przypadku rozerwania wiązań amidowych między cząsteczkami teobrominy, grupa karboksylowa chętniej tworzy heterosynton II TBR-KWAS (Rys. 23.2b), aniżeli I, obserwowany w kokryształe $\text{TBR}\cdot\text{HMLA}$. W tym przypadku atom tlenu grupy *endo*-karbonylowej nie bierze udziału w tworzeniu silnych niekowalencyjnych oddziaływań. W tworzeniu wiązania wodorowego $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazol}}$ zaangażowana jest wewnętrzna grupa karboksylowa HMLA (Rys. 23.2g). Nieoczekiwanie, w opisywanej strukturze, zidentyfikowano rzadko występujący dimer kwas-kwas (dimer hydroksylowy, Rys. 24b), w którym grupy hydroksylowe, pełniąc rolę zarówno donora, jak i akceptora, są odpowiedzialne za tworzenie silnych oddziaływań między tymi grupami¹⁶⁹. Ten typ dimeru znaleziono jedynie w strukturze 140 zdeponowanych układów w bazie CSD, z czego jedynie w 56 z nich grupy karbonylowe znajdują się po jednakowej stronie tworzonego wiązania wodorowego.¹³³ Dimer ten w 32 przypadkach ma symetrię C_2 , a spośród nich 10 układów krystalizuje w grupie przestrzennej $C2/c$, tak jak kokryształ $\text{TBR}\cdot\text{HMLA}$.

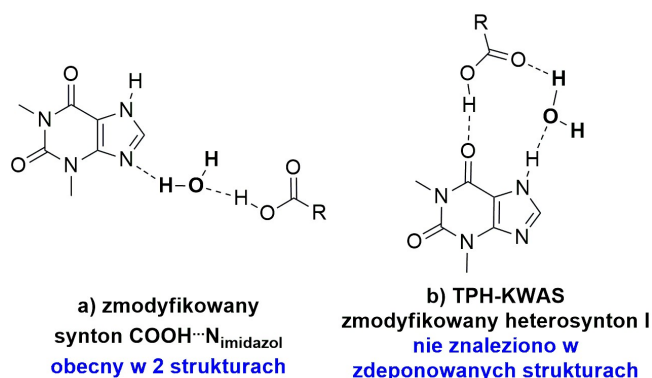
Teofilina, w zależności od warunków prowadzenia kokryształizacji, w połączeniu z kwasem benzeno-1,3,5-trikarboksylowym (TMSA), tworzy albo kokryształ $\text{TPH}\cdot\text{TMSA}$ albo

hydrat kokryształu $\text{TPH} \cdot \text{TMSA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Co ciekawe, na ówczesnym etapie badań, w bazie CSD odnaleziono jedynie 3 kwasowe koformery, które tworzą z teofiliną zarówno bezwodny, jak i uwodniony kompleks molekularny (Tab. 17). W obu opisywanych formach nie tworzy się homosynton pomiędzy dwiema cząsteczkami teofiliny (Rys. 23.1c). W strukturach krystalicznych $\text{TPH} \cdot \text{TMSA}$ oraz $\text{TPH} \cdot \text{TMSA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obserwuje się z kolei cykliczny heterosynton I TPH-KWAS (Rys. 23.2c). Synton $\text{COOH} \cdots \text{N}_{\text{imidazol}}$ (Rys. 23.2g) obserwowany jest tylko w kokryształe $\text{TPH} \cdot \text{TMSA}$. W strukturze $\text{TPH} \cdot \text{TMSA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ woda stanowi mostek pomiędzy imidazolowym atomem azotu teofiliny a ugrupowaniem karboksylowym (Rys. 25a). Cykliczny homodimer kwasu karboksylowego (Rys. 23.3a) jest obecny w $\text{TPH} \cdot \text{TMSA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, natomiast w $\text{TPH} \cdot \text{TMSA}$ wiązania wodorowe $\text{O-H} \cdots \text{O}=\text{C}$ tworzą heterosyntony z udziałem ugrupowań karboksylowych (Rys. 23.3b).

Tab. 17. Koformery, które w połączeniu z teofiliną, w zależności od warunków kokrysztalizacji, prowadzą do otrzymania zarówno kokryształu, jak i hydratu kokryształu.

Koformer	Wartość pK_a koformera	Stosunek stechiometryczny składników w formie bezwodnej ^{a)}	Stosunek stechiometryczny składników w formie uwodnionej ^{b)}
Kwas antranilowy	2,108	2:3 ¹⁷⁰	3:2:4 and 2:1:4 ¹⁷⁰
Kwas 2,4-dihydroksybenzoesowy	3,32	1:1 ¹²⁹	1:1:1 ¹⁷¹
Kwas cytrynowy	3,15	1:1 ^{c) 41}	1:1:1 ⁴¹

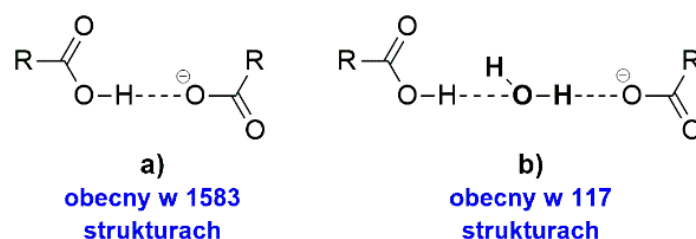
a) stechiometria kokryształu teofilina-kwas; b) stechiometria układu teofilina-kwas-woda; c) powstanie kokryształu teofiliny z kwasem cytrynowym zostało potwierdzone na podstawie pomiarów PXRD, ale natrafiono na trudności w wyhodowaniu kryształów do pomiaru, a stechiometria 1:1 jest hipotetyczna.



Rys. 25. Specyficzne heterosyntony zidentyfikowane w układach teofilina – kwas, w których tworzenie zaangażowana jest cząsteczka wody.

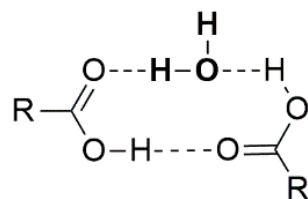
Zastosowanie kwasu hemimelitowego do kokrysztalizacji teofiliny również prowadzi do otrzymania dwóch różnych form krystalicznych – zarówno kokryształu $\text{TPH} \cdot \text{HMLA}$, jak i hydratu soli $(\text{TPH})^+ \cdot (\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Interesującym jest fakt, że nie znaleziono ani w literaturze ani w bazie krystalograficznej CSD przykładu koformera, którego kokrysztalizacja z wykorzystaniem teofiliny prowadziłyby do otrzymania kompleksu molekularnego lub

kompleksu jonowego w zależności od warunków procesu. W obu formach nie obserwuje się homosyntonów supramolekularnych. W kokryształach TPH·HMLA występuje typowy synton $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazol}}$ (Rys. 23.2g) oraz cykliczny heterosynton I TPH-KWAS (Rys. 23.2c). W tworzeniu obu tych oddziaływań biorą udział zewnętrzne grupy karboksylowe kwasu. Wewnętrzna grupa COOH stanowi donor wiązania wodorowego $\text{O-H}\cdots\text{O}$ dla *endo*-karbonylowego atomu tlenu teofiliny (heterosynton TPH-KWAS II, Rys. 23.2d). W przeciwieństwie do kokryształu TPH·HMLA, w stosunku do którego nie trudno było przewidzieć tworzenie się wspomnianych wyżej syntonów supramolekularnych, w jonowym kompleksie $(\text{TPH})^+\cdot(\text{HMLA})^-\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sieć wiązań wodorowych jest znacznie bardziej skomplikowana. W wiązaniu wodorowym $\text{COO}^-\cdots\text{H-N}_{\text{imidazol}}$ powstałej soli bierze udział wewnętrzna grupa karboksylowa kwasu HMLA. Cykliczny heterosynton I TPH-KWAS (Rys. 23.2c), obserwowany w dotychczas omówionych trzech układach zawierających teofilinę, tutaj został zmodyfikowany poprzez włączenie się cząsteczki wody (Rys. 25b). W tym układzie, ze względu na obecność grup COO^- oraz COOH, można było spodziewać się wystąpienia dimeru kwas karboksylowy – anion karboksylowy (Rys. 26a). W tym układzie występuje wersja tego dimeru z wbudowaną cząsteczką wody (Rys. 26b).



Rys. 26. Dimer kwas karboksylowy – anion karboksylowy oraz jego odpowiednik z wbudowaną cząsteczką wody.

Kofeina z kwasem trimezynowym tworzy kokryształ CAF·TMSA, natomiast kofeina z kwasem hemimelitowym tworzy hydrat kokryształu CAF·HMLA·H₂O. W obu układach, zgodnie z przewidywaniami, jedna z grup karboksylowych jest związana niekowalencyjnie z imidazolowym atomem azotu poprzez oddziaływanie $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazol}}$ (Rys. 23.2g), podczas gdy w kompleksie kofeiny z kwasem hemimelitowym to wewnętrzna grupa karboksylowa bierze udział w tworzeniu tego wiązania wodorowego. *Egzo*- oraz *endo*-karbonylowe atomy tlenu przy pirymidynowym pierścieniu kofeiny nie biorą udziału w tworzeniu odpowiednio heterosyntonów I i II CAF-KWAS poprzez silne wiązania wodorowe (Rys. 23.2e i 23.2f). W kokryształach CAF·TMSA powstają klasyczne homodimery $R_2^2(8)$ kwasu karboksylowego (Rys. 23.3a). W układzie CAF·HMLA·H₂O w niekowalencyjne oddziaływania między grupami karboksylowymi włącza się woda, tworząc cykliczne syntony $R_3^3(10)$ (Rys. 27).



Rys. 27. Cykliczny synton $R_3^3(10)$ złożony z wiązań wodorowych utworzonych z udziałem dwóch grup karboksylowych oraz cząsteczki wody.

Stacjonarne pomiary absorpcyjne w zakresie UV-Vis pozwoliły określić wpływ kokryształizacji wybranych alkaloidów purynowych na ich rozpuszczalność w wodzie. Za przeprowadzenie tych pomiarów dla uzyskanych układów alkaloid – kwas oraz udział w dyskusji wyników była odpowiedzialna mgr Daria Larowska-Zarych, którą zaproszono do współpracy przy niniejszym projekcie. Wyniki niniejszych badań zostały zestawione w Tabeli 18.

Tab. 18. Rozpuszczalność w wodzie otrzymanych układów teobrominy, teofiliny oraz kofeiny z kwasami TMSA oraz HMLA.

Alkaloid-kwas	Rozpuszczalność alkaloidu w wodzie, mol·L ⁻¹	Rozpuszczalność wybranego układu w wodzie, mol·L ⁻¹	Poprawa rozpuszczalności w wodzie wybranego układu względem alkaloidu
TBR·TMSA	0,00183 ⁸⁷	0,000897	× 0,5
TBR·HMLA		0,006046	× 3,3
TPH·TMSA	0,0457 ⁸³	0,005303	× 0,12
TPH·TMSA·2H ₂ O		0,004715	× 0,1
TPH·HMLA		0,0246	× 0,5
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O		0,347	× 7,6
CAF·TMSA		0,118 ⁷⁸	0,003388
CAF·HMLA·H ₂ O	0,0115		× 0,1

Kokryształizacja teobrominy z kwasem benzeno-1,3,5-trikarboksylowym (TMSA) spowodowała 2-krotny spadek rozpuszczalności tego alkaloidu w wodzie. Zastosowanie kwasu benzeno-1,2,3-trikarboksylowego jako koformera doprowadziło z kolei do otrzymania kokryształu ponad 3-krotnie lepiej rozpuszczalnego w wodzie w porównaniu do teobrominy.

Wieloskładnikowe kompleksy złożone z teofiliny oraz kwasu trimezynowego, tj. TPH·TMSA oraz TPH·TMSA·2H₂O mają porównywalną rozpuszczalność w wodzie. W ich przypadku obserwuje się odpowiednio prawie 9- i 10-krotny spadek rozpuszczalności w stosunku do czystej teofiliny. Zastosowanie kwasu hemimelitowego przyczyniło się do otrzymania układów lepiej rozpuszczalnych - kokryształu TPH·HMLA oraz hydratu soli (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Kokryształ TPH·HMLA jest jednak dalej gorzej rozpuszczalny w wodzie (2-krotnie) niż teofilina. Najlepiej rozpuszczalnym, spośród opisanych w tym miejscu

układów z teofiliną, jest $(TPH)^+ \cdot (HMLA)^- \cdot 2H_2O$, który prawie 8-krotnie lepiej rozpuszcza się w wodzie niż czysty alkaloid.

Oba kompleksy kofeiny są gorzej rozpuszczalne w wodzie niż czysty alkaloid, jednak kompleks $CAF \cdot HMLA \cdot H_2O$, zawierający kwas HMLA, jest lepiej rozpuszczalny od kokryształu $CAF \cdot TMSA$. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, iż układy, w których zastosowano HMLA jako koformer, są lepiej rozpuszczalne w wodzie w porównaniu do układów, gdzie rolę koformera pełni kwas TMSA.

3. Podsumowanie

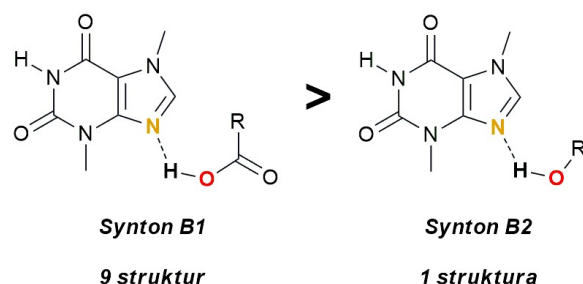
Badania zrealizowane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej pozwoliły na opracowanie sposobu kokryształizacji prowadzącej do otrzymania nowych krystalicznych kompleksów molekularnych wybranych alkaloidów purynowych, takich jak teobromina, teofilina oraz kofeina, z odpowiednio dobranymi koformerami. Rentgenowska analiza strukturalna pozwoliła na ocenę wpływu międzycząsteczkowych oddziaływań na stabilizację struktury oraz asocjacje cząsteczek w fazie stałej. Opracowane warunki kokryształizacji drogą powolnego odparowania pozwoliły na uzyskanie dobrych monokryształów, które poddano pomiarom rentgenowskim, a na podstawie uzyskanych danych rozwiązano i udokładniono strukturę 18 krystalicznych układów wieloskładnikowych. Wynikiem prac było otrzymanie 11 kokryształów, 4 hydratów kokryształów, 1 soli oraz 2 hydratów soli. Struktury krystaliczne kompleksów alkaloidów purynowych zostały zdeponowane w krystalograficznej bazie danych Cambridge Structural Database.

Lokalizacja atomu wodoru grupy karboksylowej cząsteczki koformera, która tworzy wiązanie wodorowe najczęściej z imidazolowym atomem azotu, była bardzo ważnym, ale nie jedynym wyznacznikiem wskazującym, czy mamy do czynienia z kokryształem, czy z solą. Drugie kryterium jest oparte na analizie różnicy długości wiązań C-O oraz C=O, dzięki której w łatwy sposób można ocenić, czy mamy do czynienia z ugrupowaniem karboksylowym czy karboksylanowym. Ponadto, zaobserwowano wyraźną różnicę miar wybranych kątów walencyjnych pierścienia imidazolowego, co pozwoliło jednoznacznie stwierdzić, czy mamy do czynienia z neutralną, czy kationową postacią alkaloidów purynowych w kryształach.

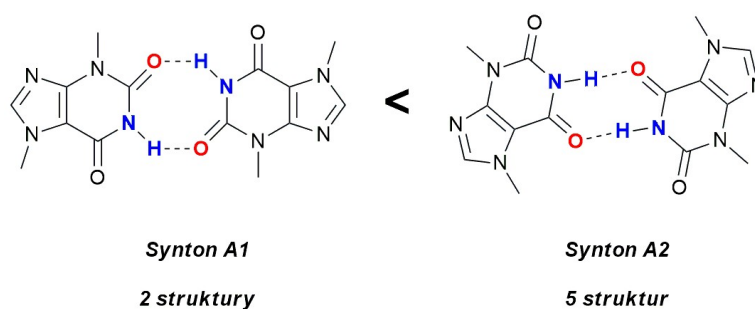
Zaprojektowano również syntezy mechanochemiczne, prowadzące do otrzymania układów, zawierających wybrane alkaloidy purynowe. Mielenia prowadzono w czasie od 30 do 45 minut w warunkach bezropuszczalnikowych lub z niewielkim dodatkiem rozpuszczalnika, co wpisuje się w ramy tzw. „zielonej chemii”. Identyfikację fazową ciał stałych, będących produktami powyższych reakcji, umożliwiła dyfraktometria proszkowa. Znajomość struktury krystalicznej umożliwiła wygenerowanie teoretycznych dyfraktogramów proszkowych, co znacznie ułatwiło potwierdzenie otrzymania danej fazy.

Wyniki współkryształizacji teobrominy z koformerami, będącymi mono- oraz dihydroksylowymi pochodnymi kwasu benzoowego przedstawiono w publikacjach **A1**, **A2** oraz **A4**. Teobromina w połączeniu z kwasami 2-hydroksy-, 3-hydroksy-, 2,4-dihydroksy-, 2,5-dihydroksy-, 3,4-dihydroksy- oraz 3,5-dihydroksybenzoowymi tworzy

kokryształy w stosunku stechiometrycznym 1:1. Kokrystalizacja tego alkaloidu z kwasami 4-hydroksy- oraz 2,3-dihydroksybenzoesowym prowadzi do hydratów kokryształów w stosunku stechiometrycznym odpowiednio 1:2:1 oraz 1:1:1. Podczas kokrystalizacji teobrominy z kwasem 2,6-dihydroksybenzoesowym obserwuje się transfer protonu, w wyniku czego, w zależności od warunków prowadzenia procesu, powstaje sól (1:1) lub monohydrat soli (1:1:1). Dominującą rolę w stabilizacji sieci krystalicznej wyżej wymienionych układów teobromina – kwas odgrywają silne wiązania wodorowe N-H \cdots O, O-H \cdots N oraz O-H \cdots O. Rentgenowska analiza strukturalna wykazała dominujący udział grupy karboksylowej koformatorów w tworzeniu syntonu B1 z zasadowym imidazolowym atomem azotu danego alkaloidu (Rys. 28). Spośród 10 struktur aż w 9 tworzy się omawiane oddziaływanie, z czego w dwóch przypadkach obserwuje się efekt migracji protonu i utworzenie soli (teobromina – kwas 2,6-dihydroksybenzoesowy). Synton B2 obserwuje się jedynie w hydracie teobromina – kwas 4-hydroksybenzoesowy, co wynika z formowania się homosyntonów kwas karboksylowy – kwas karboksylowy, co jest rzadkością w obecności zasadowego atomu azotu.



Rys. 28. Częstość występowania syntonu B1 w stosunku do syntonu B2 w układach teobromina – kwas.

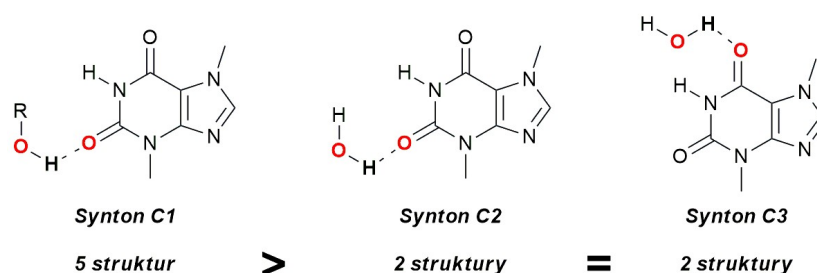


Rys. 29. Porównanie częstości występowania homosyntonów teobromina – teobromina w otrzymanych układach teobromina – kwas.

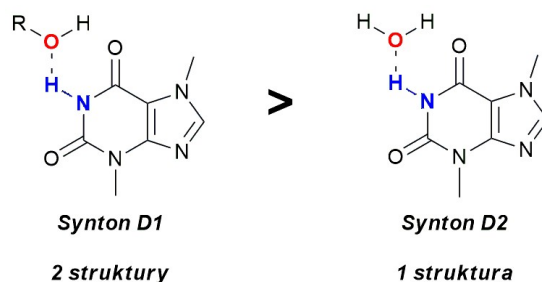
Podczas projektowania wieloskładnikowych układów teobromina – kwas należy również brać pod uwagę możliwość tworzenia się dimerów amid – amid pomiędzy dwiema cząsteczkami tego alkaloidu. W zdeponowanych do tej pory w bazie krystalograficznej CSD układach teobromina – kwas karboksylowy obserwuje się preferencyjne formowanie

homosyntonu A2 z udziałem *egzo*-karbonylowego atomu tlenu. Badania z wykorzystaniem hydroksylowych pochodnych kwasu benzoowego pokazały tę samą tendencję.

Atomy tlenu grup karbonylowych, obecne przy pierścieniu pirymidynowym teobrominy, stanowią dobre akceptory wiązań wodorowych. Grupy hydroksylowe obecne w cząsteczkach koformerów również mogą tworzyć z tymi grupami silne wiązania wodorowe. Zaobserwowano wyraźną preferencję atomów tlenu grupy *endo*-karbonylowej do niekowalencyjnego łączenia się z grupami hydroksylowymi. Z kolei atomy tlenu cząsteczek wody równie chętnie tworzą wiązania wodorowe zarówno z atomem tlenu *endo*-, jak i *egzo*-karbonylowym (Rys. 30). W układach, w których nie tworzy się dimer amid – amid między cząsteczkami teobrominy, grupa N-H przy pierścieniu pirymidynowym pełni rolę donora protonu częściej do atomu tlenu grupy hydroksylowej, aniżeli do atomu tlenu cząsteczki wody, co przedstawiono na Rys. 31.



Rys. 30. Heterosyntony z udziałem grup *endo*- (syntony C1 oraz C2) i *egzo*-karbonylowych (synton C3) wraz z częstością ich występowania w obserwowanych układach teobromina – kwas.



Rys. 31. Heterosyntony D1 oraz D2 z udziałem pirymidynowego atomu azotu teobrominy wraz z częstością ich występowania w obserwowanych układach teobromina – kwas.

Stwierdzono pozytywny wpływ kokryształizacji teobrominy z zastosowaniem mono- oraz dihydroksylowych pochodnych kwasu benzoowego na rozpuszczalność teobrominy w wodzie. Kokryształ TBR·2HBA jest najlepiej rozpuszczalny spośród otrzymanych układów teobrominy z zastosowaniem kwasów monohydroksybenzoowych. Spośród kompleksów molekularnych z kwasami dihydroksybenzoowymi, to kwas

3,5-dihydroksybenzoesowy przyczynił się do największego wzrostu rozpuszczalności tego alkaloidu (ponad 14-krotnego). Największą poprawę tego parametru (ponad 51-krotną) obserwuje się w hydracie soli $(\text{TBR-H})^+ \cdot (26\text{DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$. Badania TGA oraz DSC wykazały wysoką stabilność termiczną opisywanych układów TBR – kwas. Temperatura topnienia prawie wszystkich kokryształów znajduje się w przedziale pomiędzy temperaturą topnienia koformera oraz teobrominy. Jedynie kompleks $\text{TBR} \cdot 23\text{DHBA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ulega rozkładowi w niższej temperaturze niż sam koformer oraz teobromina.

W pracy **A3** opisano krystaliczne układy wieloskładnikowe, powstałe poprzez kokrystalizację teobrominy (TBR), teofiliny (TPH) oraz kofeiny (CAF) z kwasami 1,3,5- (TMSA) oraz 1,2,3-benzenotrikarboksylovym (HMLA). Otrzymano pięć kokryształów ($\text{TBR} \cdot \text{TMSA}$, $\text{TBR} \cdot \text{HMLA}$, $\text{TPH} \cdot \text{TMSA}$, $\text{TPH} \cdot \text{HMLA}$, $\text{CAF} \cdot \text{TMSA}$), dwa hydraty kokryształów ($\text{TPH} \cdot \text{TMSA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CAF} \cdot \text{HMLA} \cdot \text{H}_2\text{O}$) oraz hydrat soli $(\text{TPH})^+ \cdot (\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Ustalono warunki otrzymywania kompleksów molekularnych zarówno na drodze kokrystalizacji z roztworu, jak i reakcji mechanochemicznej. Monokrystały $(\text{TPH})^+ \cdot (\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ otrzymano na drodze kokrystalizacji roztworu, jednak nie udało się ustalić warunków powtarzalnej syntezy tego kompleksu jonowego. Nie zidentyfikowano również tej fazy jako produktu reakcji mechanochemicznej.

Na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej zidentyfikowano szereg syntonów supramolekularnych, które podzielono na trzy grupy: homosyntony alkaloid – alkaloid, heterosyntony alkaloid – kwas karboksylowy oraz homo- lub heterosyntony, w których udział biorą ugrupowania karboksylowe. Omówiono i porównano częstość ich występowania w zdeponowanych już układach alkaloid – kwas karboksylowy w bazie CSD. Badania te pokazały, w jaki sposób niewielkie zmiany strukturalne, takie jak liczba oraz podstawienie grup metylowych w cząsteczkach alkaloidów purynowych, jak i wzajemne ułożenie grup karboksylowych w cząsteczkach koformatorów wpływa na tworzenie się różnorodnych motywów wiązań wodorowych, co jest istotne już na etapie projektowania tego typu kompleksów. Wykazano również większy potencjał kwasu hemimelitowego jako koformera do poprawy rozpuszczalności w wodzie alkaloidów purynowych w stosunku do kwasu trimezynowego. Spośród otrzymanych układów lepiej rozpuszczalnymi w wodzie w porównaniu do czystych alkaloidów są kokryształ $\text{TBR} \cdot \text{HMLA}$ oraz dihydrat soli $(\text{TPH})^+ \cdot (\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Powyższe badania stanowią poważny wkład w chemii supramolekularnej oraz inżynierii krystalicznej alkaloidów purynowych, ze szczególnym uwzględnieniem teobrominy, oraz

wzbogaciły wiedzę na ten temat. Przed rozpoczęciem badań nad kokryształami TBR, w bazie CSD zdeponowanych było jedynie 14 wieloskładnikowych układów krystalicznych, zawierających ten alkaloid. Niewielka liczba depozytów prawdopodobnie związana była z trudnościami natury eksperymentalnej, które pojawiły się w szczególności na etapie syntezy supramolekularnej. Jednocześnie prowadzone prace nad otrzymaniem monokryształów, jak i ustaleniem warunków syntezy mechanochemicznej doprowadziły do 12 nowych faz, zawierających teobrominę. Przeprowadzone badania podstawowe nie tylko wzbogaciły bazę krystalograficzną, ale mogą otworzyć drogę do dalszych prac nad wprowadzeniem teobrominy na rynek farmaceutyczny.

4. Bibliografia

- 1 F. Wöhler, *Justus Lieb. Ann. Chem.*, 1844, 153.
- 2 M. C. Etter and T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 5896–5897.
- 3 M. C. Etter and G. M. Frankenbach, *Chem. Mater.*, 1989, **1**, 10–12.
- 4 N. Schultheiss and A. Newman, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 2950–2967.
- 5 S. Kumar and A. Nanda, *Indian J Pharm Sci*, 2018, **79**, 858–871.
- 6 P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis and M. J. Zaworotko, *J Pharm Sci*, 2006, **95**, 499–516.
- 7 S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. Kumar Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna and M. J. Zaworotko, *Cryst Growth Des*, 2012, **12**, 2147–2152.
- 8 E. Grothe, H. Meekes, E. Vlieg, J. H. ter Horst and R. de Gelder, *Cryst Growth Des*, 2016, **16**, 3237–3243.
- 9 M. Malkoch, E. Malmström and A. M. Nyström, in *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, eds. K. Matyjaszewski and M. Möller, Elsevier, Amsterdam, 2012, pp. 113–176.
- 10 J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 89–112.
- 11 G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, 1989.
- 12 G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2311–2327.
- 13 M. K. Corpinot and D.-K. Bučar, *Cryst Growth Des*, 2019, **19**, 1426–1453.
- 14 A. J. Cruz-Cabeza, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 6362–6365.
- 15 X. Fu, J. Li, L. Wang, B. Wu, X. Xu, Z. Deng and H. Zhang, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 26474–26478.
- 16 U. Patel, M. Haridas and T. P. Singh, *Acta Crystallogr C*, 1988, **44**, 1264–1267.
- 17 M. R. Caira, *J Cryst Spectrosc*, 1991, **21**, 641–648.
- 18 M. R. Caira, *J Cryst Spectrosc*, 1992, **22**, 193–200.
- 19 R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman, L. A. Morales, B. Moulton, N. Rodríguez-Hornedo and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2003, 186–187.
- 20 S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. Bailey Walsh, N. Rodríguez-Hornedo and M. J. Zaworotko, *Cryst Growth Des*, 2003, **3**, 909–919.
- 21 Ö. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889–1896.
- 22 D. D. Gadade and S. S. Pekamwar, *Adv Pharm Bull*, 2016, **6**, 479–494.
- 23 R. Kumar Bandaru, S. R. Rout, G. Kenguva, B. Gorain, N. A. Alhakamy, P. Kesharwani and R. Dandela, *Front. in Pharmacol.*, 2021, 12:780582.
- 24 K. Izutsu, T. Koide, N. Takata, Y. Ikeda, M. Ono, M. Inoue, T. Fukami and E. Yonemochi, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, **64**, 1421–1430.
- 25 G. Kuminek, F. Cao, A. Bahia de Oliveira da Rocha, S. Gonçalves Cardoso and N. Rodríguez-Hornedo, *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **101**, 143–166.
- 26 A. Kumar, S. Kumar and A. Nanda, *Adv Pharm Bull*, 2018, **8**, 355–363.
- 27 G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah and J. R. Crison, *Pharm Res*, 1995, **12**, 413–420.
- 28 A. A. Somani, K. Thelen, S. Zheng, M. N. Trame, K. Coboeken, M. Meyer, K. Schnizler, I. Ince, S. Willmann and S. Schmidt, *Br J Clin Pharmacol*, 2016, **81**, 137–147.
- 29 Y. Yang, P. J. Faustino, D. A. Volpe, C. D. Ellison, R. C. Lyon and L. X. Yu, *Mol. Pharmaceutics*, 2007, **4**, 608–614.

- 30 O. O. Oyetunde, F. Tayo, M. O. Akinleye and B. A. Aina, *Dissolution Technol.*, 2012, **19**, 51–55.
- 31 A. Y. Abuhelwa, D. J. R. Foster, S. Mudge, D. Hayes and R. N. Upton, *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, **59**, 5681–5696.
- 32 S.-G. Yang, *Arch. Pharm. Res.*, 2010, **33**, 1835–1842.
- 33 Y. Fujioka, K. Kadono, Y. Fujie, Y. Metsugi, K. Ogawara, K. Higaki and T. Kimura, *J Control Release*, 2007, **119**, 222–228.
- 34 X. Shi, B. Fan, C. Gu, X. Zhou, C. Wang and Z. Ding, *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, **59**, 101875.
- 35 E. Jantratid, S. Prakongpan, J. B. Dressman, G. L. Amidon, H. E. Junginger, K. K. Midha and D. M. Barends, *J Pharm Sci*, 2006, **95**, 974–984.
- 36 X. Ji, D. Wu, C. Li, J. Li, Q. Sun, D. Chang, Q. Yin, L. Zhou, C. Xie, J. Gong and W. Chen, *Cryst Growth Des*, 2022, **22**, 428–440.
- 37 K. Sun, K. Mikule, Z. Wang, G. Poon, A. Vaidyanathan, G. Smith, Z.-Y. Zhang, J. Hanke, S. Ramaswamy and J. Wang, *Oncotarget*, 2018, **9**, 37080–37096.
- 38 D. Patel, D. Patel, J. Prajapati, U. Patel and V. Patel, *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, **4**, S116–117.
- 39 A. R. Thayyil, T. Juturu, S. Nayak and S. Kamath, *Adv Pharm Bull*, 2020, **10**, 203–212.
- 40 S. Khan, M. Zahoor, M. U. Rahman and Z. Gul, *Z Phys Chem*, 2023, **237**, 273–332.
- 41 S. Karki, T. Frišćić, W. Jones and W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharmaceutics*, 2007, **4**, 347–354.
- 42 O. N. Kavanagh, D. M. Croker, G. M. Walker and M. J. Zaworotko, *Drug Discov Today*, 2019, **24**, 796–804.
- 43 E. Sravani, M. K. C. Mannava, D. Kaur, B. R. Annapurna, R. A. Khan, K. Suresh, S. Mittapalli, A. Nangia and B. D. Kumar, *Cur Sci India*, 2015, **108**, 1097–1106.
- 44 S. Kumar, O. Prakash, A. Gupta and S. Singh, *Curr Org Synth*, 2019, **16**, 385–397.
- 45 G. L. Perlovich and A. N. Manin, *Russ J Gen Chem*, 2014, **84**, 407–414.
- 46 D. Douroumis, S. A. Ross and A. Nokhodchi, *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, **117**, 178–195.
- 47 N. Pawar, A. Saha, N. Nandan and J. V. Parambil, *Crystals*, 2021, **11**, 303.
- 48 M. Rodrigues, B. Baptista, J. A. Lopes and M. C. Sarraguça, *Int J Pharm*, 2018, **547**, 404–420.
- 49 I.-C. Wang, M.-J. Lee, S.-J. Sim, W.-S. Kim, N.-H. Chun and G. J. Choi, *Int J Pharm*, 2013, **450**, 311–322.
- 50 F. L. F. Soares and R. L. Carneiro, *Spectrochim Acta A*, 2017, **180**, 1–8.
- 51 M. D. Eddleston, B. Patel, G. M. Day and W. Jones, *Cryst Growth Des*, 2013, **13**, 4599–4606.
- 52 A. Alhalaweh, W. Kaialy, G. Buckton, H. Gill, A. Nokhodchi and S. P. Velaga, *AAPS PharmSciTech*, 2013, **14**, 265–276.
- 53 S. Patil, K. Chaudhari and R. Kamble, *J. King Saud Univ. Sci.*, 2018, **30**, 138–141.
- 54 L. Padrela, M. A. Rodrigues, J. Tiago, S. P. Velaga, H. A. Matos and E. G. de Azevedo, *Cryst Growth Des*, 2015, **15**, 3175–3181.
- 55 K. C. Müllers, M. Paisana and M. A. Wahl, *Pharm Res*, 2015, **32**, 702–713.
- 56 S. Hiendrawan, B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa and R. R. Tjandrawinata, *Int J Pharm Pharm Sci*, 2016, 89–98.
- 57 L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, A. C. Fernandes, H. A. Matos and E. G. De Azevedo, *J. Supercrit. Fluids*, 2010, **53**, 156–164.
- 58 D. Hasa, G. Schneider Rauber, D. Voinovich and W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 7371–7375.
- 59 A. Mukherjee, R. D. Rogers and A. S. Myerson, *CrystEngComm*, 2018, **20**, 3817–3821.

- 60 S. Korde, S. Pagire, H. Pan, C. Seaton, A. Kelly, Y. Chen, Q. Wang, P. Coates and A. Paradkar, *Cryst Growth Des*, 2018, **18**, 2297–2304.
- 61 M. Asgarpour Khansary, S. Shirazian and G. Walker, *Int. J. Pharm.*, 2021, **601**, 120495.
- 62 S. Rehder, N. P. A. Christensen, J. Rantanen, T. Rades and C. S. Leopold, *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **85**, 1019–1030.
- 63 J. Lombard, D. A. Haynes and T. Le Roex, *Cryst Growth Des*, 2020, **20**, 7840–7849.
- 64 V. Titapiwatanakun, A. W. Basit and S. Gaisford, *Cryst Growth Des*, 2016, **16**, 3307–3312.
- 65 S. Aher, R. Dhumal, K. Mahadik, A. Paradkar and P. York, *Eur J Pharm Sci*, 2010, **41**, 597–602.
- 66 S. Pagire, S. Korde, R. Ambardekar, S. Deshmukh, R. C. Dash, R. Dhumal and A. Paradkar, *CrystEngComm*, 2013, **15**, 3705.
- 67 C. C. Sun, *Expert Opin Drug Del*, 2013, **10**, 201–213.
- 68 J.-C. Christopherson, F. Topić, C. J. Barrett and T. Friščić, *Cryst Growth Des*, 2018, **18**, 1245–1259.
- 69 M. Jiang, C. Zhen, S. Li, X. Zhang and W. Hu, *Front Chem*, 2021, 9:764628.
- 70 M. Li, Z. Li, Q. Zhang, B. Peng, B. Zhu, J. Wang, L. Liu and X. Mei, *Cryst Growth Des*, 2018, **18**, 6123–6132.
- 71 S. Siswandi, T. Rusdiana and J. Levita, *J App Pharm Sci*, 2015, **5**, 078–082.
- 72 M. J. Mnguni, J. P. Michael and A. Lemmerer, *Acta Crystallogr C*, 2018, **74**, 715–720.
- 73 M. Guo, X. Sun, J. Chen and T. Cai, *Acta Pharm. Sin. B.*, 2021, **11**, 2537–2564.
- 74 M. A. El-Sakka, *Phytochemistry Alkaloids*, Al Azhar University, 3rd Edition., 2010.
- 75 J. Sawynok, *Drugs*, 1995, **49**, 37–50.
- 76 N. Singh, A. K. Shreshtha, M. S. Thakur and S. Patra, *Heliyon*, 2018, **4**, e00829.
- 77 J. dePaula and A. Farah, *Beverages*, 2019, **5**, 37.
- 78 M. C. Allan, B. Owens and L. J. Mauer, *J Food Sci*, 2020, **85**, 1815–1826.
- 79 A. V. Trask, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Cryst Growth Des*, 2005, **5**, 1013–1021.
- 80 L. Mary Novena, S. Suresh Kumar, S. Athimoolam, K. Saminathan and B. Sridhar, *J Mol Struct*, 2017, **1133**, 294–306.
- 81 A. Trask, W. Motherwell and W. Jones, *Int J Pharm*, 2006, **320**, 114–123.
- 82 M. K. Shukla and P. C. Mishra, *J Mol Struct*, 1994, **324**, 241–249.
- 83 B. Sarma and B. Saikia, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 4753–4765.
- 84 E. Y. Andreeva, S. G. Dmitrienko and Y. A. Zolotov, *Russ. Chem. Rev.*, 2012, **81**, 397–414.
- 85 H. J. Smit, in *Methylxanthines*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011, **200**, pp. 201–234.
- 86 T. Jeliński, D. Stasiak, T. Kosmalski and P. Cysewski, *Pharmaceutics*, 2021, **13**, 1118.
- 87 P. Sanphui and A. Nangia, *J Chem Sci*, 2014, **126**, 1249–1264.
- 88 P. Randjelović, S. Veljković, N. Stojiljković, D. Sokolović, I. Ilić, D. Laketić, D. Randjelović and N. Randjelović, *Acta Fac. Med. Naissensis*, 2015, **32**, 259–265.
- 89 L. Alfonso, G. Ai, R. C. Spitale and G. J. Bhat, *Br J Cancer*, 2014, **111**, 61–67.
- 90 K. Chong, S. Rossall and M. Atong, *J Agr Sci*, 2009, **1**, p15.
- 91 S. Khadem and R. J. Marles, *Molecules*, 2010, **15**, 7985–8005.
- 92 M. Grootveld and B. Halliwell, *Biochem Pharmacol*, 1988, **37**, 271–280.
- 93 M. Spiegel, K. Kapusta, W. Kołodziejczyk, J. Saloni, B. Żbikowska, G. A. Hill and Z. Sroka, *Molecules*, 2020, **25**, 3088.
- 94 S. George, P. V. Benny, S. Kuriakose and C. George, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2011, **4**, 126–130.
- 95 S. George, P. J. Benny, S. Kuriakose, C. George and S. Gopalakrishnan, *Med. Plants. Int. J. Phytomed. Relat. Ind.*, 2011, **3**, 237.
- 96 J. H. Graziano, R. W. Grady and A. Cerami, *J Pharmacol Exp Ther*, 1974, **190**, 570–575.

- 97 M. Kalinowska, E. Gołębiowska, G. Świdorski, S. Męczyńska-Wielgosz, H. Lewandowska, A. Pietryczuk, A. Cudowski, A. Astel, R. Świsłocka, M. Samsonowicz, A. B. Złowodzka, W. Priebe and W. Lewandowski, *Nutrients*, 2021, **13**, 3107.
- 98 F. Abedi, B. M. Razavi and H. Hosseinzadeh, *Phytother Res*, 2020, **34**, 729–741.
- 99 E. V. Curto, C. Kwong, H. Hermersdörfer, H. Glatt, C. Santis, V. Virador, V. J. Hearing and T. P. Dooley, *Biochem Pharmacol*, 1999, **57**, 663–672.
- 100 K. S. Dahal, S. Gamagedara, U. D. Nuwan Perera and B. K. Lavine, *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2019, **42**, 681–687.
- 101 S. P. Santoso, S. Ismadji, A. E. Angkawijaya, F. E. Soetaredjo, A. W. Go and Y. H. Ju, *J Mol Liq*, 2016, **221**, 617–623.
- 102 D. Orhon, E. U. Cokgor, T. Katipoglu, G. Insel and O. Karahan, *Bioresource Technol*, 2010, **101**, 2665–2671.
- 103 S. Nishibe, in *Food Factors for Cancer Prevention*, eds. H. Ohigashi, T. Osawa, J. Terao, S. Watanabe and T. Yoshikawa, Springer Japan, Tokyo, 1997, pp. 276–279.
- 104 A. K. Khan, R. Rashid, N. Fatima, S. Mahmood, S. Mir, S. Khan, N. Jabeen and G. Murtaza, *Acta Pol Pharm.*, 2015, **72**, 643–650.
- 105 R. Harini and K. V. Pugalendi, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2010, **21**, 79–91.
- 106 A. Lemmerer, J. Bernstein and V. Kahlenberg, *CrystEngComm*, 2010, **12**, 2856.
- 107 S. M. A. Mashhadi, U. Yunus, M. H. Bhatti and M. N. Tahir, *J Mol Struct*, 2014, **1076**, 446–452.
- 108 S. M. A. Mashhadi, A. S. Batsanov, S. A. Sajjad, Y. Nazir, M. H. Bhatti and U. Yunus, *J Mol Struct*, 2021, **1226**, 129388.
- 109 K. N. Jarzemska, A. A. Hoser, S. Varughese, R. Kamiński, M. Malinska, M. Stachowicz, V. R. Pedireddi and K. Woźniak, *Cryst Growth Des*, 2017, **17**, 4918–4931.
- 110 K. K. Sarmah, T. Rajbongshi, S. Bhowmick and R. Thakuria, *Acta Crystallogr B*, 2017, **73**, 1007–1016.
- 111 S. K. Rai, D. Baidya and A. K. Nangia, *CrystEngComm*, 2021, **23**, 5994–6011.
- 112 L. H. Thomas, C. Wales and C. C. Wilson, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 7372–7375.
- 113 X. Liao, M. Gautam, A. Grill and H. J. Zhu, *J Pharm Sci*, 2010, **99**, 246–254.
- 114 P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. L. Peterson, M. B. Hickey, T. R. Shattock and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2005, 4601.
- 115 S. Aitipamula, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 2381.
- 116 J.-J. Devogelaer, M. D. Charpentier, A. Tijink, V. Dupray, G. Coquerel, K. Johnston, H. Meekes, P. Tinnemans, E. Vlieg, J. H. ter Horst and R. de Gelder, *Cryst Growth Des*, 2021, **21**, 3428–3437.
- 117 S. K. Nechipadappu, I. R. Reddy, K. Tarafder and D. R. Trivedi, *Cryst Growth Des*, 2019, **19**, 347–361.
- 118 R. Khatioda, P. Bora and B. Sarma, *Cryst Growth Des*, 2018, **18**, 4637–4645.
- 119 M. Wan, J. Fang, J. Xue, J. Liu, J. Qin, Z. Hong, J. Li and Y. Du, *Int J Mol Sci*, 2022, **23**, 8550.
- 120 R. Khatioda, B. Saikia, P. J. Das and B. Sarma, *CrystEngComm*, 2017, **19**, 6992–7000.
- 121 K. K. Sarmah, K. Boro, M. Arhangelskis and R. Thakuria, *CrystEngComm*, 2017, **19**, 826–833.
- 122 V. M. Hariprasad, S. K. Nechipadappu and D. R. Trivedi, *Cryst Growth Des*, 2016, **16**, 4473–4481.
- 123 S. Aitipamula, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 1823–1827.
- 124 S. Aitipamula, A. B. H. Wong, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 8515.
- 125 R. Seera and T. N. Guru Row, *Cryst Growth Des*, 2020, **20**, 4667–4677.

- 126 L. S. Reddy, S. J. Bethune, J. W. Kampf and N. Rodríguez-Hornedo, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 378–385.
- 127 D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray and G. G. Z. Zhang, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 1932–1943.
- 128 G. G. Z. Zhang, R. F. Henry, T. B. Borchardt and X. Lou, *J Pharm Sci*, 2007, **96**, 990–995.
- 129 D.-K. Bučar, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang and L. R. MacGillivray, *Cryst Growth Des*, 2014, **14**, 5318–5328.
- 130 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Crystallogr B*, 2016, **72**, 171–179.
- 131 H. D. Clarke, K. K. Arora, H. Bass, P. Kavuru, T. T. Ong, T. Pujari, L. Wojtas and M. J. Zaworotko, *Cryst Growth Des*, 2010, **10**, 2152–2167.
- 132 F. Fischer, M. Joester, K. Rademann and F. Emmerling, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 14969–14974.
- 133 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Crystallogr B*, 2016, **72**, 171–179.
- 134 F. Fischer, G. Scholz, L. Batzdorf, M. Wilke and F. Emmerling, *CrystEngComm*, 2014, **17**, 824–829.
- 135 S. Karki, L. Fábíán, T. Frišćić and W. Jones, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3133–3136.
- 136 A. J. Cruz-Cabeza, S. Karki, L. Fábíán, T. Frišćić, G. M. Day and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2224.
- 137 C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler and P. A. Wood, *J Appl Crystallogr*, 2020, **53**, 226–235.
- 138 J. F. B. Pereira, A. Magri, M. V. Quental, M. Gonzalez-Miquel, M. G. Freire and J. A. P. Coutinho, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2016, **4**, 1512–1520.
- 139 N. Papadopoulos and A. Avranas, *J Solution Chem*, 1991, **20**, 293–300.
- 140 I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson and R. Taylor, *Acta Crystallogr B*, 2002, **58**, 389–397.
- 141 K. A. Ford, Y. Ebisuzaki and P. D. Boyle, *Acta Crystallogr C*, 1998, **54**, 1980–1983.
- 142 A. Martin, A. N. Paruta and A. Adjei, *J Pharm Sci*, 1981, **70**, 1115–1120.
- 143 G. Perlovich, *Acta Crystallogr B*, 2020, **76**, 696–706.
- 144 D. R. Weyna, T. Shattock, P. Vishweshwar and M. J. Zaworotko, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 1106–1123.
- 145 F. A. A. Paz and J. Klinowski, *CrystEngComm*, 2003, **5**, 238–244.
- 146 A. E. Ion, A. Dogaru, S. Shova, A. M. Madalan, O. Akintola, S. Ionescu, M. Voicescu, S. Nica, A. Buchholz, W. Plass and M. Andruh, *CrystEngComm*, 2018, **20**, 4463–4484.
- 147 Y. Han, T. Zhang, Q. Chen, X. Chen and P. Xue, *Cryst Growth Des*, 2021, **21**, 1342–1350.
- 148 H. Aghabozorg, S. Goodarzi, M. Mirzaei and B. Notash, *Acta Crystallogr E*, 2011, **67**, o126–o126.
- 149 X.-H. Li, X.-X. Lei and S. Wang, *Acta Crystallogr E*, 2005, **61**, o1802–o1804.
- 150 S. Bhattacharya and B. K. Saha, *Cryst Growth Des*, 2011, **11**, 2194–2204.
- 151 Y. Yan, B. M. Kariuki, C. E. Hughes, A. J. Logsdail and K. D. M. Harris, *Cryst Growth Des*, 2020, **20**, 5736–5744.
- 152 R. E. Melendez, C. V. K. Sharma, M. J. Zaworotko, C. Bauer and R. D. Rogers, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1996, **35**, 2213–2215.
- 153 J.-M. Chen, J.-J. Sun, W.-W. Huang, Y.-N. Lao and S.-P. Yang, *Acta Crystallogr E*, 2007, **63**, o3053–o3053.
- 154 F. H. Herbstein and M. Kapon, *Acta Crystallogr B*, 1979, **35**, 1614–1619.
- 155 F. H. Herbstein, M. Kapon, I. Maor and G. M. Reisner, *Acta Crystallogr B*, 1981, **37**, 136–140.

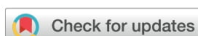
- 156 I. Sathisaran and S. V. Dalvi, *Cryst Growth Des*, 2021, **21**, 2076–2092.
- 157 L. Rajput and K. Biradha, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 40–42.
- 158 S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. Bailey Walsh, N. Rodríguez-Hornedo and M. J. Zaworotko, *Cryst Growth Des*, 2003, **3**, 909–919.
- 159 S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, K. Fujii and H. Uekusa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 6013–6016.
- 160 R. Liang, J. Samanta, B. Shao, M. Zhang, R. J. Staples, A. D. Chen, M. Tang, Y. Wu, I. Aprahamian and C. Ke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 23176–23181.
- 161 R. Liu, K.-F. Mok and S. Valiyaveetil, *New J. Chem.*, 2001, **25**, 890–892.
- 162 F. H. Herbststein and R. E. Marsh, *Acta Crystallogr B*, 1977, **33**, 2358–2367.
- 163 O. Ermer and J. Neudörfl, *HCA*, 2001, **84**, 1268–1313.
- 164 S. V. Kolotuchin, E. E. Fenlon, S. R. Wilson, C. J. Loweth and S. C. Zimmerman, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1996, **34**, 2654–2657.
- 165 R. Santra and K. Biradha, *Cryst Growth Des*, 2009, **9**, 4969–4978.
- 166 F. H. Herbststein, M. Kapon and V. Shteiman, *Acta Crystallogr B*, 2001, **57**, 692–696.
- 167 I. Pérez-Martínez, S. Sagrado and M. J. Medina-Hernández, *Anal. Chim. Acta*, 1995, **304**, 195–201.
- 168 R. Williams, pKa Data Compiled by R. Williams, https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/pka-compilation-williams.pdf, (accessed June 7, 2023).
- 169 L. D’Ascenzo and P. Auffinger, *Acta Crystallogr B*, 2015, **71**, 164–175.
- 170 B. Saikia, P. Bora, R. Khatioda and B. Sarma, *Cryst Growth Des*, 2015, **15**, 5593–5603.
- 171 Z.-L. Wang and L.-H. Wei, *Acta Crystallogr E*, 2007, **63**, o1681–o1682.

Publikacja A1. M. Goldyn*, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*, CrystEngComm, 21 (38), 2019, 5721-5732



CrystEngComm

PAPER



Cite this: *CrystEngComm*, 2019, 21, 5721

Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties†

Mateusz Goldyn, * Daria Larowska,
Weronika Nowak and Elżbieta Bartoszak-Adamska

Theobromine, an organic compound from the purine alkaloid group, is much less soluble in polar solvents than its analogues, *i.e.* caffeine and theophylline, that is why it has been used as an active pharmaceutical ingredient (API) model in cocrystal preparation. A series of theobromine (TBR) cocrystallization processes from solutions with such cofomers as 2-hydroxybenzoic acid (2HBA), 3-hydroxybenzoic acid (3HBA) and 4-hydroxybenzoic acid (4HBA) were carried out. In addition, neat grinding and liquid-assisted grinding were performed. The obtained cocrystals TBR-2HBA and TBR-3HBA as well as TBR-2(4HBA)-H₂O cocrystal monohydrate have been characterized by single crystal X-ray diffraction (SXRD), PXRD, UV-vis and STA (TGA/DSC) analyses. In all cases no proton transfer from the acid molecule to the imidazole nitrogen atom in theobromine was observed. TBR-acid heterosynthons are sustained by N...H-O interactions, where proton donors in TBR-2HBA and TBR-3HBA are carboxylic groups, and in TBR-2(4HBA)-H₂O the proton donor is the hydroxyl group of the acid molecule. In each cocrystal, TBR-TBR homosynthon R₂²(8) formation by N-H...O hydrogen bonds was observed. Acid-acid dimers are created only in the crystal lattice of TBR-2(4HBA)-H₂O. In the obtained cocrystals, similar supramolecular synthons were observed, such as in theophylline and caffeine cocrystals with the same cofomers. C-H...O and π ... π forces present in the described structures are responsible for 2D and 3D structure stabilization.

Received 30th June 2019,
Accepted 9th August 2019

DOI: 10.1039/c9ce01020c

rsc.li/crystengcomm

1. Introduction

The term “cocrystal” was used for the first time by Friedrich Wöhler in 1844 for quinhydrone, which consists of quinone and hydroquinone.¹ Cocrystals can be defined as homogeneous solids, composed of two or more substances (molecular and/or ionic) with a well-defined stoichiometric ratio, except simple salts and solvates. Their components have to be solids under ambient conditions.² In 2004, a subgroup of cocrystals was defined, where one of the components is an active pharmaceutical ingredient (API).³ A new drug has to undergo a series of clinical trials, before it is placed on the market. Unfortunately, a lot of medicines (60–70%), which have good pharmacological properties, are characterized by poor aqueous solubility, which results in poor bioavailability.^{4–6} In this

case, improvement of the physicochemical properties such as solubility, stability, permeability or tabletability is crucial from the perspective of drug companies. The long times needed for introducing drugs on the market are usually connected with higher costs for pharmaceutical companies. A lot of methods like particle size reduction,⁷ nanoparticle formation,⁸ encapsulation⁹ self-emulsifying drug delivery system (SEDDS),¹⁰ salt formation,¹¹ complexation,¹² *etc.* can be used to improve the solubility of APIs in water. Moreover, cocrystallization of APIs with selected cofomers is also used to improve the medicine's properties.¹³ Cafcit (caffeine citrate),^{14,15} Steglatro (ertugliflozin L-pyroglyutamic acid)^{16,17} and Lexapro (escitalopram oxalate)^{18,19} are examples of medicine cocrystals. When it comes to the advantages of this method, APIs can exist in a stable crystalline form and their pharmacological activity is maintained while improving the physicochemical properties.

Theobromine is an organic compound, which belongs to the purine alkaloid group. It is present in cacao, yerba mate, kola nut, the guarana berry and the tea plant.²⁰ It is one of the metabolites formed in the human liver as a result of caffeine demethylation.²¹ It affects the nervous system (cAMP

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland. E-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available: Steady-state absorption calibration curves of TBR-2HBA, TBR-3HBA and TBR-2(4HBA)-H₂O. CCDC 1934751, 1934758 and 1934759. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ce01020c

deactivation). It is a vasodilator and heart stimulant and it has diuretic properties.²² For these reasons, it can be classified as an API but currently it is rarely used in the pharmaceutical industry. Although the theobromine molecule is structurally similar to paraxanthine, theophylline and caffeine, it is less soluble in water than them (0.33 g L⁻¹ for theobromine, 1 g L⁻¹ for paraxanthine, 7.4 g L⁻¹ for theophylline, and 21.6 g L⁻¹ for caffeine).²³ That is why theobromine was chosen as an API model for cocrystallization and as a result, its solubility in water can be improved. Mono-hydroxybenzoic acids were used as cofomers, because they have proton-donor groups. Our choice is also related to an earlier use of these cofomers for theophylline and caffeine cocrystallization (Fig. 1).^{24,25}

In this paper, two cocrystals of theobromine (TBR) with 2-hydroxybenzoic acid (2HBA) and 3-hydroxybenzoic acid (3HBA), and a cocrystal hydrate with 4-hydroxybenzoic acid (4HBA) were reported.

All of these solids were obtained by slow evaporation from different solutions and they were analyzed by a single-crystal X-ray diffraction method. Steady-state UV-vis spectroscopy was used to determine the cocrystal solubility. Additionally, simultaneous thermal analysis (STA) measurement was carried out.

2. Experimental section

2.1. Materials

TBR (99%) was purchased from Swiss Herbal Institute. 2HBA ($\geq 99\%$), 3HBA (99%) and 4HBA ($\geq 99\%$) were obtained from Sigma-Aldrich. Hydroxybenzoic acids were used for cocrystallization without purification. Methanol was purchased from Chempur and ethanol from Stanlab. In all absorption experiments, Millipore distilled water (18 M Ω cm) was used.

2.2. Crystallographic database CSD search

To date, 31 different structures containing theobromine have been reported and they are available in the Cambridge Structural Database.²⁶ 10 of them contain carboxylic acid, such as 5-chlorosalicylic acid (CSATBR), oxalic acid (GORGUR), trifluoroacetic acid (HIJYAB), malonic acid (HIJYEF), gallic acid (MUPPET), acetic acid (NURYUV), salicylic acid (RUTHEV), anthranilic acid (ZIZRUX and ZIZRUX01), and 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid (ZOYBOG). Only five of them are composed of theobromine and a benzoic acid derivative: CSATBR, MUPPET, RUTHEV, ZIZRUX, and ZOYBOG. The ConQuest program was used for searching deposited structures containing theobromine.^{26,27}

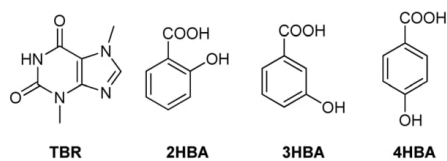


Fig. 1 Theobromine and monohydroxybenzoic acids.

2.3. Cocrystal preparation

2.3.1. Cocrystallization by slow evaporation from solution. Single crystals of TBR-2HBA and TBR-3HBA were obtained by slow evaporation from ethanol-water solution, and TBR-2(4HBA)·H₂O crystals from methanol-water solution. We used stoichiometric ratios of theobromine and the particular mono-hydroxybenzoic acid. TBR (16.1 mg, 0.09 mmol) with 2HBA (12.5 mg, 0.09 mmol), TBR (17.5 mg, 0.097 mmol) with 3HBA (13.4 mg, 0.097 mmol) and TBR (13.5 mg, 0.075 mmol) with 4HBA (20.7 mg, 0.15 mmol) were dissolved by heating and stirring, respectively. Monocrystals were obtained by slow evaporation of filtrates under ambient conditions within 3–5 days.

2.3.2. Cocrystallization by grinding. Substance cogrinding was carried out in stainless steel milling jars, where the stoichiometric amounts of theobromine with the given acid and two 6 mm stainless steel balls were placed inside. TBR (16.0 mg, 0.089 mmol) with 2HBA (12.5 mg, 0.091 mmol) and TBR (17.8 mg, 0.099 mmol) with 3HBA (13.7 mg, 0.099 mmol) were subjected to neat grinding, respectively. TBR (12.0 mg, 0.067 mmol) and 4HBA (18.5 mg, 0.134 mmol) were co-ground with the addition of 20 μ l of water. Milling was performed using an oscillatory ball mill Retsch MM300 for 45 minutes at a frequency of 25 Hz.

2.4. Single-crystal X-ray diffraction (SXRD)

X-ray diffraction data were collected on an Oxford Diffraction SuperNova diffractometer equipped with a CuK α radiation source ($\lambda = 1.54178$ Å) and with a Cryojet cooling system. CrysAlisPro²⁸ and CrysAlisRed²⁹ were used for data collection and data reduction, respectively. Multi-scan absorption correction was applied to the diffraction data.³⁰ Olex2 software was used as an interface to facilitate the solution, refinement and structural analysis.³¹ The structures were solved using intrinsic phasing with SHELXT-2015 and were refined with SHELXL-2015 software.³² For non-hydrogen atoms, refinements were carried out with anisotropic atomic displacement parameters. All hydrogen atoms were derived from a difference Fourier map and they were refined isotropically. In TBR-2(4HBA)·H₂O, hydrogen atoms of two carboxyl groups are disordered over two positions and they were refined with restraints (occupancies 0.5 for H1C and H2C atoms, 0.25 for H1D and 0.75 for H2D atoms). The extinction coefficient was applied in the refinement of TBR-2HBA and TBR-3HBA structures. The crystallographic data and refinement details are presented in Tables 1 and 2.

2.5. Powder X-ray diffraction (PXRD)

Powder samples of components and cocrystals synthesized by grinding and by slow evaporation from solution were measured on an Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a MoK α radiation source ($\lambda = 0.71073$ Å) at room temperature. The main goal of using the grinding method was to test this technique as an alternative way for this cocrystal synthesis. Experimental conditions: scanning intervals, 5–50° (2 θ); step size, 0.01°; and time per step, 0.5 s. CrysAlisPro²⁸ was used for data collection. The experimental and calculated powder

Table 1 Cocrystal detection wavelengths

	Detection wavelength (λ_{det})
TBR-2HBA	320
TBR-3HBA	310
TBR-2(4HBA)-H ₂ O	300

patterns from the crystal structures were analyzed using Kdif software.³³

2.6. Solubility studies of cocrystals by steady-state absorption spectroscopy

Steady-state UV-vis spectroscopy was used to determine the cocrystal solubility in distilled water. The powdered samples of cocrystals obtained by cocrystallization from solution were used for measurements. UV-vis absorption spectra were recorded using a two-beam spectrometer Cary 100 UV-vis scanning from 200 to 800 nm with 1 nm increments. Quartz cells with an optical length of 10 mm were used. Calibration curves of every cocrystal were prepared (Fig. S1†). Substance concentrations *versus* absorbance of the substance at detec-

tion wavelength (Table 1) were plotted. A linear relationship was obtained and the slope was calculated from the graph.

To determine the solubility of the cocrystals, saturated aqueous solutions of each were prepared. The absorbance at detection wavelength (λ_{det}) was measured and the concentration of the substance was calculated by applying the following relationship:

$$[\text{substance}] = \frac{\text{absorbance at detection wavelength}(\lambda_{\text{det}})}{\text{slope}} \quad (1)$$

2.7. Simultaneous thermal analysis (STA)

The thermal properties of the samples were characterized using a STA analyser (Perkin-Elmer STA6000). The sample measurements were carried out under a nitrogen atmosphere from room temperature to 400 °C at 10 °C min⁻¹.

3. Results and discussion

In this paper, three solids containing theobromine and monohydroxybenzoic acids are presented. This dimethylxanthine cocrystallizes with 2HBA and 3HBA (1:1) as co-

Table 2 Crystallographic data and experimental details for 1, 2 and 3 cocrystals

	1 TBR-2HBA	2 TBR-3HBA	3 TBR-2(4HBA)-H ₂ O
Deposition number	1934751	1934758	1934759
Molecular formula	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₇ H ₆ O ₃	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₇ H ₆ O ₃	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·2(C ₇ H ₆ O ₃)·H ₂ O
Formula weight, g mol ⁻¹	318.29	318.29	474.43
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	P1	P2 ₁ /c	P1
<i>a</i> , Å	6.8096(2)	6.4812(2)	7.0166(2)
<i>b</i> , Å	7.9530(3)	23.7503(7)	12.4761(4)
<i>c</i> , Å	14.0826(4)	9.3288(3)	24.6450(8)
α , °	94.042(2)	90	99.639(3)
β , °	103.561(2)	101.841(3)	91.740(3)
γ , °	103.726(3)	90	99.464(3)
<i>V</i> , Å ³	713.78(4)	1405.44(8)	2094.29(12)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	2, 1	4, 1	4, 2
<i>F</i> (000)	332	664	992
<i>D</i> _x , g cm ⁻³	1.481	1.504	1.505
Radiation, Å	1.54184	1.54184	1.54184
μ , mm ⁻¹	0.975	0.990	1.02
<i>T</i> , K	150.0(1)	150.0(1)	130.0(1)
Crystal size, mm ³	0.57 × 0.20 × 0.18	0.26 × 0.11 × 0.09	0.21 × 0.11 × 0.05
2 θ range for data collection, °	6.514 to 152.442	7.444 to 152.012	7.290 to 153.214
Index ranges (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -10 ≤ <i>k</i> ≤ 9 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -29 ≤ <i>k</i> ≤ 29 -11 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -30 ≤ <i>l</i> ≤ 30
Collected reflections	14 874	8760	16 429
Independent reflections	2986 (<i>R</i> _{int} = 0.0287, <i>R</i> _{sigma} = 0.0184)	2911 (<i>R</i> _{int} = 0.0216, <i>R</i> _{sigma} = 0.0214)	8559 (<i>R</i> _{int} = 0.0302, <i>R</i> _{sigma} = 0.0369)
Reflections with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	2795	2627	7299
Data/restraints/parameters	2986/0/265	2911/0/265	8559/0/797
Final <i>R</i> indices with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> ₁ = 0.0352 <i>wR</i> ₂ = 0.0982	<i>R</i> ₁ = 0.0384 <i>wR</i> ₂ = 0.1052	<i>R</i> ₁ = 0.0452 <i>wR</i> ₂ = 0.1325
Final <i>R</i> indices with all data	<i>R</i> ₁ = 0.0372 <i>wR</i> ₂ = 0.1003	<i>R</i> ₁ = 0.0437 <i>wR</i> ₂ = 0.1086	<i>R</i> ₁ = 0.0525 <i>wR</i> ₂ = 0.1388
GOF	1.046	1.162	1.067
Extinction coefficient	0.0061(13)	0.0013(3)	None
$\Delta\rho_{\text{min}}$, $\Delta\rho_{\text{max}}$, e Å ⁻³	-0.19, 0.28	-0.20, 0.21	-0.33, 0.33

Table 3 Calculated ΔpK_a values

Acid	$pK_{a\text{acid}}$	ΔpK_a^a
2HBA	3.01	-3.92
3HBA	4.08	-4.99
4HBA	4.57	-5.48

^a $pK_{a\text{base}}$ (theobromine) is equal to -0.91.

crystals. A hydrate was formed by combination of TBR and 4HBA (1 : 2). The bond lengths of C–O and C=O indicate the carboxylic group geometry. The difference Fourier map clearly shows the position of the acidic hydrogen atom near the oxygen atom of the carboxyl group in 2HBA and 3HBA. There is no proton transfer from hydroxyl groups of the 4HBA molecules to the imidazole nitrogen atom of TBR (Table 3).

The ΔpK_a parameter, described by the following equation:

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{acid}) \quad (2)$$

allows prediction of salt or cocrystal formation.³⁴ The determined values of ΔpK_a are less than zero. So, there is a high probability that the combination of theobromine with mono-hydroxybenzoic acids would result in cocrystals.

3.1. Crystal structure of the investigated cocrystals

3.1.1. TBR-2HBA cocrystal. For the first time, a theobromine (TBR) 2-hydroxybenzoic acid (2HBA) cocrystal was obtained by F. Fischer *et al.* in 2015 by cocrystallization from

solution and by neat grinding.³⁵ The structure was refined to an *R* value of 10.16%. In the above paper, there is no description of hydrogen bonds present in TBR-2HBA. Therefore, we decided to repeat the cocrystallization and X-ray analysis to obtain satisfactory refinement parameters.

TBR-2HBA crystallizes in the triclinic space group $P\bar{1}$ with one TBR and one 2HBA molecule in the asymmetric unit (Fig. 2a). Typical C–O and C=O bond lengths of the carboxylic group were observed (1.310(1) Å for C7–O2 and 1.233(2) Å for C7=O1), which confirmed the crystallochemical nature of this cocrystal. Each TBR molecule is hydrogen bonded to 2HBA via O2–H2...N4 interaction (synthon III, Fig. 3 and Table 4). The *ortho*-hydroxyl group in 2HBA participates in intramolecular hydrogen bonding O3–H3...O1 and six-membered ring $S_1^1(6)$ is formed. In the crystal lattice, a finite centrosymmetric four-component system was identified (Fig. 2b). In this system two molecules of TBR interact via N1–H1...O4ⁱⁱ hydrogen bonds (synthon II).

TBR-2HBA tetramers are connected by C–H...O forces creating a 2D layer parallel to the crystallographic plane (210). The oxygen atom of the *endo*-carbonyl group of TBR participates in C6–H6...O5ⁱ hydrogen bonding (Table 4), which together with the COOH...N_{imidazole} heterosynthon forms the $R_4^1(22)$ motif. Carbon atom C14 of the methyl group at the imidazole ring acts as a donor in C14–H14C...O3^{iv} interaction, which takes part in cyclic array $R_6^0(22)$ formation (Fig. 2b). Two TBR molecules in neighboring sheets are connected through C14–H14B...O4^{iv} hydrogen bonding. Layers are arranged in an offset manner and form stacks (Fig. 2c), which are held together by $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(2\text{HBA})$ forces (Fig. 2d and Table 5).

