



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Fundação Instituída nos termos de lei n° 5.152, de 21/10/1966 –
São Luís – MA
Centro de Ciências de Imperatriz – CCIM
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – PPGCM



RANNA DE SOUSA BARROS

**ESTUDO DFT DOS ANTIBIÓTICOS RIFAMPICINA E CLARITROMICINA E
DE SUAS DISPERSÕES SÓLIDAS**

**Imperatriz-MA
2022**

RANNA DE SOUSA BARROS

**ESTUDO DFT DOS ANTIBIÓTICOS RIFAMPICINA E CLARITROMICINA E
DE SUAS DISPERSÕES SÓLIDAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para a obtenção do Título em Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra Orientador: Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage

RANNA DE SOUSA BARROS

**ESTUDO DFT DOS ANTIBIÓTICOS RIFAMPICINA E CLARITROMICINA E
DE SUAS DISPERSÕES SÓLIDAS**

Dissertação de Mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Ciência dos Materiais da
Universidade Federal do Maranhão como
requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Ciências Exatas e da
Terra.

Apresentada em: 22/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Balsas / PPGCM

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro (Membro Interno)
Universidade Federal do Maranhão – Campus Imperatriz / PPGCM

Prof. Dra. Lilian Weitzel Coelho Paes (Membro Externo)
Universidade Federal Fluminense – UFF / PPGTA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Barros, Ranna de Sousa.

Estudo DFT dos antibióticos rifampicina e claritromicina e de suas dispersões sólidas / Ranna de Sousa Barros. - 2022.

127 f.

Orientador(a): Mateus Ribeiro Lage.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/ccim, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, 2022.

1. Claritromicina. 2. DFT. 3. Dispersões sólidas. 4. Fármacos. 5. Rifampicina. I. Lage, Mateus Ribeiro. II. Título.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e todo propósito debaixo do céu.”
(Eclesiastes 3.1.)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao nosso Criador que deu a vida por nós, nos momentos em que tudo parecia não dar certo, Deus me mostrou em meio a oração que esse era o caminho ao qual eu deveria seguir e arriscar com fé.

A todos da minha família, em especial aos meus pais, Valberlene César S. Barros e Francisco Ronie G. Barros, que são minha base e não mediram esforços com a mudança de rotina para me darem suporte, pelas palavras de força e amor incondicional.

Ao meu irmão, Roney Barros, pela parceria, palavras, cuidado, amor e pela vida da minha sobrinha, Melissa que sempre traz alegria e luz.

Ao meu querido, Luis Gustavo, pelo suporte computacional, emocional e pessoal, estando comigo em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage, pela orientação, sempre acreditando no meu potencial. Sou grata por toda contribuição, ensinamentos, dicas, paciência e atenção.

Aos colegas do grupo de pesquisa, Izzadora, Douglas, Jailton, Lucas e Danilo Zavarize que sempre se demonstraram solícitos em compartilhar seus conhecimentos e habilidades, contribuindo com meu trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), por me proporcionar o espaço, a estrutura e a oportunidade necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos integrantes do grupo de pesquisa NUPFARQ (Doutorando Luís Henrique, Mestrando Danilo Luz e ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro), pela colaboração essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

À *Digital Research Alliance of Canada*, por incentivar a pesquisa e o estudo em química computacional, viabilizando o acesso aos computadores de alta performance para execução dos cálculos computacionais.

À CAPES pelo apoio financeiro (bolsa de Mestrado) à pesquisa.

RESUMO

Uma dispersão sólida de um fármaco é um material formado a partir da interação fármaco-fármaco, fármaco-coformador ou fármaco amorfo-matriz polimérica, apresentando propriedades físicas e químicas características. Deste modo, a preparação de uma dispersão sólida de um fármaco pode contribuir para o aumento de solubilidade e biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade em água, como os fármacos hanzenostáticos rifampicina (RIF) e claritromicina (CLA). Neste trabalho, foi realizado um estudo teórico de propriedades dos fármacos RIF e CLA, dos conformadores trometamina (TRIS) e ácido oxálico (OXA), bem como dos sistemas RIF-TRIS e CLA-OXA, na formação de dispersões sólidas, a partir de cálculos computacionais empregando-se funcional DFT (do inglês, *Density Functional Theory*). A DFT é amplamente usada no estudo de propriedades de sistemas multieletrônicos, considerando a densidade eletrônica como parâmetro fundamental. Com custo computacional relativamente baixo, a DFT viabiliza a determinação de diversas propriedades de fármacos, bem como o estudo de dispersões sólidas. Deste modo, a DFT foi usada na investigação das interações intermoleculares entre a RIF e a TRIS, bem como entre CLA^{1+} e OXA^{1-} , que ocorrem na formação das dispersões sólidas estudadas. Para tanto, foi realizado o estudo teórico da RIF e de sua interação com a TRIS, bem como do íon CLA^{1+} e de sua interação com o íon OXA^{1-} , com o software *Gaussian16*, empregando-se o funcional DFT $\omega\text{B97X-D}$ e o conjunto de funções de base 6-31G(d). O efeito de solvatação em metanol foi estudado usando o método de solvatação contínua IEFPCM. A geometria otimizada de cada um dos sistemas foi obtida e cada uma delas foi confirmada como correspondendo a um mínimo na superfície de energia potencial, a partir de cálculos de frequências vibracionais, com todas as frequências vibracionais positivas. Propriedades termodinâmicas, mapas de potencial eletrostático, orbitais moleculares, cargas atômicas parciais, vetores de momento de dipolo e espectros teóricos de infravermelho e Raman foram obtidos, contribuindo para um estudo mais detalhado das interações e para a caracterização dos sistemas estudados. A variação de energia livre de Gibbs no vácuo associada à interação no heterodímero RIF-TRIS é de -39,73 kcal/mol, enquanto no heterodímero CLA-OXA é de -5,67 kcal/mol, e do heterodímero CLA^{1+} - OXA^{1-} é de -102,01 kcal/mol, sendo estas interações as mais favoráveis encontradas. No estudo teórico foi constatada a ocorrência de ligação de hidrogênio nos três heterodímeros estudados (RIF-TRIS, CLA-OXA e CLA^{1+} - OXA^{1-}). No heterodímero RIF-TRIS, ocorre interação entre os átomos de H_{17} da TRIS com o O_{28} da RIF, bem como entre o O_1 da TRIS com H_{41} da RIF, com distância entre os átomos de 1,65 Å na interação $\text{H}_{17}\cdots\text{O}_{28}$ e de 1,68 Å na interação $\text{O}_1\cdots\text{H}_{41}$, com ângulos de 171,93° O-H \cdots O e de 165,41° O-H \cdots O, no vácuo. No heterodímero CLA-OXA, a interação ocorreu entre os átomos H_{128} do OXA e O_{23} da CLA no vácuo, com a distância entre os átomos de O e H de 1,75 Å e ângulo O-H \cdots O de 158,61°. Para o heterodímero CLA^{1+} - OXA^{1-} a interação se dá entre os átomos de H_{70} da CLA^{1+} com o O_{15} do OXA^{1-} , com distância entre os átomos de 1,66 Å com o ângulo H-O \cdots N de 155,88° para o heterodímero CLA^{1+} - OXA^{1-} no vácuo. Estudos de interações não-covalentes (NCI) com o programa *Multiwfn* também confirmaram a ocorrência das ligações de hidrogênio descritas. Esses parâmetros foram obtidos a partir das interações mais favoráveis no vácuo, confirmando a contribuição dessas interações estabilizantes na formação das dispersões sólidas dos fármacos RIF e CLA.

Palavras-chave: DFT; Fármacos; Rifampicina; Claritromicina; Dispersões Sólidas.

ABSTRACT

A solid dispersion of a drug is a material formed from drug-drug, drug-coformer or amorphous drug-polymeric matrix interaction, presenting physical properties and chemical characteristics. Thus, the preparation of a solid dispersion of a drug can contribute to increase the solubility and bioavailability of drugs with low water solubility, such as the leprosy drugs rifampicin (RIF) and clarithromycin (CLA). In this work, a theoretical study of the properties of the drugs RIF and CLA, of the cofomers tromethamine (TRIS) and oxalic acid (OXA), as well as of the RIF-TRIS and CLA-OXA systems, in the formation of solid dispersions, from computational calculations using functional DFT (Density Functional Theory). The DFT is widely used in the study of properties of multielectronic systems, considering the electronic density as a fundamental parameter. With a relatively low computational cost, the DFT enables the determination of different properties of drugs, as well as the study of solid dispersions. Thus, DFT was used to investigate the intermolecular interactions between RIF and TRIS, as well as between CLA¹⁺ and OXA¹⁻, which occur in the formation of the studied solid dispersions. To this end, a theoretical study of the RIF and its interaction with TRIS, as well as the CLA¹⁺ ion and its interaction with the OXA¹⁻ ion, was carried out with the Gaussian software16, using the DFT functional ω B97X-D and the set of base functions 6-31G(d). The solvation effect in methanol was studied using the IEFPCM continuous solvation method. The optimized geometry of each of the systems was obtained and each of them was confirmed as corresponding to a minimum on the potential energy surface, from vibrational frequency calculations, with all vibrational frequencies positive. Thermodynamic properties, electrostatic potential maps, molecular orbitals, partial atomic charges, dipole moment vectors and theoretical infrared and Raman spectra were obtained, contributing to a more detailed study of the interactions and to the characterization of the studied systems. The Gibbs free energy change in vacuum associated with the interaction in the RIF-TRIS heterodimer is -39.73 kcal/mol, while in the CLA-OXA heterodimer it is -5.67 kcal/mol, and in the CLA¹⁺-OXA¹⁻ heterodimer is -102.01 kcal/mol, these being the most favorable interactions found. In the theoretical study, the occurrence of hydrogen bonding was verified in the three heterodimers studied (RIF-TRIS, CLA-OXA and CLA¹⁺-OXA¹⁻). In the RIF-TRIS heterodimer, there is an interaction between the atoms of H17 from TRIS with O₂₈ from RIF, as well as between O1 from TRIS with H₄₁ from RIF, with a distance between atoms of 1.65 Å in the interaction H₁₇...O₂₈ and 1.68 Å in the O₁...H₄₁ interaction, with angles of 171.93° O-H...O and 165.41° O-H...O, in vacuum. In the CLA-OXA heterodimer, the interaction occurred between the atoms H₁₂₈ of OXA and O₂₃ of CLA in vacuum, with the distance between the O and H atoms of 1.75 Å and the O-H...O angle of 158.61°. For the CLA¹⁺-OXA¹⁻ heterodimer, the interaction takes place between the H₇₀ atoms of CLA¹⁺ with the O₁₅ of OXA¹⁻, with a distance between the atoms of 1.66 Å with the angle H-O...N of 155.88° for the CLA¹⁺-OXA¹⁻ heterodimer in vacuo. Non-covalent interactions (NCI) studies with the Multiwfn program also confirmed the occurrence of the described hydrogen bonds. These parameters were obtained from the most favorable interactions in vacuum, confirming the contribution of these stabilizing interactions in the formation of solid dispersions of RIF and CLA drugs.

Keywords: DFT; Drugs; Antibiotics; Solid Dispersions.

TRABALHO APRESENTADO EM EVENTO CIENTÍFICO

- **BARROS, R. S.;** LAGE, M. R., RIBEIRO, P. R. S., QUEIROZ, L. H. S. DFT STUDY OF RIFAMPICIN AND ITS INTERACTION WITH TROMETAMINE IN THE FORMATION OF AN AMORPHOUS MATERIAL. Em: Anais do XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), Minas Gerais. Anais Eletrônicos. Campinas, Galoá, 2021.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura I.1: Identificação dos movimentos vibracionais dos átomos.....	32
Figura I.2: Estrutura química da rifampicina obtida através do software <i>MolView</i>	36
Figura I.3: Estrutura química da claritromicina obtida através do software <i>MolView</i>	37
Figura I.4: Estrutura química da trometamina obtida através do software <i>MolView</i>	38
Figura I.5: Estrutura química do ácido oxálico obtida através do software <i>MolView</i>	39

CAPÍTULO II

Figura II.1: Geometria otimizada da rifampicina (RIF) em metanol.....	52
Figura II.2: Cargas atômicas parciais e vetor momento de dipolo no vácuo (a) e em metanol (b).....	53
Figura II.3: Mapa de potencial eletrostático com variações de cores representando pontos de alta e baixa densidade eletrônica da RIF no vácuo (a) e em metanol (b).....	54
Figura II.4: Orbitais de fronteira HOMO e LUMO da RIF no vácuo (a) e em metanol (b).....	55
Figura II.5: Geometria otimizada da (TRIS) em metanol.....	57
Figura II.6: Cargas atômicas parciais e vetor momento de dipolo no vácuo (a) e em metanol (b).....	57
Figura II.7: Mapa de potencial eletrostático da TRIS no vácuo (a) e em metanol (b).....	58
Figura II.8: Orbitais de fronteira HOMO e LUMO da TRIS no vácuo e em metanol.....	59
Figura II.9: Interação RIF-TRIS com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H ₁₇ da TRIS e de O ₂₈ da RIF e O ₁ da TRIS e de H ₄₁ da RIF no vácuo (a) e em metanol (b)	61
Figura II.10: Espectros vibracionais calculados interação RIF-TRIS. (a) O espectro FT-IR experimental da RIF, co-amorfo RIF-TRIS _(2:1) e TRIS (b) e os espectros de infravermelho teóricos calculados usando o funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da RIF, da interação RIF-TRIS e TRIS....	64
Figura II.11: Espectro Raman calculado a partir do estudo teórico usando o funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da interação RIF-TRIS.....	72
Figura II.12: (a) imagem representando o heterodímero RIF-TRIS com isosuperfícies obtidas do estudo de NCI (b) gráfico exibindo as interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda^2).\rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de -0,029 (a.u.) variando a -0,032 (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida.	78

CAPÍTULO III

Figura III.1: Geometria otimizada da (a) CLA neutra e da (b) CLA ¹⁺ em metanol	90
--	-----------

- Figura III.2:** Cargas atômicas parciais da CLA com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 7,84 D, no vácuo (a) cargas atômicas parciais da CLA com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 10,24 D em metanol (b) cargas atômicas parciais da CLA^{1+} com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 27,70 D no vácuo (c) e cargas atômicas parciais da CLA^{1+} com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 34,95 D em metanol (d). 92
- Figura III.3:** Mapa de potencial eletrostático com variações de cores representando pontos de alta e baixa densidade eletrônica da (a) CLA no vácuo, (b) CLA em metanol, (c) CLA^{1+} no vácuo e (b) CLA^{1+} em metanol..... 93
- Figura III.4:** Orbitais HOMO e LUMO da CLA no vácuo (a) e em metanol (b) da CLA^{1+} no vácuo (c) e da CLA^{1+} em metanol (d)..... 95
- Figura III.5:** Geometria otimizada da (OXA) em metanol (a) e do OXA^{1-} em metanol (b)..... 97
- Figura III.6:** Cargas atômicas parciais e o vetor momento de dipolo da OXA no vácuo (a), em metanol (b), do OXA^{1-} no vácuo (c) e do OXA^{1-} em metanol (d)..... 98
- Figura III.7:** Mapa de potencial eletrostático do OXA no vácuo (a), em metanol (b), do OXA^{1-} no vácuo (c) e do OXA^{1-} em metanol (d)..... 99
- Figura III.8:** Orbitais HOMO e LUMO do OXA no vácuo (a) e em metanol (b) do OXA^{1-} no vácuo (c) e do OXA^{1-} em metanol (d)..... 101
- Figura III.9:** Interação CLA-OXA no vácuo com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H_{128} da OXA e de O_{23} da CLA (a), CLA-OXA em metanol com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H_{129} da OXA e de O_{27} da CLA em destaque (b), CLA^{1+} - OXA^{1-} no vácuo com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos H_{70} da CLA^{1+} e O_{15} do OXA^{1-} (c) e CLA^{1+} - OXA^{1-} em metanol com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos H_{70} da CLA^{1+} e O_{15} do OXA^{1-} (d)..... 104
- Figura III.10.** Espectros vibracionais calculados para interação CLA-OXA. (a) O espectro experimental da CLA_{REC} , do co-amorfo CLA-OXA (1:3) do OXA_{REC} . (b) e o espectros de infravermelho teóricos calculados usando o funcional $\omega B97X-D$ e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da CLA, do heterodímero CLA-OXA e da OXA..... 107
- Figura III.11:** Espectros vibracionais calculados para CLA^{1+} - OXA^{1-} (a) espectro experimental de FT-IR da CLA_{REC} , do sal $CLA-OXA_{(3:1)}$ do OXA_{REC} . (b) espectro de IR teóricos calculados usando o funcional $\omega B97X-D$ e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da CLA^{1+} , do heterodímero CLA^{1+} - OXA^{1-} e do OXA^{1-} .. 113
- Figura III.12:**(a) Estudo NCI das isosuperfícies do heterodímero CLA-OXA (b) gráfico das interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda_2), \rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de -0,025 (a.u.) variando a -0,035 (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida..... 118
- Figura III.13:**(a) Estudo NCI das isosuperfícies do heterodímero CLA^{1+} - OXA^{1-} (b) gráfico das interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda_2), \rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de -0,02 (a.u.) variando a -0,05 (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida..... 119

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela I.1: Índices de reatividade química global e parâmetros quânticos calculados.....	31
Tabela I.2: Valores de pK_a e ΔpK_a dos compostos químicos em estudo.....	35

CAPÍTULO II

Tabela II.1: Índices de reatividade química da rifampicina.....	56
Tabela II.2: Índices de reatividade química da trometamina.....	59
Tabela II.3: Parâmetros estruturais da interação intermolecular RIF-TRIS.....	61
Tabela II.4: Parâmetros termodinâmicos da interação RIF-TRIS.....	62
Tabela II.5: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da RIF.....	66
Tabela II.6: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da TRIS.....	68
Tabela II.7: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da RIF-TRIS.....	70
Tabela II.8: Modificações nas frequências vibracionais FT-IR (cm^{-1}) observadas para RIF, TRIS e RIF-TRIS teóricos e experimentais.....	71
Tabela II.9: Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da RIF.....	73
Tabela II.10: Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da TRIS.....	74
Tabela II.11: Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da RIF-TRIS.....	75
Tabela II.12: Modificações nas frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) observadas para RIF, TRIS e RIF-TRIS teóricos.....	76

CAPÍTULO III

Tabela III.1: Índices de reatividade química da CLA e da CLA^{1+}	96
Tabela III.2: Índices de reatividade química do OXA e do OXA^{1-}	101
Tabela III.3: Parâmetros estruturais da interação intermolecular CLA-OXA e CLA^{1+} - OXA^{1-}	103
Tabela III.4: Parâmetros termodinâmicos da interação CLA-OXA e CLA^{1+} - OXA^{1-}	105
Tabela III.5: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da CLA.....	108
Tabela III.6: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da OXA.....	109
Tabela III.7: Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da CLA-OXA.....	110
Tabela III.8: Modificações nas frequências vibracionais de IR teórico e FT-IR experimental (cm^{-1}) observadas para CLA, OXA e CLA-OXA.....	111
Tabela III.9: Atribuição dos principais modos vibracionais a partir do espectro teórico de CLA^{1+}	114
Tabela III.10: Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos de OXA^{1-} , realizada com o auxílio do software <i>VibAnalysis</i>	115

Tabela III.11: Atribuição dos principais modos vibracionais a partir do espectro teórico do heterodímero $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$ (considerando o espectro com frequências vibracionais corrigidas com fator de correção 0,949).....	116
Tabela III.12: Modificações nas frequências vibracionais de IR teórico e FT-IR experimental (cm^{-1}) observadas para CLA^{1+} , OXA^{1-} e $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$	117

EQUAÇÕES**CAPÍTULO I**

(Equação I.1)	24
(Equação I.2)	26

CAPÍTULO II

(Equação II.1)	49
(Equação II.2)	77

ESQUEMAS
CAPÍTULO II

Esquema II.1: Sequência de etapas para o desenvolvimento do estudo DFT **48**

SIGLAS E ABREVIATURAS

AE	Afinidade Eletrônica
BSSE	Do inglês, <i>Basis set superposition error</i>
CCCBDB	<i>Computational Chemistry Comparison and Benchmark Date Base</i>
CCDC	Do inglês, <i>The Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CLA	Claritromicina
CLA¹⁺	Claritromicina protonada com carga +1
CLA_{REC}	Claritromicina recristalizada
DFT	Do inglês, <i>Density Functional Theory</i>
ERD	Espectroscopia por Reflectância Difusa
ELS	Evaporação Lenta de Solvente
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FT-IR	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier</i>
GTO	Do inglês, <i>Gaussian Type Orbitals</i>
HF	Hartree-Fock
HK	Hohenberg-Kohn
Hz	Do inglês, <i>Hertz</i>
IEF	Do inglês, <i>Integral Equation Formalism</i>
IEFPCM	Do inglês, <i>Integral Equation Formalismo Polarizable Continuum Model</i>
IR	Do inglês, <i>Infrared</i>
KS	Kohn-Sham
LC	Do inglês, <i>long-range corrected</i>
LCAO	Do inglês, <i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>
MPE	Mapa de Potencial Eletrostático
NCI	Do inglês, <i>Noncovalent Interactions</i>
NUPFARQ	Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada
OXA	Ácido Oxálico
OXA¹⁻	Ácido Oxálico desprotonado com carga -1
OXA_{REC}	Ácido Oxálico recristalizado
PI	Potencial de Ionização Eletrônica
PCM	Do inglês, <i>Polarizable Continuum Model</i>

RIF	Rifampicina
RDG	Do inglês, <i>Reduced Density Gradient</i>
SCRf	Do inglês, <i>Self-Consistent Reaction Field</i>
TD-DFT	Do inglês, <i>Time Dependent Density Functional Theory</i>
TRIS	Trometanina
ZPVE	Do inglês, <i>Zero-Point Vibrational Energy</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

I.1. INTRODUÇÃO.....	21
I.2. OBJETIVOS.....	23
I.2.1. Objetivo Geral.....	23
I.2.2. Objetivo Específico.....	23
I.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	24
I.3.1. Introdução à Mecânica Quântica.....	24
I.3.1.2. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	26
I.3.1.3. Funcionais Híbridos.....	27
I.3.1.4. Conjuntos de Funções de Bases.....	28
I.3.1.5. Métodos de Solvatação Implícita.....	29
I.3.1.6. Propriedades Eletrônicas e índices Globais de Reatividade.....	29
I.3.2. Espectroscopia Vibracional.....	31
<i>I.3.2.1. Espectroscopia no Infravermelho.....</i>	<i>31</i>
<i>I.3.2.2. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier.....</i>	<i>32</i>
<i>I.3.2.3. Espectroscopia Raman.....</i>	<i>33</i>
I.3.3. Dispersões Sólidas de Fármacos (DSFs).....	34
I.3.4. Fármacos Investigados Neste Estudo.....	35
I.3.4.1. Rifampicina (RIF).....	35
I.3.4.2. Claritromicina (CLA).....	36
I.3.5. Coformadores Investigados Neste Estudo.....	37
I.3.5.1. Trometamina (TRIS).....	37
I.3.5.2. Ácido Oxálico (OXA).....	38
REFERÊNCIAS.....	39

CAPÍTULO II

ESTUDO DFT DE INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO HETERODÍMERO RIF- TRIS

II.1. INTRODUÇÃO.....	47
II.2. METODOLOGIA.....	48
II.2.1. Metodologia Computacional.....	48

II.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
<i>II.3.1. Estudo teórico de propriedades físico-químicas dos compostos de partida (RIF e TRIS) e no heterodímero RIF-TRIS.....</i>	<i>51</i>
II.3.1.1. Estudo teórico da Rifampicina (RIF).....	51
II.3.1.1.1. Otimização de geometria, cargas atômicas parciais e momento de dipolo.....	51
II.3.1.1.2. Propriedades eletrônicas calculadas.....	52
II.3.1.1.3. Análise dos orbitais moleculares.....	55
II.3.1.2. Estudo teórico da Trometamina (TRIS).....	56
II.3.1.2.1. Otimização de geometria, cargas atômicas parciais e momento de dipolo.....	56
II.3.1.2.2. Propriedade eletrônicas calculadas.....	57
II.3.1.2.3. Análise dos orbitais de fronteira.....	58
<i>II.3.1.3. Estudo teórico do heterodímero RIF-TRIS.....</i>	<i>60</i>
II.3.1.3.1. Estudo termodinâmico das interações intermoleculares.....	60
II.3.1.3.2. Espectros calculados para RIF-TRIS.....	63
II.3.1.3.3. Estudo de NCI do heterodímero RIF-TRIS.....	77
II.4. CONCLUSÃO.....	79
II.5. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	79
REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICE II.1.....	84

CAPÍTULO III

ESTUDO DFT DE INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO HETERODÍMERO CLA-OXA E CLA¹⁺-OXA¹⁻

III.1. INTRODUÇÃO.....	86
III.2. METODOLOGIA.....	87
III.2.1. Metodologia Computacional.....	87
III.3. RESULTADOS.....	89
<i>III.3.1. Estudo teórico de propriedades físico-químicas dos compostos de partida (CLA, CLA¹⁺, OXA, OXA¹⁻) e dos heterodímeros CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻.....</i>	<i>89</i>
III.3.1.1. Estudo teórico da Claritromicina (CLA) e (CLA ¹⁺).....	89
III.3.1.1.1. Geometrias otimizadas, cargas atômicas parciais, vetores de momento de dipolo.....	89
III.3.1.1.2. Propriedades eletrônicas calculadas.....	91
III.3.1.1.3. Análise dos orbitais de fronteira da (CLA) e (CLA ¹⁺).....	94
III.3.1.2. Estudo teórico do Ácido Oxálico (OXA) e (OXA ¹⁻).....	96
III.3.1.2.1. Geometrias otimizadas, cargas atômicas parciais e vetor de momento de dipolo.....	96
III.3.1.2.2. Propriedades eletrônicas calculadas.....	97
III.3.1.2.3. Análise dos orbitais de fronteira.....	100
<i>III.3.1.3. Estudo teórico do heterodímero CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻.....</i>	<i>102</i>
III.3.1.3.1. Estudo termodinâmico das interações intermoleculares.....	102
III.3.1.3.2. Espectros calculados para CLA-OXA.....	105

III.3.1.3.3. Espectros calculados para $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$	112
III.3.1.3.4. Estudo de NCI do heterodímero CLA-OXA e $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$	118
III.4. CONCLUSÃO.....	120
III.5. SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS.....	121
REFERÊNCIAS.....	122
APÊNDICE III.1.....	126

CAPÍTULO I

I.1. INTRODUÇÃO

Insumo Farmacêutico ativo (IFA) ou fármaco, é um composto químico com função terapêutica. Como exemplos, temos os fármacos rifampicina (RIF) e claritromicina (CLA), ambos usados para o tratamento da hanseníase e que, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) ^[1], são antibióticos da Classe II ^[2], apresentando baixa solubilidade em água e alta permeabilidade membranar. Com isso, esses fármacos apresentam baixa biodisponibilidade no organismo humano, sendo absorvidos lentamente, em relação a medicamentos com alta solubilidade. Uma forma de melhorar as características desses fármacos se dá através da preparação de dispersões sólidas dos mesmos com coformadores de alta hidrossolubilidade, com o objetivo de aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade desses fármacos no organismo ^[3].

