

# TỔNG HỢP VÀ PHÂN TÍCH CẤU TRÚC TINH THỂ SORAFENIB SULFATE

## PREPARATION AND ANALYZATION OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF SORAFENIB SULFATE

Phan Chi Uyên<sup>1\*</sup>, Nguyễn Công Vinh<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Sơn Hoàng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Việt Hà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm Kỹ thuật - Đại học Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Y Dược - Đại học Đà Nẵng

\*Tác giả liên hệ: pcuyen@ute.udn.vn

(Nhận bài: 19/3/2021; Chấp nhận đăng: 05/10/2021)

**Tóm tắt** - Sorafenib (Sor), là loại thuốc được sử dụng điều trị một số bệnh ung thư ở người, tuy nhiên nó có độ tan rất thấp. Trong các phương pháp nâng cao độ tan của thuốc thì phương pháp tạo muối là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất. Vì vậy, trong nghiên cứu này muối sorafenib sulfate (Sor-Sf) đã được điều chế, và sản phẩm được chứng minh bằng hình ảnh chụp dưới kính hiển vi quang học và giản đồ nhiễu xạ tia X. Cấu trúc tinh thể của Sor-Sf đã được phân tích thông qua hệ thống liên kết liên phân tử trong mạng lưới tinh thể (gồm liên kết hydro và tương tác tĩnh điện  $\pi \cdots \pi$ ). Liên kết hydro giữa các ion được khảo sát rõ hơn bằng bề mặt Hirshfeld biểu diễn dưới dạng bản đồ  $d_{\text{norm}}$ . Bản đồ shape index và curvedness thể hiện tương tác  $\pi \cdots \pi$  trong tinh thể. Biểu đồ dấu vân tay và đóng góp tương đối của các môi tương tác chính giữa các nguyên tử trong muối Sor-Sf cũng đã được nghiên cứu.

**Từ khóa** - Sorafenib; Sorafenib sulfate; cấu trúc tinh thể; liên kết hydro; bề mặt Hirshfeld

### 1. Đặt vấn đề

Đặc điểm cấu trúc không gian ở dạng tinh thể của các hợp chất dược phẩm là một thông tin rất quan trọng để đảm bảo chất lượng và nghiên cứu các yếu tố về sinh khả dụng của thuốc. Trong đó, phân tích cấu trúc đơn tinh thể bằng phương pháp nhiễu xạ tia X là yêu cầu bắt buộc của việc phát triển dược phẩm [1].

Sorafenib (Sor) là một loại thuốc đường uống có hoạt tính chữa trị ung thư [2]. Nó được FDA (Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) phê chuẩn sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân bị ung thư gan giai đoạn cuối, ung thư thận giai đoạn cuối, và ung thư tuyến giáp trạng giai đoạn cuối,... [3]. Bằng cách điều chỉnh sự phát triển, tăng sinh và ngăn chặn sự hình thành các mạch máu mới trong các mô khối u, Sor có thể ngăn chặn sự phát triển của các tế bào khối u [4]. Sor được phân loại vào phân nhóm II trong hệ thống phân loại sinh dược học, có độ hòa tan trong nước rất thấp nhưng có tính thấm tốt [5]. Do đó, cải thiện độ tan của Sor có tầm quan trọng lớn về mặt lâm sàng [6].

Đã có nhiều muối của sorafenib được tổng hợp và nghiên cứu, như muối hydrochloride, hydrobromide, sulfate, tosylate, ... [7, 8] để nâng cao độ tan của Sorfenib. Tuy vậy, muối sorafenib sulfate chỉ mới được tổng hợp và nghiên cứu dạng sorafenib sulfate monohydrate [9].

Trong nghiên cứu này, sorafenib sulfate (Sor-Sf) được tổng hợp, và đặc trưng bằng kính hiển vi quang học, phương pháp PXRD (Powder X-Ray Diffraction, phương

**Abstract** - Sorafenib (Sor), an anti-cancer drug, was used to treat a board of human cancers; but it had very low solubility. Among methods of enhancing drug solubility, the salt formation was the most common way. Thus, in this study, sorafenib sulfate (Sor-Sf) was prepared; its characterization was examined by optical microscopy and Powder X-Ray Diffraction (PXRD). The crystal structure of Sor-Sf (including hydrogen bonds system and  $\pi \cdots \pi$  interactions) was analyzed through intermolecular bonding system in crystal lattice. The hydrogen bond system was insight seen by the Hirshfeld surface plotted with  $d_{\text{norm}}$ . The shape index and curvedness maps showed two rings with  $\pi \cdots \pi$  interplanar stacking. The fingerprint plot analysis and relative contributions were also explored.

**Key words** - Sorafenib; Sorafenib sulfate; crystal structure; hydrogen bond; Hirshfeld surface

pháp nhiễu xạ tia X dạng bột) và phương pháp SC-XRD (Single Crystal X-Ray Diffraction, phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể). Cấu trúc tinh thể muối đã được phân tích, bề mặt Hirshfeld, biểu đồ dấu vân tay và các đóng góp tương đối của các môi tương tác chính đã được nghiên cứu. Bề mặt Hirshfeld được biểu diễn dưới dạng  $d_{\text{norm}}$ , shape index và curvedness để nghiên cứu liên kết hydro và tương tác  $\pi \cdots \pi$ . Ngoài ra, cấu trúc liên kết đã được mô tả để hiểu rõ hơn về hệ liên kết hydro trong mạng lưới tinh thể.