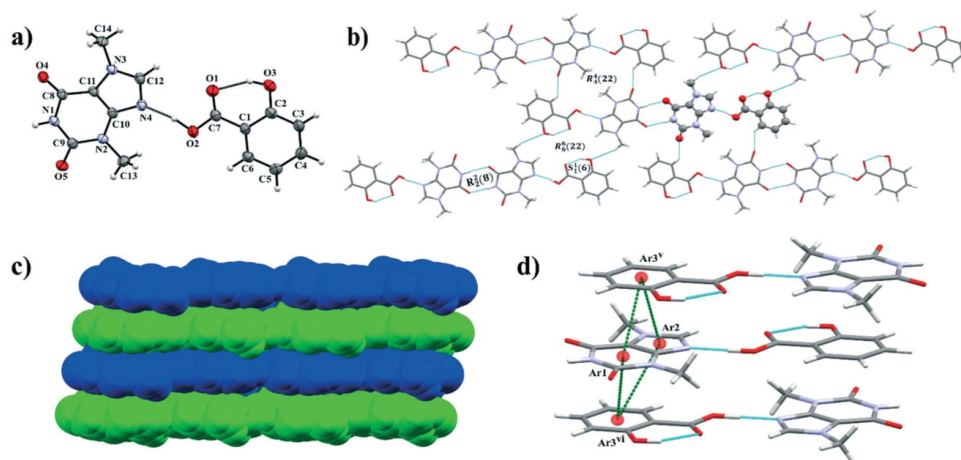


Fig. 2 a) ORTEP representation of the asymmetric unit of the TBR-2HBA cocrystal (thermal ellipsoids were drawn with the 50% probability level); b) molecular layer composed of four-component centrosymmetric systems of TBR-2HBA connected by C–H...O hydrogen bonds; structural motifs $S_1^1(6)$, $R_2^2(8)$, $R_4^1(22)$ and $R_6^0(22)$ are marked; c) neighboring TBR-2HBA sheets represented by green and blue colors interlinked via $\pi\cdots\pi$ interactions; d) representation of stacking interaction in the TBR-2HBA cocrystal (symmetry codes: (v) $1-x, 1-y, 1-z$, (vi) $2-x, 1-y, 1-z$).

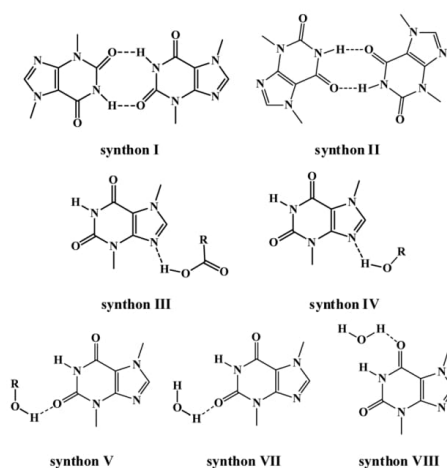


Fig. 3 Theobromine synthons observed in the described cocrystal structures.

3.1.2. TBR-3HBA cocrystal. The TBR-3HBA cocrystal, which crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$, contains one TBR and one 3HBA molecule in the asymmetric unit (Fig. 4a). The bond lengths of C–O (1.327(1) Å) and C=O (1.217(2) Å) confirmed that a cocrystal was obtained. In the crystal lattice, four-component centrosymmetric motif $R_4^4(26)$ composed of two TBR and two 3HBA molecules is observed (Fig. 4b). This alkaloid is hydrogen bonded to two 3HBA molecules by O2–H2...N4 (synthon III) and O3–H3...O5ⁱⁱⁱ (synthon V) hydrogen bonds (Fig. 3 and Table 4). TBR–TBR dimers $R_2^2(8)$ are held by N1–H1...O4ⁱⁱ (synthon II) interaction, where the *exo*-carbonyl of TBR is involved in this formation.

The components of this cocrystal are arranged in ribbons parallel to the (152) and (15 $\bar{2}$) crystallographic planes, which are inclined by $\gamma = 100.6(1)^\circ$ and form the “zigzag” sheet (Fig. 5a) by C5–H5...O3ⁱ interactions between 3HBA molecules (Fig. 4c). The 1D ribbons form stacks, which are sustained by $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(\text{TBR})$ and $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(3\text{HBA})$ forces (Fig. 5b and Table 5). The average distance between neighboring layers is equal to 3.159(1) Å. The distance between

Table 4 Hydrogen bond parameters for the described cocrystals

Cocrystal	D–H...A	D–H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	D–H...A [Å]
TBR-2HBA	C6–H6...O5 ⁱ	0.99(2)	2.42(2)	3.146(2)	130(1)
	N1–H1...O4 ⁱⁱ	0.87(2)	1.96(2)	2.835(1)	175(2)
	C14–H14B...O4 ⁱⁱⁱ	0.99(2)	2.55(2)	3.387(2)	142(2)
	C14–H14C...O3 ^{iv}	0.99(2)	2.72(2)	3.646(2)	157(2)
	O3–H3...O1	0.92(2)	1.75(2)	2.587(1)	149(2)
	O2–H2...N4	1.05(2)	1.60(3)	2.635(1)	168(2)
Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y, -z + 1$; (ii) $-x + 1, -y, -z$; (iii) $-x + 1, -y + 1, -z$; (iv) $-x + 2, -y + 2, -z + 1$					
TBR-3HBA	C5–H5...O3 ⁱ	0.98(2)	2.85(2)	3.716(2)	148(2)
	N1–H1...O4 ⁱⁱ	0.93(2)	1.84(2)	2.760(2)	173(2)
	O3–H3...O5 ⁱⁱⁱ	0.89(3)	1.93(3)	2.806(2)	169(3)
	O2–H2...N4	0.98(3)	1.75(3)	2.722(2)	177(3)
Symmetry codes: (i) $x, -y + 1/2, z + 1/2$; (ii) $-x + 3, -y + 1, -z + 1$; (iii) $-x + 1, -y + 1, -z$					
TBR-2(4HBA)·H ₂ O	O1–H1E...O4A ⁱ	0.87(3)	1.93(3)	2.798(2)	173(3)
	O1–H1F...O5A ⁱⁱ	0.85(4)	2.13(4)	2.926(2)	156(3)
	O2A–H2A...O1B	0.89(4)	1.68(4)	2.564(2)	172(4)
	O3A–H3A...O1	0.87(3)	1.82(3)	2.683(2)	174(3)
	O2B–H2B...O1A	0.90(4)	1.78(4)	2.683(2)	176(4)
	O3B–H3B...N4A	0.93(3)	1.83(3)	2.742(2)	167(3)
	C5B–H5B...O2A ⁱⁱ	0.94(3)	2.43(3)	3.308(2)	155(2)
	C6B–H6B...O1B ⁱⁱ	0.94(3)	2.60(3)	3.395(2)	143(2)
	C5D–H5D...O2C ^{iv}	0.96(3)	2.40(3)	3.253(2)	147(2)
	C6D–H6D...O1D ^{iv}	0.98(2)	2.53(2)	3.344(2)	141(2)
	O2C–H2C...O1D	0.84(6)	1.74(6)	2.580(2)	177(4)
	O3C–H3C...O2	0.91(4)	1.73(3)	2.635(2)	173(3)
	O2D–H2D...O1C	0.72(5)	1.95(5)	2.660(2)	170(5)
	O3D–H3D...N4B	0.87(3)	1.95(3)	2.804(2)	169(3)
	N1B–H1B...O5B ⁱⁱⁱ	0.89(3)	1.98(3)	2.864(2)	175(2)
	N1A–H1A...O5A ⁱⁱ	0.85(3)	2.01(3)	2.861(2)	178(2)
	O2–H2E...O5B ^{iv}	0.84(4)	2.08(4)	2.884(2)	163(3)
	O2–H2F...O4B ⁱ	0.85(3)	1.93(3)	2.781(2)	173(3)
	C13A–H13F...O3D ^{iv}	0.99(3)	2.76(3)	3.703(3)	158(2)
	C13B–H13B...O3B ^{iv}	0.96(2)	2.60(2)	3.535(2)	164(2)
C14A–H14D...O4A ^{vii}	1.00(3)	2.56(2)	3.252(2)	127(2)	
C14B–H14A...O4B ^v	1.02(3)	2.63(3)	3.347(2)	128(2)	
Symmetry codes: (i) $x + 1, y, z + 1$; (ii) $-x + 2, -y + 1, -z + 2$; (iii) $-x - 1, -y + 1, -z$; (iv) $-x, -y + 1, -z + 1$; (v) $-x - 1, -y, -z$; (vi) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (vii) $-x + 1, -y, -z + 1$					

Table 5 Stacking interaction geometry in the described cocrystals

Cocrystal	ArM	ArN	ArM...ArN ^a [Å]	Dihedral angle ^b [°]	Interplanar distance ^c [Å]	Offset ^d [Å]
TBR-K2HB	Ar1	Ar3 ^v	3.454(1)	2.35(1)	3.337(1)	0.89(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.578(1)	1.96(1)	3.348(1)	1.26(1)
	Ar1	Ar3 ^{vi}	3.633(1)	2.35(1)	3.332(1)	1.45(1)
	Ar2	Ar3 ^{vi}	3.714(1)	1.96(1)	3.322(1)	1.66(1)
Symmetry codes: (v) $1 - x, 1 - y, 1 - z$, (vi) $2 - x, 1 - y, 1 - z$						
TBR-K3HB	Ar1	Ar1 ^{iv}	3.318(1)	0	3.226(1)	0.78(1)
	Ar2	Ar1 ^{iv}	3.664(1)	2.12(1)	3.198(1)	1.79(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.756(1)	5.52(1)	3.224(1)	1.93(1)
Symmetry codes: (iv) $2 - x, 1 - y, 1 - z$, (v) $1 + x, y, z$						
TBR-2(K4HB)-H₂O	Ar2A	Ar3C	3.925(1)	10.35(1)	3.088(1)	2.42(1)
	Ar2B	Ar3A ^{viii}	3.708(1)	4.25(1)	3.353(1)	1.58(1)
	Symmetry codes: (viii) $-2 + x, y, -1 + z$					

^a The distance between the ring centroids. ^b The angle between aromatic ring planes. ^c The distance between the ArN plane to the ArM centroid. ^d The distance between ArM and ArN projected onto the ring plane M.

equivalent **TBR:3HBA** is equal to 11.875(1) Å, determined as a half (1/2 W) of the O1...O1^{x-1+y, z} distance (Fig. 5a).

3.1.3. TBR-2(4HBA)-H₂O cocrystal hydrate. Theobromine (TBR) and 4-hydroxybenzoic acid (4HBA) cocrystallize as a monohydrate in the triclinic space group *P*1̄. The asymmetric unit contains two hydrate systems (I and II, Fig. 6a). Each of the hydrates forms a 1D ribbon with the same hydrogen

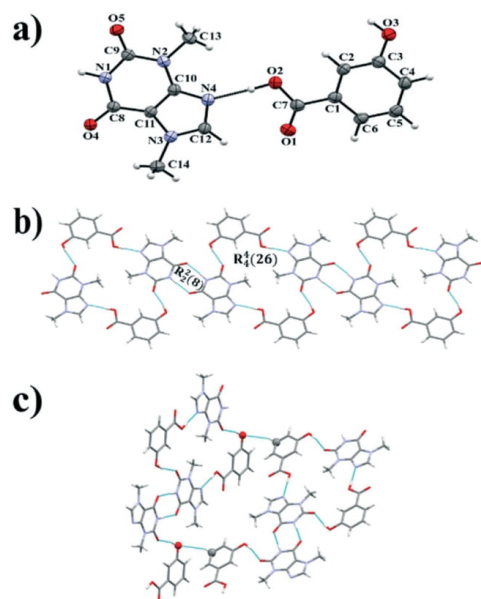


Fig. 4 a) ORTEP representation of the asymmetric unit of the **TBR-3HBA** cocrystal (thermal ellipsoids were plotted with the 50% probability level); b) molecular ribbon composed of structural units $R_2^2(8)$ connected by N-H...O hydrogen bonds, which in turn take part in $R_2^2(8)$ cyclic array formation; c) C-H...O interactions between acid molecules occurring on the sheet bend (Fig. 5a).

bond architecture (Fig. 6b). In this system, we can distinguish **TBR-TBR** and **4HBA-4HBA** dimers $R_2^2(8)$ held by N-H...O (synthon I, Fig. 3) and O-H...O hydrogen bonds, respectively (Table 4). The hydroxyl group of one **4HBA** molecule is connected with the imidazole nitrogen atom of **TBR** through O-H...N interaction (synthon IV), and the hydroxyl group of the second **4HBA** molecule is a proton donor for the oxygen atom from the water molecule (O-H...O interaction). Hydrogen atoms of the solvent are hydrogen bonded to the oxygen atom from the *exo*-carbonyl group of one **TBR** molecule (synthon VIII) and from the *endo*-carbonyl group of the second **TBR** molecule (synthon VII) via O-H...O hydrogen bonds, respectively. In this way, together with N-H...O forces, motifs $R_2^2(8)$ are formed. In the 1D ribbon, C-H...O interactions are present, where aromatic carbon atoms of **4HBA** molecules are proton donors for two oxygen atoms of the neighboring acid-acid dimer.

By means of C-H...O hydrogen bonds, neighboring 1D polymers in **TBR-2(4HBA)-H₂O** are arranged in layers (Fig. 6b). The methyl groups at the imidazole ring are proton donors for oxygen atoms of the *exo*-carbonyl groups in **TBR**. In the second interaction, the imidazole carbon atom is a

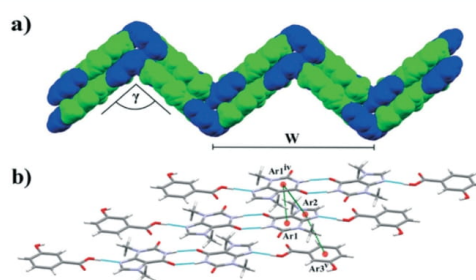


Fig. 5 a) The "zigzag" sheet of **TBR-3HBA** formed by C-H...O interactions between ribbons, which are stacked by π - π interactions. b) representation of stacking interaction in **TBR-3HBA** (green and blue colors represent **TBR** and **3HBA** molecules, respectively).

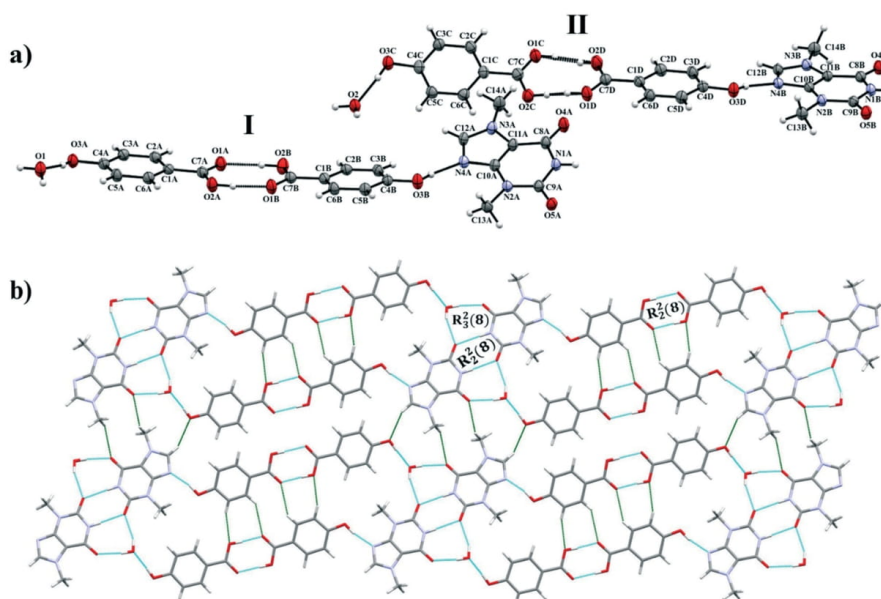


Fig. 6 a) ORTEP representation of the TBR-2(K4HB)·H₂O asymmetric unit, which is composed of two hydrate systems (I and II; thermal ellipsoids were drawn with the 50% probability level); b) molecular layer of hydrate I formed by C–H···O interactions (green color) between ribbons; in ribbons C–H···O hydrogen bonds were identified between aromatic carbon atoms, which are proton donors for oxygen atoms participating in acid–acid dimer formation.

proton donor for the 4HBA hydroxyl group connected to the water molecule. $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(\text{K4HB})$ interactions (Fig. 7b and Table 5) are responsible for creating stacks (Fig. 7a).

3.2. Comparison of supramolecular synthons found in theobromine, caffeine and theophylline cocrystals with monohydroxybenzoic acids

Molecules of theobromine (3,7-dimethylxanthine), theophylline (1,3-dimethylxanthine) and caffeine (1,3,7-trimethyl-

xanthine) differ by the number and the position of the methyl group(s).

Three nitrogen atoms of the caffeine molecule are substituted by methyl groups, therefore this purine molecule cannot form any CAF–CAF homodimer by strong classical hydrogen bonds. In turn, in theophylline one kind of TPH–TPH homodimer $R_2^2(10)$ with the participation of C=O(*endo*-carbonyl) and N–H(imidazole) groups can be observed (Fig. 8E). However, in the theobromine molecule, there are two possibilities of TBR–TBR homosynthon $R_2^2(8)$ amide–amide formation via C=O(*exo*-carbonyl) or C=O(*endo*-carbonyl) together with the N–H(pyrimidine) group, respectively (Fig. 8B). The carboxylic acid–carboxylic acid homosynthon is popular³⁷ (Fig. 8A), but in the presence of the alkaline imidazole nitrogen atom this hydrogen-bonded moiety is uncommon.³⁸ Below, the supramolecular synthons in theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids are discussed and compared with theophylline and caffeine cocrystals with the same cofomers (Table 6).

3.2.1. Purine alkaloid cocrystals with 2-hydroxybenzoic acid as a cofomer. In the above alkaloid cocrystals with 2-hydroxybenzoic acid, according to Etter's rules,³⁹ first an intramolecular O–H···O hydrogen bond with an $S_1^1(6)$ motif is expected, which mainly stabilizes the carboxylic acid molecule (Fig. 8C). Consequently, cocrystal formation is only possible by intermolecular COOH···N_{imidazole} interactions

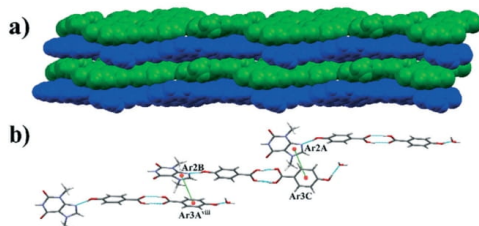


Fig. 7 a) Molecular layers of TBR-2(4HBA)·H₂O, which are held by $\pi\cdots\pi$ interactions (blue and green colors indicate the layers composed of I and II hydrate systems, respectively); b) representation of $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(\text{K4HB})$ interactions in the TBR-2(4HBA)·H₂O cocrystal hydrate.

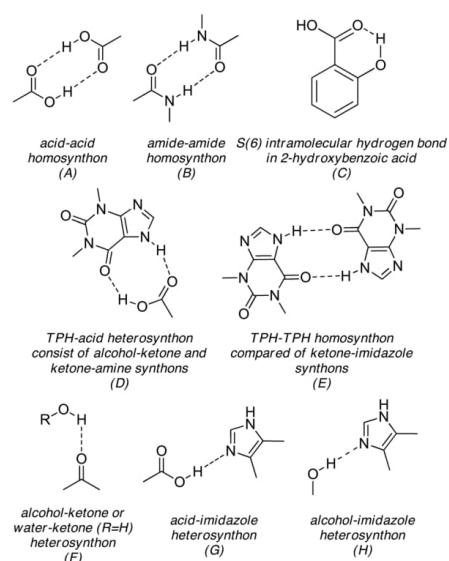


Fig. 8 (A–H) Supramolecular synthons present in the described theobromine, theophylline and caffeine co-crystals with monohydroxybenzoic acids as coformers. A, B, F and G motifs are some of the commonly studied and used synthons in crystal design.³⁷

(Fig. 8G). In TBR-2HBA and TPH-2HBA co-crystals, one can also expect TBR-TBR and TPH-TPH homosynthons, respectively (Fig. 8B and E).

In the CAF-2HBA co-crystal, the alkaloid and acid molecule form a two-molecular complex by a $\text{COOH}\cdots\text{N}$ hydrogen bond (Fig. 8G). The remaining interactions are weak stacking interactions (1D and 2D structures) and $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds (3D structure).²⁵ In the case of the TPH-2HBA co-crystal, the $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ heterosynthon, the TPH-TPH homosynthon $R_2^2(10)$ (Fig. 8E) and the acid-acid heterosynthon held through $\text{O}-\text{H}(\text{o-hydroxyl})\cdots\text{O}=\text{C}(\text{carboxyl})$ hydrogen bonds (Fig. 8F) are responsible for the 1D molecular ribbon formation. In turn, 2D and 3D architectures of TPH-2HBA are stabilized by $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ and π -stacking interactions, respectively.²⁴ In both structures, the intramolecular $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ interaction in salicylic acid was observed. (Fig. 8C).

In the TBR-2HBA crystal lattice, TBR-TBR $R_2^2(8)$ dimers hydrogen bonded *via* $\text{N}-\text{H}(\text{pyrimidine})\cdots\text{O}=\text{C}(\text{exo-carbonyl})$ interactions (Fig. 8B), TBR-2HBA dimers sustained by

$\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ hydrogen bonds (Fig. 8G) and the $S_1^1(6)$ cyclic array in the 2HBA acid (Fig. 8C) are in line with expectations. These synthons are some of the most common hydrogen-bonded motifs present in organic co-crystals.³⁷

3.2.2. Purine alkaloid co-crystals with 3-hydroxybenzoic acid as a coformer. The hydroxyl group in the 3-hydroxybenzoic acid is in the *meta*-position, so it cannot take part in intramolecular hydrogen bond formation. This group can probably be a proton acceptor from the *endo*- or *exo*-carbonyl oxygen atoms in alkaloid molecules. In CAF-3HBA²⁵ and TPH-3HBA²⁴ co-crystals, the hydroxyl groups in acid molecules are proton donors for the *endo*-carbonyl groups in caffeine and theophylline molecules, respectively (Fig. 8F). The $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ heterosynthon (Fig. 8G) is present in both complexes. In the TPH-3HBA co-crystal, theophylline molecules form TPH-TPH homodimers by $\text{C}=\text{O}(\text{exo-carbonyl})\cdots\text{H}-\text{N}(\text{imidazole})$ hydrogen bonds (Fig. 8E).

The structural motifs in TBR-3HBA are similar to those aforementioned in CAF and TPH analogues. The theobromine molecules form homosynthons held by $\text{N}-\text{H}(\text{pyrimidine})\cdots\text{O}=\text{C}(\text{exo-carbonyl})$ hydrogen bonds (Fig. 8B), TBR-3HBA systems are held by $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ interactions (Fig. 8G) and the *meta*-hydroxyl group in the acid is a proton donor for the oxygen atom in the *endo*-carbonyl group of this xanthine molecule (Fig. 8F). So, based on the caffeine and theophylline complexes with 3-hydroxybenzoic acid, it was possible to predict which synthons would be responsible for the crystal lattice arrangement in the theobromine co-crystal with the investigated coformer. The 2D and 3D networks of these co-crystals are sustained by $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ and stacking interactions.

3.2.3. Purine alkaloid co-crystals with 4-hydroxybenzoic acid as a coformer. In the case of the 4-hydroxybenzoic acid, there are 3 combinations of this coformer with caffeine.^{24,25,36} In each of these combinations, the $\text{N}_{\text{imidazole}}\cdots\text{HOOC}$ heterosynthon can be observed (Fig. 8G). In CAF-2(4HBA), oxygen atoms in the *para*-hydroxyl group of the acid molecules are proton donors for the *endo*- and *exo*-carbonyl oxygen atoms in caffeine, however in 2(CAF)·4HBA this group is a proton donor only for the *endo*-carbonyl oxygen atom (Fig. 8F). In the CAF-4HBA·H₂O complex, the water molecule is a proton acceptor from the *para*-hydroxyl group in 4HBA and it is also a proton donor for the *endo*- and *exo*-carbonyl groups in the alkaloid molecule (Fig. 8F for the water molecule). What is more, in the CAF-2(4HBA) co-crystal, acid molecule pairs are connected *via* $\text{O}-\text{H}(\text{carboxyl})\cdots\text{O}=\text{C}(\text{carboxyl})$ hydrogen bonds. In

Table 6 Purine alkaloid co-crystals with 2-hydroxy-, 3-hydroxy- and 4-hydroxybenzoic acids as coformers

	2HBA	3HBA	4HBA
Theobromine (TBR)	TBR-2HBA (RUTHEV, ³⁵ this work)	TBR-3HBA (this work)	TBR-2(4HBA)·H ₂ O (this work)
Theophylline (TPH)	TPH-2HBA (KIGLES01) ²⁴	TPH-3HBA (DOPMUS) ²⁴	TPH-4HBA (DOPNAZ) ²⁴
Caffeine (CAF)	CAF-2HBA (XOBCAT01) ²⁵	CAF-3HBA (MOZCOU) ²⁵	2(CAF)·4HBA (MOZCUA) ²⁵ CAF-2(4HBA) (MOZDAH) ²⁵ CAF-4HBA·H ₂ O (LATBIT) ³⁶

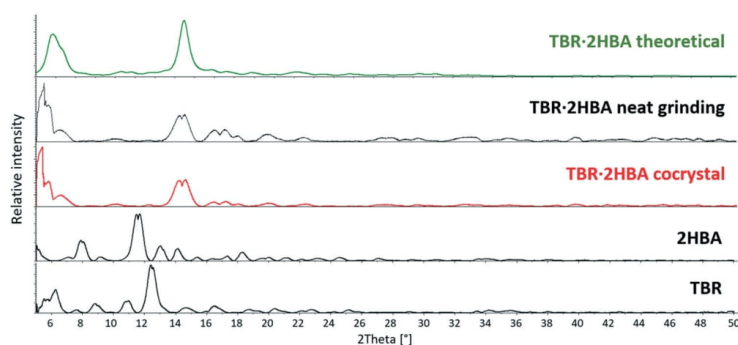


Fig. 9 Comparison of powder X-ray diffraction patterns for theobromine, 2-hydroxybenzoic acid and the TBR-2HBA cocrystal.

TPH-4HBA, theophylline molecules are connected with one acid molecule by $N_{\text{imidazole}} \cdots \text{HO}$ interaction (Fig. 8H) and with the second one by $\text{O-H}(\text{carboxyl}) \cdots \text{O}=\text{C}(\text{exo-carbonyl})$ and $\text{C}=\text{O}(\text{carboxyl}) \cdots \text{H-N}(\text{imidazole})$ hydrogen bonds ($R_2^2(9)$ motif, Fig. 8D). Homosynthons are not observed in these cocrystals. Thus, it was difficult to predict whether the combination of theobromine and 4-hydroxybenzoic acid would result in a cocrystal or cocrystal hydrate, and what stoichiometry of substrates and which synthons would be responsible for the arrangement of these components in complex.

Theobromine and 4-hydroxybenzoic acid cocrystallize in a 1:2:1 stoichiometric ratio together with a water molecule and form a cocrystal hydrate. In this structure, we recognized two types of homosynthons, *i.e.* the TBR-TBR homodimer, which are held by $\text{C}=\text{O}(\text{endo-carbonyl}) \cdots \text{H-N}(\text{pyrimidine})$ hydrogen bonding (Fig. 8B) and the acid-acid homosynthon between two carboxylic groups (Fig. 8A). The imidazole nitrogen atom accepts a proton from the hydroxyl group of one acid molecule (Fig. 8H). In purine cocrystals with 2HBA and 3HBA, this synthon is not observed. The hydroxyl group of the second acid molecule is a proton donor to water molecule, which is in turn the donor of two protons to *endo*- and

exo-carbonyl oxygen atoms of two different theobromine molecules (Fig. 8F). The last motif was observed in $\text{CAF} \cdot 4\text{HBA} \cdot \text{H}_2\text{O}$.³⁶

3.3. Powder X-ray diffraction

The powder diffractograms of theobromine (API), cofomers (2-, 3- and 4-hydroxybenzoic acid) and the studied cocrystals were obtained (Fig. 9–11). The differences between the diffractograms of the substrates and the cocrystals are clearly visible. What is more, the similarity of the powder patterns for the cocrystal samples obtained by crystallization from the solution and the milling samples indicates that grinding is an alternative method for the preparation of the studied theobromine derivatives.

3.4. Steady-state UV-vis spectroscopy

3.4.1. UV-vis measurements. TBR is slightly soluble in water (0.33 g L^{-1}).²³ To improve its aqueous solubility, cocrystallization with highly soluble acids was performed. The solubility of the obtained cocrystals was determined and compared with the solubility of pure TBR (Table 7). The 3–6

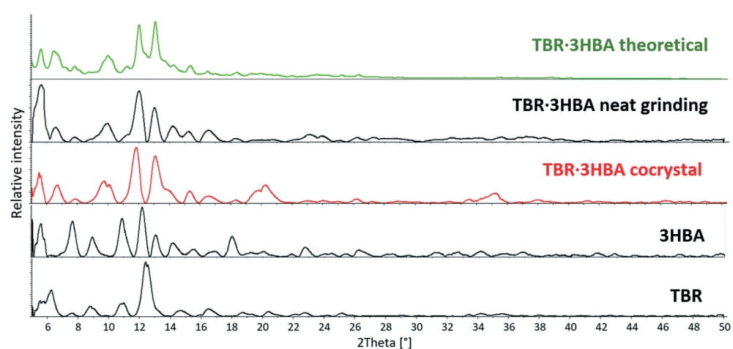


Fig. 10 Comparison of powder X-ray diffraction patterns for theobromine, 3-hydroxybenzoic acid and the TBR-3HBA cocrystal.

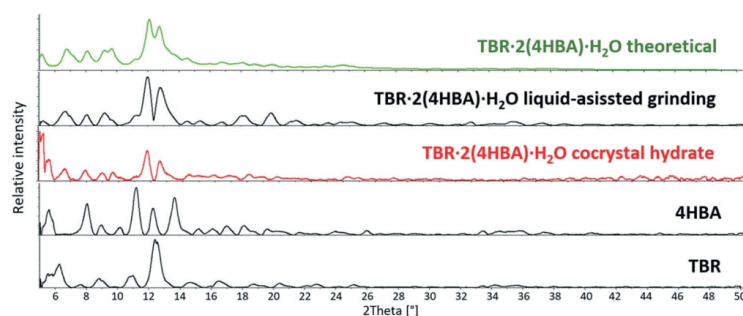


Fig. 11 Comparison of powder X-ray diffraction patterns for theobromine, 4-hydroxybenzoic acid and the TBR-2(4HBA)-H₂O cocrystal hydrate.

times enhancement of the theobromine solubility in relation to pure alkaloid was observed. Surprisingly, there is no relationship between the aqueous solubility of cofomers and the enhancement of cofomers.⁴⁰

3.4.2. Solubility enhancement of theobromine in cocrystals and their crystal structure. The better solubility of the theobromine cocrystal with the *ortho*-hydroxybenzoic acid in comparison to that with the *meta* isomer can be explained by intermolecular interactions. Although both compounds crystallize in different space groups (*P*1̄ and *P*2₁/*c*), their architecture is comparable. In TBR-2HBA and TBR-3HBA cocrystals, an identical R₃²(8) synthon is observed. Additionally, similar structural motifs R₄¹(22) and R₆⁶(22) in TBR-2HBA and R₄¹(26) in TBR-3HBA are recognized. The main difference between the crystal structures of these cocrystals is the strength of intermolecular interactions. In the first, more soluble cocrystal, the presented motifs are formed by O-H⋯N and weak C-H⋯O forces, whereas R₄¹(26) systems in TBR-3HBA are stabilized by strong classical O-H⋯O/N hydrogen bonds. The theobromine solubility in the TBR-2(4HBA)·H₂O cocrystal hydrate is lower than that in TBR-2HBA and greater than that in TBR-3HBA. This may be due to the presence of a water molecule in the crystal lattice and more impact of strong hydrogen bonds on the molecular arrangement compared to TBR-2HBA.

3.5. Simultaneous thermal analysis (STA)

Fig. 12 shows the TGA and DSC curves of TBR-2HBA, TBR-3HBA and TBR-2(4HBA)-H₂O.

Table 7 Solubility of theobromine cocrystals in water. The relative increase to TBR is shown in parenthesis

	Absorption solubility (g L ⁻¹)	Aqueous solubility of cofomers (g L ⁻¹)
TBR-2HBA	2.07 (×6.3)	2.24 (ref. 41)
TBR-3HBA	1.06 (×3.2)	7.25 (ref. 42)
TBR-2(4HBA)-H ₂ O	1.56 (×4.7)	5 (ref. 43)

The presence of water in the TBR-2(4HBA)-H₂O crystal structure is evident from the DSC measurements. The first signal of the cocrystal appears at a temperature of about 113 °C. It can be assumed that the water molecules from the crystal structure are released. The second signal, at 215 °C, refers to the complete decomposition of the 4HBA molecules, and is in agreement with the melting point of pure 4HBA.⁴² The signal at 315 °C is attributed to the decomposition of the TBR molecules. Because of the low mass content of water in the crystal structure, the weight loss in the TGA curve at about 113 °C is nearly unnoticeable. In the 104–250 °C temperature range, the loss of material reaches 32%. The second mass loss takes place in the temperature range of 250–325 °C.

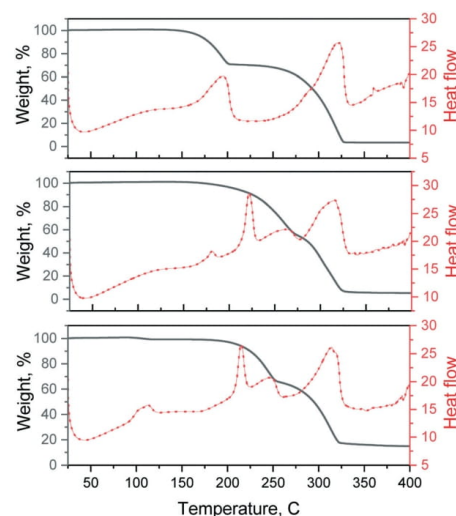


Fig. 12 The simultaneous thermal analysis (STA) curves of TBR-2HBA (top), TBR-3HBA (center) and TBR-2(4HBA)-H₂O (bottom). TG and DSC curves are represented by black and red colors, respectively.

In the TBR-2HBA cocrystal, the first signal is observed at around 194 °C and in the TBR-3HBA cocrystal, it is at 223 °C. At these temperatures, the appropriate monohydroxybenzoic acids decompose. Since their decomposition temperature is higher than that of the pure acids (melting temperature of pure 2HBA – 158 °C and pure 3HBA – 202 °C).⁴² It can be concluded that the 2HBA and 3HBA molecules are stabilized in the cocrystals. At these temperatures, a TBR-2HBA mass loss of approximately 30% can be observed in the TGA curve and the TBR-3HBA mass loss is higher and reaches about 45%, respectively. The second DSC signal is related to the theobromine decomposition.

4. Conclusions

Three solids consisting of theobromine and monohydroxybenzoic acids (*ortho*, *meta* and *para*) were synthesized. Good quality single crystals of TBR-2HBA, TBR-3HBA and TBR-2(4HBA)·H₂O were obtained by slow evaporation from solution and were characterized by the single-crystal X-ray diffraction method. It allowed us to prove the crystallochemical nature of the new cocrystals and redetermine the TBR-2HBA crystal structure.³⁵ Powder X-ray diffraction studies confirmed the successful green chemistry synthesis by grinding in a ball mill. Cocrystallization of theobromine improves its solubility in water approximately 6 times for the TBR-2HBA cocrystal, 5 times for the TBR-2(4HBA)·H₂O cocrystal hydrate and 3 times for the TBR-3HBA cocrystal. Additionally thermal analysis confirms the presence of water molecules in the crystal lattice of TBR-2(4HBA)·H₂O. In all of the compounds, the acids decompose first, followed by theobromine.

Structural analysis showed that strong hydrogen bonds play a key role in the molecular arrangement in the crystal lattice of the described theobromine derivatives. In this work, the supramolecular synthons observed in the theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids were discussed and they were also compared to the structural motifs in theophylline and caffeine cocrystals with the same cofomers. Generally, supramolecular heterosynthons are more preferred than homosynthons.³⁴ Our studies showed that in all of the investigated theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids, the amide–amide homosynthon is present. Additionally, in the TBR-4HBA·H₂O cocrystal hydrate, the acid–acid homosynthon is formed. In comparison to the theophylline cocrystals with 2HBA and 3HBA as cofomers, the alkaloid–alkaloid homosynthon (TPH–TPH) is observed. Caffeine molecules do not form homosynthons and only heterosynthons are present in their cocrystals with monohydroxybenzoic acids.

The oxygen atoms of the *exo*- and *endo*-carbonyl groups are good proton acceptors. In all of the described alkaloid complexes with monohydroxybenzoic acids, at least one of these groups is a proton acceptor from the hydroxyl group or water molecule in the case of the cocrystal hydrate. The imidazole nitrogen atom accepts a proton from the carboxyl group

and only in two cases (TPH-4HBA and TBR-4HBA·H₂O) from the hydroxyl group. In all of the investigated structures, weak C–H···O hydrogen bonds and π -stacking interactions stabilize the 2D and 3D networks. The knowledge (based on the CSD data) about theophylline and caffeine cocrystals with monohydroxybenzoic acids allowed us to predict partially which supramolecular synthons would be responsible for the arrangement of theobromine and these acid molecules, when they form cocrystals.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This work was supported by grant no. POWR.03.02.00-00-1026/16 co-financed by the European Union through the European Social Fund under the Operational Program Knowledge Education Development.

References

- 1 F. Wöhler, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1844, **51**, 145–163.
- 2 S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. Kumar Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 2147–2152.
- 3 N. K. Duggirala, M. L. Perry, Ö. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 640–655.
- 4 N. J. Babu and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 2662–2679.
- 5 S. Y. K. Fong, A. Ibisogly and A. Bauer-Brandl, *Int. J. Pharm.*, 2015, **496**, 382–391.
- 6 F. Kesiosoglou, S. Panmai and Y. Wu, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2007, **59**, 631–644.
- 7 J. C. Chaumeil, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1998, **20**(3), 211–215.
- 8 P. Sheth, H. Sandhu, D. Singhal, W. Malick, N. Shah and M. Serpil Kislalioglu, *Curr. Drug Delivery*, 2012, **9**, 269–284.
- 9 H. Griesser, A. Schwenger and C. Richert, *ChemMedChem*, 2017, **12**, 1759–1767.
- 10 C. Stillhart and M. Kuentz, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012, **59**, 29–37.
- 11 D. Gupta, D. Bhatia, V. Dave, V. Sutariya and S. Varghese Gupta, *Molecules*, 2018, **23**, 1719.
- 12 A. Ascenso, R. Guedes, R. Bernardino, H. Diogo, F. A. Carvalho, N. C. Santos, A. M. Silva and H. C. Marques, *AAPS PharmSciTech*, 2011, **12**, 553–563.

- 13 O. N. Kavanagh, D. M. Croker, G. M. Walker and M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*, 2019, **24**, 796–804.
- 14 Pharmaceutical Society of Great Britain, *The British Pharmaceutical Codex*, Pharmaceutical Society of Great Britain, 1907.
- 15 S. Karki, T. Friščić, W. Jones and W. D. S. Motherwell, *Mol. Pharmaceutics*, 2007, **4**, 347–354.
- 16 P. Bowles, S. J. Brenek, S. Caron, N. M. Do, M. T. Drexler, S. Duan, P. Dubé, E. C. Hansen, B. P. Jones, K. N. Jones, T. A. Ljubicic, T. W. Makowski, J. Mustakis, J. D. Nelson, M. Olivier, Z. Peng, H. H. Perfect, D. W. Place, J. A. Ragan, J. J. Salisbury, C. L. Stanchina, B. C. Vanderplas, M. E. Webster and R. M. Weekly, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 66–81.
- 17 R. Santra, B. K. R. Bhogala, C. H. Khanduri and Sun Pharmaceutical Industries Limited, *US Pat. App.* 15/576452, 2018.
- 18 L. Peikova, M. Manova, S. Georgieva and G. Petrova, *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, 2013, **27**, 4044–4047.
- 19 W. T. A. Harrison, H. S. Yathirajan, S. Bindya, H. G. Anilkumar and Missing Devaraju, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 2007, **63**(2), o129–o131.
- 20 *Science*, <http://xocoatl.org/science.htm> (accessed on 17 June, 2019).
- 21 H. R. Ha, F. Follath, J. Chen and S. Krähenbühl, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, **49**, 309–315.
- 22 K. Izawa, Y. Amino, M. Kohmura, Y. Ueda and M. Kuroda, In *Comprehensive Natural Products II*, Elsevier, 2010, pp. 631–671.
- 23 J. K. Guillory, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 4213–4213.
- 24 D.-K. Bučar, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang and L. R. MacGillivray, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 5318–5328.
- 25 D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray and G. G. Z. Zhang, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 1932–1943.
- 26 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2016, **72**, 171–179.
- 27 I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson and R. Taylor, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 2002, **58**, 389–397.
- 28 Agilent (2014). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.
- 29 Oxford Diffraction (2006). *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England.
- 30 G. M. Sheldrick, (1996). *SADABS. Program for Empirical Absorption Correction*, University of Gottingen, Germany.
- 31 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, **42**, 339–341.
- 32 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, **71**, 3–8.
- 33 <https://www.fzu.cz/~knizek/kalvados/> (accessed on 21 June, 2019).
- 34 S. Kumar and A. Nanda, *Indian J. Pharm. Sci.*, 2017, **79**(6), 858–871.
- 35 F. Fischer, M. Joester, K. Rademann and F. Emmerling, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 14969–14974.
- 36 S. Aitipamula, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 2381.
- 37 M. K. Corpinot and D.-K. Bučar, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **19**, 1426–1453.
- 38 D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, T. B. Borchardt, L. R. MacGillivray and G. G. Z. Zhang, *Mol. Pharmaceutics*, 2007, **4**, 339–346.
- 39 M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 120–126.
- 40 P. Sanphui and A. Nangia, *J. Chem. Sci.*, 2014, **126**(5), 1249–1264.
- 41 R. M. Dannenfelser and S. H. Yalkowsky, *Sci. Total Environ.*, 1991, **109–110**(C), 625–628.
- 42 *The Human Metabolome Database (HMDB)* (accessed on 23 June, 2019).
- 43 S. H. Yalkowsky and Y. He, *Handbook of Aqueous Solubility Data*, CRC Press, Boca Raton, 2003, p. 377.

Electronic Supplementary Information

Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties

Mateusz Gołdyn*, Daria Larowska, Weronika Nowak, Elżbieta Bartoszak-Adamska^a

^a Department Of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland; *e-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

Contents

S1. Steady-state absorption calibration curves.

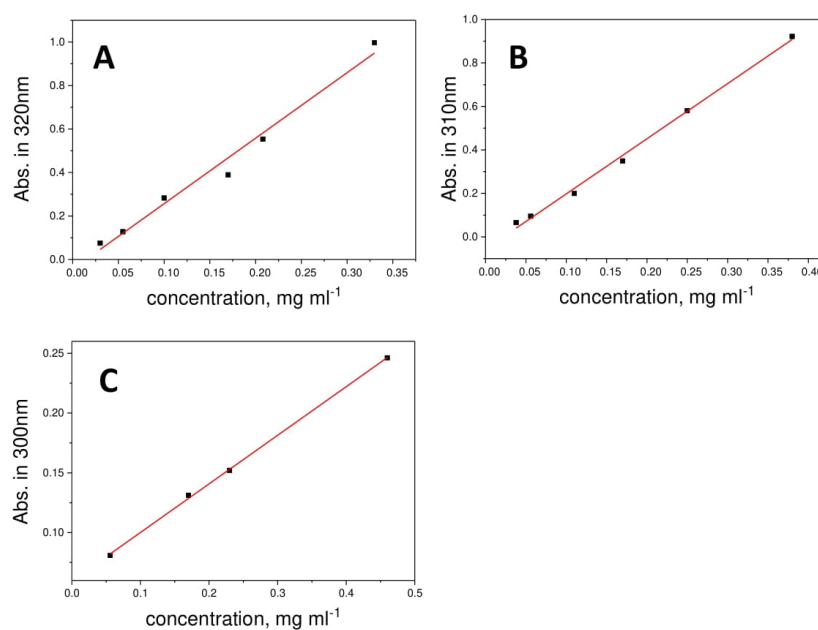


Fig. S1. Steady state absorption calibration curves of (A) TBR·2HBA , (B) TBR·3HBA and (C) TBR·2(4HBA)·H₂O.



Cite this: *CrystEngComm*, 2019, 21, 7373

Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers†

Mateusz Goddyn, * Daria Larowska,
Weronika Nowak and Elżbieta Bartoszak-Adamska

Pharmaceutical cocrystals, multicomponent solids composed of molecular and/or ionic compounds connected by noncovalent interactions, are objects of interest in crystal engineering. Theobromine, as an active pharmaceutical ingredient, was used for cocrystallization with dihydroxybenzoic acids as crystal cofomers. All of these dimethylxanthine derivatives were obtained by slow evaporation from solution and they were structurally characterized by a single X-ray diffraction method. Solid-state synthesis products through grinding (green chemistry experiments) were confirmed by powder X-ray diffraction measurements. Simultaneous thermal analyses for samples from grinding were performed. The various supramolecular synthons formed by theobromine responsible for the arrangement of molecules in the crystal lattice of its cocrystals were specified. The hydrogen-bonded motifs present in these cocrystals together with theobromine-acid solids deposited in the CSD were summarized. Furthermore, UV-vis spectra measurements were made to check the change in the solubility of theobromine after its cocrystallization.

Received 31st July 2019,
Accepted 9th October 2019

DOI: 10.1039/c9ce01195a

rsc.li/crystengcomm

1. Introduction

The production of drugs is extremely important nowadays. Chemical stability, high solubility and, hence, high bioavailability are some of the most important properties that should be characteristic of a particular active pharmaceutical ingredient (API).¹ Amidon *et al.* introduced the classification of APIs into 4 groups due to the above parameters: class 1 (high solubility, high permeability), class 2 (low solubility, high permeability), class 3 (high solubility, low permeability) and class 4 (low solubility, low permeability).² About 40% of sold medicines and 80–90% of drugs in the production process are poorly soluble in water.³ A major problem for the pharmaceutical industry is the lack of desired physicochemical properties for given APIs, because it requires searching for suitable methods to improve them,⁴ *i.e.* obtaining polymorphic forms,^{5–13} solvates and hydrates,^{14–21} cocrystals^{22–26} or salts.^{27–30}

Polymorphs of APIs have different properties, such as hygroscopicity, stability, solubility or processability, but, in

many cases, it is not possible to predict or design a specific polymorphic form of an API. Moreover, some of them may be metastable and may undergo phase transformations,^{31,32} which may result in undesirable changes in physicochemical properties.³³ Solvent molecules in solvates can improve the stability of metastable forms through strong hydrogen bonds with API molecules, or they can act as guests by filling free places in the host crystal lattice without interactions between them.^{34,35} However, solvents can sometimes lead to disorder in the crystal lattice, which can result in a metastable form of a substance.³⁶ In contrast to cocrystals, preparation of salts requires APIs having ionizable functional groups.⁴ Therefore, the cocrystallization of drugs offers more synthetic possibilities. Another advantage is that a particular API can exist in a stable crystalline form with a suitably selected cofomer without excipients.³⁷ What is more, it is a relatively fast and simple method, which in turn translates into financial issues for pharmaceutical companies and can improve properties such as tabletability, stability, solubility, dissolution rates, bioavailability and mechanical properties.^{38–41}

In this paper, four theobromine (TBR) cocrystals with 2,4-dihydroxy- (24DHBA), 2,5-dihydroxy- (25DHBA), 3,4-dihydroxy- (34DHBA) and 3,5-dihydroxybenzoic acid (35DHBA), a cocrystal hydrate with 2,3-dihydroxybenzoic acid (23DHBA), and a salt monohydrate containing 2,6-dihydroxybenzoate anion (26DHBA) were reported. All of these xanthine derivatives obtained by cocrystallization from solution and by

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland. E-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available: Stacking interaction geometry in described TBR cocrystals (Table S1); steady state absorption calibration curves of TBR-23DHBA-H₂O, TBR-24DHBA, TBR-25DHBA, (TBR-H)⁺(26DHBA)⁻(H₂O), TBR-34DHBA and TBR-35DHBA (Fig. S1). CCDC 1938121, 1938122, 1938144, 1938146, 1938148 and 1938149. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ce01195a

grinding were characterized by SXRD, PXRD and UV-vis spectral measurements to check the improvement of their solubility in water after cocrystallization. In earlier work, we report theobromine with monohydroxybenzoic acid cocrystals.⁴² Both of these studies fit into the mainstream of structural studies of purine alkaloid cocrystals.^{29,43,44} Their aim is to hierarchize supramolecular synthons responsible for the molecular arrangement in xanthine cocrystals. The design of new pharmaceutical derivatives with the desired physicochemical properties, having two or more components, could be simpler with a greater understanding and knowledge of the synthonic hierarchy in organic cocrystals.^{45–47}

The choice of theobromine for cocrystallization is related to the fact that only 8 cocrystals (with 5-chlorosalicylic,⁴⁸ 2-hydroxybenzoic,⁴⁹ oxalic,⁵⁰ trifluoroacetic,⁵¹ malonic,⁵¹ acetic,⁵² and anthranilic^{49,53} acids and melamine⁵⁴) and 4 cocrystal hydrates (with quercetin,⁵⁵ vanillin,⁵⁶ vanillic acid⁵⁷ and 3,4,5-trihydroxybenzoic acid⁵⁸) with this alkaloid have been deposited in the CSD so far. Hydroxybenzoic acids are often used as coformers to obtain multi-component systems, e.g. with theophylline,⁴³ caffeine,^{44,58} pyrazinamide,^{59,60} urotropine,^{61–63} ethezamide⁶⁴ and gabapentin.⁶⁵

2. Experimental section

2.1. Materials

Theobromine (99%) was purchased from Swiss Herbal Institute. 2,3-Dihydroxy- (98%), 2,4-dihydroxy- (95%), 2,5-dihydroxy- (99%), 2,6-dihydroxy- (98%), 3,4-dihydroxy- (95%) and 3,5-dihydroxybenzoic acid (97%) were obtained from TriMen Chemicals and they were used without purification. Methanol and acetonitrile were purchased from Chempur. Millipore distilled water (18 M Ω cm) was used in all absorption experiments.

2.2. Cocrystallization from solution

The stoichiometric ratios of theobromine and a particular dihydroxybenzoic acid were used (Fig. 1). TBR (19.3 mg, 0.107 mmol) with 23DHBA (16.4 mg, 0.106 mmol), TBR (18.7 mg, 0.104 mmol) with 24DHBA (16.2 mg, 0.105 mmol), TBR (19.6 mg, 0.109 mmol) with 25DHBA (17 mg, 0.110 mmol), TBR (18.6 mg, 0.103 mmol) with 34DHBA (16.2 mg, 0.105 mmol), and TBR (19.6 mg, 0.109 mmol) with 35DHBA (17 mg, 0.110 mmol) were dissolved in methanol–water solution, whereas TBR (19.6 mg, 0.109 mmol) with 26 DHBA (16.6 mg, 0.108 mmol) was dissolved in acetonitrile–water solution by heating and stirring. The resulting clear solutions were filtered. Single crystals of (TBR)·(23DHBA)·(H₂O), (TBR)·(24DHBA), (TBR)·(25DHBA), (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·(H₂O), (TBR)·(34DHBA) and (TBR)·(35DHBA) were obtained by slow evaporation of filtrates under ambient conditions within 3–7 days.

2.3. Cocrystallization by grinding

An oscillatory ball mill (Retsch MM300) was used for milling experiments. The stoichiometric ratios of theobromine and

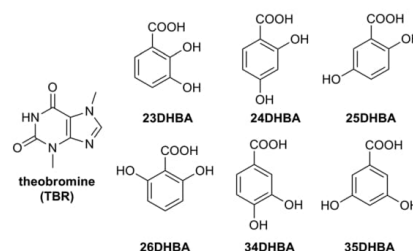


Fig. 1 Theobromine and dihydroxybenzoic acids.

the given dihydroxybenzoic acid were placed in stainless steel milling jars. TBR (15.1 mg, 0.083 mmol) with 23DHBA (12.9 mg, 0.084 mmol) and TBR (19.6 mg, 0.109 mmol) with 26DHBA (16.8 mg, 0.109 mmol) were ground with the addition of 20 μ l of water. Neat grinding processes were performed using TBR (14.2 mg, 0.079 mmol) with 24DHBA (12.1 mg, 0.079 mmol), TBR (27.2 mg, 0.151 mmol) with 25DHBA (23.1 mg, 0.150 mmol), TBR (16.6 mg, 0.092 mmol) with 34DHBA (14.3 mg, 0.093 mmol) and TBR (8.6 mg, 0.048 mmol) with 35DHBA (7.5 mg, 0.049 mmol). Each grinding was carried out for 60 minutes at a frequency of 25 Hz using two 4.8 mm stainless steel balls.

2.4. Single crystal X-ray diffraction

Low-temperature measurements were carried out using an Oxford Diffraction SuperNova diffractometer with monochromatic CuK α radiation (1.54184 Å) and a Cryojet cooling system. Data collection and data reduction were performed using CrysAlisPro⁶⁶ and CrysAlisRed⁶⁷ programs, respectively. The crystal structures were solved by intrinsic phasing using SHELXT-2015 and were refined using the least-squares method with SHELXL-2015 software.⁶⁸ Solution, refinement and structural analyses were carried out using the Olex2 program.⁶⁹ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were derived from the difference Fourier map but, finally, in (TBR)·(24DHBA) and (TBR)·(23DHBA)·(H₂O), hydrogen atoms bonded to carbon atoms were positioned geometrically using AFIX commands and were refined using a riding-hydrogen model with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ for aromatic and imidazole H atoms or $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$ for hydrogen atoms belonging to the methyl group. In these two crystals, hydrogen atoms connected with heteroatoms were refined without constraints. In the rest of the theobromine derivatives, all hydrogen atoms were refined isotropically. Crystallographic data are presented in Table 1.

2.5. Powder X-ray diffraction (PXRD)

An Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer with a MoK α radiation source ($\lambda = 0.71073$ Å) was used for powder diffraction of samples from grinding. Measurements were performed at room temperature. Experimental conditions: scanning intervals 5–40° (2θ), step between thetas 0.01 and

Table 1 Crystallographic data and refinement details for the described theobromine complexes

	(TBR)-(23DHBA)·(H ₂ O)	(TBR)-(24DHBA)	(TBR)-(25DHBA)	(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·(H ₂ O)	(TBR)-(34DHBA)	(TBR)-(35DHBA)
Molecular formula	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₆ O ₄)·(H ₂ O)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₆ O ₄)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₆ O ₄)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₅ O ₄)·(H ₂ O)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₆ O ₄)	(C ₇ H ₈ N ₄ O ₂)·(C ₇ H ₆ O ₄)
<i>M_r</i> , g mol ⁻¹	352.31	334.29	334.29	352.31	334.29	334.29
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	<i>Cc</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P1</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>Pbcn</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> , Å	13.2358(3)	7.9392(3)	6.8492(3)	15.2976(3)	26.7527(5)	14.4617(3)
<i>b</i> , Å	15.2794(2)	6.3569(2)	7.9605(4)	6.8450(1)	14.2120(2)	12.7978(3)
<i>c</i> , Å	7.8074(2)	28.7601(7)	14.0276(8)	15.9300(3)	7.2608(2)	15.7666(3)
α , °	90	90	79.391(4)	90	90	90
β , °	106.180(2)	96.093(3)	78.550(4)	115.911(3)	90	92.3554(17)
γ , °	90	90	77.232(4)	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	1516.39(6)	1443.29(8)	723.16(7)	1500.38(6)	2760.62(10)	2915.58(10)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	4, 1	4, 1	2, 1	4, 1	8, 1	8, 2
<i>D_s</i> , g cm ⁻³	1.543	1.538	1.535	1.560	1.609	1.523
<i>F</i> (000)	736	696	348	736	1392	1392
μ (Cu K α), mm ⁻¹	1.08	1.05	1.05	1.09	1.10	1.04
<i>T</i> , K	132(2)	132(1)	130.3(4)	131.8(3)	130.9(8)	130.8(6)
Crystal size, mm ³	0.15 × 0.20 × 0.26	0.30 × 0.07 × 0.03	0.28 × 0.10 × 0.04	0.30 × 0.12 × 0.05	0.33 × 0.05 × 0.03	0.14 × 0.12 × 0.12
θ range for data collection, °	4.5–75.9	3.1–76.1	3.3–76.4	3.3–76.3	3.3–76.4	3.1–76.1
Range of indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	-16 → 16, -19 → -9	-9 → 9, -7 → 7, -36 → 22	-8 → 8, -9 → 9, -17 → 17	-19 → 15, -8 → 8, -19 → 17	-33 → 29, -14 → 17, -8 → 7	-17 → 18, -16 → 14, -18 → 19
Collected reflections	7869	5993	11 318	6426	7196	16 119
Unique reflections	2847	2932	2963	3062	2827	6048
Reflections with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	2834	2574	2678	2766	2530	5330
<i>R</i> _{int}	0.017	0.018	0.027	0.019	0.037	0.023
No. of parameters	252	235	273	290	273	545
<i>R</i> indices with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	<i>R</i> ₁ = 0.0260, <i>wR</i> ₂ = 0.0728	<i>R</i> ₁ = 0.0464, <i>wR</i> ₂ = 0.1363	<i>R</i> ₁ = 0.0519, <i>wR</i> ₂ = 0.1499	<i>R</i> ₁ = 0.0366, <i>wR</i> ₂ = 0.1018	<i>R</i> ₁ = 0.0533, <i>wR</i> ₂ = 0.1441	<i>R</i> ₁ = 0.0470, <i>wR</i> ₂ = 0.1302
<i>R</i> indices with all data	<i>R</i> ₁ = 0.0261, <i>wR</i> ₂ = 0.0730	<i>R</i> ₁ = 0.0542, <i>wR</i> ₂ = 0.1414	<i>R</i> ₁ = 0.0556, <i>wR</i> ₂ = 0.1553	<i>R</i> ₁ = 0.0399, <i>wR</i> ₂ = 0.1051	<i>R</i> ₁ = 0.0594, <i>wR</i> ₂ = 0.1478	<i>R</i> ₁ = 0.0529, <i>wR</i> ₂ = 0.1354
GOF	1.064	1.095	1.047	1.075	1.09	1.08
$\Delta\rho_{\min.}$, $\Delta\rho_{\max.}$, e Å ⁻³	-0.18, 0.20	-0.23, 0.53	-0.32, 0.41	-0.25, 0.25	-0.28, 0.25	-0.29, 0.32
CCDC deposit no.	1938121	1938122	1938144	1938146	1938148	1938149

time per step 0.5 s. For data collection, CrysAlisPro²⁸ software was used.⁶⁶ Analysis and comparison of experimental powder XRD patterns from grinding and calculated powder XRD patterns from the crystal structure were made using Kdif software.⁷⁰ Theoretical patterns were determined using the Mercury program.⁷¹

2.6. Solubility studies of cocrystals by steady-state absorption spectroscopy

Steady-state UV-vis spectroscopy was used to determine the cocrystal solubility in distilled water. UV-vis absorption spectra were recorded using a two-beam Cary 100 UV-vis spectrometer scanning from 200 to 800 nm with 1 nm increments. Quartz cells with an optical length of 2 mm were used. Calibration curves of every cocrystal were prepared (Fig. S1†). Substance concentrations versus absorbance of the substance at detection wavelength were plotted (Table 3). A linear relationship was obtained and the slope was calculated from the graph. To determine the solubility of cocrystals,

saturated aqueous solutions of each were prepared. The absorbance at detection wavelength (λ_{det}) was measured and the concentration of the substance was calculated by applying the following relationship:

$$[\text{substance}] = \frac{\text{absorbance at detection wavelength } (\lambda_{\text{det}})}{\text{slope}} \quad (1)$$

2.7. Simultaneous thermal analysis (STA)

The thermal properties of the samples from mechanical grinding were characterized using a STA analyser (Perkin-Elmer STA6000). The thermal measurements were carried out under a nitrogen atmosphere from room temperature to 400 °C at 10 °C min⁻¹.

3. Results

In this paper we report four cocrystals of theobromine (TBR) with 2,4-dihydroxy- (24DHBA), 2,5-dihydroxy- (25DHBA),

Table 2 Hydrogen bond parameters in the described theobromine cocrystals

Cocrystal	D-H...A	D-H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	D-H...A [°]
TBR-23DHBA-H ₂ O	N1-H1...O4 ⁱ	0.87(3)	2.04(3)	2.898(2)	172(3)
	O7-H7A...O6 ⁱⁱ	0.88(4)	1.99(4)	2.857(2)	168(3)
	O2-H2...N4	1.03(6)	1.63(6)	2.657(3)	174(5)
	O7-H7B...O6 ⁱⁱⁱ	0.81(4)	2.06(4)	2.867(2)	177(4)
	O4-H4...O7	0.87(3)	1.89(3)	2.689(2)	152(3)
	O3-H3...O1	0.87(5)	1.76(5)	2.566(2)	153(4)
Symmetry codes: (i) $x - 1/2, -y + 1/2, z + 3/2$; (ii) $x + 1/2, -y + 1/2, z - 3/2$; (iii) $x + 1/2, y - 1/2, z - 1$					
TBR-24DHBA	N1-H1...O4 ⁱ	0.89(3)	2.02(3)	2.899(2)	172(2)
	O4-H4...O6 ⁱⁱ	0.91(3)	1.77(3)	2.673(2)	174(3)
	O3-H3...O1	1.04(2)	1.63(3)	2.584(2)	150(3)
	O2-H2...N4	1.06(4)	1.59(4)	2.648(2)	173(3)
Symmetry codes: (i) $x + 1, y + 2, z$; (ii) $-x + 1/2, y - 3/2, -z + 1/2$					
TBR-25DHBA	O4-H4...O6 ⁱ	0.85(3)	1.91(3)	2.748(2)	168(2)
	N1-H1...O5 ⁱⁱ	0.87(3)	1.92(3)	2.781(2)	172(2)
	O3-H3...O1	0.94(3)	1.75(3)	2.602(2)	150(3)
	O2-H2...N4	0.96(3)	1.68(3)	2.628(2)	171(3)
Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 2, -z + 1$; (ii) $-x + 2, -y + 2, -z$					
(TBR-H) ⁺ (26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	N1-H1...O7	0.92(2)	1.81(2)	2.735(2)	179(2)
	O7-H7A...O4 ⁱ	0.93(2)	1.90(2)	2.826(2)	177(2)
	O7-H7B...O5 ⁱⁱ	0.86(3)	1.98(3)	2.827(2)	167(3)
	O4-H4A...O2	0.95(3)	1.68(3)	2.549(1)	150(2)
	O3-H3...O1	0.91(2)	1.68(2)	2.554(2)	161(2)
	N4-H4...O2	1.06(3)	1.50(3)	2.564(2)	180(2)
Symmetry codes: (i) $-x + 1/2, y - 1/2, -z + 1/2$; (ii) $-x, -y + 1, -z + 1$					
TBR-34DHBA	O4-H4...O1 ⁱ	0.84(3)	1.91(4)	2.731(2)	164(3)
	O3-H3...O6 ⁱⁱ	0.95(4)	1.83(4)	2.783(2)	178(3)
	N1-H1...O5 ⁱⁱⁱ	0.85(3)	1.89(4)	2.742(2)	175(3)
	O2-H2...N4	0.90(4)	1.77(4)	2.670(2)	178(4)
Symmetry codes: (i) $-x + 1/2, y + 1/2, z$; (ii) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (iii) $-x + 1, -y, -z + 1$					
TBR-35DHBA	O2A-H2A...N4B	0.91(3)	1.78(3)	2.690(2)	178(2)
	O3A-H3A...O1B ⁱ	0.95(4)	1.87(4)	2.795(2)	164(3)
	O4A-H4A...O6A	0.81(3)	1.96(3)	2.757(2)	172(3)
	O2B-H2B...N4A	0.98(3)	1.71(3)	2.689(2)	178(3)
	O3B-H3B...O1A ⁱⁱ	0.95(4)	1.85(4)	2.789(2)	173(3)
	O4B-H4B...O6B	0.83(3)	1.92(3)	2.737(2)	170(3)
	N1A-H1A...O5B ⁱⁱⁱ	0.87(2)	1.92(2)	2.785(2)	176(2)
	N1B-H1B...O5A ^{iv}	0.89(3)	1.93(3)	2.811(2)	176(2)
	Symmetry codes: (i) $x, y, z + 1$; (ii) $x, y, z - 1$; (iii) $x - 1, y, z$; (iv) $x + 1, y, z$				

3,4-dihydroxy- (34DHBA) and 3,5-dihydroxybenzoic acid (35DHBA), one cocrystal hydrate with 2,3-dihydroxybenzoic acid (23DHBA) and one salt monohydrate containing 2,6-dihydroxybenzoate anion (26DHBA).

The nature of the above complexes has been ambiguously confirmed based on the geometry of the carboxyl group and the carboxylic acid proton location. In (TBR-H)⁺(26DHBA)⁻·H₂O the acidic proton was localized on a difference Fourier map near the imidazole nitrogen atom.

An empirical parameter which can help in acid-base system design and gives an indication of the interval values,

where proton transfer between an acid and base can be observed, is the ΔpK_a parameter⁷³ described by the equation:

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{protonated base}) - pK_a(\text{acid}) \quad (2)$$

All ΔpK_a values for our theobromine derivatives indicated that cocrystals would be formed (Table 4). The latest studies about the ΔpK_a rule on crystal design have shown that a salt will form when $\Delta pK_a > 4$ and a cocrystal when $\Delta pK_a < -1$

Table 4 Calculated ΔpK_a values

Acid	$pK_{a,acid}$ ^a	Calculated ΔpK_a ^b
23DHBA	2.96	-3.87
24DHBA	3.32	-4.23
25DHBA	3.01	-3.92
26DHBA	1.30	-2.21
34DHBA	4.45	-5.36
35DHBA	3.96	-4.87

^a pK_a values for dihydroxybenzoic acids were taken from D.-K. Bučar *et al.* publication.⁴³ ^b pK_a (protonated base) for theobromine is equal to -0.91.⁷²

Table 3 Cocrystal detection wavelengths

	Detection wavelength (λ_{det})
TBR-23DHBA-H ₂ O	340
TBR-24DHBA	315
TBR-25DHBA	323
(TBR-H) ⁺ (26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	340
TBR-34DHBA	310
TBR-35DHBA	323

(based on 6465 acid-base complexes deposited in the CSD).^{73,74} In Cruz-Cabeza work⁷³ ionizable and neutral complexes as a function of the calculated ΔpK_a graph were presented and it can be concluded that salt formation is even possible, when this value is equal to about -3 . For 2,6-dihydroxybenzoic acid and theobromine this value is equal to -2.21 and a typical salt was formed. Considering three principles of hydrogen bond formation in organic compounds established by Etter:⁷⁵

1. "All good proton donors and acceptors are used in hydrogen bonding."

2. "6-membered-ring intramolecular hydrogen bonds form in preference to intermolecular hydrogen bonds."

3. "The best proton donors and acceptors remaining after intramolecular hydrogen-bond formation form intermolecular hydrogen bonds to one another." and the structure of selected cofomers, it can be concluded that TBR has one good proton donor (N-H group in the pyrimidine ring) and three good proton acceptors (*exo*- and *endo*-carbonyl oxygen atoms, and the imidazole nitrogen atom), while dihydroxybenzoic acids have three good proton donors (hydroxyl groups) and one good proton acceptor (carbonyl oxygen atom in the carboxyl group). Water molecules can also play a very important role in crystal structure formation, because they can be both hydrogen bond acceptors and donors. The occurrence and role of particular synthons in the described cocrystal structures will be discussed below.