Dispersão sólida é um sistema de dois componentes, seja ele fármaco-fármaco, fármaco-coformador ou fármaco amorfo-matriz polimérica ^[4,5], com propriedades características. Com a obtenção de uma dispersão sólida de um fármaco utilizando um coformador de alta hidrossolubilidade, conseguimos aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade do fármaco no organismo humano, seja o material amorfo ou um co-amorfo ^[6].

A DFT surge como uma alternativa bastante atrativa no estudo teórico de fármacos como a RIF e a TRIS, já que a mesma viabiliza a obtenção de resultados precisos, no cálculo de diversas propriedades de moléculas grandes como as desses fármacos, a um custo computacional menor que o de métodos pós-Hartree-Fock. Assim, DFT consiste em uma ferramenta útil no estudo de diversos tipos de sistemas, incluindo também sistemas ainda maiores e, portanto, com mais elétrons ^[7].

A DFT pode ser utilizada no desenvolvimento de cálculos computacionais no estudo de sistemas moleculares empregando-se conjuntos de funções de bases centradas nos átomos. Com isso, ela viabiliza a realização de estudos teóricos, com a finalidade de determinar propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas de diversos sistemas, como compostos com atividade farmacológica ou mesmo de síntons que ocorrem em dispersões sólidas de fármacos ^[7,8].

A RIF é um fármaco antimicrobiano utilizado no tratamento de doenças como hanseníase e tuberculose. Na terapia dessas doenças, a RIF é mais eficiente quando administrada em combinação com outros antibióticos, evitando-se ainda a resistência bacteriana a aquele fármaco. Isto é importante tendo em vista que a própria resistência aos antibióticos consiste em um problema emergente, representando um novo desafio para médicos e cientistas que, às vezes, repropõem velhas abordagens [9].

A RIF possui propriedades físicas características, sendo uma delas a solubilidade baixa em água, o que dificulta o processo de absorção e reduz a biodisponibilidade no organismo, durante o uso do medicamento no tratamento das doenças. Desta forma, estudos têm sido desenvolvidos de forma a se promover uma otimização do desempenho desse fármaco, através da sua interação com o coformador trometamina (TRIS), que por sua vez é um composto solubilidade aquosa maior. A trometamina é um fármaco de uso tópico ocular, utilizado para tratamento de conjuntivite alérgica, reduzindo a inflamação causada por coceiras, intolerância à luz e também usado em cirurgias oculares, sendo seguro o seu uso na preparação de fármacos [10].

A TRIS possui uma estrutura química com características específicas, com capacidade de auxiliar no aumento da hidrossolubilidade de fármacos. Sua aplicação como excipiente farmacêutico tem se destacado nos últimos anos, viabilizando a modulação de propriedades físico-químicas de fármacos pouco hidrossolúveis e, conseqüentemente, aprimorando a velocidade de dissolução, biodisponibilidade, e estabilidade dos mesmos [11].

A CLA é um fármaco utilizado no tratamento de infecções respiratórias, no tratamento de infecções oromaxilofaciais, e áreas oftálmicas [12,13]. Neste estudo esse composto está sendo estudado em interação com o ácido oxálico como coformador, afim de obter maior solubilidade no organismo humano e na caracterização de um novo sólido.

O OXA é um ácido presente em frutas e vegetais, possui uma alta solubilidade em água, sendo assim, se torna viável a sua utilização como coformador para o desenvolvimento de novas dispersões sólidas [14]. O mesmo possui diversas funcionalidades, onde estudos já realizados mostram que esse ácido trabalha no controle do ante escurecimentos de frutas como, banana, maçã e alguns vegetais [15].

Além do estudo experimental, a realização de um estudo teórico também se torna importante na contribuição de análises computacionais para o desenvolvimento de novos fármacos e formulações, uma vez que viabiliza a obtenção de informações valiosas sobre

estrutura e propriedades dos materiais obtidos experimentalmente. No estudo teórico desses sistemas, é bastante conveniente o emprego da DFT, uma vez que podemos obter resultados precisos a um custo computacional relativamente baixo, para sistemas com um número de átomos relativamente grande, utilizando métodos desenvolvidos a partir da DFT [16-20].

No presente trabalho realizou-se um estudo teórico de propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas de dois sistemas distintos, os heterodímeros RIF-TRIS e CLA-OXA, bem como propriedades de cada um dos compostos RIF, TRIS, CLA e OXA, individualmente. A escolha desses sistemas é justificada devido à necessidade de melhor compreensão de propriedades e da formação de dispersões sólidas obtidas experimentalmente em estudos recentes. A dispersão sólida RIF-TRIS (na razão molar de 2:1) foi obtida através do método de Evaporação Lenta de Solvente (ELS), como reportado por QUEIROZ, 2020 [21], enquanto a dispersão sólida CLA-OXA (na razão molar de 1:3) foi obtida por LUZ, 2022 [22], ambos colaboradores do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ).

Neste trabalho foi utilizado o funcional DFT ω B97X-D em associação com o conjunto de funções de base 6-31G(d), utilizando para o estudo do efeito de solvatação a versão baseada no *Integral Equation Formalism* do *Polarizable Continuum Model* (IEFPCM), como implementado no software *Gaussian 16* [23-26]. Os resultados obtidos contribuem para um melhor entendimento da formação e de propriedades dos materiais estudados, contribuindo ainda para a caracterização dos mesmos.

I.2. OBJETIVOS

I.2.1. Objetivo Geral

Desenvolver estudo teórico de propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas de RIF, TRIS, CLA, CLA¹⁺, OXA e OXA¹⁻, bem como de heterodímeros que ocorrem nas dispersões sólidas RIF-TRIS, CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻, empregando-se a DFT.

I.2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Realizar cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais da RIF, da TRIS, da CLA, CLA¹⁺, do OXA e OXA¹⁻, bem como de sítions que ocorrem nas dispersões sólidas de RIF-TRIS, CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻,

utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), no vácuo e em metanol, com o software *Gaussian16*;

- ✓ Analisar os resultados obtidos, incluindo os espectros de infravermelho (IR) e Raman calculados, a fim de contribuir com o estudo de propriedades e com a caracterização dos sistemas em estudo;
- ✓ Estudar o efeito de solvatação em todos os sistemas sob investigação empregando-se o método de solvatação IEFPCM (do inglês, *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model*), como implementado no software *Gaussian16*.

I.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I.3.1. Introdução à Mecânica Quântica

A mecânica quântica tem como base o princípio de quantização da energia, que surge com os trabalhos de Max Planck (1901). Avanços adicionais ocorreram a partir do desenvolvimento da equação de Schrödinger (1926), que é representada de forma simplificada na Equação I.1 ^[7, 27-28]. Conforme descrito na equação, (\hat{H}) representa o operador hamiltoniano, que aplicado à função de onda ($\Psi(r)$) nos fornece a energia do sistema (E) multiplicada pela função de onda ^[7].

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{r}) \quad (\text{Equação I.1})$$

Embora o desenvolvimento desta equação tenha representado grande avanço na mecânica quântica, ela apresenta limitações. Esta equação só pode ser resolvida analiticamente para sistemas monoelétrônicos. Deste modo, novos métodos de química teórica foram desenvolvidos usando aproximações ^[7]. A partir desses novos métodos e com o desenvolvimento de computadores com maior capacidade de processamento tornou-se possível o estudo de sistemas multieletrônicos ^[7, 27-28].

No desenvolvimento de novos métodos de química teórica, viabilizando o estudo de sistemas multieletrônicos, uma primeira aproximação que surge é a de Born-Oppenheimer. Ela consiste na proposta do tratamento matemático de núcleos e elétrons separadamente, devido às características distintas dessas partículas. Os núcleos são muito mais pesados que os elétrons e, portanto, essas partículas apresentam velocidades muito

diferentes, justificando o uso da aproximação, primordial no desenvolvimento de novos métodos.

Mais adiante, equações foram desenvolvidas por D. R. Hartree e V. Fock, para se calcular os melhores spins orbitais para uma função de onda. É possível obtermos através do operador de Fock as equações dos operadores correspondentes às energias dos orbitais, sendo eles o operador de energia cinética, operador atração núcleo-elétron, o operador de Coulomb e operador de troca. A equação é resolvida através do uso de conjuntos funções matemáticas, chamados conjuntos de funções de base, que representam os orbitais [29].

Na época do desenvolvimento do método de Hartree-Fock, os pesquisadores não contavam com computadores para o processamento de cálculos no estudo de propriedades de sistemas químicos, mas o estudo teórico na implementação de métodos avançou significativamente. O método de Hartree-Fock é um dos pioneiros quando se trata do desenvolvimento de métodos para estudo de estrutura eletrônica de sistemas químicos, tornando-se de grande relevância e com forte influência no desenvolvimento de novos métodos [29][1].

O ponto de partida no desenvolvimento do método de Hartree-Fock é o “Produto de Hartree”, cuja ideia é a obtenção da função de onda completa para o sistema a partir do produto de spin orbitais [16]. A aproximação surgiu como uma abordagem alternativa, uma vez que a equação de Schrödinger apresenta limitações, não sendo possível a resolução da equação para sistemas com mais de um elétron [27,29]. Deste modo, Hartree propõe um método para obtenção de uma função de onda completa de um sistema a partir do produto de spin orbitais.

Como a função de onda obtida a partir do “Produto de Hartree” não é antissimétrica, o problema é solucionado com a utilização do Determinante de Slater, atendendo ao princípio de Pauli. Assim, é possível se obter a função de onda antissimétrica, sendo possível a obtenção de funções de onda que respeitem o Princípio da Exclusão de Pauli. Ou seja, deve ocorrer a mudança de sinal sempre que houver a troca de coordenadas dos elétrons [28-32].

As equações são resolvidas na forma matricial, pelo método *Self-Consistent Field* (SCF), desenvolvido a partir da contribuição de Roothan-Hall. Seguindo uma sequência de etapas para a resolução do problema para muitos elétrons, com o método SCF inicia-

se o cálculo a partir de uma função teste, sendo o ciclo repetido enquanto não ocorre a convergência. Caso o cálculo venha a convergir, significa que o ciclo SCF está concluído, mas novos testes são realizados para verificar a necessidade de novas modificações na geometria do sistema, na busca pela geometria otimizada ^[16, 33-34].

O método de Hartree-Fock apresenta bons resultados qualitativos e também permite a realização de cálculos para sistemas polieletrônicos através de funções de onda monoelétrônicas. Em contrapartida tem custo computacional relativamente alto, ocasionando limitação do tamanho do sistema a ser estudado ^[18]. Outra limitação do método é que sua precisão é comprometida devido à ausência de parâmetros para a descrição da correlação eletrônica. Portanto, novos trabalhos foram desenvolvidos com o intuito de se implementar novos métodos mais precisos e menos custosos computacionalmente, a exemplo da DFT, que será abordada a seguir.

I.3.1.2. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A versão moderna da DFT surgiu a partir de dois teoremas de Hohenberg-Kohn (1964), com a posterior contribuição de Kohn-Sham (1965). A teoria apresenta algumas vantagens quando comparada a métodos *ab initio*, por exemplo. Dentre essas vantagens, é importante destacar o ganho de velocidade em cálculos computacionais, viabilizando o estudo de sistemas maiores, com maior número de elétrons ^[18,31]. Em DFT, a densidade eletrônica é tomada como parâmetro fundamental ^[18]. Através da Equação I.2 é possível calcular, em termos de densidade eletrônica a energia do sistema, onde $Ts[\rho]$ é o funcional de energia cinética, $E_{ne}[\rho]$ é o funcional de energia de atração núcleo-elétron, $J[\rho]$ é o termo de Coulomb e $E_{xc}[\rho]$ indica o funcional de troca e correlação ^[33].

$$E_{DFT}[\rho] = Ts[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{Equação I.2})$$

Os primeiros métodos DFT foram de grande aplicabilidade na área da física, mas na química ocorreram alguns erros em cálculos moleculares ^[31]. Como o estudo de moléculas é algo de suma importância na química, novos funcionais foram desenvolvidos, minimizando erros, viabilizando o estudo de diversos sistemas, com maior precisão usando funcionais específicos em cada caso. Um exemplo é o funcional DFT, que é

robusto para o estudo de compostos orgânicos e inclui correções para o tratamento de interações átomo-átomo a longas distâncias [25, 35].

Como a solvatação é importante no estudo de processos químicos, o efeito de solvatação deve também ser considerado nos cálculos. A solvatação pode ser definida como o processo onde os íons ou moléculas que constituem o soluto são rodeados por uma camada de moléculas de um solvente, devido à ocorrência de interação intermolecular soluto-solvente [36].

O estudo do efeito de solvatação pode ser realizado em cálculos de estrutura eletrônica, empregando-se métodos de solvatação contínua, que são adequados em muitos casos, apresentando custo computacional reduzido. Em métodos de solvatação contínua modernos, é determinada a variação da energia livre de Gibbs correspondente ao processo de solvatação, levando em conta parâmetros como a energia livre de cavitação, de interação eletrostática e de energia de dispersão, além de levar em consideração o efeito da presença do solvente na estrutura eletrônica do sistema em estudo [23, 37].

No uso do método IEFPCM, empregado no presente trabalho, assim como em outros métodos abordados dentro da química computacional, é necessário ainda analisar parâmetros para melhor desempenho nos cálculos, de acordo com a escolha do solvente a ser utilizado [23, 31, 38].

I.3.1.3. Funcionais Híbridos

Os funcionais de densidade híbridos corrigem problemas de forma qualitativa, funcionais corrigidos de longo alcance utilizam a interação elétron-elétron de longo alcance usando o método de troca de Hartree-Fock (HF), embora os funcionais híbridos com correção de longo alcance (LC) (do Inglês, *Long-range corrected*) tenham custo computacionais semelhantes a outros funcionais híbridos, quando se trata de resultados termoquímicos eles possuem resultados inferiores aos demais [25, 38, 39]. Para o estudo DFT, os funcionais híbridos modernos funcionam como um potencializador, contribuindo para o aumento da precisão nos cálculos e com a redução no custo computacional, a exemplo do funcional B3LYP, que combina porção da energia de troca exata determinada a partir do formalismo HF com parâmetros adicionais para cálculo da energia de troca e correlação (um funcional de troca de Becke e um funcional de correlação de Lee, Yang e Parr) [7].

O funcional ω B97X-D é um dos mais recentes, implementados por Head-Gordon e colaboradores. É um funcional superior, para o estudo de interações não covalentes, com maior precisão na determinação de dados termodinâmicos de sistemas químicos. Este funcional apresenta efeito de melhora na correção de dispersões, pois contém dispersão empírica na correção de interações de longo alcance ^[40]. De acordo com o estudo de Lin ^[25][2], este funcional apresentou bom desempenho quando utilizado juntamente com um conjunto de funções de bases específico para determinar energias de atomização, energias de reação e interações não covalentes ^[25]. Portanto, o funcional ω B97X-D é bastante promissor e foi escolhido para a realização dos cálculos computacionais no desenvolvimento deste trabalho.

I.3.1.4. Conjuntos de Funções de Bases

Existem três tipos de funções de bases, sendo elas, as Funções Hidrogenóides, Funções de Slater e Funções Gaussianas. As funções hidrogenóides foram as primeiras funções a serem utilizadas no desenvolvimento computacional para resolver as equações de Hartree-Fock, porém essa utilização das funções hidrogenóides recaiu, uma vez que elas apresentavam soluções exatas da equação de Schrodinger para átomos monoelétrônicos. Posteriormente surgiram as funções de base promissoras, implementadas a partir de funções de Slater, que surgem a fim de simplificar a realização de cálculos computacionais, garantindo ainda boa precisão nos cálculos, porém com custo computacional elevado ^[41].

Com isso, para tornar menos custosos os cálculos, surgem as funções do tipo *Gaussian Type Orbitals* (GTOs), representadas através das coordenadas polares. Essas funções de base são funções de onda atômicas construídas a partir de um conjunto de funções matemáticas, geralmente definidas a partir de uma combinação linear de funções gaussianas, que apresentam menor custo computacional quando comparado ao uso de funções de Slater ^[41].

Os conjuntos de funções de base desenvolvidos por Pople e colaboradores são bastante populares e muito utilizadas em química computacional. Um exemplo é o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), que contém um conjunto de seis (6) funções de onda primitivas para tratamento de elétrons de camadas internas dos átomos, três grupos (311) de funções para tratamento de elétrons de camada de valência, funções difusas (++), para o tratamento de porção da função de onda distante do núcleo e funções

de polarização (d,p), usadas para tratamento na polarização de cargas. O uso de um conjunto de funções de base como o do exemplo garante um tratamento mais eficiente dos orbitais no estudo de sistemas envolvendo ligações químicas entre diferentes tipos de átomos de elementos dos grupos principais [42-44].

I.3.1.5. Métodos de Solvatação Implícita

O modelo contínuo de solvatação *Polarizable Continuum Model* (PCM), foi desenvolvido por Tomasi e colaboradores, é o método mais usual para cálculos de solvatação onde a cavidade molecular é representada por esferas sobrepostas, um problema encontrado nesse método e que a nuvem eletrônica escapa para fora da cavidade molecular [23]. Em 1997, Cancians *et al.* [45], publicaram esse novo modelo de solvatação contínua ASC, os chamado *Integral Equation Formalism* (IEF), onde era possível definir a descrição dos contínuos dielétricos anisotrópicos, posteriormente Mennucci *et al.* [46], apresentou uma versão simplificada mais eficiente do (IEF), na qual era restrita aos solventes isotrópicos [47].

Tempos depois, o método IEFPCM, foi comprovado como idêntico ao SS(V)PE de Chipman [48], a equação SS(V)PE/ IEFPCM é considerada como a melhor equação para contorno de modelos de solvatação contínua dielétrico isotrópico ASC. Para um cálculo mais eficiente surgiu a *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEFPCM), na qual o próprio nome diz é uma variante de formalismo da equação integral onde a cavidade molecular é formada pela união de esferas [47].

I.3.1.6 Propriedades Eletrônicas e Índices Globais de Reatividade

Cargas atômicas parciais como o próprio nome sugere são cargas elétricas que possuem valores menores do que o valor real da carga elétrica de um elétron. No estudo de moléculas, as cargas atômicas parciais são definidas através da força de atração dos átomos onde um átomo mais eletronegativo possui uma carga parcial mais negativa. Em interações intermoleculares, podemos observar inclusive mudança das cargas atômicas parciais, em relação àquelas que ocorrem na molécula isolada. A determinação das cargas atômicas parciais contribui ainda para determinarmos a distribuição de cargas em uma espécie química, chegando-se a um Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) [33, 49-50].

Com o MPE é possível identificar com mais facilidade esses pontos de alta e de baixa densidade de elétrons em uma espécie química, onde essas regiões são

representadas através de um gradiente de cores. No MPE, geralmente, a região em vermelho possui uma maior densidade de elétrons, enquanto as regiões em azul ou em um tom levemente esverdeado correspondem a regiões de baixa densidade eletrônica [51].

Orbitais moleculares são um ponto de partida para estudos da reatividade de sistemas químicos e, portanto, são utilizados como parâmetros nesses casos. Os orbitais moleculares são determinados em nossos cálculos de estrutura eletrônica a partir da *Linear Combination of Atomic Orbitals* (LCAO). E índices de reatividade química são determinados a partir de valores de energia de *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) e *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO) [52].

Os índices de reatividade global nos permitem melhor compreensão do que ocorre com os compostos estudados, consistindo em características importantes para compreensão do comportamento de cada um dos compostos nos sistemas químicos estudados neste trabalho. Eles são extraídos através de equações que contêm valores de *gap*, palavra em inglês que significa vão, ou seja, é indicado pela diferença de HOMO e LUMO, que também está relacionado à estabilidade eletrônica de um sistema [53]. O potencial de ionização (*PI*) é o valor correspondente ao negativo da energia de HOMO, enquanto a afinidade eletrônica (*AE*) tem é o negativo da energia de LUMO, conforme o teorema de Koopmans. Tanto o potencial químico (μ) quanto a eletronegatividade (χ), são parâmetros definidos através da média entre as energias de HOMO e LUMO. A dureza (η) tem relação com a metade do valor de *gap*, a maciez (σ) é o inverso da dureza multiplicada por dois e a eletrofilicidade (ω) é calculada com os valores do potencial químico e dureza. Esses valores são todos calculados, portanto, a partir de princípios da Teoria do Orbital Molecular (TOM) [51,54].

A Tabela I.1 demonstra as expressões de como esses índices são calculados a partir dos valores de HOMO e LUMO [51,54].

Tabela I.1. Índices de reatividade química global e parâmetros quânticos calculados [51,54].

Propriedades	Expressão
Potencial de Ionização (<i>PI</i>)	$PI = -E_{HOMO}$
Afinidade Eletrônica (<i>AE</i>)	$AE = -E_{LUMO}$
$Gap_{HOMO-LUMO}$ (<i>GHL</i>)	$Gap_{HOMO-LUMO} (GHL) = E_{LUMO} - E_{HOMO}$
Potencial Químico (μ)	$-\mu = \chi$
Eletronegatividade (χ)	$\chi = \frac{[E_{LUMO} + E_{HOMO}]}{2}$
Dureza (η)	$\eta = \frac{[E_{HOMO} - E_{LUMO}]}{2}$
Maciez (σ)	$\sigma = \frac{1}{2\eta}$
Eletroflicilidade (ω)	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

* Todos esses parâmetros são dados em eV, exceto a maciez (σ), que é dada em eV⁻¹.

I.3.2 Espectroscopia Vibracional

I.3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho

A Espectroscopia no Infravermelho (IR) baseia-se na captação das vibrações contidas nos átomos de uma molécula, esses tipos de vibrações são identificados em espectros, parte do espectro eletromagnético entre a região do visível e de micro-ondas corresponde à radiação infravermelha. Para compostos orgânicos, o seu uso prático é limitado à porção entre 4000 e 400 cm⁻¹, na região do infravermelho médio, sendo o IR dividido em três regiões: IR próximo, IR médio e IR distante [55].

Para a obtenção do espectro, é necessário que ocorra uma radiação no infravermelho através da amostra em estudo onde é determinada a fração de radiação obtida nela, identificando a energia presente em cada pico encontrado no espectro de absorção correspondente a frequência de vibração de determinados pontos da molécula estudada [56].

Quando identificados esses tipos de vibrações, é possível analisar as absorções de acordo com as características da molécula, quando há a interação do infravermelho na molécula identificamos as vibrações e rotações dos átomos das moléculas, ou seja, eles podem se mover uns em relação aos outros, bem como, modificar o seu comprimento de ligação, onde é identificado uma movimentação de alongamento e flexão dos movimentos contidos nas vibrações [56], essas vibrações são identificados na Figura 1 abaixo [57]:

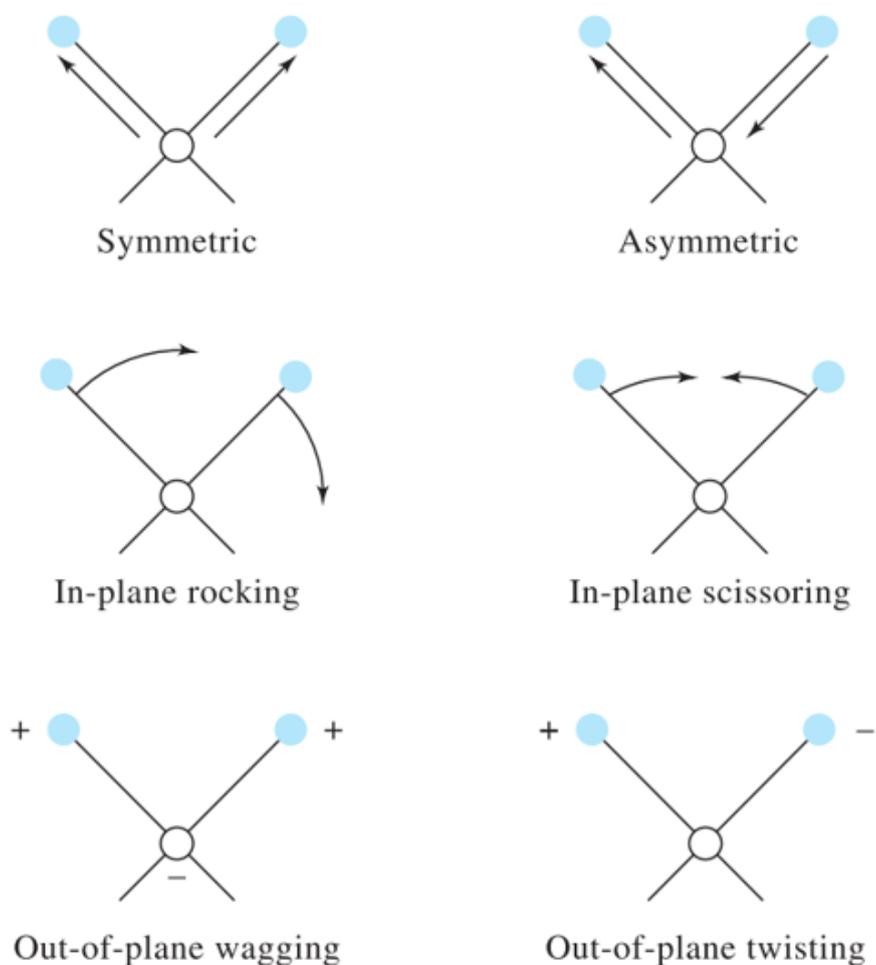


Figura I.1: Identificação dos movimentos vibracionais dos átomos ^[57]

Os tipos de vibrações moleculares são vibração de estiramento simétrico (*symmetric stretching*) e estiramento assimétrico (*asymmetric stretching*), onde uma mudança contínua na distância entre o eixo de ligação de dois átomos ocorre, vibração de flexão, onde o ângulo entre duas ligações muda de um átomo para o outro, podendo ser dos tipos: tesoura (*scissoring*), rotação (*rocking*), balanço (*wagging*) e torção (*twisting*) ^[56-57]. Essas informações possibilitam uma melhor análise dos grupos funcionais presentes em cada banda do espectro e qual o tipo de vibrações presentes em toda a estrutura molecular.