### 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

#### 2.1. Nguyên liệu

Sorafenib được mua từ công ty dược Eastchina Pharm. Co., Ltd., Zhejiang, Trung Quốc. Methanol được sử dụng là của công ty Sigma-Aldrich Co., Ltd., Santa Clara, CA, USA và các hóa chất khác ở độ tinh khiết phân tích.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### 2.2.1. Tổng hợp muối Sor-Sf

Muối Sor-Sf được tổng hợp từ Sor, bằng cách cho 0,5 g bột Sor vào bình cầu, thêm 5 mL methanol, khuấy đều và đun nóng ở 50°C. Sau 15 phút, cho vào từ từ 5 mL dung dịch hỗn hợp axit sulfuric đặc trong methanol (lượng axit dư theo tỉ lệ phản ứng 1:1). Chất rắn nhanh chóng tan ra và tạo kết tủa trở lại. Hỗn hợp được để nguội, lọc và rửa bằng methanol, thu được muối Sor-Sf. Dạng đơn tinh thể của muối Sor-Sf thu được bằng phương pháp kết tinh lại trong dung môi methanol ở điều kiện phòng sau 2 ngày.

<sup>1</sup> The University of Danang - University of Technology and Education (Phan Chi Uyen, Nguyen Cong Vinh, Nguyen Xuan Son Hoang)

<sup>2</sup> The University of Danang - School of Medicine and Pharmacy (Nguyen Thi Viet Ha)

Tinh thể Sor tự do thu được khi kết tinh lại bột Sor bằng dung dịch hỗn hợp nước và THF (1:1 v/v) ở điều kiện phòng sau 1 ngày.

### 2.2.2. Đặc trưng muối Sor-Sf

#### a. Kính hiển vi quang học

Hình ảnh tinh thể của tinh thể Sor tự do và muối Sor-Sf được ghi lại lần lượt bằng kính hiển vi Leica DMLB & DMIL và Nikon (Nikon Corporation; Japan) ở độ phóng đại 40×.

#### b. Giảm độ nhiễu xạ tia X dạng bột (PXRD)

Giảm độ tia X của Sor được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ Rigaku D/Max-2550PC. Giảm độ tia X của Sor-Sf thu được từ kết quả đo SC-XRD, dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Mercury 3.8 [10].

#### c. Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (SC-XRD)

Dữ liệu SC-XRD của muối Sor-Sf được đo trên máy Bruker APEX-II CCD (với bức xạ Mo K $\alpha$ ,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) [11]. Sự tích hợp và chia tỷ lệ dữ liệu cường độ đã được thực hiện bằng chương trình SAINT [12]. Cấu trúc tinh thể được phân giải bằng phương pháp trực tiếp, tái lập và vẽ biểu đồ phân tử bằng ShelXT [13] và SHELXL [14]. OLEX 2 được sử dụng để biểu diễn cấu trúc phân tử của Sor-Sf và Sor. Mercury 3.8 được sử dụng để phân tích hệ thống liên kết hydro và cấu trúc phân tử, DIAMOND được sử dụng để biểu diễn công thức cấu tạo phân tử. Cấu trúc liên kết của mạng lưới tinh thể này được xác định và phân loại với các chương trình ADS và IsoTest của TOPOS theo cách được mô tả bởi Baburin và Blatov [15].

#### d. Bề mặt Hirshfeld

Bề mặt Hirshfeld được thực hiện bằng CrystalExplorer 3.1. Phương pháp này cung cấp một số thông tin về các tương tác yếu liên phân tử, gồm liên kết hydro, tương tác  $\pi \cdots \pi$ .

## 3. Kết quả và thảo luận

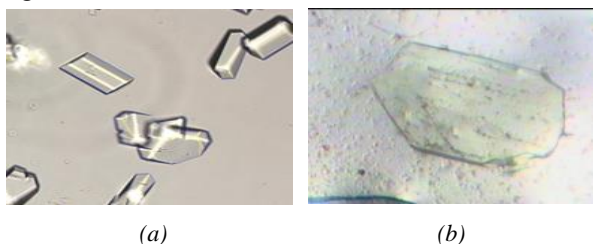
### 3.1. Kết quả tổng hợp muối Sor-Sf

Muối Sor-Sf sau khi tổng hợp là bột rắn mịn, có màu vàng nhạt, được kết tinh lại để thu đơn tinh thể Sor-Sf. Sau đó, đơn tinh thể này được phân tích một số đặc trưng như hình dạng tinh thể và nhiễu xạ tia X.

### 3.2. Một số đặc trưng của muối Sor-Sf

#### 3.2.1. Hình dạng tinh thể

Hình dạng tinh thể được ghi lại bằng kính hiển vi quang học, nó mô tả tính chất hình thái của tinh thể bằng cách tăng kích thước của các vật thể nhỏ.



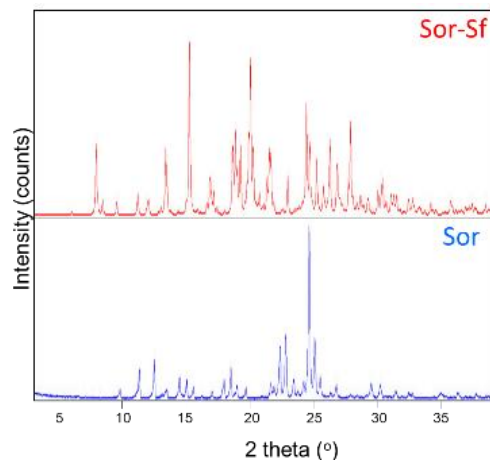
**Hình 1.** Hình dạng tinh thể của (a) Sor và (b) Sor-Sf

Hình ảnh phóng đại của các đơn tinh thể Sor và muối Sor-Sf được thể hiện trong Hình 1. Kết quả cho thấy, tinh thể Sor có hình lăng trụ không màu, trong khi tinh thể Sor-

Sf có dạng phiên lục giác màu vàng nhạt. Bước đầu đánh giá được sự tổng hợp thành công muối Sor-Sf.