3.1. Structural characterization of theobromine cocrystals

3.1.1. Theobromine-2,3-dihydroxybenzoic acid monohydrate. TBR and 23DHBA cocrystallize as a monohydrate in the monoclinic, noncentrosymmetric Cc space group in a 1:1:1 stoichiometric ratio (Fig. 3a). The components form a 1D polymer chain (Fig. 3b). The TBR molecule is hydrogen bonded *via* O2-H2...N4 interaction with the 23DHBA molecule (synthon B1 – Fig. 2, Table 2).

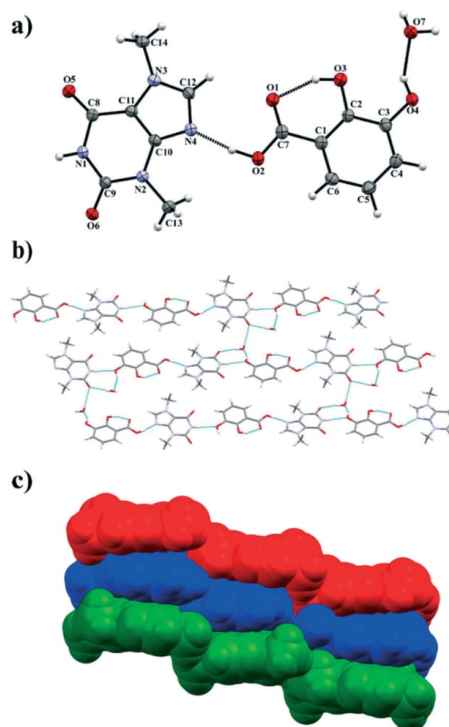


Fig. 3 a) ORTEP representation showing the TBR-23DHBA-H₂O asymmetric unit with an atomic numbering scheme (thermal ellipsoids are plotted with the 50% probability level); b) two-dimensional structure showing a "stair" motif composed of 1D polymer systems connected by water molecules; c) 3D structure of TBR-23DHBA-H₂O cocrystal hydrate held by π -stacking interactions.

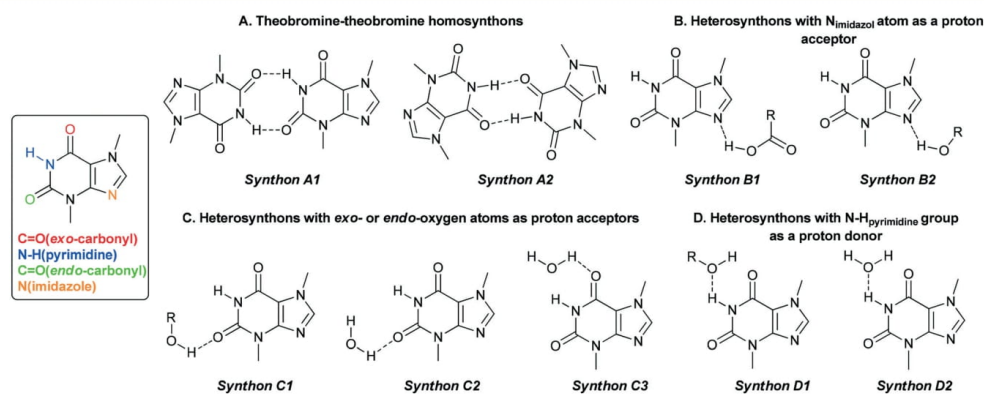


Fig. 2 Particular theobromine synthons identified in its cocrystals with mono-⁴² and dihydroxybenzoic acids.

The N-H group in the alkaloid pyrimidine ring is the proton donor to the oxygen atom of the *meta*-hydroxyl group in the acid (N1-H1...O4ⁱ hydrogen bond, synthon D1). This hydroxyl group is connected with a water molecule by the O4-H4...O7 hydrogen bond. At the same time the solvent molecule is the proton donor to the oxygen atom of the *endo*-carbonyl group in the TBR molecule (O7-H7A...O6ⁱⁱ interaction, synthon C2). In this way an R₃³(8) cyclic array is formed. Additionally, the intramolecular hydrogen bond O3-H3...O1 in the 23DHBA molecule leads to S₁¹(6) ring formation. The water molecule is also the donor of the second proton to the oxygen atom of the *endo*-carbonyl group of TBR located in the neighboring chain (O7-H7A...O6 hydrogen bond, synthon C2). So, the DDA (donor-donor-acceptor) hydrogen-bonding character of solvent molecules can be observed and it is responsible for the 2D structure formation. 1D polymer systems are arranged in a "stair" motif, and by $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(23\text{DHBA})$ interactions a 3D network is formed (Fig. 3c, Table S1[†]).

3.1.2. Theobromine-2,4-dihydroxybenzoic acid cocrystal. TBR and 24DHBA form a cocrystal in a 1:1 stoichiometric ratio in the monoclinic $P2_1/n$ space group. The asymmetric unit consists of one molecule of each component (Fig. 4a). TBR and 24DHBA form 1D linear polymer chains parallel to the (452) crystallographic plane (Fig. 4b). The hydrogen atom

in the carboxyl group of 24DHBA is hydrogen bonded *via* O2-H2...N4 interaction with TBR (synthon B1 - Fig. 2, Table 2). The *ortho*-hydroxyl group in the acid participates in an intramolecular O3-H3...O1 hydrogen bond. The oxygen atom in the *para*-hydroxyl group of the acid accepts a proton from the N-H group in the pyrimidine ring of TBR (N1-H1...O4ⁱ interaction, synthon D1) and it is also a proton donor to the *endo*-carbonyl group of the TBR molecule (O4-H4...O6ⁱⁱ hydrogen bond, synthon C1) present in the neighboring chain parallel to the (638) crystallographic plane. Two sets of polymer chains are inclined by 62.294(3)° and they are stabilized through $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(24\text{DHBA})$ forces (Fig. 4c, Table S1[†]). The TBR-24DHBA three-dimensional network is formed thanks to C-H...O interactions between adjacent stacks (Fig. 4d).

3.1.3. Theobromine-2,5-dihydroxybenzoic acid cocrystal. Theobromine-2,5-dihydroxybenzoic acid cocrystal crystallizes in the $P\bar{1}$ space group in a 1:1 ratio. The asymmetric unit contains one acid and one alkaloid molecule (Fig. 5a). TBR and 25DHBA form molecular ribbons (Fig. 5b). Within the ribbons TBR molecules are held together by N1-H1...O5ⁱⁱ hydrogen bonds (synthon A2 - Fig. 2, Table 2) to form an R₂²(8) cyclic array. An imidazole nitrogen atom of TBR accepts the proton from the 25DHBA carboxyl group (O2-H2...N4

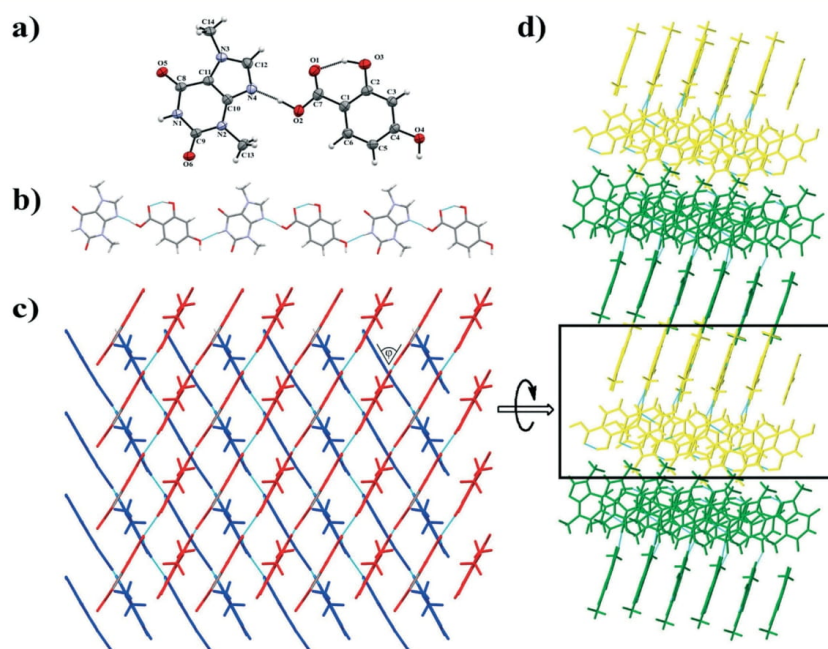


Fig. 4 a) ORTEP representation of the TBR-24DHBA asymmetric unit with numbering of atoms (thermal ellipsoids are plotted with the 50% probability level); b) polymer chain consisting of alternately hydrogen bonded TBR and 24DHBA molecules; c) 2D structure, viewed along the (101) crystallographic plane, composed of two sets of polymer chain stacks inclined by $\varphi = 62.294(3)^\circ$; d) 3D structure of TBR-24DHBA held by C-H...O interactions.

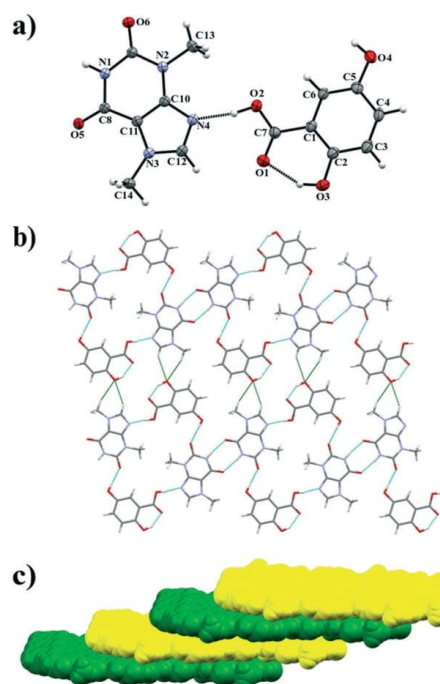


Fig. 5 a) ORTEP representation showing the asymmetric unit of the TBR-25DHBA cocrystal with numbering of atoms (thermal ellipsoids are drawn with the 50% probability level); b) molecular layer composed of 1D ribbons connected by C-H...O hydrogen bonds (marked in green colour); c) 3D network ("stair" motif) formed by TBR and 25DHBA molecules held by π -stacking interactions.

interaction, synthon B1). At the same time the *meta*-hydroxyl group in the acid is a proton donor to the oxygen atom in the *endo*-carbonyl group of TBR (O4-H4...O6¹ hydrogen bond, synthon C1). An intramolecular O3-H3...O1 hydrogen bond in the 25DHBA molecule forms an S₁¹(6) motif. The TBR-25DHBA ribbons are connected by C-H...O interactions to form sheets parallel to the (212) crystallographic plane (Fig. 5b). Layers are stacked in an offset manner and are sustained by π (TBR)... π (25DHBA) forces (Fig. 5c, Table S1†).

3.1.4. Theobrominium-2,6-dihydroxybenzoate monohydrate. Theobromine and 2,6-dihydroxybenzoic acid cocrystallize as a monohydrate salt (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O. The crystal structure was solved in the monoclinic *P*2₁/*n* space group. The asymmetric unit consists of one (TBR-H)⁺ cation, one 2,6-dihydroxybenzoate anion and a water molecule (Fig. 6a). The structural analysis unambiguously indicated the proton position at the imidazole nitrogen atom of theobromine. In the 26DHBA molecule intramolecular charge assisted O-H...O⁻ hydrogen bonds are observed (O3-H3...O1 and O4-H4...O2) and they form a 2S₁¹(6) motif. A (TBR-H)⁺ monocation is connected by an

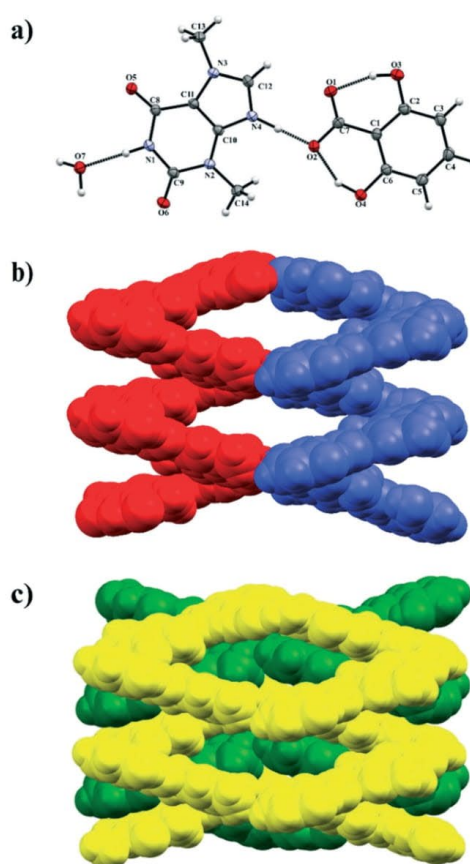


Fig. 6 a) ORTEP representation of the (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O asymmetric unit (thermal ellipsoids are drawn with the 50% probability level); b) opposite-handed helices connected by water molecules (red colour - left-handed helix along the 2₁ axis at the $\frac{1}{2}$, *b*, $\frac{1}{2}$ position, blue colour - right-handed helix along the 2₁ axis at the $\frac{1}{2}$, *b*, $\frac{1}{2}$ position); c) 3D structure formed by interdigitated helices held by stacking interactions.

N4-H4...O2⁻ hydrogen bond with an acid monoanion. The TBR molecule is hydrogen bonded with two solvent molecules *via* N1-H1...O7 (synthon D2, Fig. 2, Table 2) and O7-H7B...O5^H (synthon C3) interactions. At the same time one of the hydroxyl groups of the 26DHBA anion accepts a proton from a water molecule (O7-H7A...O4¹ hydrogen bond). In the crystal structure of (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O helices of opposite handedness are present and the solvent molecules are responsible for connecting adjacent helical systems (Fig. 6b). The left-handed helices extend along the 2₁ axis at the $\frac{1}{2}$, *y*, $\frac{1}{2}$ position and the right-handed helices extend along the 2₁ axis at the $\frac{1}{2}$, *y*, $\frac{1}{2}$ position. The pitch of these helices is

equal to 6.845(1) Å, determined as a $O7 \cdots O7^{x,y,z}$ distance. Additionally, in the 3D network the opposite-handed helices are interdigitated and held together by C-H \cdots O and π -stacking interactions (Fig. 6c, Table S1†).

3.1.5. Theobromine-3,4-dihydroxybenzoic acid cocrystal. Theobromine (TBR) and 3,4-dihydroxybenzoic acid (34DHBA) cocrystallize in the orthorhombic *Pbcn* space group in a stoichiometric ratio (1:1) with both one TBR and one 34DHBA molecule in the asymmetric unit (Fig. 7a). Components of this cocrystal form 1D ribbons parallel to the (201) and (20 $\bar{1}$) crystallographic planes inclined by 120.6° (Fig. 6b). The equivalent 1D layers are at 13.376(1) Å from each other. In this system synthons $R_2^2(8)$ are formed between two TBR molecules through N1-H1 \cdots O5ⁱⁱⁱ interactions (synthon A2 – Fig. 2, Table 2). Each alkaloid molecule is hydrogen bonded *via* N_{imidazol} \cdots HOOC interaction with one 34DHBA (synthon B1) and with a second acid molecule *via* O-H(*meta*) \cdots O=C(*endo*-carbonyl) interaction (synthon C1, Fig. 2). These ribbons are held together by O4-H4 \cdots O1ⁱⁱ hydrogen bonds between the carboxyl group in one acid and the *para*-hydroxyl group in the second acid molecule, resulting in “wavy” zigzag sheet formation (Fig. 7c). These 2D systems form stacks sustained by C-H \cdots O forces and π (TBR) \cdots π (TBR) and π (TBR) \cdots π (34DHBA) interactions (Table S1†).

3.1.6. Theobromine-3,5-dihydroxybenzoic acid cocrystal. The crystal structure of theobromine and 3,5-dihydroxybenzoic acid in 1:1 stoichiometry was solved in the

monoclinic *P2₁/c* space group. There are two TBR and two 35DHBA molecules in the asymmetric unit. These components form two-dimensional layers parallel to the (101) crystallographic plane. Two alkaloid molecules form a dimer through N-H \cdots O hydrogen bonds (synthon A1) and the result is the cyclic array $R_2^2(8)$ formation. Each TBR molecule is connected with two 35DHBA molecules by O-H \cdots N (synthon A2) and O-H \cdots O (synthon B1) hydrogen bonds, respectively. The second hydroxyl group from the acid is involved in dimer acid-acid $R_2^2(14)$ formation by C=O(carboxyl) \cdots H-O(hydroxyl) interactions. In this cocrystal the two hydroxyl groups of the acid molecules adopt the most favorable *anti-anti* conformation.⁷⁶ The TBR-35DHBA sheets form stacks along [010] and they are held together by π (TBR) \cdots π (35DHBA) interactions (Fig. 8c, Table S1†).

3.2. Powder X-ray diffraction

The theoretical powder XRD patterns for theobromine-dihydroxybenzoic acid systems were generated using the Mercury program.⁷¹ They were compared with the powder XRD patterns for the samples from neat grinding (II – TBR-24DHBA, III – TBR-25DHBA, V – TBR-34DHBA, VI – TBR-35DHBA) and liquid-assisted grinding (I – TBR-23DHBA·H₂O and IV – (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O). The experimental and theoretical diffractograms denoted by A and B, respectively, for I, II, III, IV and V samples are similar. We can see differences in the peak intensity for the two powder XRD patterns of III and V

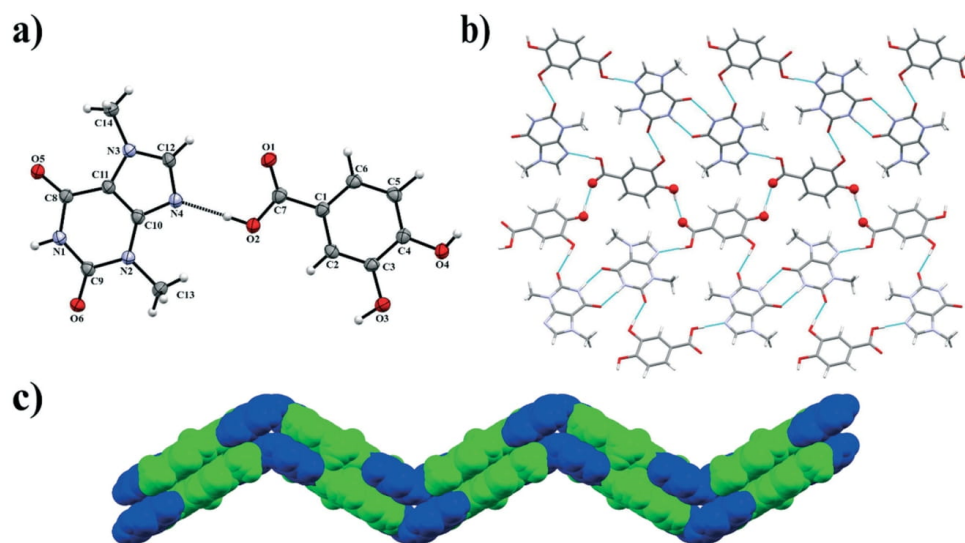


Fig. 7 a) ORTEP representation of the TBR-34DHBA cocrystal with an atomic numbering scheme (thermal ellipsoids are drawn with the 50% probability level); b) 2D structure composed of molecular ribbons connected by O-H \cdots O hydrogen bonds present on the sheet bend; c) the “zigzag” sheet formed by π -stacking interactions between 1D ribbons (blue and green colours represent 34DHBA and TBR molecules, respectively).

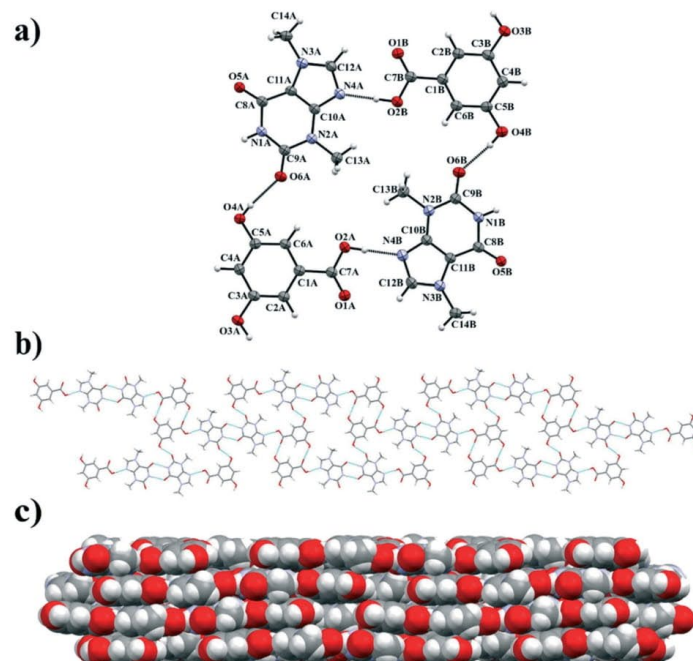


Fig. 8 a) ORTEP representation of the asymmetric unit in the TBR-35DHBA cocrystal (thermal ellipsoids are plotted with the 50% probability level); b) the 2D molecular layer consisting of TBR and 35DHBA molecules; c) the 3D structure composed of layers sustained by π -stacking forces.

substances. For cocrystal VI, differences in both powder diffractograms are visible, particularly in the peak positions and intensities, which can be explained by the difference in the degree of sample crystallinity (Fig. 9).

3.3. Solubility measurements

The current great attention towards development of cocrystals is due to the ability of cocrystals to fine tune the solubility properties of APIs. Theobromine is very slightly soluble in water (0.330 g L^{-1}).²⁹ Therefore, to improve its aqueous solubility cocrystals with dihydroxybenzoic acids were prepared. Solubility values were determined using steady-state absorption spectroscopy.

The results summarized in Table 5 show an improved solubility in all six solids compared to the pure TBR. The solubility of cocrystals with dihydroxybenzoic acid containing *ortho*-hydroxyl groups increases with increasing cofomer solubility. The exception is $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, which is the most highly soluble complex among all the cocrystals described in this paper and shows 100 times improvement in the solubility of TBR. TBR-25DHBA is the least soluble cocrystal, whose solubility is 4.4 times higher than the solubility of TBR. The solubilities of 34DHBA and 35DHBA are comparable. Surprisingly, TBR-35DHBA shows an about

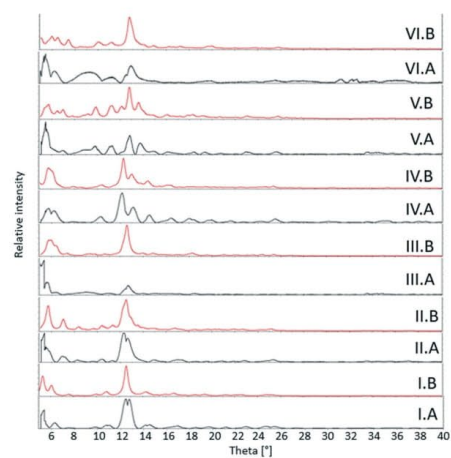


Fig. 9 Powder XRD patterns for described theobromine systems. I – TBR-23DHBA·H₂O, II – TBR-24DHBA, III – TBR-25DHBA, IV – $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, V – TBR-34DHBA, and VI – TBR-35DHBA. A – powder XRD patterns for samples from grinding, B – theoretical powder XRD patterns generated from the single crystal structure.

Table 5 Solubility of theobromine cocrystals in water. The increase relative to TBR is shown in parentheses

	Absorption solubility ^a (g L ⁻¹)	Aqueous solubility of cofomers (g L ⁻¹)
TBR-23DHBA-H ₂ O	6.25 (×18.9)	29.1 (ref. 77)
TBR-24DHBA	1.60 (×12.2)	8.0 (ref. 78)
TBR-25DHBA	1.45 (×4.4)	2.2 (ref. 79)
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	33.3 (×100)	9.56 (ref. 80)
TBR-34DHBA	2.20 (×6.7)	12.4 (ref. 81)
TBR-35DHBA	8.76 (×26.5)	12.0 (ref. 82)

^a The values in parentheses indicate the extent of increase (×) relative to the solubility of TBR.

26 fold increase in the solubility of TBR whereas for TBR-34DHBA only 7 times.

3.4. Simultaneous thermal analysis (STA)

The thermal behaviour of the resulting cocrystals was characterized by DSC, as shown in Fig. 10. Four out of the six (TBR-24DHBA, TBR-25DHBA, TBR-35DHBA, and TBR-34DHBA) samples display a sharp melting endotherm, indicating highly crystalline materials. In their DSC curves, two signals are observed. The first signal refers to the complete decomposition of appropriate dihydroxybenzoic acid. The second signal, around 310–320 °C, is attributed to the decomposition of the TBR molecules. The melting points of the cocrystals and starting materials are tabulated in Table 6. The melting points of the cocrystals range from 198 to 279 °C although all the cocrystals are position isomers. There is no correlation between the melting point of the cocrystals and

the melting point of the cofomers but cocrystal melting points are between those of the cofomer and theobromine. Since the decomposition temperature of dihydroxybenzoic acids is higher than that of the pure cofomers, it can be concluded that the 24DHBA, 25DHBA, 34DHBA and 35DHBA molecules are stabilized in the cocrystals.

The presence of water in the TBR-23DHBA-H₂O crystal structure is evident from the DSC measurement. The signals around 100 °C are connected with the release of the water molecules from the crystal structure. Based on the weight loss in the 90–130 °C temperature range, the percentage of water content is equal to about 5%. This value is in agreement with single crystal X-ray analysis. Below 90 °C no weight loss is observed, which leads to the conclusion that there is no unbound water in the sample. The next two signals at 198 °C and 310 °C refer to complete decomposition of 23DHBA and TBR molecules, respectively.

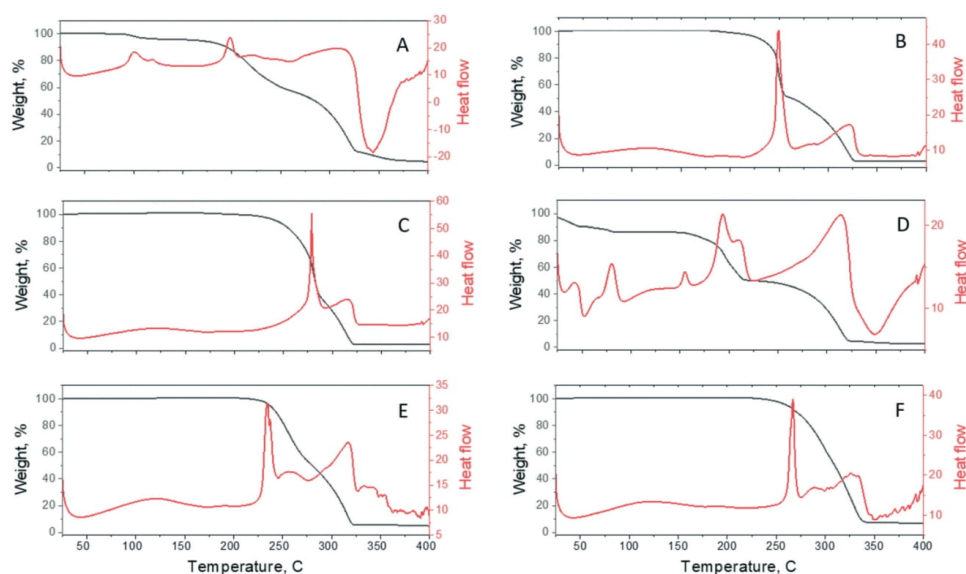


Fig. 10 The simultaneous thermal analysis (STA) curves of A) TBR-23DHBA-H₂O, B) TBR-24DHBA, C) TBR-25DHBA, D) (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O, E) TBR-34DHBA, and F) TBR-35DHBA. TGA and DSC curves are presented by black and red colours, respectively.

Table 6 Melting points of cocrystals and cofomers

	Cofomer melting point (°C) (ref. 83)	Cocrystal melting point (°C)
23DHBA	208	198
24DHBA	225	250
25DHBA	201	279
34DHBA	201	235
35DHBA	238	268

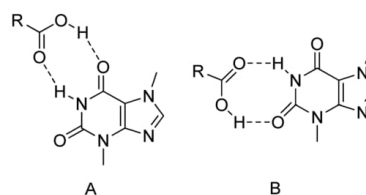
The $(\text{TBR-H})^+ \cdot (\text{26DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ salt exhibits a melting point at 193 °C, between those of TBR (351 °C)⁷² and 26DHBA (173 °C).⁸³ For this salt, the DSC endotherm shows first signals below 100 °C. They can be connected with the release of water molecules. In the 100–250 °C temperature range, three endothermic signals are observed. In this range, the material loss reaches 32%. It can be concluded that the signals refer to complete decomposition of 26DHBA. There is no sharp melting endotherm, which excludes the presence of crystalline parts. The signal at 313 °C is attributed to the decomposition of the TBR molecules.

4. Discussion

Eight of 32 theobromine structures deposited in the CSD⁸³ (without repeats and RUTHEV⁴⁹) contain theobromine-carboxylic acid systems: CSATBR,⁴⁸ GORGUR,⁵⁰ HIJYAB,⁵¹ HIJYEF,⁵¹ MUPPET,⁵⁵ NURYUV,⁵² ZIZRUX⁴⁹ (the same as ZIZRUX01 (ref. 53)) and ZOYBOG.⁵⁷ Additionally, TBR-2HBA, TBR-3HBA and TBR-4HBA·H₂O complexes were taken into consideration for supramolecular synthon analysis of theobromine.⁴²

4.1. Synthon hierarchy – synthon A1 vs. synthon A2 (homosynthon amide-amide)

The theobromine molecule, in contrast to theophylline and caffeine, can form two types of amide-amide homosynthons depending on the *endo*- or *exo*-carbonyl oxygen atom, which is involved in it (synthons A1 and A2, Fig. 2). In TBR-2HBA, TBR-3HBA, TBR-25DHBA, TBR-34DHBA and TBR-35DHBA cocrystals, TBR-TBR homosynthons are formed through the *exo*-oxygen atom (synthon A2). A homodimer with *endo*-oxygen atom participation (synthon A1) is only observed in the TBR-4HBA·H₂O complex. In TBR-23DHBA·H₂O, TBR-24DHBA and $(\text{TBR-H})^+ \cdot (\text{26DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$, an amide-amide motif is not present. Synthon A2 TBR-TBR is more favourable than synthon A1 in this alkaloid cocrystal within carboxylic acids. For comparison, in the crystal lattice of pure theobromine, synthon II is present (SEDNAQ).⁸⁴ Our results are in line with deposited structures in the CSD.⁸⁴ In four structures, this kind of homosynthon is formed by the *exo*-carbonyl oxygen atom (GORGUR, HIJYAB, NURYUV, and ZIZRUX). In the remaining four entries (CSATBR, HIJYEF, MUPPET, and ZOYBOG), homosynthons TBR-TBR are not observed, but two types of heterosynthons amide-

**Fig. 11** Two possible types of amide-carboxylic acid heterosynthons in theobromine-carboxylic acid systems.

acid are present (Fig. 11). In CSATBR, the *exo*-oxygen atom and in HIJYEF, MUPPET and ZIZRUX, the *endo*-oxygen atom take part in this heterodimer formation.

4.2. Synthon hierarchy – synthon B1 vs. synthon B2 (heterosynthon with imidazole nitrogen atom participation)

In 6 out of the 8 entries in the CSD, the imidazole nitrogen atom of theobromine accepts a proton from the carboxyl group ($\text{COOH} \cdots \text{N}_{\text{imidazole}}$ hydrogen bond, Fig. 2). In all of the theobromine-dihydroxybenzoic acid systems, the same interaction (synthon B1) is present. When the theobromine forms cocrystals with 2HBA and 3HBA, the same motif is formed. Only in the TBR-4HBA·H₂O cocrystal hydrate is that the hydroxyl group is a proton donor to the $\text{N}_{\text{imidazole}}$ atom (synthon B2, Fig. 2, Table 7), because pairs of carboxylic acid molecules form homosynthons. The carboxylic acid-carboxylic acid homosynthon formation is rare in the closed neighbourhood of the alkaline N(aromatic) atom, and thus is interesting.⁴³ In caffeine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers, only an $\text{N}_{\text{imidazole}} \cdots \text{HOOC}$ synthon is formed (Table 9) and acid-acid homodimers are not present.^{44,87} However, in theophylline cocrystals with 2HBA, 3HBA, 25DHBA and 35DHBA, synthon B1 is present. In theophylline cocrystals with 4HBA, 23DHBA, 24DHBA and 34DHBA (polymorph II), theophylline-acid heterosynthons are formed through $\text{N-H} \cdots \text{O}=\text{C}_{\text{carboxyl}}$ and $\text{C}=\text{O}_{\text{exo}} \cdots \text{H}-\text{O}_{\text{carboxyl}}$ hydrogen bonds (Table 8) and the hydroxyl group is a donor proton for the imidazole nitrogen atom (synthon B2). In polymorph I of TPH-34DHBA, two carboxyl groups are engaged in acid-acid homodimer formation, thus the

Table 7 Summary of the contribution of particular theobromine groups to supramolecular synthon formation in theobromine cocrystals with mono- and dihydroxybenzoic acids

TBR complex	$\text{N}_{\text{imidazole}}$	$\text{C}=\text{O}_{\text{exo}}$	$\text{N}-\text{H}_{\text{pyrimidine}}$	$\text{C}=\text{O}_{\text{endo}}$
TBR-2HBA	B1	A2	A2	×
TBR-3HBA	B1	A2	A2	C1
TBR-2(4HBA)·H ₂ O	B2	C3	A1	A1, C2
TBR-23DHBA·H ₂ O	B1	×	D1	C2
TBR-24DHBA	B1	×	D1	C1
TBR-25DHBA	B1	A2	A2	C1
$(\text{TBR-H})^+ \cdot (\text{26DHBA})^- \cdot \text{H}_2\text{O}$	Proton transfer	C3	D2	×
TBR-34DHBA	B1	A2	A2	C1
TBR-35DHBA	B1	A2	A2	C1

Table 8 Supramolecular synthons in theophylline cocrystals with mono-⁴² and dihydroxybenzoic acids^{43,85,86}

TPH complex	REFCOD	N _{imidazole}	N-H _{imidazole}	C=O _{exo}	C=O _{endo}
TPH-2HBA ^a	KIGLES	COOH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{exo}	C=O _{exo} ...H-N _{imidazole}	×
TPH-3HBA ^a	DOPMUS	COOH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{exo}	C=O _{exo} ...H-N _{imidazole}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
TPH-4HBA ^b	KIGLOC	OH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{carboxyl}	C=O _{exo} ...H-O _{carboxyl}	×
TPH-23DHBA ^b	DOPNAZ	OH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{carboxyl}	C=O _{exo} ...H-O _{carboxyl}	×
TPH-24DHBA ^b	DOPNED	OH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{carboxyl}	C=O _{exo} ...H-O _{carboxyl}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
TPH-24DHBA-H ₂ O ^b	DEYREF	HO-H...N _{imidazole}	N-H...O=C _{carboxyl}	C=O _{exo} ...H-O _{carboxyl}	C=O _{endo} ...H-OH
TPH-25DHBA ^a	DUCROJ	COOH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{exo}	C=O _{exo} ...H-N _{imidazole}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
(TPH-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	WOCHED01	COO...H-N _{imidazole}	N-H...OH ₂	C=O _{exo} ...H-OH	×
TPH-34DHBA (polymorph I) ^a	WOCHON	OH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{exo}	C=O _{exo} ...H-N _{imidazole}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
TPH-34DHBA (polymorph II) ^b	WOCHON02	OH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{carboxyl}	C=O _{exo} ...H-O _{carboxyl}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
TPH-35DHBA ^a	WOCHIH01	COOH...N _{imidazole}	N-H...O=C _{exo}	C=O _{exo} ...H-N _{imidazole}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}

^a TPH-TPH homosynthons formed through N-H...O=C_{exo} hydrogen bonds. ^b TPH-acid heterosynthons formed through N-H...O=C_{carboxyl} and C=O_{exo}...H-O_{carboxyl} hydrogen bonds.

Table 9 Supramolecular synthons in caffeine derivatives with mono- and dihydroxybenzoic acids^{44,87}

CAF complex	REFCOD	N _{imidazole}	C=O _{exo}	C=O _{endo}
CAF-2HBA	XOBCAT	COOH...N _{imidazole}	×	×
CAF-3HBA	MOZCOU	COOH...N _{imidazole}	×	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
CAF-2(4HBA)	MOZDAH	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-O _{hydroxyl}	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
2CAF-4HBA	MOZCUA01	COOH...N _{imidazole}	×	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}
CAF-4HBA-H ₂ O	LATBIT	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-OH	C=O _{endo} ...H-OH
CAF-23DHBA-H ₂ O	MOZDEL	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-OH ^a	×
CAF-24DHBA-H ₂ O	MOZCIO	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-OH	C=O _{endo} ...H-OH
CAF-25DHBA	MOZDIP	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-O _{hydroxyl}	×
CAF-35DHBA-H ₂ O	MOZCEK	COOH...N _{imidazole}	C=O _{exo} ...H-OH	C=O _{endo} ...H-O _{hydroxyl}

^a Hydrogen atoms in water molecules were not locatable on the difference Fourier map.

remaining two hydroxyl groups compete in proton donation to the N_{imidazole} atom (the *meta*-hydroxyl group is a donor proton for the *endo*-oxygen atom in TPH, so only the *para*-hydroxyl group can donate a proton to the imidazole nitrogen atom).^{43,85,86}

Additionally, in two theobromine-acid structures found in the CSD (MUPPET and ZOYBOG), the imidazole nitrogen atom of theobromine accepts a proton from a water molecule (N_{imidazole}...H-OH synthon, Fig. 12).⁸³ This synthon, which is interesting, was also found only in two alkaloid-acid systems, *i.e.* in theophylline-2,4-dihydroxybenzoic acid monohydrate (DEYREF) and caffeine-3,4,5-tri hydroxybenzoic acid hexahydrate (ZICGIE).⁸⁴

4.3. Synthon hierarchy – synthons C1, C2 and C3 (heterosynthons with *exo*- and *endo*-carbonyl group participation)

The *exo*- and *endo*-oxygen atoms in the theobromine pyrimidine ring can take part in amide-amide homosynthon

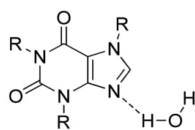


Fig. 12 The heterosynthon formed between a water molecule and the imidazole nitrogen atom of the alkaloid molecule.

(observed in the structure in our work) or in amide-acid heterosynthon formation. Moreover, near these synthons there is another oxygen atom, which can also be a potential acceptor of protons. In theobromine cocrystals with 3HBA, 25DHBA, 34DHBA and 35DHBA, where homosynthon TBR-TBR with an *exo*-oxygen atom is present, *endo*-oxygen atoms are proton acceptors from hydroxyl groups (synthon C1, Fig. 2). A similar situation is found in ZIZRUX, where the *endo*-carbonyl group is a proton acceptor from the amine group. In the TBR-2HBA cocrystal (and in GORGUR, HIJYAB, and NURYUV) with the same TBR-TBR homodimer, the *endo*-oxygen atom does not take part in strong hydrogen bond formation. In TBR-4HBA-H₂O with TBR-TBR homosynthons formed through *endo*-oxygen atoms, water molecules are proton donors to both *exo*- and *endo*-oxygen atoms (synthons C2 and C3). In TBR-23DHBA-H₂O, TBR-24DHBA and (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O, TBR-TBR homosynthons are not formed. In TBR-23DHBA-H₂O, the *endo*-oxygen atom is a double proton acceptor from two water molecules (synthon C2), in salt monohydrate with 26DHBA, the *exo*-oxygen atom is a single proton acceptor from a water molecule (synthon C3), and in TBR-24DHBA, the *endo*-oxygen atom accepts a proton from the hydroxyl group of the acid (synthon C1).

In CSATBR, where acid-amide heterosynthons are formed through the *exo*-oxygen atom, the *endo*-oxygen atom does not take part in strong hydrogen bond formation. There are also

three structures with amide–acid heterosynthons with *exo*-carbonyl group participation. In HIJYEF, the *exo*-oxygen atom is not hydrogen bonded, in MUPPET, this oxygen atom is a double proton acceptor from two water molecules, and in ZOYBOG, the *endo*-oxygen atom accepts a proton from the hydroxyl group, and, additionally, water molecules are proton donors to the *exo*-oxygen atom.

4.4. Synthons D1 and D2 (with an amine group in pyrimidine ring participation)

In theobromine–acid systems deposited in the CSD, the N–H group of the theobromine pyrimidine ring takes part in the formation of either amide–amide homosynthons or amide–acid heterosynthons.⁸⁴ From the nine theobromine complexes with mono- and dihydroxybenzoic acids in TBR·23DHBA·H₂O, TBR·24DHBA and (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O, homosynthon amide–amide is not formed. In the first two systems, N–H groups are proton donors for oxygen atoms in *meta*- or *para*-hydroxyl groups, respectively (synthon D1, Fig. 2, Table 7). In the crystal structure of the salt containing a 2,6-dihydroxybenzoate anion, the N–H group is a proton donor to the oxygen atom of water molecules (synthon D2).

4.5. Hydrate formation

Theobromine cocrystallizes as a monohydrate with 4HBA, 23DHBA and 26DHBA as cofomers. In theophylline cocrystal analogues, hydrates are formed with 24DHBA⁸⁵ and 26DHBA.⁴³ Four monohydrates of caffeine with 4HBA,⁸⁷ 23DHBA,⁴⁴ 24DHBA⁴⁴ and 35DHBA⁴⁴ as cofomers have been published. The role of water molecules in the crystal lattice may be the balanced ratio of hydrogen-donors to the number of hydrogen-acceptors.⁸⁸ However, in the case of alkaloid cocrystals with mono- and dihydroxybenzoic acids, the influence of the steric effects is more significant in hydrate formation. In the TBR·4HBA·H₂O hydrate, while two carboxyl groups form a homodimer and one hydroxyl group of one acid is a proton donor to the imidazole nitrogen atom, a

second hydroxyl group is connected with the theobromine molecule by a water molecule to minimize contacts between benzene (4HBA) and the methyl group near the pyrimidine ring. In TBR·23DHBA·H₂O, the *meta*-hydroxyl group of one acid molecule accepts a proton from the N–H group in the pyrimidine ring of TBR, so direct connection of the *meta*-hydroxyl group in the second acid molecule and the *endo*-oxygen atom of the same theobromine molecule could cause repulsive interactions between two benzene rings of 23DHBA. In (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O, water molecules localized between two theobromine molecules decrease repulsive interactions between methyl groups near pyrimidine and benzene (26DHBA) rings. This is the reason why TBR–TBR homosynthons in the crystal lattice of this complex are not formed. This example is similar to the (TPH-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O hydrate, where water is present between two theophylline molecules and homosynthons TPH–TPH are not present. In caffeine molecules, the methyl groups in the vicinity of *endo*- and *exo*-oxygen atoms provide steric hindrance, which destabilizes the crystal structure. Water molecules present in caffeine cocrystal hydrates play a crucial role in elimination of repulsive interactions between the aromatic ring in the acid and methyl groups by forming O–H···O hydrogen bonds. In CAF·4HBA·H₂O, CAF·23HBA·H₂O, CAF·24HBA·H₂O and CAF·35HBA·H₂O, water molecules are proton donors only to the *exo*-oxygen atom, while in CAF·4HBA·H₂O and CAF·24HBA·H₂O, each of them (*endo*- and *exo*-oxygen atoms) is a proton acceptor from different water molecules^{44,87} (Table 9). Additionally, Table 10 shows in which way water molecules affect the dimensionality of alkaloid–hydroxybenzoic acid hydrates.

4.6. The *ortho*-hydroxyl groups form intra- and intermolecular hydrogen bonds

The *ortho*-hydroxyl groups in 2HBA, 23DHBA, 24DHBA, 25DHBA and 26DHBA in theobromine,⁴² theophylline^{43,85,86} and caffeine^{44,87} cocrystals form intramolecular hydrogen

Table 10 The comparison of systems composed of strong hydrogen bonds in theobromine, theophylline and caffeine complexes with mono- and dihydroxybenzoic acids^{42–44,85–87}

	TBR	TPH	CAF
2HBA	Discrete	1D infinite	Discrete
3HBA	1D infinite	1D infinite	Discrete
4HBA	1D infinite ^a	1D infinite	MOZDAH – 2D infinite MOZCUA01 – discrete LATBIT – 2D infinite ^a
23DHBA	2D infinite ^a	1D infinite	1D infinite ^a
24DHBA	2D infinite	DOPNED – 2D infinite DEYREF – 2D infinite ^a	2D infinite ^a
25DHBA	1D infinite	2D infinite	1D infinite
26DHBA	2D infinite ^a	1D infinite ^a	× ^b
34DHBA	2D infinite	WOCHON – 2D infinite WOCHON02 – 2D infinite	× ^c
35DHBA	2D infinite	2D infinite	3D infinite ^a

^a Infinite system with water molecule participation. ^b CAF·26DHBA complex not found in the literature and in the CSD. ^c Cocrystal was obtained, which was confirmed by powder XRD patterns, but cocrystallization of these substances did not give good quality monocrystals.⁴⁴

bonds $\text{O}-\text{H}_{\text{hydroxyl}} \cdots \text{O}=\text{C}_{\text{carboxyl}}$. This observation is compatible with one of the principles given by Etter:⁷⁵

“6-membered-ring intramolecular hydrogen bonds form in preference to intermolecular hydrogen bonds.”

Therefore, the participation of this group in the intermolecular hydrogen bond formation was doubtful.⁸⁹ An exception is the structure of $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-\cdot\text{H}_2\text{O}$ where one hydroxyl group is also a proton acceptor from a water molecule. The same situation is found in the $\text{CAF}\cdot\text{23HBA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ cocrystal hydrate.⁴⁴ The *ortho*-hydroxyl groups in $\text{TPH}\cdot\text{2HBA}$ and $\text{TPH}\cdot\text{25HBA}$ cocrystals form intermolecular $\text{O}-\text{H}_{\text{hydroxyl}} \cdots \text{O}=\text{C}_{\text{carboxyl}}$ hydrogen bonds together with the carboxyl group in the neighboring acid molecule. The imidazole nitrogen atom in $\text{TPH}\cdot\text{24HBA}$ is a proton acceptor from the *o*-hydroxyl group.⁴³ The fact of intermolecular hydrogen bond formation by *ortho*-hydroxyl groups in TBR, TPH and CAF cocrystals is difficult to explain so far and research in this area is ongoing.⁴³

5. Conclusions

We prepared six new theobromine derivatives. Four theobromine cocrystals with 2,4-dihydroxy-, 2,5-dihydroxy-, 3,4-dihydroxy and 3,5-dihydroxybenzoic acids, one TBR \cdot 23DHBA \cdot H₂O cocrystal hydrate and one salt hydrate containing a theobrominium cation and 2,6-dihydroxybenzoate anion were obtained by slow evaporation from solution and they were characterized by a single X-ray diffraction method. The powder XRD patterns confirmed the possibility of synthesis of these complexes by neat or liquid-assisted grinding. The UV-vis spectral measurements showed the improvement of theobromine solubility in water after cocrystallization. For neutral complexes, with no proton transfer, a 4.4- to 26.5-fold improvement in solubility compared to pure theobromine was demonstrated. For the salt monohydrate $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, there is a 100-fold improvement in the theobromine solubility in water in relation to the pure alkaloid. For five theobromine cocrystals, the simultaneous thermal analysis showed an improvement in thermal stability after cocrystallization. Four samples (TBR \cdot 24DHBA, TBR \cdot 25DHBA, TBR \cdot 34DHBA and TBR \cdot 35DHBA) display a sharp melting endotherm, indicating highly crystalline materials. A lower melting endotherm is uncommon in cocrystals but reports for low melting-point cocrystals are available in the literature.^{90–92}

In this paper, supramolecular analysis with homo- and heterosynthons responsible for self-organizing molecules in theobromine solids with mono- and dihydroxybenzoic acids was presented. Homosynthon amide–amide between two theobromine molecules with an *exo*-oxygen atom is more favorable than that with *endo*-oxygen atom participation. In most cases, the oxygen atoms not involved in TBR–TBR homodimer formation are proton acceptors from the hydroxyl group or water molecule(s). The acid–acid homosynthon occurs only in the TBR \cdot 4HBA \cdot H₂O cocrystal hydrate. In the intermolecular $\text{O}-$

$\text{H} \cdots \text{N}_{\text{imidazole}}$ hydrogen bond, the carboxyl group is more often a proton donor than the hydroxyl group. In each solid, where the cofomer has an *ortho*-hydroxyl group, an intramolecular $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ hydrogen bond is formed. Additionally, in $(\text{TPH-H})^+(\text{26DHBA})^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, one *ortho*-hydroxyl group accepts a proton from a water molecule. The $\text{p}K_{\text{a}}$ values of cofomers do not affect the formation of particular supramolecular synthons by theobromine. These conclusions show how difficult it is to design a cocrystal structure from molecules containing many hydrogen-bonding groups. Our studies are in line with the trend of structural research and supramolecular synthon hierarchy in organic cocrystals. The similarities and differences in the formation of specific synthons presented in this paper are certainly important information in the topic of preferred synthons, not only in purine alkaloid cocrystals, indicating the need for further research in the field of organic cocrystal design.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This work was supported by grant no. POWR.03.02.00-00-1026/16 co-financed by the European Union through the European Social Fund under the Operational Program Knowledge Education Development.

References

- 1 K. Yuvaraja and J. Khanam, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, **96**, 10–20.
- 2 V. P. Shah and G. L. Amidon, *AAPS J.*, 2014, **16**, 894–898.
- 3 N. J. Babu and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 2662–2679.
- 4 R. Ghadi, A. Ghuge, S. Ghumre, N. Waghmare and V. J. Kadam, *Indo Am. J. Pharm. Res.*, 2014, **4**(7), 3881–3892.
- 5 K. Raza, P. Kumar, S. Ratan, R. Malik and S. Arora, *SOJ Pharm. Pharm. Sci.*, 2014, **1**(2), 10.
- 6 Y. Matsuda, R. Akazawa, R. Teraoka and M. Otsuka, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1994, **46**, 162–167.
- 7 R. J. Roberts, R. S. Payne and R. C. Rowe, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2000, **9**, 277–283.
- 8 P. Di Martino, A.-M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache and J.-C. Guyot, *Int. J. Pharm.*, 1996, **128**, 1–8.
- 9 G. Nichols and C. S. Frampton, *J. Pharm. Sci.*, 1998, **87**, 684–693.
- 10 T. Beyer, G. M. Day and S. L. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5086–5094.
- 11 M. Otsuka, M. Onoe and Y. Matsuda, *Pharm. Res.*, 1993, **10**, 577–582.
- 12 R. Chadha, P. Arora, A. Saini and D. Singh Jain, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2012, **15**(2), 234–251.
- 13 N. Zencirci, U. J. Griesser, T. Gelbrich, D. C. Apperley and R. K. Harris, *Mol. Pharmaceutics*, 2013, **11**, 338–350.

- 14 N. Madusanka, M. D. Eddleston, M. Arhangelskis and W. Jones, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2014, **70**, 72–80.
- 15 U. J. Griesser, *The Importance of Solvates*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, pp. 211–233.
- 16 Mekinist – CHMP assessment report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mekinist-epar-public-assessment-report_en.pdf (access 17, July 2019).
- 17 Forxiga – assessment report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/forxiga-epar-public-assessment-report_en.pdf (access 17, July 2019).
- 18 Prezista – Annex I, Summary of product characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information_en.pdf (access 17, July 2019).
- 19 L. R. Chen, V. G. Jr. Young, D. Lechuga-Ballesteros and D. J. Grant, *J. Pharm. Sci.*, 1999, **88**(11), 1191–1200.
- 20 Sprycel – Annex I, Summary of product characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf (access 17, July 2019).
- 21 Keflex Capsules – https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/050405s097lbl.pdf (access 17, July 2019).
- 22 O. N. Kavanagh, D. M. Croker, G. M. Walker and M. J. Zaworotko, *Drug Discovery Today*, 2019, **24**, 796–804.
- 23 M. B. Hickey, M. L. Peterson, L. A. Scoppettuolo, S. L. Morrisette, A. Vetter, H. Guzmán, J. F. Remenar, Z. Zhang, M. D. Tawa and S. Haley, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, **67**, 112–119.
- 24 M. Zegarac, Pharmaceutically acceptable co crystalline forms of sildenafil, WO080362A1, 2007.
- 25 S. N. Devarakonda, K. Vyas, S. R. Bommareddy, P. R. Padi and B. Raghupathy, Aripiprazole co-crystals, WO/2007/092779, 2007.
- 26 Tenofovir Disoproxil Hemi-Fumaric Acid Co-Crystal, 2007, www.fda.gov/patents/app/20090176983 (access 17, July 2019).
- 27 A. Fini, G. Fazio, M.-J. F. Hervás, M. A. Holgado and A. M. Rabasco, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1996, **4**, 231–238.
- 28 D. Gupta, D. Bhatia, V. Dave, V. Sutariya and S. Varghese Gupta, *Molecules*, 2018, **23**(7), 1719.
- 29 P. Sanphui and A. Nangia, *J. Chem. Sci.*, 2014, **126**, 1249–1264.
- 30 G. S. Paulekuhn, J. B. Dressman and C. Saal, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 6665–6672.
- 31 J. D. Dunitz and J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 193–200.
- 32 J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter and J. Morris, *Pharm. Res.*, 2001, **18**, 859–866.
- 33 S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauber, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley and K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.*, 2000, **4**, 413–417.
- 34 C. H. Görbitz, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1997, **53**, 736–739.
- 35 P. Van Der Sluis and J. Kroon, *J. Cryst. Growth*, 1989, **97**, 645–656.
- 36 A. M. Healy, Z. A. Worku, D. Kumar and A. M. Madi, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2017, **117**, 25–46.
- 37 S. Kumar and A. Nanda, *Indian J. Pharm. Sci.*, 2017, **79**(6), 858–871.
- 38 N. Schultheiss and A. Newman, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 2950–2967.
- 39 R. Thakuria, A. Delori, W. Jones, M. P. Lipert, L. Roy and N. Rodríguez-Hornedo, *Int. J. Pharm.*, 2013, **453**, 101–125.
- 40 M. D. Eddleston, R. Thakuria, B. J. Aldous and W. Jones, *J. Pharm. Sci.*, 2014, **103**, 2859–2864.
- 41 R. Thakuria, M. Arhangelskis, M. D. Eddleston, E. H. H. Chow, K. K. Sarmah, B. J. Aldous, J. F. Krzyzaniak and W. Jones, *Org. Process Res. Dev.*, 2019, **23**, 845–851.
- 42 M. Gołdyn, D. Larowska, W. Nowak and E. Bartoszak-Adamska, *CrystEngComm*, 2019, **21**, 5721–5732.
- 43 D.-K. Bučar, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang and L. R. MacGillivray, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 5318–5328.
- 44 D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray and G. G. Z. Zhang, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 1932–1943.
- 45 C. A. Guanawardana and C. B. Aakeröy, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 14047–14060.
- 46 C. B. Aakeröy, A. M. Beatty and B. A. Helfrich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 3240–3242.
- 47 B. R. Bhogala and A. Nangia, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 800.
- 48 E. Shefter, T. F. Brennan and P. Sackman, *Chem. Pharm. Bull.*, 1971, **19**, 746–752.
- 49 F. Fischer, M. Joester, K. Rademann and F. Emmerling, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 14969–14974.
- 50 F. Fischer, G. Scholz, L. Batzdorf, M. Wilke and F. Emmerling, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 824–829.
- 51 S. Karki, L. Fábíán, T. Frišćić and W. Jones, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3133–3136.
- 52 A. J. Cruz-Cabeza, S. Karki, L. Fábíán, T. Frišćić, G. M. Day and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 2224.
- 53 N. Madusanka, M. D. Eddleston, M. Arhangelskis and W. Jones, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2014, **70**, 72–80.
- 54 L. Vella-Zarb, D. Braga, A. Guy Orpen and U. Baisch, *CrystEngComm*, 2014, **16**, 8147.
- 55 H. D. Clarke, K. K. Arora, H. Bass, P. Kavuru, T. T. Ong, T. Pujari, L. Wojtas and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 2152–2167.
- 56 F. M. Amombo Noa and G. Mehlana, *CrystEngComm*, 2018, **20**, 896–905.
- 57 A. Jacobs and F. M. Amombo Noa, *CrystEngComm*, 2015, **17**, 98–106.
- 58 M. Habgood and S. L. Price, *Cryst. Growth Des.*, 2010, **10**, 3263–3272.
- 59 T. Rajbongshi, K. K. Sarmah, A. Sarkar, R. Ganduri, S. Cherukuvada, T. S. Thakur and R. Thakuria, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 6640–6651.

- 60 K. K. Sarmah, T. Rajbongshi, S. Bhowmick and R. Thakuria, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2017, 73, 1007–1016.
- 61 R. Kaur, B. V. Lalithalakshmi and T. N. Guru Row, *Cryst. Growth Des.*, 2014, 14, 2614–2620.
- 62 K. Ghosh, M. Datta, R. Fröhlich and N. C. Ganguly, *J. Mol. Struct.*, 2005, 737, 201–206.
- 63 Y. Zhao, S. Jin, Z. Tao, Y. Lin, L. Wang, D. Wang, J. Guo and M. Guo, *J. Chem. Crystallogr.*, 2016, 46, 188–202.
- 64 K. K. Sarmah, K. Boro, M. Arhangelskis and R. Thakuria, *CrystEngComm*, 2017, 19, 826–833.
- 65 L. S. Reddy, S. J. Bethune, J. W. Kampf and N. Rodriguez-Hornedo, *Cryst. Growth Des.*, 2009, 9, 378–385.
- 66 Agilent, *CrysAlis PRO*, Agilent Technologies Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2014.
- 67 Oxford Diffraction, *CrysAlis RED*, Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England, 2006.
- 68 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, 71, 3–8.
- 69 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, 42, 339–341.
- 70 Kdif Software, Karel Knížek, <https://www.fzu.cz/~knizek/kalvados/download.html> (access on 29, July 2019).
- 71 C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2006, 39, 453–457.
- 72 FOODB, <http://foodb.ca/compounds/FDB000455> (access on 29, July 2019).
- 73 A. J. Cruz-Cabeza, *CrystEngComm*, 2012, 14, 6362.
- 74 M. K. Corpinot and D.-K. Bučar, *Cryst. Growth Des.*, 2018, 19, 1426–1453.
- 75 M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 120–126.
- 76 B. Sarma, P. Sanphui and A. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2010, 10, 2388–2399.
- 77 ECMBD, <http://ecmdb.ca/compounds/ECMDB24184> (access on 29, July 2019).
- 78 ChemicalBook, https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4467889.htm (access on 29, July 2019).
- 79 S. H. Yalkowsky and H. Yan, *Handbook of aqueous solubility data*, CRC Press, 2003.
- 80 T G S C Information System, <http://www.thegoodscentcompany.com/data/rw1166771.html> (access on 29, July 2019).
- 81 DrugBank, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB03946> (access on 29, July 2019).
- 82 FOODB, <http://foodb.ca/compounds/FDB000848> (access on 29, July 2019).
- 83 X. Liao, M. Gautam, A. Grill and H. J. Zhu, *J. Pharm. Sci.*, 2010, 99, 246–254.
- 84 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.*, 2016, 72, 171–179.
- 85 Z.-L. Wang and L.-H. Wei, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2007, 63, o1681–o1682.
- 86 M. J. Mguni, J. P. Michael and A. Lemmerer, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2018, 74, 715–720.
- 87 S. Aitipamula, P. S. Chow and R. B. H. Tan, *CrystEngComm*, 2012, 14, 2381.
- 88 G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 426.
- 89 T. R. Shattock, K. K. Arora, P. Vishweshwar and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.*, 2008, 8, 4533–4545.
- 90 S. Cherukuvada and T. N. Guru Row, *Cryst. Growth Des.*, 2014, 14, 4187–4198.
- 91 K. D. Prasad, S. Cherukuvada, R. Ganduri, L. D. Stephen, S. Perumalla and T. N. Guru Row, *Cryst. Growth Des.*, 2015, 15, 858–866.
- 92 E. Lu, N. Rodriguez-Hornedo and R. Suryanarayanan, *CrystEngComm*, 2008, 10, 665.

Electronic Supplementary Information

Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers

Mateusz Gołdyn*, Daria Larowska, Weronika Nowak, Elżbieta Bartoszak-Adamska^a

^a Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland; *e-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

Contents

S1. Stacking interactions geometry in theobromine derivatives with dihydroxybenzoic acids.

Table S1. Stacking interactions geometry in described theobromine (TBR) cocrystals.

Cocrystal	ArM	ArN	ArM...ArN ^{a)} [Å]	Dihedral angle ^{b)} [°]	Interplanar distance ^{c)} [Å]	Offset ^{d)} [Å]
(TBR)-(23DHBA)-(H₂O)	Ar1	Ar3 ^{iv}	3.923(1)	8.847(1)	3.361(1)	2.023(1)
	Ar2	Ar3 ^{iv}	3.904(1)	8.901(1)	3.157(1)	2.297(1)
	Ar1	Ar3 ^v	3.607(1)	4.726(1)	3.266(1)	1.531(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.564(1)	4.651(1)	3.388(1)	1.106(1)
Symmetry codes: (v) x, y, z+1, (vi) -1/2+x, 3/2-y, 1/2+z						
(TBR)-(24DHBA)	Ar1	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.486(1)	2.191(1)	3.333(1)	1.021(1)
Symmetry code: (iii) x+1, y+1, z						
(TBR)-(25DHBA)	Ar1	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.635(1)	2.188(1)	3.297(1)	1.529(1)
	Ar2	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.682(1)	2.172(1)	3.321(1)	1.589(1)
	Ar1	Ar3 ^{iv}	3.452(1)	2.188(1)	3.341(1)	0.869(1)
	Ar2	Ar3 ^{iv}	3.633(1)	2.172(1)	3.317(1)	1.483(1)
Symmetry codes: (iii) 2-x, 1-y, 1-z, (iv) 1-x, 1-y, 1-z						
(TBR-H)⁺-(26DHBA)⁻-(H₂O)	Ar1	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.553(1)	1.285(1)	3.280(1)	1.366(1)
	Ar2	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.749(1)	0.856(1)	3.296(1)	1.785(1)
Symmetry code: (iii) 1-x, 2-y, 1-z						
(TBR)-(34DHBA)	Ar1	Ar1 ^{iv}	3.304(1)	0.094(1)	3.278(1)	0.412(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.443(1)	2.728(1)	3.316(1)	0.928(1)
Symmetry codes: (iv) 1-x, y, 1/2-z, (v) x, 1-y, 1/2+z						
(TBR)-(35DHBA)	Ar1A	Ar3A ^v	3.909(1)	2.416(1)	3.300(1)	2.096(1)
	Ar2A	Ar3A ^v	3.531(1)	2.615(1)	3.226(1)	1.434(1)
	Ar2A	Ar3A ^{vi}	3.678(1)	3.029(1)	3.244(1)	1.732(1)
	Ar1B	Ar1B ^{vii}	3.373(1)	0	3.290(1)	0.743(1)
	Ar2B	Ar1B ^{vii}	3.648(1)	1.422(1)	3.309(1)	1.537(1)
	Ar1B	Ar3B ^{viii}	3.743(1)	3.434(1)	3.303(1)	1.759(1)
	Ar2B	Ar3B ^{viii}	3.770(1)	4.816(1)	3.424(1)	1.578(1)
	Symmetry codes: (v) x, 1/2-y, z-1/2, (vi) 1-x, 1-y, 1-z, (vii) 2-x, 1-y, 1-z, (viii) x, 1/2-y, z+1/2					

Ar1 – pyrimidine ring in TBR; Ar2 – imidazole ring in TBR; Ar3 – benzene ring in particular acid molecule; a) The distance between the ring centroids. b) The angle between aromatic ring planes. c) The distance between ArN plane to ArM centroid. d) The distance between ArM and ArN projected onto the ring plane M.

S2. Steady-state absorption calibration curves.

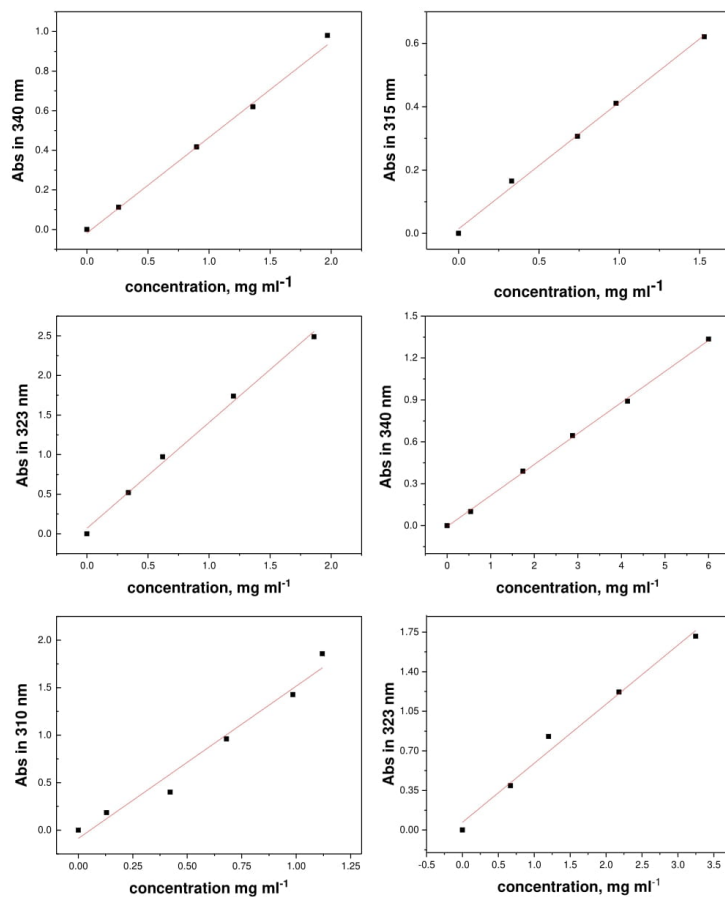


Fig. S1. Steady state absorption calibration curves of (A) TBR-23DHBA-H₂O, (B) TBR-24DHBA, (C) TBR-25DHBA, (D) (TBR-H)⁺-(26DHBA)⁻-(H₂O), (E) TBR-34DHBA and (F) TBR-35DHBA.

Novel Purine Alkaloid Cocrystals with Trimesic and Hemimellitic Acids as Coformers: Synthetic Approach and Supramolecular Analysis

M. R. Goldyn,* D. Larowska, and E. Bartoszak-Adamska

Cite This: *Cryst. Growth Des.* 2021, 21, 396–413

Read Online

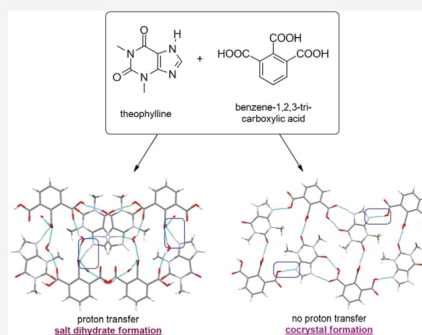
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: In this work, benzene-1,3,5-tricarboxylic (trimesic acid, TMSA) and benzene-1,2,3-tricarboxylic acid (hemimellitic acid, HMLA) were used as coformers for cocrystal synthesis with chosen purine alkaloids. Theobromine (TBR) forms cocrystals TBR-TMSA and TBR-HMLA with these acids. Theophylline (TPH) forms cocrystals TPH-TMSA and TPH-HMLA, the cocrystal hydrate TPH-TMSA·2H₂O and the salt hydrate (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Caffeine (CAF) forms the cocrystal CAF-TMSA and the cocrystal hydrate CAF-HMLA·H₂O. The purine alkaloid derivatives were obtained by solution crystallization and by neat or liquid-assisted grinding. The powder X-ray diffraction method was used to confirm the synthesis of the novel substances. All of these solids were structurally characterized, and all synthons formed by purine alkaloids and carboxylic acids were recognized using a single-crystal X-ray diffraction method. The Cambridge Structural Database was used to determine the frequency of occurrence of analyzed supramolecular synthons, which is essential at the crystal structure design stage. Determining the influence of structural causes on the various synthon formations and molecular arrangements in the crystal lattice was possible using structurally similar purine alkaloids and two isomers of benzenetricarboxylic acid. Additionally, UV–vis measurements were made to determine the effect of cocrystallization on purine alkaloid solubility.