1.3.2.2 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) é uma técnica utilizada na caracterização de amostras, através do uso de um equipamento chamado espectrômetro, capaz de captar dados de absorção ou emissão de amostras de

sólidos, gases ou líquidos. Assim, após a obtenção dos dados da análise, são obtidos os espectros por transformada de Fourier, onde são observadas as bandas correspondentes a modos vibracionais de grupos específicos. Dependendo dos grupos presentes ou a interações intermoleculares, pode haver ainda o deslocamento de bandas específicas, o que deve ser considerado na análise dos espectros obtidos. Além de ser possível se obter os espectros experimentalmente, podemos também simular o espectro para sistemas químicos, a partir de cálculos DFT, contribuindo também para a caracterização de sistemas químicos [57].

A radiação do infravermelho ocorre em um ponto de frequência dada em *Hertz* (Hz) correspondente à 3×10^{14} Hz, região correspondente a vibrações moleculares em um espectro eletromagnético. As bandas observadas nos espectros correspondem às regiões do espectro onde ocorrem interações das espécies químicas que estão absorvendo essa radiação, permitindo a identificação do tipo de vibração existente naquele grupo funcional [58].

Através da simulação de espectros de infravermelho conseguimos fazer a atribuição segura das bandas de espectros de FT-IR obtidos experimentalmente por nossos colaboradores. Isso é importante para a identificação das bandas específicas, correspondentes a frequências vibracionais associadas a grupos específicos e inclusive para a identificação de bandas correspondentes a grupos funcionais envolvidos nas interações intermoleculares em síntons que ocorrem nas dispersões sólidas estudadas. Essas vibrações se dão através de deformações angulares simétricas e assimétricas no plano e deformações angulares simétricas e assimétricas fora do plano. Quando essas deformações ocorrem na direção do eixo da ligação ela é denominada deformação axial ou estiramento, podendo ser simétricos e assimétricos [57]. A análise detalhada de todas as bandas presentes no espectro FT-IR de uma amostra torna possível a caracterização de constituintes da amostra que está sendo estudada.

1.3.2.3 Espectroscopia Raman

Espectroscopia Raman também é uma técnica utilizada através de um espectrômetro. A espectroscopia Raman se dá através de um processo de difusão de luz, enquanto o FT-IR se dá através da absorção da luz. Em 1928, C.V. Raman descobriu que as mudanças do comprimento de onda dependem da estrutura molecular e que o comprimento de onda de uma fração pequena de radiação espalhada difere do feixe

incidente. Essa técnica possibilita o estudo da interação da luz com a matéria para a determinação da estrutura de um material. O espalhamento Raman ocorre na região do IR médio, resultando no mesmo tipo de mudanças vibracionais associadas com a absorção do infravermelho ^[57].

Com as frequências vibracionais da molécula em estudo, conseguimos ter um ponto de partida para a obtenção desse espectro no qual é necessário considerar a temperatura e a incidência da frequência do laser, e como resultado temos um espectro com informações de frequências em cm^{-1} no eixo x e no eixo y a intensidade de Raman dada em 10^{-3} . A partir de estudos de química computacional, também é possível realizar a simulação de espectros Raman, também através de cálculos empregando-se DFT. Com auxílio de softwares, conseguimos extrair informações para a obtenção de um espectro Raman, a partir dos cálculos teóricos ^[57]. Assim como no espectro de FT-IR, com o espectro de Raman podemos atribuir as vibrações ^[57].

I.3.3. Dispersões Sólidas de Fármacos (DSFs)

Com a preparação de dispersões sólidas de fármacos utilizando coformadores com alta hidrossolubilidade, conseguimos favorecer o aumento da biodisponibilidade e eficácia de fármacos que apresentam baixa hidrossolubilidade. Sendo assim, esta é uma estratégia empregada para melhorar a solubilidade de drogas que possuem baixa solubilidade aquosa, sem interferir na estrutura química das drogas, mantendo a finalidade terapêutica das mesmas ^[59].

O grande desafio enfrentado por cientistas é fazer com que essas dispersões sólidas possam ter características físico-químicas que não alterem a eficácia do fármaco e que não seja nociva ao organismo humano, aumentando a capacidade de ser melhor absorvida na sua nova forma ^[60]. Fármacos que possuem biodisponibilidade baixa tendem a ter pouca absorção quando em contato com o organismo humano, diminuindo a sua eficiência. Neste trabalho são estudados fármacos de Classe II, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) ^[61].

No presente estudo, pretende-se realizar um estudo teórico de dispersões sólidas preparadas recentemente, por nossos colaboradores ^[73]. Para tanto, um fator importante, que deve ser considerado no estudo de interações intermoleculares entre fármaco e coformador, é o valor de pK_a e ΔpK_a , (diferença entre pK_a do fármaco pelo pK_a do coformador) em cada caso. De acordo com a literatura, esses valores ajudam a identificar

se existe a tendência de ocorrer a troca de prótons ou não, o que nos ajuda ainda com a previsão de propriedades do material. Quando o valor do ΔpK_a é maior que três, a tendência é que ocorra a transferência de prótons, com a formação do material a partir da interação entre os íons formados. No entanto, quando o valor de ΔpK_a for menor que três, a tendência é que ocorra uma interação entre moléculas, na formação do material [74-75].

A Tabela I.2 mostra os valores de pK_a dos compostos e valores ΔpK_a em cada caso, como obtido a partir da equação descrita abaixo da tabela em questão. Cada composto estudado possui um valor específico de pK_a , onde K_a corresponde à constante de acidez. Quanto maior for o valor de pK_a de um composto menor será a força do ácido e quanto menor o valor de pK_a , maior será a força do ácido [58].

Tabela I.2. Valores de pK_a e ΔpK_a dos compostos químicos em estudo [65, 67, 69, 70, 72].

Compostos Químicos	pK_a	* ΔpK_a
RIF	7,90	0,17
TRIS	8,07	
CLA	8,99	7,74
OXA	1,25	

$$*\Delta pK_a = |pK_a \text{ fármaco} - pK_a \text{ coformador}|$$

Em seguida são abordados os fármacos e coformadores considerados neste estudo.

I.3.4. Fármacos investigados neste estudo

I.3.4.1. Rifampicina (RIF)

A RIF é um antibiótico utilizado no tratamento de hanseníase e tuberculose, é um composto cuja a sua estrutura química é classificada por $C_{43}H_{58}N_4O_2$, uma molécula com estrutura visivelmente grande, com peso molecular de 822,9 g/mol com características anfóteras “*zwitterion*” [62].

A RIF possui uma baixa solubilidade em água com solubilidade de 1,400 mg/L a 25 °C, o que dificulta a sua absorção no organismo durante o tratamento. Ela pertence à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) [63,64], possui dois valores de $pK_{a1} = 1,7$ associado ao grupo hidroxila e $pK_{a2} = 7,9$, associado ao nitrogênio do grupo piperazina, seu pH em suspensão de 1% em água é de 4,5 a 6,5 [65]. A Figura I.1 mostra a estrutura química da rifampicina obtida através do software *MolView*.

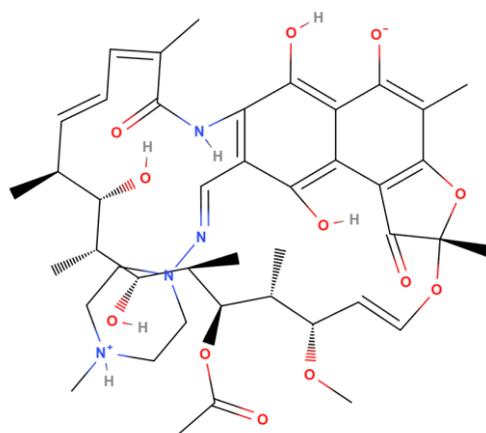


Figura I.2: Estrutura química da rifampicina obtida através do software *MolView*

Por ser um fármaco que trata também de tuberculose a RIF é um antibiótico utilizado para o tratamento de bactérias presente no nariz e garganta, age inibindo a proliferação dos agentes causadores da doença organismo humano [66].

I.3.4.2. Claritromicina (CLA)

A CLA é um composto utilizado para o tratamento de infecções do trato respiratório, da úlcera péptica associada à bactéria *H. pylori*, e à hanseníase. Ela possui estrutura química macrolídica de 14 membros (Figura I.2), cuja fórmula molecular representada por $C_{38}H_{69}NO_{13}$, com peso molecular de 747,97 g/mol e valor de $pK_a = 8,99$ [67].

Neste contexto a sua estrutura é formada por grupos de hidroxilas, sendo fácil obter uma ligação de hidrogênio [68] de acordo com a classificação de fármacos a CLA está inserida no grupo de Classe II conforme o SCB, desta forma, o fármaco possui baixa solubilidade em água de 1,693 mg/L à 25 °C e alta permeabilidade, o que interfere na biodisponibilidade do fármaco em contato com o organismo humano, fazendo com que a sua dissolução seja lenta [63]. A Figura I.2 mostra a estrutura química da claritromicina obtida através do software *MolView*.

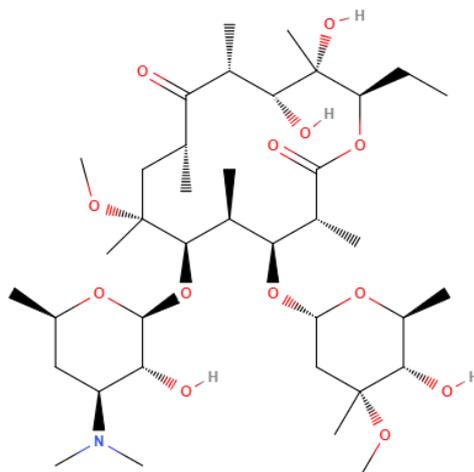


Figura I.3: Estrutura química da claritromicina obtida através do software *MolView*

A CLA é um fármaco utilizado para o tratamento de infecções bacterianas no trato respiratório, age contra pneumonia, faringite. É um medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) Administração de Comidas e Remédios ^[69].

I.3.5. Coformadores investigados neste estudo

I.3.5.1. Trometamina (TRIS)

A TRIS é uma solução oftálmica usada no trato ocular, age na inibição das bactérias que causam a conjuntivite alérgica e também reduz a inflamação dos globos oculares, quimicamente a TRIS possui uma estrutura química razoavelmente pequena comparada a outros fármacos, tendo $C_4H_{11}O_3$ e peso molecular de 121,14 g/mol, é usada como substância de tampão biológica ^[11].

A TRIS possui um $pK_a = 8,07$ se tornando menos volátil ao solo úmido, quando em contato com a água a sua solubilidade é de $5,05 \times 10^5$ mg/L em uma temperatura de 25 °C. É um composto que tem sua utilização frequente como coformador para a interação com compostos menos hidrossolúveis ^[69,70]. A Figura I.3 mostra a estrutura química da trometamina obtida através do software *MolView*.

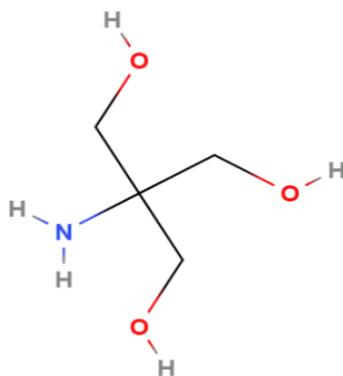


Figura I.4: Estrutura química da trometamina obtida através do software *MolView*

A TRIS é usualmente conhecida no mercado farmacêutico para auxiliar no tratamento de doenças oculares, agindo no auxílio cirúrgico com efeito anestésico.

Esse coformador possui pontos positivos e é tido como boa escolha para o estudo de formação de dispersões sólidas, a trometamina se mostra um ótimo coformador utilizado na interação com outros fármacos, por ter alta solubilidade em água esse composto facilita o processo de absorção e aumento de biodisponibilidade no organismo humano, além de ser um composto não tóxico. Neste caso, o coformador TRIS é utilizado em testes de interações intermoleculares com o fármaco rifampicina.

I.3.5.2. Ácido Oxálico (OXA)

O composto também utilizado neste estudo como coformador é o OXA, é um composto higroscópico e sensível ao calor. Isto significa que o OXA possui uma característica de absorver água do ambiente ⁷¹. Possui uma molécula consideravelmente pequena com fórmula química C₂O₄H₂, é um ácido dicarboxílico composto por dois carbonos que possuem dupla ligação com oxigênio e uma ligação simples com um grupo OH, sua força é determinada pelo valor de pKa, onde o menor valor de pKa representa quão forte é o ácido.

O OXA possui pKa₁ = 1,25 e pKa₂ = 4,48 associados aos grupos carboxílicos, tem várias utilizações, dentre elas se faz o uso no tratamento de preservação de frutas trabalhando no processo de ante escurecimento, também é encontrado em vegetais folhosos ^[72]. O uso do OXA como sal ou co-cristal como coformador explica que ele é um dos ácidos que possui grande propriedades para o aumento da solubilidade na formação dos novos sólidos, o valor do ΔpKa entre o fármaco e o coformador CLA-OXA

é de 7,74, o que corresponde a um valor maior que 3, com tendência de haver troca de prótons e formação do material a partir da interação entre CLA^{1+} - OXA^{1-} [14-15, 74-75]. A Figura I.4 mostra a estrutura química do OXA obtida através do banco de dados do software *MolView*.

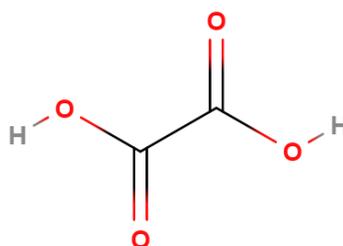


Figura I.5: Estrutura química do ácido oxálico obtida através do software *MolView*

O OXA possui uma infinidade de funções tanto no mercado farmacêutico quanto no ramo da agricultura, agindo em estudos de preservação de frutos e hortaliças.

Neste caso, o OXA por ser um composto sensível ao calor, possui capacidade de absorver água do ambiente, sendo assim, ele aumenta a solubilidade do meio contribuindo para a formação de novas dispersões sólidas. No estudo, o OXA é utilizado como coformador para testes de interações com o fármaco claritromicina.

REFERÊNCIAS

1. BLUME, H. H.; SCHUG, B. S. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs—better candidates for BA/BE waiver?. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 2, p. 117-121, 1999. doi:10.1016/s0928-0987(99)00076-7.
2. AMIDON, G. L., *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, p. 413-420, 1995. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
3. ALVES, L. D. S., *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, 2012. ISSN 1808-4532
4. HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.

5. LÖBMANN, K., *et al.* Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 81, n. 1, p. 159-169, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.02.004>.
6. LAITINEN, R., *et al.* Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>.
7. ATKINS, P. W.; FRIEDMAN, Ronald S. *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press, 2011. ISBN 978-0-19-954142-3
8. DILABIO, G. A.; OTERO-DE-LA-ROZA, Alberto. Noncovalent interactions in density functional theory. *Reviews in Computational Chemistry*, v. 29, p. 1-97, 2016. <https://doi.org/10.1002/9781119148739.ch1>
9. RIEDI, H. de Paula. Purificação, caracterização e imobilização de lacases de basidiomicetos e seu uso na degradação simultânea de rifampicina e isoniazida. 2019. 88 f. *Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental)* - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2019.
10. FERREIRA, D. A., *et al.* Analysis of the molecular association of rifampicin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 40, p. 43-51, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000100008>.
11. MALLANDRICH, M., *et al.* Developing transdermal applications of ketorolac tromethamine entrapped in stimuli sensitive block copolymer hydrogels. *Pharmaceutical Research*, v. 34, p. 1728-1740, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2181-8>
12. SUTHERLAND, E. R., *et al.* A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126, n. 4, p. 747-753, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.024>
13. LANGTRY, H. D.; BROGDEN, R. N. Clarithromycin: a review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs*, v. 53, p. 973-1004, 1997. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753060-00006>
14. FREIDIG, A. K.; GOLDMAN, I. L. Variation in oxalic acid content among commercial table beet cultivars and related crops. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, v. 136, n.1, p. 54-60, 2011. <https://doi.org/10.21273/JASHS.136.1.54>
15. STAHL, P. H.; WERMUTH, C. G. Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use. *Chemistry International*, v. 24, p. 21, 2002. <https://doi.org/10.1515/ci.2002.24.3.20b>

16. FORESMAN, J.; FRISH, E. Exploring chemistry with electronic structure methods. 2. ed. Pittsburg: Gaussian Inc., 1996. 302 p. ISBN-10: 0963676938, ISBN-13: 978-0963676931
17. GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual density functional theory. *Chemical Reviews*, v. 103, n. 5, p. 1793-1874, 2003. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>
18. MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. *Química Nova*, v. 18, n.1, p. 44-55, 1995. ISSN 1678-7064
19. KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, v. 140, n. 4^a, p. A1133, 1965. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
20. HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
21. QUEIROZ, L. H. S. *Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo de rifampicina utilizando a trometamina como coformador*. 2020. 92 f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/CCSST – Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
22. LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. (2022). Obtaining and characterization of new co-amorpho of the antibiotic clarithromycin. *Brazilian Materials Research Society - SBPMat B-MRS*, Foz Iguaçu – PR, 2022. Retrieved from <https://www.sbpmat.org.br/pt/>.
23. TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>.
24. SCALMANI, G., *et al.* Geometries and properties of excited states in the gas phase and in solution: Theory and application of a time-dependent density functional theory polarizable continuum model. *The Journal of Chemical Physics*, v. 124, n. 9, p. 094107, 2006. <https://doi.org/10.1063/1.2173258>
25. LIN, Y., *et al.* Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 9, n. 1, p. 263-272, 2013. <https://doi.org/10.1021/ct300715s>
26. FRISCH, M. J., *et al.* (2016). Gaussian 16, Revision B 01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
27. MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. *Química Nova*, v. 24, p. 676-682, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000500015>

28. MONTE, S. A. do; VENTURA, E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. *Química Nova*, v. 34, p. 527-534, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300028>
29. CUSTODIO, R. Uma forma simplificada de deduzir as equações de Hartree e Hartree-Fock. *Química Nova*, v. 38, p. 995-1001, 2015. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150083>
30. UTSUNO, Y., *et al.* Efficient computation of Hamiltonian matrix elements between non-orthogonal Slater determinants. *Computer Physics Communications*, v. 184, n. 1, p. 102-108, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2012.09.002>
31. CRAMER, C. J. *Essentials of computational chemistry: Theories and models*. 2. ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2004. 596 p. ISBN 0-470-09181-9
32. KONG, J., *et al.* Q-Chem 2.0: a high-performance ab initio electronic structure program package. *Journal of Computational Chemistry*, v. 21, n. 16, p. 1532-1548, 2000. [https://doi.org/10.1002/1096-987X\(200012\)21:16<1532::AID-JCC10>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1096-987X(200012)21:16<1532::AID-JCC10>3.0.CO;2-W)
33. JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. 7. ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 599p. ISBN-13: 978-0-470-01187-4, ISBN: 0-470-01187-4
34. SILVA, A. L. B. B. *Introdução a química quântica*. 1. ed. São Paulo: lulu.com, 2010. 120 p. ISBN 978-0557444366
35. CHANANA, G.; BATRA, K. Investigating functional performance and substituent effect in modelling molecular structure, UV-visible spectra, and optical properties of D- π -A conjugated organic dye molecules: a DFT and TD-DFT study. *Journal of Molecular Modeling*, v. 27, p. 1-19, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04824-y>
36. WELTON, T.; REICHARDT, C. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. 4. ed. England: John Wiley & Sons, 2011. 692 p. ISBN 978-3-527-32473-6
37. WESTPHAL, E.; PLIEGO JR, J. R. Absolute solvation free energy of Li⁺ and Na⁺ ions in dimethyl sulfoxide solution: A theoretical ab initio and cluster-continuum model study. *The Journal of Chemical Physics*, v. 123, n. 7, p. 074508, 2005. <https://doi.org/10.1063/1.2001632>
38. BECKE, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, v. 98, n. 2, p. 1372-1377, 1993. <https://doi.org/10.1063/1.464304>
39. LIN, Y., *et al.* Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 9, n. 1, p. 263-272, 2013. <https://doi.org/10.1021/ct300715s>

40. FARROKHPOUR, H.; JOUYPAZADEH, H. Description of adenine and cytosine on Au (111) nano surface using different DFT functionals (PW91PW91, wB97XD, M06-2X, M06-L and CAM-B3LYP) in the framework of ONIOM scheme: Non-periodic calculations. *Chemical Physics*, v. 488, p. 1-10, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2017.03.001>
41. BOYD, D. B.; LIPKOWITZ, K. B. *Reviews in Computational Chemistry*. Indianapolis: VHC Publishers, Inc., 1994. v. 5, 458 p. ISBN 1-56081-658-9, ISSN 1069-3599
42. GORDON, M. S. The isomers of silacyclopropane. *Chemical Physics Letters*, v. 76, n. 1, p. 163-168, 1980. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)80628-2](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)80628-2)
43. CLARK, T., *et al.* Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+ G basis set for first-row elements, Li-F. *Journal of Computational Chemistry*, v. 4, n. 3, p. 294-301, 1983. <https://doi.org/10.1002/jcc.540040303>
44. FRISCH, M. J.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *The Journal of Chemical Physics*, v. 80, n. 7, p. 3265-3269, 1984. <https://doi.org/10.1063/1.447079>
45. CANCES, E.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal of Chemical Physics*, v. 107, n. 8, p. 3032-3041, 1997. <https://doi.org/10.1063/1.474659>
46. MENNUCCI, B.; CAMMI, R.; TOMASI, J. Excited states and solvatochromic shifts within a nonequilibrium solvation approach: A new formulation of the integral equation formalism method at the self-consistent field, configuration interaction, and multiconfiguration self-consistent field level. *The Journal of Chemical Physics*, v. 109, n. 7, p. 2798-2807, 1998. <https://doi.org/10.1063/1.476878>
47. KLAMT, A.; MOYA, C.; PALOMAR, J. A comprehensive comparison of the IEFPCM and SS (V) PE continuum solvation methods with the COSMO approach. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 11, n. 9, p. 4220-4225, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00601>
48. CHIPMAN, D. M. Comparison of solvent reaction field representations. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 107, p. 80-89, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00214-001-0302-1>
49. BOTELHO, F. D., *et al.* Comparação entre métodos para determinação de cargas atômicas em sistemas moleculares: A molécula N-{N-(pterina-7-il) carbonilglicil}-L-tirosina (NNPT). *Química Nova*, v. 44, p. 161-171, 2021. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170683>
50. JENSEN, W. B. The Origin of the "Delta" Symbol for Fractional Charges. *Journal of Chemical Education*, v. 86, n. 5, p. 545, 2009. <https://doi.org/10.1021/ed086p545>

51. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.04>
52. MULLIKEN, R. S. Electronic structures of molecules X. Aldehydes, ketones and related molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 3, n. 9, p. 564-573, 1935. <https://doi.org/10.1063/1.1749730>
53. GRANT, G. H.; RICHARDS, W. G.; GRAHAM, W. *Computational Chemistry*. Oxford England: Oxford Chemistry Primers, 1995. 96 p. ISBN 0-19-855740-X
54. DE PROFT, F., *et al.* Calculation of negative electron affinity and aqueous anion hardness using Kohn–Sham HOMO and LUMO energies. *Faraday Discussions*, v. 135, p. 151-159, 2007. <https://doi.org/10.1039/b605302p>
55. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G.; MORRILL, T. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994. 387 p. ISBN 0-471-39362-2
56. STUART, B. *Infrared spectroscopy*. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, England: Copyright John Wiley & Sons 2000. 1-18 p. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0914061810151405.a01.pub2>
57. SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Principles of Instrumental Analysis*. 7. ed. Boston: Cengage Learning, 2016. 992 p. ISBN 978-1-305-57721-3
58. ATKINS, P.; JONES, L.; LAVERMAN, L. *Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. 5. ed. Porto Alegre: Bookman Editora, 2012. 1055 p. ISBN 978-85-407-0054-3
59. NARALA, S., *et al.* Pharmaceutical Co-crystals, Salts, and Co-amorphous Systems: A novel opportunity of hot-melt extrusion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 61, p. 102209, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102209>
60. DHANDE, L. B., *et al.* A review on solubility enhancement by solid dispersion method. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 11, n. 1, p. 182-187, 2021. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v11i1.4489>
61. BLUME, H. H.; SCHUG, B. S. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs—better candidates for BA/BE waiver?. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 2, p. 117-121, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00076-7](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00076-7)
62. ALVES, R., *et al.* Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions. *Brazilian Journal of*

- Pharmaceutical Sciences*, v. 46, p. 343-351, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000200022>
63. BONAMICI, D. *Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções*. 2009. 171 f. 2009. Dissertação (Mestrado) Universidade de São Paulo (USP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo.
64. AMIDON, G. L., *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, p. 413-420, 1995. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
65. O'NEIL, M. J. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 15. ed. Great Britain: RSC Publishing, 2013. 841 p. ISBN 10: 9781849736701, ISBN 13: 978-1849736701
66. ZHOU, Q., *et al.* Synergistic antibiotic combination powders of colistin and rifampicin provide high aerosolization efficiency and moisture protection. *The AAPS Journal*, v. 16, p. 37-47, 2014. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9537-8>
67. STEPHENSONX, G. A., *et al.* Solid-state investigations of erythromycin A dihydrate: structure, NMR spectroscopy, and hygroscopicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 86, n. 11, p. 1239-1244, 1997. <https://doi.org/10.1021/js9701667>
68. MCFARLAND, J. W., *et al.* Quantitative structure– activity relationships among macrolide antibacterial agents: in vitro and in vivo potency against *Pasteurella multocida*. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 40, n. 9, p. 1340-1346, 1997. <https://doi.org/10.1021/jm960436i>
69. GAETE, L., *et al.* Bioequivalencia entre dos formulaciones de claritromicina comprimidos de liberación modificada existentes en el mercado chileno. *Revista Chilena de Infectología*, v. 20, n. 3, p. 171-177, 2003. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003000300004>
70. PERRIN, D. D. *Dissociation constants of organic bases in aqueous solution: supplement*. 1. v. London: Franklin Book Company, 1972. ISBN 978-0-08-020827-5
71. MA, Q.; HE, H.; LIU, C. Hygroscopic properties of oxalic acid and atmospherically relevant oxalates. *Atmospheric Environment*, v. 69, p. 281-288, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.12.011>
72. CEFOLA, M.; PACE, B. Application of oxalic acid to preserve the overall quality of rocket and baby spinach leaves during storage. *Journal of Food Processing and Preservation*, v. 39, n. 6, p. 2523-2532, 2015. <https://doi.org/10.1111/jfpp.12502>
73. SHAN, N. ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov Today*. *Drug Discovery Today*, v. 13, n. 9-10, p. 440-446, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.03.004>

74. PERRIN, D. D.; DEMPSEY, B.; SERJEANT, E. P. *pKa prediction for organic acids and bases*. London: Chapman and Hall , 1981. 146 p. ISBN 041222190X

75. WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. *Pharmaceutical salts and co-crystals*. 1. ed. Reino Unido: Royal Society of Chemistry, 2012. 391 p. ISSN 2041-3203

CAPÍTULO II

ESTUDO DFT DE INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO HETERODÍMERO RIF-TRIS

II.1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo será abordado o estudo DFT dos compostos RIF e TRIS, bem como de interações intermoleculares no heterodímero RIF-TRIS. As moléculas da RIF e da TRIS foram calculadas separadamente a fim de obter a geometria otimizada no vácuo e em solvente de cada uma delas, para que posteriormente fossem realizados os testes de interação fármaco-coformador, no heterodímero RIF-TRIS. No decorrer deste capítulo serão abordados todos os resultados obtidos através dos cálculos DFT, bem como a metodologia utilizada e como esses resultados podem contribuir no estudo da formação e de propriedades de dispersões sólidas.