#### 3.2.2. Phân tích nhiễu xạ tia X dạng bột (PXRD)

Hình 2 cho thấy, các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của Sor-Sf khác với của Sor tự do, chứng tỏ rằng muối Sor-Sf là một hợp chất mới. Đồng thời, giản đồ của dạng Sor-Sf này có những đỉnh nhiễu xạ đặc trưng khác với của dạng Sorafenib methane sulfonate hay sorafenib sulfonate đã được báo cáo trong bằng sáng chế của Kangra. *et. al.* [8]. Như vậy, Sor-Sf trong nghiên cứu này là hợp chất mới chưa được báo cáo trước đây.



**Hình 2.** Giản đồ PXRD của Sor và Sor-Sf

### 3.3. Phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (SC-XRD)

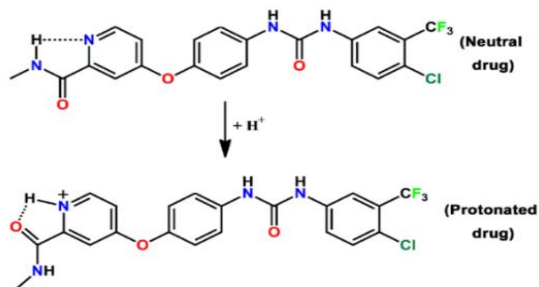
#### 3.3.1. Đặc điểm mạng tinh thể

Dữ liệu SC-XRD được sử dụng để phân tích cấu trúc lập thể chính xác của các phân tử trong tinh thể ở cấp độ phân tử, và một số lượng lớn thông tin chi tiết khác như độ dài liên kết, góc liên kết, cấu hình phân tử, cấu trúc, tương tác giữa các phân tử, và cách sắp xếp của các phân tử trong tinh thể. Dữ liệu tinh thể, thu thập dữ liệu và chi tiết cải tiến cấu trúc được tóm tắt trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Đặc điểm mạng tinh thể Sor-Sf

Công thức phân tử	$2(C_{21}H_{17}ClF_3N_4O_5).HSO_4.CH_3SO_4$
$M_r$	1139,83
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	$P2_1/n$
$a$ (Å)	17,559 (5)
$b$ (Å)	14,843 (4)
$c$ (Å)	19,303 (5)
$\beta$ (°)	106,62 (1)
$V$ (Å <sup>3</sup> )	4821,02 (2)

Trong quá trình tạo muối Sor-Sf, một phân tử axit sulfuric đã tác dụng với methanol tạo phân tử methylhydrosulfate. Sau đó, một proton của phân tử methylhydrosulfate và một proton của axit sulfuric chuyển sang hai phân tử sorafenib tự do, tạo ra hai ion dương Sor.H<sup>+</sup>. Proton đó được tìm thấy ở gần nguyên tử N3 của nhóm pyridin, nói cách khác, pyridin đã được proton hóa để tạo ra pyridinium [16].

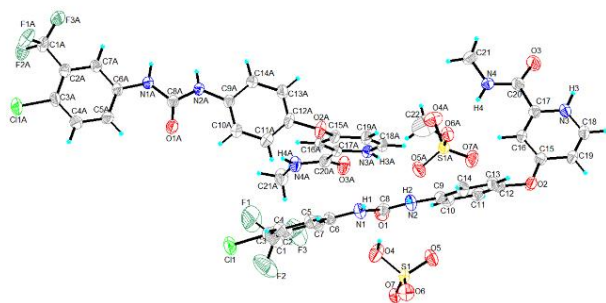


**Hình 3.** Quá trình ion hóa phân tử thuốc trung hòa

Hình 3 cho thấy, sự thay đổi định hướng của nhóm amid, gây ra bởi lực đẩy giữa N-H của nhóm amid và N-H pyridinium. Góc xoắn [N3-C17-C20-N4] thay đổi từ dạng tự do thành dạng muối có giá trị lần lượt là  $[159,47^\circ]$  và  $[154,75^\circ]$  đối với hai ion Sor.H<sup>+</sup> [17]. Sự thay đổi này tạo điều kiện cho sự hình thành liên kết hydro nội phân tử N3-H3...O3.

### 3.3.2. Cấu trúc tinh thể

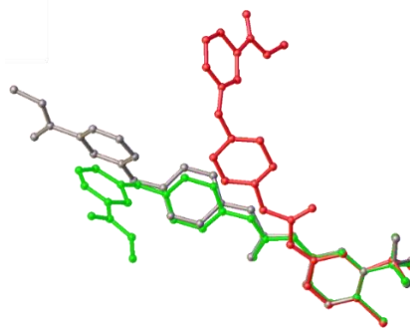
Hình 4 hiển thị một đơn vị bất đối xứng của Sor-Sf với các ký hiệu nguyên tử. Trong đó gồm có hai cation Sor.H<sup>+</sup>, một anion hydrosulfate và một anion metylsulfate. Cation Sor.H<sup>+</sup> gồm các nguyên tử có ký hiệu từ C1-C21 được gọi là Sor1; cation còn lại được gọi là Sor2.