1. INTRODUCTION

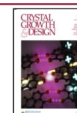
Cocrystals, two- or multiple-component solids containing substances that are also solids under neutral conditions, are gaining increasing interest, especially in the pharmaceutical industry, where one of the components is the pharmaceutically active ingredient (API).^{1–3} These complex systems arise spontaneously as a result of component interactions using noncovalent, intermolecular, reversible interactions, i.e., hydrogen bonds, π – π , or van der Waals forces.^{2,4,5} In this way there are modifications of the molecular arrangement in the crystal lattice. The aggregates formed usually have properties different from those of the substances that are part of the molecular complex.^{6–10} From a pharmaceutical point of view, the water solubility and permeability are some of the most important properties of a given substance that determine its clinical effectiveness.^{11–14} These two properties assign a drug to a specific group in the biopharmaceutical classification system (BCS), which in turn allows a choice of a suitable method to improve the properties of a given drug.^{15–18} There are many physical (particle size reduction, mechanical micronization, solid dispersion, and nanoparticles) and chemical methods (formation of cocrystals, salts, and solvates and search for

polymorphs) to modify the properties of the API.^{11,19–22} Around 60–70% of the discovered drugs belong to the BCS classes II (low solubility and high permeability) and IV (low solubility and low permeability), which means that it is essential to search for appropriate methods of drug modification that will eliminate the difficulties associated with unfavorable drug properties: i.e., solubility, stability, or therapeutic effectiveness. One of the most effective ways to improve the physicochemical properties of a drug is pharmaceutical cocrystallization, which consists of introducing guest molecules (coformers) into the API's crystal lattice.^{23,24} Among other important physicochemical properties, in addition to solubility, that can be improved by the cocrystallization process there are also bioavailability,^{25–27} dissolution rate,^{25,28–34} tableability,^{24,35} stability,^{24,30–34,36–39}

Received: September 8, 2020

Revised: December 17, 2020

Published: December 28, 2020



hygroscopicity,^{38,40,41} flowability,^{32,34,37,39} and mechanical properties.³³ One of the most important advantages of cocrystal formation is the possibility of modifying the physicochemical properties without changing or improving the pharmacological activity of the API and reducing side effects.^{42,43}

We have used the following purine alkaloids as APIs for cocrystal formation. Caffeine, a popular substance with a psychoactive effect, affects the central nervous system, reduces fatigue, and increases concentration.^{44–46} Theophylline is used primarily to treat acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease.^{47,48} Theobromine, in addition to acting on the human nervous system, according to Lee et al. also has anticarcinogenic activity (US Patent 2003/0099686A1).^{49,50} The first two substances, namely caffeine and theophylline, are often used for cocrystallization with carboxylic acid derivatives.⁵¹ They are readily soluble in water (theophylline 8.3 g L⁻¹, caffeine 16 g L⁻¹), but both of these alkaloids are easily converted from an anhydrous form to a hydrate.^{48,52,53} In this case complex formation can affect both the solubility and the stability of these compounds in solution. Theobromine is less soluble in water (0.33 g L⁻¹) than theophylline and caffeine, and its cocrystallization can improve its solubility in water.⁴⁹

1,3,5-Benzenetricarboxylic acid (trimesic acid) is a very popular cofomer used for cocrystallization, inter alia with nitrogen aromatic bases, amines, carboxylic acids, alcohols, or neutral molecules such as alkenes and polycyclic aromatic hydrocarbons.⁵¹ The choice of 1,2,3-benzenetricarboxylic acid (hemimellitic acid) was justified by its low popularity (five cocrystals and two salts in the CSD base).⁵¹ The presented study of selected purine alkaloid cocrystals with the above carboxylic acids shows how difficult it is to predict the formation of specific supramolecular synthons in the designed structure. A better understanding of the self-assembly processes in systems containing many complex functional groups capable of forming noncovalent interactions is essential to enable complete control of the cocrystals design. This strategy is especially important when we think about pharmaceutical substances, because greater knowledge of the preferred supramolecular motifs in crystalline solids will allow better control of the properties of newly obtained multi-component substances.⁵⁴

2. EXPERIMENTAL SECTION

2.1. Materials. Theobromine, theophylline, and caffeine were purchased from Swiss Herbal Institute, Pol-Aura, and Coffeine Shop, respectively. Trimesic acid and hemimellitic acid were obtained from Sigma-Aldrich. All of the above substances were used without purification. Solvents were obtained from ChemPur. Millipore distilled water (18 M Ω) was used in all absorption experiments (Figure 1).

2.2. Solution-Based Cocrystallization. The selected purine alkaloid (theobromine, theophylline, or caffeine) and a given cocrystal former (trimesic or hemimellitic acid) were introduced to the selected solvent system in different stoichiometric ratios (Table S1). The mixtures were heated and stirred until the substances were completely dissolved. The cocrystals were obtained by slow evaporation from the filtrates under ambient conditions.

2.3. Mechanochemical Cocrystallization. The milling experiments were performed on a Retsch MM300 oscillatory ball mill. The stoichiometric ratios of the chosen purine alkaloid and cofomer, together with two 4.0 mm stainless steel balls, were transferred into stainless steel jars. Grindings were carried out without (neat grinding) or in the presence of solvent (liquid-assisted grinding). Details of the

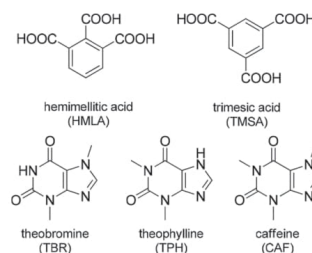


Figure 1. Structures of purine alkaloids and carboxylic acids used for cocrystallization.

milling conditions are presented in Table S2. Each experiment lasted 30 min at a frequency of 25 Hz.

2.4. Single-Crystal X-ray Diffraction (SXRD). Intensity data for all structures except (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O were collected using an Oxford Diffraction SuperNova diffractometer with monochromatic Cu K α radiation. Low temperatures (100–130 K) were achieved using the Cryojet cooling system. For (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O data collection was performed at 100 K using a Rigaku XtaLAB Synergy-R diffractometer equipped with a rotating anode X-ray source (Cu K α radiation) and a Cryostream cooling system. CrysAlis PRO was used for data collection and data reduction.⁵⁵ Crystal structures were solved using SHELXT-2015 (intrinsic phasing method) and refined using SHELXL-2015 (least-squares method).^{56,57} The Olex2 program was used as an interface to structure solution and refinement.⁵⁸ The WinGX program was used for reflection data conversion into the HKLF5 format to refine two twinned structures.⁵⁹ The structural analysis was performed using Mercury.⁶⁰ In the investigated structures, except for CAF·TMSA, the difference Fourier map indicated the location of all hydrogen atoms. Details of the final treatment of hydrogen atoms, twin structures, disorders in crystal structures, and other restraints are presented in Table S3.

2.5. Powder X-ray Diffraction (PXRD). The X-ray diffraction patterns for cocrystals obtained by slow evaporation and grinding were collected on an Oxford Diffraction SuperNova diffractometer using Cu K α radiation obtained at 50 kV and 0.8 mA. CrysAlis PRO was used for intensity data collection.⁵⁵ Samples were scanned between 5 and 40° (2 θ) at a scanning step size of 0.01. All powder experiments were performed at room temperature. Theoretical diffractograms were generated using Mercury.⁶⁰ Powder patterns were processed using Kdif software.⁶¹

2.6. Solubility Measurements. The powdered samples of the obtained cocrystals were dissolved in Millipore distilled water (18 M Ω cm) and examined by using a Cary 100 (Agilent) dual-beam UV–vis spectrometer. UV–vis absorption spectra were recorded in the range of 200–800 nm with 1 nm increments. Quartz cells with 2 mm optical length were used. Standard curves of theobromine (Figure S19), theophylline (Figure S20), and caffeine (Figure S21) cocrystals were prepared. Substance concentrations versus absorbances of the substance at the detection wavelength (Table S4) were plotted. A linear relationship was obtained, and the slope was calculated from the graph. To determine the solubility of the cocrystals, saturated aqueous solutions of each were prepared. The absorbance at the detection wavelength (A_{det}) was measured, and the concentration of the substance was determined using the Beer–Lambert equation. All experiments were repeated three times at room temperature, and the average of the results has been presented.

2.7. Hirshfeld Surface Analysis. The CrystalExplorer program was used to calculate molecular Hirshfeld surfaces for each component in all described complexes, except for water molecules.^{62,63} The CIF files were imported into a program, and all bonds with hydrogen atom participation were modified into the values C–H = 1.083 Å, N–H = 1.009 Å, and O–H = 0.983 Å, which are standard neutron values. All surfaces were generated in standard (high)

resolution. The 2D fingerprint plots showing the interaction between different atoms and the intermolecular contacts are included in Table S9.1–8 and Figures S1–16 in the Supporting Information.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Trimesic acid (TMSA) and hemimellitic acid (HMLA) were used for purine alkaloid cocrystallization: i.e., theobromine (TBR), theophylline (TPH), and caffeine (CAF). The crystallographic and refinement data are shown in Tables S5 and S6. All eight solids synthesized by solution-based and mechanochemical cocrystallizations were identified using the PXRD method. The SXRD measurements determined the structural characteristics and indication of individual supramolecular motifs. The difference Fourier map analysis, the C–O bond lengths in the carboxyl group involved in COOH...N_{imidazole} formation, and the values of selected valence angles in the imidazole ring present in purine alkaloid molecules allowed the determination of the nature of the obtained compounds (cocrystal or salt) (Figure 2).

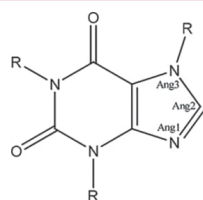


Figure 2. Selected bond angles for the analysis of the geometry of the imidazole ring in the neutral and cationic forms of purine alkaloid molecules.

Only the complex (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O was identified as a salt. The peak on the difference Fourier map was positioned near the imidazole nitrogen atom. Additionally, the small difference between C=O and C–O bond distances (0.0429 Å) indicates a proton transfer and carboxylate anion formation (Table 1). The structures containing purine alkaloids in neutral and cationic form, where the proton was transferred to the imidazole nitrogen atom, were also analyzed for the imidazole ring geometry in the Cambridge Structural

Table 1. Geometry of the Carboxyl Group Involved in COOH...N_{imidazole} Formation

alkaloid–acid complex	<i>d</i> _{C=O} (Å)	<i>d</i> _{C–O} (Å)	Δ <i>d</i> (Å)
TBR-TMSA			
A ^a	1.215(3)	1.319(3)	0.104
B ^a	1.217(3)	1.315(3)	0.098
TPH-TMSA	1.216(2)	1.309(2)	0.093
TPH-TMSA·2H ₂ O ^b	1.2163(16)	1.3166(16)	0.1003
CAF-TMSA ^c	1.217(3)	1.319(3)	0.102
TBR-HMLA	1.202(3)	1.325(3)	0.123
TPH-HMLA	1.231(9) ^d	1.299(2)	0.068
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	1.2357(19)	1.2786(19)	0.0429
CAF-HMLA·H ₂ O	1.216(3)	1.303(3)	0.097

^aTwo theobromine molecules in the asymmetric unit of TBR-TMSA with A and B indices. ^bData for the carboxyl group interacting with the imidazole nitrogen atom via the water molecule. ^cData for the part of the structure with greater occupancy. ^d*d*_{C=O} for the carbonyl oxygen atom with greater occupancy.

Database (ConQuest ver. 2.0.4, Table 2).^{51,64} Values of specific valence angles in the imidazole ring of theophylline

Table 2. Ranges of Bond Angles (deg) in the Imidazole Ring for Neutral and Protonated Forms of Alkaloid Molecules^a

	neutral form of purine alkaloid molecules ^b	cationic form of purine alkaloid molecules ^c
Ang1	100.2–105.25	106.39–108.5
Ang2	111.41–117.0	108.89–111.44
Ang3	102.18–107.26	107.02–108.63

^aAnalysis based on data from Cambridge Structural Database using ConQuest⁶⁴ (search conditions: 3D coordinates determined, structure with *R* ≤ 0.075, only single-crystal structures, only organic structures). ^b290 hits were found. ^c32 hits were found.

molecule in (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O are in the range of angles corresponding to the protonated form of this purine alkaloid (Table 3). The calculated Δ*pK_a* value for this system (0.7, Table 4) is the highest of the calculated Δ*pK_a* values for all alkaloid–acid pairs described in this paper. This value is in the range from –1 to 4, where the probability of a obtaining salt increases with increasing Δ*pK_a* value, which is consistent with the obtained results.⁶⁵ An interesting fact is that for the same acid–base pair both the neutral complex TPH-HMLA and the ionic complex in the dihydrate form (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O were obtained.

3.1. Synthesis Route. Theobromine cocrystals with both trimesic acid (TBR-TMSA) and hemimellitic acid (TBR-HMLA) were obtained by neat grinding. It was difficult to obtain the TPH-TMSA complex by milling without the addition of a solvent. The solution to this problem was adding a drop of methanol to the mixture of theophylline and acid to be ground. In turn, adding a drop of water to the same system produces TPH-TMSA·2H₂O (Figure 3). Neat or liquid-assisted grinding with a drop of water of theophylline and hemimellitic acid always gives TPH-HMLA. The salt dihydrate (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O could not be obtained by milling (Figure 4). The cocrystal CAF-TMSA and the cocrystal hydrate CAF-HMLA·H₂O were both obtained by neat grinding.

The above systems in Table 4 were obtained by slow evaporation from the solution. Information on the solvents used for crystallization can be found in Table S1 and in graphs with PXRD patterns (Figures 3 and 4). The challenge was to obtain the pure compound (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. The anhydrous form TPH-HMLA was selectively obtained from an acetonitrile–water solution. Replacing acetonitrile with a different solvent (methanol, ethanol, isopropyl alcohol, *tert*-butyl alcohol) resulted mainly in the formation of an anhydrous form, which was confirmed by PXRD measurements; however, analysis of the crystals obtained from the above cocrystallizations under the microscope showed the presence of two forms. The use of a methanol–water mixture in several cases resulted in the pure dihydrate (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Two out of the nine powder patterns in Figure 4.3 show that cocrystallization from methanol–water can lead to both the anhydrous and hydrated forms.

3.2. Crystal Structure Analysis. **3.2.1. Theobromine Benzene-1,3,5-tricarboxylic Acid Cocrystal (TBR-TMSA).** Theobromine and trimesic acid cocrystallize in the monoclinic space group *P*₂₁/*c* with *Z'* = 2 (Figure 5a). The asymmetric unit contains two TBR and two TMSA molecules.

Table 3. Imidazole Ring Geometry: Bond Angles (deg) for the Structures Described in This Paper

cocrystal	Ang1	Ang2	Ang3
TBR-TMSA (A molecule)	104.5(2)	113.1(2)	106.1(2)
TBR-TMSA (B molecule)	104.1(2)	113.0(2)	106.2(2)
TPH-TMSA	104.6(1)	112.3(1)	106.9(1)
TPH-TMSA·2H ₂ O	103.5(1)	113.6(1)	106.1(1)
CAF-TMSA (89% occupancy)	104.0(2)	112.9(2)	106.1(2)
CAF-TMSA (11% occupancy)	104(2)	114(2)	107.8(2)
TBR-HMLA	103.6(2)	113.7(2)	105.8(2)
TPH-HMLA	104.1(1)	112.6(1)	106.8(1)
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	106.26(12)	111.30(13)	107.32(12)
CAF-HMLA·H ₂ O	104.1(2)	113.0(2)	106.0(2)

Table 4. Calculated ΔpK_a Values for All Alkaloid–Acid Pairs

alkaloid–acid pair	pK_a of protonated alkaloid ^{46,47}	pK_a of acid ($pK_{a1,8}$ value) ⁴⁸	$\Delta pK_a = pK_a(\text{protonated base}) - pK_a(\text{acid})$ ⁴⁹
TBR–TMSA	0.12	3.12	−3.0
TBR–HMLA	0.12	2.80	−2.68
CAF–TMSA	0.6	3.12	−2.52
CAF–HMLA	0.6	2.80	−2.20
TPH–TMSA	3.5	3.12	0.38
TPH–HMLA	3.5	2.80	0.7

Components of this cocrystal form layers parallel to the (101) crystallographic plane (Figure 5b). Within these layers, chains of carboxylic acids connected by O6A–H6A···O3B and O6B–H6B···O3A hydrogen bonds can be observed. Between these chains, theobromine molecules create amide–amide dimers $R_2^2(8)$ via N1A–H1A···O8B and N1B–H1B···O8A interactions with *endo*-carbonyl oxygen atom participation. Each alkaloid molecule is connected to two trimesic acid molecules. Typical COOH···N_{imidazole} heterosynthons were formed (O2A–H2A···N4A and O2B–H2B···N4B hydrogen bonds, Table S8). The *exo*-carbonyl oxygen atoms in purine alkaloid

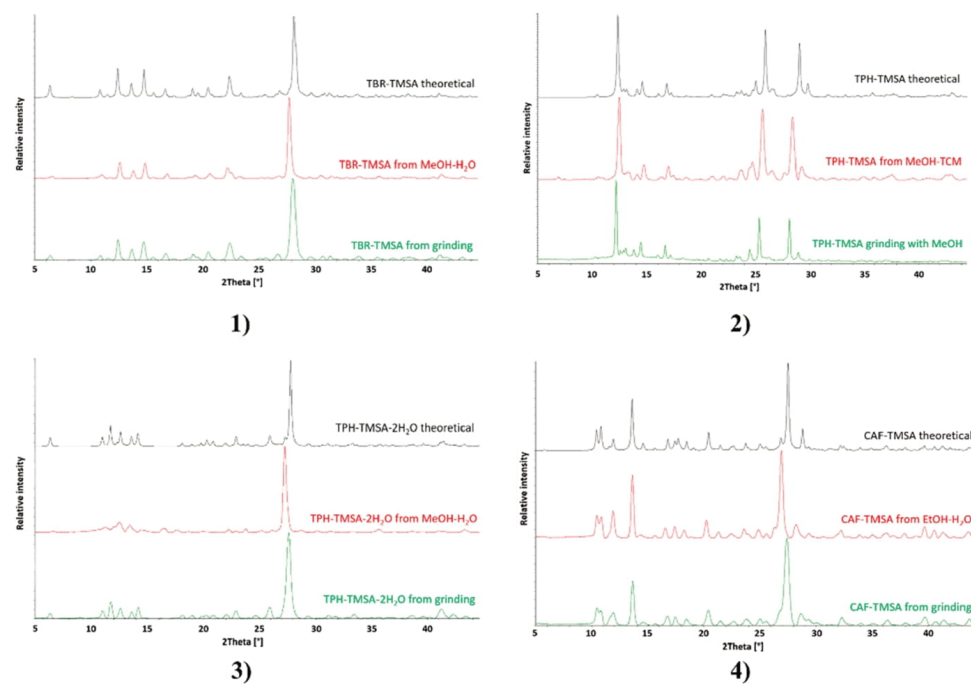


Figure 3. PXRD patterns of the cocrystals with trimesic acid as the cofomer: (1) theobromine trimesic acid cocrystal; (2) theophylline trimesic acid cocrystal; (3) theophylline trimesic acid dihydrate; (4) caffeine trimesic acid cocrystal. Color code: black, theoretical pattern; red, powder pattern for sample obtained by slow evaporation from solution; green, powder pattern for sample from grinding.

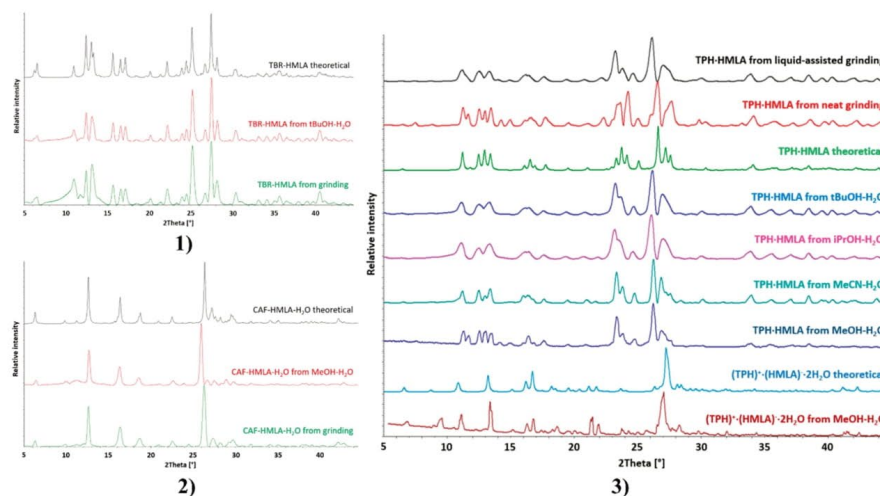


Figure 4. PXRD patterns of the alkaloid systems with hemimelic acid as coformer: (1) theobromine hemimelic acid cocrystal; (2) caffeine hemimelic acid monohydrate; (3) theophylline with hemimelic acid, cocrystal and salt dihydrate.

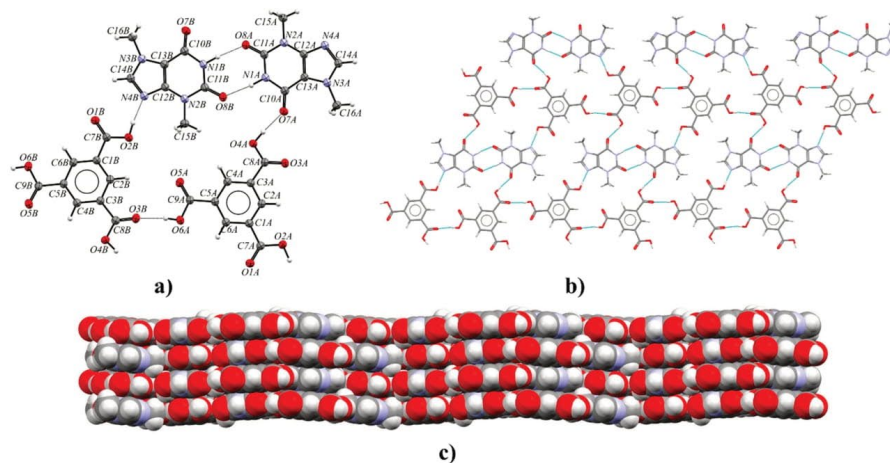


Figure 5. (a) ORTEP representation of the TBR-TMSA asymmetric unit (thermal ellipsoids were plotted at the 50% probability level). (b) 2D structure showing a molecular layer, with a projection on the (101) crystallographic plane. (c) 3D structure of the TBR·TMSA stabilized by π – π forces, in a view along the [101] direction.

molecules (O7A and O7B) are proton acceptors from carboxylic groups (O4A–H4A...O7A and O4B–H4B...O7B hydrogen bonds). These layers form a 3D network through the π (TBR)... π (TMSA) forces (Figure 5c and Table S7).

3.2.2. Theophylline Benzene-1,3,5-tricarboxylic Acid Cocrystal (TPH-TMSA). Theophylline and trimesic acid form a cocrystal in the monoclinic space group $P2_1/c$ with one alkaloid and one acid molecule in the asymmetric unit (Figure 6a). TMSA molecules are hydrogen-bonded with two neighboring acids via O4–H4...O1 interactions (Table S8).

In this way, an infinite helical system $C_2^2(16)$ around the 2_1 screw axis parallel to the [010] direction is formed. The pitch of the helix is 13.4344(2) Å with two acid molecules per turn (Figure 6b). Alkaloid molecules are connected with two benzene-1,3,5-tricarboxylic acid molecules. Theophylline with one acid molecule forms a COOH...N_{imidazole} synthon (O2–H2...N4 hydrogen bond). The heterosynthon TPH-ACID $R_2^2(9)$ is formed through O6–H6...O7 and N3–H3...O5 hydrogen bonds. Neighboring helical systems are interdigitated

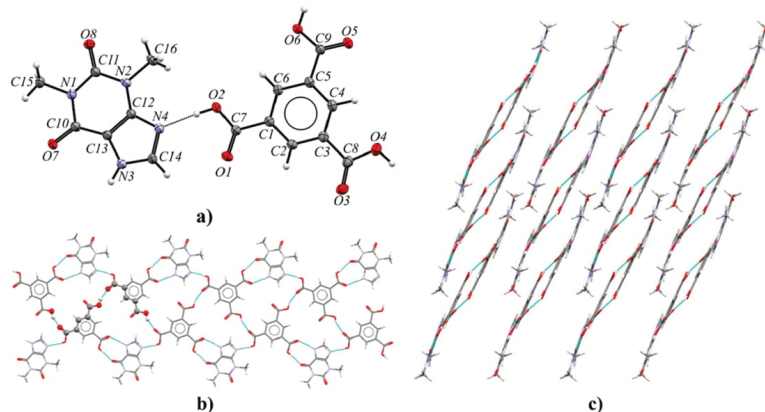


Figure 6. (a) ORTEP view of the TPH-TMSA asymmetric unit (displacement ellipsoids plotted at the 50% probability level; disordered fragments in TPH molecule are omitted for clarity). (b) Helix arrangement around the screw axis 2_1 parallel to the $[010]$ direction, in a view along the $[405]$ direction. (c) 3D structure composed of interconnected helical systems via C-H...O and π - π interactions, in a view along the $[010]$ direction.

by C-H...O forces between theophylline molecules and by π (TPH)... π (TMSA) interactions (Figure 6c and Table S7).

3.2.3. Theophylline Benzene-1,3,5-tricarboxylic Acid Dihydrate (TPH-TMSA-2H₂O). Theophylline and trimesic acid can form a cocrystal hydrate in the triclinic space group $P1$. The asymmetric unit consists of one alkaloid, one acid, and two water molecules (Figure 7a). Components of this solid are arranged in layers parallel to the (213) crystallographic plane (Figure 7b). In the crystal lattice, TMSA molecules form $R_2^2(8)$ homosynths through O-H...O ($O3-H3A...O4$ and $O4-H4...O3$, Table S8) hydrogen bonds. The hydrogen atoms H3A and H4 in TMSA carboxyl groups, involved in acid-acid synthon formation, are disordered with occupancies 0.45:0.55. The $R_2^2(9)$ theophylline-acid heterosynths are sustained by $N3-H3...O5$ and $O6-H6...O7$ interactions. In both solvent molecules, one of the hydrogen atoms is disordered over two positions with 0.50 occupancies (H9B, H9C and H10A, H10C atoms). The hydrogen bonds with the participation of these hydrogen atoms ($O9-H9B...O9$, $O9-H9C...O10$, $O10-H10A...O9$, $O10-H10C...O10$, Table S8) are responsible for the connection of the water molecules, resulting in an infinite channel formation parallel to the $[100]$ direction (Figure 7c). The ordered hydrogen atoms are noncovalently bonded to the carbonyl group ($O10-H10B...O1$ hydrogen bond) and the imidazole nitrogen atom of theophylline ($O9-H9A...N4$ hydrogen bond), respectively. The last interaction and the $O2-H2...O9$ hydrogen bond are an interesting case, where one water molecule bridges the carboxylic acid and imidazole functionalities of the expected $COOH...N_{imidazole}$ heterosynthon (a so-called "masked synthon").⁶⁹ The 3D stacks are also stabilized by π (TPH)... π (TMSA) and C-H...O forces (Figure 7d and Table S7).

The presented complex was also obtained by Abosede et al., but some structural differences are observed.⁷⁰ Oxygen atoms of water molecules in the described TPH-TMSA-2H₂O crystal structure are ordered. In both solvent molecules, one hydrogen atom is ordered, whereas the second hydrogen atom is disordered equally over the two sites. Channels of hydrogen-bonded water molecules along the $[100]$ direction are

observed. In the deposited structure (refcode HUHQN), one of the hydrogen atoms in one of the water molecules is disordered over two positions, but in the second water molecule an oxygen atom is disordered over two positions with occupancies 0.94:0.06, where hydrogen atoms in the solvent molecule with smaller occupancy were not identified. Moreover, in contrast to the already published structure, in the carboxyl groups involved in acid-acid dimer formation, a disorder of a hydrogen atom over two sites with occupancies 0.45:0.55 can be observed. The measurement of TPH-TMSA-2H₂O at 130 K made it possible to precisely determine the position of all hydrogen atoms from the difference Fourier map and to identify disordered atoms.

3.2.4. Caffeine Benzene-1,3,5-tricarboxylic Acid Cocrystal (CAF-TMSA). The caffeine-benzene-1,3,5-tricarboxylic acid cocrystal crystallizes in the $Pbca$ space group with one CAF and one TMSA molecule in the asymmetric unit (Figure 8a). The purine alkaloid and half of the acid molecule are disordered over two sites with occupancies 0.89:0.11 (Figure 8b). Figure 8d shows the disorder in a larger structural fragment. The superimposition of more and less occupied fragments indicates the structural disorder by the mirror plane (the RMS deviation index is equal to about 0.15). However, the CAF-TMSA structure obtained and described by Abosede et al. is completely ordered (refcode HUHQUZ).⁷⁰ Each CAF molecule is hydrogen-bonded to one acid molecule via a $O2-H2...N4$ interaction (or $O2A-H2A...N4A$, Table S8). The remaining two carboxyl groups form $R_2^2(8)$ homodimers sustained by $O4-H4...O5$ and $O6-H6...O3$ hydrogen bonds with neighboring acid molecules. In this way, zigzag-shaped polymer chains along the 2_1 axis parallel to the $[010]$ direction are formed (Figure 8c). The C-H...O and π - π forces between caffeine molecules are responsible for the 3D network formation and stabilization (Figure 8e and Table S7).

3.2.5. Theobromine Benzene-1,2,3-tricarboxylic Acid Cocrystal (TBR-HMLA). Theobromine and hemimellitic acid cocrystallize in a 1:1 stoichiometric ratio in the monoclinic space group $C2/c$ (Figure 9a). Components of this cocrystal form wavelike chains through $O4-H4...N4$ interactions

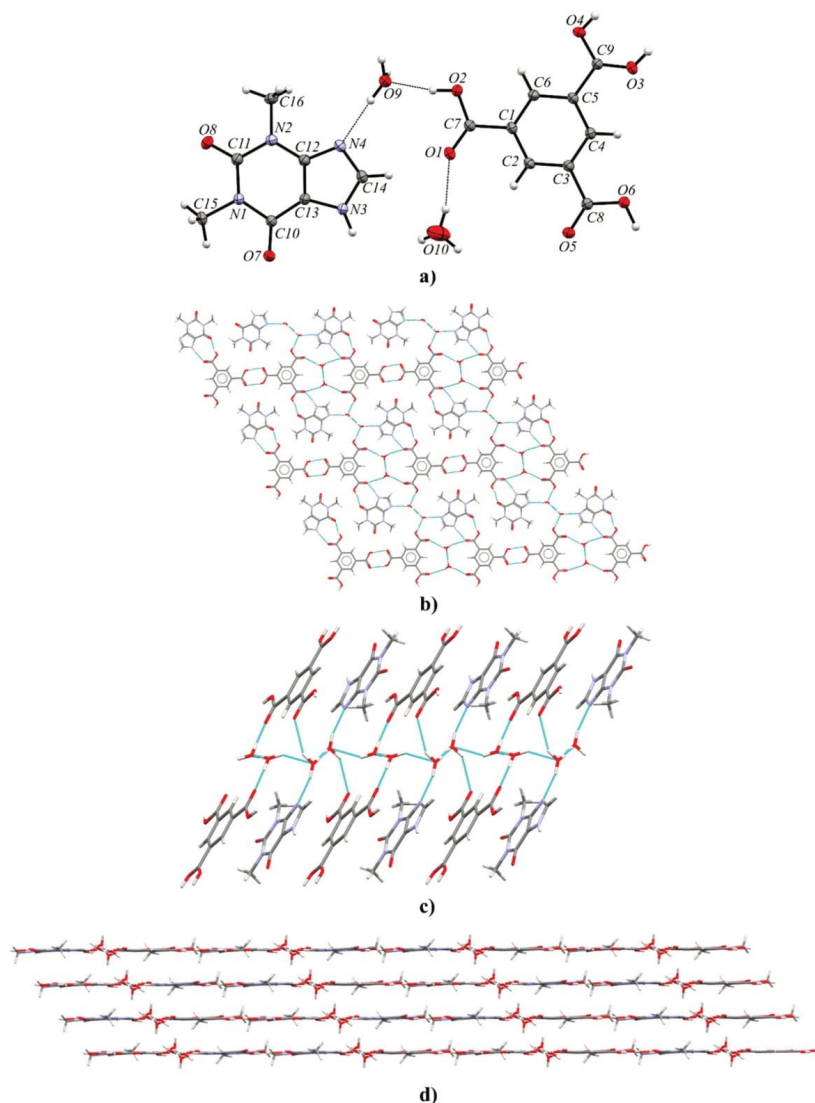


Figure 7. (a) ORTEP representation showing the asymmetric unit of TPH·TMSA·2H₂O with numbering of atoms (thermal ellipsoids were drawn at the 50% probability level, both water molecules are disordered, the hydrogen atom near the carboxyl group with the C9 atom is disordered over two sites with occupancies 0.55:0.45, and rotational disorder of the C16 methyl group is not presented for clarity); (b) 2D molecular layer parallel to the (213) plane, in a projection on the (213) crystallographic plane (disorder in the C16 methyl group and in the carboxyl group is omitted for clarity). (c) Channel of hydrogen-bonded water molecules running along the [100] direction, in a view along the [241] direction. (d) 3D layered structure, in a view along the [120] direction.

(COOH...N_{imidazole} synthon) and R₂²(8) cyclic motifs composed of O2–H2...O7 and N1–H1...O1 hydrogen bonds (Figure 9c and Table S8). Two of these zigzag ribbons are interconnected through carboxylic acid homodimer formation

(O6–H6...O6 or O6A–H6A...O6A hydrogen bond) between two HMLA molecules (Figure 9b). This dual system along the [101] crystallographic direction (Figure 9c) is also stabilized by C–H...O and π (TBR)... π (TBR) interactions. Acid–acid

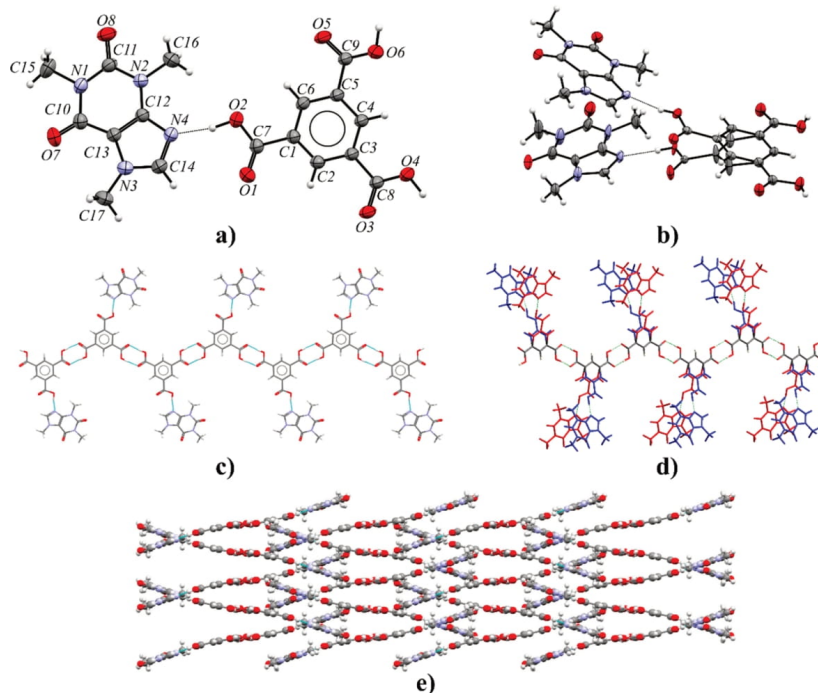


Figure 8. (a) ORTEP representation of the CAF-TMSA asymmetric unit (the highest occupancy is presented). (b) ORTEP representation of the more (top part) and less occupied fragments (bottom part) of the CAF-TMSA asymmetric unit (thermal ellipsoids plotted at the 50% probability level). (c) 1D polymer zigzag chain parallel to screw axis 2_1 along the [010] direction consisting of CAF and TMSA molecules with the highest occupancy, in a view along the [100] direction. (d) Zigzag polymer disorder in the CAF-TMSA crystal lattice (blue, greater occupancy 0.89; red, smaller occupancy 0.11). (e) crystal packing of CAF-TMSA showing interdigitated zigzag polymers, in a view along the [010] direction.

homodimers are formed around the C_2 axis. A small difference in C–O bond lengths (1.242(3) Å for C9–O5 and 1.238(4) Å for C9–O6) in the carboxyl group involved in the formation of these dimers shows that this group is affected by the disorder. The introduction of a hydrogen atom disorder model in this carboxyl group does not solve the C–O bond length problem. Only the disorder of the carboxyl group by rotation around the C3–C9 bond solved the above problem. After this procedure, the C–O bond lengths indicated the single and double bond sites as well as proton locations. In the final model, this group is disordered over two positions with fixed occupancies equal to 50%. The 3D network is sustained by $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(\text{TBR})$ and $\pi(\text{HMLA})\cdots\pi(\text{HMLA})$ interactions between the neighboring chains (Figure 9d and Table S8).

3.2.6. Theophylline Benzene-1,2,3-tricarboxylic Acid Cocrystal (TPH-HMLA). Theophylline and benzene-1,2,3-tricarboxylic acid cocrystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$ with $Z' = 1$ (Figure 10a). Each TPH molecule is noncovalently connected with three HMLA molecules and one HMLA molecule with three TPH molecules (Figure 10b). In the crystal lattice, centrosymmetric four-component aggregates are recognized, which are sustained via O2–H2 \cdots N4 (COOH \cdots N_{imidazole}) and O4–H4 \cdots O8 hydrogen bonds (Table S8). These systems within the 1D molecular ribbon are held together by $R_2^2(9)$

cyclic arrays of N3–H3 \cdots O5 and O6–H6 \cdots O7 interactions. The ribbons connected through $\pi(\text{TPH})\cdots\pi(\text{HMLA})$ and C–H \cdots O forces form a three-dimensional structure (Figure 10c and Table S7).

3.2.7. Theophyllinium 2,6-Dicarboxybenzoate Dihydrate (TPH) $^+$ ·(HMLA) $^-$ ·2H₂O. Theophylline and benzene-1,2,3-tricarboxylic acid form a salt hydrate with two cocrystallized water molecules in the monoclinic $I2/a$ space group (Figure 11a). The crystals of this compound exhibit nonmerohedral twinning. The components in the crystal lattice of (TPH) $^+$ ·(HMLA) $^-$ ·2H₂O form a complex system of strong hydrogen bonds. The carboxyl group in the 2,6-dicarboxybenzoate anion near the C1 atom, theophyllinium cation, and water molecule (with disordered O9 atom) are involved in the 10-membered hydrogen-bonded ring formation through O2–H2 \cdots O7, N3–H3 \cdots O9 (or N3–H3 \cdots O9A), and O9–H9B \cdots O1 (or O9A–H9B \cdots O1) interactions (Figure 11c and Table S8). This water molecule donates a proton to the carbonyl oxygen atom (O9–H9A \cdots O3 or O9A–H9A \cdots O3 hydrogen bond) in the carboxylate ion of HMLA. A proton transfer from this group to the imidazole nitrogen atom of theophylline was observed (N4–H4 \cdots O4 interaction, Figure 11a). The third carboxyl group is a proton donor to the O10 oxygen atom in an ordered water molecule (O6–H6 \cdots O10 hydrogen bond). The

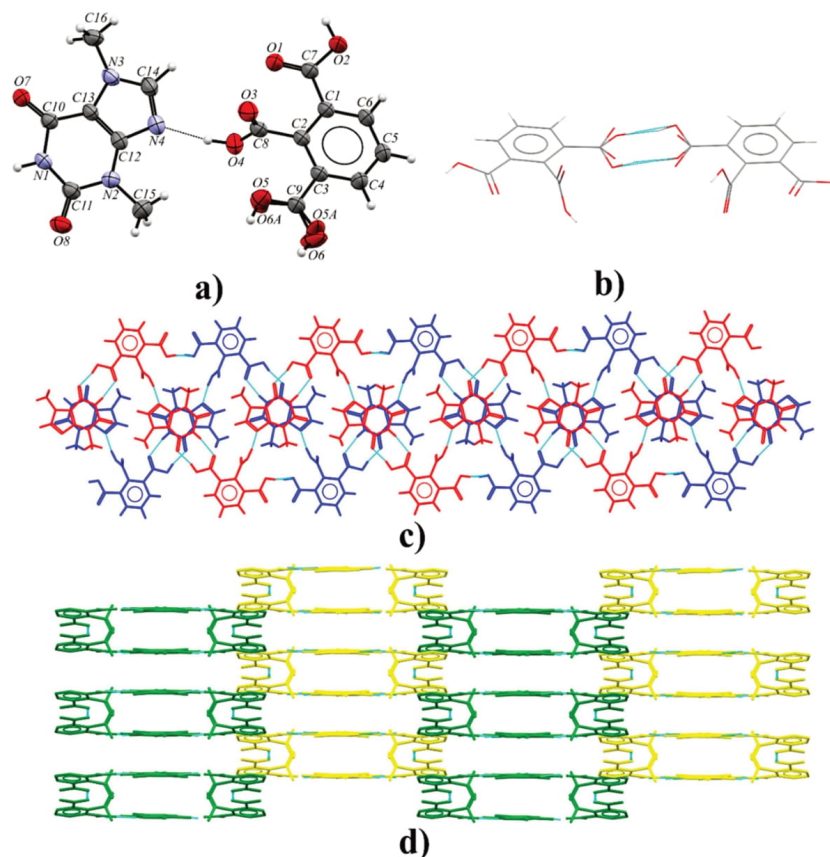


Figure 9. (a) ORTEP representation showing the asymmetric unit of the TBR-HMLA (the rotational disorder of the carboxyl group in HMLA near the C9 atom is shown, and the disorder of both methyl groups in TBR are omitted for clarity; displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level). (b) Representation of the acid-acid dimer formed around the C_2 axis with disordered carboxyl groups. (c) One-dimensional structural motif composed of two wavelike chains through $[10\bar{1}]$ direction, in a view along the $[104]$ direction; (d) 3D crystal structure of TBR-HMLA stabilized by $\pi\cdots\pi$ interactions, in a view along the $[10\bar{1}]$ direction.

molecular chains along the $[100]$ direction are formed by noncovalent $O10-H10A\cdots O4$ and $O10-H10B\cdots O3$ interactions between ordered solvent molecules and the oxygen atoms of the internal $-COO^-$ groups of the acid anion (Figure 11b and Table S8). The three-dimensional crystal structure is also stabilized by $C-H\cdots O$ and $\pi(TPH)\cdots\pi(TPH)$ forces (Table S7).

3.2.8. Caffeine Benzene-1,2,3-tricarboxylic Acid Monohydrate (CAF-HMLA-H₂O). Caffeine hemimellitic acid monohydrate crystallizes in the monoclinic $P2_1/c$ space group (Figure 12a). The alkaloid molecules are hydrogen-bonded via $O4-H4\cdots N4$ interactions with the internal acidic groups of HMLA ($COOH\cdots N_{imidazole}$ synthon, Table S8). Two outer carboxyl groups of two HMLA molecules together with a water molecule are involved in $R_3^2(10)$ ring formation (Figure 12b). The $O2-H2\cdots O5$ hydrogen bond is a direct contact between

carboxyl groups. The modification in the acid-acid dimer formation by incorporation of water molecules is observed; thus, “moderate synthons” are formed.⁶⁹ The solvent molecules, noncovalently bonded with three acid molecules by $O9-H9A\cdots O1$, $O9-H9B\cdots O3$, and $O6-H6\cdots O9$ interactions, are responsible for a double-molecular-ribbon formation. These motifs run along the 2_1 axes at the $1/2, y, 1/4$ and $1/2, y, 3/4$ positions, and they are interconnected by $C-H\cdots O$ and $C-H\cdots\pi$ interactions to form the 3D crystal structure (Figure 12c).

3.3. Supramolecular Analysis of Novel Alkaloid-Acid Compounds. Theobromine, theophylline, and caffeine were chosen for cocrystallization with both trimesic and hemimellitic acids. Purine alkaloids differ in the number and location of methyl groups. The benzene-1,3,5-tricarboxylic acid molecule is flat, while in the benzene-1,2,3-tricarboxylic acid

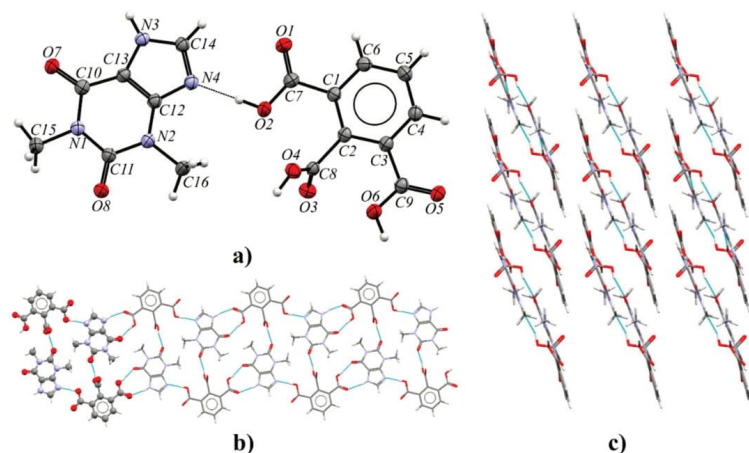


Figure 10. (a) ORTEP representation of the TPH-HMLA asymmetric unit with the atomic numbering scheme (the disorder of the O1 carbonyl atom is omitted for clarity; thermal ellipsoids are plotted at the 50% probability level). (b) 1D molecular ribbon composed of four-component aggregates along the [001] direction, in a view along the [410] direction. (c) 3D structure showing adjacent ribbons of TPH-HMLA, in a view along the [001] direction.

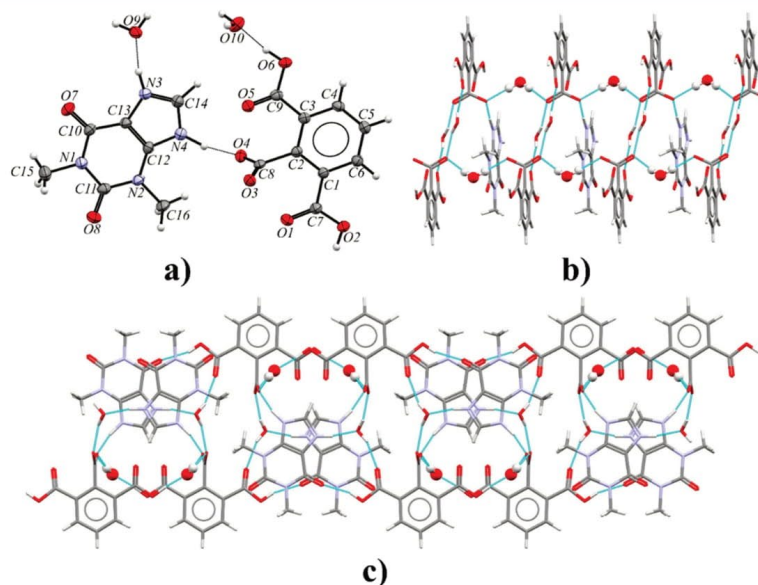


Figure 11. (a) ORTEP representation of the $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ asymmetric unit (disordered fragments are not presented for clarity; thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level). (b) Molecular chains along the [100] direction formed as a result of noncovalent bonding of water molecules (the O10 atom, presented in ball and stick form) and carboxylate groups, in a view along the [230] direction. (c) 2D structure of $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, in a view along the [100] direction.

molecule, the proximity of carboxyl groups makes the internal carboxyl group twisted with respect to the aromatic ring (Table 5).

Therefore, the carboxyl group positions in the studied cofomer molecules certainly affect the number of possible noncovalent connections between molecules. Selected co-

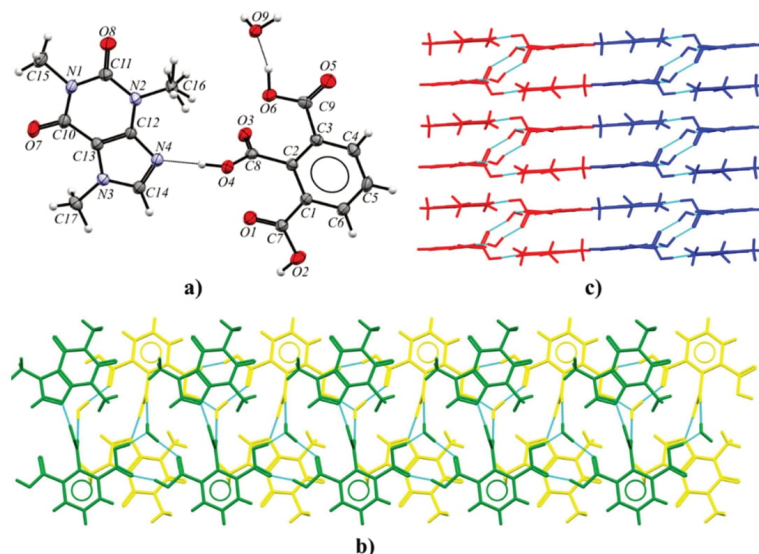


Figure 12. (a) ORTEP representation of the CAF-HMLA-H₂O asymmetric unit with a disordered methyl group of caffeine (displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level). (b) Double ribbon along the 2₁ screw axis parallel to the [010] direction, in a view along the [100] direction. (c) 3D structure of CAF-HMLA-H₂O stabilized by C-H...O and C-H... π interactions, in a view along the [010] direction.

Table 5. Geometry of the Internal Carboxyl Group of Hemimellitic Acid in Its Complexes, Defined as the Torsion Angle at Which the Internal Group in This Acid Is Twisted Relative to the Benzene Ring

alkaloid-HMLA complex	internal group orientation (deg)
TBR-HMLA	97.3(3)
TPH-HMLA	99.84(16)
(TPH) ⁺ (HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	83.14(17)
CAF-HMLA-H ₂ O	84.1(3)

formers can form strong hydrogen bonds only with carboxyl groups; thus, we can distinguish three types of supramolecular synthons at the cocrystal design stage: alkaloid-alkaloid (amide-amide, Figure 13.1), alkaloid-acid (amide-acid, Figure 13.2), and acid-acid (Figure 13.3) synthons. The structural studies for the described compounds confirmed the dominant role of alkaloid-acid and acid-acid synthons in comparison with alkaloid-alkaloid homosynthons, due to the dominant amount of carboxyl acid groups in the cofomer molecules.

3.3.1. Theobromine Derivatives. Theobromine forms cocrystals with both trimesic and hemimellitic acids. Among the eight compounds described in this paper, only in TBR-TMSA cocrystal was an alkaloid-alkaloid synthon type observed. TBR-TBR dimers (homosynthon II) connected by weak interactions are present in the crystal lattice of pure theobromine (Figure 13.1b).⁷² This type of homosynthon is also found in only one TBR-acid system, where 4-hydroxybenzoic acid was used as a cofomer.⁷³ The formation of a TBR-TBR homosynthon I in the presence of a carboxyl group is more favored than homosynthon II.^{51,74} Surprisingly, in the presence of TMSA the TBR-TBR homosynthon II is

still observed (Figure 13.1b). The acid molecules joined noncovalently with alkaloid molecules through COOH...N_{imidazole} hydrogen bonds (Figure 13.2g) and with the carbonyl oxygen atom near the pyrimidine ring, which do not participate in the TBR-TBR homosynthon formation (Figure 14a, TBR-acid homosynthon III). The acid molecules are interconnected via O-H...O interactions by heterodimer formation (Figure 13.3b). Carboxylic acids can also form infinite chains, so-called catemers, in which one carboxyl group is bonded noncovalently to two different adjacent groups. This motif is rarely observed: i.e., in acemetacin, tetrolic acid, and 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoic acid. It is also not observed in our structures.⁷⁵⁻⁷⁷

On the other hand, the use of hemimellitic acid resulted in breaking the N-H...O hydrogen bonds between theobromine molecules and forming the TBR-acid heterosynthon I (external carboxyl group of acid), and the second carbonyl oxygen atom did not participate in strong interactions (Figure 13.2a). In the COOH...N_{imidazole} hydrogen bond formation, the internal carboxyl group is involved. It was unexpected to identify an acid-acid dimer (hydroxyl dimer, Figure 14b), in which only hydroxyl groups are responsible for the strong interactions between these groups (they act as both hydrogen bond donors and acceptors). In the 140 crystal structures found in the CSD base, this type of dimer was identified.⁵¹ The same synthon with carbonyl oxygen atoms on the same side is present in 56 structures. In 32 structures, this dimer was formed around the C₂ axis, and 10 of them crystallize in the C₂/c space group, similarly to the theobromine hemimellitic acid cocrystal.

3.3.2. Theophylline Derivatives. Theophylline with trimesic acid forms both a cocrystal and a cocrystal hydrate. Only three organic acids were found in the CSD base that in combination

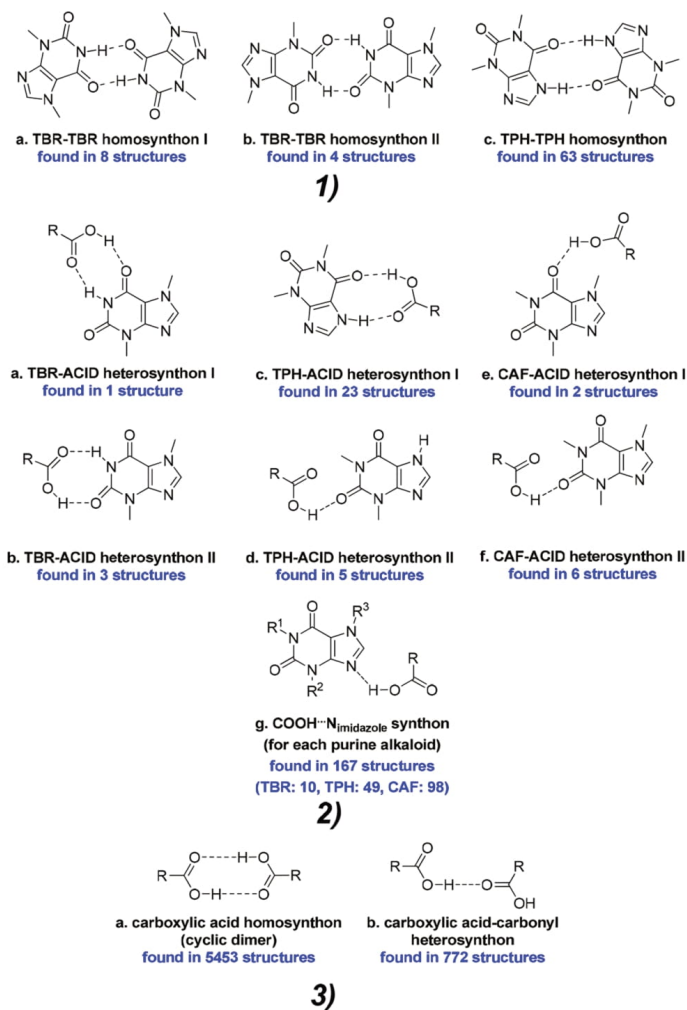


Figure 13. (1) Typical alkaloid–alkaloid synthons observed in the crystal structures of alkaloid–carboxylic acid complexes. (2) The most frequently observed alkaloid–acid heterosynthons observed in alkaloid–acid systems. (3) The two most common types of carboxylic acid dimers in crystal structures.⁷¹ The number of structures found in the CSD base with a given synthon is given in blue (Search conditions: 3D coordinates determined, structure with $R \leq 0.1$, no errors, only organic structures. An additional condition for carboxylic acid synthons was “normalize terminal H positions”).

with TPH have both forms (Table 6).⁵¹ In both structures, TPH–TPH homosynthons (Figure 13.1c) are not observed, as expected, due to the presence of several carboxyl groups in the cofomer molecules. TPH–acid heterosynthon I was formed in both anhydrous and dihydrate crystals (Figure 13.2c). In the TPH-TMSA cocrystal, the most expected COOH \cdots N_{imidazole} synthon is observed (Figure 13.2 g). In TPH-TMSA \cdot 2H₂O, a water molecule bridges the imidazole to carboxyl interaction (Figure 15a). This type of synthon was found only in two

structures (REFCOD: KIGKAN, KIKHUI).⁵¹ In the anhydrous complex, the dimers between carboxyl groups through O–H(carboxyl) \cdots O=C(carboxyl) interactions are formed (Figure 13.3b). The inclusion of water molecules in the crystal lattice results in the cyclic acid–acid dimer formation (Figure 13.3a).

Theophylline and hemimellitic acid formed unexpectedly two types of complexes—the neutral TPH-HMLA and proton-transfer complex (TPH)⁺ \cdots (HMLA)[−] \cdot 2H₂O. Homosynthons

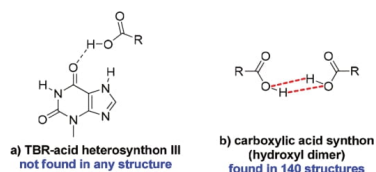


Figure 14. Additional synthons identified in the described theobromine cocrystals. The dashed red bonds show the hydrogen bonds between hydroxyl groups.

Table 6. Cofomers That Form Anhydrous and Hydrate Forms of Cocrystals with Theophylline

coformer	pK_a value of coformer	anhydrous form ^a	hydrate form ^b
anthranilic acid	2.108	2:3 ⁷⁸	3:2:4 and 2:1:4 ⁷⁸
2,4-dihydroxybenzoic acid	3.32	1:1 ⁷⁹	1:1:1 ⁸⁰
citric acid	3.15	1:1 ^{c,81}	1:1:1 ⁸¹

^aTheophylline–acid stoichiometry in anhydrous form. ^bTheophylline–acid–water stoichiometry in hydrate form. ^cThe theophylline–citric acid cocrystal formation was confirmed by a PXRD experiment, but it was not possible to grow a crystal for an SXRD measurement and so the 1:1 stoichiometry is hypothetical.

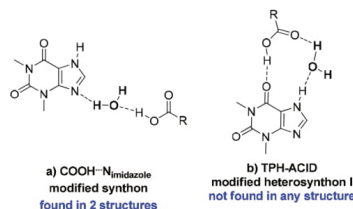


Figure 15. Specific alkaloid–acid synthons identified in TPH systems, in which the water molecule is involved.

are not present in the crystal lattice of the above substances (Figures 13.1c and 13.3a). In the TPH-HMLA cocrystal, by a $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ interaction with the external carboxylic group from acid molecule participation, TPH–acid heterosynthons I and II are formed (Figure 13.2g, 13.2c, and 13.2d, respectively). In turn, the hydrogen bond network in $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is quite complex and it would be very difficult to predict the supramolecular synthons present in this structure, unlike the case for the anhydrous equivalent. In the dihydrate phase the $\text{COO}^- \cdots \text{H} - \text{N}_{\text{imidazole}}$ hydrogen bond is formed ($\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ synthon with proton transfer), this time with the internal carboxyl group of HMLA participation. The TPH–acid heterosynthon I (Figure 13.2c), observed in three structures containing theophylline, in $(\text{TPH})^+(\text{HMLA})^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is slightly modified by interjecting one solvent molecule (Figure 15b, the $R_3^3(11)$ motif). Additionally, the carboxyl–carboxylate dimer with the water molecule as a bridge between both groups was identified (Figure 16b).

Theophylline and hemimellitic acid can form both neutral (cocrystal 1:1) and ionized complexes (salt dihydrate 1:1:2); thus, we observe two different ionization states for the same acid–base pair. This situation is possible when the ΔpK_a value for two substances (in this case $\Delta pK_a = 0.7$, Table 4) is in the

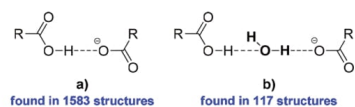


Figure 16. Carboxyl–carboxylate dimer (a) and its equivalent with a built-in water molecule (b).

range -1 to 4 , where it is often difficult to predict whether a cocrystal or salt will be formed.⁸² Several examples of acid–base that can form both neutral and ionized complexes were found and are shown in Table 7. Interestingly, no cofomer was found in the literature or in the CSD database that in combination with a purine derivative would create both forms.

Table 7. Examples of Acid–Base Pairs That under Various Conditions Can Form a Neutral or Ionized Complex

base–acid pair	stoichiometry of neutral base–acid complex	stoichiometry of ionic base–acid complex
pyridine–formic acid ⁸³	1:1	1:4
pyridine–3,5-dinitrobenzoic acid ⁸⁴	1:2	1:1:1 with water
2,3-lutidine–fumaric acid ⁸⁵	2:1	1:2
sulfamethazine–saccharin ⁸⁶	1:1 ⁸⁷	1:1 ^{87,88}

3.3.3. Caffeine Derivatives. Caffeine forms a cocrystal with trimesic acid and a cocrystal hydrate with hemimellitic acid. In both complexes, as expected, one of the carboxyl groups is hydrogen-bonded via an $\text{COOH}\cdots\text{N}_{\text{imidazole}}$ interaction with the imidazole nitrogen atom of the alkaloid molecule (Figure 13.2g), while in the caffeine complex with hemimellitic acid the internal carboxyl group of the acid takes part in this hydrogen bond formation. The carbonyl oxygen atoms near the pyrimidine ring in the caffeine molecule do not take part in the alkaloid–acid synthon formation by strong hydrogen bonds (Figure 13.2e and 13.2f), because two remaining carboxyl groups that could be hydrogen-bond donors to these atoms are engaged in acid–acid synthon formation. In the caffeine trimesic acid cocrystal, classical cyclic carboxylic acid dimers $R_2^2(8)$ are formed (Figure 13.3a). In caffeine hemimellitic acid monohydrate, one of the $\text{O} - \text{H}(\text{carboxyl}) \cdots \text{O} = \text{C}(\text{carboxyl})$ interactions incorporates up to one water molecule and an $R_3^3(10)$ motif was observed (Figure 17).

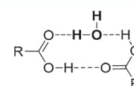


Figure 17. Cyclic dimer composed of two carboxylic acid groups and a water molecule, a so-called moderately successful synthon.⁸⁵ This motif was found in 38 structures in the CSD database.

These synthons are not the same, but equivalent and $R_2^2(8)$ and $R_3^3(10)$ ring formation can be regarded as synthon success in CAF-TMSA and moderate synthon success in CAF-HMLA·H₂O, respectively.^{69,89}

3.4. Relationship between Donor–Acceptor Ratio and Hydrate Formation. At the cocrystal design stage, on the basis of the structure of the substrates used, the ratio of available donors to hydrogen bond acceptors can be

determined (d/a ratio). One of the Etter rules says that all good donors and all good hydrogen bond acceptors should participate in hydrogen bonding.⁹⁰ For TBR or TPH systems with a selected tricarboxylic acid, the d/a ratio is 4:9, while that for CAF is 3:9.

One of the first studies on the dependence of hydrate formation on the number of groups capable of forming hydrogen bonds was undertaken by Desiraju, who showed that more than half of the hydrated substances have a d/a ratio of less than 0.5.⁹¹ However, van de Streek and Motherwell later showed that the average d/a ratios in hydrated and anhydrous structures (so far deposited in the CSD database) were 0.63 and 0.28, respectively, which would contradict Desiraju's hypothesis that low d/a ratio is the cause of water incorporation into the crystal lattice.⁹² On the other hand, they showed that in hydrated structures the average number of unsatisfied acceptors is significantly reduced in comparison to the anhydrous systems, suggesting that water compensates for the lack or small amount of hydrogen bond donors by reducing the number of unsatisfied acceptors. Bi- or trifurcated and/or weak C–H...A hydrogen bonds (A = O, N) should form when the number of acceptors significantly exceeds the number of donors, and no solvent molecules are present in the crystal lattice.⁹¹

3.4.1. Theobromine Systems. In the case of TBR, both anhydrous systems were obtained. This was surprising for the TBR-HMLA cocrystal, because the donor groups in hemimellitic acid are closely located and the solvent could prevent steric hindrance. However, the formation of 1D ribbons by these molecules in TBR-HMLA, connected to the neighboring by many weak interactions (Table S7), prevented the incorporation of water molecules into the crystal network. Despite the fact that in both complexes the two carbonyl oxygen atoms in the acid molecule and, additionally, the *endo*-oxygen atoms of the alkaloid in TBR-HMLA are good acceptors and do not participate in the strong contact formation, they form weak C–H...O interactions, and it was not necessary to incorporate water molecules into the crystal lattice of both complexes (Figures 5b and 9c).

3.4.2. Theophylline Systems. Theophylline has both cocrystal and dihydrate forms with both acids, where the d/a ratios are 4:9 and 8:11, respectively. It can be concluded that the formation of hydrated forms of TPH with the above acids will result in better use of all acceptors for the formation of strong hydrogen bonds than in the anhydrous forms. This statement is true when TMSA was used. Two acceptors remain unsatisfied in TPH-TMSA, i.e., the *endo*-oxygen atom in TPH and one carbonyl atom in the TMSA molecule (Figure 6b), while in the dihydrate only one carbonyl oxygen atom in TPH does not form a strong contact (Figure 7b). It should also be noted that the embedded water molecules create channels, which definitely increased the role of strong interactions in stabilizing the three-dimensional structure of TPH-TMSA·2H₂O (Figure 7c,d).

In the TPH-HMLA cocrystal, two carbonyl oxygen atoms in HMLA molecules do not form strong hydrogen bonds (Figure 10b). The formation of an ionic form with embedded water molecules, (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O, leads to a complex network of hydrogen bond formation, where also two oxygen atoms are unsatisfied acceptors, but this time the *endo*-oxygen atom in the TPH molecule and one carbonyl oxygen atom in the HMLA molecule do not form strong contacts (Figure 11b,c). Thus, after the hydrate formation, the same number of

unsatisfied acceptors remained as in the anhydrous form, despite the number of donors being balanced against the number of acceptors. Additionally, the cocrystallizations carried out from the solution show that it is easier to obtain an anhydrous form than a hydrated form, while TPH-HMLA could only be obtained by grinding (Figure 4.3). (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O was formed in several cocrystallizations from methanol–water solution, but the strict conditions for its preparation could not be determined. In addition, after some time, the crystals of this compound became pulverized. In this case, the incorporation of water molecules improved the donor–acceptor balance and caused strong hydrogen bonds to form a two-dimensional network in the dihydrate form (as opposed to that in TPH-HMLA—in one direction) but also worsened the stability of the hydrated form in comparison to the anhydrous form.

3.4.3. Caffeine Systems. Caffeine forms a cocrystal with TMSA and a monohydrate with HMLA, which was not surprising. Here, the isomerism of acids plays an important role. In both examples, the COOH...N_{imidazole} heterosynthon was formed. An infinite one-dimensional structural motif of hydrogen bonds between carboxyl groups is also observed in both systems (Figures 8c and 12b). The difference is that in the CAF-TMSA cocrystal typical homosynthons were formed (Figure 13.3a) and, apart from the COOH...N_{imidazole} hydrogen bond, the remaining synthons are weak interactions. The incorporation of solvent molecules into the carboxylic synthon of CAF-HMLA·H₂O (Figure 17) not only balances the donor–acceptor ratio to 0.5 but also prevents the formation of unfavorable interactions between adjacent CAF molecules noncovalently connected to subsequent HMLA molecules and is a link between three acid molecules, where one acid molecule is located in the neighboring ribbon (Figure 12b). In both cases, the carbonyl oxygen atoms near the pyrimidine ring of CAF, being good acceptors, form weak interactions. It should be mentioned that even neat grinding of CAF with HMLA leads to cocrystal hydrate formation (Figure 4.2).