O estudo aprofundado da dispersão sólida da RIF com o coformador TRIS é realizado de maneira a contribuir para melhor compreensão da formação de dispersões sólidas de fármacos, para a superação de desafios enfrentados no uso de alguns fármacos com hidrossolubilidade baixa. Para avançarmos em nosso estudo, contamos com o uso de alguns softwares disponíveis, com dados da literatura e com resultados experimentais de colaboradores do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ).

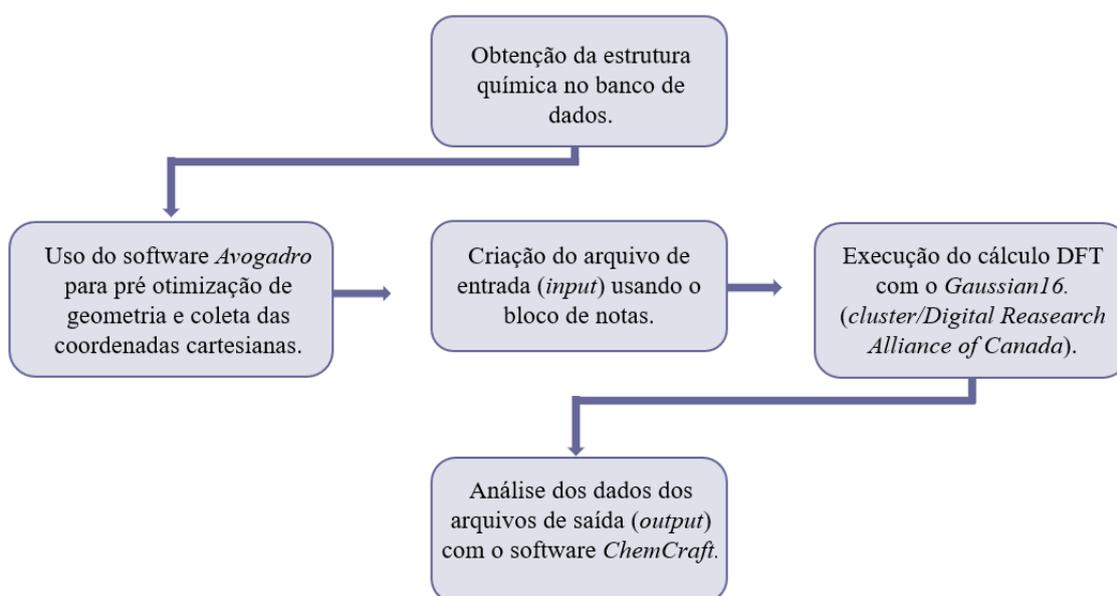
O presente trabalho indica através dos resultados do estudo DFT, as interações mais favoráveis que ocorrem no heterodímero RIF-TRIS, sendo esses resultados úteis no estudo da formação da dispersão sólida e na caracterização do sistema. Os resultados teóricos obtidos foram combinados com resultados experimentais de FT-IR obtidos por QUEIROZ, 2020 ^[1]. Neste capítulo também foram abordados os resultados do estudo de interações não covalentes (do inglês, *Noncovalent Interactions* - NCI) ^[2] para obtenção de dados do gradiente de densidade reduzida (do inglês, *Reduced Density Gradient* - RDG) ^[3] viabilizando uma análise mais aprofundada de interações intermoleculares que ocorrem nos sistemas sob investigação.

II.2. METODOLOGIA

II.2.1 Metodologia Computacional

Todos os cálculos computacionais realizados no estudo de propriedades da RIF e da TRIS, individualmente, bem como no estudo das interações intermoleculares no heterodímero RIF-TRIS foram realizados com o software *Gaussian16*, utilizando *clusters* de computadores de alta performance da *Digital Research Alliance of Canada*. Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o funcional DFT ω B97X-D, em associação com o conjunto de funções de base 6-31G(d) e o método de solvatação IEFPCM^[4-6].

Os softwares *Avogadro* e *ChemCraft* foram utilizados na preparação dos arquivos de entrada para os cálculos computacionais, com base nas informações das estruturas químicas dos compostos coletadas no banco de dados da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*). Posteriormente, os mesmos softwares, *Avogadro* e *ChemCraft*, foram ainda utilizados na análise e no tratamento dos dados obtidos^[7-9], conforme o Esquema II.1, mostrado a seguir.



Esquema II.1: Sequência de etapas para o desenvolvimento dos estudos DFT.

As estruturas cristalográficas da RIF e TRIS foram obtidas através do banco de dados CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*)^[10-13] e tratadas

utilizando o software *Avogadro*. Em seguida, foram preparados os arquivos de entrada para o desenvolvimento dos cálculos computacionais. Nesses arquivos, foram inseridas as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes aos sistemas em estudo e as informações específicas para submissão do cálculo.

Com base no banco de dados da *Computational Chemistry Comparison and Benchmark Data Base* (CCCBDB), foi selecionado o fator de correção para ajuste dos espectros teóricos. Foi levado em consideração o funcional e o conjunto de funções de base no estudo, tendo como valor adotado o fator de correção 0,949^[14], garantindo melhor ajuste dos dados dos espectros experimentais e teóricos^[15].

Cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais foram então realizados para a RIF, a TRIS e o heterodímero RIF-TRIS. A partir do cálculo de frequências vibracionais foi possível confirmar que as geometrias otimizadas obtidas correspondem a um mínimo na superfície de energia potencial, pois todas as frequências vibracionais calculadas foram positivas. Em seguida foi feita a análise das propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas calculadas para os compostos de partida e para a interação intermolecular no heterodímero.

No estudo das interações intermoleculares da RIF com a TRIS, a geometria inicial em cada cálculo foi obtida a partir da geometria otimizada de cada um dos compostos de partida^[16], foram feitas aproximações de maneira que a região de maior densidade eletrônica de um dos compostos fique mais próxima da uma região de menor densidade eletrônica do outro composto. A partir dos resultados dos cálculos computacionais, foram calculadas as variações nas propriedades, correspondentes às interações intermoleculares ocorridas no heterodímero RIF-TRIS e dos valores de energias calculados para RIF e para TRIS. As variações da entalpia (ΔH), da energia livre de Gibbs em 298 K (ΔG^{298}) e da energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero (do inglês, *Zero-Point Vibrational Energy* – ZPVE) (ΔE_{ZPVE}) correspondentes à estas interações foram determinadas usando a Equação II.1, mostrada abaixo, cujos termos são descritos a seguir.

$$\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{int}} - (E_{\text{frm}} + E_{\text{cof}}) \quad (\text{Eq. II.1})$$

Onde:

- ΔE_{int} = Variação de entalpia, energia livre de Gibbs ou energia eletrônica total corrigida

com ZPVE associada à interação;

- E_{int} = Entalpia, energia livre de Gibbs ou energia eletrônica total corrigida com ZPVE do sistema em que as duas espécies químicas estão interagindo;

- E_{farm} = Entalpia, energia livre de Gibbs ou energia eletrônica total corrigida com ZPVE do fármaco individualmente;

- E_{cof} = Entalpia, energia livre de Gibbs ou energia eletrônica total corrigida com ZPVE do coformador individualmente.

Os valores das energias extraídos dos arquivos de saída dos cálculos foram obtidos em *Hartree*, conforme mostra o Apêndice II.1, os valores de energia livre de Gibbs estão expostos na Tabela 1, os valores de entalpia estão na Tabela 3 e os valores de energia eletrônica total corrigida com ZPVE estão na Tabela 5. Para tanto, foi realizada uma conversão para kcal/mol, a partir da multiplicação do valor encontrado, em Hartree, por 627,5. Assim, foi possível obter os valores de variação de entalpia, de energia livre de Gibbs e de energia eletrônica total corrigida com ZPVE em kcal/mol ^[17]. Dessa forma, foi realizado o estudo de diferentes interações intermoleculares ocorridas entre a RIF e a TRIS no heterodímero RIF-TRIS.

O BSSE (do inglês, *Basis Set Superposition Error*) foi calculado a fim de corrigir o erro de truncamento nos cálculos de energia de interação. O cálculo de BSSE no estudo das interações intermoleculares nos permite determinar o erro inerente à sobreposição de conjuntos de funções de base entre os átomos das moléculas do fármaco e do coformador, garantindo maior precisão nos cálculos de energia da interação fármaco-coformador.

A energia de interação das moléculas (ou dos íons) é então calculada pela energia total do sistema correspondente ao heterodímero comparada com a somatória das energias do fármaco e do coformador, individualmente. O BSSE é calculado utilizando o software *Gaussian16*, viabilizando a obtenção de valores mais precisos no estudo da energia de interação ^[18-20].

A partir deste estudo, com base nos valores de Energia Livre de Gibbs e de variação de Energia Eletrônica Total corrigida, foi selecionada a interação mais favorável, visando dar prosseguimento aos estudos adicionais, tais como, obtenção dos espectros de IR e de RAMAN. Onde os cálculos foram realizados tanto no vácuo quanto em metanol.

Por fim, foi realizado o estudo de interações não covalentes NCI ^[2], a partir das geometrias otimizadas obtidas utilizando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de bases 6-31G(d), no vácuo. A partir do estudo foram obtidos dados do gradiente de densidade reduzida RDG ^[3] a partir de cálculos com o software *Multiwfn* ^[21]. Para gerar o gráfico de gradiente de densidade reduzida, utilizou-se o software auxiliar *GNUPLOT* ^[22], gerando um arquivo de imagem para a realização das análises.

II.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.3.1. Estudo teórico de propriedades físico-químicas dos compostos de partida (RIF e TRIS) e no heterodímero RIF-TRIS

Com o estudo de química computacional, foi possível calcular as propriedades físico-químicas dos compostos de partida investigados neste capítulo RIF e TRIS e de suas interações na formação do heterodímero RIF-TRIS.

As geometrias otimizadas e propriedades determinadas a partir delas serão apresentadas, como as cargas atômicas parciais, vetores de momento de dipolo e mapa de potencial eletrostático, em cada caso. Além disso, as distribuições espaciais e os valores de energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO, bem como espectros de Infravermelho e Raman, também serão apresentados e discutidos.

II.3.1.1. Estudo teórico da Rifampicina (RIF)

II.3.1.1.1. Otimização de geometria, cargas atômicas parciais e momento de dipolo.

O cálculo de otimização de geometria da RIF foi realizado a partir do uso da teoria do funcional da densidade DFT. Inicialmente, a estrutura cristalográfica da molécula foi obtida através do banco de dados da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*), identificada com o código HAXWUA ^[10, 12] e tratada utilizando o software *Avogadro* ^[8], obtendo-se com este software a matriz de coordenadas cartesianas correspondente à estrutura da RIF. Em seguida, o arquivo de entrada (*input*) foi criado e o cálculo foi submetido no *cluster* de computadores da *Digital Research Alliance of Canada*, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando-se o método de solvatação IEFPCM, como implementado no software *Gaussian16*, fazendo o uso do metanol como solvente ^[4-6, 23, 24]. Todos os átomos foram

considerados livres na otimização de geometria, assim como no estudo de todos os outros sistemas neste trabalho. A geometria otimizada da RIF em metanol, obtida com o software *ChemCraft*, é mostrada na Figura II.1.

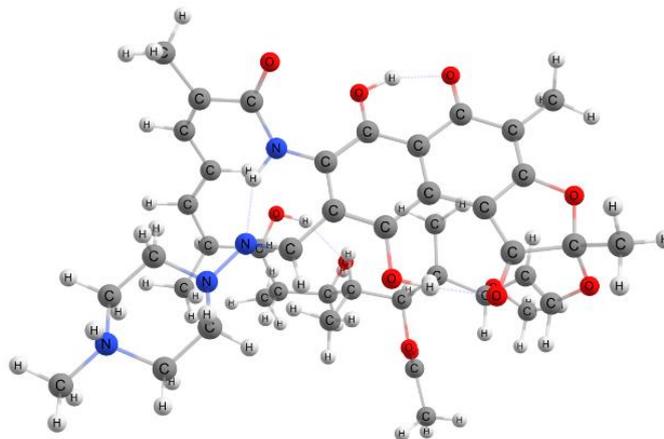


Figura II.1. Geometria otimizada da RIF em metanol.

Através do arquivo de saída *output*, com o uso do software *ChemCraft* ^[9] foi possível analisar os valores das frequências vibracionais da molécula onde a geometria otimizada foi confirmada, obtendo assim frequências vibracionais calculadas positivas. Não foram observadas grandes diferenças entre a geometria otimizada obtida no vácuo e a obtida em solvente.

II.3.1.1.2. Propriedades eletrônicas calculadas

As propriedades eletrônicas foram calculadas a partir da geometria otimizada, em mesmo nível de teoria, como descrito na metodologia e no tópico anterior. As cargas atômicas parciais de Mulliken ^[25] foram calculadas, bem como o momento de dipolo total da RIF, conforme apresentado na Figura II.2, mostrada a seguir.

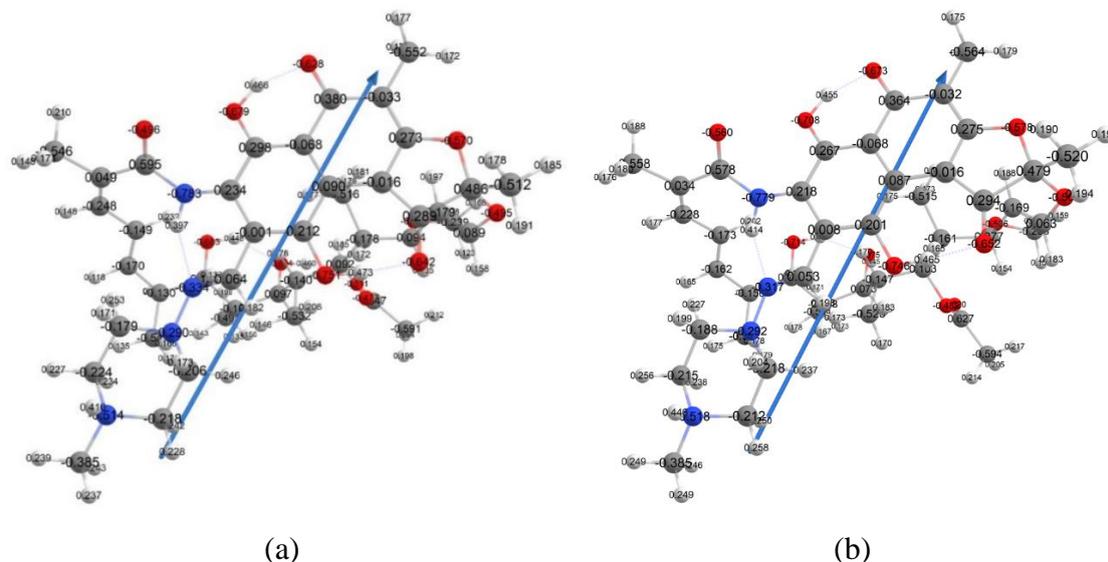
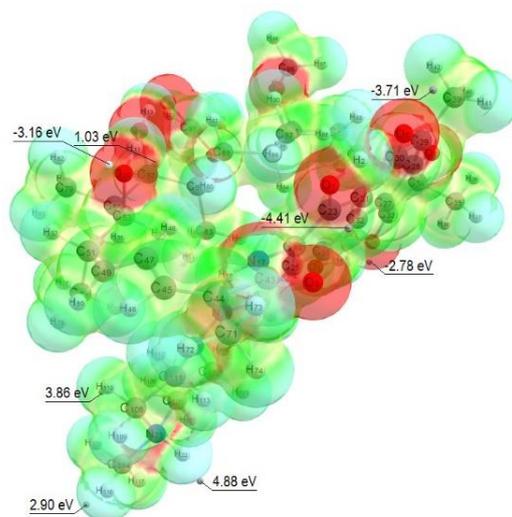


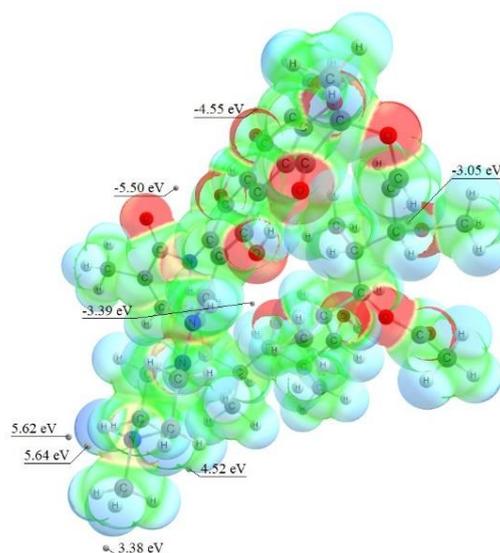
Figura II.2. Cargas atômicas parciais e o vetor momento de dipolo da RIF no vácuo (a) e em metanol (b).

O momento de dipolo total da molécula de RIF no vácuo é de 34,29 D (Debye), enquanto o valor do momento de dipolo da RIF em metanol é de 47,60 D. Ambas as figuras mostram o vetor de momento de dipolo, que ajuda na construção do arquivo de entrada para o estudo da interação, a partir dele podemos determinar a orientação mais propícia de uma espécie em relação à outra, favorecendo a interação.

O mapa de potencial eletrostático, foi extraído através da geometria otimizada no arquivo *output* com extensão *fchk*, fazendo o uso o software *ChemCraft* ^[9], para a leitura dos dados. Para encontrar as regiões que apresentem valores de energia eletrônica de máxima e de mínima o software *Multwfn* ^[21], foi utilizando, gerando no final um mapa de potencial eletrostático com informações numéricas dos átomos com cargas positivas e negativas dado em elétronvolts (eV). A Figura II.3 mostra o mapa de potencial eletrostático da rifampicina no vácuo (a) e em metanol (b).



(a)



(b)



Figura II.3. Mapa de potencial eletrostático com variações de cores representando pontos de alta e baixa densidade eletrônica da RIF no vácuo (a) e em metanol (b).

No mapa estão destacadas as regiões com menor densidade eletrônica, como representado em azul, e as regiões de maior densidade eletrônica, em vermelho. Isso indica que na Figura II.3 (a) temos alta densidade eletrônica em torno dos átomos mais eletronegativos, sendo eles em torno dos átomos de oxigênio. Para as demais regiões do mapa, as variações de cores tendem as cores de azul e verde, representando uma densidade eletrônica mais baixa, situadas em torno de átomos de hidrogênio, carbono e nitrogênio [26].

A Figura II.3 (b) mostra que átomos que apresentam maior densidade e menor densidade eletrônica são os mesmos que na molécula no vácuo.

II.3.1.1.3. Análise dos orbitais moleculares

A distribuição espacial e valores de energia de orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da RIF, obtidos a partir dos cálculos de otimização de geometrias, são mostradas na Figura II.4. Os valores de GHL foram então determinados, no vácuo e em solvente, como mostrado também na Figura 4 ^[27].

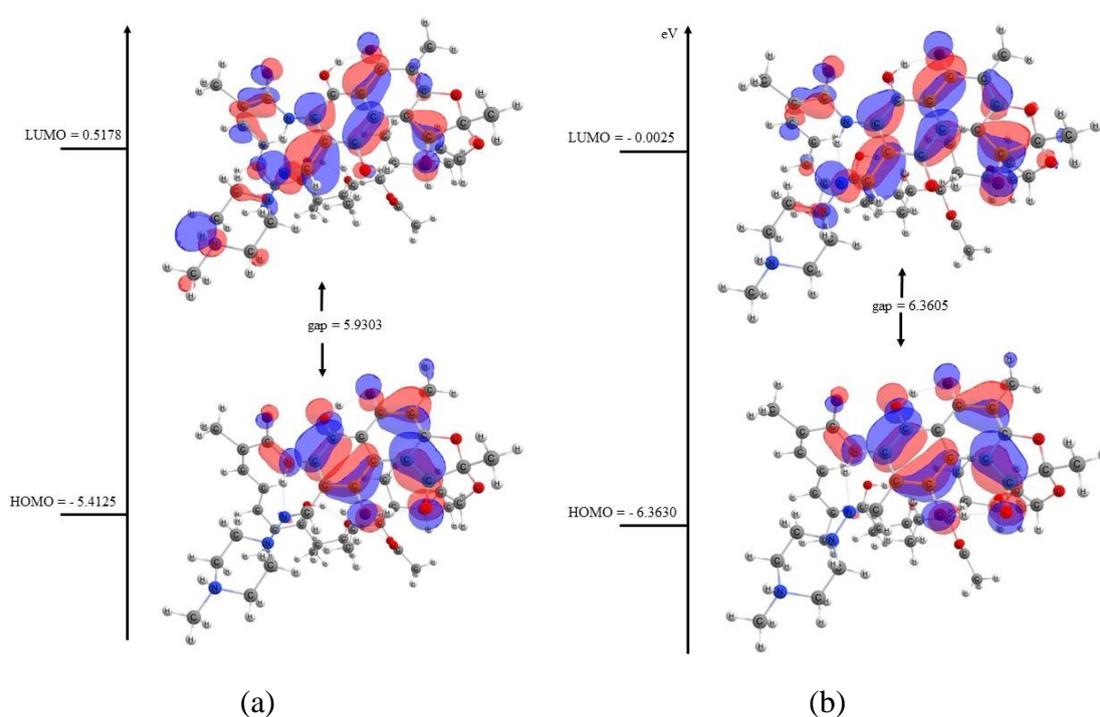


Figura II.4. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO da RIF no vácuo (a) e em metanol(b).

O valor de energia do orbital HOMO se trata de um orbital cujo valor de energia é alto -6,36 eV, enquanto o orbital LUMO possui um valor de energia mais baixo, de aproximadamente -0,01 eV, resultando em um valor de GHL de 6,36 eV, para a RIF em metanol. No estudo em vácuo, o valor de energia do HOMO foi de -5,41 eV e o LUMO de 0,52 eV, o GHL foi de 5,93 eV. Os parâmetros calculados pros índices de reatividade química, tiveram como base as expressões citadas na Tabela I.1 do Capítulo 1 deste trabalho. Abaixo, Na Tabela II.1, estão apresentados os índices de reatividade global

calculados, que são o potencial de ionização, a afinidade eletrônica, a eletronegatividade, o potencial químico, a dureza, a maciez e o índice de eletrofilicidade [28].

Tabela II.1. Índices de reatividade química para rifampicina

	PI^*	AE^*	χ^*	μ^*	η^*	σ^{**}	ω^*
RIF-VAC	5,41	-0,52	-2,45	-2,45	-2,96	-0,17	-1,01
RIF-MET	6,36	0,00	-3,18	-3,18	-3,18	-0,16	-1,59

*Valores em eV;

**Valor em eV⁻¹.

II.3.1.2. Estudo teórico da Trometamina (TRIS)

II.3.1.2.1 Otimização de geometria, cargas atômicas parciais e momento de dipolo.

A otimização de geometria da TRIS foi realizada no mesmo nível de teoria e com a mesma metodologia empregada nos cálculos realizados para a RIF, considerando todos os átomos livres. A estrutura cristalográfica inicial para os cálculos para a TRIS obtida através do banco de dados da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*), identificada com o código THXMAM03 [11], posteriormente tratada empregando-se o software *Avogadro* [8] e em seguida foi criado um arquivo de entrada (*input*) com a matriz de coordenadas cartesianas obtida.

O cálculo foi então realizado utilizando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando-se o método de solvatação IEFPCM [4-6, 24], fazendo o uso do metanol como solvente. O cálculo foi submetido no *cluster* de computadores da *Digital Research Alliance of Canada* e a geometria otimizada, obtida utilizando o software *ChemCraft* [9], é mostrada na Figura II.5.

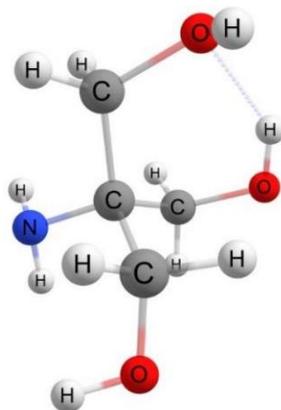


Figura II.5. Geometria otimizada da TRIS em metanol.