**Hình 4.** Đơn vị bất đối xứng của Sor-Sf với ký hiệu nguyên tử. Hình elip được vẽ ở mức xác suất 50%

### 3.3.3. Cấu dạng phân tử

Hình ảnh xếp chồng lên nhau của hai cation Sor1, Sor2 và phân tử Sor tại vị trí vòng clotriflophenyl được hiển thị ở Hình 5. Kết quả cho thấy, cấu dạng phân tử của Sor1, Sor2 và Sor hoàn toàn khác nhau do sự linh hoạt của các liên kết nhóm ureido và nhóm ete. Tính linh hoạt này của các liên kết sẽ làm tiền đề cho các hệ thống liên kết hydro khác nhau và từ đó có thể ảnh hưởng đến cấu trúc của các cation Sor.H<sup>+</sup>. Cụ thể như sau, góc xoắn [N1-C8-N2-C9] lần lượt là  $-173,29$ ;  $-176,13$  và  $175,82$  ở Sor, Sor1 và Sor2, [16]. Như vậy, sự thay đổi góc xoắn [N1-C8-N2-C9] của nhóm ureido là sự khác biệt chính của hai cation Sor1 và Sor2 này, chúng gần như hướng về hai hướng ngược nhau hoàn toàn. Điều này có thể giải thích do hiệu ứng không gian của các nhóm sulfat và các cation Sor.H<sup>+</sup> khác xung quanh chúng khác nhau, làm ảnh hưởng đến cấu dạng phân tử của chúng. Trong khi góc xoắn của nhóm ureido tạo nên sự khác biệt của cấu dạng hai cation Sor1 và Sor2, thì góc xoắn [C12-O2-C15-C16] lần lượt là  $170,78$ ;  $-4,16$  và  $-17,14$  ở Sor, Sor1 và Sor2, lại tạo nên sự khác biệt về cấu dạng của hai cation Sor1, Sor2 với Sor. Điều này có thể do ảnh hưởng của hai anion sulfat.

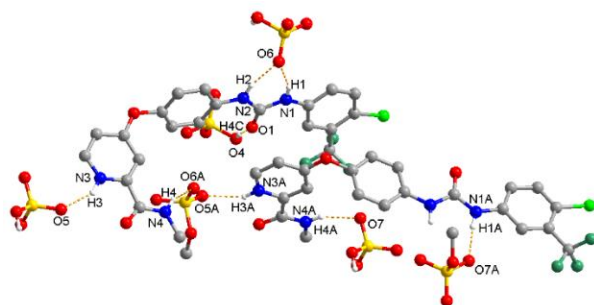


**Hình 5.** Cấu dạng phân tử của Sor1 (màu xanh lá cây), Sor2 (màu đỏ) trong Sor-Sf và Sor tự do (màu xám)

### 3.3.4. Hệ thống liên kết liên phân tử của mạng lưới tinh thể

Hệ thống liên kết liên phân tử trong cấu trúc tinh thể được xem xét đến gồm có liên kết hydro, tương tác tĩnh điện yếu (tương tác  $\pi \cdots \pi$  và tương tác anion  $\cdots \pi$ ). Hệ thống liên kết liên phân tử này sẽ quyết định cấu dạng phân tử, sự bền vững của tinh thể, hình dạng tinh thể cũng như mọi tính chất vật lý, hóa lý khác của tinh thể rắn đó.

Liên kết hydro là liên kết chính, có lực liên kết mạnh hơn so với tương tác tĩnh điện yếu. Do đó, đầu tiên chúng ta sẽ phân tích hệ thống liên kết hydro của mạng lưới tinh thể muối sorafenib sulfate.



**Hình 6.** Một phần mạng lưới tinh thể của Sor-Sf. Các liên kết hydro được hiển thị dưới dạng các đường đứt nét màu vàng sẫm. Các nguyên tử hydro không liên quan đến liên kết hydro đã được loại bỏ để hình ảnh được rõ ràng hơn

Do sự hình thành muối, hệ thống liên kết hydro phong phú hơn giữa cation thuốc và anion sulfat so với hệ liên kết hydro trong tinh thể Sor tự do (Hình 6).

Trước hết phải kể đến sự khác biệt quan trọng giữa Sor-Sf và muối Sorafenib sulfate monohydrate hay Sor, đó là Sor-Sf không có sự hình thành liên kết hydro nào giữa 2 cation Sor.H<sup>+</sup> [9, 16]. Điều này có thể giải thích vì sao độ bền của muối Sor-Sf ở trạng thái rắn giảm so với Sorafenib sulfate monohydrate hay Sor tự do.

Hình 6 cho thấy, hai cation Sor1 và Sor2 được liên kết lại với nhau thông qua tạo liên kết hydro với anion metylsulfate ở cầu nối liên kết của cation Sor1 ở vị trí liên kết N-H nhóm amid N4-H4...O6A, và cầu nối liên kết hydro của cation Sor2 ở vị trí liên kết N-H vòng pyridinium N3A-H3A...O5A.

Mặt khác, cation Sor1 tạo được năm liên kết hydro với ba anion hydrosulfate và một anion metylsulfate, bao gồm N1-H1...O6<sup>ii</sup>, N2-H2...O6<sup>ii</sup>, N3-H3...O5<sup>i</sup>, N4-H4...O6A và O4-H4C...O1 (xem Bảng 2 để biết mã đối xứng và các thông tin hình học của các liên kết hydro). Trong đó,

N1-H1...O6 và N2-H2...O6 có vai trò kết nối cation Sor1 với anion hydrosulfate, tạo mô-típ vòng liên phân tử  $R_2^1(6)$  [18-20]. Trong khi đó, cation Sor2 chỉ tạo được ba liên kết hydro với một anion hydrosulfate và hai anion metylsulfate thông qua vòng pyridinium N4A-H4A...O7<sup>i</sup>, nhóm ureido N1A-H1A...O7A<sup>i</sup> và nhóm amid N3A-H3A...O5A (xem Bảng 2 để biết mã đối xứng và các thông tin hình học của các liên kết hydro). Ở đây, do độ dài liên kết H2A...O5A dài (2,387 Å) nên liên kết N2A-H2A...O5A không được xem xét như một liên kết hydro thực thụ.