3.5. Solubility Studies. The solubilities of all materials has been evaluated by using UV–vis spectroscopy. The results summarized in Table 8 clearly show that the obtained complexes with hemimellitic acid as a cofomer (30.6 g L⁻¹) have higher solubility in comparison to those with trimelic acid (26.3 g L⁻¹). Both of the theobromine cocrystals, TBR-HMLA and TBR-TMSA, show an improved solubility in comparison

Table 8. Solubility of Theobromine, Theophylline, and Caffeine Cocrystals in Water^a

alkaloid–acid system	absorption solubility (g L ⁻¹)
Theobromine Cocrystals	
TBR-TMSA	0.35 (×1.06)
TBR-HMLA	2.36 (×7.15)
Theophylline Cocrystals	
TPH-TMSA	2.07 (×0.25)
TPH-TMSA·2H ₂ O	2.01 (×0.24)
TPH-HMLA	9.6 (×1.16)
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	147.9 (×17.82)
Caffeine Cocrystals	
CAF-TMSA	1.37 (×0.09)
CAF-HMLA·H ₂ O	4.86 (×0.30)

^aThe increase relative to TBR, TPH, and CAF is shown in parentheses, respectively.

to the pure TBR. TBR-HMLA shows about a 7-fold increase in the solubility of TBR, whereas for TBR-TMSA this improvement is very slight and similar to the solubility of TBR. Solubilities of TPH cococrystals with trimesic acid as a coformer, TPH-TMSA and TPH-TMSA·2H₂O, are comparable and show about a 4-fold decrease in comparison to the pure TPH. Unlike TPH cococrystals with TMSA, samples with HMLA as a coformer show an increase in solubility. The solubility of TPH-HMLA is slightly higher, 1.16 times. As expected, (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O is the most highly soluble compound among theophylline systems and shows 17.8 times the solubility of TPH. The results obtained for CAF cococrystals show a decreased solubility in both samples in comparison to pure CAF. CAF-TMSA and CAF-HMLA·H₂O show about 12- and 3.3-fold decreases in the solubility of CAF, respectively.

4. CONCLUSIONS

Trimesic acid (TMSA) and hemimellitic acid (HMLA), which are structural isomers, were used as coformers in purine alkaloid cococrystallization. Eight solids were obtained and structurally characterized. Theobromine forms cococrystals in a 1:1 stoichiometric ratio with both acids (TBR-TMSA and TBR-HMLA). Caffeine forms the cococrystal CAF-TMSA and cococrystal hydrate CAF-HMLA·H₂O with trimesic and hemimellitic acid, respectively. Theophylline with each acid forms both anhydrous (TPH-TMSA and TPH-HMLA) and dihydrate forms (TPH-TMSA·2H₂O and (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O), in which we do not observe proton transfer, except for (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Theophylline with hemimellitic acid is an interesting acid–base pair that forms a molecular or proton transfer complex depending on the crystallization conditions. No similar case was found in the literature or in the CSD database with a purine alkaloid as base. All of the above substances were synthesized by cococrystallization from solution. Mechanochemical methods were also applied to prepare the described complexes and seven of the eight substances, except for (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O, were successfully obtained by grinding. Solubility studies were performed using UV–vis spectroscopy. The complex formation with hemimellitic acid improves the purine alkaloid solubility in water in comparison to trimesic acid. Both cococrystals with theobromine are more soluble in water than the pure alkaloid. Theophylline complexes with trimesic acid are less soluble in water, but complexes with hemimellitic acid are more soluble in water than pure alkaloid. The most water soluble compound of all presented in this work is the salt dihydrate (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O. Both caffeine complexes are characterized by less solubility in water than pure xanthine. The incorporation of water molecules into the crystal lattice is not only to balance the donor–acceptor ratio in the obtained complexes but also to better use good acceptors for the formation of strong hydrogen bonds (TPH-TMSA·2H₂O) or to prevent the formation of steric hindrance (CAF-HMLA·H₂O). In the case of the the complex (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O, despite the improvement in the donor–acceptor balance after hydrate formation, first, this complex was very difficult to obtain, and second, it was less stable in comparison to the nonhydrated form TPH-HMLA.

The crystal structures of the eight substances with purine alkaloids were determined using single-crystal X-ray diffraction methods, and all the supramolecular motifs with alkaloid and acid molecule participation were identified and analyzed. The alkaloid–acid and acid–acid synthons were the most expected

synthons to be found in the described structures. The alkaloid–alkaloid homosynthons are present only in the TBR-TMSA cococrystal, which is consistent with the above assumption. Hydrogen bonds of COOH...N_{imidazole} type were found in each complex, which was obvious, but in TPH-TMSA·2H₂O, the water molecule links between the carboxyl group and imidazole moiety in this interaction. It should be noted that, rather, this intermolecular contact is formed by the internal carboxyl group of hemimellitic acid, which can be observed in three out of the four systems with this acid described in this work. The remaining synthons have been characterized and analyzed in terms of their frequency in the structures of purine alkaloids deposited in the CSD base so far. The structural analysis shows that in some cases noncovalent interactions and the arrangement of the molecules in the crystal lattice can be easily predicted, while the diversity of supramolecular synthons indicates that structure design is often difficult. This shows how important it is to study self-organization processes in systems with many functional groups.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.cgd.0c01242>.

Solution-based and grinding cococrystallization conditions, additional details of crystal structure solution and refinement, UV–vis measurements with steady-state absorption curves, crystallographic data, hydrogen bonds and stacking geometry in the described cococrystals, and Hirshfeld surface analysis and fingerprint plots (PDF)

Accession Codes

CCDC 2019776–2019783 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, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

M. R. Goldyn – Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61-614 Poznań, Poland; orcid.org/0000-0003-2282-9816; Email: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

Authors

D. Larowska – Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61-614 Poznań, Poland
E. Bartoszak-Adamska – Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61-614 Poznań, Poland

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.cgd.0c01242>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to acknowledge financial support from the European Union through grant no. POWR.03.02.00-00-1026/16 cofinanced by the European Union through the European Social Fund under the Operational Program Knowledge Education Development. We thank Professor Maria Gdaniec

for fruitful discussions on twinned crystals. Our thanks go also to Dr. Agnieszka Kiliszek and Martyna Pluta from the Institute of Bioorganic Chemistry of the Polish Academy of Sciences in Poznań for providing the XtaLAB Synergy-R diffractometer for (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O crystal data collection.

REFERENCES

- (1) Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetti, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row, T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What's in a Name? *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152.
- (2) Kumar, S.; Nanda, A. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian J. Pharm. Sci.* **2017**, *79*, 858–871.
- (3) FDA/CDER/Stewart, F. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry. 7.
- (4) Mandal, S.; Mukhopadhyay, T. K.; Mandal, N.; Datta, A. Hierarchical Noncovalent Interactions between Molecules Stabilize Multicomponent Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 4802–4809.
- (5) Bauzá, A.; Mooibroek, T. J.; Frontera, A. Towards Design Strategies for Anion- π Interactions in Crystal Engineering. *CrystEngComm* **2016**, *18*, 10–23.
- (6) Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical Co-Crystals. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 499–516.
- (7) Shaikh, R.; Singh, R.; Walker, G. M.; Croker, D. M. Pharmaceutical Cocrystal Drug Products: An Outlook on Product Development. *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, *39*, 1033–1048.
- (8) Duggirala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, O.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical Cocrystals: Along the Path to Improved Medicines. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 640–655.
- (9) Desiraju, G. R. Crystal Engineering: A Holistic View. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8342–8356.
- (10) Corpinot, M. K.; Bučar, D.-K. A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 1426–1453.
- (11) Kavanagh, O. N.; Croker, D. M.; Walker, G. M.; Zaworotko, M. J. Pharmaceutical Cocrystals: From Serendipity to Design to Application. *Drug Discovery Today* **2019**, *24*, 796–804.
- (12) Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413–420.
- (13) Song, Y.; Wang, L.-Y.; Liu, F.; Li, Y.-T.; Wu, Z.-Y.; Yan, C.-W. Simultaneously Enhancing the *in Vitro/in Vivo* Performances of Acetazolamide Using Proline as a Zwitterionic Cofactor for Cocrystallization. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 3064–3073.
- (14) Patel, D. J.; Puranik, P. K. Pharmaceutical Co-Crystal: An Emerging Technique to Enhance Physicochemical Properties of Drugs. *Int. J. ChemTech Res.* **2020**, *13*, 283–290.
- (15) Najjar, A. A.; Azim, Y. Pharmaceutical Co-Crystals: A New Paradigm of Crystal Engineering. *J. Indian Inst. Sci.* **2014**, *94*, 25.
- (16) Lohani, S.; Cooper, H.; Jin, X.; Nissley, B. P.; Manser, K.; Rakes, L. H.; Cummings, J. J.; Fauty, S. E.; Bak, A. Physicochemical Properties, Form, and Formulation Selection Strategy for a Biopharmaceutical Classification System Class II Preclinical Drug Candidate. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 3007–3021.
- (17) Shah, V. P.; Amidon, G. L. G.L.; Amidon, H.; Lennernas, V. P.; Shah; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharm Res* **12**, 413–420, 1995—Backstory of BCS. *AAPS J.* **2014**, *16*, 894–898.
- (18) Aitipamula, S.; Vangala, V. R. X-Ray Crystallography and Its Role in Understanding the Physicochemical Properties of Pharmaceutical Cocrystals. *J. Indian Inst. Sci.* **2017**, *97*, 227–243.
- (19) Khadka, P.; Ro, J.; Kim, H.; Kim, I.; Kim, J. T.; Kim, H.; Cho, J. M.; Yun, G.; Lee, J. Pharmaceutical Particle Technologies: An Approach to Improve Drug Solubility, Dissolution and Bioavailability. *Asian J. Pharm. Sci. (Amsterdam, Neth.)* **2014**, *9*, 304–316.
- (20) da Fonseca Antunes, A. B.; De Geest, B. G.; Vervaet, C.; Remon, J. P. Solvent-Free Drug Crystal Engineering for Drug Nano- and Micro Suspensions. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 121–129.
- (21) Rizvi, S. A. A.; Saleh, A. M. Applications of Nanoparticle Systems in Drug Delivery Technology. *Saudi Pharm. J.* **2018**, *26*, 64–70.
- (22) Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I⁸*. Supplementary Material: X-ray Crystallographic Information File (CIF) of Triclinic CBZ (Form I) Is Available. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2260–2271.
- (23) Chaudhari, S.; Nikam, S. A.; Khatri, N.; Wakde, S. CO-CRYSTALS: A REVIEW. *J. Drug Delivery Ther.* **2018**, *8*, 350–358.
- (24) Roy, P.; Ghosh, A. Mechanochemical Cocrystallization to Improve the Physicochemical Properties of Chlorzoxazone. *CrystEngComm* **2020**, *22*, 4611–4620.
- (25) Viertelhaus, M.; CHIODO, T.; Salvador, B.; Vossen, M.; Hafner, A.; Hintermann, T.; Weishaar, W.; Hellmann, R. Multi-Component Crystals of Vismodegib and Selected Co-Crystal Formers or Solvents. WO2016020324A1, February 11, 2016.
- (26) Connelly, P. R.; Collier, S.; Tauber, M. Co-Crystals and Pharmaceutical Compositions Comprising the Same. US8372846B2, February 12, 2013.
- (27) Pi, J.; Wang, S.; Li, W.; Kebebe, D.; Zhang, Y.; Zhang, B.; Qi, D.; Guo, P.; Li, N.; Liu, Z. A Nano-Cocrystal Strategy to Improve the Dissolution Rate and Oral Bioavailability of Baicalein. *Asian J. Pharm. Sci. (Amsterdam, Neth.)* **2019**, *14*, 154–164.
- (28) Bezerra, B. P.; Pogoda, D.; Perry, M. L.; Vidal, L. M. T.; Zaworotko, M. J.; Ayala, A. P. Cocrystal Polymorphs and Solvates of the Anti- *Trypanosoma Cruzi* Drug Benzimidazole with Improved Dissolution Performance. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 4707–4718.
- (29) Rai, S. K.; Gunnam, A.; Mannava, M. K. C.; Nangia, A. K. Improving the Dissolution Rate of the Anticancer Drug Dabrafenib. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 1035–1046.
- (30) Arabiani, M. R.; K, B. R.; Bhunia, S.; Teja, P. K.; Lodagekar, A.; Chavan, R. B.; Shastri, N. R.; Reddy, C. M.; Shelat, P.; Dave, D. Brexpiprazole–Catechol Cocrystal: Structure Elucidation, Excipient Compatibility and Stability. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 6703–6708.
- (31) Jiráč, J.; Ondo, D.; Babor, M.; Ridvan, L.; Soós, M. Complex Methodology for Rational Design of Apremilast-Benzoic Acid Co-Crystallization Process. *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* **2019**, *570*, 118639.
- (32) Co-Crystals of Ribociclib and Co-Crystals of Ribociclib Mono-Succinate, Preparation Method Thereof, Compositions Thereof, and Uses Thereof. WO2019062854A1, April 4, 2019.
- (33) Souza, F. E. S.; Khalili, B.; Rantanen, K. A. Crystalline Form of Lumacaftor. 20190112299, April 18, 2019.
- (34) Oracz, M.; SKOCZEN, P. Cocrystals of Apremilast. EP3339292A1, June 27, 2018.
- (35) Zhou, Z.; Li, W.; Sun, W.-J.; Lu, T.; Tong, H. H. Y.; Sun, C. C.; Zheng, Y. Resveratrol Cocrystals with Enhanced Solubility and Tableability. *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* **2016**, *509*, 391–399.
- (36) Venkata Narasayya, S.; Maruthapillai, A.; Sundaramurthy, D.; Arockia Selvi, J.; Mahapatra, S. Preparation, Pharmaceutical Properties and Stability of Lesinurad Co-Crystals and Solvate. *Mater. Today: Proc.* **2019**, *14*, 532–544.
- (37) Tartaric Acid Cariliprazine and Preparation Method Thereof and Medical Usage. CN105218484B, February 23, 2018.
- (38) Co-Crystal of Olaparib and Urea and Preparation Method Thereof. WO2016165650A1, October 20, 2016.
- (39) Albrecht, W.; Geier, J.; Rabe, S.; Palacios, D. P. Co-Crystals of Ibrutinib with Carboxylic Acids. US1037758B2, August 13, 2019.

- (40) CZYZEWSKI, A. M. c/o P. G. R. & D.; Gao, D. P. G. R. Non-Hygroscopic Formulation Comprising a Hygroscopic Drug. EP1575563B1, February 14, 2007.
- (41) Wang, Z.-Z.; Chen, J.-M.; Lu, T.-B. Enhancing the Hygroscopic Stability of S-Oxiracetam via Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4562–4566.
- (42) Emami, S.; Siah-Shadbad, M.; Adibkia, K.; Barzegar-Jalali, M. Recent Advances in Improving Oral Drug Bioavailability by Cocrystals. *BioImpacts* **2018**, *8*, 305–320.
- (43) Raheem Thayyil, A.; Juturu, T.; Nayak, S.; Kamath, S. Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Adv. Pharm. Bull.* **2020**, *10*, 203–212.
- (44) Bolton, S.; Null, G. Caffeine Psychological Effects, Use and Abuse. *Orthomol. Psychiatry* **1981**, *10*, 202–211.
- (45) Nehlig, A.; Daval, J.-L.; Debry, G. Caffeine and the Central Nervous System: Mechanisms of Action, Biochemical, Metabolic and Psychostimulant Effects. *Brain Res. Rev.* **1992**, *17*, 139–170.
- (46) Nehlig, A. Is Caffeine a Cognitive Enhancer? *J. Alzheimer's Dis.* **2010**, *20*, S85–S94.
- (47) Schultze-Werninghaus, G.; Meier-Sydow, J. The Clinical and Pharmacological History of Theophylline: First Report on the Bronchospasmodic Action in Man by S. R. Hirsch in Frankfurt (Main) 1922. *Clin. Exp. Allergy* **1982**, *12*, 211–215.
- (48) Sarma, B.; Saikia, B. Hydrogen Bond Synthon Competition in the Stabilization of Theophylline Cocrystals. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 4753–4765.
- (49) Sanphui, P.; Nangia, A. Salts and Co-Crystals of Theobromine and Their Phase Transformations in Water. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 1249–1264.
- (50) All about Chocolate—Science; <http://www.xocoatl.org/science.htm> (accessed July 3, 2020).
- (51) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2016**, *72*, 171–179.
- (52) Shefter, E.; Higuchi, T. Dissolution Behavior of Crystalline Solvated and Unsolvated Forms of Some Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **1963**, *52*, 781–791.
- (53) Sigma Aldrich, Caffeine (Anhydrous), Product Number C0750, Product Information, https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma-Aldrich/Product_Information_Sheet/c0750pis.pdf (accessed August 17, 2020).
- (54) Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327.
- (55) *CrysAlisPro Software System, Version 1.171.40.67a*; Rigaku Corporation: Wrocław, Poland, 2019.
- (56) Sheldrick, G. M. *SHELXT* – Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
- (57) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- (58) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *OLEX2*: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341.
- (59) Farrugia, L. J. *WinGX* and *ORTEP* for Windows: An Update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
- (60) Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. *Mercury 4.0*: From Visualization to Analysis, Design and Prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226–235.
- (61) Knížek, K. *Kdif Software*; <https://www.fzu.cz/~knizek/Kalvados/Download.html> (accessed on July 11, 2020).
- (62) Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystalExplorer17*; University of Western Australia: 2017.
- (63) Hirshfeld, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theoret. Chim. Acta* **1977**, *44*, 129–138.
- (64) Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. New Software for Searching the Cambridge Structural Database and Visualizing Crystal Structures. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *58*, 389–397.
- (65) Cruz-Cabeza, A. J. Acid–Base Crystalline Complexes and the PKa Rule. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6362.
- (66) Pereira, J. F. B.; Magri, A.; Quental, M. V.; Gonzalez-Miquel, M.; Freire, M. G.; Coutinho, J. A. P. Alkaloids as Alternative Probes To Characterize the Relative Hydrophobicity of Aqueous Biphasic Systems. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1512–1520.
- (67) Perez-Martinez, I.; Sagrado, S.; Medina-Hernandez, M. J. A Rapid Procedure for the Determination of Caffeine, Theophylline and Theobromine in Urine by Micellar Liquid Chromatography and Direct Sample Injection. *Anal. Chim. Acta* **1995**, *304*, 195–201.
- (68) Ripin, D. H.; Evans, D. A. PKa's of Inorganic and Oxo-Acids Chem **206**, <https://pdfslide.net/documents/dh-ripin-da-evans-pkas-of-inorganic-and-oxo-acids-chem-206.html> (accessed on December 28, 2020).
- (69) Sander, J. R. G.; Bučar, D.-K.; Henry, R. F.; Giangiorgi, B. N.; Zhang, G. G. Z.; MacGillivray, L. R. Masked Synthons' in Crystal Engineering: Insulated Components in Acetaminophen Cocrystal Hydrates. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 4816.
- (70) Aboosed, O. O.; Gordon, A. T.; Dembaremba, T. O.; Lorentino, C. M. A.; Frota, H. F.; Santos, A. L. S.; Hosten, E. C.; Ogunlaja, A. S. Trimesic Acid–Theophylline and Isophthalic Acid–Caffeine Cocrystals: Synthesis, Characterization, Solubility, Molecular Docking, and Antimicrobial Activity. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 3510–3522.
- (71) D'Ascenzo, L.; Auffinger, P. A Comprehensive Classification and Nomenclature of Carboxyl–Carboxyl(Ate) Supramolecular Motifs and Related Catemers: Implications for Biomolecular Systems. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2015**, *71*, 164–175.
- (72) Ford, K. A.; Ebisuzaki, Y.; Boyle, P. D. Methylxanthines. II. Anhydrous Theobromine. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *54*, 1980–1983.
- (73) Goldyn, M.; Larowska, D.; Nowak, W.; Bartoszak-Adamska, E. Theobromine Cocrystals with Monohydroxybenzoic Acids – Synthesis, X-Ray Structural Analysis, Solubility and Thermal Properties. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 5721–5732.
- (74) Goldyn, M.; Larowska, D.; Nowak, W.; Bartoszak-Adamska, E. Synthon Hierarchy in Theobromine Cocrystals with Hydroxybenzoic Acids as Cofomers. *CrystEngComm* **2019**, *21*, 7373–7388.
- (75) Benghiat, V.; Leiserowitz, L. Molecular Packing Modes. Part VI. Crystal and Molecular Structures of Two Modifications of Tetrolic Acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, *12*, 1763.
- (76) Sanphui, P.; Bolla, G.; Das, U.; Mukherjee, A. K.; Nangia, A. Acemetacin Polymorphs: A Rare Case of Carboxylic Acid Catemer and Dimer Synthons. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 34–38.
- (77) Tobin, J. M.; Masuda, J. D. 2,6-Bis(Trifluoromethyl)Benzoic Acid. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o1217–o1217.
- (78) Saikia, B.; Bora, P.; Khatioda, R.; Sarma, B. Hydrogen Bond Synthons in the Interplay of Solubility and Membrane Permeability/Diffusion in Variable Stoichiometry Drug Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 5593–5603.
- (79) Bučar, D.-K.; Henry, R. F.; Zhang, G. G. Z.; MacGillivray, L. R. Synthon Hierarchies in Crystal Forms Composed of Theophylline and Hydroxybenzoic Acids: Cocrystal Screening via Solution-Mediated Phase Transformation. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5318–5328.
- (80) Wang, Z.-L.; Wei, L.-H. Theophylline–2,4-Dihydroxybenzoic Acid–Water (1/1/1). *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2007**, *63*, o1681–o1682.
- (81) Karki, S.; Friščić, T.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding. *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 347–354.

- (82) Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State. *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 323–338.
- (83) Wiechert, D.; Mootz, D. Crystal Structures of a 1/1 and a 1/4 Adduct of Pyridine and Formic Acid. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1974–1976.
- (84) Arora, K. K.; PrakashaReddy, J.; Pedireddi, V. R. Pyridine Mediated Supramolecular Assemblies of 3,5-Dinitro Substituted Benzoic Acid, Benzamide and Benzonitrile. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10793–10800.
- (85) Haynes, D. A.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S. Cocrystallisation of Succinic and Fumaric Acids with Lutidines: A Systematic Study. *CrystEngComm* **2006**, *8*, 830.
- (86) Cherukuvada, S.; Kaur, R.; Guru Row, T. N. Co-Crystallization and Small Molecule Crystal Form Diversity: From Pharmaceutical to Materials Applications. *CrystEngComm* **2016**, *18*, 8528–8555.
- (87) Fu, X.; Li, J.; Wang, L.; Wu, B.; Xu, X.; Deng, Z.; Zhang, H. Pharmaceutical Crystalline Complexes of Sulfamethazine with Saccharin: Same Interaction Site but Different Ionization States. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 26474–26478.
- (88) Lu, E.; Rodríguez-Hornedo, N.; Suryanarayanan, R. A Rapid Thermal Method for Cocrystal Screening. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 665.
- (89) Bhatt, P. M.; Azim, Y.; Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. Co-Crystals of the Anti-HIV Drugs Lamivudine and Zidovudine. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 951–957.
- (90) Etter, M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- (91) Desiraju, G. R. Hydration in Organic Crystals: Prediction from Molecular Structure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *6*, 426.
- (92) van de Streek, J.; Motherwell, S. New Software for Searching the Cambridge Structural Database for Solvated and Unsolvated Crystal Structures Applied to Hydrates. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 55–64.

Electronic Supplementary Information

Novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acid as cofomers. Synthetic approach and supramolecular analysis.

M. R. Goldyn*, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska[‡]

[‡] Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland; *e-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

Contents

- S1) Solution-based cocrystallization conditions.
- S2) Grinding cocrystallization conditions.
- S3) Additional details of crystal structure solution and refinement.
- S4) UV-vis measurements - detection wavelengths (λ_{det}).
- S5) Crystallographic data for alkaloid cocrystals with trimesic acid (TMSA) as cofomer.
- S6) Crystallographic data for alkaloid cocrystals with hemimellitic acid (HMLA) as cofomer.
- S7) Stacking interactions geometry in the described cocrystals with trimesic (TMSA) and hemimellitic acid (HMLA).
- S8) Hydrogen bond parameters in the described cocrystals.
- S9) Hirshfeld surface analysis.
- S10) Steady-state absorption standard curves.

S1. Solution-based cocrystallization conditions.

Tab. S1. Solution-based cocrystallization conditions.

<i>Alkaloid-acid</i>	<i>Solution-based cocrystallization conditions</i>
TBR-TMSA	TBR (16.7 mg, 0.093 mmol), TMSA (19.4 mg, 0.092 mmol), MeOH-H ₂ O solution (10 ml, v/v 1:1)
TPH-TMSA	TPH (19.9 mg, 0.110 mmol), TMSA (23.2 mg, 0.111 mmol), MeOH-CHCl ₃ solution (6 ml, v/v 1:1)
TPH-TMSA·2H ₂ O	TPH (21.8 mg, 0.121 mmol), TMSA (25.4 mg, 0.121 mmol), MeOH-H ₂ O solution (6 ml, v/v 1:1)
CAF-TMSA	CAF (24.4 mg, 0.126 mmol), TMSA (26.2 mg, 0.125 mmol), EtOH-H ₂ O solution (8 ml, v/v 1:1) Good quality single crystals: CAF (21.0 mg, 0.108 mmol), TMSA (43 mg, 0.205 mmol), 1:2 stoichiometric ratio, EtOH-H ₂ O solution (10 ml, v/v 1:1)
TBR-HMLA	TBR (11.9 mg, 0.066 mmol), HMLA (13.6 mg, 0.065 mmol), tBuOH-H ₂ O solution (8 ml, v/v 1:1)
TPH-HMLA	TPH (15.6 mg, 0.087 mmol), HMLA (18.1 mg, 0.086 mmol), MeCN-H ₂ O solution (8 ml, v/v 1:1)
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O ⁹⁾	TPH (24.0 mg, 0.133 mmol), HMLA (28.1 mg, 0.134 mmol), MeOH-H ₂ O solution (6 ml, v/v 1:1) - the clear solution was transferred to four separate vials for slow evaporation. In one of them, crystals of (TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O were formed. These crystals were used for crystallization by nucleation. TPH (36.6 mg, 0.203 mmol), HMLA (42.5 mg, 0.202 mmol), MeOH-H ₂ O solution (6 ml, v/v 1:1) – the clear solution was transferred to two separate vials for slow evaporation and a few crystals, obtained as above, were added as seeds.
CAF-HMLA·H ₂ O	CAF (10.9 mg, 0.056 mmol), HMLA (12.7 mg, 0.060 mmol), MeOH-H ₂ O solution (6 ml, v/v 1:1) Good quality single crystals: CAF (95.2 mg, 0.490 mmol), HMLA (10.3 mg, 0.049 mmol), 10:1 stoichiometric ratio, MeOH-H ₂ O solution (6 ml, v/v 1:1)

a) It was complicated to selectively obtain this compound. The use of the different solvent systems, i.e. tBuOH-H₂O, iPrOH-H₂O, MeOH-H₂O most often resulted in obtaining the mixture of anhydrous TPH-HMLA and (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O with a predominance of the anhydrous form, which was confirmed by PXRD and a few single crystals of dihydrate were visible under the microscope. Several times, it was possible to obtain selectively a dihydrate from the MeOH-H₂O mixture, but it was not possible to determine the exact conditions favouring the formation of this compound.

S2. Grinding cocrystallization conditions.

Tab. S2. Grinding cocrystallization conditions.

<i>Alkaloid-acid</i>	<i>Grinding cocrystallization conditions</i>
TBR-TMSA	TBR (21.1 mg, 0.117 mmol), TMSA (24.6 mg, 0.117 mmol), neat grinding
TPH-TMSA	TPH (15.4 mg, 0.085 mmol), TMSA (18.0 mg, 0.086 mmol), liquid-assisted grinding (20 µl MeOH)
TPH-TMSA·2H ₂ O	TPH (14.7 mg, 0.082 mmol), TMSA (17.2 mg, 0.082 mmol), liquid-assisted grinding (20 µl H ₂ O)
CAF-TMSA	CAF (16.1 mg, 0.083 mmol), TMSA (17.4 mg, 0.083 mmol), neat grinding
TBR-HMLA	TBR (8.7 mg, 0.048 mmol), HMLA (10.0 mg, 0.048 mmol), neat grinding
TPH-HMLA	TPH (10.9 mg, 0.061 mmol), HMLA (12.8 mg, 0.061 mmol), neat grinding
(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	no obtained by grinding
CAF-HMLA·H ₂ O	CAF (10.7 mg, 0.055 mmol), HMLA (11.5 mg, 0.055 mmol), neat grinding

S3. Additional details of crystal structure solution and refinement.

Tab. S3. Details of crystal structures solution and refinement.

TBR-TMSA	All of the H atoms were refined isotropically.
TPH-TMSA	The disordered H atoms in two methyl groups of TPH were positioned geometrically using HFIX 127 command and refined using the riding-model with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$. The remaining H atoms were freely refined.
TPH-TMSA·2H ₂ O	All of the H atoms were derived from a difference Fourier map, but the disordered methyl group (C16) in TPH was refined as a rotating group using a riding-model with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$, in which H atoms were positioned geometrically using HFIX 127 command. One of two hydrogen atoms in both water molecules is disordered over two positions with occupancies fixed at 0.5 and U_{iso} parameters fixed at 0.5. The geometry of these molecules was modelled used DFIX restraints. The hydrogen atom in one of the carboxyl groups in the TMSA molecule is disordered over two sites with occupancies 0.55:0.45 and with U_{iso} parameters fixed at 0.5. The O-H bond lengths in the above carboxyl group were restrained using the DFIX command. The rest of the H atoms were freely refined.
CAF-TMSA	The CAF and a half of the TMSA molecule are disordered over two positions with occupancies 0.89 and 0.11. Hydrogen atom in the carboxyl group of TMSA with greater occupancy involved in COOH...N _{imidazole} hydrogen bond formation was visible on the difference Fourier map, but in the final refinement, all of the hydrogen atoms were placed in geometrically idealized positions and refined using the riding-model.
TBR-HMLA	The hydrogen atoms in both methyl groups of TBR were positioned geometrically using the AFIX 127 command. They were refined as rotating groups using the riding model with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$. H atom near carbon atom in imidazole ring and H atom near nitrogen atom in pyrimidine ring were freely refined. Hydrogen atoms belonging to the aromatic ring of HMLA (C-H bonds) and hydrogen atoms in carboxylic groups within C7 and C8 atoms were derived from the difference Fourier map and they were freely refined. The carboxyl group within C9 atom is disordered over two positions with anisotropic thermal parameters for oxygen atoms (O5 and O5A, O6 and O6A) with occupancies fixed at 0.5 and disordered hydrogen atom over two positions with fixed occupancies 0.5 positioned in their calculated positions. Additionally, some geometrically restraints (DFIX and FLAT instructions) in the HMLA molecule were used in the refinement.
TPH-HMLA	One of the carbonyl oxygen atom in HMLA is disordered over two positions with occupancies 0.58(6) (O1) and 0.42(6) (O1A). All hydrogen atoms were freely refined. The final electron density difference map contains a relatively large residual peak (0.47 eÅ ⁻³). When this peak was treated as a water molecule, it would create several short contacts. Ultimately, the water molecule was not considered in the final model due to the very low occupancy, which would be refined to less than 0.05.
(TPH) ⁻ ·(HMLA)·2H ₂ O	The crystal used for the measurement was identified as a non-merohedral twin. The twin law 1 0 0 0 -1 0 -0.816 0 -1, corresponding to 180° rotation about [100] direct lattice direction, was determined with the program ROTAX. The reflection data were prepared in HKLF 5 format using the "Make HKLF5" function in the WinGX program and they were used in structure refinement. The reflections belonging to the larger domain that were not overlapping with the reflections originating from the smaller component were included in the refinement process. The BASF parameter was refined at 0.251(3). The oxygen atom in one water molecule is disordered on two positions with occupancies constrained at 0.8 and 0.2 for O9 and O9A atoms, respectively. The disordered hydrogen atoms near methyl groups in TPH were placed at a calculated positions using HFIX 127 and refined as riding on their parent atoms. The remaining H atoms were found on the electron density Fourier map and freely refined.
CAF-HMLA·H ₂ O	ROTAX was used to the twin matrix -1 0 0 0 -1 0 0.113 0 1 identification. It corresponds to a 2-fold rotation axis around [001] reciprocal lattice direction. Therefore, the crystal was recognized as a non-merohedral twin. The diffraction intensity data used to the structure refinement were converted into HKLF 5 format with "Make HKLF 5" function in WinGX. The reflections originating from the smaller domain that are not overlapping with the reflections from the larger component were excluded in the refinement process. The BASF parameter (smaller domain participation) was refined at 0.126(2). The difference Fourier map indicated the location of all hydrogen atoms, but in the final refinement the C16-methyl group in CAF was treated as a rotating group and these atoms were placed at calculated positions (C-H = 0.96 Å) using HFIX 127 command.

S4. UV-vis measurements - detection wavelengths (λ_{det})

Tab. S4. Detection wavelengths (λ_{det}) of theobromine, theophylline, and caffeine cocrystals.

		Detection wavelength - λ_{det} , nm
Theobromine cocrystals	TBR-HMLA	290
	TBR-TMSA	273
Theophylline cocrystals	TPH-TMSA	295
	TPH-TMSA·2H ₂ O	290
	TPH-HMLA	295
Caffeine cocrystals	(TPH) ⁻ ·(HMLA)·2H ₂ O	290
	CAF-TMSA	273
	CAF-HMLA·H ₂ O	290

55. Crystallographic data for alkaloid cocrystals with trimesic acid (TMSA) as coformer.

Tab. S5 Crystallographic data and refinement details for compounds with trimesic acid.

	TBR-TMSA	TPH-TMSA	TPH-TMSA·2H ₂ O	CAF-TMSA
molecular formula	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆ ·2H ₂ O	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆
<i>M_r</i>	390.31	390.31	426.34	404.34
crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic	orthorhombic
space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 1	<i>Pbca</i>
<i>a</i> , Å	7.0932(1)	8.6220(2)	7.8522(2)	6.6261(2)
<i>b</i> , Å	28.5018(5)	13.4344(2)	8.9113(2)	16.9741(3)
<i>c</i> , Å	16.0248(3)	14.4816(3)	14.3420(3)	30.5619(7)
α , °	90	90	78.340(2)	90
β , °	93.447(2)	101.052(2)	82.760(2)	90
γ , °	90	90	66.474(2)	90
<i>V</i> , Å ³	3233.86(9)	1646.31(6)	900.00(4)	3437.36(14)
<i>Z</i>	8	4	2	8
<i>D_c</i> , gcm ⁻³	1.603	1.575	1.573	1.563
<i>F</i> (000)	1616	808	444	1680
μ (Cu K α), cm ⁻¹	1.13	1.11	1.15	1.09
<i>T</i> , K	132(2)	129.9(2)	130.1(2)	130.0(1)
crystal size, mm	0.19 × 0.13 × 0.09	0.07 × 0.20 × 0.57	0.06 × 0.10 × 0.25	0.02 × 0.05 × 0.28
2 θ range, °	3.1 – 76.2	4.5 – 76.2	3.2 – 76.5	2.9 – 70.2
range of indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	-8→7, -33→35, -18→20	-10→10, -11→16, -16→18	-9→9, -11→11, -18→17	-8→8, -20→11, -37→36
collected reflections	14433	8349	28755	8669
unique reflections	6573	3407	3748	3253
reflections with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	5641	2964	3566	3046
<i>R_{int}</i>	0.026	0.028	0.030	0.017
no. of parameters	617	290	341	448
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)	0.0570, 0.1573	0.0417, 0.1117	0.0375, 0.1073	0.0523, 0.1412
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²), all data	0.0645, 0.1627	0.0477, 0.1185	0.0391, 0.1091	0.0548, 0.1427
<i>GOF</i>	1.128	1.016	1.076	1.220
Extinction coefficient	none	0.0019(3)	0.0043(10)	none
Δ_{min} , Δ_{max} , eÅ ⁻³	-0.25, 0.41	-0.29, 0.35	-0.35, 0.47	-0.26, 0.24
CCDC deposit no.	2019779	2019776	2019782	2019780

56. Crystallographic data for alkaloid cocrystals with hemimellitic acid (HMLA) as coformer.

Tab. S6 Crystallographic data and refinement details for compounds with hemimellitic acid.

	TBR-HMLA	TPH-HMLA	(TPH) ⁺ ·(HMLA) ⁻ ·2H ₂ O	CAF-HMLA·H ₂ O
molecular formula	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆ ·2H ₂ O	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ ·C ₉ H ₆ O ₆ ·H ₂ O
<i>M_r</i>	390.31	390.31	426.34	422.35
crystal system	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 1	<i>I</i> 2/ <i>a</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	15.4925(10)	7.5176(5)	6.5563(1)	6.7565(2)
<i>b</i> , Å	28.544(2)	7.9224(5)	20.3491(4)	9.5374(3)
<i>c</i> , Å	7.5608(8)	13.7593(6)	26.8545(5)	28.0941(7)
α , °	90	85.132(4)	90	90
β , °	95.999(8)	85.720(4)	95.728(2)	90.787(3)
γ , °	90	88.029(5)	90	90
<i>V</i> , Å ³	3325.2(5)	813.91(8)	3564.90(11)	1810.20(9)
<i>Z</i>	8	2	8	4
<i>D_c</i> , gcm ⁻³	1.559	1.593	1.589	1.550
<i>F</i> (000)	1616	404	1776	880
μ (Cu K α), cm ⁻¹	1.10	1.12	1.16	1.10
<i>T</i> , K	294(7)	130.1(1)	100.0(1)	133(1)
crystal size, mm	0.03 × 0.03 × 0.12	0.10 × 0.16 × 0.23	0.03 × 0.05 × 0.28	0.11 × 0.12 × 0.19
2 θ range, °	3.1 – 73.3	3.2 – 76.1	2.7 – 75.4	3.2 – 76.5
range of indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	-18→12, -34→29, -9→9	-9→9, -9→9, -13→17	-8→8, -25→24, -33→33	-8→8, -11→11, 0→35
collected reflections	6478	5860	11503	3743
unique reflections	3220	3285	11503	3743
reflections with <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	2255	2858	10411	3619
<i>R_{int}</i>	0.028	0.024	0.021	merged
no. of parameters	305	319	333	334
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)	0.0495, 0.1197	0.0413, 0.1130	0.0343, 0.0915	0.0586, 0.1620
<i>R</i> (<i>F</i>), <i>wR</i> (<i>F</i> ²), all data	0.0765, 0.1354	0.0474, 0.1196	0.0384, 0.0937	0.0600, 0.1631
<i>GOF</i>	1.070	1.058	1.047	1.137
Δ_{min} , Δ_{max} , eÅ ⁻³	-0.22, 0.16	-0.20, 0.47	-0.24, 0.24	-0.24, 0.36
CCDC deposit no.	2019778	2019777	2019781	2019783

57. Stacking interactions geometry in the described cocrystals with trimesic (TMSA) and hemimellitic acid (HMLA).

Tab. S7 Geometrical parameters for π - π interactions.

Cocrystal	ArM	ArN	ArM...ArN [\AA] ^{d)}	Dihedral angle [$^\circ$] ^{b)}	Interplanar distance [\AA] ^{c)}	Offset [\AA] ^{e)}
TBR-TMSA	Ar1B	Ar3B ^{iv}	3.579(1)	5.539(1)	3.233(1)	1.535(1)
	Ar3B	Ar1A ^v	3.679(1)	0.180(1)	3.265(1)	1.695(1)
Symmetry codes: (iv) $x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}+z$; (v) $-1+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$						
TPH-TMSA	Ar1	Ar3 ^{iv}	3.554(1)	6.872(1)	3.312(1)	1.290(1)
	Ar1	Ar3 ^v	3.791(1)	5.662(1)	3.281(1)	1.899(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.475(1)	4.535(1)	3.470(1)	0.197(1)
Symmetry codes: (iv) $1-x, 1-y, 1-z$; (v) $1-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$						
TPH-TMSA-2H₂O	Ar1	Ar3 ^{iv}	3.543(1)	3.078(1)	3.258(1)	1.394(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.516(1)	2.228(1)	3.235(1)	1.377(1)
Symmetry codes: (iv) $2-x, 1-y, 1-z$; (v) $1-x, 1-y, 1-z$						
CAF-TMSA	Ar2	Ar2 ^{iv(e)}	3.824(1)	0	3.156(1)	2.160(1)
	Ar2	Ar2 ^{iv(f)}	3.802(1)	0	3.200(1)	2.053(1)
Symmetry code: (iv) $1-x, 1-y, 1-z$						
TBR-HMLA	Ar1	Ar1 ⁱ	3.383(1)	0.058(1)	3.346(1)	0.497(1)
	Ar1	Ar2 ⁱ	3.718(1)	0.533(1)	3.346(1)	1.621(1)
	Ar2	Ar2 ^{iv}	3.574(1)	0	3.343(1)	1.263(1)
	Ar3	Ar3 ^v	3.795(1)	4.128(1)	3.631(1)	1.104(1)
	Ar3	Ar3 ^{vi}	3.795(1)	4.128(1)	3.607(1)	1.180(1)
Symmetry codes: (i) $-x, y, -z+\frac{1}{2}$; (iv) $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}-z$; (v) $x, 1-y, \frac{1}{2}+z$; (vi) $x, 1-y, z-\frac{1}{2}$						
TPH-HMLA	Ar1	Ar3 ^{iv}	3.862(1)	6.103(1)	3.652(1)	1.254(1)
	Ar1	Ar3 ^v	4.016(1)	6.103(1)	3.555(1)	1.869(1)
	Ar2	Ar3 ^v	3.763(1)	6.793(1)	3.339(1)	1.737(1)
Symmetry codes: (iv) $1-x, 1-y, 1-z$; (v) $-x, 1-y, 1-z$						
(TPH)⁺-(HMLA)⁻-2H₂O	Ar2	Ar2 ^{iv}	3.692(1)	3.795(1)	3.220(1)	1.807(1)
	Ar2	Ar2 ⁱⁱ	3.692(1)	3.795(1)	3.332(1)	1.590(1)
Symmetry codes: (ii) $x+\frac{1}{2}, -y+1, z$; (iv) $x-\frac{1}{2}, -y+1, z$						
CAF-HMLA-H₂O	No aromatic interactions					

Ar1 – pyrimidine ring in purine alkaloid molecule; Ar2 – imidazole ring in purine alkaloid molecule; Ar3 – benzene ring in particular acid molecule; a) The distance between the ring centroids; b) The angle between aromatic ring planes; c) The distance between ArN plane to ArM centroid; d) The distance between ArM and ArN projected onto the ring plane M; (e) and (f) – Ar2 imidazole rings in caffeine molecules with greater (0.89) and smaller occupancy (0.11), respectively.

58. Hydrogen bond parameters in the described cocrystals.

Tab. S8 Geometrical parameters for hydrogen bonds.

Cocrystal	D—H...A	D—H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	D—H...A [°]
TBR-TMSA	O2A—H2A...N4A ⁱ	1.03(3)	1.64(3)	2.655(2)	171(3)
	O4A—H4A...O7A	0.92(4)	1.74(4)	2.649(2)	170(4)
	O6A—H6A...O3B	0.89(4)	1.79(4)	2.639(2)	160(3)
	O2B—H2B...N4B	0.91(3)	1.73(3)	2.641(2)	173(3)
	O4B—H4B...O7B ⁱⁱ	0.92(4)	1.78(4)	2.689(2)	172(3)
	O6B—H6B...O3A ⁱⁱⁱ	0.90(4)	1.76(4)	2.641(2)	167(3)
	N1A—H1A...O8B	0.97(3)	1.83(3)	2.792(2)	171(3)
	N1B—H1B...O8A	0.95(3)	1.82(3)	2.774(2)	175(3)
Symmetry codes: (i) -x+2, y+½, -z+½; (ii) -x+1, y+½, -z+3/2; (iii) x-1, y, z+1.					
TPH-TMSA	O2—H2...N4	0.90(3)	1.72(3)	2.6164(16)	176(2)
	O4—H4...O1 ⁱ	0.90(3)	1.83(3)	2.6777(16)	156(2)
	O6—H6...O7 ⁱⁱ	0.88(3)	1.75(3)	2.6249(15)	172(2)
	N3—H3...O5 ⁱⁱⁱ	0.89(2)	1.85(2)	2.7415(17)	175(2)
Symmetry codes: (i) -x+2, y+½, -z+½; (ii) x, y+1, z; (iii) x, y-1, z.					
TPH-TMSA·2H₂O	O2—H2...O9	0.85(2)	1.78(2)	2.6203(14)	170(2)
	O4—H4...O3 ⁱ	0.82(2)	1.81(2)	2.6291(13)	176(3)
	O6—H6...O7 ⁱⁱ	0.96(3)	1.64(3)	2.5733(13)	164(2)
	N3—H3...O5 ⁱⁱⁱ	0.90(2)	1.90(2)	2.7901(15)	171.4(19)
	O9—H9A...N4	0.88(1)	1.94(1)	2.7930(15)	162(2)
	O9—H9B...O9 ⁱⁱⁱ	0.87(1)	1.96(1)	2.830(2)	176(5)
	O9—H9C...O10 ^{iv}	0.87(1)	2.21(2)	2.8861(18)	135(2)
	O10—H10A...O9 ^v	0.88(1)	2.05(2)	2.8861(18)	160(3)
	O10—H10B...O1	0.89(1)	2.01(1)	2.8830(17)	168(2)
	O10—H10C...O10 ^{vi}	0.90(1)	1.87(1)	2.757(3)	167(3)
	O3—H3A...O4 ⁱ	0.81(2)	1.82(2)	2.6291(13)	171(9)
	Symmetry codes: (i) -x-1, -y+1, -z+2; (ii) -x+1, -y, -z+1; (iii) -x, -y+2, -z+1; (iv) -x+1, -y+1, -z+1. The H9B, H9C, H10A, H10C atoms occupancy: 0.5. The H3A and H4 atoms occupancies are equal to 0.45 and 0.55, respectively.				
CAF-TMSA	O6—H6...O3 ⁱ	0.82	1.88	2.696(2)	171
	O2A—H2A...N4A	0.82	1.84	2.66(3)	177
	O4—H4...O5 ⁱⁱ	0.82	1.80	2.613(2)	169
	O2—H2...N4	0.82	1.82	2.633(3)	169
Symmetry codes: (i) -x+2, y+½, -z+3/2; (ii) -x+2, y-½, -z+3/2. The O2, N4 atoms occupancy: 0.89. The O2A, N4A atoms occupancy: 0.11.					
TBR-HMLA	O6—H6B...O6 ⁱ	0.82	1.72	2.53(3)	170
	O6A—H6A...O6A ⁱ	0.91	1.86	2.76(3)	170
	N1—H1...O1 ⁱⁱ	0.89(3)	2.05(3)	2.929(3)	171(3)
	O2—H2...O7 ⁱⁱⁱ	0.89(4)	1.74(4)	2.606(3)	163(4)
	O4—H4...N4	0.93(1)	1.81(1)	2.730(3)	168(4)
Symmetry codes: (i) x-½, -y+½, z+½; (ii) x+½, -y+½, z-½. The O6, O6A, H6A, H6B atoms occupancy: 0.50.					
TPH-HMLA	O4—H4...O8 ⁱ	0.86(3)	1.86(3)	2.6851(17)	160(2)
	N3—H3...O5 ⁱⁱ	0.91(3)	1.91(3)	2.8141(18)	171(2)
	O6—H6...O7 ⁱⁱⁱ	0.90(3)	1.73(3)	2.6225(16)	169(3)
	O2—H2...N4	0.91(3)	1.72(3)	2.6330(17)	177(3)
Symmetry codes: (i) -x+1, -y+2, -z+1; (ii) x, y, z-1; (iii) x, y, z+1.					
(TPH)·(HMLA)·2H₂O	O2—H2...O7 ⁱ	0.83(2)	1.91(3)	2.7211(15)	164(2)
	O6—H6...O10	0.89(3)	1.70(3)	2.5864(15)	177(2)
	O10—H10A...O4 ⁱⁱ	0.90(3)	1.85(3)	2.7416(17)	174(2)
	O10—H10B...O3 ⁱⁱⁱ	0.88(3)	1.92(3)	2.7895(16)	175(2)
	O9—H9A...O3 ⁱⁱⁱ	0.96(3)	1.76(3)	2.692(5)	163(2)
	O9A—H9A...O3 ⁱⁱⁱ	0.97(3)	1.76(3)	2.67(2)	156(3)
	N3—H3...O9	0.95(3)	1.68(3)	2.619(5)	168(2)
	N3—H3...O9A	0.95(3)	1.66(3)	2.60(2)	166(3)
	N4—H4...O4	1.07(3)	1.48(3)	2.5482(15)	173(2)
	O9—H9B...O1 ^{iv}	0.89(3)	1.84(3)	2.703(5)	161(2)
	O9A—H9B...O1 ^{iv}	0.95(3)	1.84(3)	2.67(2)	145(3)
Symmetry codes: (i) -x+1, y-½, -z+½; (ii) x-½, -y+1, z; (iii) x+½, -y+1, z; (iv) -x+1, y+½, -z+½. The O9 and O9A atoms with occupancies constrained at 0.8 and 0.2, respectively.					
CAF-HMLA·H₂O	O9—H9A...O1 ⁱ	0.93(5)	1.83(5)	2.742(3)	167(5)
	O9—H9B...O3 ⁱⁱ	0.87(5)	1.84(5)	2.679(3)	160(4)
	O2—H2...O5 ⁱⁱⁱ	1.00(4)	1.64(4)	2.610(3)	162(4)
	O4—H4...N4	0.95(4)	1.71(4)	2.661(3)	176(3)
	O6—H6...O9	1.01(5)	1.53(5)	2.516(3)	165(4)
Symmetry codes: (i) x, y+1, z; (ii) -x+1, y+½, -z+½; (iii) x, y-1, z.					

S9. Hirshfeld surface analysis.

The tables below (Tab. S9.1-8) represent the percentage contact contribution of each cocrystal component (excluding water molecule) on the Hirshfeld surface area. The figures (Fig. S1-S18) represent a two-dimensional fingerprint for cocrystal components.

Tab. S9.1 Data for TBR-TMSA.

Contact	TBR-A	TBR-B	TMSA-A	TMSA-B
C··C	4.6	4.8	3.1	6.0
C··H	7.1	10.2	14.0	7.8
C··N	3.0	4.1	3.5	3.4
C··O	6.5	5.4	8.2	9.6
H··H	30.3	28.5	19.7	18.8
O··H	36.7	37.4	43.5	42.6
O··O	2.5	1.7	3.2	4.3
O··N	2.4	2.7	1.2	2.9
N··H	6.8	5.2	3.7	4.6
N··N	-	-	-	-

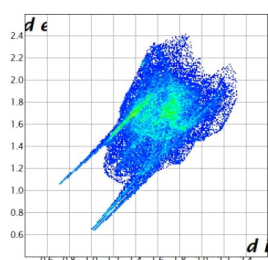


Fig. S1. 2D fingerprint of TBR-A molecule in TBR-TMSA.

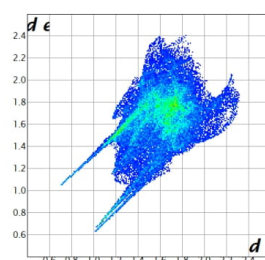


Fig. S2. 2D fingerprint of TBR-B molecule in TBR-TMSA.

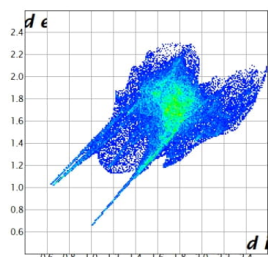


Fig. S3. 2D fingerprint of TMSA-A molecule in TBR-TMSA.

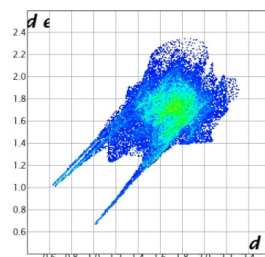


Fig. S4. 2D fingerprint of TMSA-B molecule in TBR-TMSA.

Tab. S9.2 Data for TPH-TMSA.

Contact	TPH	TMSA
C··C	7.2	6.7
C··H	8.7	8.6
C··N	4.2	4.2
C··O	2.7	5.1
H··H	33.6	21.2
O··H	34.6	44.2
O··O	1.7	5.0
O··N	1.5	1.3
N··H	5.9	3.6
N··N	-	-

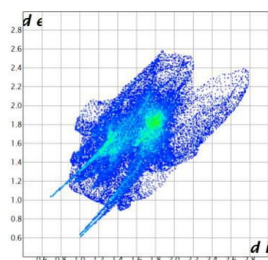


Fig. S5. 2D fingerprint of TPH molecule in TPH-TMSA.

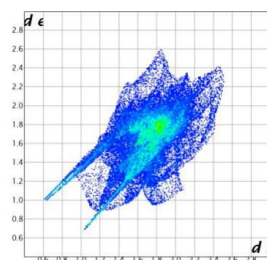


Fig. S6. 2D fingerprint of TMSA molecule in TPH-TMSA.

Tab. S9.3 Data for TPH-TMSA-2H₂O.

Contact	TPH	TMSA
C...C	6.8	6.3
C...H	7.9	9.2
C...N	3.5	3.5
C...O	4.7	5.8
H...H	34.8	33.4
O...H	32.3	34.6
O...O	2.2	4.2
O...N	1.5	1.2
N...H	6.2	1.7
N...N	-	-

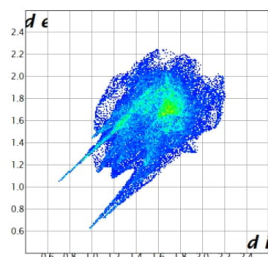


Fig. S7. 2D fingerprint of TPH molecule in TPH-TMSA-2H₂O.

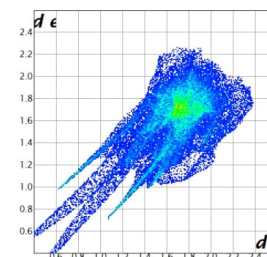


Fig. S8. 2D fingerprint of TMSA molecule in TPH-TMSA-2H₂O. Short H...H contacts come from a disordered carboxyl group of acid involved in the cyclic acid-acid dimer formation.

Tab. S9.4 Data for CAF-TMSA.

Contact*	CAF	TMSA
C...C	3.9	3.7
C...H	6.4	12.0
C...N	1.5	0.5
C...O	6.7	15.8
H...H	41.8	21.6
O...H	28.4	36.1
O...O	1.0	3.6
O...N	2.2	2.2
N...H	7.4	4.4
N...N	0.7	-

* contact data was generated for a refined structure with no designed disorder

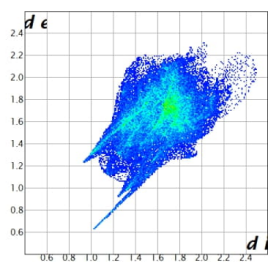


Fig. S9. 2D fingerprint of CAF molecule in CAF-TMSA.

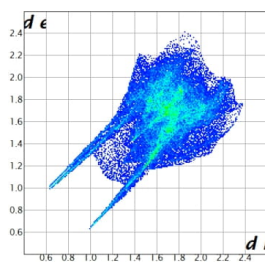


Fig. S10. 2D fingerprint of TMSA molecule in CAF-TMSA.

Tab. S9.5 Data for TBR-HMLA.

Contact	TBR	HMLA
C··C	3.6	9.8
C··H	5.0	6.0
C··N	5.0	-
C··O	4.0	4.6
H··H	37.1	28.5
O··H	30.8	41.5
O··O	2.5	7.5
O··N	2.5	-
N··H	8.3	2.1
N··N	1.1	-

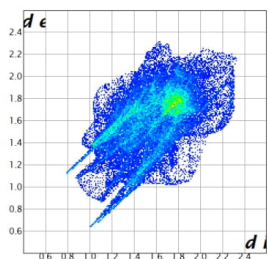


Fig. S11. 2D fingerprint of TBR molecule in TBR-HMLA.

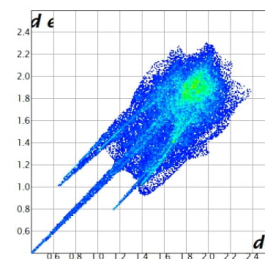


Fig. S12. 2D fingerprint of HMLA molecule in TBR-HMLA. Short H··H contacts come from a disordered carboxyl group of acid involved in the hydroxyl dimer formation.

Tab. S9.6 Data for TPH-HMLA.

Contact	TPH	HMLA
C··C	5.8	6.0
C··H	6.2	5.6
C··N	3.5	3.6
C··O	7.6	4.9
H··H	25.0	31.1
O··H	43.4	40.3
O··O	1.9	0.2
O··N	2.4	2.5
N··H	4.4	5.8
N··N	-	-

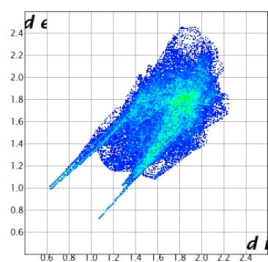


Fig. S13. 2D fingerprint of TPH molecule in TPH-HMLA.

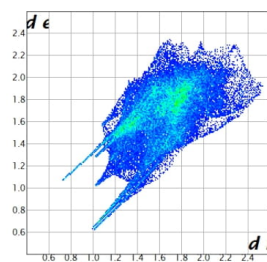


Fig. S14. 2D fingerprint of HMLA molecule in TPH-HMLA.

Tab. S9.7 Data for (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O.

Contact	TPH	HMLA
C··C	3.2	3.9
C··H	6.5	17.6
C··N	2.1	-
C··O	7.4	5.0
H··H	35.8	16.2
O··H	36.6	54.3
O··O	1.1	2.9
O··N	3.1	0.1
N··H	3.2	0.1
N··N	1.1	-

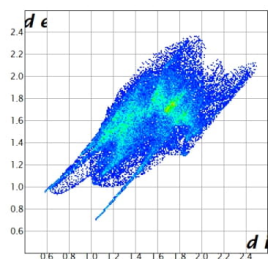


Fig. S15. 2D fingerprint of theophyllinium cation in (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O.

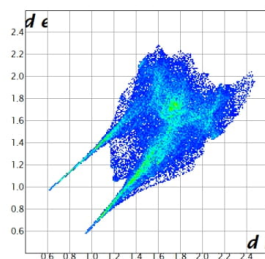


Fig. S16. 2D fingerprint of 2,6-dicarboxybenzoate anion in (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O.

Tab. S9.8 Data for CAF·HMLA·H₂O.

Contact	CAF	HMLA
C··C	1.1	1.2
C··H	11.4	16.2
C··N	1.1	1.2
C··O	8.5	8.6
H··H	37.7	23.8
O··H	30.9	43.4
O··O	0.3	0.4
O··N	1.2	1.0
N··H	7.8	4.2
N··N	-	-

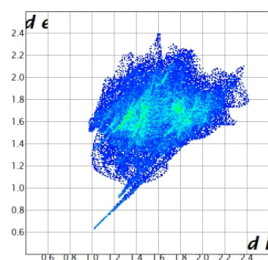


Fig. S17. 2D fingerprint of CAF molecule in CAF-HMLA-H₂O.

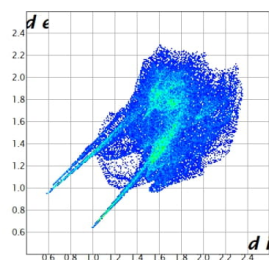


Fig. S18. 2D fingerprint of HMLA molecule in CAF-HMLA-H₂O.

S10. Steady-state absorption standard curves

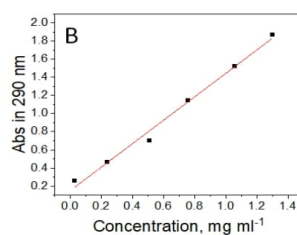
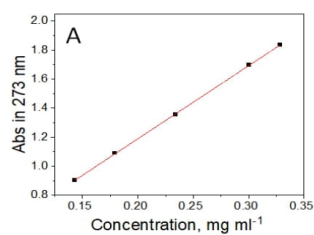


Figure S19. Steady-state absorption standard curves of theobromine cocrystals: (A) TBR-TMSA and (B) TBR-HMLA.

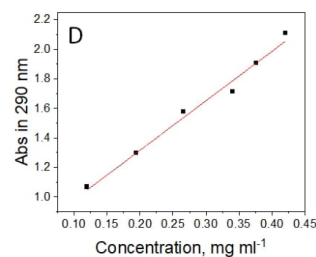
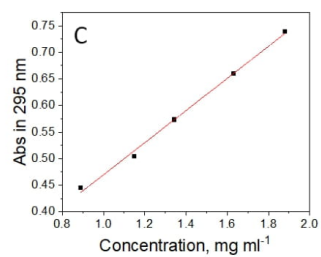
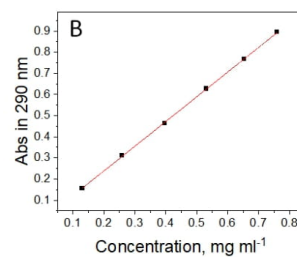
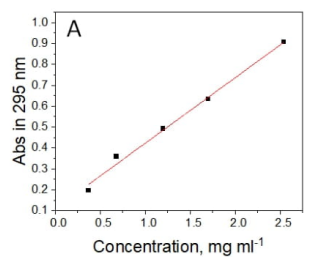


Figure S20. Steady-state absorption standard curves of theophylline cocrystals: (A) TPH-TMSA, (B) TPH-TMSA·2H₂O, (C) TPH-HMLA and (D) (TPH)⁺·(HMLA)⁻·2H₂O.

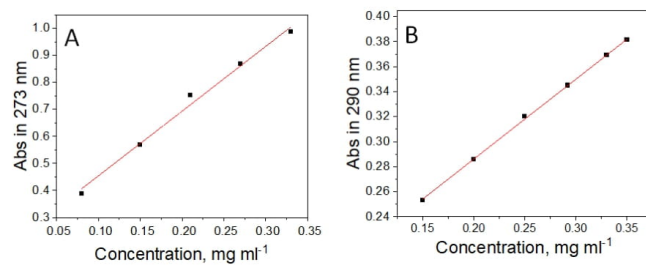
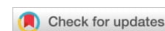


Figure S21. Steady-state absorption standard curves of caffeine cocrystals: (A) CAF-TMSA and (B) CAF-HMLA·H₂O.



STRUCTURAL
CHEMISTRY
ISSN 2053-2296

research papers

Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies

Mateusz Gołdyn,^{a*} Anna Komasa,^a Mateusz Pawlaczyk,^a Aneta Lewandowska^b and Elżbieta Bartoszak-Adamska^a

Received 2 August 2021
Accepted 19 October 2021

Edited by R. Diniz, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Keywords: pharmaceutical salts; neat grinding; microwave-assisted cocrystallization; supramolecular synthons; theobromine; caffeine; crystal structure; dihydroxybenzoic acid.

CCDC references: 1984555; 1984554

Supporting information: this article has supporting information at journals.iucr.org/c

^aFaculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, Poznań 61-614, Poland, and ^bDepartment of Polymers, Faculty of Chemical Technology, Institute of Chemical Technology and Engineering, Poznań University of Technology, Berdychowo 4, Poznań 60-965, Poland. *Correspondence e-mail: mateusz.goldyn@amu.edu.pl

The study of various forms of pharmaceutical substances with specific physicochemical properties suitable for putting them on the market is one of the elements of research in the pharmaceutical industry. A large proportion of active pharmaceutical ingredients (APIs) occur in the salt form. The use of an acidic coformer with a given structure and a suitable pK_a value towards purine alkaloids containing a basic imidazole N atom can lead to salt formation. In this work, 2,6-dihydroxybenzoic acid (26DHBA) was used for cocrystallization of theobromine (TBR) and caffeine (CAF). Two novel salts, namely, theobrominium 2,6-dihydroxybenzoate, $C_7H_9N_4O_2^+ \cdot C_7H_5O_4^-$ (**I**), and caffeineium 2,6-dihydroxybenzoate, $C_8H_{11}N_4O_2^+ \cdot C_7H_5O_4^-$ (**II**), were synthesized. Both salts were obtained independently by slow evaporation from solution, by neat grinding and also by microwave-assisted slurry cocrystallization. Powder X-ray diffraction measurements proved the formation of the new substances. Single-crystal X-ray diffraction studies confirmed proton transfer between the given alkaloid and 26DHBA, and the formation of N—H...O hydrogen bonds in both **I** and **II**. Unlike the caffeine cations in **II**, the theobromine cations in **I** are paired by noncovalent N—H...O=C interactions and a cyclic array is observed. As expected, the two hydroxy groups in the 26DHBA anion in both salts are involved in two intramolecular O—H...O hydrogen bonds. C—H...O and π – π interactions further stabilize the crystal structures of both compounds. Steady-state UV–Vis spectroscopy showed changes in the water solubility of xanthines after ionizable complex formation. The obtained salts **I** and **II** were also characterized by theoretical calculations, Fourier-transform IR spectroscopy (FT–IR), thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC) and elemental analysis.

1. Introduction

Research into different crystalline forms of active pharmaceutical ingredients (APIs) is one of the interests of chemists and engineers in the pharmaceutical industry. Each form of a given drug, such as polymorphs, solvates, hydrates, salts, cocrystals, amorphous forms, *etc.*, have different physicochemical properties due to the molecular arrangement in the solid state (*i.e.* stability, bioavailability, tableability, permeability, mechanical properties and dissolution rate) (Carstens *et al.*, 2020). The preferred form of a substance is the crystalline form with the most stable arrangement of molecules (Ghadi *et al.*, 2014). In turn, amorphous substances have limited pharmaceutical use despite their proven better solubility compared to crystalline forms, due to their poor stability

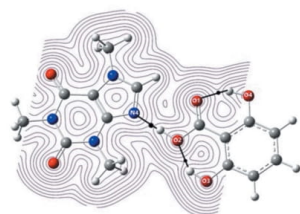


Table 1
Experimental details.

For both structures: $Z = 4$. Experiments were carried out with Cu $K\alpha$ radiation using a Rigaku OD SuperNova Single source diffractometer with an Atlas detector. Absorption was corrected by multi-scan methods (*CrysAlis PRO*; Rigaku OD, 2019). All H-atom parameters were refined.

	I	II
Crystal data		
Chemical formula	$C_7H_9N_4O_2^+ \cdot C_7H_5O_4^-$	$C_8H_{11}N_4O_2^+ \cdot C_7H_5O_4^-$
M_r	334.29	348.32
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$	Monoclinic, $P2_1/n$
Temperature (K)	132	131
a, b, c (Å)	6.9579 (3), 16.5845 (6), 12.4718 (5)	14.8560 (3), 6.95591 (11), 15.8927 (3)
β (°)	95.691 (4)	115.413 (3)
V (Å ³)	1432.06 (10)	1483.39 (6)
μ (mm ⁻¹)	1.06	1.05
Crystal size (mm)	0.34 × 0.24 × 0.08	0.3 × 0.17 × 0.12
Data collection		
T_{min}, T_{max}	0.649, 1.000	0.773, 1.000
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	12055, 2970, 2782	11899, 3076, 2815
R_{int}	0.023	0.025
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å ⁻¹)	0.631	0.630
Refinement		
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.055, 0.147, 1.11	0.034, 0.096, 1.05
No. of reflections	2970	3076
No. of parameters	273	290
No. of restraints	2	1
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.51, -0.24	0.28, -0.18

Computer programs: *CrysAlis PRO* (Rigaku OD, 2019), *SHELXT2018* (Sheldrick, 2015a), *SHELXL2018* (Sheldrick, 2015b) and *OLEX2* (Dolomanov *et al.*, 2009).

and the possibility of transformation into other phases (Hancock & Parks, 2000; Yu, 2001; Banerjee & Brettmann, 2020).

The search for the appropriate form of a drug is often difficult and time-consuming because, on the one hand, its pharmacological action must be maintained or improved and, on the other hand, its physicochemical properties, which have a direct impact on its activity, should be improved (Kumar & Nanda, 2018; Yadav *et al.*, 2009). Many methods are known to improve the physicochemical properties of an API, such as particle size reduction (Fang *et al.*, 2020), synthesis of solid dispersion (Nair *et al.*, 2020; Sareen *et al.*, 2012), nanoparticles (Kumar *et al.*, 2020), self-emulsifying drug delivery (SEEDS) (Pehlivanov, 2020), nanosuspension (Stefan *et al.*, 2020) or advanced lipid technologies (ALT) (Lopez-Toledano *et al.*, 2019). Another method is to introduce guest molecules into the crystal structure of an API, which is still a very popular method (Dai *et al.*, 2018). This gives an opportunity to create various types of two- or multi-component systems. One of these systems involves molecular complex formation, in which

the molecules of both an API and a guest (coformer) are in the neutral form. When both of these substances and the complex which they form are in the solid form, under normal conditions, we can obtain a cocrystal (Byrn *et al.*, 2017). There is also the possibility of proton transfer between an API and coformer, leading to salt formation when certain conditions are met, such as a suitable ΔpK_a value or the structure of the compound (type and position of functional groups). The formation of complexes of this type (multi-component crystal) in comparison to pure substances (single-component crystal) most often leads to changes in physicochemical properties due to rearrangement of the molecules in the crystal lattice (Schultheiss & Newman, 2009).