Novamente, não foram observadas diferenças significativas entre a geometria otimizada no vácuo e a geometria otimizada em solvente. Logo após a otimização de geometria, foi realizado também o cálculo de frequências vibracionais, sendo que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas, tanto no cálculo no vácuo quanto no cálculo em metanol. As propriedades eletrônicas e termodinâmicas da TRIS foram analisadas, a partir da geometria otimizada obtida.

II.3.1.2.2. Propriedades eletrônicas calculadas

As cargas atômicas parciais de Mulliken, o momento de dipolo total e o mapa de potencial eletrostático da TRIS foram obtidos a partir dos resultados do cálculo DFT, como apresentado na Figura II.6, mostrada abaixo.

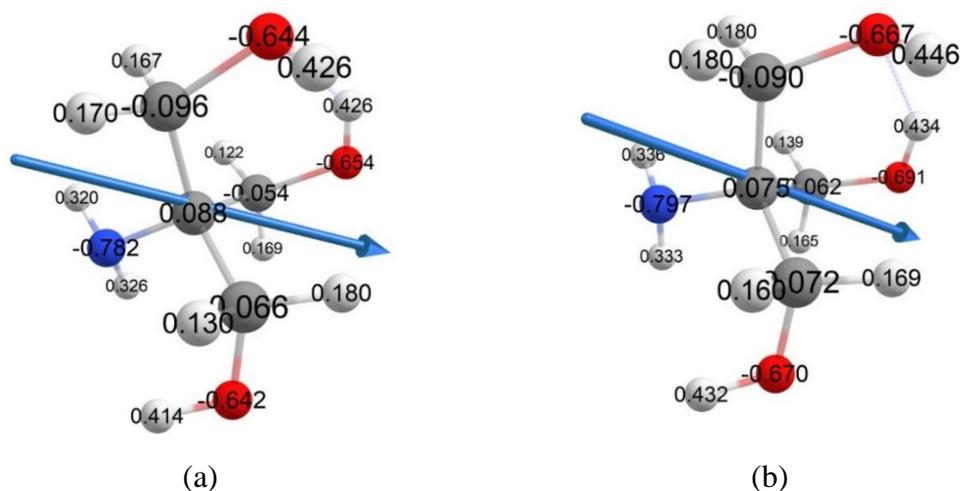


Figura II.6. Cargas atômicas parciais e o vetor momento de dipolo TRIS no vácuo (a) e em metanol (b).

O momento de dipolo total da molécula de TRIS no vácuo é de 3,10 D, enquanto o valor do momento de dipolo da TRIS em metanol é de 3,88 D. Para o coformador TRIS as Figuras II.6 (a) e (b) mostram o vetor de momento de dipolo, que indica o sentido da região mais propícia que favorece à interação.

O mapa de potencial eletrostático é representado na Figura II.7, no qual estão ilustrados por um gradiente de cores as regiões com diferentes densidades eletrônicas. Os mapas de potencial eletrostáticos foram tratados utilizando o software de interface gráfica *ChemCraft* [9], e para realizar a identificação das regiões correspondentes aos valores de máximo e de mínimo, foi utilizado o software *Multiwfn* [21], resultando em um mapa com indicações numéricas dado em elétron-volts (eV).

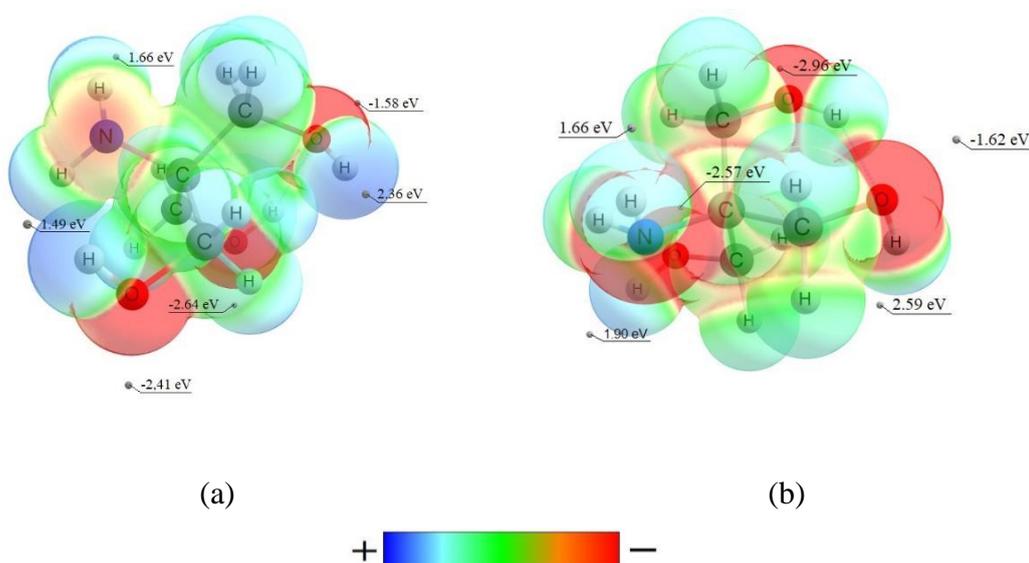


Figura II.7. Mapa de potencial eletrostático para TRIS no vácuo (a) e em metanol (b).

Na Figura II.7 (a), o mapa de potencial eletrostático para a RIF no vácuo mostra que a região em vermelho em torno dos átomos de oxigênio, apresentam maior densidade eletrônica, com um ponto de máximo é de 2,36 eV. As regiões em verde e azul correspondem aos pontos de menor densidade eletrônica, em torno dos átomos de hidrogênio e carbono, com um ponto mínimo de -2,64 eV, próximo ao átomo de hidrogênio. O mesmo é feito para a TRIS em metanol, na Figura II.7(b) [26].

II.3.1.2.3. Análise dos orbitais de fronteira

A Figura II.8 (a) apresenta as distribuições espaciais dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da TRIS no vácuo, com valores de energia HOMO de -8,71

eV e de LUMO de 3,43 eV, com valor de GHL igual à 12,14 eV para a molécula no vácuo. Figura II.8 (b) mostra que a molécula em metanol apresentou valores de energia de HOMO de -8,64 eV e de LUMO de 3,81 eV, com valor de energia correspondente ao GHL, igual a 12,45 eV.

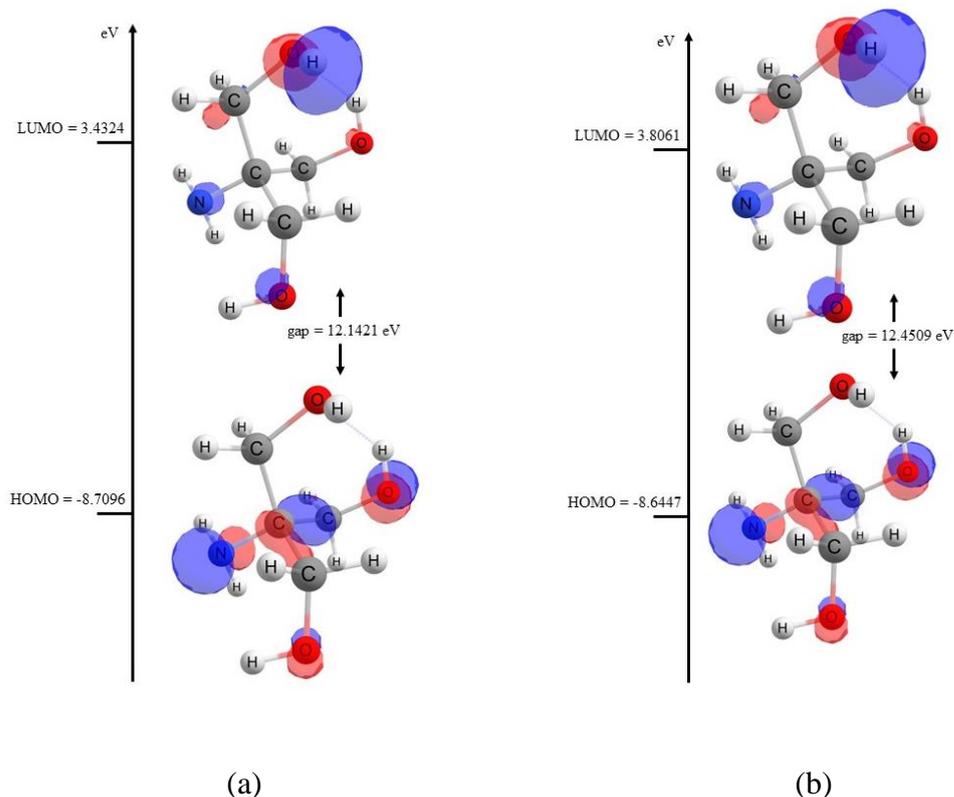


Figura II.8. Orbitais de fronteira HOMO e LUMO da TRIS no vácuo (a) e em metanol (b).

Na Tabela II.2 são apresentados os índices de reatividade calculados com base nos parâmetros citados na Tabela I.1 do Capítulo 1 [26, 28], para a trometamina no vácuo e em metanol.

Tabela II.2. Índices de reatividade química trometamina

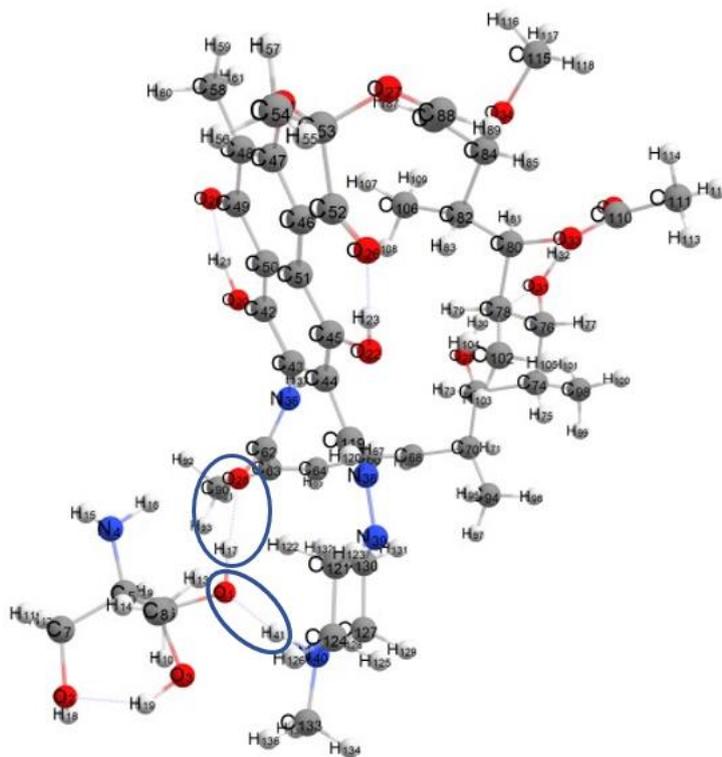
	PI^*	AE^*	χ^*	μ^*	η^*	σ^{**}	ω^*
TRIS-VAC	8,71	-3,43	-2,64	-2,64	-6,07	-0,08	-0,57
TRIS-MET	8,64	-3,80	-2,32	-2,32	-6,12	-0,08	-0,44

*Valores em eV; **Valor em eV^{-1} .

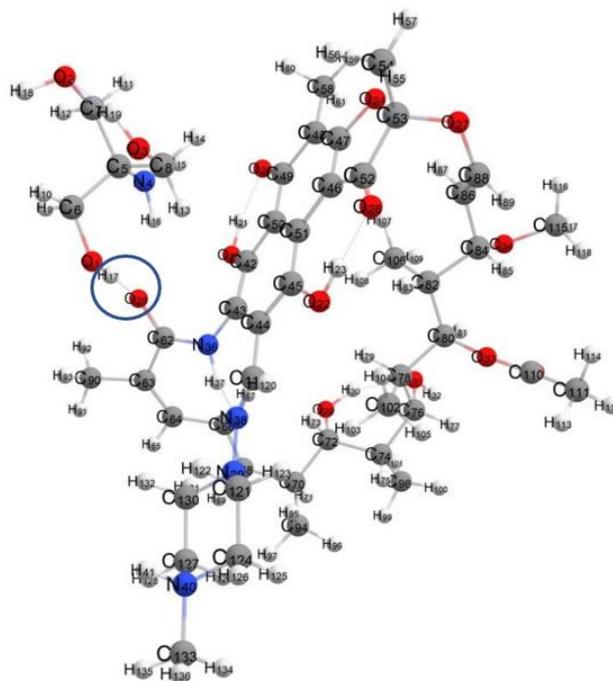
II.3.1.3. Estudo teórico do heterodímero RIF-TRIS

II.3.1.3.1. Estudo termodinâmico das interações intermoleculares

As interações intermoleculares da RIF com a TRIS foram estudadas através de cálculos DFT, conforme descrito na metodologia deste estudo, em mesmo nível de teoria dos cálculos realizados para a RIF e para a TRIS individualmente. Na Figura II.9 (a), está ilustrada a geometria otimizada para a interações intermolecular no heterodímero RIF-TRIS no vácuo. Nesta geometria, foi possível obter dois pontos de interação com ligações de hidrogênio, entre os átomos de H₁₇ da TRIS com O₂₈ da RIF e entre o O₁ da TRIS com H₄₁ da RIF no vácuo. A Figura II.9 (b), mostra a geometria otimizada do sistema de interação intermolecular no heterodímero RIF-TRIS em metanol, observando que também há uma ligação de hidrogênio entre os átomos de H₁₇ da TRIS e de O₂₈ da RIF.



(a)



(b)

Figura II.9. Interação RIF-TRIS com a formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H₁₇ da TRIS e de O₂₈ da RIF e O₁ da TRIS e de H₄₁ da RIF no vácuo (a) e em metanol (b).

Na Tabela II.3 estão os parâmetros estruturais que contribuem no estudo da interação.

Tabela II.3. Parâmetros estruturais da interação intermolecular RIF-TRIS.

Distância entre os átomos na ligação de hidrogênio			
(RIF-TRIS) Vácuo		(RIF-TRIS) Metanol	
H(17)···O(28)	1,65 Å	H(17)···O(28)	1,82 Å
O(1)···H(41)	1,68 Å		
Ângulo entre os átomos O-H···O na ligação de hidrogênio			
O(28)-H(17)···O(1)	171,93°	O(28)-H(17)···O(1)	177,34°
O(1)-H(41)···N(40)	165,41°		

Um dos fatores determinantes na formação de ligação de hidrogênio é a distância entre os átomos de O e H. Na interação do heterodímero RIF-TRIS em metanol, estudada neste trabalho, a distância entre esses átomos de O e H foi de 1,82 Å e o ângulo O-H···O na ligação de hidrogênio foi de 177,34°. Para a interação do heterodímero RIF-TRIS no vácuo a distância entre esses átomos foi de 1,65 Å para H(17)···O(28) e de 1,682 Å para

O(1)⋯H(41), tendo ângulos de 171,93° O-H⋯O e de 165,41° O-H⋯N, que confirma a ocorrência da interação por meio de ligação de hidrogênio [29].

Os síntons supramoleculares (ou heterodímeros) RIF-TRIS foram estudados no vácuo e em metanol, com a geometria otimizada no vácuo mostrada na Figura II.9(a), mostrando interação do átomo de hidrogênio do grupo N-H da RIF com o átomo de oxigênio do grupo O-H da TRIS. Uma segunda interação ocorre em outro sítio, envolvendo átomo de hidrogênio da hidroxila e oxigênio da RIF, o que também é observado na Figura II.9(b). Avaliando os parâmetros obtidos a partir da geometria otimizada, é possível identificar o tipo de interação intermolecular nesses casos, que correspondem a ligações de hidrogênio [30-32].

As propriedades termodinâmicas obtidas foram calculadas com base na Equação II.1, estão expressas na Tabela II.4, que são a variação de entalpia (ΔH), variação da energia livre de Gibbs (ΔG), variação de energia eletrônica total corrigida (ΔE_{ZPVE}) associadas à interação, para o resultado do erro de superposição de base BSSE (do inglês, *Basis set superposition error*), foi necessário realizar uma nova submissão de cálculo com o *Gaussian16*, onde o valor encontrado está exposto na Tabela II.4, bem como o valor da somatória da energia total corrigida (ΔE_{ZPVE}) com o erro de superposição de base (BSSE).

Tabela II.4. Parâmetros termodinâmicos da interação RIF-TRIS

RIF-TRS (kcal/mol)	Vácuo	Metanol
Variação de entalpia (ΔH)	-53,08	-17,06
Variação da energia livre (ΔG^{298})	-39,73	-4,65
Variação de energia total (ΔE_{ZPVE})	-53,20	-17,33
Erro de superposição de base (BSSE)	6,90	5,02
Variação de energia total corrigida ($\Delta E_{ZPVE} + \text{BSSE}$)	-46,30	-12,31

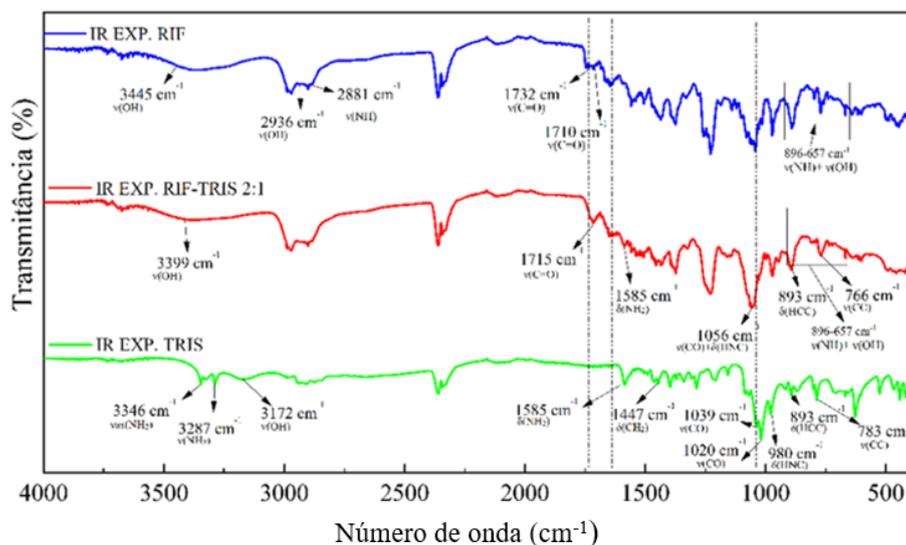
*Valores dados em (kcal/mol)

Com os valores encontrados das propriedades termodinâmicas, conseguimos observar que os valores de ΔG^{298} e de ΔE_{ZPVE} são todos negativos, mesmo considerando o erro de superposição de base, o que indica que a interação intermolecular é termodinamicamente favorável.

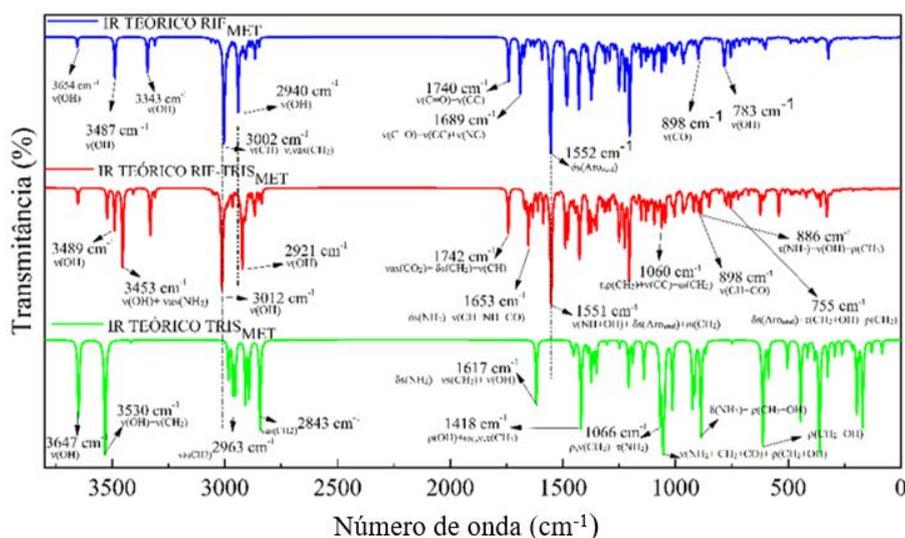
II.3.1.3.2. Espectros calculados para RIF-TRIS

Os espectros de infravermelho e Raman são analisados mediante aos resultados dos espectros teóricos obtidos por cálculos computacionais, realizados com o emprego do funcional DFT ω B97X-D e do conjunto de funções de base 6-31G(d) [4, 33]. O fator de correção de 0,949 foi usado para os dados teóricos, de forma a se garantir a obtenção de melhor ajuste dos dados teóricos com os dados experimentais [14, 15].

Na Figura II.10 (a) temos os espectros de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) da dispersão sólida do trabalho experimental realizado por QUEIROZ, 2020 [1] colaborador da NUPFARQ, em que foi feita a caracterização do material co-amorfo RIF-TRIS. Em vermelho o co-amorfo RIF-TRIS_(2:1), em azul, o da RIF e em verde o da TRIS [1]. Na Figura II.10 (b) temos os espectros de infravermelho IR obtidos através do estudo teórico da interação RIF-TRIS em vermelho, da RIF em azul e TRIS em verde.



(a)



(b)

Figura II.10. Espectros vibracionais calculados interação RIF-TRIS. (a) O espectro FT-IR experimental da RIF, co-amorfo RIF-TRIS_(2:1) e TRIS. (b) e o espectros de infravermelho teóricos calculados usando o funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da RIF, do heterodímero RIF-TRIS e TRIS.

O espectro de FT-IR, foi determinado por meio de experimentos, em estudo realizado pelo colaborador da NUPFARQ QUEIROZ, 2020 ^[1], a partir da caracterização da dispersão sólida co-amorfa da RIF-TRIS, nesse estudo foi considerado amostra da RIF-TRIS na razão molar de (2:1) usando metanol como solvente, onde foi obtida a dispersão sólida, também foi considerada amostra da RIF-TRIS em mistura física, onde essa não apresentou resultados que caracterizassem uma dispersão sólida ^[1].

O estudo teórico é realizado por meio de cálculos computacionais para melhor contribuir com a análise da RIF, da TRIS e do heterodímero RIF-TRIS para os espectros de infravermelho e Raman, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, para conseguir melhor ajuste dos espectros teóricos com os experimentais, foi utilizado um fator de correção 0,949 [14, 15].

A Figura II.10 (a), representa o espectro experimental obtido através do estudo de QUEIROZ, 2020 [1], onde a caracterização foi realizada por meio de mistura física da RIF-TRIS_{(2:1)MF}, neste caso, não houve nenhum deslocamento de banda significativo, sem sucesso na formação de uma dispersão sólida. Quando comparamos o espectro do co-amorfo RIF-TRIS_(2:1) com os compostos de partida RIF e TRIS observa-se que é notória a diferença entre ambos, havendo um deslocamento de bandas específicas, evidenciando uma interação intermolecular dos materiais, formando uma nova dispersão sólida. A Figura II.10(b), representa o espectro do estudo teórico realizado por meio do funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente e fator de correção 0,949 [14, 15].

Figura II.10 (a) representa resultados do estudo experimental onde o composto RIF é identificado pela linha de cor azul, conforme o estudo de QUEIROZ, 2020 [1], foram detalhados os resultados a seguir, onde é possível observar resultados de estiramento no grupamento OH em 3445 cm⁻¹, estiramento nos grupos funcionais OH e NH em 2936 e 2881 cm⁻¹. A banda de estiramento C=O é observada em dois picos em 1732 cm⁻¹ e 1710 cm⁻¹, deformações angulares do tipo rotação (*rocking*) nos funcionais NH e OH em 896 cm⁻¹ e 657 cm⁻¹

O espectro da RIF teórico está representado na Figura II.10 (b) também identificado por linha de cor azul, apresentam picos significativos localizados em alguns pontos de frequências, em análise das bandas podemos observar que em 3487 cm⁻¹ o grupo funcional OH apresenta vibração ocorrendo um estiramento, em 3310 cm⁻¹ ocorre uma vibração simétrica no grupo funcional NH associado estando semelhante ao composto experimental.

Outros picos identificados estão localizados em 1689 cm⁻¹ e 1740 cm⁻¹ correspondendo ao grupo funcional C=O no qual apresenta vibração simétrica. Em sequência um estiramento simétrico do grupo CO foi identificado em 898 cm⁻¹, bem como no funcional OH apresentando em 783 cm⁻¹.

A Tabela II.5, mostra detalhadamente a atribuição dos principais modos vibracionais encontrados no estudo teórico da RIF, identificando as ligações correspondentes às vibrações, também apresentam resultados das atribuições obtidas experimentalmente. Para tratar os resultados teóricos foi utilizando o fator de correção 0,949 a fim de obter um resultado mais aproximado ao experimental, onde os modos vibracionais teóricos foram analisados pelo programa *VibAnalysis* e com estudo de TEIXEIRA, 2018 [34].