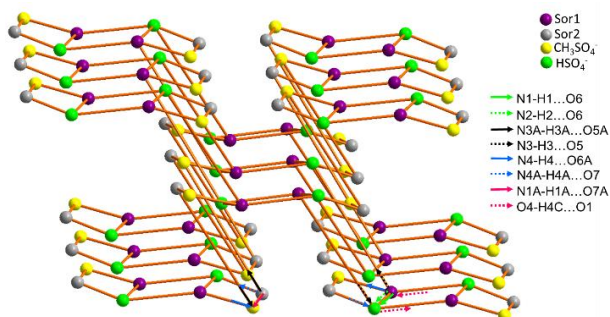
**Bảng 2.** Hình học liên kết hydro (Å, °) của Sor-Sf

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
<b>Sor1</b>				
N4-H4...O6A	0,880	2,002	2,812	152,43
N3-H3...O5 <sup>i</sup>	0,929	1,927	2,764	148,88
N1-H1...O6 <sup>ii</sup>	0,880	2,047	2,870	155,39
N2-H2...O6 <sup>ii</sup>	0,880	1,935	2,786	161,35
O4-H4C...O1	0,840	1,834	2,668	171,80
<b>Sor2</b>				
N1A-H1A...O7A <sup>i</sup>	0,880	2,010	2,888	175,60
N4A-H4A...O7 <sup>i</sup>	0,880	2,071	2,916	160,61
N3A-H3A...O5A	0,878	2,067	2,852	148,36

Mã đối xứng: (i)  $-1/2-x, 1/2+y, 3/2-z$ ; (ii)  $-x, -y, 1-z$

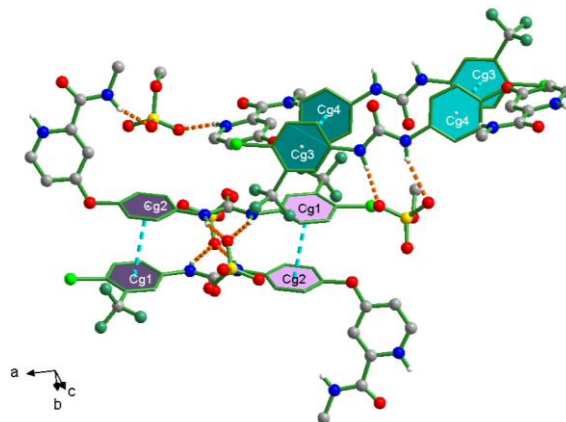
Những liên kết hydro này rất quan trọng trong việc quyết định cấu trúc, hình dạng chung và độ bền của muối ở trạng thái rắn.

Tiếp theo, để đạt được cái nhìn tổng thể về hệ thống liên kết hydro thì mạng cấu trúc liên kết của Sor-Sf cũng được phân tích. Dựa vào Hình 7, ta thấy hai cation Sor.H<sup>+</sup> có những liên kết hydro khác nhau với anion hydrosulfate và anion metylsulfate. Cation Sor1 tạo được năm liên kết hydro với ba anion sulfate, do đó nó được đại diện bằng một nút ba kết nối. Trong đó, hai cation Sor1 và hai anion hydrosulfate kết nối với nhau tạo hình bình hành phẳng (A). Tương tự như vậy, cation Sor2 cũng được đại diện bằng nút ba kết nối nhưng chỉ tạo được ba liên kết hydro với ba anion. Hai cation Sor.H<sup>+</sup> này liên kết với hai anion sulfate tạo hình tứ diện không phẳng (B). Hai hình (B) này liên kết với một vòng (A) tạo một mặt phẳng nhỏ BAB, và những mặt phẳng nhỏ này được xếp thành một lớp. Tiếp theo, những lớp này được xếp chồng lên nhau nhờ những liên kết hydro chúng tạo được với các ion khác, từ đó hình thành mạng cấu trúc bốn nút mạng liên kết không gian phức tạp được ký hiệu là: F3<sub>3</sub>.3<sub>3</sub>.3<sub>5</sub>.3<sub>5</sub>.



**Hình 7.** Mạng cấu trúc liên kết bốn nút thể hiện hệ thống liên kết hydro của Sor-Sf. Mỗi ion được đại diện bằng một nút

Ngoài liên kết hydro, thì tương tác tĩnh điện  $\pi \cdots \pi$  giữa các mặt phẳng vòng liên phân tử cũng là tương tác quan trọng, góp phần làm tăng độ bền của tinh thể rắn.



**Hình 8.** Một phần mạng lưới tinh thể của Sor-Sf. Các liên kết hydro được hiển thị dưới dạng các đường đứt nét màu vàng sẫm. Các tương tác tĩnh điện  $\pi \cdots \pi$  được biểu diễn bằng màu xanh. Các nguyên tử hydro không liên quan đến liên kết hydro đã được loại bỏ để hình ảnh được rõ ràng hơn

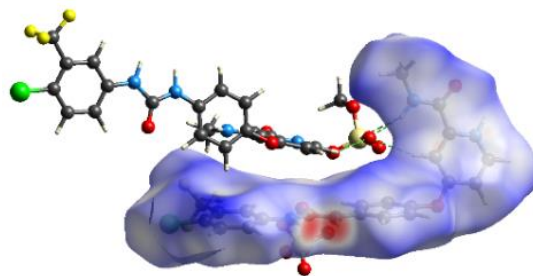
Hình 8 cho thấy, giữa hai cation Sor1 và Sor2 tạo được hai tương tác tĩnh điện  $\pi \cdots \pi$  giữa Sor1-Sor1 và Sor2-Sor2 đều ở vị trí vòng clotriflometyl phenyl và vòng phenyl trung tâm. Cụ thể, giữa Sor1-Sor1 có tương tác giữa hai vòng C<sub>g</sub>1...C<sub>g</sub>2<sup>i</sup> và C<sub>g</sub>2...C<sub>g</sub>1<sup>i</sup> với khoảng cách giữa hai mặt phẳng là 3,570 Å (trong đó, C<sub>g</sub>1 là tâm của vòng clotriflometyl phenyl C2-C7 và C<sub>g</sub>2 là tâm của vòng phenyl trung tâm C9-C14, mã đối xứng: (i)  $-x, -y, 1-z$ ). Tương tự, giữa Sor2-Sor2 cũng có tương tác C<sub>g</sub>3...C<sub>g</sub>4<sup>ii</sup> và C<sub>g</sub>4...C<sub>g</sub>3<sup>ii</sup> với độ dài đoạn C<sub>g</sub>3...C<sub>g</sub>4 là 3,630 Å (theo đó, C<sub>g</sub>3 và C<sub>g</sub>4 lần lượt là tâm mặt phẳng vòng clotriflometyl phenyl C2A-C7A và vòng phenyl trung tâm C9A-C14A, mã đối xứng: (ii)  $1-x, 1-y, 1-z$ ).