The use of acidic coformers with a given pK_a value for purine alkaloids containing an imidazole basic N atom may lead to the formation of an ionizable complex. In this article, 2,6-dihydroxybenzoic acid (26DHBA), the strongest of the dihydroxybenzoic acids, was used for cocrystallization with theobromine (TBR) and caffeine (CAF) (Fig. 1). The crystal structures of the title salts were determined by single-crystal X-ray diffraction. The powders were also characterized by powder X-ray diffraction, thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry, UV-Vis and Fourier-transform IR spectroscopy, and elemental analysis. Theoretical studies were also performed for the title salts.

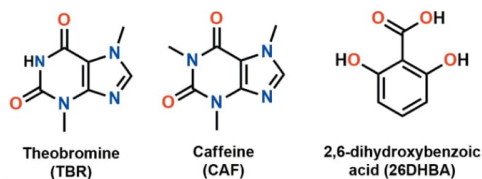


Figure 1
The structures of 2,6-dihydroxybenzoic acid and the alkaloids used for cocrystallization.

2. Experimental

2.1. Materials

Theobromine (TBR) and caffeine (CAF) were purchased from Swiss Herbal and Caffeine Shop, respectively. 2,6-Di-

hydroxybenzoic acid (26DHBA) was obtained from TriMen Chemicals. All substances were used without prior purification. Millipore distilled water (18 M Ω) was used in all UV–Vis analyses.

2.2. Synthesis and crystallization

2.2.1. Cocrystallization from solution. Theobromine (13.3 mg, 0.074 mmol) and 2,6-dihydroxybenzoic acid (11.5 mg, 0.075 mmol) were dissolved in an isopropanol–water solution by heating, and single crystals of **I** were obtained by slow evaporation. Caffeine (27.5 mg, 0.14 mmol) and 2,6-dihydroxybenzoic acid (21.7 mg, 0.14 mmol) formed **II** by slow evaporation from an acetonitrile solution.

2.2.2. Cocrystallization by grinding. Neat grinding experiments were performed using an oscillatory ball mill Retsch MM300. TBR (8.8 mg, 48.8 μ mol) with 26DHBA (7.5 mg, 48.7 μ mol) and CAF (10.8 mg, 55.6 μ mol) with 26DHBA (8.4 mg, 54.5 μ mol) were ground with a 6.35 mm stainless steel ball. Each experiment lasted 30 min at a frequency of 25 Hz.

2.2.3. Microwave-assisted slurry cocrystallization. The Discover LabMate reactor was used as a microwave irradiation source for cocrystallization experiments. The alkaloid and the acid in stoichiometric ratios were placed in glass vials together with a magnetic stirrer bar, and then a specific volume of the appropriate solvent was added. Water, methanol, acetonitrile and ethyl acetate were used as solvents. The amounts of the substrates and solvents used in the microwave-assisted cocrystallizations are given in Tables S1 and S2 (see supporting information). The experiments with the slurries containing theobromine and 2,6-dihydroxybenzoic acid were carried out at 60 °C for 5 min with continuous stirring at 300 rpm. In turn, the experiments with samples containing caffeine were carried out at 80 °C for 3 min with a stirring speed at 300 rpm. The microwave potency needed to reach the desired temperature and maintain it during the reaction for a certain time was adjusted automatically by the apparatus. The solids obtained were dried under ambient conditions and characterized by powder X-ray diffraction (PXRD).

2.3. Refinement

Crystal data, data collection and structure refinement details for (TBR-H)⁺·(26DHBA)[−] (**I**) and (CAF-H)⁺·(26DHBA)[−] (**II**) are summarized in Table 1. H atoms were located in a difference Fourier map and refined with isotropic displacement parameters. In the final refinement model, chosen distances were restrained in both structures.

2.4. Powder X-ray diffraction (PXRD)

Low-temperature powder experiments using an Oxford Diffraction SuperNova diffractometer with a Cu *K* α radiation source for samples from a solvent, neat grinding and microwave-assisted slurry cocrystallizations were performed. *CrysAlis PRO* was used for data collection (Rigaku OD, 2019). Experimental conditions: scanning intervals = 0–50° (2 θ), time per step = 0.5 s and step size = 0.01° θ . Theoretical powder patterns were determined using *Mercury* (Macrae *et al.*, 2020).

Parameters used for simulation: step size = 0.01° θ and width at half height (FWHM) = 0.2. The *Kdif* software (<http://kdif3.sourceforge.net/>) was used for analysis of the powder patterns.

2.5. Vibrational spectroscopy (FT–IR)

FT–IR spectra were recorded in KBr pellets in the range 4000–400 cm^{−1} using a Bruker IFS 66v/S instrument, with a resolution of 2 cm^{−1}. Each spectrum was accumulated by the acquisition of 64 scans.

2.6. Theoretical calculations

Density functional theory (DFT) calculations were performed using the *GAUSSIAN16* program package (Frisch *et al.*, 2016). The APF-D hybrid DFT method including dispersion (Austin *et al.*, 2012) and the 6-311++G(d,p) basis set (Wiberg, 1986) were employed to obtain the optimized geometry and vibrational wavenumbers. The APF-D method was chosen as one of the best for determining the molecular geometry of organic molecules, hydrogen-bond interactions and IR spectra, and it had the best compromise between accuracy and computational cost (Foresman & Frisch, 2015). The X-ray geometries of **I** and **II** were used as starting points for the calculations. All calculated IR frequencies were real, which confirmed that the optimized structures corresponded to a local energy minimum. The potential energy distribution (PED) of the vibrational modes was established using the *VEDA 4* program (Jamróz, 2004, 2013). Only contributions to PED greater than 10% were considered.

2.7. Thermal analysis

The thermal stability of the described salts was investigated with a TG 209 F3 Tarsus thermogravimetric analyzer (NETZSCH–Gerätebau GmbH, Norderstedt, Germany) in the temperature range from 30 to 600 °C. About 10 mg of sample was placed in a platinum crucible and analyzed with a 10 °C min^{−1} heating rate under a nitrogen atmosphere (purge of 10 ml min^{−1} of N₂ protection gas and 20 ml min^{−1} of N₂ sample gas). Melting temperatures (*T*_m) were measured by DSC (Mettler–Toledo DSC1 instrument, Greifensee, Switzerland) under a nitrogen atmosphere with a heating rate of 10 °C min^{−1} in the temperature range from 30 to 220 °C and were determined from the transition peaks.

2.8. Steady-state absorption spectroscopy

The concentrations of (TBR-H)⁺·(26DHBA)[−] (**I**) and (CAF-H)⁺·(26DHBA)[−] (**II**) in aqueous samples were determined *via* spectrophotometric assays using an Agilent 8453 UV–Vis spectrophotometer with a scanning range between 200 and 1000 nm, and 1 nm increments. The investigation of the solubility of the salts was performed using UV–Vis spectrophotometric assays. A series of standard solutions of **I** and **II** in distilled water at concentrations of 0.0025, 0.005, 0.01, 0.015 and 0.02 mg ml^{−1} were prepared and used for the preparation of the calibration curves. The recorded UV–Vis spectra exhibited maxima for **I** and **II** at 274 nm. The prepared

research papers

calibration curves were subsequently used for the calculation of the solubility of the salts by measuring saturated solution absorbance. Saturated samples of **I** and **II** were prepared by mixing 15 mg of the alkaloid derivative with 3 ml of distilled water at room temperature for 1 h, using an ultrasound bath. Saturation of the solutions was indicated by the presence of undissolved material. The spectrophotometric measurements were made in triplicate.

3. Results and discussion

3.1. Crystal structure design – Cambridge Structural Database (CSD) analysis

In the initial stage of designing the crystal structure of the two title substances, it was significant to know the forms in which they occur (neutral or ionized), the formation of possible supramolecular synthons and which of them are preferred. It was difficult to unequivocally predict the nature of the product based only on the determined ΔpK_a values for the discussed systems (Table 2), as they are in the range -1 to 4 (Cruz-Cabeza, 2012). However, much information can be gained by an analysis of solids containing substances that have been deposited in the CSD (Groom *et al.*, 2016) so far, which will be used for the cocrystal synthesis.

2,6-Dihydroxybenzoic acid is the strongest of the dihydroxybenzoic acids, due to the formation of two intermolecular hydrogen bonds in its structure, with the participation of the hydroxy groups and the carboxyl group ($pK_a = 1.29$) (Papadopoulos & Avranas, 1991). In the crystal structure of the pure acid, we observed either 2,6-dihydroxybenzoic acid molecules in which the carboxyl groups adopt the *syn* (motif C, monoclinic polymorph; Gdaniec *et al.*, 1994) or *anti* [motif D, orthorhombic polymorph (MacGillivray & Zaworotko, 1994) and monohydrate (Gdaniec *et al.*, 1994)]

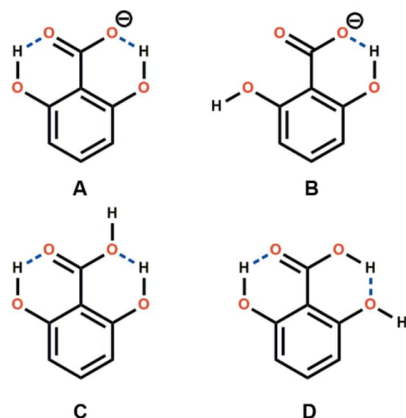


Figure 2

The observed motifs for the intramolecular hydrogen bonds in the 2,6-dihydroxybenzoate anion (motifs A and B) and 2,6-dihydroxybenzoic acid (motif C is the *syn*-COOH conformation and motif D is the *anti*-COOH conformation) (D'Ascenzo & Auffinger, 2015).

Table 2

Calculated ΔpK_a values for the title salts.

The 2,6-dihydroxybenzoic acid pK_a value of 1.29 was taken into account for the ΔpK_a calculation (Papadopoulos & Avranas, 1991).

Alkaloid	pK_a (protonated base)	ΔpK_a (Cruz-Cabeza, 2012) = pK_a (protonated base) – pK_a (acid)
TBR (theobromine)	0.12 (Pereira <i>et al.</i> , 2016)	-1.17
CAF (caffeine)	0.6 (Pereira <i>et al.</i> , 2016)	-0.69

conformations (Fig. 2). In cocrystals of this acid, the carboxyl group more often adopts the *syn* (9 out of 10 entries) than the *anti* conformation (Table S4 in the supporting information) (Bruno *et al.*, 2002). This acid, however, is more likely to form salts than cocrystals. Of 50 deposited acid–base systems, 44 structures display proton transfer from 2,6-dihydroxybenzoic acid.

In the two deposited structures where 2,6-dihydroxybenzoic acid is in the anionic form, only one intramolecular hydrogen bond with the participation of one hydroxy group was formed, while the proton from the second hydroxy group does not form any strong contact (motif B). However, the formation of two intramolecular noncovalent interactions with the participation of both hydroxy groups is much more preferable, as can be seen in 43 of 44 structures containing the 2,6-dihydroxybenzoate anion and in all structures where this acid is in the neutral form (Tables S3 and S4, respectively, in the supporting information). This observation is consistent with one of the Etter rules of the preferential formation of intramolecular hydrogen bonds over intermolecular interactions in six-membered rings (Etter, 1990). The hydroxy O atoms can also be proton acceptors if additional groups, such as nitrogen (*e.g.* $-\text{NH}_3^+$, primary or secondary amine group) or oxygen donors (*e.g.* $-\text{COOH}$ or $-\text{OH}$ group, or H_2O molecule), appear in their vicinity. In 22 entries containing the 2,6-dihydroxybenzoate anion, at least one hydroxy group acts as a proton acceptor and is involved in the formation of an intermolecular hydrogen bond (details are presented in Table S3 of the supporting information).

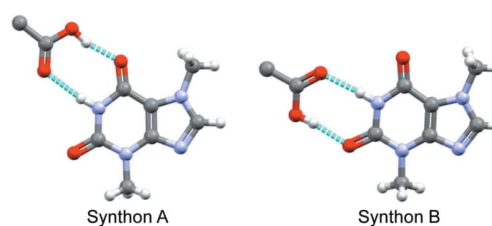


Figure 3

The supramolecular carboxylic acid–amide heterosynthons observed in theobromine–carboxylic acid systems. Synthons A [observed in structures with CSD refcodes UKOLAK (Goldyn *et al.*, 2020) and CSATBR (Shefter *et al.*, 1971)] and B [HIJYEF (Karki *et al.*, 2007), MUPPET (Clarke *et al.*, 2010) and ZOYBOG (Jacobs & Amombo Noa, 2015)] represent synthons with the participation of the *exo*- and *endo*-carbonyl O atom, respectively.

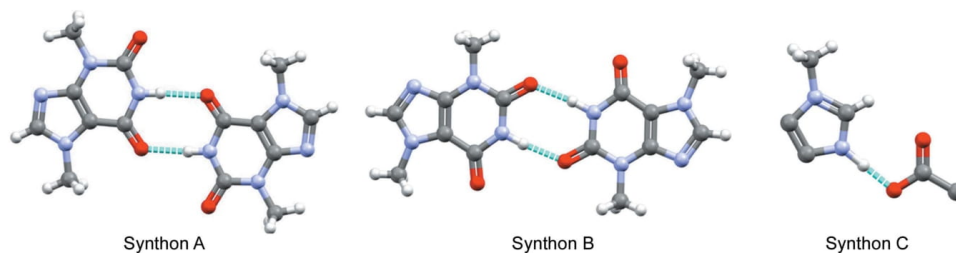


Figure 4
The predicted supramolecular synthons with theobromine (A, B and C) and caffeine (C). Synthons A and B represent amide–amide homosynthons with the participation of the *exo*- and *endo*-carbonyl O atom, respectively.

Caffeine has only good proton acceptors (carbonyl groups and an imidazole N atom) but does not have good donors. Theobromine, unlike caffeine, has one good donor at the pyrimidine ring. It can participate in the formation of strong amide–amide dimers, which are observed in many theobromine–carboxylic acid systems (Figs. 4*a* and 4*b*) (Groom *et al.*, 2016). The imidazole N atom of purine alkaloids most often interacts noncovalently with the carboxyl group of an acid. In several structures containing theobromine and a carboxylic acid derivative, formation of the amide–carboxylic acid synthon was observed (Figs. 3*a* and 3*b*). However, proton migration from the carboxyl group to the imidazole N atom is expected (Fig. 4*c*), so we do not take into account the possibility of the formation of an amide–carboxylic acid heterosynthon in the theobromine–2,6-dihydroxybenzoic acid system.

Based on the above considerations, it can be concluded with a high degree of probability that caffeine with 2,6-dihydroxybenzoic acid will form an ionized binary system maintained by $N-H \cdots O^-$ hydrogen bonding. In the crystal lattice of the theobromine–acid complex, it is envisaged that an imidazole–carboxylic acid motif (Fig. 4*c*) and the amide–amide homosynthon between two xanthine units will be observed. There are two possibilities for the formation of this dimer, *i.e.* with the *exo* or the *endo* carbonyl group of the pyrimidine ring of the alkaloid (Figs. 4*a* and 4*b*, respectively). The CSD analysis indicates the preference for the formation

of the amide–amide synthon with the participation of the *exo*-carbonyl group (Groom *et al.*, 2016).

3.2. Synthetic approach

Cocrystallizations with theobromine and caffeine using 2,6-dihydroxybenzoic acid as cofomer were performed. Theobromine with this acid can form a salt hydrate or a salt depending on the conditions of cocrystallization from solution or by milling. It has been shown that the monohydrate form $(TBR-H)^+(26DHBA)^- \cdot H_2O$ was obtained by slow evaporation from an acetonitrile–water solution and by water-assisted grinding (Goldyn *et al.*, 2019). In turn, cocrystallization by slow evaporation from an isopropanol–water solution leads to the anhydrous form (**I**). Caffeine with 2,6-dihydroxybenzoic acid forms only the salt (**II**). The described salt was obtained by cocrystallization in acetonitrile solution. A comparison of the powder patterns shows the possibility of the formation of both discussed compounds *via* grinding under solvent-free conditions (Figs. 5 and 6).

The use of microwave irradiation seems to be a promising method for obtaining cocrystals or salts. Both of the discussed compounds were obtained by microwave-assisted slurry cocrystallization. Solvents such as water, methanol, acetonitrile and ethyl acetate were used for these experiments. The powder diffraction patterns for the solids obtained by the synthesis using the above method were compared (Figs. 7

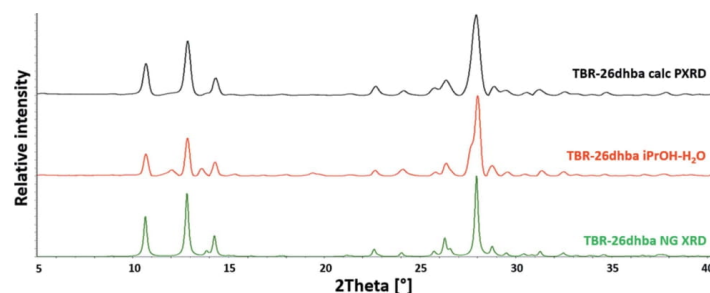


Figure 5
Comparison of the powder diffractograms for $(TBR-H)^+(26DHBA)^-$. The theoretical powder pattern (black line) and the powder patterns of the materials from grinding (green line) and solution cocrystallization (red line) are presented.

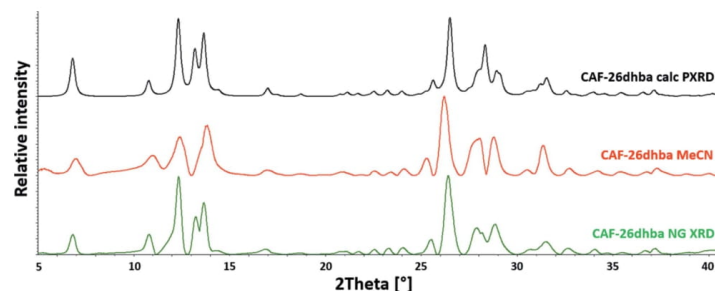


Figure 6
Comparison of the powder diffractograms for $(\text{CAF-H})^+(\text{26DHBA})^-$. The theoretical powder pattern (black line) and the powder patterns of the materials from grinding (green line) and solution cocrystallization (red line) are presented.

and 8). The microwave cocrystallization of caffeine and 2,6-dihydroxybenzoic acid in each case resulted in the formation of **II**. The use of water and acetonitrile to cocrystallize theobromine with this acid resulted in the desired product **I**. In turn, when methanol and ethyl acetate were used, peaks not only from salt **I**, but also from theobromine, were observed, which indicates incomplete conversion of the substrates. In these cases, the reaction should probably be carried out longer or at a higher temperature.

3.3. Structural analysis

Single-crystal X-ray diffraction measurements allowed the determination of the ionic nature of the title substances. The location of the proton in a difference Fourier map is the simplest determinant of the nature of the analyzed complex. However, we should also pay attention to the geometry of the relevant functional groups, since we are dealing with a pair of

acid–base compounds. There is a significant difference in the C–O bond lengths in the carboxyl moiety, as opposed to the carboxylate anion, in which these values are similar.

In theobromine salt **I**, the C=O [C7–O1 = 1.241 (3) Å] and C–O [C7–O2 = 1.297 (3) Å] bond lengths suggest the presence of a carboxylate group. A similar situation occurs in caffeine salt **II**, where the difference in the C–O bond lengths in the carboxyl group of 2,6-dihydroxybenzoic acid is 0.041 Å [C7–O1 = 1.2530 (16) Å and C7–O2 = 1.2940 (15) Å]. Interestingly, such significant differences result from the different number of strong hydrogen bonds formed by the carboxylate O atoms and the nature of the donors (Chumakov *et al.*, 2006). In **I** and **II**, each of the carboxylate O atoms in the 2,6-dihydroxybenzoate anion forms strong intramolecular O–H...O hydrogen bonds, while one of them additionally forms a strong hydrogen bond with the imidazole N atom. The formation of the ionic complex is the result of proton migration from the acid group to the imidazole N atom, which is a basic group.

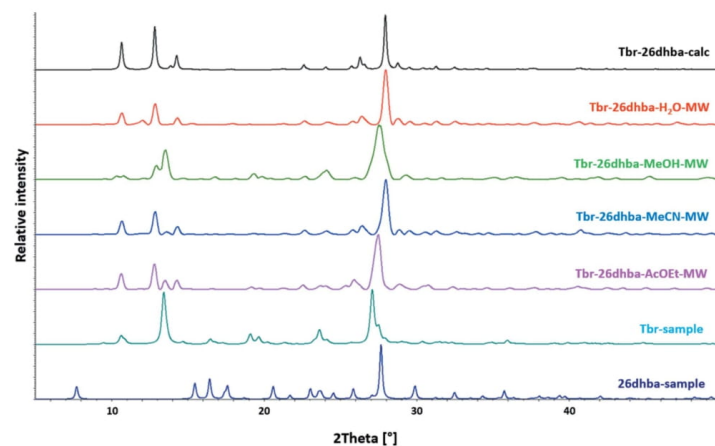


Figure 7
Compilation of the powder diffractograms for $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-$. The theoretical powder pattern and the powder patterns of the materials from microwave-assisted cocrystallization are presented. The powder diffraction patterns of the substrates are also included.

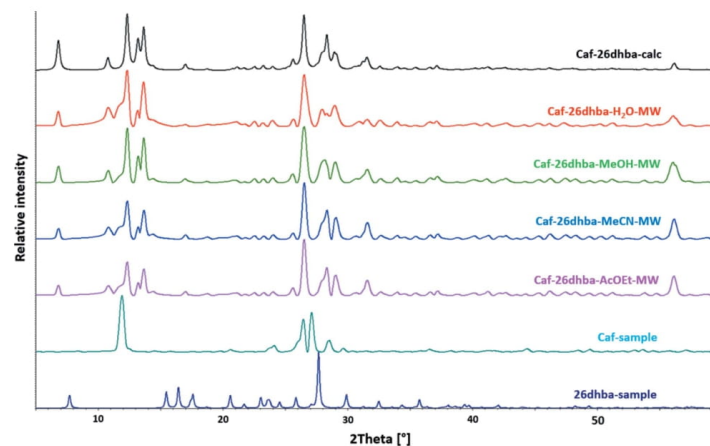


Figure 8
Compilation of the powder diffractograms for $(\text{CAF-H})^+(\text{26DHBA})^-$. The theoretical powder pattern and the powder patterns of the materials from microwave-assisted cocrystallization are presented. The powder diffraction patterns of the substrates are also included.

There is then a slight but distinct change in the geometry of the imidazole ring. Changes in the values of the valence angles in this ring can confirm the presence of the cationic form of the alkaloid molecule in the crystal lattice (Fig. 9). The list of values of the α , β and γ valence angles in the discussed complexes, together with those already obtained for theobromine and caffeine complexes with hydroxybenzoic acids, are presented in Tables S6 and S7, respectively, in the supporting information.

3.3.1. Theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid. Theobromine and 2,6-dihydroxybenzoic acid cocrystallize as a salt, **I**, in a 1:1 stoichiometric ratio in the monoclinic space group $P2_1/c$ (Fig. 10a). In the crystal structure, finite four-component systems formed by two alkaloid and two acid molecules are observed (Fig. 10b). The hydroxy groups in the 2,6-dihydroxybenzoate anions are involved in intramolecular $\text{O}=\text{H}\cdots\text{O}^-$ hydrogen bonds and two $S(6)$ systems are formed (Table 3). As predicted, the acid-alkaloid motif is maintained

Table 3
Experimental and computed hydrogen-bond parameters (\AA , $^\circ$) in the TBR-26DHBA (**I** and **Ia**) and CAF-26DHBA (**II** and **Ila**) systems.

Alkaloid-26DHBA	$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
Experimental I (TBR-H) $^+(\text{26DHBA})^-$	$\text{O3}-\text{H3}\cdots\text{O2}$	0.975 (10)	1.632 (16)	2.558 (2)	157 (3)
	$\text{O4}-\text{H4A}\cdots\text{O1}$	1.00 (4)	1.62 (4)	2.550 (2)	153 (3)
	$\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O6}^i$	0.85 (3)	2.04 (3)	2.881 (2)	169 (3)
	$\text{N4}-\text{H4}\cdots\text{O2}$	0.94 (4)	1.62 (4)	2.557 (2)	169 (4)
Calculated Ia TBR-26DHBA	$\text{O3}-\text{H3}\cdots\text{O2}$	0.972	1.727	2.579	144
	$\text{O4}-\text{H4A}\cdots\text{O1}$	0.984	1.670	2.559	148
	$\text{O2}-\text{H4}\cdots\text{N4}$	1.026	1.587	2.612	178
Experimental II (CAF-H) $^+(\text{26DHBA})^-$	$\text{O3}-\text{H3}\cdots\text{O2}$	0.94 (2)	1.72 (2)	2.5737 (13)	149 (2)
	$\text{O4}-\text{H4A}\cdots\text{O1}$	0.91 (2)	1.69 (2)	2.5440 (13)	156.1 (19)
	$\text{N4}-\text{H4}\cdots\text{O2}$	0.989 (15)	1.555 (15)	2.5441 (14)	179 (2)
	$\text{O3}-\text{H3}\cdots\text{O2}$	0.972	1.725	2.579	145
Calculated Ila CAF-26DHBA	$\text{O4}-\text{H4A}\cdots\text{O1}$	0.984	1.668	2.558	148
	$\text{O2}-\text{H4}\cdots\text{N4}$	1.028	1.579	2.607	178

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

Acta Cryst. (2021). C77, 713–724

through charge-assisted $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}^-$ hydrogen bonds (Fig. 4c). Each pair of theobromine cations forms a centrosymmetric $R_2^2(8)$ homodimer *via* $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ interactions with the participation of the *endo*-O atom (Fig. 4b). The above supramolecular motifs are consistent with earlier assumptions, however, a less expected amide–amide synthon is observed (Figs. 4b and 10b). Weak $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds and $\pi(\text{TBR})\cdots\pi(\text{26DHBA})$ interactions (Table S8 in the supporting information) are responsible for stabilization of the three-dimensional structure (Fig. 10c).

3.3.2. Caffeine with 2,6-dihydroxybenzoic acid. Caffeine 2,6-dihydroxybenzoate salt **II** crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/n$ with a caffeine cation and a $(\text{26DHBA})^-$ anion in the asymmetric unit (Fig. 11a). These ionic species are hydrogen bonded *via* $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}^-$ interactions (Fig. 4c and Table 3). As expected, in the crystal structure of **II**, the alkaloid and acid form discrete two-component building blocks stacked in a ‘head-to-tail’ manner, sustained by $\pi(\text{CAF})\cdots\pi(\text{26DHBA})$ forces (Fig. 11b and Table S8). In the anion, two intramolecular $\text{O}=\text{H}\cdots\text{O}^-$ hydrogen bonds involving hydroxy groups are formed. The $\text{O3}-\text{C2}-\text{C3}-\text{C4}$ and $\text{O4}-\text{C6}-\text{C5}-\text{C4}$ torsion angles [-178.9 (1) and 179.8 (1) $^\circ$, respectively] show that the phenol groups are practically in the same plane as the arene ring of the 2,6-dihydroxybenzoate anion. $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ interactions occur between neighbouring two-component building blocks and these additionally stabilize the $(\text{CAF-H})^+(\text{26DHBA})^-$ crystal structure (Fig. 11c).

3.4. Optimized structures and IR spectra

The optimized structures of the isolated molecules of TBR-26DHBA (**Ia**) and CAF-26DHBA (**Ila**) are

Goldyn et al. • Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine 719

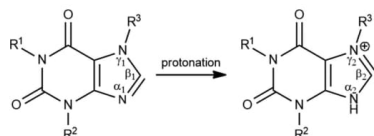


Figure 9
Changes in the values of the valence angles in the alkaloid imidazole ring as a result of proton transfer from the acid molecule to the imidazole N atom. It has been shown that the values of the α and γ valence angles are greater in the protonated forms ($\alpha_1 < \alpha_2$ and $\gamma_1 < \gamma_2$), while the value of the β valence angle decreases ($\beta_1 > \beta_2$) (Goldyn *et al.*, 2021).

presented in Fig. S2 (see supporting information). The geometrical parameters (bond lengths, bond angles and selected torsion angles) are compared with the XRD results in Table S9.

The mean absolute differences (MAD) between the experimental and calculated bond lengths are 0.011 and 0.013 Å for **Ia** and **IIa**, respectively. The MAD of the bond angles for the theobromine complex is 0.94° and for the caffeine complex is 0.99°. In the crystal, the proton is transferred from the acid to the TBR or CAF molecule, which is in contrast to the isolated molecule. Additional calculations for CAF:26DHBA with acetonitrile or water (Fig. S2c) as solvents revealed also the transfer of the proton to the imidazole N atom. We conclude that the localization of the proton depends on intermolecular interactions.

Electron-density distribution can be described in detail with the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) (Bader, 1994; Lu & Chen, 2012). The (3,−1) critical points and the bonding paths between two atoms indicate the existence of hydrogen bonds. Bonding paths and critical points in the structures of **Ia** and **IIa** are shown in Fig. 12.

In order to interpret the measured IR spectra (Fig. 13), model spectra were calculated for the optimized structures. Details of these calculations are included in the supporting information (Figs. S3 and S4, and Tables S10–S13). For the

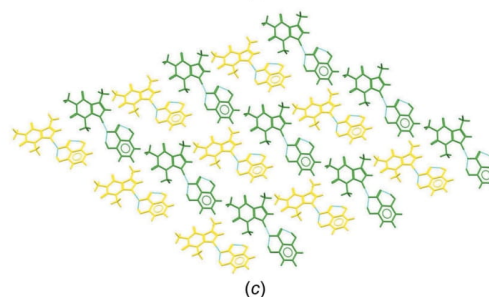
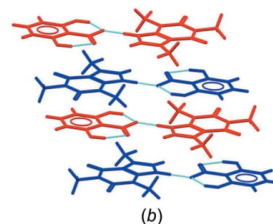
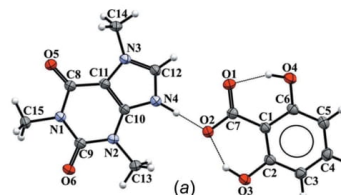


Figure 11
(a) The asymmetric unit of $(\text{CAF-H})^+(\text{26DHBA})^-$, with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. (b) The two-component units interconnected by $\pi(\text{CAF}) \cdots \pi(\text{26DHBA})$ forces. (c) The two-dimensional structure sustained *via* C–H \cdots O interactions.

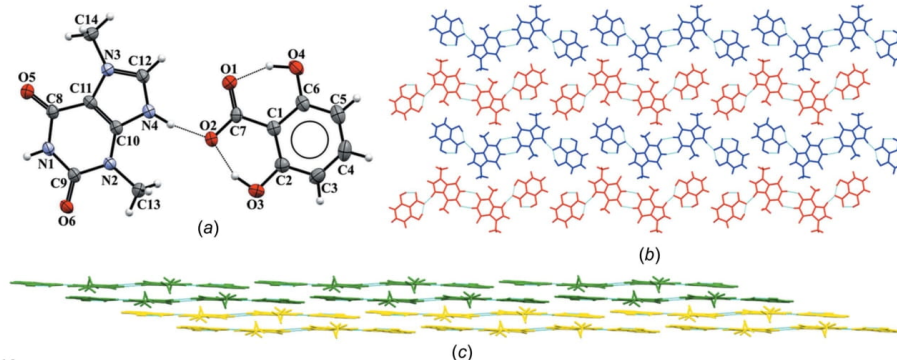


Figure 10
(a) The asymmetric unit of $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-$, with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. (b) The 2D structure consisting of four-component systems of $(\text{TBR-H})^+(\text{26DHBA})^-$, interconnected by C–H \cdots O hydrogen bonds. (c) The three-dimensional structure of **I** stabilized by $\pi(\text{TBR}) \cdots \pi(\text{26DHBA})$ interactions.

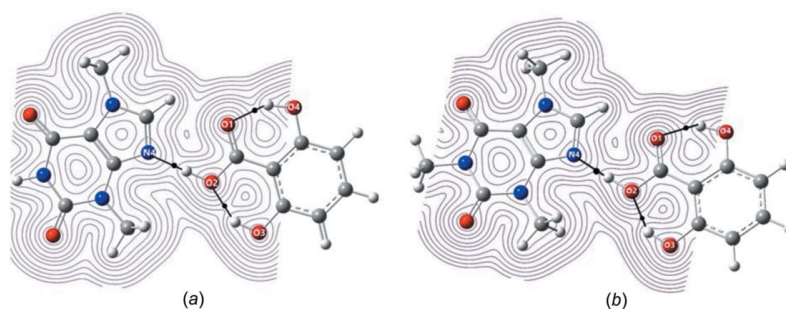


Figure 12 Critical points (black dots) and paths indicating interactions through hydrogen bonds for (a) TBR-26DHBA (**Ia**) and (b) CAF-26DHBA (**IIa**).

salts, in both cases, there are hydrogen bonds of medium strength, and in the experimental IR spectra, broad absorption with three ABC bands was observed. All bonds are noncentrosymmetric, especially N—H...O, hence the N—H stretching vibration bands are also visible. In salt **I**, in the range 3600–2000 cm⁻¹, the absorption is more intense compared to the spectrum of **II**, which is related to the presence of a weak N—H...O (2.881 Å) hydrogen bond in the TBR salt. The most intense band predicted theoretically is connected with the O—H...N mode.

The carbonyl group is characterized by a strong absorption band due to C=O stretching vibrations. In the IR spectrum of caffeine, two bands are observed in the carbonyl region at 1701 and 1660 cm⁻¹ (Srivastava & Singh, 2013). After the formation of salt **II**, these bands are moved towards higher wavenumbers at 1718 and 1673 cm⁻¹, similar to the caffeine and theophylline complexes (Gunasekaran *et al.*, 2005). Stretching modes ν_{CC} and ν_{CN} in the purine ring are observed at 1565 and 1530 cm⁻¹ for **II**, and at 1560, 1529 and 1516 cm⁻¹ for **I**. The imidazole ring ν_{CN} vibrations are observed at 1322 cm⁻¹, whereas for TBR-26DHBA they are at 1335 cm⁻¹.

IR spectroscopy provides valuable information on salt formation. For 2,6-dihydroxybenzoic acid, the ν_{COOH} mode is observed at 1685 cm⁻¹ (Solomon *et al.*, 2017). The formation of the salt causes the disappearance of this band and two bands are observed for the carboxylate anion. In the experimental spectra of **I** and **II**, carboxylate bands are observed at 1579/1390 and 1587/1390 cm⁻¹. Similar bands were observed for salts of 2,6-dihydroxybenzoic acid with nitrogen

heterocycles (Solomon *et al.*, 2017) and Dapsone (Li *et al.*, 2020).

3.5. Solubility tests

The modification of active pharmaceutical compounds should lead to an improvement in their physicochemical properties. Much attention has been paid to solubility, an increase of which can affect other properties, such as permeability, bioavailability, dissolution rate and others (Roy & Ghosh, 2020). Solubility measurements were carried out for **I** and **II** using UV-Vis spectroscopy. Theobromine is characterized by relatively low solubility in water, *i.e.* 0.33 mg ml⁻¹ (0.00183 mmol ml⁻¹). Cocrystallization of this alkaloid with 2,6-dihydroxybenzoic acid results in the formation of salt **I** with a solubility of 1.44 g l⁻¹ (0.00431 mmol ml⁻¹) (Table 4). Thus, this compound is more than twice as soluble in water compared to the pure alkaloid. Earlier studies have shown that the monohydrate equivalent (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O has a 52-fold greater solubility than theobromine (Goldyn *et al.*, 2019). The anhydrous form of this complex is less soluble than the hydrate analog, which shows that the presence of water in the crystal lattice can significantly improve water solubility.

Caffeine salt **II** shows a greater than 12 times lower water solubility (3.133 g l⁻¹, 0.009 mmol ml⁻¹) compared to pure caffeine (20.973 g l⁻¹, 0.108 mmol ml⁻¹). It is worth mentioning the salt hydrate of theophylline with this acid, which, according to UV-Vis studies by Sarma & Saikia (2014), is about 1.2 times more soluble in water than the pure alkaloid (Table 4).

3.6. TGA and DSC analysis

Thermogravimetric analysis (TGA) was used to investigate the thermal stabilities of (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻ (**I**) and (CAF-H)⁺·(26DHBA)⁻ (**II**). Theobromine salt **I** displays two decomposition steps. The first, occurring at 194 °C, can be attributed to the loss of 2,6-di-

Table 4 Comparison of the water solubility of the alkaloid derivatives with 2,6-dihydroxybenzoic acid described in the literature.

Alkaloid-26DHBA complex	Alkaloid solubility in water (mmol ml ⁻¹)	Absorption solubility (mmol ml ⁻¹) ^a
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	0.00183 (Sanhui & Nangia, 2014)	0.00431 (×2.36) (this work)
(TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O		0.09452 (×51.65) (Goldyn <i>et al.</i> , 2019)
(TPH-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻ ·H ₂ O	0.0457 (Sarma & Saikia, 2014)	0.0526 (×1.15) (Sarma & Saikia, 2014)
(CAF-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	0.108 (Lilley <i>et al.</i> , 1992)	0.009 (×0.083) (this work)

Note: (a) the change in water solubility in relation to the alkaloid solubility is shown in brackets.

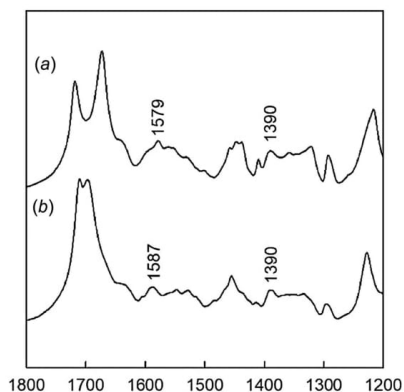


Figure 13 IR spectra in the range 1800–1200 cm^{-1} for (a) CAF:26DHBA and (b) TBR:26DHBA.

hydroxybenzoic acid (weight loss calculated 45.8%, determined 43.7%). The next step at 292 °C is the release of the alkaloid molecules (Fig. 14a). The melting point of this solid, determined by DSC analysis, is 202 °C (Fig. S5 in the supporting information). For comparison, the hydrate form (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻·H₂O melts at 193 °C (Goldyn *et al.*, 2019). The decomposition of caffeine salt **II** is divided into two stages. The first step, related to decomposition of the acid, and the second, related to the decomposition of caffeine, are observed at 181.3 and 238.2 °C, respectively (Fig. 14b). However, it is not possible to determine the loss of mass occurring during the first stage, due to its continuity, and this, in turn, does not allow the method of decomposition of the caffeine salt to be determined. On the DSC curve, a sharp endothermic peak, indicating a melting point of **II**, is observed at $T_m = 183$ °C (Fig. S6). 2,6-Dihydroxybenzoic acid melts at

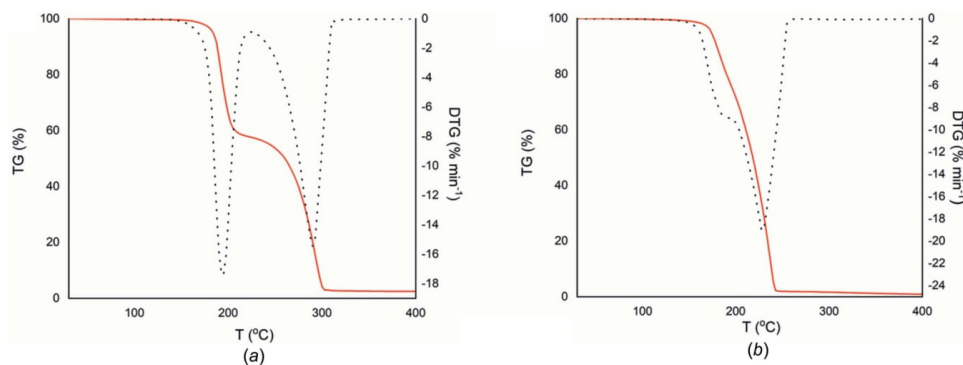


Figure 14 TG (solid red line) and DTG (dotted black line) curves for (a) (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻ and (b) (CAF-H)⁺·(26DHBA)⁻ over the temperature range 30–400 °C.

about 173 °C (Liao *et al.*, 2010) and the melting points of the salts are between those of this acid and the given alkaloid [the melting points of caffeine and theobromine are 235.6 (Klímová & Leitner, 2012) and 348 °C (Martin *et al.*, 1981), respectively].

4. Conclusions

Cocrystallization of selected purine alkaloids with 2,6-dihydroxybenzoic acid as a coformer leads to the ionic complexes **I** and **II** in a 1:1 ratio. The reactions were carried out in solution, by milling and by microwave-assisted slurry cocrystallization, and the products obtained were confirmed by PXRD analysis. Structural studies showed practically complete success in obtaining the predicted basic supramolecular synthons responsible for the noncovalent association of molecules in the described purine derivatives. Both hydroxy groups in the 2,6-dihydroxybenzoate anion form intramolecular O—H···O⁻ hydrogen bonds. Proton migration from the carboxyl group to the imidazole N atom, confirmed by the presence of the carboxylate group and the imidazole-ring geometry, leads to N—H···O⁻ hydrogen-bond formation (alkaloid–acid heterosynthon). However, the amide–amide dimer found in **I** was not formed with the *exo*-carbonyl group but with the *endo*-carbonyl group, which is less frequently observed in theobromine–carboxylic acid systems.

Following the assumptions based on the ΔpK_a values and an analysis of the CSD, ionic complexes were obtained. Theoretical calculations carried out for the isolated system reflected the structure obtained by the single-crystal X-ray diffraction method, apart from the proton transfer from the 2,6-dihydroxybenzoic acid to the alkaloid molecule. The difference in the nature of the compounds obtained by the above methods may result from the role of intermolecular interactions in the solid, which are not taken into account in theoretical calculations. Only additional calculations in which proton transfer was simulated in the presence of a solvent as

an environment (acetonitrile or water) gave results consistent with our results and the literature data. IR spectroscopy further confirmed the formation of the salts.

Theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid forms a salt monohydrate (1:1:1 ratio) or anhydrous salt **I** (1:1 ratio) depending on the cocrystallization conditions. Both are more soluble in water than the pure alkaloid by 2.4 and 52 times, respectively. Caffeine forms anhydrous ionic complex **II** with this acid, which is 9 times less soluble in water than caffeine. Theophylline forms with 2,6-dihydroxybenzoic acid a slightly more water-soluble salt hydrate (1:1:1 ratio).

In addition to the above differences, we also observed different thermal properties. Both salts described in this article have melting points higher than the melting point of the cofomer but lower than the melting point of the alkaloid. The decomposition of both complexes takes place in two stages, with the release of acid molecules in the first stage. In contrast to the theobromine salt, the release of acid coincides with the degradation of the alkaloid in the caffeine salt, so it was impossible to determine a definite way of this salt decomposition.

Acknowledgements

MG and MP acknowledge financial support from the European Union through the European Social Fund under the Operational Program Knowledge Education Development. MG and EBA thank Professor Artur Stefankiewicz for support. The computations were performed at the Poznań Supercomputing and Networking Center and supported in part by PL-Grid Infrastructure. AL acknowledges support from the Ministry of Science and Higher Education.

Funding information

Funding for this research was provided by: European Social Fund (grant No. POWR.03.02.00-00-1026/16).

References

- Austin, A., Petersson, G. A., Frisch, M. J., Dobek, F. J., Scalmani, G. & Throssell, K. (2012). *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 4989–5007.
- Bader, R. F. W. (1994). In *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Banerjee, M. & Brettmann, B. (2020). *Pharmaceutics*, **12**, 995.
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Edgington, P. R., Kessler, M., Macrae, C. F., McCabe, P., Pearson, J. & Taylor, R. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 389–397.
- Byrn, S. R., Zografu, G. & Chen, X. S. (2017). *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*, pp. 60–68. Hoboken: John Wiley & Sons.
- Carstens, T., Haynes, D. A. & Smith, V. J. (2020). *Cryst. Growth Des.* **20**, 1139–1149.
- Chumakov, Y., Simonov, Y., Grozav, M., Crisan, M., Bocelli, G., Yakovenko, A. & Lyubetsky, D. (2006). *Open Chem.* **4**, 458–475.
- Clarke, H. D., Arora, K. K., Bass, H., Kavuru, P., Ong, T. T., Pujari, T., Wojtas, L. & Zaworotko, M. J. (2010). *Cryst. Growth Des.* **10**, 2152–2167.
- Cruz-Cabeza, A. J. (2012). *CrystEngComm*, **14**, 6362–6365.
- Dai, X.-L., Chen, J.-M. & Lu, T.-B. (2018). *CrystEngComm*, **20**, 5292–5316.
- D'Ascenzo, L. & Auffinger, P. (2015). *Acta Cryst.* **B71**, 164–175.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. & Puschmann, H. (2009). *J. Appl. Cryst.* **42**, 339–341.
- Etter, M. C. (1990). *Acc. Chem. Res.* **23**, 120–126.
- Fang, C.-H., Chen, P.-H., Chen, Y.-P. & Tang, M. (2020). *Chem. Eng. Technol.* **43**, 1186–1193.
- Foresman, J. B. & Frisch, A. (2015). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 3rd ed. Wallingford, CT, USA: Gaussian Inc.
- Frisch, M. J., et al. (2016). *GAUSSIAN16*. Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA. <https://gaussian.com/>.
- Gdaniec, M., Gilski, M. & Denisov, G. S. (1994). *Acta Cryst.* **C50**, 1622–1626.
- Ghadi, R., Ghuge, A., Ghumre, S., Waghmare, N. & Kadam, D. V. J. (2014). *Indo Am. J. Pharm. Res.* **4**, 3881–3893.
- Goldyn, M., Larowska, D., Nowak, W. & Bartoszak-Adamska, E. (2019). *CrystEngComm*, **21**, 7373–7388.
- Goldyn, M. R., Larowska, D. & Bartoszak-Adamska, E. (2021). *Cryst. Growth Des.* **21**, 396–413.
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. (2016). *Acta Cryst.* **B72**, 171–179.
- Gunasekaran, S., Sankari, G. & Ponnusamy, S. (2005). *Spectrochim. Acta A*, **61**, 117–127.
- Hancock, B. C. & Parks, M. (2000). *Pharm. Res.* **17**, 397–404.
- Jacobs, A. & Amombo Noa, F. M. (2015). *CrystEngComm*, **17**, 98–106.
- Jamróz, M. H. (2004). Vibrational Energy Distribution Analysis (VEDA 4) Program. Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland.
- Jamróz, M. H. (2013). *Spectrochim. Acta A*, **114**, 220–230.
- Karki, S., Fábíán, L., Frišćić, T. & Jones, W. (2007). *Org. Lett.* **9**, 3133–3136.
- Klímová, K. & Leitner, J. (2012). *Thermochim. Acta*, **550**, 59–64.
- Kumar, R., Dalvi, S. V. & Siril, P. F. (2020). *ACS Appl. Nano Mater.* **3**, 4944–4961.
- Kumar, S. & Nanda, A. (2018). *Indian J. Pharm. Sci.* **79**, 858–871.
- Li, W., Shi, P., Jia, L., Zhao, Y., Sun, B., Zhang, M., Gong, J. & Tang, W. (2020). *J. Pharm. Sci.* **109**, 2224–2236.
- Liao, X., Gautam, M., Grill, A. & Zhu, H. J. (2010). *J. Pharm. Sci.* **99**, 246–254.
- Lilley, T. H., Linsdell, H. & Maestre, A. (1992). *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **88**, 2865–2870.
- Lopez-Toledano, M. A., Saxena, V., Legassie, J. D., Liu, H., Ghanta, A., Riseman, S., Cocilova, C., Daak, A., Thorsteinsson, T., Rabinowicz, A. L. & Sancilio, F. D. (2019). *J. Drug. Deliv.* **2019**, 1–10.
- Lu, T. & Chen, F. (2012). *J. Comput. Chem.* **33**, 580–592.
- MacGillivray, L. R. & Zaworotko, M. J. (1994). *J. Chem. Crystallogr.* **24**, 703–705.
- Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M. & Wood, P. A. (2020). *J. Appl. Cryst.* **53**, 226–235.
- Martin, A., Paruta, A. N. & Adjei, A. (1981). *J. Pharm. Sci.* **70**, 1115–1120.
- Nair, A. R., Lakshman, Y. D., Anand, V. S. K., Sree, K. S. N., Bhat, K. & Dengale, S. J. (2020). *AAPS PharmSciTech*, **21**, 309.
- Papadopoulos, N. & Avranas, A. (1991). *J. Solution Chem.* **20**, 293–300.
- Pehlivanov, I. (2020). *JofIMAB*, **26**, 3226–3233.
- Pereira, J. F. B., Magri, A., Quental, M. V., Gonzalez-Miquel, M., Freire, M. G. & Coutinho, J. A. P. (2016). *ACS Sustainable Chem. Eng.* **4**, 1512–1520.
- Rigaku OD (2019). *CrysAlis PRO*. Rigaku Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.
- Roy, P. & Ghosh, A. (2020). *CrystEngComm*, **22**, 6958–6974.
- Sanphui, P. & Nangia, A. (2014). *J. Chem. Sci.* **126**, 1249–1264.
- Sareen, S., Mathew, G. & Joseph, L. (2012). *Int. J. Pharm. Investig.* **2**, 12–17.
- Sarma, B. & Saikia, B. (2014). *CrystEngComm*, **16**, 4753–4765.

research papers

- Schultheiss, N. & Newman, A. (2009). *Cryst. Growth Des.* **9**, 2950–2967.
- Shefter, E., Brennan, T. F. & Sackman, P. (1971). *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 746–752.
- Sheldrick, G. M. (2015a). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.
- Sheldrick, G. M. (2015b). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Solomon, K. A., Blacque, O. & Venkatnarayan, R. (2017). *J. Mol. Struct.* **1134**, 190–198.
- Srivastava, S. K. & Singh, V. B. (2013). *Spectrochim. Acta A*, **115**, 45–50.
- Stefan, C., Martin, W., Finke, J. H., Kwade, A., van Eerdenbrugh, B., Juhnke, M. & Bunjes, H. (2020). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **152**, 63–71.
- Wiberg, K. B. (1986). *J. Comput. Chem.* **7**, 379.
- Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P., Kulkarni, P. V. & Sakhare, S. S. (2009). *Indian J. Pharm. Sci.* **71**, 359.
- Yu, L. (2001). *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48**, 27–42.

supporting information

Acta Cryst. (2021). C77, 713-724 [https://doi.org/10.1107/S2053229621010883]

Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as cofomer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies

Mateusz Goldyn, Anna Komasa, Mateusz Pawlaczyk, Aneta Lewandowska and Elżbieta Bartoszak-Adamska

Computing details

For both structures, data collection: *CrysAlis PRO* (Rigaku OD, 2019); cell refinement: *CrysAlis PRO* (Rigaku OD, 2019); data reduction: *CrysAlis PRO* (Rigaku OD, 2019); program(s) used to solve structure: SHELXT2018 (Sheldrick, 2015a); program(s) used to refine structure: *SHELXL2018* (Sheldrick, 2015b); molecular graphics: OLEX2 (Dolomanov *et al.*, 2009); software used to prepare material for publication: OLEX2 (Dolomanov *et al.*, 2009).

1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1*H*-purin-7-ium 2,6-dihydroxybenzoate (caf-26dhba-1-1b)

Crystal data

$C_8H_{11}N_4O_2^+ \cdot C_7H_5O_4^-$

$M_r = 348.32$

Monoclinic, $P2_1/n$

$a = 14.8560$ (3) Å

$b = 6.95591$ (11) Å

$c = 15.8927$ (3) Å

$\beta = 115.413$ (3)°

$V = 1483.39$ (6) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 728$

$D_x = 1.560$ Mg m⁻³

Melting point: 183 K

Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54184$ Å

Cell parameters from 6420 reflections

$\theta = 3.1\text{--}75.9^\circ$

$\mu = 1.05$ mm⁻¹

$T = 131$ K

Block, clear light colourless

$0.3 \times 0.17 \times 0.12$ mm

Data collection

Rigaku OD SuperNova Single source diffractometer with an Atlas detector

Radiation source: micro-focus sealed X-ray tube, SuperNova (Cu) X-ray Source

Mirror monochromator

Detector resolution: 10.5357 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan (CrysAlis PRO; Rigaku OD, 2019)

$T_{\min} = 0.773$, $T_{\max} = 1.000$

11899 measured reflections

3076 independent reflections

2815 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.025$

$\theta_{\max} = 76.4^\circ$, $\theta_{\min} = 3.4^\circ$

$h = -18 \rightarrow 18$

$k = -8 \rightarrow 8$

$l = -19 \rightarrow 19$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.034$

$wR(F^2) = 0.096$

$S = 1.05$

3076 reflections

290 parameters

1 restraint

Primary atom site location: dual

Hydrogen site location: difference Fourier map

All H-atom parameters refined

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0539P)^2 + 0.4452P]$$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$

$$\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

$$\Delta\rho_{\min} = -0.18 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O6	0.87775 (7)	0.94531 (14)	0.71150 (6)	0.0295 (2)
O5	0.80375 (7)	1.01841 (13)	0.40182 (6)	0.0266 (2)
N2	0.72024 (8)	0.86953 (15)	0.60787 (7)	0.0224 (2)
N4	0.55934 (7)	0.79191 (15)	0.48111 (7)	0.0232 (2)
H4	0.5168 (15)	0.752 (3)	0.5118 (15)	0.064 (6)*
N1	0.83843 (7)	0.98771 (15)	0.55706 (7)	0.0228 (2)
N3	0.59383 (8)	0.86753 (15)	0.36370 (7)	0.0228 (2)
C9	0.81589 (9)	0.93483 (17)	0.63069 (8)	0.0231 (3)
C11	0.67820 (9)	0.90751 (17)	0.44496 (8)	0.0216 (2)
C12	0.52493 (9)	0.79891 (18)	0.38801 (9)	0.0247 (3)
H12	0.4601 (12)	0.758 (2)	0.3432 (11)	0.027 (4)*
C10	0.65472 (9)	0.85802 (17)	0.51619 (8)	0.0214 (2)
C8	0.77546 (9)	0.97551 (17)	0.46063 (8)	0.0217 (2)
C15	0.94090 (9)	1.0539 (2)	0.58291 (9)	0.0281 (3)
H15A	0.9644 (16)	1.126 (3)	0.6409 (16)	0.056 (6)*
H15B	0.9400 (16)	1.136 (3)	0.5311 (15)	0.052 (6)*
H15C	0.9864 (18)	0.947 (3)	0.5919 (16)	0.064 (7)*
C13	0.69146 (10)	0.8075 (2)	0.68087 (9)	0.0281 (3)
H13A	0.7503 (14)	0.808 (3)	0.7393 (13)	0.037 (5)*
H13B	0.6421 (16)	0.902 (3)	0.6872 (15)	0.054 (6)*
H13C	0.6599 (16)	0.680 (3)	0.6668 (14)	0.050 (5)*
C14	0.58116 (10)	0.8956 (2)	0.26772 (9)	0.0282 (3)
H14A	0.6294 (14)	0.818 (3)	0.2556 (13)	0.044 (5)*
H14B	0.5940 (16)	1.030 (3)	0.2598 (14)	0.049 (5)*
H14C	0.5130 (16)	0.864 (3)	0.2249 (15)	0.050 (5)*
O4	0.16405 (7)	0.53913 (15)	0.37731 (6)	0.0297 (2)
H4A	0.2180 (16)	0.593 (3)	0.3738 (14)	0.047 (5)*
O2	0.45129 (6)	0.69157 (14)	0.56176 (6)	0.0275 (2)
O1	0.33645 (7)	0.67306 (15)	0.41487 (6)	0.0298 (2)
O3	0.40547 (7)	0.61533 (16)	0.69704 (6)	0.0311 (2)
H3	0.4443 (17)	0.645 (3)	0.6650 (16)	0.061 (6)*
C1	0.28984 (9)	0.58156 (17)	0.53489 (8)	0.0221 (2)
C6	0.19273 (9)	0.52601 (18)	0.47030 (9)	0.0237 (3)
C2	0.31443 (9)	0.56542 (18)	0.63089 (9)	0.0236 (3)
C5	0.12501 (9)	0.45492 (19)	0.50127 (9)	0.0268 (3)
H5	0.0609 (13)	0.417 (2)	0.4566 (12)	0.029 (4)*

supporting information

C3	0.24597 (10)	0.49508 (19)	0.66139 (9)	0.0271 (3)
H3A	0.2650 (14)	0.486 (3)	0.7277 (13)	0.036 (5)*
C7	0.36193 (9)	0.65282 (18)	0.50043 (9)	0.0233 (3)
C4	0.15242 (10)	0.43917 (19)	0.59610 (10)	0.0281 (3)
H4B	0.1039 (13)	0.389 (2)	0.6177 (12)	0.033 (4)*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O6	0.0235 (4)	0.0408 (5)	0.0193 (4)	-0.0023 (4)	0.0045 (4)	0.0005 (4)
O5	0.0259 (4)	0.0328 (5)	0.0220 (4)	-0.0026 (4)	0.0112 (4)	0.0004 (3)
N2	0.0208 (5)	0.0277 (5)	0.0169 (5)	-0.0002 (4)	0.0065 (4)	0.0007 (4)
N4	0.0194 (5)	0.0273 (5)	0.0212 (5)	-0.0009 (4)	0.0072 (4)	0.0003 (4)
N1	0.0191 (5)	0.0276 (5)	0.0198 (5)	-0.0008 (4)	0.0065 (4)	-0.0002 (4)
N3	0.0202 (5)	0.0278 (5)	0.0178 (5)	-0.0002 (4)	0.0058 (4)	-0.0003 (4)
C9	0.0217 (6)	0.0245 (6)	0.0211 (6)	0.0018 (4)	0.0073 (5)	-0.0001 (4)
C11	0.0204 (6)	0.0240 (6)	0.0179 (5)	0.0009 (4)	0.0058 (4)	0.0002 (4)
C12	0.0202 (6)	0.0288 (6)	0.0225 (6)	-0.0006 (5)	0.0066 (5)	-0.0006 (5)
C10	0.0193 (5)	0.0232 (5)	0.0196 (6)	0.0011 (4)	0.0065 (4)	0.0000 (4)
C8	0.0212 (6)	0.0225 (5)	0.0198 (6)	0.0009 (4)	0.0073 (5)	0.0000 (4)
C15	0.0191 (6)	0.0375 (7)	0.0260 (6)	-0.0036 (5)	0.0081 (5)	-0.0008 (5)
C13	0.0253 (6)	0.0385 (7)	0.0203 (6)	-0.0020 (5)	0.0096 (5)	0.0017 (5)
C14	0.0266 (6)	0.0381 (7)	0.0177 (6)	-0.0017 (5)	0.0074 (5)	0.0012 (5)
O4	0.0249 (5)	0.0404 (5)	0.0206 (4)	-0.0012 (4)	0.0066 (4)	-0.0021 (4)
O2	0.0209 (4)	0.0368 (5)	0.0238 (4)	-0.0024 (4)	0.0088 (3)	0.0004 (4)
O1	0.0284 (5)	0.0407 (5)	0.0208 (4)	-0.0019 (4)	0.0109 (4)	0.0012 (4)
O3	0.0223 (4)	0.0476 (6)	0.0204 (4)	-0.0025 (4)	0.0064 (4)	-0.0009 (4)
C1	0.0204 (6)	0.0239 (6)	0.0215 (6)	0.0017 (4)	0.0084 (5)	0.0003 (4)
C6	0.0218 (6)	0.0247 (6)	0.0227 (6)	0.0029 (5)	0.0078 (5)	-0.0016 (5)
C2	0.0207 (6)	0.0267 (6)	0.0218 (6)	0.0031 (4)	0.0076 (5)	0.0002 (4)
C5	0.0205 (6)	0.0298 (6)	0.0286 (6)	-0.0002 (5)	0.0091 (5)	-0.0032 (5)
C3	0.0274 (6)	0.0320 (6)	0.0241 (6)	0.0033 (5)	0.0131 (5)	0.0020 (5)
C7	0.0230 (6)	0.0243 (6)	0.0226 (6)	0.0016 (4)	0.0097 (5)	-0.0004 (4)
C4	0.0256 (6)	0.0303 (6)	0.0321 (7)	0.0013 (5)	0.0160 (5)	0.0009 (5)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

O6—C9	1.2191 (16)	C13—H13B	1.02 (2)
O5—C8	1.2151 (16)	C13—H13C	0.98 (2)
N2—C9	1.3838 (16)	C14—H14A	0.98 (2)
N2—C10	1.3636 (16)	C14—H14B	0.97 (2)
N2—C13	1.4631 (16)	C14—H14C	0.97 (2)
N4—H4	0.989 (15)	O4—H4A	0.91 (2)
N4—C12	1.3431 (16)	O4—C6	1.3541 (16)
N4—C10	1.3608 (16)	O2—C7	1.2940 (15)
N1—C9	1.3976 (16)	O1—C7	1.2530 (16)
N1—C8	1.4144 (15)	O3—H3	0.94 (2)
N1—C15	1.4700 (16)	O3—C2	1.3545 (15)

supporting information

N3—C11	1.3882 (15)	C1—C6	1.4189 (17)
N3—C12	1.3282 (16)	C1—C2	1.4125 (17)
N3—C14	1.4677 (15)	C1—C7	1.4821 (17)
C11—C10	1.3641 (17)	C6—C5	1.3870 (18)
C11—C8	1.4369 (17)	C2—C3	1.3900 (18)
C12—H12	0.963 (16)	C5—H5	0.949 (18)
C15—H15A	0.97 (2)	C5—C4	1.3865 (19)
C15—H15B	1.00 (2)	C3—H3A	0.970 (19)
C15—H15C	0.97 (2)	C3—C4	1.3862 (19)
C13—H13A	0.964 (19)	C4—H4B	0.985 (18)
C9—N2—C13	120.37 (10)	N2—C13—H13B	110.8 (12)
C10—N2—C9	118.77 (10)	N2—C13—H13C	111.1 (12)
C10—N2—C13	120.82 (10)	H13A—C13—H13B	107.1 (16)
C12—N4—H4	122.1 (13)	H13A—C13—H13C	111.6 (16)
C12—N4—C10	106.04 (10)	H13B—C13—H13C	108.1 (17)
C10—N4—H4	131.8 (13)	N3—C14—H14A	110.6 (11)
C9—N1—C8	127.35 (10)	N3—C14—H14B	108.5 (12)
C9—N1—C15	116.09 (10)	N3—C14—H14C	109.2 (12)
C8—N1—C15	116.47 (10)	H14A—C14—H14B	107.8 (17)
C11—N3—C14	127.02 (10)	H14A—C14—H14C	111.6 (16)
C12—N3—C11	107.59 (10)	H14B—C14—H14C	109.1 (17)
C12—N3—C14	125.38 (11)	C6—O4—H4A	102.8 (13)
O6—C9—N2	121.39 (12)	C2—O3—H3	106.0 (14)
O6—C9—N1	121.55 (11)	C6—C1—C7	119.69 (11)
N2—C9—N1	117.06 (10)	C2—C1—C6	118.11 (11)
N3—C11—C8	131.80 (11)	C2—C1—C7	122.19 (11)
C10—C11—N3	105.73 (10)	O4—C6—C1	121.15 (11)
C10—C11—C8	122.38 (11)	O4—C6—C5	118.35 (11)
N4—C12—H12	126.2 (9)	C5—C6—C1	120.49 (12)
N3—C12—N4	110.91 (11)	O3—C2—C1	121.83 (11)
N3—C12—H12	122.8 (9)	O3—C2—C3	117.11 (11)
N2—C10—C11	123.53 (11)	C3—C2—C1	121.05 (12)
N4—C10—N2	126.72 (11)	C6—C5—H5	118.8 (10)
N4—C10—C11	109.72 (11)	C4—C5—C6	119.64 (12)
O5—C8—N1	122.17 (11)	C4—C5—H5	121.6 (10)
O5—C8—C11	126.98 (11)	C2—C3—H3A	119.1 (11)
N1—C8—C11	110.85 (10)	C4—C3—C2	119.10 (12)
N1—C15—H15A	109.6 (13)	C4—C3—H3A	121.8 (11)
N1—C15—H15B	107.6 (12)	O2—C7—C1	117.50 (11)
N1—C15—H15C	111.9 (14)	O1—C7—O2	121.91 (11)
H15A—C15—H15B	111.0 (17)	O1—C7—C1	120.59 (11)
H15A—C15—H15C	108.1 (19)	C5—C4—H4B	119.3 (10)
H15B—C15—H15C	108.7 (18)	C3—C4—C5	121.59 (12)
N2—C13—H13A	108.1 (11)	C3—C4—H4B	119.1 (10)
N3—C11—C10—N2	177.45 (11)	C13—N2—C9—O6	-1.19 (19)
N3—C11—C10—N4	-0.66 (14)	C13—N2—C9—N1	178.67 (11)

supporting information

N3—C11—C8—O5	2.1 (2)	C13—N2—C10—N4	0.05 (19)
N3—C11—C8—N1	-177.84 (12)	C13—N2—C10—C11	-177.73 (12)
C9—N2—C10—N4	177.81 (11)	C14—N3—C11—C10	-179.96 (12)
C9—N2—C10—C11	0.03 (18)	C14—N3—C11—C8	-3.4 (2)
C9—N1—C8—O5	-176.99 (12)	C14—N3—C12—N4	-179.58 (11)
C9—N1—C8—C11	2.91 (17)	O4—C6—C5—C4	179.76 (12)
C11—N3—C12—N4	0.14 (14)	O3—C2—C3—C4	-178.92 (12)
C12—N4—C10—N2	-177.29 (12)	C1—C6—C5—C4	0.36 (19)
C12—N4—C10—C11	0.75 (14)	C1—C2—C3—C4	0.36 (19)
C12—N3—C11—C10	0.32 (14)	C6—C1—C2—O3	179.98 (11)
C12—N3—C11—C8	176.88 (13)	C6—C1—C2—C3	0.73 (18)
C10—N2—C9—O6	-178.96 (12)	C6—C1—C7—O2	-176.21 (11)
C10—N2—C9—N1	0.89 (17)	C6—C1—C7—O1	3.39 (18)
C10—N4—C12—N3	-0.55 (14)	C6—C5—C4—C3	0.8 (2)
C10—C11—C8—O5	178.14 (12)	C2—C1—C6—O4	179.52 (11)
C10—C11—C8—N1	-1.76 (17)	C2—C1—C6—C5	-1.10 (18)
C8—N1—C9—O6	177.25 (12)	C2—C1—C7—O2	3.42 (18)
C8—N1—C9—N2	-2.60 (18)	C2—C1—C7—O1	-176.98 (12)
C8—C11—C10—N2	0.49 (19)	C2—C3—C4—C5	-1.1 (2)
C8—C11—C10—N4	-177.62 (11)	C7—C1—C6—O4	-0.84 (18)
C15—N1—C9—O6	0.73 (18)	C7—C1—C6—C5	178.55 (11)
C15—N1—C9—N2	-179.12 (11)	C7—C1—C2—O3	0.35 (19)
C15—N1—C8—O5	-0.48 (18)	C7—C1—C2—C3	-178.90 (12)
C15—N1—C8—C11	179.42 (11)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N4—H4...O2	0.99 (2)	1.56 (2)	2.5441 (14)	179 (2)
O4—H4A...O1	0.91 (2)	1.69 (2)	2.5440 (13)	156.1 (19)
O3—H3...O2	0.94 (2)	1.72 (2)	2.5737 (13)	149 (2)

3,7-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,9-tetrahydro-1*H*-purin-7-ium 2,6-dihydroxybenzoate (tbr-26dhba-lag-cryst)

Crystal data

C₇H₉N₄O₂⁺·C₇H₅O₄⁻

M_r = 334.29

Monoclinic, *P*2₁/*c*

a = 6.9579 (3) Å

b = 16.5845 (6) Å

c = 12.4718 (5) Å

β = 95.691 (4)°

V = 1432.06 (10) Å³

Z = 4

F(000) = 696

D_s = 1.551 Mg m⁻³

Melting point: 202 K

Cu *K*α radiation, λ = 1.54184 Å

Cell parameters from 5599 reflections

θ = 2.7–75.3°

μ = 1.06 mm⁻¹

T = 132 K

Plate, clear light colourless

0.34 × 0.24 × 0.08 mm

Data collection

Rigaku OD SuperNova Single source diffractometer with an Atlas detector	$T_{\min} = 0.649$, $T_{\max} = 1.000$
Radiation source: micro-focus sealed X-ray tube, SuperNova (Cu) X-ray Source	12055 measured reflections
Mirror monochromator	2970 independent reflections
Detector resolution: 10.5357 pixels mm^{-1}	2782 reflections with $I > 2\sigma(I)$
ω scans	$R_{\text{int}} = 0.023$
Absorption correction: multi-scan (CrysAlis PRO; Rigaku OD, 2019)	$\theta_{\max} = 76.5^\circ$, $\theta_{\min} = 4.5^\circ$
	$h = -8 \rightarrow 8$
	$k = -20 \rightarrow 20$
	$l = -15 \rightarrow 15$