Tabela II.5. Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da RIF [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) - RIF			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3654	$\nu(\text{O}_{12}\text{H}_{13})(86)$
3445	$\nu(\text{OH})$	3487	$\nu(\text{O}_{10}\text{H}_{11})$
-	-	3343	$\nu(\text{O}_{10}\text{H}_{11})(81)$
-	-	3310	$\nu(\text{N}_{21}\text{H}_{22})(80)$
-	-	3003	$\nu(\text{C}_{111}\text{H}_{112})(55)+\nu(\text{C}_{111}\text{H}_{113})(10)+\nu(\text{O}_3\text{H}_4)(6)+\nu(\text{C}_{108}\text{H}_{109})(5)$
-	-	2986	$\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{104})(30)+\nu(\text{C}_{105}\text{H}_{106})(12)+\nu(\text{C}_{105}\text{H}_{107})(11)+\nu(\text{C}_{49}\text{H}_{50})(10)+\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{103})$
2936,2881	$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})$	2940	$\nu(\text{O}_1\text{H}_2)$
-	-	2906	$\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{42})(35)+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{41})(34)+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{40})(22)$
1732-1710	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1740	$\nu(\text{O}_{16}\text{C}_{91})(69)+\nu(\text{C}_{91}\text{C}_{92})$
-	-	1689	$\nu(\text{O}_9\text{C}_{43})(44)+\nu(\text{C}_{44}\text{C}_{45})(6)+\nu(\text{N}_{17}\text{C}_{43})(5)$
-	-	1553	$\delta\text{s}(\text{Aroanel})$
-	-	1480	$\delta\text{s}(\text{Aroanel})(8)+\nu(\text{O}_6\text{C}_{30})+\nu(\text{O}_3\text{C}_{26})$
-	-	1429	$\omega(\text{H}_{106}\text{C}_{105}\text{H}_{107})(5)$
-	-	1374	$\delta\text{s}(\text{Aroanel})+\delta\text{s}(\text{C}28\text{C}29\text{C}39)$
-	-	1250	$\nu(\text{O}_{14}\text{C}_{91})(16)+\nu(\text{C}_{91}\text{C}_{92})(7)+\nu(\text{C}_{92}\text{H}_{93})+\nu(\text{C}_{92}\text{H}_{94})+\nu(\text{C}_{92}\text{H}_{95})$
-	-	1225	$\nu(\text{C}_{69}\text{H}_{70})+\nu(\text{C}_{67}\text{H}_{68})+\nu(\text{C}_{65}\text{H}_{66})+\nu(\text{C}_{63}\text{H}_{64})+\nu(\text{C}_{57}\text{H}_{58})+\nu(\text{C}_{111}\text{H}_{112})+\nu(\text{C}_{108}\text{H}_{110})$
-	-	1203	$\nu(\text{C}_{34}\text{C}_{35})(5)+\delta\text{s}(\text{Aroanel})$
-	-	1152	$\nu(\text{O}_8\text{C}_{69})(8)+\nu(\text{O}_8\text{C}_{34})(5)$
-	-	1131	$\nu(\text{C}_{75}\text{H}_{77})+\nu(\text{C}_{75}\text{H}_{78})+\nu(\text{C}_{75}\text{H}_{79})+\nu(\text{C}_{51}\text{H}_{52})+\nu(\text{C}_{49}\text{H}_{50})+\nu(\text{C}_{79}\text{H}_{80})+\nu(\text{C}_{79}\text{H}_{81})+\nu(\text{C}_{79}\text{H}_{82})+\nu(\text{C}_{83}\text{H}_{84})+\nu(\text{C}_{83}\text{H}_{85})+\nu(\text{C}_{83}\text{H}_{86})$
-	-	1095	$\nu(\text{C}_{65}\text{C}_{67})(7)+\nu(\text{O}_{10}\text{C}_{53})(5)+\nu(\text{O}_{15}\text{C}_{96})(5)$
-	-	1060	$\delta\text{s}(\text{Aroanel})+\nu(\text{C}_{35}\text{H}_{37})+\nu(\text{C}_{35}\text{H}_{36})+\nu(\text{C}_{35}\text{H}_{38})+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{41})+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{40})+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{42})+\nu(\text{C}_{87}\text{H}_{88})+\nu(\text{C}_{87}\text{H}_{89})+\nu(\text{C}_{87}\text{H}_{90})+\nu(\text{C}_{63}\text{H}_{64})+\nu(\text{C}_{96}\text{H}_{98})+\nu(\text{C}_{96}\text{H}_{97})+\nu(\text{C}_{96}\text{H}_{99})$
-	-	965	$\nu\text{s}(\text{H}_{80}\text{C}_{79}\text{H}_{81})+\nu\text{s}(\text{H}_{84}\text{C}_{83}\text{H}_{85})+\nu(\text{C}_{61}\text{H}_{62})+\nu\text{s}(\text{H}_{93}\text{C}_{92}\text{H}_{94})$
896-657	$\nu(\text{NH})+\nu(\text{OH})$	898	$\nu(\text{O}_5\text{C}_{34})(5)$
-	-	783	$\nu(\text{O}_1\text{H}_2)$

Notação para os modos: ν – Estiramento; νs - Estiramento simétrico; νas - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ωf – Balanço fora de fase; τ - Torção.

O espectro FT-IR experimental da TRIS, apresentou modo vibracional relacionado com a ligação (CO) mostra bandas com picos em 1039 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} . A absorções entre 3346 cm^{-1} e 3287 cm^{-1} atribuindo modos de estiramentos antissimétrico e simétrico $\nu_{as,s}(\text{NH}_2)$ no grupo amina. Em 3172 cm^{-1} está o modo de estiramento simétrico $\nu(\text{OH})$. Deformações angulares ocorreram em 1447 cm^{-1} com deformação do tipo corte (*scissoring*) do grupo CH_2 , tipo torção (*twisting*) $\delta(\text{HNC})$ em 980 cm^{-1} , tipo corte (*scissoring*) $\delta(\text{HCC})$ em 893 cm^{-1} e $\nu(\text{CC})$ em 783 cm^{-1} [1].

O estudo teórico do espectro IR da TRIS apresentou pico em 3530 cm^{-1} representando um estiramento simétrico do grupo funcional OH, estiramento simétrico do funcional NH_2 em 3340 , pico no número de função de onda 1617 cm^{-1} apresentou vibração do grupo NH_2 [36], apresentando deformação angular simétrica no plano tipo corte (*scissoring*). Em 1418 cm^{-1} o grupo funcional CH_2 apresentou três tipos de modos, simétrico e deformações do tipo torção (*twisting*) e balanço fora de fase, em 1066 cm^{-1} houve estiramento simétrico no grupo funcional CH_2 [35], estiramento simétrico na carbonila $\text{C}=\text{O}$ na frequência 1055 cm^{-1} . Deformações angulares tipo rotação (*rocking*) ocorreram em 1013 cm^{-1} no grupo funcional NH_2 e em 886 cm^{-1} vibrações no funcional CH_2 , foi identificado um pico com modo de estiramento simétrico do grupo funcional CO na frequência 1422 cm^{-1} .

Na Tabela II.6 estão especificados mais detalhadamente todos os modos vibracionais obtidos através do estudo teórico, bem como os modos vibracionais obtidos no estudo experimental. No estudo teórico foi possível identificar com mais detalhes toda a extensão do espectro onde apresenta um pico específico na frequência 3647 cm^{-1} de uma vibração de estiramento simétrico do grupo OH, que está inteiramente ligado à interação do coformador com o fármaco.

Tabela II.6. Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da TRIS [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) - TRIS			
Experimental	Atribuição experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3530	$\nu(\text{O}_3\text{H}_{19})+\nu(\text{O}_2\text{H}_{18})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	3647	$\nu(\text{O}_1\text{H}_{17})$
-	-	3416	$\nu(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
3172	$\nu(\text{OH})$	-	-
3346-3287	$\nu_{\text{as,s}}(\text{NH}_2)$	3340	$\nu(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	2983	$\nu(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})$
-	-	2963	$\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})$
-	-	2952	$\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\nu(\text{O}_3\text{H}_{19})+\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})$
-	-	2908	$\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\nu(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\nu(\text{O}_2\text{H}_{18})$
-	-	2892	$\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\nu(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})$
-	-	2843	$\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\nu(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\nu(\text{O}_3\text{H}_{19})$
1585	$\delta(\text{NH}_2)$	1617	$\delta(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\nu(\text{O}_2\text{H}_{18})+\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\nu(\text{O}_1\text{H}_{17})$
1447	$\delta(\text{CH}_2)$	1418	$\rho(\text{O}_3\text{H}_{19})+\omega_f(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{H}_{13})+\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\tau(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})$
1039	$\nu(\text{CO})$	1066	$\rho(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{H}_{13})+\tau(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\nu(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})$
1020	$\nu(\text{CO})$	1055	$\nu(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{H}_{13})+\rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\rho(\text{O}_1\text{H}_{17})+\nu(\text{C}_7\text{O}_2)+\nu(\text{C}_8\text{O}_3)$
980	$\delta(\text{HNC})$	1013	$\rho(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\rho(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{H}_{13})+\nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\rho(\text{O}_1\text{H}_{17})+\nu(\text{C}_7\text{O}_2)$
893	$\delta(\text{HCC})$	886	$\delta(\text{N}_4\text{H}_{16}\text{H}_{15})+\rho(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\rho(\text{O}_2\text{H}_{18})$
783	$\nu(\text{CC})$	-	-
-	-	612	$\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\rho(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\rho(\text{O}_2\text{H}_{18})+\rho(\text{O}_3\text{H}_{19})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_{s} - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

O estudo experimental apresentou espectro FT-IR do co-amorfo formado RIF-TRIS na razão molar de (2:1), está representado na Figura II.10(a) em que o co-amorfo é identificado através do espectro de cor vermelha. Nota-se uma alteração no número de ondas da banda de vibração do grupo (C=O). Conforme o estudo de QUEIROZ, 2020 [11] é identificado um deslocamento da banda vibracional de dois picos em 1732 cm^{-1} e 1710

cm^{-1} da RIF para 1715 cm^{-1} do material formado co-amorfo. O coformador TRIS apresenta vibrações em $1039, 1020$ e 893 cm^{-1} em uma banda única e alargada no espectro da dispersão sólida RIF-TRIS_(2:1), o que indica que a interação pode ocorrer no centro de alta densidade eletrônica (grupo cetona), localizada na região nucleofílica da RIF e os grupos funcionais doadores (NH e OH) localizados na região eletrofílica da TRIS ^[1].

Na Figura II.10(b) o espectro IR de RIF-TRIS teórico mede vibração simétrica na banda fina 3453 cm^{-1} estando diretamente ligado ao grupo funcional da interação OH, em 3406 cm^{-1} apresenta um pico correspondente ao funcional NH₂ com modo vibracional de estiramento assimétrico, o seguinte pico analisado é em 3458 cm^{-1} o qual possui uma vibração simétrica no grupo funcional NH. Existe um deslocamento de banda vibracional do pico em 1740 cm^{-1} da RIF para 1742 cm^{-1} da interação RIF-TRIS do grupo carbonila C=O, também é notório deslocamento do coformador TRIS onde é identificado um pico em 1066 cm^{-1} do coformador para 1060 cm^{-1} da interação com um funcional de estiramento simétrico CH₂. Deformação angular no número de onda 886 cm^{-1} do grupo funcional CH₂ deslocamento de banda do fármaco RIF em 783 cm^{-1} para 755 cm^{-1} da interação RIF-TRIS com modo vibracional de estiramento simétrico do grupo OH ^[37].

Observa-se a presença de mudanças significativas nos espectros em estudo, tanto para o experimental quando para o estudo teórico, onde houve a presença de estiramentos das bandas citadas em comparação ao fármaco RIF e do coformador TRIS, com os espectros de interação RIF-TRIS teórico e RIF-TRIS_(2:1). Contudo, isso justifica a ocorrência de interação, além do grupo carbonila encontrar-se diretamente envolvido na interação intermolecular que ocorre entre o fármaco e o coformador na formação do co-amorfo ^[36].

A Tabela II.7 representa os modos vibracionais com mais detalhes de todos os picos encontrados no estudo DFT para a contribuição das análises dos espectros teóricos, também estão especificados os modos vibracionais dos resultados obtidos experimentalmente através do estudo de QUEIROZ, 2020 ^[1].

Tabela II.7. Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 e experimentais FT-IR (cm^{-1}) da RIF-TRIS [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) – RIF-TRIS			
Experimental	Atribuição experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3489	$\nu(\text{O29H30})$
-	-	3453	$\nu(\text{O}_1\text{H}_{17})+\nu(\text{O}_{20}\text{H}_{21})+\nu_{\text{as}}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
3399	$\nu(\text{OH})$	3406	$\nu_{\text{as}}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3330	$\nu(\text{N}_{36}\text{H}_{37})+\nu_{\text{s}}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3012	$\nu(\text{O}_{22}\text{H}_{23})$
-	-	2921	$\nu(\text{O}_{20}\text{H}_{21})$
-	-	2867	$\nu_{\text{s}}(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\nu(\text{C}_8\text{H}_{14})$
1715	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1742	$\nu_{\text{as}}(\text{C}_{110}\text{O}_{35}\text{O}_{33})+\delta_{\text{s}}(\text{C}_{111}\text{H}_{112}\text{H}_{113})+\delta_{\text{s}}(\text{C}_{111}\text{H}_{114}\text{H}_{113})+\nu(\text{C}_{80}\text{H}_{18})$
-	-	1653	$\delta_{\text{s}}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\nu(\text{N}_{36}\text{H}_{37})+\nu(\text{C}_{62}\text{O}_{28})+\nu(\text{C}_{64}\text{H}_{65})+\nu(\text{C}_{66}\text{H}_{64})+\nu(\text{C}_{68}\text{H}_{69})$
1585	$\delta(\text{NH}_2)$	1551	$\nu(\text{N}_{36}\text{H}_{37})+\nu(\text{O}_{20}\text{H}_{21})+\nu(\text{O}_{22}\text{H}_{23})+\nu(\text{O}_1\text{H}_{17})+\omega(\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{H}_{59})+\omega(\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{H}_{61})+\delta_{\text{s}}(\text{Aro}_{\text{anel}})$
-	-	1205	$\nu_{\text{s}}(\text{C}_{53}\text{O}_{24}\text{O}_{27})+\nu_{\text{s}}(\text{C}_{53}\text{C}_{54})+\tau(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{57})+\delta_{\text{s}}(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{56})$
1056	$\nu(\text{CO})+\delta(\text{HNC})$	1060	$\tau(\text{C}_{115}\text{H}_{116}\text{H}_{117})+\tau(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{57})+\tau(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{56})+\nu(\text{C}_{53}\text{C}_{52})+\rho(\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{H}_{60})+\omega(\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{H}_{61})$
893	$\delta(\text{HCC})$	886	$\nu(\text{O}_2\text{H}_{18})+\rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})+\rho(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})+\tau(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
896-657	$\nu(\text{NH}) + \nu(\text{OH})$	898	$\nu(\text{C}_{64}\text{H}_{65})+\nu(\text{C}_{68}\text{H}_{69})+\nu(\text{C}_{66}\text{H}_{67})+\nu(\text{C}_{72}\text{H}_{73})+\nu(\text{C}_{62}\text{O}_{28})+\delta_{\text{s}}(\text{C}_{94}\text{H}_{96}\text{H}_{97})$
766	$\nu(\text{CC})$	755	$\delta_{\text{s}}(\text{Aro}_{\text{anel}})+\tau(\text{O}_{22}\text{H}_{23})+\rho(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{57})+\tau(\text{C}_{58}\text{H}_{59}\text{H}_{60})+\tau(\text{C}_{58}\text{H}_{60}\text{H}_{61})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_{s} - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

A Tabela II.8 representa as principais bandas vibracionais dos espectros teóricos e experimentais, onde é possível comparar os grupos funcionais encontrados, bem como os seus modos vibracionais e a localização das frequências em número de onda.

Tabela II.8. Modificações nas frequências vibracionais de IR teórico e FT-IR experimental (cm^{-1}) observadas para RIF, TRIS e RIF-TRIS [35,36].

Número de onda (cm^{-1})							
Atribuições	Teórico			Atribuições	Experimental		
	RIF	TRIS	RIF-TRIS		RIF	TRIS	RIF-TRIS(2:1)
$\nu(\text{NH}_2)+\nu(\text{OH})$	3487	3530	3406,3453	$\nu(\text{OH})$	3445	-	3399
$\nu_s(\text{NH}_2)$	-	3340	3330	$\nu_{as,s}(\text{NH}_2)$	-	3346,3287	-
-	-	-	-	$\nu(\text{OH})$	-	3172	-
$\nu(\text{NH})$	3310	-	3458	$\nu(\text{OH})+$ $\nu(\text{NH})$	2936,28 81	-	-
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1689,1740	-	1742	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1732,1710	-	1715
$\delta(\text{NH}_2)$	-	1617	1551	$\delta(\text{NH}_2)$	-	1585	1585
$\omega_\beta, \nu_s, \tau(\text{CH}_2)$	-	1418	-	$\delta(\text{CH}_2)$	-	1447	-
(CH_2)	-	1066	1060	$\nu(\text{CO})$	-	1039	1056
$\nu(\text{C}=\text{O})$	-	1055	-	$\nu(\text{CO})$	-	1020	
$\rho(\text{NH}_2)$	-	1013	-	$\delta(\text{HNC})$	-	980	
$\rho(\text{CH}_2)$	-	886	886	$\delta(\text{HCC})$	-	893	893
$\nu(\text{CO})$	898	1422	-	$\nu(\text{NH})+$ $\nu(\text{OH})$	896- 657	-	896-657
$\nu(\text{OH})$	783	-	755	$\nu(\text{CC})$	-	783	766

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

No estudo experimental não estão identificados os espectros de Raman para o fármaco, para o coformador e para o coamorfo RIF-TRIS, na Figura II.11, temos os espectros Raman do estudo teórico da RIF, TRIS e RIF-TRIS, calculados através do funcional DFT $\omega\text{B97X-D}$ e do conjunto de funções de base 6-31G(d). O fator de correção de 0,949 [14,15].

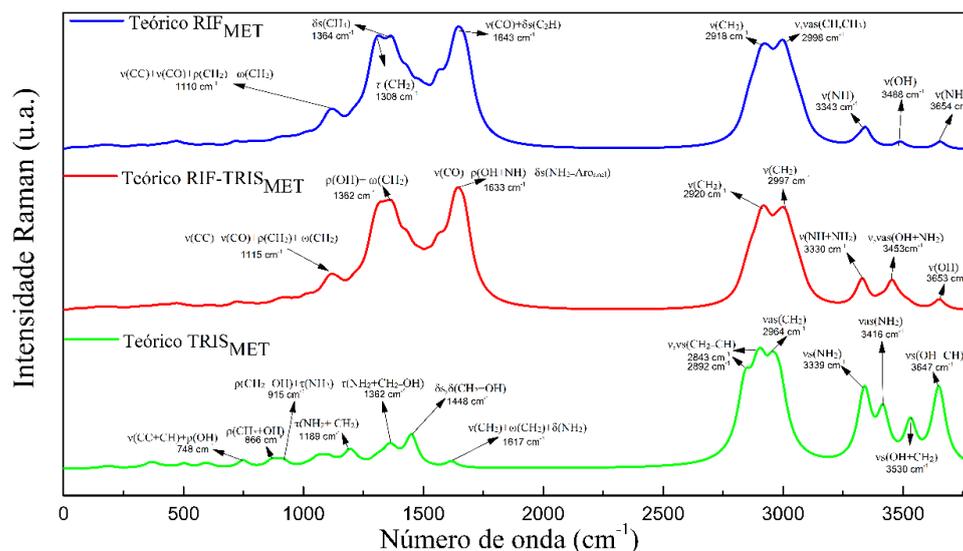


Figura II.11. Espectro Raman calculado a partir do estudo teórico usando o funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da interação RIF-TRIS [38].

O espectro teórico de Raman da RIF (azul), TRIS (verde) e RIF-TRIS (vermelho), apresentam bandas com picos semelhantes, mas realizando uma análise minuciosa dos modos vibracionais, é possível analisar algumas mudanças e até mesmo deslocamentos de bandas. As Tabela II.09, II.10 e II.11 apresentam as atribuições dos modos vibracionais analisados para as moléculas do fármaco rifampicina, do co-formador trometamina e da interação RIF-TRIS, as frequências vibracionais foram corrigidas utilizando o fator de correção 0,949 também para o cálculo de Raman [14].

Tabela II.9. Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da RIF [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) - RIF			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	1110	$\nu(\text{C}_{96}\text{O}_{15})+\nu(\text{C}_{44}\text{C}_{71})+\nu(\text{C}_{47}\text{C}_{45})+\rho(\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{H}_{41})+\rho(\text{C}_{59}\text{H}_{60})+\rho(\text{C}_{63}\text{H}_{64})+\rho(\text{C}_{47}\text{H}_{48})$
-	-	1308	$\tau(\text{C}_{105}\text{H}_{106}\text{H}_{107})+\tau(\text{C}_{114}\text{H}_{115}\text{H}_{117})+\tau(\text{C}_{108}\text{H}_{109}\text{H}_{110})+\tau(\text{C}_{102}\text{H}_{103}\text{H}_{104})$
-	-	1364	$\delta\text{s}(\text{C}_{92}\text{H}_{93}\text{H}_{94}\text{H}_{95})+\delta\text{s}(\text{C}_{96}\text{H}_{97}\text{H}_{98}\text{H}_{99})+\delta\text{s}(\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{H}_{37}\text{H}_{38})$
-	-	1643	$\nu(\text{C}_{33}\text{O}_7)+\nu(\text{C}_{100}\text{N}_{19})+\delta\text{s}(\text{C}_{100}\text{C}_{25}\text{H}_{101})$
-	-	2918	$\nu(\text{C}_{83}\text{H}_{84}\text{H}_{85}\text{H}_{86})$
-	-	2998	$\text{vas}(\text{C}_{71}\text{H}_{72}\text{H}_{73}\text{H}_{74})+\nu(\text{C}_{45}\text{H}_{46})$
-	-	3343	$\nu(\text{N}_{17}\text{H}_{18})$
-	-	3488	$\nu(\text{O}_{10}\text{H}_{11})$
-	-	3654	$\nu(\text{O}_{12}\text{H}_{13})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; νs - Estiramento simétrico; vas - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ωf – Balanço fora de fase; τ - Torção.

Conforme a Tabela II.9 podemos comentar de maneira detalhada as atribuições para o fármaco RIF, no qual o espectro de Raman nos mostrou bandas onde ocorrem os picos, sendo assim, na frequência 1110 cm^{-1} estão os grupos funcionais $\nu(\text{CO})$, $\nu(\text{CC})$, $\rho(\text{CH}_2)$ e $\rho(\text{CH})$ neste ponto foi possível identificar modos vibracionais de deformação rotação tipo (*rocking*) e estiramentos, outro pico encontrado no espectro de Raman foi no número de onda 1308 cm^{-1} , neste ponto foram identificadas deformações tipo torção (*twisting*) no grupo funcional (CH_2), deformações do tipo (*scissoring*), foram encontradas no grupo funcional (CH_3) no pico localizado na frequência 1364 cm^{-1} , em 1643 cm^{-1} foram atribuídos modos vibracionais para o grupo $\nu(\text{CO})$, $\nu(\text{CN})$ e deformação (*scissoring*) $\delta\text{s}(\text{C}_2\text{H})$. Estiramentos ocorreram em picos nas frequências 2918, 2998, 3343, 3488 e 3654 cm^{-1} , para esses estiramentos os grupos funcionais envolvidos foram (CH_3), (CH), (NH) e (OH).

Tabela II.10. Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da TRIS [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) - TRIS			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	748	$\nu(\text{C}_5\text{C}_6) + \nu(\text{C}_5\text{C}_7) + \nu(\text{C}_5\text{C}_8) + \nu(\text{C}_5\text{N}_4) + \rho(\text{O}_3\text{H}_{19}) + \rho(\text{O}_2\text{H}_{18})$
-	-	866	$\rho(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14}) + \rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10}) + \rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \rho(\text{O}_1\text{H}_{17}) + \rho(\text{O}_2\text{H}_{18}) + \rho(\text{O}_3\text{H}_{19})$
-	-	915	$\rho(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10}) + \rho(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \rho(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14}) + \rho(\text{O}_1\text{H}_{17}) + \rho(\text{O}_2\text{H}_{18}) + \tau(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	1189	$\tau(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16}) + \tau(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	1362	$\tau(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10}) + \tau(\text{O}_1\text{H}_{17}) + \tau(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \tau(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14}) + \tau(\text{O}_2\text{H}_{18}) + \tau(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	1448	$\delta_s(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14}) + \delta_s(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10}) + \delta_s(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \delta_s(\text{O}_3\text{H}_{19}) + \delta_s(\text{O}_2\text{H}_{18})$
-	-	1617	$\delta_s(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16}) + \omega(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \omega(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10}) + \nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	2843	$\nu_s(\text{C}_6\text{H}_9) + \nu_s(\text{C}_6\text{H}_{10}) + \nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	2892	$\nu_s(\text{C}_6\text{H}_9) + \nu_s(\text{C}_6\text{H}_{10}) + \nu(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \nu(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	2964	$\nu_{as}(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12}) + \nu_{as}(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	3339	$\nu_s(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3416	$\nu_{as}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3530	$\nu_s(\text{O}_3\text{H}_{19}) + \nu_s(\text{O}_2\text{H}_{18}) + \nu_s(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{H}_{14})$
-	-	3647	$\nu_s(\text{O}_1\text{H}_{17}) + \nu_s(\text{O}_2\text{H}_{18}) + \nu_s(\text{C}_6\text{H}_{10})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ – Torção

A Tabela II.10 representa as atribuições dos modos vibracionais encontrados no espectro de Raman para o co-formador TRIS. O grupo funcional (CO) apresenta um estiramento simétrico no pico localizado na frequência 748 cm^{-1} , nessa mesma frequência são identificadas vibrações do tipo deformação para o funcional (OH), em 866 cm^{-1} deformação do tipo rotação (*rocking*) são atribuídas para os funcionais (CH_2) e (OH), na frequência 915 cm^{-1} deformação do tipo rotação são identificadas para os grupos funcionais (CH_2), (OH) e (NH). Deformação do tipo torção (*twisting*) estão no pico de frequência 1189 cm^{-1} vibrando os funcionais (NH_2) e (CH_2), na frequência 1362 cm^{-1} , ocorre deformações do tipo torção no grupo funcional ligado a interação $\delta_s(\text{OH})$ e também nos grupos (CH_2) e (NH_2).

Em 1448 cm^{-1} apresentou um pico onde os grupos funcionais (CH_2) e (OH) apresentaram deformações simétricas no plano, na frequência 1617 cm^{-1} os funcionais

apresentaram deformações $\delta_s(\text{NH}_2)$, $\omega, \nu(\text{CH}_2)$ e também estiramento, como é o caso do funcional (CH_2) , estiramentos foram identificados em picos localizados nos pontos de frequências 2843, 2892 cm^{-1} apresentaram estiramentos simétricos $(\text{CH}+\text{CH}_2)$, 2964 cm^{-1} estiramento assimétrico para o funcional (CH_2) , 3339 cm^{-1} estiramento simétrico (NH_2) , 3416 cm^{-1} estiramento assimétrico pro funcional (NH_2) , 3530 e 3647 cm^{-1} , estiramento simétrico $(\text{CH}+\text{CH}_2)$.