### 3.4. Bề mặt Hirshfeld và các liên kết liên phân tử trong mạng lưới tinh thể

#### 3.4.1. Phân tích liên kết hydro liên phân tử dựa trên bản đồ $d_{norm}$

Để phân tích liên kết hydro, bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ  $d_{norm}$  được tạo ra cho từng cation Sor1 (Hình 9), Sor2 (Hình 10) và hai anion sulfate (Hình 11) trong muối Sor-Sf. Trên bề mặt bản đồ  $d_{norm}$  sẽ xuất hiện các chấm đỏ trên nền trắng xanh, các chấm đỏ này thể hiện sự tương tác liên phân tử gần của các nguyên tử [22].

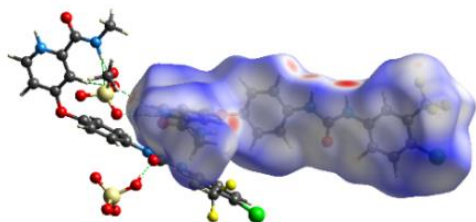
Trên Hình 9 ta thấy, bề mặt bản đồ  $d_{norm}$  của Sor1 có mười chấm đỏ, trong đó có năm chấm đỏ lớn biểu trưng cho năm liên kết hydro bền và các tương tác gần khác.



**Hình 9.** Bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ  $d_{norm}$  của Sor1

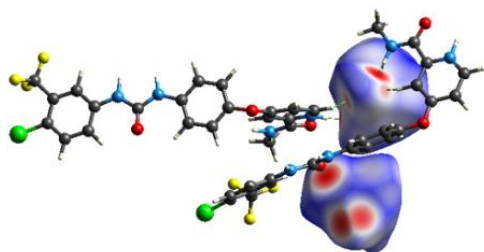


Bản đồ  $d_{\text{norm}}$  của Sor2 (Hình 10) xuất hiện bảy chấm đỏ lớn tương ứng với ba liên kết hydro và bốn giả liên kết hydro khác (là tương tác liên phân tử tương tự liên kết hydro, nhưng do khoảng cách  $\text{H}\cdots\text{A}$  dài nên không được xem xét như một liên kết hydro thực thụ)



**Hình 10.** Bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ  $d_{\text{norm}}$  của Sor2

Tuy số chấm đỏ trên bản đồ  $d_{\text{norm}}$  của Sor1 nhiều hơn nhưng lại nhỏ hơn so với bản đồ của Sor2, chứng tỏ số lượng tương tác gần của Sor1 với các anion là nhiều hơn, nhưng độ dài tương tác lại xa hơn so với các tương tác của Sor2 với các anion.

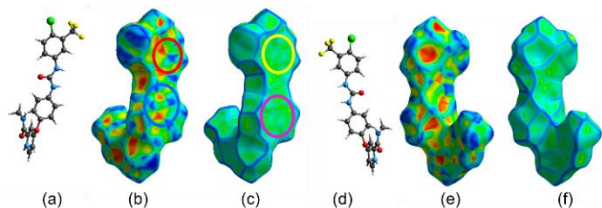


**Hình 11.** Bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ  $d_{\text{norm}}$  của hai anion metylsulfate (trên) và hydrosulfate (dưới)

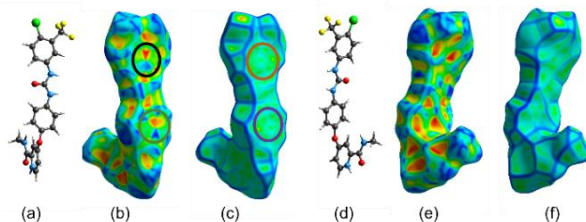
Hình 11 thể hiện bản đồ  $d_{\text{norm}}$  của hai anion hydrosulfate và metylsulfate. Trên bề mặt bản đồ này ta thấy được anion hydrosulfate có những chấm đỏ lớn, trong khi đó của metylsulfate thì các chấm đỏ nhỏ hơn, chứng tỏ độ dài liên kết hydro của hydrosulfate với các cation  $\text{Sor.H}^+$  ngắn hơn, hay có thể nói anion hydrosulfate tạo liên kết hydro bền vững hơn khi so với anion metylsulfate.

### 3.4.2. Phân tích tương tác tĩnh điện $\pi\cdots\pi$ dựa trên bản đồ shape index và curvedness

Bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ shape index và curvedness của Sor1 được minh họa từ hai phía để phân tích tương tác tĩnh điện  $\pi\cdots\pi$  trong cấu trúc trạng thái rắn của nó. Trên bản đồ shape index ta thấy, các hình tam giác nhỏ màu cam và màu xanh lam, biểu thị tương ứng là các vùng lõm và các phần lồi. Khi hai bề mặt phân tử lân cận có tương tác  $\pi\cdots\pi$ , thì trên bản đồ shape index sẽ quan sát thấy các tam giác màu cam và xanh lam đối xứng và nằm gần nhau. Bản đồ curvedness được biểu diễn với các mặt phẳng màu xanh lá cây được ngăn cách bởi các đường viền màu xanh lam.