Refinement

Refinement on F^2	Primary atom site location: dual
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.055$	All H-atom parameters refined
$wR(F^2) = 0.147$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0629P)^2 + 1.3861P]$
$S = 1.11$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
2970 reflections	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
273 parameters	$\Delta\rho_{\max} = 0.51 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
2 restraints	$\Delta\rho_{\min} = -0.24 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O5	0.3845 (2)	0.28563 (9)	0.10648 (12)	0.0343 (4)
O6	0.4508 (2)	0.55891 (9)	0.10181 (12)	0.0315 (4)
O1	0.1578 (2)	0.43520 (9)	0.65282 (13)	0.0352 (4)
O2	0.2341 (2)	0.53812 (9)	0.55146 (12)	0.0327 (4)
O4	0.0791 (3)	0.45956 (11)	0.84553 (13)	0.0393 (4)
O3	0.2082 (3)	0.68358 (10)	0.61672 (14)	0.0394 (4)
N4	0.2886 (2)	0.42798 (11)	0.41420 (14)	0.0255 (4)
N1	0.4179 (3)	0.42264 (11)	0.10880 (14)	0.0265 (4)
N2	0.3665 (2)	0.50484 (10)	0.25777 (13)	0.0260 (4)
N3	0.3021 (3)	0.30658 (10)	0.34625 (14)	0.0289 (4)
C10	0.3345 (3)	0.43505 (12)	0.31106 (16)	0.0246 (4)
C11	0.3441 (3)	0.36048 (12)	0.26700 (16)	0.0260 (4)
C9	0.4144 (3)	0.49925 (13)	0.15252 (16)	0.0258 (4)
C8	0.3822 (3)	0.34889 (13)	0.15611 (16)	0.0261 (4)
C1	0.1489 (3)	0.56751 (13)	0.72638 (16)	0.0264 (4)
C7	0.1804 (3)	0.50870 (13)	0.64013 (16)	0.0267 (4)
C12	0.2705 (3)	0.34930 (13)	0.43346 (17)	0.0289 (4)
C2	0.1672 (3)	0.65122 (14)	0.71212 (18)	0.0310 (5)
C6	0.1026 (3)	0.53936 (14)	0.82804 (17)	0.0301 (5)
C13	0.3495 (4)	0.58438 (14)	0.30785 (19)	0.0336 (5)
C3	0.1432 (4)	0.70363 (15)	0.7959 (2)	0.0400 (6)

supporting information

C5	0.0812 (3)	0.59200 (16)	0.91215 (19)	0.0368 (5)
C14	0.3021 (5)	0.21876 (14)	0.3388 (2)	0.0448 (6)
C4	0.1032 (4)	0.67333 (17)	0.8954 (2)	0.0425 (6)
H4B	0.077 (3)	0.7075 (14)	0.9512 (19)	0.022 (5)*
H1	0.454 (4)	0.4211 (16)	0.046 (2)	0.034 (7)*
H3	0.224 (5)	0.6347 (12)	0.575 (2)	0.057 (9)*
H3A	0.151 (4)	0.757 (2)	0.777 (2)	0.049 (8)*
H5	0.053 (4)	0.5737 (17)	0.980 (2)	0.040 (7)*
H14A	0.251 (5)	0.2049 (19)	0.262 (3)	0.056 (9)*
H13A	0.329 (4)	0.623 (2)	0.251 (3)	0.054 (9)*
H13B	0.232 (5)	0.5860 (19)	0.344 (3)	0.057 (9)*
H14B	0.225 (5)	0.198 (2)	0.398 (3)	0.064 (10)*
H4A	0.107 (5)	0.434 (2)	0.776 (3)	0.074 (11)*
H13C	0.457 (5)	0.595 (2)	0.356 (3)	0.061 (10)*
H4	0.273 (5)	0.473 (2)	0.459 (3)	0.081 (12)*
H14C	0.429 (6)	0.203 (2)	0.347 (3)	0.083 (13)*
H12	0.236 (4)	0.3280 (16)	0.5011 (13)	0.042 (7)*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O5	0.0441 (9)	0.0314 (8)	0.0282 (8)	-0.0026 (7)	0.0069 (6)	-0.0048 (6)
O6	0.0389 (8)	0.0325 (8)	0.0241 (7)	-0.0070 (6)	0.0073 (6)	0.0025 (6)
O1	0.0443 (9)	0.0289 (8)	0.0333 (8)	0.0019 (6)	0.0087 (7)	-0.0001 (6)
O2	0.0429 (9)	0.0325 (8)	0.0238 (7)	-0.0004 (6)	0.0095 (6)	-0.0014 (6)
O4	0.0461 (9)	0.0401 (9)	0.0335 (9)	0.0068 (7)	0.0136 (7)	0.0100 (7)
O3	0.0526 (10)	0.0293 (8)	0.0379 (9)	-0.0032 (7)	0.0133 (7)	0.0044 (7)
N4	0.0262 (8)	0.0295 (9)	0.0213 (8)	0.0000 (7)	0.0043 (6)	0.0003 (7)
N1	0.0284 (8)	0.0324 (9)	0.0192 (8)	-0.0043 (7)	0.0053 (6)	-0.0010 (7)
N2	0.0295 (8)	0.0266 (9)	0.0225 (8)	-0.0026 (7)	0.0051 (6)	0.0007 (6)
N3	0.0384 (10)	0.0250 (9)	0.0234 (8)	0.0010 (7)	0.0034 (7)	0.0003 (7)
C10	0.0203 (9)	0.0307 (10)	0.0227 (9)	0.0005 (7)	0.0022 (7)	0.0007 (7)
C11	0.0259 (9)	0.0296 (10)	0.0225 (10)	-0.0007 (8)	0.0028 (7)	0.0050 (8)
C9	0.0229 (9)	0.0318 (10)	0.0226 (9)	-0.0033 (7)	0.0009 (7)	-0.0001 (8)
C8	0.0254 (9)	0.0298 (10)	0.0229 (9)	-0.0017 (8)	0.0018 (7)	-0.0020 (8)
C1	0.0208 (9)	0.0329 (11)	0.0253 (10)	0.0005 (7)	0.0009 (7)	-0.0005 (8)
C7	0.0228 (9)	0.0325 (10)	0.0249 (10)	0.0014 (8)	0.0026 (7)	-0.0037 (8)
C12	0.0334 (11)	0.0317 (10)	0.0219 (10)	0.0010 (8)	0.0044 (8)	0.0014 (8)
C2	0.0279 (10)	0.0338 (11)	0.0316 (11)	-0.0023 (8)	0.0037 (8)	-0.0011 (9)
C6	0.0226 (9)	0.0413 (12)	0.0264 (10)	0.0040 (8)	0.0031 (7)	0.0036 (9)
C13	0.0415 (13)	0.0282 (11)	0.0324 (11)	0.0005 (9)	0.0110 (10)	-0.0020 (9)
C3	0.0395 (13)	0.0297 (12)	0.0520 (15)	-0.0028 (9)	0.0094 (11)	-0.0071 (10)
C5	0.0283 (11)	0.0547 (15)	0.0274 (11)	0.0026 (10)	0.0030 (8)	0.0006 (10)
C14	0.077 (2)	0.0237 (11)	0.0345 (13)	0.0023 (12)	0.0092 (13)	-0.0007 (9)
C4	0.0363 (12)	0.0553 (15)	0.0363 (12)	-0.0009 (11)	0.0056 (10)	-0.0185 (12)

Geometric parameters (Å, °)

O5—C8	1.219 (3)	C10—C11	1.358 (3)
O6—C9	1.215 (3)	C11—C8	1.447 (3)
O1—C7	1.241 (3)	C1—C7	1.484 (3)
O2—C7	1.297 (3)	C1—C2	1.407 (3)
O4—C6	1.354 (3)	C1—C6	1.418 (3)
O4—H4A	1.00 (4)	C12—H12	0.966 (10)
O3—C2	1.361 (3)	C2—C3	1.382 (3)
O3—H3	0.975 (10)	C6—C5	1.384 (3)
N4—C10	1.361 (3)	C13—H13A	0.95 (3)
N4—C12	1.335 (3)	C13—H13B	0.97 (3)
N4—H4	0.94 (4)	C13—H13C	0.93 (4)
N1—C9	1.384 (3)	C3—C4	1.391 (4)
N1—C8	1.391 (3)	C3—H3A	0.92 (3)
N1—H1	0.85 (3)	C5—C4	1.376 (4)
N2—C10	1.364 (3)	C5—H5	0.94 (3)
N2—C9	1.389 (3)	C14—H14A	1.02 (3)
N2—C13	1.469 (3)	C14—H14B	1.01 (4)
N3—C11	1.385 (3)	C14—H14C	0.92 (4)
N3—C12	1.334 (3)	C4—H4B	0.93 (2)
N3—C14	1.460 (3)		
C6—O4—H4A	104 (2)	O2—C7—C1	116.52 (18)
C2—O3—H3	101 (2)	N4—C12—H12	123.4 (17)
C10—N4—H4	123 (2)	N3—C12—N4	110.26 (18)
C12—N4—C10	106.82 (17)	N3—C12—H12	126.3 (17)
C12—N4—H4	131 (2)	O3—C2—C1	121.9 (2)
C9—N1—C8	128.99 (17)	O3—C2—C3	117.7 (2)
C9—N1—H1	114.3 (18)	C3—C2—C1	120.4 (2)
C8—N1—H1	116.6 (18)	O4—C6—C1	120.51 (19)
C10—N2—C9	118.03 (17)	O4—C6—C5	118.1 (2)
C10—N2—C13	122.05 (17)	C5—C6—C1	121.4 (2)
C9—N2—C13	119.91 (17)	N2—C13—H13A	106.9 (19)
C11—N3—C14	126.65 (19)	N2—C13—H13B	109.3 (19)
C12—N3—C11	107.60 (17)	N2—C13—H13C	111 (2)
C12—N3—C14	125.67 (19)	H13A—C13—H13B	105 (3)
N4—C10—N2	126.78 (19)	H13A—C13—H13C	114 (3)
C11—C10—N4	109.25 (18)	H13B—C13—H13C	111 (3)
C11—C10—N2	123.97 (18)	C2—C3—C4	119.8 (2)
N3—C11—C8	131.92 (19)	C2—C3—H3A	113 (2)
C10—C11—N3	106.06 (17)	C4—C3—H3A	127 (2)
C10—C11—C8	121.94 (18)	C6—C5—H5	121.8 (17)
O6—C9—N1	122.00 (18)	C4—C5—C6	118.8 (2)
O6—C9—N2	121.32 (19)	C4—C5—H5	119.4 (17)
N1—C9—N2	116.69 (17)	N3—C14—H14A	106.5 (18)
O5—C8—N1	121.97 (19)	N3—C14—H14B	107 (2)
O5—C8—C11	127.8 (2)	N3—C14—H14C	106 (3)

Supplement “ Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies”

Additional information about salts formation.

After cogrinding TBR and 26DHBA with a drop of water, the obtained purple powder was dissolved in a CH₃OH:H₂O mixture. The solution, after mixing and heating, was left to evaporate for about 3 weeks in a flask. After evaporation, plate-like crystals of (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻ were formed and one of them was subjected to X-ray measurements. This compound was also obtained by slow evaporation from tBuOH:H₂O solution. In turn the crystals of (CAF-H)⁺·(26DHBA)⁻ were also obtained by slow evaporation from methanol-chloroform solution. The use of water was not conducive to the good-quality crystals formation.

Elemental analysis results.

(TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻: calculated %C: 50.3, %H: 4.22, %N: 16.76; found: %C: 48.94, %H: 3.959, %N: 16.05.

(CAF-H)⁺·(26DHBA)⁻: calculated %C: 51.72, %H: 4.63, %N: 16.09; found: %C: 51.20, %H: 5.104, %N: 16.47.

Microwave-assisted slurry cocrystallization conditions

Tab. S1. Microwave-assisted slurry cocrystallization conditions for TBR·26DHBA.

Solvent used	Volume of solvent used	TBR	26DHBA
H ₂ O	300 µl	46.0 mg (0.256 mmol)	39.4 mg (0.256 mmol)
CH ₃ OH	400 µl	45.8 mg (0.254 mmol)	39.2 mg (0.254 mmol)
CH ₃ CN	300 µl	45.4 mg (0.252 mmol)	39.0 mg (0.253 mmol)
AcOEt	400 µl	45.1 mg (0.250 mmol)	38.7 mg (0.251 mmol)

Tab. S2. Microwave-assisted slurry cocrystallization conditions for CAF·26DHBA.

Solvent used	Volume of solvent used	CAF	26DHBA
H ₂ O	200 µl	13.8 mg (0.071 mmol)	11.0 mg (0.071 mmol)
CH ₃ OH	200 µl	13.4 mg (0.069 mmol)	10.6 mg (0.069 mmol)
CH ₃ CN	200 µl	13.4 mg (0.069 mmol)	10.6 mg (0.069 mmol)
AcOEt	200 µl	14.1 mg (0.073 mmol)	11.1 mg (0.072 mmol)

UV-vis measurements

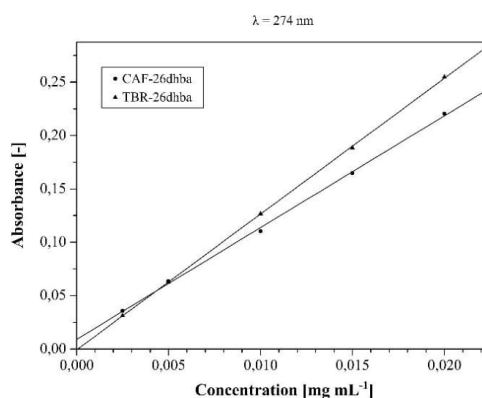


Fig. S1. Calibration curves for (TBR-H)⁺·(26DHBA)⁻ and (CAF-H)⁺·(26DHBA)⁻. Detection wavelength (λ_{det}) for both compounds are equal to 274 nm.

CSD base analysis

Tab. S3. CSD analysis for the formation of intra- and intermolecular bonds by the 2,6-dihydroxybenzoate anion in its salts (search conditions: 3D coordinations determined, structure with $R \leq 0.1$, no errors, only single crystal structures; ConQuest Version 2020.3.0). 44 deposits were found and analyzed.

REFCOD	Information on the intramolecular hydrogen bond motif	Number of intermolecular hydrogen bonds formed by <i>ortho</i> -hydroxyl groups
CAJTEP	$2S_1^1(6)$	1 – carboxyl group donor
CENRUL	$2S_1^1(6)$	
CYTRES10	$2S_1^1(6)$	
DOGDAH	$2S_1^1(6)$	
DUNSEM	$2S_1^1(6)$	
DUNSIQ	$2S_1^1(6)$	
ETAZIJ	$2S_1^1(6)^{a)}$	In one anion molecule in asymmetric unit each hydroxyl group accept proton from one $-NH_2$ group (2 intramolecular hydrogen bonds). In second anion 3 intermolecular hydrogen bonds were formed and $-NH_2$ group are also donors for hydroxyl groups.
EZEGUN	$2S_1^1(6)$	1 – primary amine group donor ($-NH_2$)
EZIDEX	$2S_1^1(6)$	
FABJOK	$2S_1^1(6)$	1 – secondary amine group donor
HOWLIR	$2S_1^1(6)$	1 – water donor
HUZDOV	$2S_1^1(6)^{a)}$	
JIQFUN	$2S_1^1(6)$	2 – each hydroxyl group accept proton from one NH_3^+ cation
JIWHUV	$2S_1^1(6)^{a)}$	
KEZHAZ	$2S_1^1(6)$	
KEZHED	$2S_1^1(6)$	
LAGTEV	$2S_1^1(6)^{a)}$	1 – primary amine group donor ($-NH_2$) ^{a)}
LAGTOF LAGTOF01 LAGTOF02	$2S_1^1(6)$	2 – each hydroxyl group accept proton from one $-NH_2$ group
LEWPOS	$2S_1^1(6)$	1 – primary amine group donor ($-NH_2$)
LEWRUA	$2S_1^1(6)$	1 – primary amine group donor ($-NH_2$)
LEZJIH	$2S_1^1(6)$	
LOLDAS	$2S_1^1(6)$	1 – secondary amine group donor
LOLDEW	$2S_1^1(6)$	1 – water donor
LUTNUM	$2S_1^1(6)$	1 – primary amine group donor ($-NH_2$)
NAKZEH NAKZEH01	$2S_1^1(6)$	1 – NH_3^+ cation as a donor
NIJFAP NIJFAP01	$2S_1^1(6)$	1 – secondary amine group donor
NOWKAO	$2S_1^1(6)$	
QIRGUT	$2S_1^1(6)$	
REZHAG	$2S_1^1(6)$	
RIBLUJ	$2S_1^1(6)^{a)}$	
SERREP	$2S_1^1(6)$	1 – protonated primary ketimine ($=NH_2^+$ group) as a donor
TILYOF	$2S_1^1(6)^{a)}$	1 – protonated secondary ketimine as a donor
WINSAQ	one molecule - $2S_1^1(6)$ second molecule - $S_1^1(6)^{b)}$	
WINSOE	$S_1^1(6)$	
WINWAU	$2S_1^1(6)$	
WOCHED WOCHED01	$2S_1^1(6)$	
XABMAR	$2S_1^1(6)$	1 – protonated primary ketimine ($=NH_2^+$ group) as a donor
YUQCEV	$2S_1^1(6)$	

XOGDOO	$2S_1^1(6)^a$	1 – hydroxyl group forms intermolecular hydrogen bond and it donates proton for oxygen atom in hydroxyl group of neighboring 2,6-dihydroxybenzoic acid molecule ^{a)}
--------	---------------	---

a) this motif is found in each 2,6-dihydroxybenzoate anion present in the asymmetric unit; b) two independent 2,6-dihydroxybenzoate anions in asymmetric unit.

Tab. S4. CSD analysis for the formation of intra- and intermolecular bonds by the 2,6-dihydroxybenzoic acid in its cocrystals (search conditions: 3D coordinations determined, structure with $R \leq 0.1$, no errors, only single crystal structures; ConQuest version 2020.3.0). 10 deposits were found and analyzed.

REFCOD	Information on the intramolecular hydrogen bond motif and carboxyl group conformation	Comments about intermolecular hydrogen bonds formed by <i>ortho</i> -hydroxyl groups
DEXTQO	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	
GEQXEH GEQXEH01	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	
HUZDOV	$2S_1^1(6)$, anti-COOH^{a)}	
KEZHED	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	
NEFGEN NEFGEN01	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	In NEFGEN hydrogen atom of one hydroxyl group is also donor for nitrogen atom in pyrazine ring (valence angle 124.37°). In NEFGEN01 this angle is equal to 119.26°.
QIRGUT	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	
QUGNUE	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	
XOGDOO ^{b)}	$2S_1^1(6)$, syn-COOH ^{a)}	In two of the 4 acid molecules present in the asymmetric unit, the oxygen atom from one hydroxyl group accepts a proton from other hydroxyl group.

a) this motif and carboxyl group conformation is found in each 2,6-dihydroxybenzoic acid molecule present in the asymmetric unit; b) analysis based on the drawing of the structure in L. Wang *et al.* publication; the deposited structure does not contain anion molecule, the deposited structure does not contain anion molecule, which is not in accordance with the structure description in the above work.

Tab. S5. CSD analysis of crystal structure of pure 2,6-dihydroxybenzoic acid and its monohydrate.

REFCOD	Information on the intramolecular hydrogen bond motif and carboxyl group conformation	Additional notes
LEZJAB	$2S_1^1(6)$, anti-COOH	orthorhombic polymorph
LEZJAB01	$2S_1^1(6)$, syn-COOH	monoclinic polymorph
LEZJEF	$2S_1^1(6)$, anti-COOH	monohydrate, structure is disordered

Geometry of imidazole rings

Tab. S6. The comparison of selected valence angles in the imidazole ring for theobromine systems with hydroxybenzoic acid derivatives.

TBR system	REFCOD	α [°]	β [°]	γ [°]
TBR-2HBA	RUTHEV01	104.11	112.95	106.36
TBR-3HBA	POQHEL	104.14	113.02	106.11
TBR-2(4HBA)·H ₂ O	POQHIP	103.59 103.67	113.37 113.39	106.43 106.24
TBR-23HBA·H ₂ O	HOWKUC	103.92	113.10	106.43
TBR-24HBA	HOWLAJ	104.22	112.65	106.62
TBR-25HBA	HOWLEN	104.05	113.04	106.33
TBR-26HBA·H₂O	HOWLIR	106.43	110.69	107.65
TBR-26HBA	this paper	106.85	110.22	107.63
TBR-34HBA	HOWLOX	104.09	113.24	106.04

TBR-35HBA	HOWLUD	104.06	113.22	106.14
		104.01	113.15	106.15
TBR-345HBA·H ₂ O	MUPPET	102.74	114.36	105.28

Tab. S7. The comparison of selected valence angles in the imidazole ring for caffeine systems with hydroxybenzoic acid derivatives.

CAF system	REFCOD	α [°]	β [°]	γ [°]
CAF-2HBA	XOBCAT	104.02	112.85	106.64
	XOBCAT01	104.09	112.89	106.59
CAF-3HBA	MOZCOU	103.47	113.27	106.26
CAF-2(4HBA)	MOZDAH	103.39	113.49	106.36
2CAF-4HBA	MOZCUA	103.41	113.55	105.99
CAF-4HBA·H ₂ O	LATBIT	103.28	113.61	105.75
CAF-23HBA·H ₂ O	MOZDEL	103.22	113.19	104.14
CAF-24HBA·H ₂ O	MOZCIO	103.78	113.11	105.94
CAF-25HBA	MOZDIP	103.61	113.09	106.17
CAF-26HBA	this paper	106.04	110.91	107.59
CAF-35HBA·H ₂ O	MOZCEK	103.77	113.10	106.14
2CAF-2(345HBA)·H ₂ O	MUPNOB	103.48	113.12	106.29
3CAF-345HBA-6H ₂ O	ZICGIE	103.07	113.97	106.06

Stacking geometry

Tab. S8. Stacking interactions geometry in described salts.

Compound	ArM	ArN	ArM...ArN ^{a)} [Å]	Dihedral angle ^{b)} [°]	Interplanar distance ^{c)} [Å]	Offset ^{d)} [Å]
(I), (TBR-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	Ar1	Ar3 ⁱⁱ	3.602(1)	1.149(1)	3.312(1)	1.417(1)
	Ar2	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.479(1)	1.892(1)	3.285(1)	1.147(1)
	Ar1	Ar3 ⁱⁱⁱ	3.567(1)	1.149(1)	3.314(1)	1.317(1)
Symmetry codes: (ii) 1-x, 1-y, 1-z, (iii) -x, 1-y, 1-z						
(II), (CAF-H) ⁺ ·(26DHBA) ⁻	Ar1	Ar3 ⁱ	3.549(1)	2.19(4)	3.238(1)	1.455(1)
	Ar2	Ar3 ⁱ	3.639(1)	0.12(5)	3.288(1)	1.560(1)
Symmetry codes: (i) 1-x, 1-y, 1-z						

Ar1 – pyrimidine ring in alkaloid molecule; Ar2 – imidazole ring in alkaloid molecule; Ar3 – benzene ring in 2,6-dihydroxybenzoate anion; a) The distance between the ring centroids. b) The angle between aromatic ring planes. c) The distance between ArN plane to ArM centroid. d) The distance between ArM and ArN projected onto the ring plane M.

Optimized structures

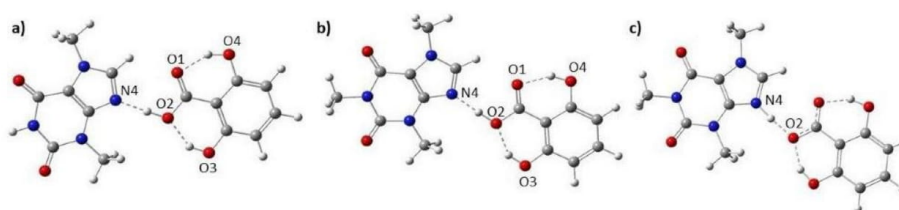


Fig. S2. The optimized at the APF-D/6-311++G(d,p) level of theory structures of (a) TBR-26DHBA (Ia), (b) CAF-26DHBA (IIa) and (c) solvated by water

Tab. S9. Selected experimental (I, II) and calculated (Ia, IIa) bond lengths (Å), bond and torsion angles (°), energies and dipole calculated by the APF-D/6-311++G(d,p) for TBR-26DHBA (I, Ia) and CAF-26DHBA (II, IIa).

	I	Ia	II	IIa
Energy (a.u.)		-1211.7674		-1251.0524
Dipole moment (D)		2.87		3.27
<i>Bond lengths</i>				
C1—C2	1.407(3)	1.423	1.4125(17)	1.422
C2—C3	1.382(3)	1.390	1.3900(18)	1.390
C3—C4	1.391(4)	1.389	1.3862(19)	1.389
C4—C5	1.376(4)	1.387	1.3865(19)	1.387
C5—C6	1.384(3)	1.392	1.3870(18)	1.392
C1—C6	1.418(3)	1.426	1.4189(17)	1.425
C1—C7	1.484(3)	1.455	1.4821(17)	1.456
C8—C11	1.446(3)	1.433	1.4369(17)	1.430
C10—C11	1.358(3)	1.376	1.3641(17)	1.372
N1—C8	1.391(3)	1.402	1.4144(15)	1.410
N1—C9	1.384(3)	1.396	1.3976(16)	1.403
N1—C15	-	-	1.4700(16)	1.459
N2—C9	1.389(3)	1.392	1.3838(16)	1.393
N2—C10	1.364(3)	1.367	1.3636(16)	1.363
N2—C13	1.469(3)	1.453	1.4631(16)	1.453
N3—C11	1.385(3)	1.380	1.3882(15)	1.381
N3—C12	1.335(3)	1.339	1.3282(16)	1.339
N3—C14	1.460(3)	1.451	1.4677(15)	1.451
N4—C10	1.361(3)	1.354	1.3608(16)	1.354
N4—C12	1.335(3)	1.331	1.3431(16)	1.331
O1—C7	1.241(3)	1.235	1.2530(16)	1.235
O2—C7	1.297(3)	1.332	1.2940(15)	1.331
O3—C2	1.361(3)	1.343	1.3545(15)	1.343
O4—C6	1.354(3)	1.337	1.3541(16)	1.337
O5—C8	1.219(3)	1.216	1.2151(16)	1.218
O6—C9	1.214(3)	1.212	1.2191(16)	1.213
MAD ^a		0.011		0.013
<i>Bond angles</i>				
C3—C2—C1	120.4(2)	120.14	121.05(12)	120.14
C4—C3—C2	119.8(2)	119.68	119.10(12)	119.67
C5—C4—C3	121.6(2)	121.86	121.59(12)	121.86
C4—C5—C6	118.8(2)	119.42	119.64(12)	119.42
C2—C1—C6	117.99(19)	118.61	118.11(11)	118.62
C5—C6—C1	121.4(2)	120.29	120.49(12)	120.29
C2—C1—C7	122.34(19)	123.13	122.19(11)	123.11
C6—C1—C7	119.66(19)	118.26	119.69(11)	118.28
O1—C7—C1	121.53(19)	123.52	117.50(11)	123.47
O2—C7—O1	121.94(19)	120.71	121.91(11)	120.77
O2—C7—C1	116.52(18)	115.76	120.59(11)	115.77
O3—C2—C1	121.9(2)	123.17	121.83(11)	123.15
O3—C2—C3	117.7(2)	116.69	117.11(11)	116.71
O4—C6—C1	120.51(19)	122.04	121.15(11)	122.03
O4—C6—C5	118.1(2)	117.66	118.35(11)	117.68
C9—N1—C8	128.99(17)	130.36	127.35(10)	127.35
C9—N1—C15	-	-	116.09(10)	114.80
C9—N2—C13	119.92(17)	120.15	120.37(10)	120.15
C8—N1—C15	-	-	116.47(10)	117.85
C10—N2—C9	118.03(17)	119.33	118.77(10)	119.42

C10—N2—C13	122.05(17)	120.52	120.82(10)	120.43
C11—N3—C14	126.65(19)	126.12	127.02(10)	126.30
C12—N3—C11	107.63(17)	106.59	107.59(10)	106.56
C12—N3—C14	125.67(19)	127.28	125.38(11)	127.14
C12—N4—C10	106.85(17)	105.03	106.04(10)	104.90
N3—C12—N4	110.22(18)	112.41	110.91(11)	112.42
C10—C11—C8	121.95(18)	122.53	122.38(11)	123.08
N1—C8—C11	110.24(17)	109.67	110.85(10)	111.08
N2—C9—N1	116.68(17)	114.90	117.06(10)	116.60
N3—C11—C8	131.92(19)	131.94	131.80(11)	131.43
C10—C11—N3	106.05(17)	105.53	105.73(10)	105.49
N4—C10—N2	126.78(18)	126.37	126.72(11)	126.91
N4—C10—C11	109.25(18)	110.43	109.72(11)	110.63
C11—C10—N2	123.97(18)	123.19	123.53(11)	122.46
O5—C8—N1	121.97(19)	122.49	122.17(11)	123.11
O5—C8—C11	127.8(2)	127.84	126.98(11)	125.80
O6—C9—N2	121.32(19)	123.37	121.39(12)	122.21
O6—C9—N1	122.00(18)	121.73	121.55(11)	121.19
MAD ^a		0.94		0.99

Torsion angles

N3—C11—C10—N2	-179.78(18)	-180.00	177.45(11)	-180.00
N3—C11—C10—N4	0.1(2)	0.006	-0.66(14)	0.002
N3—C11—C8—O5	0.4(4)	0.003	2.1(2)	-0.009
N3—C11—C8—N1	-179.8(2)	180.00	-177.84(12)	180.00
C9—N2—C10—N4	179.22(18)	180.00	177.81(11)	180.00
C9—N2—C10—C11	-0.9(3)	-0.004	0.03(18)	-0.007
C9—N1—C8—O5	177.6(2)	179.99	-176.99(12)	180.00
C9—N1—C8—C11	-2.3(3)	0.005	2.91(17)	-0.006
C11—N3—C12—N4	0.5(2)	-0.0003	0.14(14)	0.002
C12—N4—C10—N2	-179.92(19)	179.99	-177.29(12)	180.00
C12—N4—C10—C11	0.1(2)	-0.006	0.75(14)	-0.001
C12—N3—C11—C10	-0.4(2)	-0.004	0.32(14)	-0.002
C12—N3—C11—C8	-177.1(2)	-179.99	176.88(13)	-179.98
C10—N2—C9—O6	-177.57(18)	-179.99	-178.96(12)	-179.99
C10—N2—C9—N1	2.5(3)	0.009	0.89(17)	0.016
C10—N4—C12—N3	-0.4(2)	0.004	-0.55(14)	-0.001
C10—C11—C8—O5	-176.0(2)	-179.99	178.14(12)	-179.99
C10—C11—C8—N1	3.9(3)	0.002	-1.76(17)	0.016
C8—N1—C9—O6	179.2(2)	179.99	177.25(12)	180.00
C8—N1—C9—N2	-0.8(3)	-0.01	-2.60(18)	-0.01
C8—C11—C10—N2	-2.6(3)	-0.002	0.49(19)	-0.01
C8—C11—C10—N4	177.29(18)	180.00	-177.62(11)	179.99
C15—N1—C9—O6	-	-	0.73(18)	0.001
C15—N1—C9—N2	-	-	-179.12(11)	179.99
C15—N1—C8—O5	-	-	-0.48(18)	-0.004
C15—N1—C8—C11	-	-	179.42(11)	179.99
C13—N2—C9—O6	3.2(3)	-0.004	-1.19(19)	-0.007
C13—N2—C9—N1	-176.72(18)	180.00	178.67(11)	-180.00
C13—N2—C10—N4	-1.6(3)	0.006	0.05(19)	0.012
C13—N2—C10—C11	178.3(2)	-179.99	-177.73(12)	-179.99
C14—N3—C11—C10	-177.3(2)	-179.99	-179.96(12)	179.98
C14—N3—C11—C8	5.9(4)	0.02	-3.4(2)	0.003

C14—N3—C12—N4	177.5(2)	179.98	-179.58(11)	-179.98
O4—C6—C5—C4	-179.5(2)	180.00	179.76(12)	180.00
O3—C2—C3—C4	-179.3(2)	-180.00	-178.92(12)	-180.00
C1—C6—C5—C4	0.9(3)	-0.004	0.36(19)	-0.001
C1—C2—C3—C4	0.8(4)	0.005	0.36(19)	0.000
C6—C1—C2—O3	-178.88(19)	179.98	179.98(11)	180.00
C6—C1—C2—C3	1.0(3)	-0.01	0.73(18)	-0.001
C6—C1—C7—O1	3.6(3)	-0.04	-176.21(11)	-0.012
C6—C1—C7—O2	-175.85(18)	179.95	3.39(18)	179.99
C6—C5—C4—C3	1.0(4)	-0.003	0.8(2)	-0.0003
C2—C1—C6—O4	178.56(19)	-179.99	179.52(11)	-180.00
C2—C1—C6—C5	-1.9(3)	0.01	-1.10(18)	0.001
C2—C1—C7—O1	-177.7(2)	179.97	3.42(18)	179.99
C2—C1—C7—O2	2.8(3)	-0.04	-176.98(12)	-0.005
C2—C3—C4—C5	-1.9(4)	0.002	-1.1(2)	0.001
C7—C1—C6—O4	-2.7(3)	0.02	-0.84(18)	0.004
C7—C1—C6—C5	176.86(19)	-179.98	178.55(11)	-180.00
C7—C1—C2—O3	2.4(3)	-0.03	0.35(19)	-0.007
C7—C1—C2—C3	-177.7(2)	179.98	-178.90(12)	180.00

^aMAD - mean absolute difference. $MAD = 1/n \sum |d_{\text{calc}} - d_{\text{exp}}|$; d - geometrical parameter

Infrared spectra

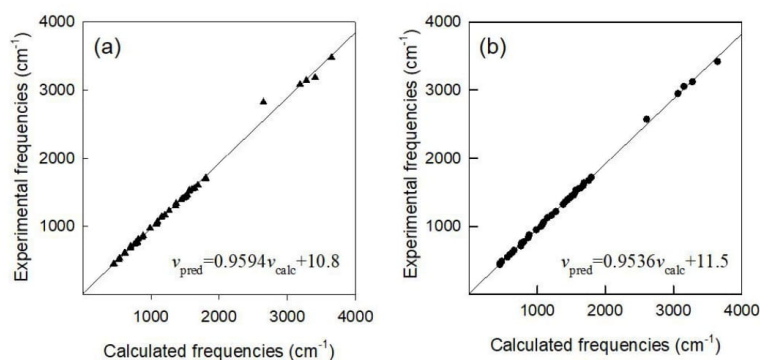


Fig. S3. Correlation between the experimental and calculated wavenumbers (cm^{-1}) for (a) TBR-26DHBA and (b) CAF-26DHBA.

Tab. S10. Experimental FTIR (I) and IR spectra calculated by the APF-D/6-311++G(d,p) approach for TBR-26DHBA (Ia).

I	Ia				
$\tilde{\nu}_{\text{exp}}^a$	$\tilde{\nu}_{\text{calc}}$	A_{calc}^b	$\tilde{\nu}_{\text{pred}}^c$	Assignments, PED (%) ^{d,e}	Descriptions ^e
3478	3650	420	3513	$S_1 = \nu\text{O}_3\text{H}_3$ (99)	νOH
	3627	106	3491	$S_3 = \nu\text{N}_1\text{H}_1$ (100)	νNH
3187	3409	458	3281	$S_2 = \nu\text{O}_4\text{H}_{4A}$ (99)	νOH
3142	3279	53	3157	$S_5 = \nu\text{C}_{12}\text{H}_{12}$ (99)	νCH
	3223	1	3103	$S_{13} = \nu\text{C}_3\text{H}_3' + \nu\text{C}_5\text{H}_5'$ (87) $S_{14} = \nu\text{C}_4\text{H}_4'$ (10)	νCH
	3219	3	3099	$S_{12} = \nu\text{C}_3\text{H}_3' - \nu\text{C}_5\text{H}_5'$ (97)	νCH

	3192	0.3	3073	$S_6 = \nu_{C_{13}H_{13B}} (86)$ $S_8 = \nu_{C_{13}H_{13A}} + \nu_{C_{13}H_{13C}} (14)$	vCH
3083	3186	9	3067	$S_{13} = \nu_{C_3H_3'} + \nu_{C_5H_5'} (10)$ $S_{14} = \nu_{C_4H_4'} (90)$	vCH
	3180	3	3062	$S_{11} = \nu_{C_{14}H_{14B}} - \nu_{C_{14}H_{14A}} + \nu_{C_{14}H_{14C}} (99)$	vCH
	3166	2	3048	$S_9 = \nu_{C_{14}H_{14B}} - \nu_{C_{14}H_{14C}} (100)$	vCH
	3137	9	3020	$S_7 = \nu_{C_{13}H_{13A}} - \nu_{C_{13}H_{13C}} (100)$	vCH
	3082	15	2968	$S_{10} = \nu_{C_{14}H_{14A}} + \nu_{C_{14}H_{14B}} + \nu_{C_{14}H_{14C}} (99)$	vCH
	3066	34	2952	$S_6 = \nu_{C_{13}H_{13B}} (14)$ $S_8 = \nu_{C_{13}H_{13A}} + \nu_{C_{13}H_{13C}} (86)$	vCH
2823	2649	5106	2552	$S_4 = \nu_{O_2H_4} (88)$ $S_{15} = \nu_{N_4H_4} (10)$	vOH vNH
1711	1804	684	1742	$S_{16} = \nu_{C_8O_5} (11)$ $S_{17} = \nu_{C_8O_5} + \nu_{C_9O_6} (71)$	vCO
1697	1796	981	1734	$S_{16} = \nu_{C_8O_5} (57)$ $S_{17} = \nu_{C_8O_5} + \nu_{C_9O_6} (10)$	vCO
	1727	460	1668	$S_{18} = \nu_{C_7O_1} (48)$ $S_{56} = \delta_{C_7O_2H_4} + \delta_{N_4H_4O_2} (14)$	vCO, δ_{COH} , δ_{NHO}
1605	1688	292	1630	$S_{24} = \nu_{C_2C_3} + \nu_{C_5C_6} + \nu_{C_7O_1} (45)$ $S_{25} = \nu_{C_3C_4} + \nu_{C_4C_5} (12)$	vCC, vCO
	1660	68	1603	$S_{19} = \nu_{C_{10}C_{11}} - \nu_{C_{10}N_2} (69)$	vCC, vCN
1587 ^f					vCOO
1560	1639	145	1583	$S_{29} = \nu_{C_1C_2} + \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_3C_4} (58)$	vCC
1548	1604	299	1550	$S_{64} = \delta_{C_{11}C_{10}N_2} - \delta_{N_4C_{12}N_3} (25)$	δ_{CCN} , δ_{NCN}
1529	1564	139	1511	$S_{21} = \nu_{C_{12}N_3} (12)$ $S_{56} = \delta_{C_7O_2H_4} + \delta_{N_4H_4O_2} (29)$	vCN, δ_{COH} , δ_{NHO}
1516	1556	32	1504	$S_{21} = \nu_{C_{12}N_3} (28)$ $S_{56} = \delta_{C_7O_2H_4} + \delta_{N_4H_4O_2} (12)$	vCN, δ_{COH} , δ_{NHO}
1456	1536	4	1484	$S_{38} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_3C_4C_5} + \delta_{C_4C_5C_6} (14)$ $S_{43} = \delta_{C_6O_4H_{4A}} (26)$ $S_{54} = \delta_{C_4C_3H_3'} + \delta_{C_4C_5H_5'} (19)$	δ_{CCC} , δ_{COH} , δ_{CCH}
1433	1510	38	1459	$S_{49} = \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13C}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14A}} - \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} (56)$ $S_{81} = \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13C}} - \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13A}} (12)$ $S_{82} = \tau_{C_{12}N_3C_{14}H_{14B}} - \tau_{C_{12}N_3C_{14}H_{14C}} (10)$	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
1425	1500	314	1450	$S_{50} = \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13C}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} - \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14A}} (13)$ $S_{55} = \delta_{C_5C_4H_4'} + \delta_{C_4C_3H_3'} (18)$	δ_{HCH} , δ_{CCH}
	1495	14	1445	$S_{48} = \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13A}} (71)$ $S_{79} = \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13B}} - \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13A}} (29)$	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1491	2	1441	$S_{50} = \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13C}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} - \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14A}} (46)$	δ_{HCH}
1415	1473	14	1424	$S_{52} = \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14C}} - \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14A}} (71)$ $S_{83} = \tau_{C_{12}N_3C_{14}H_{14A}} - \tau_{C_{12}N_3C_{14}H_{14B}} (29)$	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1469	28	1420	$S_{34} = \nu_{C_9N_1} + \nu_{C_{12}N_4} - \nu_{C_9N_2} (19)$ $S_{47} = \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13C}} + \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13A}} (10)$	vCN, δ_{HCH}
	1454	33	1406	$S_{51} = \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14A}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} + \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14C}} (80)$	δ_{HCH}
1390	1444	149	1396	$S_{22} = \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_1C_2} (15)$ $S_{42} = \delta_{C_2O_3H_3} (20)$ $S_{43} = \delta_{C_6O_4H_{4A}} (19)$	vCC, δ_{COH}

	1433	3	1386	$S_{16} = \nu C_8O_5$ (10) $S_{44} = \delta C_8N_1H_1$ (37) $S_{47} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13C} + \delta H_{13B}C_{13}H_{13A}$ (22)	νCO , δCNH , δHCH
	1424	23	1377	$S_{44} = \delta C_8N_1H_1$ (24) $S_{47} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13C} + \delta H_{13B}C_{13}H_{13A}$ (31)	δCNH , δHCH
	1411	278	1365	$S_{31} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (10)	νCO
	1396	113	1350	$S_{31} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (16) $S_{34} = \nu C_9N_1 + \nu C_{12}N_4 - \nu C_9N_2$ (11)	νCO , νCN
1335	1368	35	1323	$S_{20} = \nu C_{12}N_4 + \nu C_9N_2 - \nu C_{10}N_4$ (45)	νCN
1296	1360	93	1316	$S_{31} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (21) $S_{38} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_3C_4C_5 + \delta C_4C_5C_6$ (22)	νCO , δCCC
	1350	63	1306	$S_{22} = \nu C_4C_5 - \nu C_1C_2$ (32) $S_{42} = \delta C_2O_3H_3$ (22) $S_{55} = \delta C_5C_4H_4' + \delta C_4C_3H_3'$ (17)	νCC , δCOH , δCCH
	1331	48	1288	$S_{36} = \nu C_{13}N_2$ (17) $S_{69} = \delta C_9N_2C_{10}$ (18)	νCN , δCNC
	1300	267	1258	$S_{24} = \nu C_2C_3 + \nu C_5C_6 + \nu C_7O_1$ (15) $S_{28} = \nu C_7O_2$ (19) $S_{43} = \delta C_6O_4H_{4A}$ (14) $S_{54} = \delta C_4C_3H_3' + \delta C_4C_5H_5'$ (13)	νCC , νCO , δCOH , δCCH
	1271	134	1230	$S_{37} = \nu C_{14}N_3$ (13) $S_{81} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$ (16)	νCN , $\tau CNCH$
1228	1266	146	1225	$S_{23} = \nu C_2C_3$ (16) $S_{30} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (25) $S_{55} = \delta C_5C_4H_4' + \delta C_4C_3H_3'$ (25)	νCC , νCO , δCCH
	1224	65	1185	$S_{34} = \nu C_9N_1 + \nu C_{12}N_4 - \nu C_9N_2$ (10) $S_{36} = \nu C_{13}N_2$ (15) $S_{46} = \delta N_3C_{12}H_{12}$ (35)	νCN , δNCH
1163	1205	143	1167	$S_{26} = \nu C_{10}N_4 - \nu C_9N_1$ (24) $S_{46} = \delta N_3C_{12}H_{12}$ (12) $S_{81} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$ (15)	νCN , δNCH , $\tau CNCH$
	1192	35	1154	$S_{29} = \nu C_1C_2 + \nu C_4C_5 - \nu C_3C_4$ (11) $S_{53} = \delta C_4C_3H_3' - \delta C_4C_5H_5' - \delta C_5C_4H_4'$ (77)	νCC , δCCH
1142	1158	60	1122	$S_{33} = \nu C_8N_1 - \nu C_9N_1$ (39) $S_{44} = \delta C_8N_1H_1$ (10)	νCN , δCNH
1131	1152	0.2	1116	$S_{48} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13A}$ (28) $S_{79} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13B} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$ (70)	δHCH , $\tau CNCH$
	1148	0.01	1112	$S_{52} = \delta H_{14A}C_{14}H_{14C} - \delta H_{14B}C_{14}H_{14A}$ (28) $S_{83} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14A} - \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B}$ (69)	δHCH , $\tau CNCH$
	1145	37	1109	$S_{28} = \nu C_7O_2$ (26) $S_{54} = \delta C_4C_3H_3' + \delta C_4C_5H_5'$ (22) $S_{66} = \delta C_1C_2C_3$ (11)	νCO , δCCH , δCCC
1068	1096	21	1062	$S_{21} = \nu C_{12}N_3$ (15) $S_{49} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14A} - \delta H_{14B}C_{14}H_{14C}$ (12) $S_{82} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B} - \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14C}$ (44)	νCN , δHCH , $\tau CNCH$
1038	1085	6	1052	$S_{25} = \nu C_3C_4 + \nu C_4C_5$ (44) $S_{54} = \delta C_4C_3H_3' + \delta C_4C_5H_5'$ (25)	νCC , δCCH
	1079	33	1046	$S_{23} = \nu C_2C_3$ (12) $S_{30} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (39)	νCC , νCO

1030	1076	62	1043	$S_{77} = \tau C_7O_2H_4N_4$ (73) $S_{95} = \tau C_{12}N_4H_4O_2 - \tau C_7O_2H_4N_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4 - \tau C_1C_7O_2H_4$ (14)	$\tau COHN$, $\tau CNHO$, $\tau CCNH$, $\tau CCOH$
	1069	5	1036	$S_{27} = \nu C_{10}C_{11} + \nu C_{10}N_2$ (12) $S_{36} = \nu C_{13}N_2$ (13) $S_{63} = \delta C_{10}N_4C_{12}$ (18) $S_{81} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$ (16)	νCC , νCN , δCNC , $\tau CNCH$
973	988	0.1	959	$S_{87} = \tau C_6C_5C_4H_4'$ (75) $S_{92} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_3C_4C_5C_6 - \tau C_2C_3C_4C_5$ (10)	$\tau CCCH$, $\tau CCCC$
	967	10	939	$S_{34} = \nu C_9N_1 + \nu C_{12}N_4 - \nu C_9N_2$ (10) $S_{63} = \delta C_{10}N_4C_{12}$ (26) $S_{81} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$ (16)	νCN , δCNC , $\tau CNCH$
862	884	16	859	$S_{78} = \tau C_{10}N_4C_{12}H_{12}$ (86)	$\tau CNCH$
834	871	0.05	846	$S_{85} = \tau C_5C_4C_3H_3' + \tau C_3C_4C_5H_5'$ (84) $S_{104} = \gamma C_6C_5C_1O_4 + \gamma C_2C_3C_1O_3$ (13)	$\tau CCCH$, $\gamma CCOO$
	833	9	810	$S_{28} = \nu C_7O_2$ (13) $S_{60} = \delta C_3C_4C_5 - \delta C_4C_5C_6 + \delta O_1C_7O_2$ (50)	νCO , δCCC , δOCO
812	814	21	792	$S_{36} = \nu C_{13}N_2$ (17) $S_{37} = \nu C_{14}N_3$ (18) $S_{58} = \delta N_1C_8O_5 + \delta C_9N_1C_8$ (21)	νCN , δNCO , δCNC
763	805	30	783	$S_{75} = \tau C_1C_6O_4H_{4A} - \gamma C_7O_2C_1O_1$ (10) $S_{86} = \tau C_3C_4C_5H_5' - \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_6C_5C_4H_4'$ (41) $S_{92} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_3C_4C_5C_6 - \tau C_2C_3C_4C_5$ (27)	$\tau CCOH$, $\gamma COCO$, $\tau CCCH$, $\tau CCCC$
	800	23	778	$S_{75} = \tau C_1C_6O_4H_{4A} - \gamma C_7O_2C_1O_1$ (11) $S_{86} = \tau C_3C_4C_5H_5' - \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_6C_5C_4H_4'$ (10) $S_{107} = \gamma C_7O_2C_1O_1$ (56)	$\tau CCOH$, $\gamma COCO$, $\tau CCCH$,
751	772	11	751	$S_{24} = \nu C_2C_3 + \nu C_5C_6 + \nu C_7O_1$ (24) $S_{31} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (12) $S_{40} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_4C_5C_6 + \delta O_1C_7O_2$ (47)	νCC , νCO , δCCC , δOCO
	763	3	743	$S_{102} = \gamma C_8N_1C_{11}O_5 + \gamma C_9N_2N_1O_6$ (89)	$\gamma CNCO$, $\gamma CNNO$
	762	101	742	$S_{75} = \tau C_1C_6O_4H_{4A} - \gamma C_7O_2C_1O_1$ (67) $S_{86} = \tau C_3C_4C_5H_5' - \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_6C_5C_4H_4'$ (14)	$\tau CCOH$, $\gamma COCO$, $\tau CCCH$
733	753	42	733	$S_{101} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2 + \gamma C_9N_2N_1O_6$ (76)	$\tau CCNC$, $\gamma CNCN$, $\gamma CNNO$
	750	18	730	$S_{57} = \delta N_1C_9O_6$ (27) $S_{59} = \delta C_9N_1C_8 + \delta N_1C_9N_2 - \delta N_1C_8O_5$ (10) $S_{73} = \delta C_{11}C_{10}N_4 - \delta C_{11}N_3C_{14}$ (17)	δNCO , δCNC , δNCN , δCCN
	714	14	696	$S_{101} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2 + \gamma C_9N_2N_1O_6$ (10) $S_{108} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_{14}C_{11}N_2 - \gamma C_8N_1C_{11}O_5$ (67)	$\tau CCNC$, $\gamma CNCN$, $\gamma CNNO$, $\gamma CNCO$
707	702	7	684	$S_{86} = \tau C_3C_4C_5H_5' - \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_6C_5C_4H_4'$ (24) $S_{92} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_3C_4C_5C_6 - \tau C_2C_3C_4C_5$ (47) $S_{107} = \gamma C_7O_2C_1O_1$ (12)	$\tau CCCH$, $\tau CCCC$, $\gamma COCO$
683	698	13	680	$S_{37} = \nu C_{14}N_3$ (19) $S_{70} = \delta N_4C_{12}N_3 + \delta N_1C_9N_2$ (34)	νCN , δNCN
	640	80	625	$S_{94} = \tau C_{11}C_8N_1H_1 + \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$ (77)	$\tau CCNH$, $\tau CNCN$
	634	1	619	$S_{85} = \tau C_5C_4C_3H_3' + \tau C_3C_4C_5H_5'$ (14) $S_{104} = \gamma C_6C_5C_1O_4 + \gamma C_2C_3C_1O_3$ (69)	$\tau CCCH$, $\gamma CCOO$
	620	66	606	$S_{74} = \tau C_1C_2O_3H_3$ (82)	$\tau CCOH$
	619	14	605	$S_{76} = \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$ (54) $S_{108} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_{14}C_{11}N_2 - \gamma C_8N_1C_{11}O_5$ (13)	$\tau CNCN$, $\tau CCNC$, $\gamma CNCN$, $\gamma CNCO$

611	617	24	603	$S_{32} = \nu_{C_9N_1} + \nu_{C_{10}N_4}$ (48)	ν_{CN}
602	613	3	599	$S_{25} = \nu_{C_3C_4} + \nu_{C_4C_5}$ (11) $S_{31} = \nu_{C_2O_3} + \nu_{C_6O_4}$ (10) $S_{35} = \nu_{C_1C_2}$ (13) $S_{38} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_3C_4C_5} + \delta_{C_4C_5C_6}$ (18) $S_{40} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_4C_5C_6} + \delta_{O_1C_7O_2}$ (23)	$\nu_{CC}, \nu_{CO},$ $\delta_{CCC}, \delta_{OCO}$
	592	25	579	$S_{62} = \delta_{C_4C_5C_6} - \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_3C_2O_3} - \delta_{C_1C_7O_2} - \delta_{C_5C_6O_4}$ (77)	$\delta_{CCC}, \delta_{CCO}$
531	539	22	528	$S_{71} = \delta_{C_4C_5C_6} - \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_1C_7O_1} + \delta_{C_5C_6O_4} - \delta_{C_3C_2O_3}$ (63)	$\delta_{CCC}, \delta_{CCO}$
509	525	35	514	$S_{41} = \delta_{C_{11}C_{10}N_2} - \delta_{C_{11}N_3C_{14}} - \delta_{N_1C_9N_2} + \delta_{N_4C_{12}N_3}$ (47)	$\delta_{CCN}, \delta_{CNC},$ δ_{NCN}
	480	4	471	$S_{87} = \tau_{C_6C_5C_4H_4'}$ (19) $S_{103} = \tau_{C_2C_3C_4C_5} - \tau_{C_3C_4C_5C_6} - \gamma_{C_6C_5C_1O_4} + \gamma_{C_2C_3C_1O_3}$ (64)	$\tau_{CCCH}, \tau_{CCCC},$ γ_{CCCO}
451	455	19	447	$S_{38} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_3C_4C_5} + \delta_{C_4C_5C_6}$ (11) $S_{67} = \delta_{C_6C_5O_4}$ (59)	$\delta_{CCC}, \delta_{CCO}$
440	452	41	444	$S_{26} = \nu_{C_{10}N_4} - \nu_{C_9N_1}$ (12) $S_{41} = \delta_{C_{11}C_{10}N_2} - \delta_{C_{11}N_3C_{14}} - \delta_{N_1C_9N_2} + \delta_{N_4C_{12}N_3}$ (11) $S_{58} = \delta_{N_1C_8O_5} + \delta_{C_9N_1C_8}$ (12) $S_{69} = \delta_{C_9N_2C_{10}}$ (18)	$\nu_{CN}, \delta_{CCN},$ $\delta_{CNC}, \delta_{NCN},$ $\delta_{NCO},$
	446	30	439	$S_{66} = \delta_{C_1CC}$ (10) $S_{68} = \delta_{C_1C_7O_2} + \delta_{C_3C_2O_3} + \delta_{C_5C_6O_4}$ (35)	$\delta_{CCC}, \delta_{CCO}$
	428	3	421	$S_{57} = \delta_{N_1C_9O_6}$ (35)	δ_{NCO}
	398	0.3	393	$S_{35} = \nu_{C_1C_2}$ (13) $S_{66} = \delta_{C_1C_2C_3}$ (11) $S_{67} = \delta_{C_6C_5O_4}$ (14) $S_{68} = \delta_{C_1C_7O_2} + \delta_{C_3C_2O_3} + \delta_{C_5C_6O_4}$ (25)	$\nu_{CC}, \delta_{CCC},$ $\delta_{CCO},$
	373	8	369	$S_{59} = \delta_{C_9N_1C_8} + \delta_{N_1C_9N_2} - \delta_{N_1C_8O_5}$ (48)	$\delta_{CNC}, \delta_{NCN},$ δ_{NCO}
	364	0.4	360	$S_{89} = \tau_{C_{11}C_{10}N_4C_{12}} - \gamma_{C_{10}N_4C_{11}N_2}$ (53) $S_{105} = \gamma_{C_{13}C_{10}C_9N_2} + \gamma_{C_{14}C_{11}C_{12}N_3}$ (29)	$\tau_{CCNC}, \gamma_{CNCN},$ γ_{CCCN}
	340	30	337	$S_{61} = \delta_{C_1C_2C_3} - \delta_{C_7C_1C_2}$ (59)	δ_{CCC}
	318	3	316	$S_{72} = \delta_{C_9N_2C_{13}}$ (63)	$\delta_{CNC},$
	260	0.04	260	$S_{90} = \tau_{C_1C_2C_3C_4} + \tau_{C_7C_1C_2C_3} + \gamma_{C_6C_5C_1O_4}$ (57) $S_{93} = \tau_{C_7C_1C_2C_3}$ (25)	$\tau_{CCCC}, \gamma_{CCCO}$
	228	0.6	230	$S_{99} = \tau_{C_{10}N_2C_9N_1} + \tau_{C_8N_1C_9N_2} - \tau_{C_9N_2C_{10}N_4}$ (16) $S_{106} = \gamma_{C_{14}C_{11}C_{12}N_3} - \gamma_{C_{13}C_{10}C_9N_2}$ (67)	$\tau_{CNCN}, \gamma_{CCCN}$
	225	0.02	227	$S_{91} = \tau_{C_2C_3C_4C_5} + \tau_{C_3C_4C_5C_6}$ (80)	τ_{CCCC}
	214	18	216	$S_{39} = \delta_{C_{11}N_3C_{14}} + \delta_{C_{11}C_{10}N_2}$ (48) $S_{73} = \delta_{C_{11}C_{10}N_4} - \delta_{C_{11}N_3C_{14}}$ (23)	$\delta_{CNC}, \delta_{CCN}$
	198	5	201	$S_{98} = \tau_{C_{10}N_2C_9N_1} + \tau_{C_9N_2C_{10}N_4}$ (54) $S_{99} = \tau_{C_{10}N_2C_9N_1} + \tau_{C_8N_1C_9N_2} - \tau_{C_9N_2C_{10}N_4}$ (10) $S_{105} = \gamma_{C_{13}C_{10}C_9N_2} + \gamma_{C_{14}C_{11}C_{12}N_3}$ (14)	$\tau_{CNCN}, \gamma_{CCCN}$
	149	4	154	$S_{97} = \tau_{C_9N_2C_{10}N_4} + \tau_{C_8N_1C_9N_2}$ (60)	τ_{CNCN}
	121	0.005	127	$S_{88} = \tau_{C_1C_7O_2H_4} + \tau_{C_{12}N_4H_4O_2} - \tau_{C_2C_1C_7O_2}$ (10) $S_{90} = \tau_{C_1C_2C_3C_4} + \tau_{C_7C_1C_2C_3} + \gamma_{C_6C_5C_1O_4}$ (23) $S_{93} = \tau_{C_7C_1C_2C_3}$ (40)	$\tau_{CCOH},$ $\tau_{CNHO}, \tau_{CCCO},$ τ_{CCCC}
	119	0.4	125	$S_{80} = \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13C}} + \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13A}} + \tau_{C_9N_2C_{13}H_{13B}}$ (73)	τ_{CNCH}
	111	7	117	$S_{15} = \nu_{N_4H_4}$ (56)	ν_{NH}

	107	0.7	113	$S_{80} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} + \tau C_9N_2C_{13}H_{13A} + \tau C_9N_2C_{13}H_{13B}$ (10) $S_{99} = \tau C_{10}N_2C_9N_1 + \tau C_8N_1C_9N_2 - \tau C_9N_2C_{10}N_4$ (18) $S_{105} = \gamma C_{13}C_{10}C_9N_2 + \gamma C_{14}C_{11}C_{12}N_3$ (45) $S_{106} = \gamma C_{14}C_{11}C_{12}N_3 - \gamma C_{13}C_{10}C_9N_2$ (10)	$\tau CNCH$, $\tau CNCN$, $\gamma CCCC$
	90	0.1	97	$S_{89} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} - \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2$ (13) $S_{99} = \tau C_{10}N_2C_9N_1 + \tau C_8N_1C_9N_2 - \tau C_9N_2C_{10}N_4$ (45)	$\tau CCNC$, $\tau CNNC$, $\gamma CNCN$
	78	0.4	86	$S_{15} = \nu N_4H_4$ (10) $S_{65} = \delta C_7O_2H_4 + \delta C_{10}N_4H_4$ (68)	νNH , δCOH , δCNH
	77	0.2	85	$S_{88} = \tau C_1C_7O_2H_4 + \tau C_{12}N_4H_4O_2 - \tau C_2C_1C_7O_2$ (61) $S_{93} = \tau C_7C_1C_2C_3$ (11)	$\tau CCOH$, $\tau CNHO$, $\tau CCCC$ $\tau CCCC$
	58	0.005	66	$S_{84} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14A} + \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B} + \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14C}$ (74) $S_{100} = \tau C_1C_7O_2H_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4$ (14)	$\tau CNCH$, $\tau CCOH$, $\tau CCNH$
	46	4	55	$S_{100} = \tau C_1C_7O_2H_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4$ (63)	$\tau CCOH$, $\tau CCNH$
	35	3	44	$S_{45} = \delta C_7O_2H_4 - \delta C_{10}N_4H_4 + \delta N_4H_4O_2$ (83)	δCOH , δCNH , δNHO
	19	0.5	29	$S_{96} = \tau C_1C_7O_2H_4 - \tau C_{12}N_4H_4O_2 + \tau C_7O_2H_4N_4 + \tau C_2C_1C_7O_2$ (86)	$\tau CCOH$, $\tau CNHO$, $\tau COHN$, $\tau CCCC$
	15	0.5	25	$S_{77} = \tau C_7O_2H_4N_4$ (15) $S_{95} = \tau C_{12}N_4H_4O_2 - \tau C_7O_2H_4N_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4 -$ $\tau C_1C_7O_2H_4$ (76)	$\tau COHN$, $\tau CNHO$, $\tau CCNH$, $\tau CCOH$

^a wavenumbers (cm^{-1}); vs – very strong, s – strong, m – medium, w – weak, vw – very weak, sh – shoulder;

^b Calculated infrared intensities in $\text{km}\cdot\text{mol}^{-1}$;

^c Scaling Eqs. $\check{\nu}_{\text{pred}} = 0.9594\check{\nu}_{\text{calc}} + 10.8$; $r = 0.9981$;

^d PED – the potential energy distribution, % in bracket;

^e Abbreviations: ν – stretching, δ – in-plane deformation, γ – out-of-plane deformation, τ – torsion;

^f Absent in the theoretical spectrum.

Tab. S11. Internal coordinates (PED) used in the normal modes analysis for TBR·26DHBA (**Ia**), calculated frequencies, PED (%) and descriptions.