Tabela II.11. Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos com fator de correção 0,949 Raman (cm^{-1}) da RIF-TRIS [35,36].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) – RIF-TRIS			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	1115	$\nu(\text{C}_{53}\text{C}_{54})+\rho(\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{H}_{57})+\omega(\text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{H}_{57})+\nu(\text{C}_{53}\text{O}_{27})+\nu(\text{C}_{88}\text{O}_{27})+\rho(\text{C}_{115}\text{H}_{116}\text{H}_{117})+\rho(\text{C}_{115}\text{H}_{17}\text{H}_{18})$
-	-	1362	$\rho(\text{O}_1\text{H}_{17})+\rho(\text{O}_{28}\text{H}_{17})+(\text{O}_2\text{H}_{18})+\rho(\text{O}_2\text{H}_{19})+\omega(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{H}_{12})+\omega(\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_{10})$
-	-	1633	$\nu(\text{C}_{62}\text{O}_{28})+\nu(\text{C}_{52}\text{O}_{26})+\rho(\text{O}_{22}\text{H}_{23})+\rho(\text{O}_1\text{H}_{17})+\rho(\text{N}_3\text{H}_{37})+\delta_s(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})+\delta_s(\text{Aro}_{\text{anel}})$
-	-	2920	$\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{104}\text{H}_{105})+\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{103}\text{H}_{104})$
-	-	2997	$\nu_{\text{as}}(\text{C}_{98}\text{H}_{99}\text{H}_{101})+\nu_{\text{as}}(\text{C}_{94}\text{H}_{96}\text{H}_{97})+\nu_{\text{s}}(\text{C}_{94}\text{H}_{95}\text{H}_{97})$
-	-	3330	$\nu(\text{N}_{36}\text{H}_{37})+\nu(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3450	$\nu(\text{O}_1\text{H}_{17})+\nu_{\text{as}}(\text{N}_4\text{H}_{15}\text{H}_{16})$
-	-	3653	$\nu(\text{O}_2\text{H}_{18})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ – Torção

No espectro da interação intermolecular o heterodímero RIF-TRIS foram identificados picos em determinados pontos de frequência, a Tabela II.11, mostra as atribuições de RIF-TRIS, onde, a frequência 1115 cm^{-1} , apresentou um pico onde foram identificadas vibrações nos modos dos seguintes grupos funcionais, apresentando deformações do tipo (*wagging*) para o grupo (CHH) , deformações de rotação do tipo (*rocking*) para o grupo funcional (CHH) e estiramento no grupo funcional (CC) , neste mesmo ponto de frequência foi possível atribuir modos vibracionais para o grupo envolvido na interação $(\text{C}=\text{O})$ onde o mesmo apresenta estiramento simétrico.

O pico localizado na frequência 1362 cm^{-1} , houveram deformações do tipo rotação (*rocking*) no grupo (OH) e deformações do tipo balanço em fase tipo (*wagging*) nos grupo funcionais (CH_2) , na frequência 1633 cm^{-1} , foram identificados estiramentos no grupo funcional (CO) ligado diretamente ao ponto de interação, este mesmo pico no ponto

de frequência 1633 cm^{-1} foram identificadas deformações do tipo rotação (*rocking*) dos grupos funcionais (OH) e (NH), bem como uma deformação simétrica do tipo (*scissoring*) do anel aromático (CC). Estiramento simétrico do grupo funcional (CH_2) foi identificado na frequência de número de onda 2920 cm^{-1} , na frequência de número de onda 2997 cm^{-1} , foi identificado um pico que representa modos vibracionais do grupo funcional (OH_2) atribuindo a esses modos estiramentos simétricos e assimétricos, também foram identificados modos vibracionais de estiramentos simétricos nos grupos funcionais (OH) e (OH_2) no ponto de frequência 3330 cm^{-1} .

O espectro de Raman apresentou um pico no número de onda 3453 cm^{-1} , onde apresentação atribuições de modos vibracionais do grupo (OH) que está inteiramente ligado na interação, o grupo apresenta uma vibração de estiramento simétrico, nesta mesma frequência é possível analisar também o tipo de estiramento assimétrico para o grupo funcional (NH_2), nesse mesmo espectro é observável um pico bem próximo ao número de onda anterior estando localizado em 3653 cm^{-1} , no qual este pico representa uma vibração do funcional (OH) estando em modo de estiramento simétrico.

Tabela II.12. Modificações nas frequências vibracionais Raman (cm^{-1}) observadas para RIF, TRIS e RIF-TRIS teóricos [35,36].

Atribuições	Número de onda (cm^{-1})		
	Teórico		
	RIF	TRIS	RIF-TRIS
$\delta(\text{CH}_3)$, $\tau(\text{CH}_2)$, $\omega(\text{CH}_2)$	1364	1362	1362
$\nu(\text{CC})+\nu(\text{CO})+\rho(\text{CH}_2)+\omega(\text{CH}_2)$	1110	-	1115
$\delta_s(\text{CH}_3)$, $\tau(\text{NH}_2+\text{CH}_2+\text{OH})$ e $\rho(\text{OH})+\omega(\text{CH}_2)$	1364	1362	1362
$\nu(\text{CH}_3)$, $\nu(\text{CH}_2)$	2918-2998	2892-2964	2920-2997
$\nu(\text{NH})$	3343	3339	3330
$\nu(\text{C=O})$	3488	3530	3453
$\nu(\text{OH})$, $\nu_{as}(\text{NH}_2)$	3488	3416	3453
$\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{OH})$	3654	3647	3653

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

De acordo com as análises realizadas pelos espectros dos compostos isolados, ou seja, composto e co-formador, comparado com o espectro da interação, é notório que

houve um deslocamento dessas bandas em ambos os espectros, o que o espectro de Raman mostrou é que com o deslocamento das bandas envolvidas diretamente na interação dos compostos isolados, podemos afirmar que está ocorrendo uma interação dos grupos funcionais (OH) da TRIS e do grupo funcionais (CO) da RIF. O que nesse estudo reforça os resultados encontrados nos espectros anteriores de FT-IR experimental e IR teórico, afirmando mais uma vez a formação de uma nova dispersão sólida para a interação intermolecular no heterodímero RIF-TRIS.

II.3.1.3.3. Estudo de NCI do heterodímero RIF-TRIS

Neste estudo calculamos pontos críticos que nos permitem determinar onde ocorrem de fato interações não covalentes. Isso é feito através da obtenção de ponto próximo de zero, correspondendo a gradiente nulo, e se utilizarmos as densidades esses pontos críticos são determinados por gradientes iguais a zero. Ao observarmos um perfil plano, percebemos que não há necessidade de identificar todos os pontos, pois podemos afirmar que toda aquela região corresponde a região de ponto nulo, o que corresponde a região de interações não covalentes ^[2].

O estudo NCI analisa o gradiente de densidade reduzida (do inglês, *Reduced density gradient* - RDG), representado pela equação:

$$S = \frac{1}{c_s} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (\text{Equação. II.2})$$

Essa equação se baseia na densidade e em suas derivadas. Deste modo, é obtida a derivada da densidade dividida por 4/3 da densidade, multiplicada por uma constante. Com a aplicação da equação, identificaremos as zonas de baixa densidade que correspondem às zonas de baixo gradiente ^[2, 3].

A Figura II.12 mostra o resultado do estudo NCI realizado para este trabalho, com as isosuperfícies do heterodímero RIF-TRIS no vácuo, identificando os gradientes de cores que variam entre azul, verde e vermelho. Para gerar o gráfico de gradiente de densidade reduzida, utilizou-se os softwares auxiliares *VMD* ^[39] e *GNUPLOT* ^[22]. Os gráficos são obtidos através da multiplicação do valor do produto da Hessiana pela densidade ($\text{sign}(\lambda_2) \cdot \rho$) ^[40].

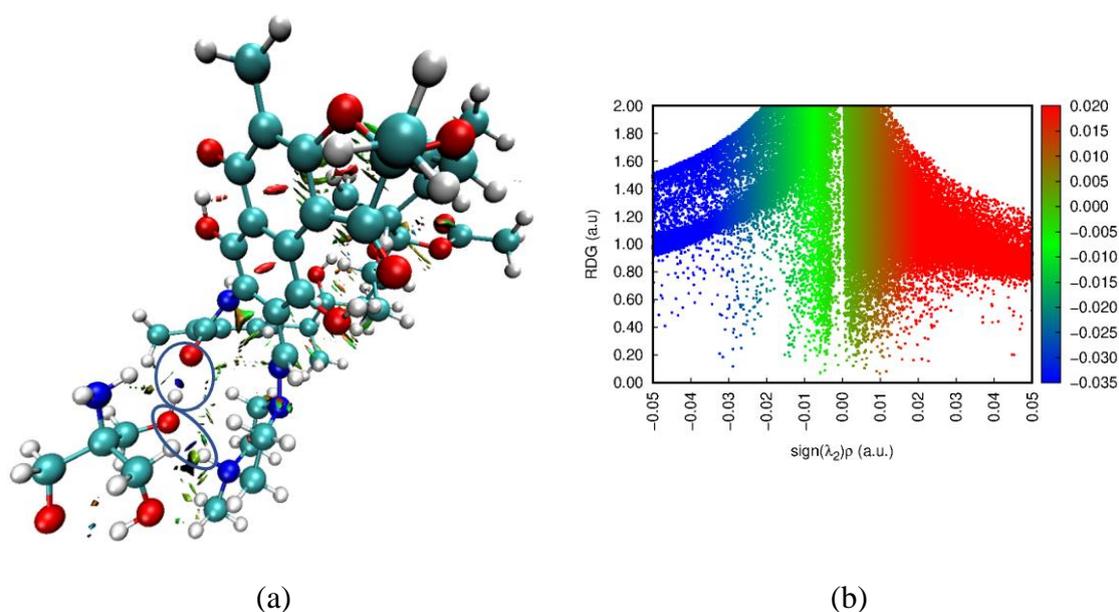


Figura II.12. (a) imagem representando o heterodímero RIF-TRIS com isosuperfícies obtidas do estudo de NCI (b) gráfico exibindo as interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda_2)\rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de $-0,029$ (a.u.) variando a $-0,032$ (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida.

Os pontos em vermelho identificam os pontos críticos que correspondem às regiões com interações repulsivas, enquanto os pontos em azul mostram as regiões onde ocorre ligação de hidrogênio e os pontos em verde mostram as interações mais fracas (forças de dispersão) ^[29, 41]. Ou seja, o estudo NCI confirma ligação de hidrogênio, já que o valor do produto $(\text{sign}(\lambda_2)\rho)$ foi de $-0,029$ (a.u.) variando a $-0,032$ (a.u.), valores negativos menores que zero, que indicam ligação de hidrogênio, entre os átomos $\text{H}(17)\cdots\text{O}(28)$ e ligação de hidrogênio entre os átomos de $\text{O}(1)\cdots\text{H}(41)$ ^[29, 40].

II.4. CONCLUSÃO

No presente estudo foi realizado estudo DFT da RIF e da TRIS, bem como da interação do heterodímero RIF-TRIS, na formação de dispersão sólida, utilizando o funcional DFT $\omega\text{B97X-D}$ e o conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM no estudo do efeito de solvatação. A geometria otimizada de cada um dos sistemas foi obtida, viabilizando o cálculo de propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e vibracionais de cada um deles.

Obtivemos os espectros teóricos de IR sendo possível observar o deslocamento de bandas correspondentes a grupos envolvidos na interação RIF-TRIS, em relação às

posições das bandas desses grupos nos espectros de cada um dos compostos, individualmente. Esta observação está em acordo com o que também é constatado no espectro experimental de FT-IR da dispersão sólida, obtido no estudo de QUEIROZ, 2020 [1]. Posteriormente, foi realizado um estudo NCI, confirmando onde ocorre ligação de hidrogênio, representado pelo gradiente com cor azul, indicando ser uma interação de hidrogênio forte. Desta forma, o trabalho teórico contribuiu com essas análises de forma mais detalhada, viabilizando também a determinação de propriedades termodinâmicas que comprovam, assim como o trabalho experimental, que a formação da dispersão sólida RIF-TRIS é favorável, contribuindo ainda para a caracterização dos sistemas estudados.

II.5. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Prosseguir aplicando a metodologia empregada no estudo de novos sistemas (de novas dispersões sólidas).

REFERENCIAS

1. QUEIROZ, L. H. S. *Obtenção e caracterização de um novo co-amorfo de rifampicina utilizando a trometamina como coformador*. 2020. 92 f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais/CCSST – Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
2. CONTRERAS-GARCÍA, J., *et al.* NCIPLLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 7, n. 3, p. 625-632, 2011. <https://doi.org/10.1021/ct100641a>
3. LAPLAZA, R., *et al.* NCIPLLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, v. 11, n. 2, p. e1497, 2021. <https://doi.org/10.1002/wcms.1497>
4. LIN, Y., *et al.* Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 9, n. 1, p. 263-272, 2013. <https://doi.org/10.1021/ct300715s>
5. DITCHFIELD, R. H. W. J.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 54, n. 2, p. 724-728, 1971. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
6. BARONE, V.; COSSI, M.; TOMASI, J. A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model. *The Journal of Chemical Physics*, v. 107, n. 8, p. 3210-3221, 1997. <https://doi.org/10.1063/1.474671>
7. FRISCH, M. J., *et al.* (2016). Gaussian 16, Revision B 01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
8. HANWELL, M. D., *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, v. 4, n. 1, p. 1-17, 2012. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
9. ANDRIENKO, G. A. Chemcraft - Graphical software for visualization of quantum chemistry computations. version 1.8. 2010. Disponível em: <<https://www.chemcraftprog.com/>>. Acesso em: 06 mai 2021.
10. WICHER, B., *et al.* Redetermination of rifampicin pentahydrate revealing a zwitterionic form of the antibiotic. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 68, n. 5, p. o209-o212, 2012. <https://doi.org/10.1107/S0108270112015296>
11. CASTELLARI, C.; OTTANI, S. Anti-Inflammatory Drugs. V. [Tris-(2-hydroxymethyl) methyl] ammonium 2- [(2, 6-Dichlorophenyl) amino] phenylacetate

- (TRISH. D). *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, v. 53, n. 4, p. 482-486, 1997. <https://doi.org/10.1107/S0108270196013649>
12. FERREIRA, D. A., *et al.* Analysis of the molecular association of rifampicin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 40, p. 43-51, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000100008>
 13. MALLANDRICH, M., *et al.* Developing transdermal applications of ketorolac tromethamine entrapped in stimuli sensitive block copolymer hydrogels. *Pharmaceutical Research*, v. 34, p. 1728-1740, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2181-8>
 14. JOHNSON, R. D. Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database 101. National Institute of Standards and Technology, 2020. Disponível em: < <http://cccbdb.nist.gov/>>. Acesso em: 25 mar 2022. <https://doi.org/10.18434/T47C7Z>.
 15. ULLAH, R.; ZHENG, Y. Raman spectroscopy of ‘Bisphenol A’. *Journal of Molecular Structure*, v. 1108, p. 649-653, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.060>
 16. GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength — measures based on geometric and topological parameters. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 17, n. 1, p. 18-31, 2004. <https://doi.org/10.1002/poc.685>
 17. COHEN, E. R., *et al.* *Quantities, units and symbols in physical chemistry*. 3. ed. USA: Royal Society of Chemistry Publishing, 2007. 233 p. ISBN 10: 0854044337, ISBN 13: 978-0854044337
 18. FILETI, E. E. *Moléculas em aglomerados e em meio líquido*. 2004. 344 p. Tese de (Doutorado). Instituto de Física - Universidade de São Paulo. São Paulo.
 19. GUTOWSKI, M., *et al.* The basis set superposition error in correlated electronic structure calculations. *Chemical Physics Letters*, v. 124, n. 4, p. 370-375, 1986. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(86\)85036-9](https://doi.org/10.1016/0009-2614(86)85036-9)
 20. HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. *Computer Physics Reports*, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. [https://doi.org/10.1016/0167-7977\(85\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0167-7977(85)90003-6)
 21. LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, v. 33, n.5, p. 580-592. 2012. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>
 22. GNUPLOT. GNUPLOT HOMEPAGE. 2022. Disponível em: <<http://www.gnuplot.info/index.html/>>. Acesso em: 05 jun 2022.
 23. PYTA, K., *et al.* Specific interactions between rifamycin antibiotics and water influencing ability to overcome natural cell barriers and the range of antibacterial potency. *ACS Infectious Diseases*, v. 5, n. 10, p. 1754-1763, 2019. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00176>

24. KLAMT, A.; MOYA, C.; PALOMAR, J. A comprehensive comparison of the IEFPCM and SS (V) PE continuum solvation methods with the COSMO approach. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 11, n. 9, p. 4220-4225, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00601>
25. BOTELHO, F. D., *et al.* Comparação entre métodos para determinação de cargas atômicas em sistemas moleculares: A molécula N-{N-(pterina-7-il) carbonilglicil}-L-tirosina (NNPT). *Química Nova*, v. 44, p. 161-171, 2021. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170683>
26. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.047>
27. GRANT, G. H.; RICHARDS, W. G.; GRAHAM, W. *Computational chemistry*. Oxford England: Oxford Chemistry Primers, 1995. 96 p. ISBN 0-19-855740-X
28. DE PROFT, F., *et al.* Calculation of negative electron affinity and aqueous anion hardness using Kohn–Sham HOMO and LUMO energies. *Faraday Discussions*, v. 135, p. 151-159, 2007. <https://doi.org/10.1039/b605302p>.
29. ANDERSSON, Y., *et al.* Van der Waals interactions in density functional theory. *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*, p. 243-260, 1998. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0316-7_17
30. WEYNA, D. R., *et al.* Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. <https://doi.org/10.1021/cg800936d>
31. ADALDER, T. K.; SANKOLLI, R.; DASTIDAR, P. Homo-or heterosynthon? A crystallographic study on a series of new cocrystals derived from pyrazinecarboxamide and various carboxylic acids equipped with additional hydrogen bonding sites. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 5, p. 2533-2542, 2012. <https://doi.org/10.1021/cg300140w>
32. DESIRAJU, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995. <https://doi.org/10.1002/anie.19952311>
33. ATKINS, P.; JONES, L.; LAVERMAN, L. *Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. 5. ed. Porto Alegre: Bookman Editora, 2012. 1055 p. ISBN 978-85-407-0054-3
34. TEIXEIRA, F.; CORDEIRO, M. N. DS. Improving vibrational mode interpretation using bayesian regression. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 15, n. 1, p. 456-470, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00439>

35. EMMONS, E. D., *et al.* High-pressure Raman spectroscopy of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 114, n. 17, p. 5649-5656, 2010. <https://doi.org/10.1021/jp9092892>
36. SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D. The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Physikalische Chemie*, v. 91, n. 11, p. 1217-1221, 1987. <https://doi.org/10.1002/bbpc.19870911125>.
37. PRASANTHI, B.; MOHAN VARMA, M.; VIJAYA RATNA, J. Development of dissolution medium for rifampicin, isoniazid and pyrazinamide fixed-dose formulation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*, v. 5, p. 208-218, 2014. ISSN 2230-7583
38. KANESAKA, I.; MIZUGUCHI, K. Vibrational study of hydrogen bonds and structure of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Journal of Raman Spectroscopy*, v. 29, n. 9, p. 813-817, 1998. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4555\(199809\)29:9<813::aid-jrs307>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4555(199809)29:9<813::aid-jrs307>3.0.co;2-f).
39. HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
40. KUMAR, P. S. V.; RAGHAVENDRA, V.; SUBRAMANIAN, V. Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *Journal of Chemical Sciences*, v. 128, p. 1527-1536, 2016. <https://doi.org/10.1007/s12039-016-1172-3>
41. JOHNSON, E. R., *et al.* Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, v. 132, n. 18, p. 6498-6506, 2010. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>

APÊNDICE II.1

1. Valores de Energia Livre de Gibbs Calculados

Tabela 1. Valores de energia livre de Gibbs calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian16*.

Compostos	G (Hartree)/solvente	G (Hartree)/vácuo
RIF	-2793,461476	-2793,37124
TRIS	-439,178751	-439,163959
(1) RIF-TRIS	-3232,647634	-3232,598515

2. Valores de Variação de Energia Livre de Gibbs Calculados

Tabela 2. Valores de variação de energia livre de Gibbs calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian16*.

Interações	ΔG (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)
(1) RIF-TRIS (solvente)	-4,64	5,01
(1) RIF-TRIS (vácuo)	-39,73	6,90

3. Valores de Entalpia Calculados

Tabela 3. Valores de entalpia calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian16*.

Compostos	H (Hartree)/solvente	H (Hartree)/vácuo
RIF	-2793,312093	-2793,22261
TRIS	-439,135056	-439,120494
(1) RIF-TRIS	-3232,474335	-3232,427691

4. Valores de Variação de Entalpia Calculados

Tabela 4. Valores de variação de entalpia calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian16*.

Interações	ΔH (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)
(1) RIF-TRIS (solvente)	-17,05	5,01
(1) RIF-TRIS (vácuo)	-53,07	6,90

5. Valores de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados.

Tabela 5. Valores de energia eletrônica total corrigida com ZPVE calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian16*.

Compostos	E (Hartree)/solvente	E (Hartree)/vácuo
RIF	-2793,371147	-2793,28143
TRIS	-439,145302	-439,130631
(1) RIF-TRIS	-3232,544068	-3232,496857

6. Valores de Variação de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados.

Tabela 6. Valores de variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	ΔE (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)	ΔE +BSSE (kcal/mol)
(1) RIF-TRIS (solvente)	-17,33	5,019	-12,31
(2) RIF-TRIS (vácuo)	-53,20	6,901	-46,30

CAPÍTULO III

ESTUDO DFT DE INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NOS HETERODÍMEROS CLA-OXA E CLA¹⁺-OXA¹⁻

III.1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo tratamos do estudo DFT das interações no heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻, desenvolvido em mesmo nível de teoria do estudo do capítulo anterior. Neste estudo, foram realizados cálculos para o fármaco CLA e para o íon CLA¹⁺, bem como para o coformador OXA e para o íon OXA¹⁻, individualmente, no vácuo e em metanol. Além disso, foram realizados cálculos no estudo de interações no heterodímero CLA-OXA (formado a partir da interação entre os íons CLA¹⁺ e OXA¹⁻), que ocorrem na formação de dispersões sólidas. No decorrer deste capítulo, os resultados obtidos através de cálculos DFT serão apresentados, assim como a metodologia utilizada e as contribuições para o estudo da dispersão sólida do fármaco.

O estudo DFT das interações nos heterodímeros busca a obtenção de resultados que contribuam com a caracterização do material, que consiste em uma formulação farmacêutica promissora. O estudo foi realizado considerando-se a interação entre os íons CLA¹⁺ e OXA¹⁻, uma vez que o valor de (ΔpK_a) calculado neste caso é de 7,74, sendo ele maior que 3, com a tendência de haver transferência de prótons, com a consequente formação desses íons e a ocorrência de forças atrativas entre eles.

A DFT busca por resultados para uma análise mais aprofundada das interações intermoleculares na formação do heterodímero CLA-OXA e para a contribuição adicional na caracterização do material. Para tanto, foram obtidas as geometrias otimizadas dos compostos e do heterodímero CLA-OXA, correspondente à interação entre eles, a partir de cálculos DFT. Em seguida, serão realizados cálculos de frequências vibracionais e propriedades como cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) ^[1], momentos de dipolo, mapas de potencial eletrostático, orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO, índices reatividade química e dados IR e Raman serão obtidos, os resultados teóricos infravermelho obtidos foram combinados com resultados experimentais de FT-IR obtidos por LUZ,2022 ^[2], colaborador do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), bem como o estudo de NCI, através da análise de RDG ^[3].

As estruturas cristalográficas dos fármacos estão disponíveis em bancos de dados, nesse estudo as estruturas foram obtidas através do banco de dados da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*) [4,5], mas estudos adicionais dos mesmos e de suas interações com os coformadores são necessários. Resultados do estudo de propriedades estruturais, termodinâmicas e eletrônicas serão úteis no estudo aprofundado desses sistemas. E os dados de IR na caracterização do material. A seguir, é apresentada a metodologia empregada e os resultados obtidos serão mostrados e discutidos detalhadamente.

III.2. METODOLOGIA

III.2.1. Metodologia Computacional

O estudo dos heterodímeros CLA-OXA, do fármaco e do coformador foi realizado em mesmo nível de teoria que o estudo o sistema da interação intermolecular no heterodímero RIF-TRIS, do Capítulo II. Inicialmente, foram realizados cálculos computacionais para o estudo de propriedades das moléculas da CLA, CLA¹⁺, OXA e do OXA¹⁻, individualmente, no vácuo e em metanol. Os programas *Avogadro* [6], *ChemCraft* [7] e *Gaussian16* [8] foram usados, sendo que os dois primeiros são de interface gráfica, que auxiliam na leitura dos dados cristalográficos, bem como no tratamento das estruturas e na exportação das matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes a cada um dos sistemas, para a preparação do arquivo de entrada. Em seguida, os cálculos foram desenvolvidos em *clusters* de computadores de alta performance da *Digital Research Alliance of Canada*, utilizando o software *Gaussian16* [6-8]. A sequência das etapas é a mesma mostrada no Esquema II.1, no Capítulo II deste trabalho.

As estruturas cristalográficas da CLA e OXA foram obtidas de banco de dados cristalográficos através do banco da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*) [4-5], sendo tratadas em seguida, utilizando o software *Avogadro*. Em seguida, foram preparados os arquivos de entrada para o desenvolvimento dos cálculos computacionais. Nesses arquivos, foram inseridas as matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes aos sistemas em estudo, CLA, CLA¹⁺, OXA, OXA¹⁻, e do heterodímeros CLA-OXA, e as informações específicas para a execução dos cálculos.

Foi utilizado o funcional DFT ω B97X-D, em associação com o conjunto de funções de base 6-31G(d) e o método de solvatação IEFPCM foi empregado no estudo do efeito de solvatação [9-11]. Com base nisso, foram realizados os cálculos de otimização

de geometria, seguidos de cálculos de frequências vibracionais, para cada um dos compostos de partida CLA, CLA¹⁺, OXA, OXA¹⁻, individualmente. A partir dos cálculos de frequências vibracionais, confirmamos cada uma das geometrias otimizadas obtidas como um mínimo na superfície de energia potencial, com todas as frequências vibracionais positivas

Após a execução de cada cálculo, é gerado um arquivo de saída, com as informações sobre as propriedades calculadas. E por fim, é realizada a análise dos resultados obtidos, como a geometria otimizada do sistema, cargas atômicas parciais, momento de dipolo, mapa de potencial eletrostático, orbitais moleculares, dados de IR, entre outros, usando o software de interface gráfica *Chemcraft*. A distribuição espacial e valores de energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO foram calculados, viabilizando também o cálculo de diversos índices de reatividade química global ^[12], conforme exposto na Tabela I.1, do Capítulo I.