**Hình 12.** Cấu trúc không gian của Sor1 (a, e) và bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ shape index (b, e), dạng bản đồ curvedness (c, f). Nhìn từ phía trước (a-c) và phía sau (d-f)



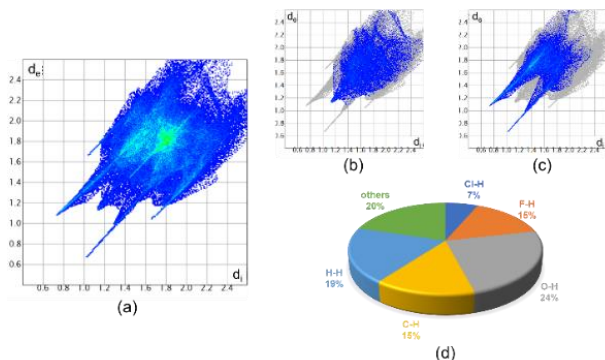
**Hình 13.** Cấu trúc không gian của Sor2 (a, e) và bề mặt Hirshfeld dạng bản đồ shape index (b, e), dạng bản đồ curvedness (c, f). Nhìn từ phía trước (a-c) và phía sau (d-f)

Hình 12 và 13 cho thấy, cả hai cation Sor1 và Sor2 đều có hai vòng ở cùng một phía tạo được tương tác  $\pi\cdots\pi$ . Các bản đồ curvedness nhìn từ phía trước của cả hai cation Sor1 và Sor2 (Hình 12a-c và 13a-c) đều cho thấy, hai mặt phẳng rộng (được biểu diễn bởi các vòng màu tím, màu vàng và màu đỏ đậm, màu tím đậm lần lượt cho cation Sor1 và Sor2), tương ứng với hai tương tác tĩnh điện  $\pi\cdots\pi$  giữa hai cation thuốc. Điều này được khẳng định bởi bề mặt shape index nhìn từ phía trước, trên đó thể hiện các tam giác màu cam và màu xanh lam đối xứng ở các vị trí vòng clotriflometyl phenyl và vòng phenyl trung tâm (được đánh dấu bằng các vòng màu đỏ, màu xanh cho cation Sor1, và màu đen, màu chàm cho cation Sor2). Tuy nhiên, các bề mặt nhìn từ phía sau (Hình 12d-f và 13d-f) khác hoàn toàn. Không có mặt phẳng nào được tìm thấy trên bề mặt curvedness; cũng như không có dấu hiệu của các tam giác màu cam và màu xanh đối xứng trên bản đồ shape index, có nghĩa là không có sự tương tác tĩnh điện  $\pi\cdots\pi$  nào giữa các cation xảy ra theo hướng này.

Những kết quả này một lần nữa làm rõ hơn tương tác  $\pi\cdots\pi$  giữa hai cation, tương tác này chỉ được hình thành từ một bên cation, tại các vòng clotriflometyl phenyl và vòng phenyl trung tâm.

### 3.4.3. Biểu đồ dấu vân tay và đóng góp của các mối tương tác

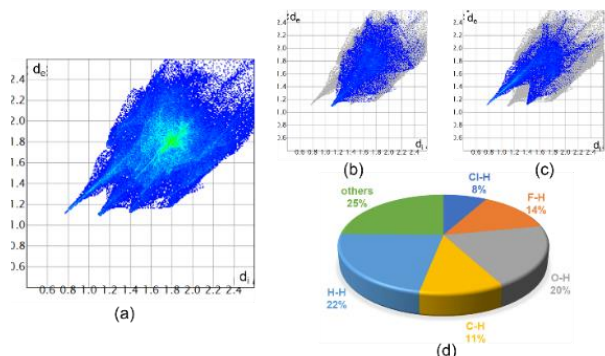
Tuy hai cation Sor1 và Sor2 cùng trong một phân tử muối Sor-Sf, nhưng biểu đồ dấu vân tay của chúng hoàn toàn khác nhau (Hình 14 và 15, trong đó,  $d_i$  là khoảng cách giữa bề mặt Hirshfeld và nguyên tử gần nhất bên trong bề mặt,  $d_e$  thể hiện khoảng cách từ bề mặt Hirshfeld với nguyên tử gần nhất bên ngoài bề mặt).



**Hình 14.** Biểu đồ dấu vân tay của (a) tổng, thành phần (b) ( $\text{H}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{H}$ ) (c) ( $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$ ) của các mối tương tác và (d) sự đóng góp tương đối của chúng trong cation Sor1

Biểu đồ dấu vân tay của Sor1 hiển thị năm mũi nhọn, trong đó hai mũi nhọn có  $d_i+d_e$  ngắn 1,9 Å, và một mũi nhọn ở giữa có  $d_i+d_e$  là 2,2 Å (Hình 14a). Dựa vào hai biểu

đồ dấu vân tay thành phần (Hình 14b và c) xác định được, mũi nhọn ở giữa được cấu thành bởi mỗi tương tác  $H\cdots H/H\cdots H$ , và hai mũi nhọn có tổng độ dài ngắn hơn tương ứng với mỗi tương tác  $O\cdots H/H\cdots O$ . Các mỗi tương tác  $O\cdots H/H\cdots O$  chủ yếu có trong liên kết hydro giữa các phân tử. Đồ thị biểu diễn thành phần đóng góp tương đối của các mỗi tương tác (Hình 14d) cũng cho thấy, sự ưu thế của các mỗi tương tác  $H\cdots H$  và  $O\cdots H$  trong tương tác giữa cation Sor1 đối với các ion khác trong tinh thể.