Local group coordinates	Calculated frequencies (cm^{-1}), PED (%)	Descriptions ^a
$S_1 = \nu O_3H_3$	3650 (99)	νOH
$S_2 = \nu O_4H_{4A}$	3409 (99)	νOH
$S_3 = \nu N_1H_1$	3627 (100)	νNH
$S_4 = \nu O_2H_4$	2649 (88)	νOH
$S_5 = \nu C_{12}H_{12}$	3279 (99)	νCH
$S_6 = \nu C_{13}H_{13B}$	3192 (86), 3066 (14)	νCH
$S_7 = \nu C_{13}H_{13A} - \nu C_{13}H_{13C}$	3137 (100)	νCH
$S_8 = \nu C_{13}H_{13A} + \nu C_{13}H_{13C}$	3192 (14), 3066 (86)	νCH
$S_9 = \nu C_{14}H_{14B} - \nu C_{14}H_{14C}$	3166 (100)	νCH
$S_{10} = \nu C_{14}H_{14A} + \nu C_{14}H_{14B} + \nu C_{14}H_{14C}$	3082 (99)	νCH
$S_{11} = \nu C_{14}H_{14B} - \nu C_{14}H_{14A} + \nu C_{14}H_{14C}$	3180 (99)	νCH
$S_{12} = \nu C_3H_{3'} - \nu C_5H_{5'}$	3219 (97)	νCH
$S_{13} = \nu C_3H_{3'} + \nu C_5H_{5'}$	3223 (87), 3186 (10)	νCH
$S_{14} = \nu C_4H_{4'}$	3223 (10), 3186 (90)	νCH
$S_{15} = \nu N_4H_4$	2649 (10), 111 (56), 78 (10)	νNH
$S_{16} = \nu C_8O_5$	1804 (11), 1796 (57), 1433 (10)	νCO
$S_{17} = \nu C_8O_5 + \nu C_9O_6$	1804 (71), 1796 (10)	νCO

$S_{18} = \nu C_7O_1$	1727 (48)	νCO
$S_{19} = \nu C_{10}C_{11} - \nu C_{10}N_2$	1660 (69)	νCO
$S_{20} = \nu C_{12}N_4 + \nu C_9N_2 - \nu C_{10}N_4$	1368 (45)	νCN
$S_{21} = \nu C_{12}N_3$	1564 (12), 1556 (28), 1096 (15)	νCN
$S_{22} = \nu C_4C_5 - \nu C_1C_2$	1444 (15), 1350 (32)	νCC
$S_{23} = \nu C_2C_3$	1266 (16), 1079 (12)	νCC
$S_{24} = \nu C_2C_3 + \nu C_5C_6 + \nu C_7O_1$	1688 (45), 1300 (15), 772 (11)	$\nu CC, \nu CO$
$S_{25} = \nu C_3C_4 + \nu C_4C_5$	1688 (12), 1085 (44), 613 (11)	νCC
$S_{26} = \nu C_{10}N_4 - \nu C_9N_1$	1205 (24), 452 (12)	νCN
$S_{27} = \nu C_{10}C_{11} + \nu C_{10}N_2$	1069 (12)	$\nu CC, \nu CN$
$S_{28} = \nu C_7O_2$	1300 (19), 1145 (26), 833 (13)	νCO
$S_{29} = \nu C_1C_2 + \nu C_4C_5 - \nu C_3C_4$	1639 (58), 1192 (11)	νCC
$S_{30} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$	1266 (25), 1079 (39)	νCO
$S_{31} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$	1411 (10), 1396 (16), 1360 (21), 772 (12), 613 (10)	νCO
$S_{32} = \nu C_9N_1 + \nu C_{10}N_4$	617 (48)	νCN
$S_{33} = \nu C_8N_1 - \nu C_9N_1$	1158 (39)	νCN
$S_{34} = \nu C_9N_1 + \nu C_{12}N_4 - \nu C_9N_2$	1469 (19), 1396 (11), 1224 (10), 967 (10)	νCN
$S_{35} = \nu C_1C_2$	613 (13), 398 (13)	νCC
$S_{36} = \nu C_{13}N_2$	1331 (17), 1224 (15), 1069 (13), 814 (17)	νCN
$S_{37} = \nu C_{14}N_3$	1271 (13), 814 (18), 698 (19)	νCN
$S_{38} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_3C_4C_5 + \delta C_4C_5C_6$	1536 (14), 1360 (22), 613 (18), 455 (11)	δCCC
$S_{39} = \delta C_{11}N_3C_{14} + \delta C_{11}C_{10}N_2$	214 (48)	$\delta CNC, \delta CCN$
$S_{40} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_4C_5C_6 + \delta O_1C_7O_2$	772 (47), 613 (23)	$\delta CCC, \delta OCO$
$S_{41} = \delta C_{11}C_{10}N_2 - \delta C_{11}N_3C_{14} - \delta N_1C_9N_2 + \delta N_4C_{12}N_3$	525 (47), 452 (11)	$\delta CCN, \delta CNC, \delta NCN$
$S_{42} = \delta C_2O_3H_3$	1444 (20), 1350 (22)	δCOH
$S_{43} = \delta C_6O_4H_{4A}$	1536 (26), 1444 (19), 1300 (14)	δCOH
$S_{44} = \delta C_8N_1H_1$	1433 (37), 1424 (24), 1158 (10)	δCNH
$S_{45} = \delta C_7O_2H_4 - \delta C_{10}N_4H_4 + \delta N_4H_4O_2$	35 (83)	$\delta COH, \delta CNH, \delta NHO$
$S_{46} = \delta N_3C_{12}H_{12}$	1224 (35), 1205 (12)	δNCH
$S_{47} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13C} + \delta H_{13B}C_{13}H_{13A}$	1469 (10), 1433 (22), 1424 (31)	δHCH
$S_{48} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13A}$	1495 (71), 1152 (28)	δHCH
$S_{49} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14A} - \delta H_{14B}C_{14}H_{14C}$	1510 (56), 1096 (12)	δHCH
$S_{50} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14C} - \delta H_{14B}C_{14}H_{14A}$	1500 (13), 1491 (46)	δHCH
$S_{51} = \delta H_{14B}C_{14}H_{14A} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14C} + \delta H_{14A}C_{14}H_{14C}$	1454 (80)	δHCH
$S_{52} = \delta H_{14A}C_{14}H_{14C} - \delta H_{14B}C_{14}H_{14A}$	1473 (71), 1148 (28)	δHCH
$S_{53} = \delta C_4C_3H_3' - \delta C_4C_5H_5' - \delta C_5C_4H_4'$	1192 (77)	δCCH
$S_{54} = \delta C_4C_3H_3' + \delta C_4C_5H_5'$	1536 (19), 1300 (13), 1145 (22), 1085 (25)	δCCH
$S_{55} = \delta C_5C_4H_4' + \delta C_4C_3H_3'$	1500 (18), 1350 (17), 1266 (25)	δCCH
$S_{56} = \delta C_7O_2H_4 + \delta N_4H_4O_2$	1727 (14), 1564 (29), 1556 (12)	$\delta COH, \delta NHO$
$S_{57} = \delta N_1C_9O_6$	750 (27), 428 (35)	δNCO
$S_{58} = \delta N_1C_8O_5 + \delta C_9N_1C_8$	814 (21), 452 (12)	$\delta NCO, \delta CNC$
$S_{59} = \delta C_9N_1C_8 + \delta N_1C_9N_2 - \delta N_1C_8O_5$	750 (10), 373 (48)	$\delta CNC, \delta NCN, \delta NCO$
$S_{60} = \delta C_3C_4C_5 - \delta C_4C_5C_6 + \delta O_1C_7O_2$	833 (50)	$\delta CCC, \delta OCO$
$S_{61} = \delta C_1C_2C_3 - \delta C_7C_1C_2$	340 (59)	δCCC

$S_{62} = \delta C_4C_5C_6 - \delta C_2C_3C_4 + \delta C_3C_2O_3 - \delta C_1C_7O_2 - \delta C_5C_6O_4$	592 (77)	$\delta CCC, \delta CCO$
$S_{63} = \delta C_{10}N_4C_{12}$	1069 (18), 967 (26)	δCNC
$S_{64} = \delta C_{11}C_{10}N_2 - \delta N_4C_{12}N_3$	1604 (25)	$\delta CCN, \delta NCN$
$S_{65} = \delta C_7O_2H_4 + \delta C_{10}N_4H_4$	78 (68)	$\delta COH, \delta CNH$
$S_{66} = \delta C_1C_2C_3$	1145 (11), 446 (10), 398 (11)	δCCC
$S_{67} = \delta C_6C_5O_4$	455 (59), 398 (14)	δCCO
$S_{68} = \delta C_1C_7O_2 + \delta C_3C_2O_3 + \delta C_5C_6O_4$	446 (35), 398 (25)	δCCO
$S_{69} = \delta C_9N_2C_{10}$	1331 (18), 452 (18)	δCNC
$S_{70} = \delta N_4C_{12}N_3 + \delta N_1C_9N_2$	698 (34)	δNCN
$S_{71} = \delta C_4C_5C_6 - \delta C_2C_3C_4 + \delta C_1C_7O_1 + \delta C_5C_6O_4 - \delta C_3C_2O_3$	539 (63)	$\delta CCC, \delta CCO$
$S_{72} = \delta C_9N_2C_{13}$	318 (63)	δCNC
$S_{73} = \delta C_{11}C_{10}N_4 - \delta C_{11}N_3C_{14}$	750 (17), 214 (23)	$\delta CCN, \delta CNC$
$S_{74} = \tau C_1C_2O_3H_3$	620 (82)	$\tau CCOH$
$S_{75} = \tau C_1C_6O_4H_{4A} - \gamma C_7O_2C_1O_1$	805 (10), 800 (11), 762 (67)	$\tau CCOH, \gamma COCO$
$S_{76} = \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$	619 (54)	$\tau CNCN$
$S_{77} = \tau C_7O_2H_4N_4$	1076 (73), 15 (15)	$\tau COHN$
$S_{78} = \tau C_{10}N_4C_{12}H_{12}$	884 (86)	$\tau CNCH$
$S_{79} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13B} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$	1495 (29), 1152 (70)	$\tau CNCH$
$S_{80} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} + \tau C_9N_2C_{13}H_{13A} + \tau C_9N_2C_{13}H_{13B}$	119 (73), 107 (10)	$\tau CNCH$
$S_{81} = \tau C_9N_2C_{13}H_{13C} - \tau C_9N_2C_{13}H_{13A}$	1510 (12), 1271 (16), 1205 (15), 1069 (16), 967 (16)	$\tau CNCH$
$S_{82} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B} - \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14C}$	1510 (10), 1096 (44)	$\tau CNCH$
$S_{83} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14A} - \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B}$	1473 (29), 1148 (69)	$\tau CNCH$
$S_{84} = \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14A} + \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14B} + \tau C_{12}N_3C_{14}H_{14C}$	58 (74)	$\tau CNCH$
$S_{85} = \tau C_5C_4C_3H_3' + \tau C_3C_4C_5H_5'$	871 (84), 634 (14)	$\tau CCCH$
$S_{86} = \tau C_3C_4C_5H_5' - \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_6C_5C_4H_4'$	805 (41), 800 (10), 762 (14), 702 (24)	$\tau CCCH$
$S_{87} = \tau C_6C_5C_4H_4'$	988 (75), 480 (19)	$\tau CCCH$
$S_{88} = \tau C_1C_7O_2H_4 + \tau C_{12}N_4H_4O_2 - \tau C_2C_1C_7O_2$	121 (10), 77 (61)	$\tau CCOH, \tau CNHO, \tau CCCO$
$S_{89} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} - \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2$	364 (53), 90 (13)	$\tau CCNC, \gamma CNCN$
$S_{90} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_7C_1C_2C_3 + \gamma C_6C_5C_1O_4$	259 (57), 121 (23)	$\tau CCCC, \gamma CCCO$
$S_{91} = \tau C_2C_3C_4C_5 + \tau C_3C_4C_5C_6$	225 (80)	$\tau CCCC$
$S_{92} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_3C_4C_5C_6 - \tau C_2C_3C_4C_5$	988 (10), 805 (27), 702 (47)	$\tau CCCC$
$S_{93} = \tau C_7C_1C_2C_3$	259 (25), 121 (40), 77 (11)	$\tau CCCC$
$S_{94} = \tau C_{11}C_8N_1H_1 + \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$	640 (77)	$\tau CCNH, \tau CNCN$
$S_{95} = \tau C_{12}N_4H_4O_2 - \tau C_7O_2H_4N_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4 - \tau C_1C_7O_2H_4$	1076 (14), 15 (76)	$\tau CNHO, \tau COHN, \tau CCNH, \tau CCOH$
$S_{96} = \tau C_1C_7O_2H_4 - \tau C_{12}N_4H_4O_2 + \tau C_7O_2H_4N_4 + \tau C_2C_1C_7O_2$	19 (86)	$\tau CCOH, \tau CNHO, \tau COHN, \tau CCCO$
$S_{97} = \tau C_9N_2C_{10}N_4 + \tau C_8N_1C_9N_2$	149 (60)	$\tau CNCN$
$S_{98} = \tau C_{10}N_2C_9N_1 + \tau C_9N_2C_{10}N_4$	198 (54)	$\tau CNCN$
$S_{99} = \tau C_{10}N_2C_9N_1 + \tau C_8N_1C_9N_2 - \tau C_9N_2C_{10}N_4$	228 (16), 198 (10), 107 (18), 90 (45)	$\tau CNCN$
$S_{100} = \tau C_1C_7O_2H_4 - \tau C_{11}C_{10}N_4H_4$	58 (14), 46 (63)	$\tau CCOH, \tau CCNH$
$S_{101} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2 + \gamma C_9N_2N_1O_6$	753 (76), 714 (10)	$\tau CCNC, \gamma CNCN, \gamma CNNO$
$S_{102} = \gamma C_8N_1C_{11}O_5 + \gamma C_9N_2N_1O_6$	763 (89)	$\gamma CNCO, \gamma CNNO$
$S_{103} = \tau C_2C_3C_4C_5 - \tau C_3C_4C_5C_6 - \gamma C_6C_5C_1O_4 + \gamma C_2C_3C_1O_3$	480 (64)	$\tau CCCC, \gamma CCCO$

$S_{104} = \gamma C_6C_5C_1O_4 + \gamma C_2C_3C_1O_3$	871 (13), 634 (69)	$\gamma CCOO$
$S_{105} = \gamma C_{13}C_{10}C_9N_2 + \gamma C_{14}C_{11}C_{12}N_3$	364 (29), 198 (14), 107 (45)	γCCN
$S_{106} = \gamma C_{14}C_{11}C_{12}N_3 - \gamma C_{13}C_{10}C_9N_2$	228 (67), 107 (10)	γCCN
$S_{107} = \gamma C_7O_2C_1O_1$	800 (56), 702 (12)	$\gamma COCO$
$S_{108} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \gamma C_{10}N_{14}C_{11}N_2 - \gamma C_8N_1C_{11}O_5$	714 (67), 619 (13)	$\tau CCNC, \gamma CNCN, \gamma CNCO$

^a ν – stretching, δ – in-plane deformation, γ – out-of-plane deformation, τ – torsion.

Tab. S12. Experimental FTIR (II) and IR spectra calculated by the APD-F/6-311++G(d,p) approach for CAF-26DHBA (IIa).

II	IIa					
$\tilde{\nu}_{exp}^a$	$\tilde{\nu}_{calc}$	A_{calc}^b	$\tilde{\nu}_{pred}^c$	Assignments, PED (%) ^{d,e}	Descriptions ^e	
3420	3645	437	3487	$S_1 = \nu O_3H_3$ (99)	νOH	
	3404	467	3258	$S_2 = \nu O_4H_{4A}$ (99)	νOH	
3123	3278	52	3137	$S_4 = \nu C_{12}H_{12}$ (99)	νCH	
	3223	1	3085	$S_{15} = \nu C_5H_{5'} + \nu C_3H_3'$ (85)	νCH	
	3218	3	3080	$S_{14} = \nu C_5H_{5'} - \nu C_3H_3'$ (95)	νCH	
	3197	0.5	3060	$S_6 = \nu C_{13}H_{13B}$ (81)	νCH	
				$S_7 = \nu C_{13}H_{13A} + \nu C_{13}H_{13C}$		
	3195	0.5	3058	$S_8 = \nu C_{14}H_{14A}$ (87)	νCH	
				$S_{10} = \nu C_{14}H_{14B} + \nu C_{14}H_{14C}$ (13)		
	3185	10	3049	$S_{15} = \nu C_5H_{5'} + \nu C_3H_3'$ (15)	νCH	
				$S_{16} = \nu C_4H_4'$ (90)		
	3179	3	3043	$S_{12} = \nu C_{15}H_{15A} + \nu C_{15}H_{15B} - \nu C_{15}H_{15C}$ (99)	νCH	
	3166	3	3031	$S_{11} = \nu C_{15}H_{15A} - \nu C_{15}H_{15B}$ (100)	νCH	
3055	3152	10	3017	$S_5 = \nu C_{13}H_{13A} - \nu C_{13}H_{13C}$ (100)	νCH	
	3136	10	3002	$S_9 = \nu C_{14}H_{14B} - \nu C_{14}H_{14C}$ (100)	νCH	
	3082	15	2950	$S_{13} = \nu C_{15}H_{15A} + \nu C_{15}H_{15B} + \nu C_{15}H_{15C}$ (99)	νCH	
	3080	23	2949	$S_6 = \nu C_{13}H_{13B}$ (19), $S_7 = \nu C_{13}H_{13A} + \nu C_{13}H_{13C}$ (81)	νCH	
2949	3065	37	2934	$S_8 = \nu C_{14}H_{14A}$ (13)	νCH	
				$S_{10} = \nu C_{14}H_{14B} + \nu C_{14}H_{14C}$ (87)		
2573	2606	3257	2497	$S_3 = \nu O_1H_4$ (88)	νOH	
				$S_{17} = \nu N_4H_4$ (10)	νNH	
1718	1793	503	1721	$S_{19} = \nu C_9O_6 + \nu C_8O_5$ (73)	νCO	
1673	1756	979	1686	$S_{18} = \nu C_9O_6 - \nu C_8O_5$ (71)	νCO	
	1728	377	1659	$S_{20} = \nu C_7O_2$ (47) $S_{70} = \delta C_7O_1H_4 - \delta N_4H_4O_1$ (13)	$\nu CO, \delta COH, \delta NHO$	
1639	1689	301	1622	$S_{26} = \nu C_2C_3 + \nu C_5C_6 + \nu C_7O_2$ (43)	$\nu CC, \nu CO$	
				$S_{27} = \nu C_3C_4 + \nu C_4C_5$ (12)		
1598	1674	24	1608	$S_{21} = \nu C_{10}C_{11} - \nu C_{10}N_2$ (68)	$\nu CC, \nu CN$	
1579 ^f						
1565	1639	151	1574	$S_{31} = \nu C_1C_2 + \nu C_4C_5 - \nu C_3C_4$ (58)	νCC	
1552	1608	353	1545	$S_{29} = \nu C_{10}C_{11} + \nu C_{10}N_2$ (13)	$\nu CC, \nu CN, \delta CCN$	
				$S_{34} = \nu C_9N_2$ (10)		
				$S_{42} = \delta C_{11}C_{10}N_4 - \delta C_{11}C_{10}N_2$ (20)		
1530	1567	145	1506	$S_{23} = \nu C_{12}N_3$ (17)	$\nu CN, \delta COH, \delta NHO$	
				$S_{70} = \delta C_7O_1H_4 - \delta N_4H_4O_1$ (23)		
1499	1558	43	1497	$S_{23} = \nu C_{12}N_3$ (26)	$\nu CN, \delta COH, \delta NHO$	
				$S_{70} = \delta C_7O_1H_4 - \delta N_4H_4O_1$ (13)		
1459	1537	4	1477	$S_{41} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_3C_4C_5 + \delta C_4C_5C_6$ (15)	$\delta CCC, \delta COH, \delta CCH$	
				$S_{46} = \delta C_6O_4H_{4A}$ (26)		
				$S_{59} = \delta C_4C_5H_{5'} + \delta C_4C_3H_3'$ (21)		

1447	1510	46	1451	$S_{54} = \delta H_{14B}C_{14}H_{14C} + \delta H_{15A}C_{15}H_{15C} - \delta H_{15A}C_{15}H_{15B}$ (57) $S_{88} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14C}$ (10) $S_{91} = \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15B} - \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15A}$ (11)	$\delta HCH, \tau CNCH$
1438	1503	79	1445	$S_{49} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C}$ (44) $S_{84} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} - \tau C_8N_1C_{13}H_{13C}$ (15)	$\delta HCH, \tau CNCH$
	1501	216	1443	$S_{49} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C}$ (23) $S_{60} = \delta C_3C_4H_4'$ (10)	$\delta HCH, \delta CCCH$
	1496	13	1438	$S_{53} = \delta H_{14A}C_{14}H_{14B}$ (73) $S_{87} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14A}$ (27)	$\delta HCH, \tau CNCH$
	1493	7	1435	$S_{56} = \delta H_{15B}C_{15}H_{15C} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14C} - \delta H_{15A}C_{15}H_{15B}$ (45)	δHCH
	1486	12	1429	$S_{51} = \delta H_{13B}C_{13}H_{13C} - \delta H_{13A}C_{13}H_{13B}$ (73) $S_{85} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} - \tau C_8N_1C_{13}H_{13B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14A} + \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B}$ (27)	$\delta HCH, \tau CNCH$
1410	1472	61	1415	$S_{28} = \nu C_{10}N_4$ (13)	νCN
	1471	14	1414	$S_{55} = \delta H_{15A}C_{15}H_{15C} - \delta H_{15B}C_{15}H_{15C}$ (71) $S_{90} = \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15C} - \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15A}$ (29)	$\delta HCH, \tau CNCH$
	1454	29	1398	$S_{57} = \delta H_{15A}C_{15}H_{15B} + \delta H_{14B}C_{14}H_{14C} - \delta H_{15A}C_{15}H_{15C}$ (83)	δHCH
1390	1446	142	1390	$S_{24} = \nu C_4C_5 - \nu C_1C_6$ (15) $S_{45} = \delta C_2O_3H_3$ (20) $S_{46} = \delta C_6O_4H_4A$ (19)	$\nu CN, \delta COH$
	1439	30	1384	$S_{50} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C} + \delta H_{13A}C_{13}H_{13B}$ (50)	δHCH
	1428	4	1373	$S_{22} = \nu C_{12}N_4$ (10) $S_{52} = \delta H_{14A}C_{14}H_{14B} + \delta H_{14A}C_{14}H_{14C}$ (54)	$\nu CN, \delta HCH$
1358	1411	285	1357	$S_{23} = \nu C_{12}N_3$ (11) $S_{30} = \nu C_7O_1$ (10)	$\nu CN, \nu CO$
	1398	87	1345	$S_{33} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (33)	νCO
1322	1382	110	1329	$S_{22} = \nu C_{12}N_4$ (33)	νCN
	1360	83	1308	$S_{33} = \nu C_2O_3 + \nu C_6O_4$ (24) $S_{41} = \delta C_2C_3C_4 + \delta C_3C_4C_5 + \delta C_4C_5C_6$ (23) $S_{46} = \delta C_6O_4H_4A$ (10)	$\nu CO, \delta CCC, \delta COH$
	1350	58	1299	$S_{24} = \nu C_4C_5 - \nu C_1C_6$ (33) $S_{45} = \delta C_2O_3H_3$ (22) $S_{60} = \delta C_3C_4H_4'$ (13)	$\nu CC, \delta COH, \delta CCCH$
	1331	57	1281	$S_{28} = \nu C_{10}N_4$ (14) $S_{38} = \nu C_{14}N_2$ (16) $S_{74} = \delta C_9N_2C_{10}$ (16)	$\nu CN, \delta CNC$
	1301	283	1252	$S_{26} = \nu C_2C_3 + \nu C_5C_6 + \nu C_7O_2$ (16) $S_{30} = \nu C_7O_1$ (20) $S_{46} = \delta C_6O_4H_4A$ (13) $S_{59} = \delta C_4C_5H_5' + \delta C_4C_3H_3'$ (13)	$\nu CC, \nu CO, \delta COH, \delta CCCH$
	1286	46	1238	$S_{37} = \nu C_8N_1 + \nu C_{12}N_4$ (16) $S_{49} = \delta H_{13A}C_{13}H_{13C}$ (10) $S_{84} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} - \tau C_8N_1C_{13}H_{13C}$ (22)	$\nu CN, \delta HCH, \tau CNCH$
1217	1273	91	1225	$S_{64} = \delta N_4C_{12}N_3 + \delta C_9N_1C_8$ (13) $S_{88} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14C}$ (15)	$\delta NCN, \delta CNC, \tau CNCH$
	1267	158	1220	$S_{25} = \nu C_2C_3$ (17) $S_{32} = \nu C_6O_4 - \nu C_2O_3$ (25) $S_{60} = \delta C_3C_4H_4'$ (27)	$\nu CC, \nu CO, \delta CCCH$
	1244	8	1198	$S_{38} = \nu C_{14}N_2$ (18) $S_{39} = \nu C_{15}N_3$ (12) $S_{40} = \nu C_{13}N_1$ (14)	νCN

1163	1213	194	1168	$S_{28} = \nu_{C_{10}N_4}$ (11) $S_{48} = \delta_{N_3C_{12}H_{12}}$ (42) $S_{88} = \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14B}} - \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14C}}$ (10)	ν_{CN} , δ_{NCH} , τ_{CNCH}
	1191	34	1147	$S_{31} = \nu_{C_1C_2} + \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_3C_4}$ (11) $S_{58} = \delta_{C_4C_5H_5'} - \delta_{C_4C_3H_3'} - \delta_{C_3C_4H_4'}$ (75)	ν_{CN} , δ_{CCH}
1128	1152	0.01	1110	$S_{51} = \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13C}} - \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13B}}$ (10) $S_{53} = \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14B}}$ (16) $S_{87} = \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14B}} - \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14A}}$ (66)	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1150	0.5	1108	$S_{51} = \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13C}} - \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13B}}$ (16) $S_{53} = \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14B}}$ (10) $S_{85} = \tau_{C_8N_1C_{13}H_{13A}} - \tau_{C_8N_1C_{13}H_{13B}} - \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14A}} + \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14B}}$ (66)	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1148	0.01	1106	$S_{55} = \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15C}} - \delta_{H_{15B}C_{15}H_{15C}}$ (29) $S_{90} = \tau_{C_{11}N_3C_{15}H_{15C}} - \tau_{C_{11}N_3C_{15}H_{15A}}$ (69)	δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1146	36	1104	$S_{30} = \nu_{C_7O_1}$ (25) $S_{59} = \delta_{C_4C_5H_5'} + \delta_{C_4C_3H_3'}$ (22)	ν_{CO} , δ_{CCH}
1061	1098	16	1059	$S_{23} = \nu_{C_{12}N_3}$ (12) $S_{54} = \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} + \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15C}} - \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15B}}$ (14) $S_{91} = \tau_{C_{11}N_3C_{15}H_{15B}} - \tau_{C_{11}N_3C_{15}H_{15A}}$ (47)	ν_{CN} , δ_{HCH} , τ_{CNCH}
	1090	1	1051	$S_{34} = \nu_{C_9N_2}$ (12) $S_{40} = \nu_{C_{13}N_1}$ (13) $S_{68} = \delta_{C_{10}N_4C_{12}}$ (11) $S_{88} = \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14B}} - \tau_{C_{10}N_2C_{14}H_{14C}}$ (21)	ν_{CN} , δ_{CNC} , τ_{CNCH}
1050	1087	61	1048	$S_{103} = \tau_{C_{10}N_4H_4O_1} + \tau_{C_7O_1H_4N_4} - \tau_{C_1C_7O_1H_4}$ (20) $S_{107} = \tau_{C_7O_1H_4N_4}$	τ_{CNHO} , τ_{COHN} , τ_{CCOH} ,
	1084	5	1045	$S_{27} = \nu_{C_3C_4} + \nu_{C_4C_5}$ (43) $S_{59} = \delta_{C_4C_5H_5'} + \delta_{C_4C_3H_3'}$ (26)	ν_{CC} , δ_{CCH}
1031	1079	34	1040	$S_{24} = \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_1C_6}$ (10) $S_{25} = \nu_{C_2C_3}$ (13) $S_{32} = \nu_{C_6O_4} - \nu_{C_2O_3}$ (41) $S_{60} = \delta_{C_3C_4H_4'}$ (15) $S_{76} = \delta_{C_4C_5C_6} - \delta_{C_2C_3C_4}$ (10)	ν_{CC} , ν_{CO} , δ_{CCH} , δ_{CCC}
1000	1058	61	1020	$S_{35} = \nu_{C_9N_1}$ (16) $S_{37} = \nu_{C_8N_1} + \nu_{C_{12}N_4}$ (11) $S_{38} = \nu_{C_{14}N_2}$ (13) $S_{68} = \delta_{C_{10}N_4C_{12}}$ (12) $S_{84} = \tau_{C_8N_1C_{13}H_{13A}} - \tau_{C_8N_1C_{13}H_{13C}}$ (18)	ν_{CN} , δ_{CNC} , τ_{CNCH}
	1016	42	980	$S_{37} = \nu_{C_8N_1} + \nu_{C_{12}N_4}$ (10) $S_{38} = \nu_{C_{14}N_2}$ (21) $S_{40} = \nu_{C_{13}N_1}$ (20)	ν_{CN}
947	988	0.1	954	$S_{95} = \tau_{C_2C_3C_4H_4'} - \tau_{C_3C_4C_5H_5'}$ (75) $S_{99} = \tau_{C_6C_5C_4C_3} - \tau_{C_2C_3C_4C_5}$ (17)	τ_{CCCH} , τ_{CCCC}
	960	5	927	$S_{40} = \nu_{C_{13}N_1}$ (15) $S_{68} = \delta_{C_{10}N_4C_{12}}$ (16)	ν_{CN} , δ_{CNC}
874	881	16	852	$S_{83} = \tau_{C_{10}N_4C_{12}H_{12}}$ (87)	τ_{CNCH}
833	871	0.4	842	$S_{93} = \tau_{C_3C_4C_5H_5'} + \tau_{C_5C_4C_3H_3'}$ (83) $S_{111} = \gamma_{C_6C_5C_1O_4} + \gamma_{C_2C_3C_1O_3}$ (14)	τ_{CCCH} , γ_{CCCO}
	840	5	813	$S_{42} = \delta_{C_{11}C_{10}N_4} - \delta_{C_{11}C_{10}N_2}$ (11) $S_{62} = \delta_{N_1C_9O_6} - \delta_{C_9N_2C_{10}}$ (20) $S_{64} = \delta_{N_4C_{12}N_3} + \delta_{C_9N_1C_8}$ (10)	δ_{CCC} , δ_{NCO} , δ_{CNC} , δ_{NCH}
	834	13	807	$S_{30} = \nu_{C_7O_1}$ (12) $S_{65} = \delta_{C_3C_4C_5} - \delta_{C_4C_5C_6} + \delta_{O_1C_7O_2}$ (51)	ν_{CO} , δ_{CCC} , δ_{OCO}

772	805	32	779	$S_{81} = \gamma C_7 O_1 C_1 O_2$ (10) $S_{94} = \tau C_2 C_3 C_4 H_4' + \tau C_5 C_4 C_3 H_3' - \tau C_3 C_4 C_5 H_5'$ (40) $S_{100} = \tau C_2 C_3 C_1 O_3 - \tau C_6 C_5 C_1 O_4 - \tau C_2 C_3 C_4 C_5$ (36)	$\gamma COCO$, $\tau CCCH$, $\tau CCCC$, $\tau CCCC$
	801	22	775	$S_{81} = \gamma C_7 O_1 C_1 O_2$ (55) $S_{94} = \tau C_2 C_3 C_4 H_4' + \tau C_5 C_4 C_3 H_3' - \tau C_3 C_4 C_5 H_5'$ (15) $S_{116} = \tau C_1 C_6 O_4 H_{4A} + \gamma C_7 O_1 C_1 O_2$ (15)	$\gamma COCO$, $\tau CCCH$, $\gamma CCOH$
756	774	27	750	$S_{39} = \nu C_{15} N_3$ (19) $S_{63} = \delta C_{11} C_8 O_5$ (12)	νCN , δCCO
744	772	22	748	$S_{26} = \nu C_2 C_3 + \nu C_3 C_6 + \nu C_7 O_2$ (11) $S_{33} = \nu C_2 O_3 + \nu C_6 O_4$ (11) $S_{67} = \delta C_2 C_3 C_4 + \delta C_4 C_5 C_6 + \delta O_1 C_7 O_2$ (43)	νCC , νCO , δCCC , δOCO
	766	0.3	742	$S_{110} = \gamma C_9 N_1 N_2 O_6 + \gamma C_8 N_1 C_{11} O_5$ (92)	$\gamma CNNO$, $\gamma CNCO$
	763	106	739	$S_{94} = \tau C_2 C_3 C_4 H_4' + \tau C_5 C_4 C_3 H_3' - \tau C_3 C_4 C_5 H_5'$ (17) $S_{116} = \tau C_1 C_6 O_4 H_{4A} + \gamma C_7 O_1 C_1 O_2$ (66)	$\tau CCCH$, $\gamma CCOH$, $\gamma COCO$
710	760	13	736	$S_{109} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} - \gamma C_{12} N_4 C_{11} N_2 + \gamma C_9 N_1 N_2 O_6$ (75)	$\tau CCNC$, $\gamma CNCN$, $\gamma CNCN$
	703	3	682	$S_{97} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} + \tau C_{10} N_4 C_{11} N_2 - \tau C_8 N_1 C_{11} O_5$ (44) $S_{100} = \tau C_2 C_3 C_1 O_3 - \tau C_6 C_5 C_1 O_4 - \tau C_2 C_3 C_4 C_5$ (15)	$\tau CCNC$, $\tau CNCN$, $\tau CNCO$, $\tau CCCC$, $\tau CCCC$
	702	4	681	$S_{94} = \tau C_2 C_3 C_4 H_4' + \tau C_5 C_4 C_3 H_3' - \tau C_3 C_4 C_5 H_5'$ (10) $S_{97} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} + \tau C_{10} N_4 C_{11} N_2 - \tau C_8 N_1 C_{11} O_5$ (33) $S_{100} = \tau C_2 C_3 C_1 O_3 - \tau C_6 C_5 C_1 O_4 - \tau C_2 C_3 C_4 C_5$ (21)	$\tau CCCH$, $\tau CCNC$, $\tau CNCN$, $\tau CNCO$, $\tau CCCC$, $\tau CCCC$
647	660	2	641	$S_{39} = \nu C_{15} N_3$ (11) $S_{44} = \delta C_9 N_1 C_8 - \delta N_4 C_{12} N_3$ (30)	νCN , δCNC , δCNC
612	634	11	616	$S_{93} = \tau C_3 C_4 C_5 H_5' + \tau C_5 C_4 C_3 H_3'$ (12) $S_{111} = \gamma C_6 C_5 C_1 O_4 + \gamma C_2 C_3 C_1 O_3$ (64)	$\tau CCCH$, $\gamma CCCC$
	625	79	608	$S_{80} = \tau C_1 C_2 O_3 H_3 - \tau C_{10} N_4 C_{12} N_3$ (14) $S_{102} = \tau C_1 C_2 O_3 H_3 + \tau C_{10} N_4 C_{12} N_3$ (59)	$\tau CCOH$, $\tau CNCN$,
	623	16	606	$S_{80} = \tau C_1 C_2 O_3 H_3 - \tau C_{10} N_4 C_{12} N_3$ (61) $S_{102} = \tau C_1 C_2 O_3 H_3 + \tau C_{10} N_4 C_{12} N_3$ (14)	$\tau CCOH$, $\tau CNCN$
	614	3	597	$S_{27} = \nu C_3 C_4 + \nu C_4 C_5$ (11) $S_{33} = \nu C_2 O_3 + \nu C_6 O_4$ (10) $S_{36} = \nu C_1 C_7$ (13) $S_{41} = \delta C_2 C_3 C_4 + \delta C_3 C_4 C_5 + \delta C_4 C_5 C_6$ (18) $S_{67} = \delta C_2 C_3 C_4 + \delta C_4 C_5 C_6 + \delta O_1 C_7 O_2$ (23)	νCC , νCO , δCCC , δOCO
579	593	25	577	$S_{73} = \delta C_4 C_5 C_6 - \delta C_2 C_3 C_4 - \delta C_1 C_7 O_1 - \delta C_5 C_6 O_4 + \delta C_3 C_2 O_3$ (73)	δCCC , δCCO
546	563	0.1	548	$S_{34} = \nu C_9 N_2$ (10) $S_{35} = \nu C_9 N_1$ (13) $S_{69} = \delta C_{12} N_3 C_{15}$ (13)	νCN , δCNC
	539	21	525	$S_{76} = \delta C_4 C_5 C_6 - \delta C_2 C_3 C_4$ (66)	δCCC
	484	41	473	$S_{34} = \nu C_9 N_2$ (17) $S_{75} = \delta N_1 C_9 N_2$ (23)	νCN , δCNC
486	480	3	469	$S_{95} = \tau C_2 C_3 C_4 H_4' - \tau C_3 C_4 C_5 H_5'$ (16) $S_{99} = \tau C_6 C_5 C_4 C_3 - \tau C_2 C_3 C_4 C_5$ (66)	$\tau CCCH$, $\tau CCCC$
457	455	6	445	$S_{35} = \nu C_9 N_1$ (10) $S_{62} = \delta N_1 C_9 O_6 - \delta C_9 N_2 C_{10}$ (24) $S_{72} = \delta C_5 C_6 O_4 - \delta C_1 C_7 O_1$ (22)	νCN , δNCO , δCNC , δCCO
439	454	31	444	$S_{72} = \delta C_5 C_6 O_4 - \delta C_1 C_7 O_1$ (41)	δCCO
	449	67	440	$S_{41} = \delta C_2 C_3 C_4 + \delta C_3 C_4 C_5 + \delta C_4 C_5 C_6$ (10) $S_{43} = \delta C_3 C_2 O_3 + \delta C_1 C_7 O_1 + \delta C_5 C_6 O_4$ (27)	δCCC , δCCO
	435	7	426	$S_{43} = \delta C_3 C_2 O_3 + \delta C_1 C_7 O_1 + \delta C_5 C_6 O_4$ (16) $S_{74} = \delta C_9 N_2 C_{10}$ (23) $S_{79} = \delta C_{12} N_3 C_{15} - \delta C_{11} C_{10} N_2$ (10)	δCCO , δCNC , δCCN

404	9	397	$S_{43} = \delta C_3 C_2 O_3 + \delta C_1 C_7 O_1 + \delta C_5 C_6 O_4$ (12) $S_{63} = \delta C_{11} C_8 O_5$ (35) $S_{69} = \delta C_{12} N_3 C_{15}$ (10)	$\delta CCO, \delta CNC$
394	8	387	$S_{36} = \nu C_1 C_7$ (12) $S_{43} = \delta C_3 C_2 O_3 + \delta C_1 C_7 O_1 + \delta C_5 C_6 O_4$ (21) $S_{63} = \delta C_{11} C_8 O_5$ (11) $S_{71} = \delta C_1 C_2 C_3 + \delta C_2 C_1 C_7$ (10)	$\nu CN, \delta CCO, \delta CCC$
371	10	365	$S_{78} = \delta C_9 N_1 C_{13}$ (56)	δCNC
365	0.03	360	$S_{114} = \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3 - \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{10} N_4 C_{11} N_2 - \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12}$ (66) $S_{117} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} - \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3 - \gamma C_{10} N_4 C_{11} N_2$ (12)	$\gamma CCCN, \gamma CNCN, \tau CCNC,$
340	30	336	$S_{66} = \delta C_2 C_1 C_7$ (48) $S_{71} = \delta C_1 C_2 C_3 + \delta C_2 C_1 C_7$ (16)	δCCC
312	3	309	$S_{77} = \delta C_9 N_2 C_{14}$ (64) $S_{78} = \delta C_9 N_1 C_{13}$ (12)	$\delta CNC,$
272	0.03	271	$S_{105} = \tau C_{10} N_2 C_9 N_1 + \tau C_8 N_1 C_9 N_2$ (10) $S_{108} = \tau C_9 N_2 C_{10} N_4$ (11) $S_{115} = \gamma C_{13} C_8 C_9 N_1$ (60)	$\tau CNCN, \gamma CCCN$
260	0.06	259	$S_{101} = \tau C_1 C_2 C_3 C_4 - \tau C_3 C_2 C_1 C_7$ (17) $S_{112} = \tau C_1 C_2 C_3 C_4 + \tau C_2 C_3 C_4 C_5 + \tau C_3 C_2 C_1 C_7 + \gamma C_6 C_5 C_2 O_4$ (62)	$\tau CCCC, \gamma CCCO$
225	0.05	226	$S_{98} = \tau C_3 C_4 C_5 C_6 + \tau C_2 C_3 C_4 C_5$ (76)	$\tau CCCC$
223	0.001	224	$S_{113} = \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3$ (58)	$\gamma CCCN$
212	16	214	$S_{69} = \delta C_{12} N_3 C_{15}$ (27) $S_{79} = \delta C_{12} N_3 C_{15} - \delta C_{11} C_{10} N_2$ (43)	$\delta CNC, \delta CCN$
159	3	163	$S_{92} = \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15A} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15B} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15C}$ (12) $S_{108} = \tau C_9 N_2 C_{10} N_4$ (42)	$\tau CNCH, \tau CNCN$
125	8	131	$S_{101} = \tau C_1 C_2 C_3 C_4 - \tau C_3 C_2 C_1 C_7$ (12) $S_{106} = \tau C_8 N_1 C_9 N_2$ (22) $S_{115} = \gamma C_{13} C_8 C_9 N_1$ (10) $S_{117} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} - \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3 - \gamma C_{10} N_4 C_{11} N_2$ (14)	$\tau CCCC, \tau CNCN, \tau CCNC, \gamma CCCN, \gamma CNCN$
121	2	127	$S_{101} = \tau C_1 C_2 C_3 C_4 - \tau C_3 C_2 C_1 C_7$ (35) $S_{117} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} - \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3 - \gamma C_{10} N_4 C_{11} N_2$ (11)	$\tau CCCC, \tau CCNC, \gamma CCCN, \gamma CNCN$
115	0.06	121	$S_{86} = \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14A} + \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14B} + \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14C}$ (27) $S_{89} = \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13A} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13B} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13C}$ (14) $S_{92} = \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15A} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15B} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15C}$ (11) $S_{106} = \tau C_8 N_1 C_9 N_2$ (10) $S_{117} = \tau C_{11} C_{10} N_4 C_{12} - \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3 - \gamma C_{10} N_4 C_{11} N_2$ (17)	$\tau CNCH, \tau CNCN, \tau CCNC, \gamma CCCN, \gamma CNCN$
111	8	117	$S_{17} = \nu N_4 H_4$ (55)	νNH
110	0.02	116	$S_{86} = \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14A} + \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14B} + \tau C_{10} N_2 C_{14} H_{14C}$ (53) $S_{89} = \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13A} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13B} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13C}$ (15) $S_{113} = \gamma C_{14} C_9 C_{10} N_2 + \gamma C_{15} C_{11} C_{12} N_3$ (11)	$\tau CNCH, \gamma CCCN$
88	2	95	$S_{105} = \tau C_{10} N_2 C_9 N_1 + \tau C_8 N_1 C_9 N_2$ (46) $S_{108} = \tau C_9 N_2 C_{10} N_4$ (11)	$\tau CNCN$

	78	0.05	86	$S_{96} = \tau N_3 C_{12} N_4 H_4 - \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 + \tau C_2 C_1 C_7 O_1 - \tau C_7 O_1 H_4 N_4$ (55) $S_{103} = \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 + \tau C_7 O_1 H_4 N_4 - \tau C_1 C_7 O_1 H_4$ (11)	τ NCNH, τ CNHO, τ CCCO, τ COHN, τ CCOH
	77	0.4	85	$S_{47} = \delta C_{12} N_4 H_4 - \delta N_4 H_4 O_1 - \delta C_7 O_1 H_4$ (68)	δ CNH, δ NHO, δ COH
	74	0.6	82	$S_{89} = \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13A} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13B} + \tau C_8 N_1 C_{13} H_{13C}$ (47) $S_{106} = \tau C_8 N_1 C_9 N_2$ (22)	τ CNCH, τ CNCN
	65	0.4	73	$S_{92} = \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15A} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15B} + \tau C_{11} N_3 C_{15} H_{15C}$ (59)	τ CNCH
	44	2	53	$S_{82} = \tau C_{11} O_2 O_1 H_4 + \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 + \tau C_7 C_1 H_4 N_4$ (57) $S_{108} = \tau C_9 N_2 C_{10} N_4$ (16)	τ COOH, τ CNHO, τ CCHN, τ CNCN
	34	2	44	$S_{61} = \delta C_{12} N_4 H_4 + \delta N_4 C_4 O_1$ (69) $S_{70} = \delta C_7 O_1 H_4 - \delta N_4 H_4 O_1$ (15)	δ CNH, δ NCO, δ COH, δ NHO
	19	0.4	30	$S_{104} = \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 - \tau N_3 C_{12} N_4 H_4 + \tau C_2 C_1 C_7 O_1 + \tau C_7 O_1 H_4 N_4$ (67)	τ CNHO, τ CNCNH, τ CCCO, τ COHN
	13	0.3	24	$S_{96} = \tau N_3 C_{12} N_4 H_4 - \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 + \tau C_2 C_1 C_7 O_1 - \tau C_7 O_1 H_4 N_4$ (13) $S_{103} = \tau C_{10} N_4 H_4 O_1 + \tau C_7 O_1 H_4 N_4 - \tau C_1 C_7 O_1 H_4$ (57) $S_{107} = \tau C_7 O_1 H_4 N_4$ (14)	τ NCNH, τ CNHO, τ CCCO, τ COHN, τ CCOH

^a wavenumbers (cm⁻¹); vs – very strong, s – strong, m – medium, w – weak, vw – very weak, sh – shoulder;

^b Calculated infrared intensities in km·mol⁻¹;

^c Scaling Eqs. $\tilde{\nu}_{pred} = 0.9536\tilde{\nu}_{calc} + 11.5$; $r = 0.9996$;

^d PED – the potential energy distribution, % in bracket;

^e Abbreviations: v – stretching, δ – in-plane deformation, γ – out-of-plane deformation, τ – torsion;

^f Absent in the theoretical spectrum.

Tab. S13. Internal coordinates (PED) used in the normal modes analysis for CAF-26DHBA (IIa), calculated frequencies, PED (%) and descriptions.

Local group coordinates	Calculated frequencies (cm ⁻¹), PED (%)	Descriptions ^a
$S_1 = \nu O_3 H_3$	3645 (99)	ν OH
$S_2 = \nu O_4 H_{4A}$	3404 (99)	ν OH
$S_3 = \nu O_1 H_4$	2606 (88)	ν OH
$S_4 = \nu C_{12} H_{12}$	3278 (99)	ν CH
$S_5 = \nu C_{13} H_{13A} - \nu C_{13} H_{13C}$	3152 (100)	ν CH
$S_6 = \nu C_{13} H_{13B}$	3197 (81), 3080 (19)	ν CH
$S_7 = \nu C_{13} H_{13A} + \nu C_{13} H_{13C}$	3197 (19), 3080 (81)	ν CH
$S_8 = \nu C_{14} H_{14A}$	3195 (87), 3065 (13)	ν CH
$S_9 = \nu C_{14} H_{14B} - \nu C_{14} H_{14C}$	3136 (100)	ν CH
$S_{10} = \nu C_{14} H_{14B} + \nu C_{14} H_{14C}$	3195 (13), 3065 (87)	ν CH
$S_{11} = \nu C_{15} H_{15A} - \nu C_{15} H_{15B}$	3166 (100)	ν CH
$S_{12} = \nu C_{15} H_{15A} + \nu C_{15} H_{15B} - \nu C_{15} H_{15C}$	3179 (99)	ν CH
$S_{13} = \nu C_{15} H_{15A} + \nu C_{15} H_{15B} + \nu C_{15} H_{15C}$	3082 (99)	ν CH
$S_{14} = \nu C_5 H_{5'} - \nu C_3 H_{3'}$	3218 (95)	ν CH
$S_{15} = \nu C_5 H_{5'} + \nu C_3 H_{3'}$	3223 (85), 3185 (10)	ν CH
$S_{16} = \nu C_4 H_{4'}$	3185 (90)	ν CH
$S_{17} = \nu N_4 H_4$	2606 (10) 111 (55)	ν NH
$S_{18} = \nu C_9 O_6 - \nu C_8 O_5$	1756 (71)	ν CO
$S_{19} = \nu C_9 O_6 + \nu C_8 O_5$	1793 (73)	ν CO
$S_{20} = \nu C_7 O_2$	1728 (47)	ν CO
$S_{21} = \nu C_{10} C_{11} - \nu C_{10} N_2$	1674 (68)	ν CC, ν CN
$S_{22} = \nu C_{12} N_4$	1428 (10), 1382 (33)	ν CN

$S_{23} = \nu_{C_{12}N_3}$	1567 (17), 1558 (26), 1411 (11), 1098 (12)	ν_{CN}
$S_{24} = \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_1C_6}$	1446 (15), 1350 (33), 1079 (10)	ν_{CC}
$S_{25} = \nu_{C_2C_3}$	1267 (17), 1079 (13)	ν_{CC}
$S_{26} = \nu_{C_2C_3} + \nu_{C_5C_6} + \nu_{C_7O_2}$	1689 (43), 1301 (16), 772 (11)	ν_{CC}, ν_{CO}
$S_{27} = \nu_{C_3C_4} + \nu_{C_4C_5}$	1689 (12), 1084 (43), 614 (11)	ν_{CC}
$S_{28} = \nu_{C_{10}N_4}$	1472 (13), 1331 (14), 1213 (11)	ν_{CN}
$S_{29} = \nu_{C_{10}C_{11}} + \nu_{C_{10}N_2}$	1608 (13)	ν_{CC}, ν_{CN}
$S_{30} = \nu_{C_7O_1}$	1411 (10), 1301 (20), 1146 (25), 834 (12)	ν_{CO}
$S_{31} = \nu_{C_1C_2} + \nu_{C_4C_5} - \nu_{C_3C_4}$	1639 (58), 1191 (11)	ν_{CC}
$S_{32} = \nu_{C_6O_4} - \nu_{C_2O_3}$	1267 (25), 1079 (41)	ν_{CN}
$S_{33} = \nu_{C_2O_3} + \nu_{C_6O_4}$	1398 (13), 1360 (24), 772 (11), 614 (10)	ν_{CO}
$S_{34} = \nu_{C_9N_2}$	1608 (10), 1090 (12), 563 (10), 484 (17)	ν_{CN}
$S_{35} = \nu_{C_9N_1}$	1058 (16), 563 (13), 455 (10)	ν_{CN}
$S_{36} = \nu_{C_1C_7}$	614 (13), 394 (12)	ν_{CC}
$S_{37} = \nu_{C_8N_1} + \nu_{C_{12}N_4}$	1286 (16), 1058 (11), 1016 (10)	ν_{CN}
$S_{38} = \nu_{C_{14}N_2}$	1331 (16), 1244 (18), 1058 (13), 1016 (21)	ν_{CN}
$S_{39} = \nu_{C_{15}N_3}$	1244 (12), 774 (19), 660 (11)	ν_{CN}
$S_{40} = \nu_{C_{13}N_1}$	1244 (14), 1090 (13), 1016 (20), 960 (15)	ν_{CN}
$S_{41} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_3C_4C_5} + \delta_{C_4C_5C_6}$	1537 (15), 1360 (23), 614 (18), 449 (10)	δ_{CCC}
$S_{42} = \delta_{C_{11}C_{10}N_4} - \delta_{C_{11}C_{10}N_2}$	1608 (20), 840 (11)	δ_{CCC}
$S_{43} = \delta_{C_3C_2O_3} + \delta_{C_1C_7O_1} + \delta_{C_5C_6O_4}$	449 (27), 435 (16), 404 (12), 394 (21)	δ_{CCO}
$S_{44} = \delta_{C_9N_1C_8} - \delta_{N_4C_{12}N_3}$	660 (30)	$\delta_{CNC}, \delta_{NCN}$
$S_{45} = \delta_{C_2O_3H_3}$	1446 (20), 1350 (22)	δ_{COH}
$S_{46} = \delta_{C_6O_4H_{4A}}$	1537 (26), 1446 (19), 1360 (10), 1301 (13)	δ_{COH}
$S_{47} = \delta_{C_{12}N_4H_4} - \delta_{N_4H_4O_1} - \delta_{C_7O_1H_4}$	77 (68)	$\delta_{CNH}, \delta_{NHO}, \delta_{COH}$
$S_{48} = \delta_{N_3C_{12}H_{12}}$	1213 (42)	δ_{NCH}
$S_{49} = \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13C}}$	1503 (44), 1501 (23), 1286 (10)	δ_{HCH}
$S_{50} = \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13C}} + \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13B}}$	1439 (50)	δ_{HCH}
$S_{51} = \delta_{H_{13B}C_{13}H_{13C}} - \delta_{H_{13A}C_{13}H_{13B}}$	1486 (73), 1152 (10), 1150 (16)	δ_{HCH}
$S_{52} = \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14B}} + \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14C}}$	1428 (54)	δ_{HCH}
$S_{53} = \delta_{H_{14A}C_{14}H_{14B}}$	1496 (73), 1152 (16), 1150 (10)	δ_{HCH}
$S_{54} = \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} + \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15C}} - \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15B}}$	1510 (57), 1098 (14)	δ_{HCH}
$S_{55} = \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15C}} - \delta_{H_{15B}C_{15}H_{15C}}$	1471 (71), 1148 (29)	δ_{HCH}
$S_{56} = \delta_{H_{15B}C_{15}H_{15C}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} - \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15B}}$	1493 (45)	δ_{HCH}
$S_{57} = \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15B}} + \delta_{H_{14B}C_{14}H_{14C}} - \delta_{H_{15A}C_{15}H_{15C}}$	1454 (83)	δ_{HCH}
$S_{58} = \delta_{C_4C_5H_5'} - \delta_{C_4C_3H_3'} - \delta_{C_3C_4H_4'}$	1191 (75)	δ_{CCH}
$S_{59} = \delta_{C_4C_5H_5'} + \delta_{C_4C_3H_3'}$	1537 (21), 1301 (13), 1146 (22), 1084 (26)	δ_{CCH}
$S_{60} = \delta_{C_3C_4H_4'}$	1501 (10), 1350 (13), 1267 (27), 1079 (15)	δ_{CCH}
$S_{61} = \delta_{C_{12}N_4H_4} + \delta_{N_4C_4O_1}$	34 (69)	$\delta_{CNH}, \delta_{NCO}$
$S_{62} = \delta_{N_1C_9O_6} - \delta_{C_9N_2C_{10}}$	840 (20), 455 (24)	$\delta_{NCO}, \delta_{CNC}$
$S_{63} = \delta_{C_{11}C_8O_5}$	774 (12), 404 (35), 394 (11)	δ_{CCO}
$S_{64} = \delta_{N_4C_{12}N_3} + \delta_{C_9N_1C_8}$	1273 (13), 840 (10)	$\delta_{NCN}, \delta_{CNC}$
$S_{65} = \delta_{C_3C_4C_5} - \delta_{C_4C_5C_6} + \delta_{O_1C_7O_2}$	834 (51)	$\delta_{CCC}, \delta_{OCO}$
$S_{66} = \delta_{C_2C_1C_7}$	340 (48)	δ_{CCC}
$S_{67} = \delta_{C_2C_3C_4} + \delta_{C_4C_5C_6} + \delta_{O_1C_7O_2}$	772 (43), 614 (23)	$\delta_{CCC}, \delta_{OCO}$

$S_{68} = \delta C_{10}N_4C_{12}$	1090 (11), 1058 (12), 960 (16)	δCNC
$S_{69} = \delta C_{12}N_3C_{15}$	563 (13), 404 (10), 212 (27)	δCNC
$S_{70} = \delta C_7O_1H_4 - \delta N_4H_4O_1$	1728 (13), 1567 (23), 1558 (13), 34 (15)	$\delta COH, \delta NHO$
$S_{71} = \delta C_1C_2C_3 + \delta C_2C_1C_7$	394 (10), 340 (16)	δCCC
$S_{72} = \delta C_5C_6O_4 - \delta C_1C_7O_1$	455 (22), 454 (41)	δCCO
$S_{73} = \delta C_4C_5C_6 - \delta C_2C_3C_4 - \delta C_1C_7O_1 - \delta C_5C_6O_4 + \delta C_3C_2O_3$	593 (73)	$\delta CCC, \delta CCO$
$S_{74} = \delta C_9N_2C_{10}$	1331 (16), 435 (23)	δCNC
$S_{75} = \delta N_1C_9N_2$	484 (23)	δCNC
$S_{76} = \delta C_4C_5C_6 - \delta C_2C_3C_4$	1079 (10), 539 (66)	δCCC
$S_{77} = \delta C_9N_2C_{14}$	312 (64)	δCNC
$S_{78} = \delta C_9N_1C_{13}$	371 (56), 312 (12)	δCNC
$S_{79} = \delta C_{12}N_3C_{15} - \delta C_{11}C_{10}N_2$	435 (10), 212 (43)	$\delta CNC, \delta CCN$
$S_{80} = \tau C_1C_2O_3H_3 - \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$	625 (14), 623 (61)	$\tau CCOH, \tau CNCN$
$S_{81} = \gamma C_7O_1C_1O_2$	805 (10), 801 (55)	$\gamma COCO$
$S_{82} = \tau C_{11}O_2O_1H_4 + \tau C_{10}N_4H_4O_1 + \tau C_7C_1H_4N_4$	44 (57)	$\tau COOH, \tau CNHO, \tau CCHN$
$S_{83} = \tau C_{10}N_4C_{12}H_{12}$	881 (87)	$\tau CNCH$
$S_{84} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} - \tau C_8N_1C_{13}H_{13C}$	1503 (15), 1286 (22), 1058 (18)	$\tau CNCH$
$S_{85} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} - \tau C_8N_1C_{13}H_{13B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14A} + \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B}$	1486 (27), 1150 (66)	$\tau CNCH$
$S_{86} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14A} + \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} + \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14C}$	115 (27), 110 (53)	$\tau CNCH$
$S_{87} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14A}$	1496 (27), 1152 (66)	$\tau CNCH$
$S_{88} = \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14B} - \tau C_{10}N_2C_{14}H_{14C}$	1510 (10), 1273 (15), 1213 (10), 1090 (21)	$\tau CNCH$
$S_{89} = \tau C_8N_1C_{13}H_{13A} + \tau C_8N_1C_{13}H_{13B} + \tau C_8N_1C_{13}H_{13C}$	115 (14), 110 (15), 74 (47)	$\tau CNCH$
$S_{90} = \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15C} - \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15A}$	1471 (29), 1148 (69)	$\tau CNCH$
$S_{91} = \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15B} - \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15A}$	1510 (11), 1098 (47)	$\tau CNCH$
$S_{92} = \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15A} + \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15B} + \tau C_{11}N_3C_{15}H_{15C}$	159 (12), 115 (11), 65 (59)	$\tau CNCH$
$S_{93} = \tau C_3C_4C_5H_5' + \tau C_5C_4C_3H_3'$	871 (83), 634 (12)	$\tau CCCH$
$S_{94} = \tau C_2C_3C_4H_4' + \tau C_5C_4C_3H_3' - \tau C_3C_4C_5H_5'$	805 (40), 801 (15), 763 (17), 702 (10)	$\tau CCCH$
$S_{95} = \tau C_2C_3C_4H_4' - \tau C_3C_4C_5H_5'$	988 (75), 480 (16)	$\tau CCCH$
$S_{96} = \tau N_3C_{12}N_4H_4 - \tau C_{10}N_4H_4O_1 + \tau C_2C_1C_7O_1 - \tau C_7O_1H_4N_4$	78 (55), 13 (13)	$\tau NCNH, \tau CNHO, \tau CCO, \tau COHN$
$S_{97} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} + \tau C_{10}N_4C_{11}N_2 - \tau C_8N_1C_{11}O_5$	703 (44), 702 (33)	$\tau CCNC, \tau CNCN, \tau CNCO$
$S_{98} = \tau C_3C_4C_5C_6 + \tau C_2C_3C_4C_5$	225 (76)	$\tau CCCC$
$S_{99} = \tau C_6C_5C_4C_3 - \tau C_2C_3C_4C_5$	988 (19), 480 (66)	$\tau CCCC$
$S_{100} = \tau C_2C_3C_1O_3 - \tau C_6C_5C_1O_4 - \tau C_2C_3C_4C_5$	805 (36), 703 (16), 702 (21)	$\tau CCO, \tau CCCC$
$S_{101} = \tau C_1C_2C_3C_4 - \tau C_3C_2C_1C_7$	260 (17), 125 (12), 121 (35)	$\tau CCCC$
$S_{102} = \tau C_1C_2O_3H_3 + \tau C_{10}N_4C_{12}N_3$	625 (59), 623 (14)	$\tau CCOH, \tau CNCN$
$S_{103} = \tau C_{10}N_4H_4O_1 + \tau C_7O_1H_4N_4 - \tau C_1C_7O_1H_4$	1087 (20), 78 (11), 13 (57)	$\tau CNHO, \tau COHN, \tau CCOH$
$S_{104} = \tau C_{10}N_4H_4O_1 - \tau N_3C_{12}N_4H_4 + \tau C_2C_1C_7O_1 + \tau C_7O_1H_4N_4$	19 (67)	$\tau CNHO, \tau NCNH, \tau CCO, \tau COHN$
$S_{105} = \tau C_{10}N_2C_9N_1 + \tau C_8N_1C_9N_2$	272 (10), 88 (46)	$\tau CNCN$
$S_{106} = \tau C_8N_1C_9N_2$	125 (25), 115 (10), 74 (22)	$\tau CNCN$

$S_{107} = \tau C_7O_1H_4N_4$	1087 (72), 13 (14)	$\tau COHN$
$S_{108} = \tau C_9N_2C_{10}N_4$	272 (11), 159 (42), 88 (11), 44 (16)	$\tau CNCN$
$S_{109} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} - \gamma C_{12}N_4C_{11}N_2 + \gamma C_9N_1N_2O_6$	760 (75)	$\tau CCNC, \gamma CNCN, \gamma CNCN$
$S_{110} = \gamma C_9N_1N_2O_6 + \gamma C_8N_1C_{11}O_5$	766 (92)	$\gamma CNNO, \gamma CNCO$
$S_{111} = \gamma C_6C_5C_1O_4 + \gamma C_2C_3C_1O_3$	871 (14), 634 (64)	$\gamma CCCO$
$S_{112} = \tau C_1C_2C_3C_4 + \tau C_2C_3C_4C_5 + \tau C_3C_2C_1C_7 + \gamma C_6C_5C_2O_4$	260 (62)	$\tau CCCC, \gamma CCCC$
$S_{113} = \gamma C_{14}C_9C_{10}N_2 + \gamma C_{15}C_{11}C_{12}N_3$	223 (58), 110 (11)	$\gamma CCCN$
$S_{114} = \gamma C_{15}C_{11}C_{12}N_3 - \gamma C_{14}C_9C_{10}N_2 + \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2 - \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12}$	365 (66)	$\gamma CCCN, \gamma CNCN, \tau CCNC$
$S_{115} = \gamma C_{13}C_8C_9N_1$	272 (60), 125 (10)	$\gamma CCCN$
$S_{116} = \tau C_1C_6O_4H_4A + \gamma C_7O_1C_1O_2$	801 (15), 763 (66)	$\gamma CCOH, \gamma COCO$
$S_{117} = \tau C_{11}C_{10}N_4C_{12} - \gamma C_{14}C_9C_{10}N_2 + \gamma C_{15}C_{11}C_{12}N_3 - \gamma C_{10}N_4C_{11}N_2$	365 (12), 125 (14), 121 (11), 115 (17)	$\tau CCNC, \gamma CCCN, \gamma CNCN$

^a ν – stretching, δ – in-plane deformation, γ – out-of-plane deformation, τ – torsion.

DSC curves

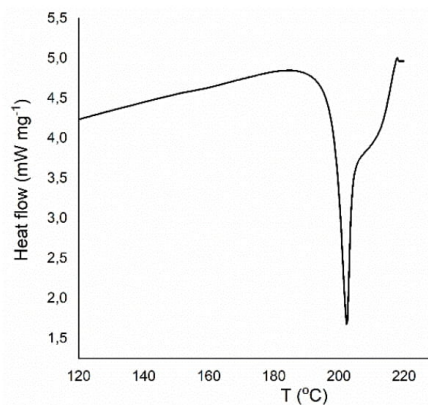


Fig. S4. DSC curve of TBR-26DHBA (I).

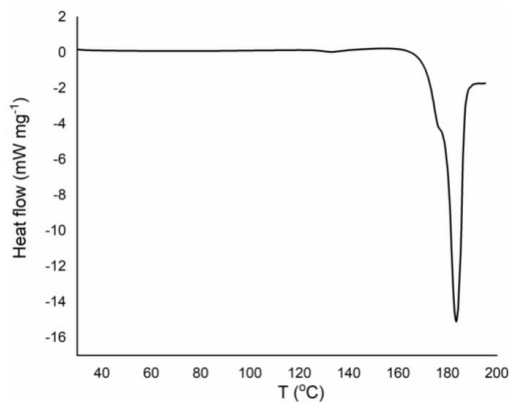


Fig. S5. DSC curve of CAF-26DHBA (II).

Oświadczenia współautorów

Poznań, dnia 21.12.2022 r.

mgr Mateusz Gołdyn
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o merytorycznym wkładzie w powstanie publikacji

Oświadczam, iż mój udział w niniejszych pracach, wchodzących w skład przygotowywanej przeze mnie rozprawy doktorskiej, był wiodący.

[A1] **M. Gołdyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*, CrystEngComm, 21 (38), 2019, 5721-5732

Mój udział w pracy [A1] obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie syntez kokryształów, przeprowadzenie pomiarów rentgenowskich oraz charakterystykę strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przegląd literaturowy, przygotowanie i opracowanie manuskryptu włącznie z częścią graficzną pracy oraz zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem osobą odpowiedzialną za korespondencję z edytorem oraz wprowadzenie poprawek do manuskryptu zgodnie z zastrzeżeniami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji. Swoją udział w powstanie tej pracy oceniam na poziomie 75%.

[A2] **M. Gołdyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as coformers*, CrystEngComm, 21 (48), 2019, 7373-7388

Mój udział w pracy [A2] obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie syntez kompleksów molekularnych, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, zebranie cytowanej literatury, przygotowanie i opracowanie zarówno części graficznej oraz literaturowej oraz zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem osobą odpowiedzialną za korespondencję z edytorem oraz korektę manuskryptu zgodnie z uwagami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji. Swoją udział w powstanie tej pracy oceniam na poziomie 70%.

[A3] **M. Gołdyn***, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska, *Novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acids as coformers: synthetic approach and supramolecular analysis*, Crystal Growth & Design, 21 (1), 2021, 396-413

Mój udział w pracy [A3] obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie i przeprowadzenie syntez kompleksów molekularnych, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przegląd literaturowy, przygotowanie i korektę manuskryptu, opracowanie części graficznej oraz zdeponowanie danych do opisanych struktur w bazie krystalograficznej CSD. Byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz korektę publikacji zgodnie z uwagami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji. Swoją udział w powstanie tej pracy oceniam na poziomie 85%.

[A4] **M. Gołdyn***, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, 2021, 713-724

Mój udział w pracy [A4] obejmował opracowanie koncepcji i koordynację przebiegu pracy, zaprojektowanie i przeprowadzenie kokrysztalizacji metodą roztworową, mechanochemiczną oraz z wykorzystaniem mikrofal, wykonanie pomiarów rentgenowskich razem z charakterystyką strukturalną otrzymanych układów, interpretację i dyskusję otrzymanych wyników, przygotowanie i korektę manuskryptu wraz z częścią graficzną, zdeponowanie danych w bazie krystalograficznej CSD. Byłem odpowiedzialny za korespondencję z edytorem oraz wprowadzenie poprawek do manuskryptu zgodnie z zaleceniami recenzentów. Jestem autorem do korespondencji. Swoją udział w powstanie tej pracy oceniam na poziomie 70%.

Mateusz Gołdyn

Podpis doktoranta

E. Bartoszak-Adamska

Podpis promotora pracy doktorskiej

Poznań, dnia 21.12.2022r....

Prof. UAM dr hab. Elżbieta Bartoszak-Adamska
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższych pracach:

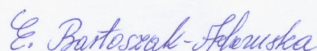
[A1] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*, CrystEngComm, 21 (38), **2019**, 5721-5732

[A2] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as coformers*, CrystEngComm, 21 (48), **2019**, 7373-7388

[A3] **M. Goldyn***, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska, *Novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acids as coformers: synthetic approach and supramolecular analysis*, Crystal Growth & Design, 21 (1), **2021**, 396-413

[A4] **M. Goldyn***, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, **2021**, 713-724

mój udział polegał na nadzorowaniu badań prowadzonych przez Doktoranta, konsultacji podczas interpretacji oraz dyskusji wyników, korekcie językowej oraz krytycznej ocenie manuskryptu pod kątem merytorycznym. Swój udział w pracach [A1] oraz [A4] szacuję na 5%, a w pracach [A2] i [A3] na 10%. Oświadczam, iż wkład mgr. Mateusza Gołdyna w powyższych pracach był wiodący.



Prof. UAM dr hab. Elżbieta Bartoszak-Adamska

Poznań, dnia 15.04.2023r.

mgr Daria Larowska-Zarych
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższych pracach:

[A1] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*, CrystEngComm, 21 (38), 2019, 5721-5732

mój udział polegał na przeprowadzeniu oraz interpretacji pomiarów spektroskopowych UV-Vis, a także wykonaniu i interpretacji pomiarów TGA i DSC. Brałam również udział w korekcie tekstu obu manuskryptów oraz dyskusji wyników. Swój udział w tej pracy szacuję na 15%.

[A2] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as coformers*, CrystEngComm, 21 (48), 2019, 7373-7388

mój udział polegał na przeprowadzeniu i interpretacji pomiarów spektroskopowych UV-Vis, a także interpretacji pomiarów TGA i DSC. Brałam również udział w korekcie tekstu obu manuskryptów oraz dyskusji wyników. Swój udział w niniejszej pracy szacuję na 10%.

[A3] **M. Goldyn***, D. Larowska, E. Bartoszak-Adamska, *Novel purine alkaloid cocrystals with trimesic and hemimellitic acids as coformers: synthetic approach and supramolecular analysis*, Crystal Growth & Design, 21 (1), 2021, 396-413

mój udział polegał na przeprowadzeniu badań spektroskopowych UV-Vis oraz dyskusji wyników w tym zakresie. Swój udział w tej pracy szacuję na 5%.


mgr Daria Larowska-Zarych

Poznań, dnia 22.12.2022r.


Prof. UAM dr hab. Anna Komasa
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższej pracy:

[A4] **M. Goldyn***, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, 2021, 713-724

mój udział polegał na przeprowadzeniu pomiarów spektroskopowych FT-IR oraz obliczeń teoretycznych dla omawianych kompleksów na podstawie współrzędnych ortogonalnych wyznaczonych z pomiarów rentgenowskich. Brałam również udział w korekcie tekstu niniejszego manuskryptu. Swój udział w pracy szacuję na 15%.


Prof. UAM dr hab. Anna Komasa

Poznań, dnia 17.01.2023r.....

dr inż. Mateusz Pawlaczyk
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższej pracy:

[A4] **M. Goldyn***, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, 2021, 713-724

mój udział polegał na określeniu rozpuszczalności badanych kompleksów na podstawie pomiarów spektroskopowych UV-vis oraz dyskusji uzyskanych wyników. Swój udział w pracy [A4] szacuję na 5%.

Mateusz Pawlaczyk
dr inż. Mateusz Pawlaczyk

Poznań, dnia 21.12.2022

mgr Weronika Nowak
Wydział Chemii
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8
61-614 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższych pracach:

[A1] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Theobromine cocrystals with monohydroxybenzoic acids – synthesis, X-ray structural analysis, solubility and thermal properties*, CrystEngComm, 21 (38), 2019, 5721-5732

mój udział polegał na prowadzeniu krystalizacji metodą powolnego odparowania z roztworu na podstawie wcześniej zaprojektowanych syntez. Swój udział w niniejszej pracy szacuję na 5%.

[A2] **M. Goldyn***, D. Larowska, W. Nowak, E. Bartoszak-Adamska, *Synthon hierarchy in theobromine cocrystals with hydroxybenzoic acids as cofomers*, CrystEngComm, 21 (48), 2019, 7373-7388

mój udział polegał na prowadzeniu krystalizacji metodą powolnego odparowania z roztworu oraz metodą mechanochemiczną na podstawie wcześniej zaprojektowanych eksperymentów. Brałam również udział w dyskusji uzyskanych wyników. Swój udział w niniejszej pracy szacuję na 10%.

mgr Weronika Nowak
Weronika Nowak

Poznań, dnia 28.01.2023

mgr Aneta Lewandowska
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej
Wydział Technologii Chemicznej
Politechnika Poznańska
ul. Berdychowo 4
60-695 Poznań

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, iż w poniższej pracy:

[A4] **M. Goldyn***, A. Komasa, M. Pawlaczyk, A. Lewandowska, E. Bartoszak-Adamska, *Salts of purine alkaloids caffeine and theobromine with 2,6-dihydroxybenzoic acid as coformer: structural, theoretical, thermal and spectroscopic studies*, Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry, 77, **2021**, 713-724

mój udział polegał na przeprowadzeniu i interpretacji pomiarów TGA i DSC. Brałam również udział w korekcie tekstu oraz dyskusji wyników w zakresie stabilności termicznej opisywanych związków. Swój udział w pracy [A4] szacuję na 5%.

mgr Aneta Lewandowska

Aneta Lewandowska