**Hình 15.** Biểu đồ dấu vân tay của (a) tổng, thành phần (b)  $H\cdots H/H\cdots H$  (c)  $O\cdots H/H\cdots O$  của các mỗi tương tác và (d) sự đóng góp tương đối của chúng trong cation Sor2

Biểu đồ dấu vân tay của Sor2 cho thấy, sự khác biệt với ba mũi nhọn không rõ ràng (Hình 15a). Hai biểu đồ dấu vân tay thành phần (Hình 15b và c) chỉ ra cụ thể, mũi nhọn ở giữa cũng được cấu thành bởi mỗi tương tác  $H\cdots H/H\cdots H$ , và hai mũi nhọn hai bên tương ứng với mỗi tương tác  $O\cdots H/H\cdots O$ . Hình 15d cũng cho thấy, sự đóng góp chủ yếu của các mỗi tương tác  $H\cdots H$  và  $O\cdots H$  trong tương tác liên phân tử của cation Sor2 trong tinh thể.

#### 4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã tổng hợp thành công sorafenib sulfate, điều này được chứng minh bằng hình ảnh hiển vi quang học và phân tích giản đồ nhiễu xạ tia X. Cấu trúc tinh thể và bề mặt Hirshfeld của Sor-Sf đã được phân tích. Kết quả cho thấy, liên kết hydro và tương tác tĩnh điện  $\pi\cdots\pi$  là những tương tác chính trong điều chỉnh cấu trúc trạng thái rắn của nó. Từ dữ liệu biểu đồ dấu vân tay có thể kết luận, các mỗi tương tác  $H\cdots H$  và  $O\cdots H$  là những tương tác chính trong cấu trúc này.

**Lời cảm ơn:** Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ - Đại học Đà Nẵng trong đề tài có mã số B2020-DN06-22.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] I.S. Konovalova, S.M. Kovalenko, D.V. Kravchenko, V.P. Chuev, "Crystal structure of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) tolmetin sodium", *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 77(Pt 2), IUCr, 2021, 134-137.

[2] G. Gadaleta-Caldarola, S. Infusino, R. Divella, A. Mazzocca, F.D. Rose, G. Filippelli, M. Brandi, "Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial", *Future Oncology*, 11(13), Future Medicine, 2015, 1863-1880.

[3] R.J. Bastin, M.J. Bowker, B.J. Slater, "Salt Selection and

Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", *Organic Process Research & Development*, 4, American Chemical Society, 2000, 427-435.

[4] S.M. Wilhelm, C. Carter, L.Y. Tang, D. Wilkie, A. McNabola, H. Rong, C. Chen, X.M. Zhang, P. Vincent, M. McHugh, Y.C. Cao, J. Shujath, S. Gawlak, D. Eveleigh, B. Rowley, L. Liu, L. Adnane, M. Lynch, D. Auclair, I. Taylor, R. Gedrich, A. Voznesensky, B. Riedl, L.E. Post, G. Bollag, P.A. "Trail, BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis", *Cancer Research*, 64(10), American Association for Cancer Research, 2004, 7099-7109.

[5] S. Wilhelm, C. Carter, M. Lynch, T. Lowinger, J. Dumas, R.A. Smith, B. Schwartz, R. Simantov, S. Kelley, "Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer", *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(10), Nature, 2006, 835-44.

[6] C. Phan, Z. Zheng, J. Wang, Q. Wang, X. Hu, G. Tang, H. Bai, "Enhanced antitumor effect for hepatocellular carcinoma in the advanced stage using a cyclodextrin-sorafenib-chaperoned inclusion complex", *Biomaterials science*, 7(11), The Royal Society of Chemistry, 2019, 4758-4768.

[7] T. Phuong, Y.-C. Pyo, D.-H. Kim, S.-E. Lee, J.-K. Kim, J.-S. Park, "Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs", *Pharmaceutics*, 11(3), MDPI, 2019, 132-158.

[8] J.S.J. Kangra, S.S.K. Nagar, R.K.T. Jammu, M.P. Gurgaon, Polymorphs of Sorafenib acid addition salts, in: U. States (Ed.) United States Patent Application Publication, Ranbaxy Laboratories limited, New Delhi, USA, 2013, p. 25.

[9] C. Phan, N. Huynh, H. Nguyen, T. Do, "Preparation and crystal structure of sorafenib sulfate monohydrate", *Processing of 2020 applying new technology buildings*, IEEE, 2021.

[10] <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>.

[11] Bruker, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2016.

[12] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H.J. Puschmann, "OLEX2. A complete structure solution, refinement and analysis program", *Applied Crystallography*, 42, IUCr, 2009, 339-341.

[13] G.M. Sheldrick, "SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination", *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, A71, IUCr, 2015, 3-8.

[14] G.M. Sheldrick, "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, C71, IUCr, 2015, 3-8.

[15] I.A. Baburin, V.A. Blatov, "Three-dimensional hydrogen-bonded frameworks in organic crystals: a topological study". *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 63, IUCr, 2007, 791-802.

[16] C.U. Phan, J. Shen, J. Liu, J. Mao, X. Hu, G. Tang, "Isomorphous Crystals Formed by the Similar Supramolecular Motifs in Sorafenib Hydrochloride and Regorafenib Hydrochloride Salts", *Crystals*, 9(12), MDPI, 2019, 649-662.

[17] K. Ravikumar, B. Sridhar, A.K. Bhujanga Rao, M. Pulla Reddy, "Sorafenib and its tosylate salt: a multikinase inhibitor for treating cancer", *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 67(Pt 1), IUCr, 2011, 29-32.

[18] M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein, "Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals", *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, B46, IUCr, 1990, 256-262.

[19] J. Bernstein, R.E. Davis, L. Shimoni, N.L. Chang, "Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals", *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34, Wiley-VCH, 1995, 1555-1573.

[20] M.C. Etter, "Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds", *Accounts of Chemical Research*, 23, American Chemical Society, 1990, 120-126.