No estudo das interações intermoleculares nos heterodímeros CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻, mais especificamente, a geometria inicial em cada cálculo foi construída a partir da geometria otimizada de cada um dos compostos de partida ^[13], foram feitas aproximações de maneira que a região de maior densidade eletrônica de um dos compostos de partida fique próxima da região de menor densidade eletrônica do outro composto. A partir dos resultados dos cálculos computacionais, foram calculadas as propriedades termodinâmicas, que são, a variação na entalpia, a Energia Livre de Gibbs e Energia Eletrônica Total corrigida com a energia vibracional de ponto zero correspondente à interação intermolecular nos heterodímeros CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻ que é determinada usando novamente a Equação II.1, conforme descrita no Capítulo II.

Os valores das energias extraídos dos arquivos de saída dos cálculos foram dados em Hartree. Para tanto, foi realizada a conversão, (multiplicando por 627,5). Assim, foi possível obter os valores de variação de entalpia e de Energia Livre de Gibbs em Kcal/mol ^[14]. Dessa forma, foi possível realizar o estudo das diferentes interações intermoleculares ocorridas entre a CLA e o OXA no heterodímero CLA-OXA. Com base nos valores da variação de Energia Livre de Gibbs e da variação da Energia Eletrônica total corrigida, foi selecionada a interação mais favorável correspondente à valores mais negativos de variação.

Posteriormente foi realizado o estudo de interações não covalentes ^[15], a partir da função de onda calculada a partir da geometria otimizada obtida utilizando o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de bases 6-31G(d), no vácuo. Nesta etapa, empregamos o software *Multwfn* ^[16], para realização do estudo de NCI ^[17] a geometria otimizada do heterodímero CLA-OXA no vácuo. No próximo tópico, todos os resultados obtidos serão apresentados e discutidos detalhadamente.

III.3. RESULTADOS

III.3.1 Estudo teórico de propriedades físico-químicas dos compostos de partida (CLA, CLA¹⁺, OXA, OXA¹⁻) e dos heterodímeros CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻

Com os cálculos DFT, a base do estudo de química computacional desenvolvido, foi possível calcular as propriedades físico-químicas dos compostos de partida investigados neste capítulo CLA, CLA¹⁺, OXA e OXA¹⁻ e de suas interações na formação dos heterodímeros CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻, como realizado estudo do heterodímero RIF-TRIS composto no Capítulo II. Para este capítulo serão abordados resultados dos cálculos DFT para as moléculas do fármaco e do coformador e também dos íons CLA¹⁺ e OXA¹⁻, conforme os valores de pK_a dos compostos de partida CLA e OXA ^[35-37].

As geometrias otimizadas e propriedades determinadas a partir delas serão apresentadas a seguir, como as cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) ^[1, 18], momento de dipolo e mapa de potencial eletrostático, em cada caso. Além disso, as distribuições espaciais e os valores de energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO, bem como espectros de infravermelho calculados, serão apresentados e discutidos nos tópicos a seguir.

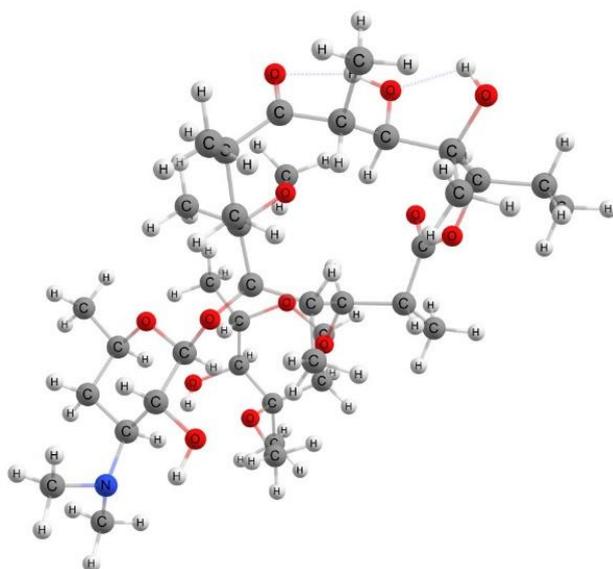
III.3.1.1 Estudo teórico da Claritromicina (CLA) e (CLA¹⁺)

III.3.1.1.1 Geometrias otimizadas, cargas atômicas parciais, vetores de momento de dipolo

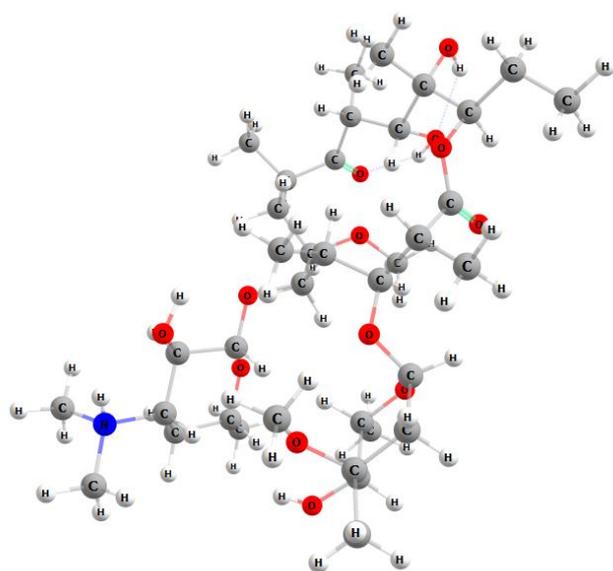
A geometria inicial considerada foi obtida de banco de dados da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*), identificada com o código NAVSUY ^[5], e posteriormente tratada, utilizando o software *Avogadro*, gerando a matriz de coordenadas cartesianas da molécula, para a criação do arquivo de entrada (*input file*) para os cálculos computacionais. Em sequência os cálculos foram realizados com o

funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), no vácuo e em metanol, com o software *Gaussian16* [9-11], utilizando o *cluster* de computadores de alta performance da *Digital Research Alliance of Canada*.

Os cálculos de otimização de geometria foram realizados, considerando todos os átomos livres, as imagens das geometrias otimizadas da CLA e de CLA¹⁺, em metanol, foram obtidas com o programa *ChemCraft*, são mostradas abaixo, na Figura III.1 [7].



(a)



(b)

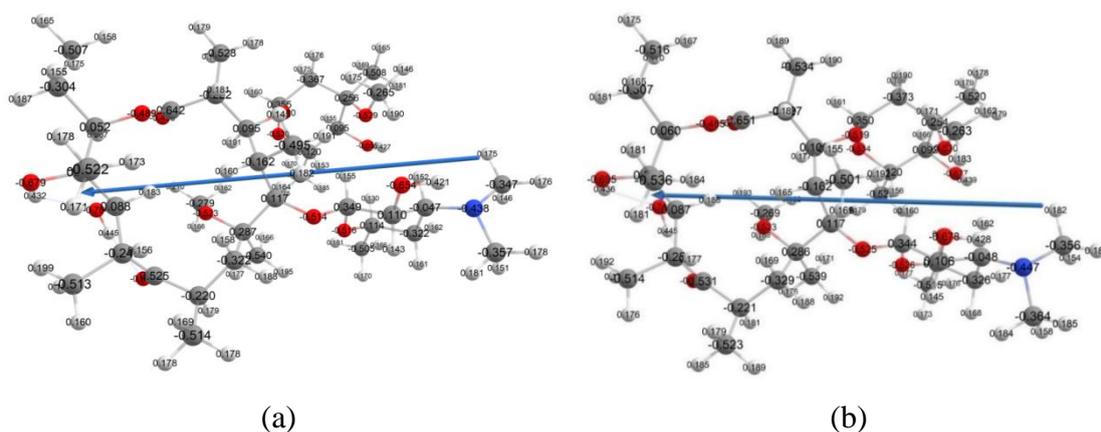
Figura III.1. Geometria otimizada de CLA (a) e CLA¹⁺ (b) em metanol.

A geometria otimizada de CLA e de CLA¹⁺, no vácuo e em metanol, foi confirmada como mínimo na superfície de energia potencial, em cada caso, já que todas as frequências vibracionais calculadas para esses sistemas são positivas. Além disso, não foram observadas diferenças significativas com a inclusão do efeito de solvatação.

III.3.1.1.2. Propriedades eletrônicas calculadas

A partir da geometria otimizada, obtivemos os valores das propriedades eletrônicas, como as cargas atômicas parciais [19] e a orientação do vetor do momento de dipolo, em cada caso, o que nos dá indicações das regiões mais suscetíveis à interação com coformador, favorecendo a interação. A Figura III.2 mostra as imagens das geometrias otimizadas obtidas com cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) calculadas e a orientação do vetor momento de dipolo em cada caso.

Na Figura III.2 (a) estão representadas as cargas atômicas parciais calculadas negativas e positivas e a orientação do vetor momento de dipolo, de módulo igual a 7,84 D, para a CLA no vácuo e a Figura III.2 (b) estão as cargas atômicas parciais calculadas e a orientação do vetor momento de dipolo, de módulo igual a 10,24 D, para a CLA em metanol. Ainda na Figura III.2 estão mostradas as cargas atômicas parciais (cargas de Mulliken) calculadas e a orientação do vetor momento de dipolo em cada caso.



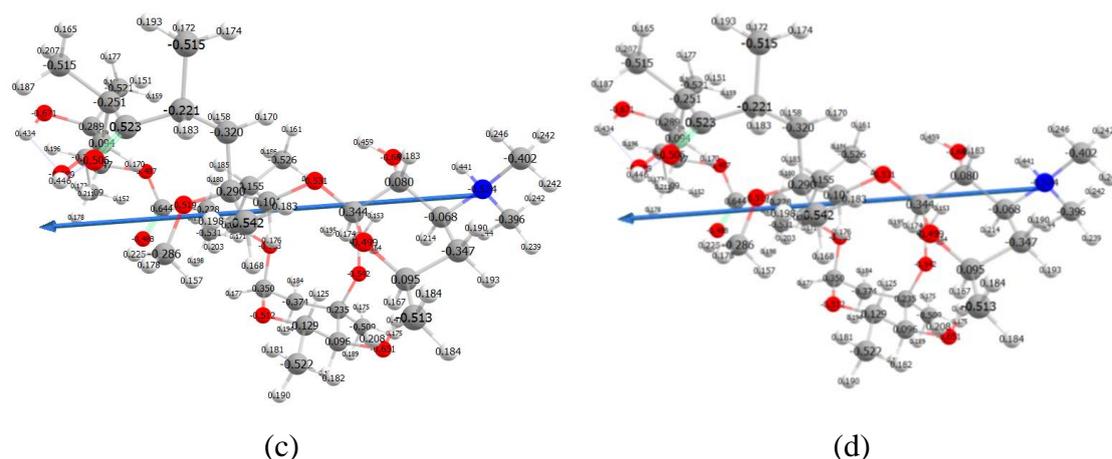


Figura III.2. Cargas atômicas parciais da CLA com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 7,84 D, no vácuo (a) cargas atômicas parciais da CLA com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 10,24 D em metanol (b) cargas atômicas parciais da CLA¹⁺ com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 27,70 D no vácuo (c) e cargas atômicas parciais da CLA¹⁺ com orientação do vetor momento de dipolo de módulo igual a 34,95 D em metanol (d).

É notável, a partir de uma breve análise, uma diferenciação entre as cargas atômicas calculadas, mas constatamos que tanto CLA quanto CLA¹⁺ são espécies polares. É possível analisar também através dos valores calculados das cargas atômicas parciais que as regiões com maior concentração de cargas negativas estão em torno dos átomos de oxigênio. Ou seja, essas regiões possuem átomos mais propensos a interações doando densidade eletrônica para outros átomos de outras espécies, com menor concentração de carga negativa.

A Figura III.3 mostra o mapa de potencial eletrostático em cada um dos casos supracitados, com um gradiente de cores, indicando as regiões de maior densidade eletrônica (em vermelho) e de menor densidade eletrônica (em azul). Podemos observar que os átomos de oxigênio e nitrogênio apresentam uma alta densidade eletrônica representado pela cor vermelho e os átomos de carbono e hidrogênio com representação de cores verde e com um tom levemente azulado, respectivamente, mostram que existe uma baixa densidade eletrônica nas regiões em que se encontram esses átomos [20].

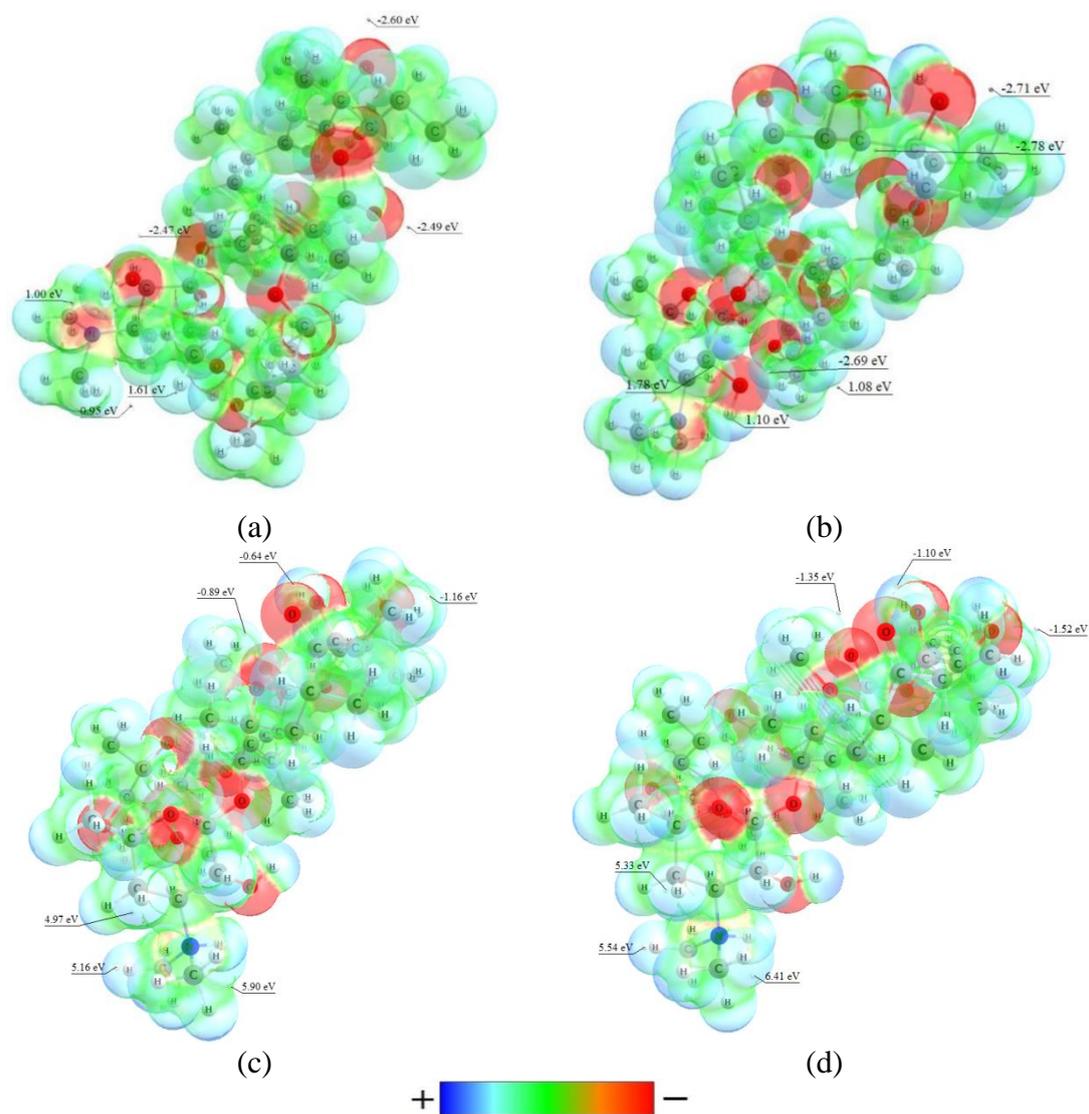


Figura III.3. Mapa de potencial eletrostático com variações de cores representando pontos de alta e baixa densidade eletrônica da (a) CLA no vácuo, (b) CLA em metanol, (c) CLA¹⁺ no vácuo e (d) CLA¹⁺ em metanol.

Utilizando o software *Multiwfn* [16], foram identificados, a partir de uma análise quantitativa, os pontos de máximo e de mínimo potencial eletrostático. A Figura III.3 (a), apresenta valores de máximo de 1,61 eV, no ponto com menor densidade eletrônica, em torno do átomo de hidrogênio, e valor de mínimo de -2,60 eV, em torno do átomo de oxigênio na região de maior densidade eletrônica. A Figura III.3 (b) também apresenta esses valores de máximo e de mínimo, para a molécula em metanol, onde o ponto de menor densidade eletrônica fica em torno do átomo de carbono, com valor de potencial eletrostático de 1,78 eV e o ponto de maior densidade eletrônica com o valor de mínimo potencial eletrostático, de -2,78 eV.

Analisando os resultados obtidos, a Figura III.3 (c) mostra o mapa de potencial eletrostático da CLA^{1+} onde a região de valor máximo de potencial, de 1.78 eV, ficou em torno do átomo de carbono, região com baixa densidade eletrônica, o que é indicado pela coloração levemente azulada. Já o ponto de mínimo de potencial, de -1.16 eV, está localizada na proximidade do átomo de hidrogênio. Na Figura III.3 (d), está o mapa de potencial eletrostático em metanol, onde o valor máximo de potencial, de 6.41 eV, e menor densidade eletrônica, correspondente à região de cor levemente azulada, corresponde à região próxima ao átomo de hidrogênio. O valor de mínimo de potencial, de -1.52 eV, e maior densidade eletrônica está em torno do átomo de oxigênio.

III.3.1.1.3 Análise dos orbitais de fronteira da (CLA) e (CLA^{1+})

A Figura III.4 (a) são apresentados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO da CLA, onde o LUMO representa o primeiro orbital desocupado com valor em eletrovolts de 1,71 eV, enquanto o HOMO corresponde ao último orbital ocupado, com valor de energia igual a -8,45 eV. Deste modo, o GHL para a molécula de CLA no vácuo é de 10,16 eV. A Figura III.5 (b), são apresentados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para a CLA em metanol, sendo a energia de LUMO igual a 1,46 eV, enquanto o valor de energia de HOMO é igual a -8,24 eV, com o GHL igual a 9,70 eV.

Ainda na Figura III.4 (c) estão os orbitais de fronteira HOMO e LUMO da CLA^{1+} no vácuo e (d) da CLA^{1+} em metanol. A CLA^{1+} no vácuo (c) apresentou valor de HOMO de -10,16 eV, enquanto o valor de LUMO foi de -0,54 eV, com GHL igual a 9,61 eV. Em metanol, a CLA^{1+} apresentou valor de energia de HOMO de -8,84 eV e valor de LUMO de -1,39 eV. Logo, o GHL encontrado para a CLA^{1+} em solvente é de 10,23 eV.

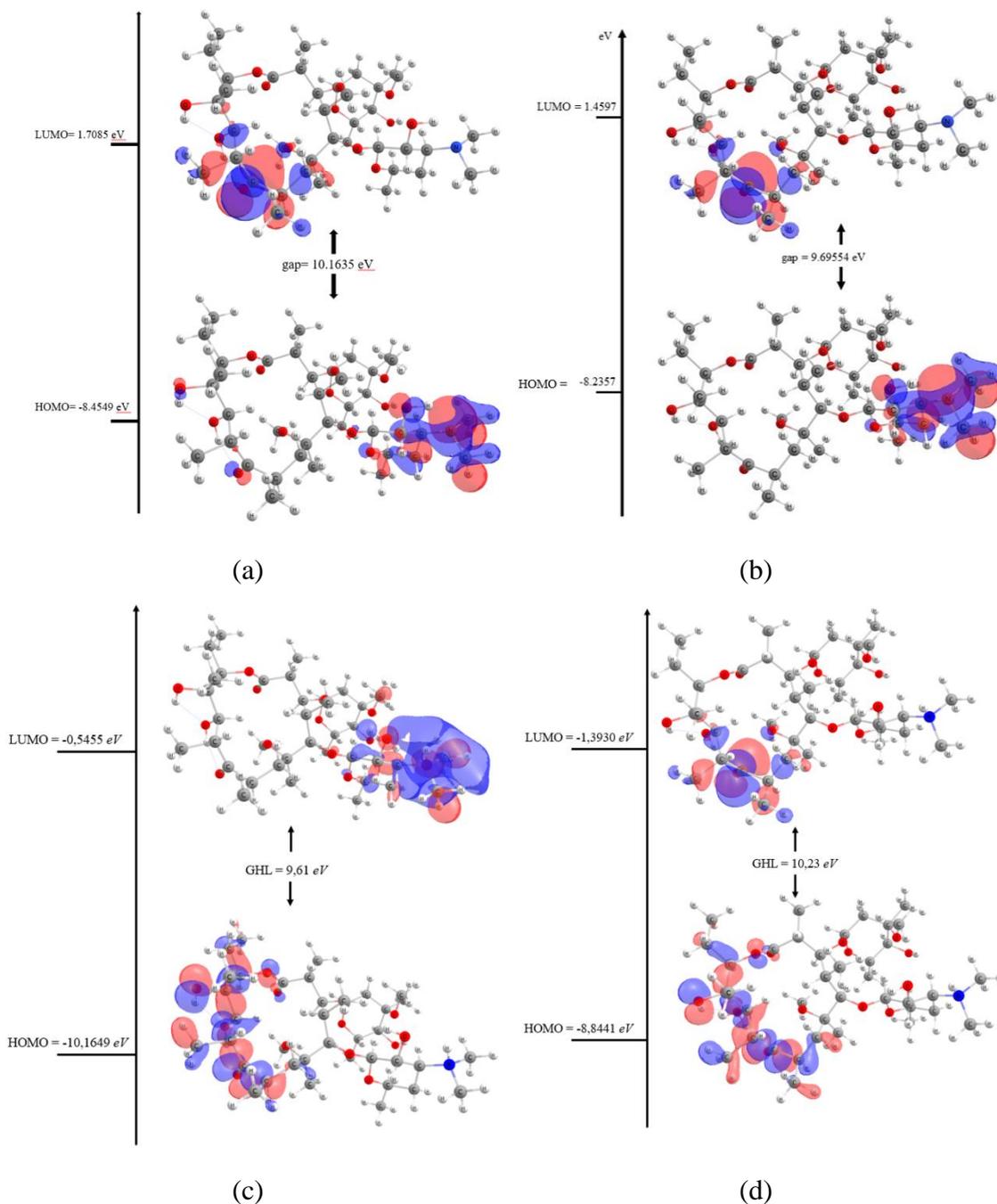


Figura III.4. Orbitais HOMO e LUMO da CLA no vácuo **(a)** e em metanol **(b)** da CLA¹⁺ no vácuo **(c)** e da CLA¹⁺ em metanol **(d)**.

A Tabela III.1 mostra os valores dos índices de reatividade química obtidos através dos orbitais calculados, sendo eles o Potencial de Ionização (PI), a Afinidade Eletrônica (AE), a Eletronegatividade (χ), o Potencial Químico (μ), a Dureza (η), a Maciez (σ) e o Índice de Eletrofilicidade (ω) [12].

Tabela III.1. Índices de reatividade química da CLA e da CLA¹⁺

	<i>PI</i> *	<i>AE</i> *	χ^*	μ^*	η^*	σ^{**}	ω^*
CLA-VAC	8,45	-1,70	-3,37	-3,37	-5,08	-0,10	-1,12
CLA-MET	8,23	-1,46	-3,39	-3,39	-4,85	-0,10	-1,18
CLA¹⁺-VAC	10,16	0,54	-5,35	-5,35	-4,81	-0,10	-2,97
CLA¹⁺-MET	8,84	1,39	-5,11	-5,11	-3,72	-0,13	-3,51

*Valores em eV; **Valor em eV⁻¹.

Os índices de reatividade química nos mostram que os valores calculados do GHL para a CLA e CLA¹⁺ são próximos, tanto no vácuo quanto em metanol, onde o valor calculado de GHL para a CLA no vácuo foi de 10,16 eV, para a CLA em metanol foi de 9,69 eV. O valor calculado do GHL para a CLA¹⁺ foi de 9,61 eV no vácuo e de 10,23 eV, observando que tanto o composto em sua forma neutra quanto na forma protonada é eletronicamente estável. Analisando o índice de maciez, os valores variam entre -0,10 e -0,13, com valores de maciez semelhantes e provável interação com o coformador [38].

III.3.1.2 Estudo teórico do Ácido Oxálico (OXA) e (OXA¹⁻)

III.3.1.2.1 Geometrias otimizadas, cargas atômicas parciais e vetor de momento de dipolo

A geometria inicial do OXA considerada nos cálculos também foi obtida a partir do banco de dados cristalográficos da CCDC (do inglês, *The Cambridge Crystallographic Data Centre*), identificada com o código OXALAC11 [1], sendo tratada logo em seguida com o software de interface gráfica *Avogadro*. O arquivo de entrada foi criado a partir das matrizes de coordenadas cartesianas da molécula. Os cálculos foram realizados com o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31 G(d), da molécula no vácuo e em metanol, considerando todos os átomos livres na geometria otimizada.

Os cálculos foram executados novamente empregando-se o software *Gaussian16* nos clusters de computadores de alta performance da *Digital Research Alliance of Canada*. A geometria otimizada do OXA, obtida com o software *ChemCraft*, é mostrada na Figura III.5 (a). No entanto, a geometria inicial do OXA¹⁻ foi obtida através da geometria do OXA, sendo removido um átomo de hidrogênio utilizando o software

ChemCraft. A geometria otimizada de OXA^{1-} é apresentada na Figura III.5(b), mostrada abaixo.

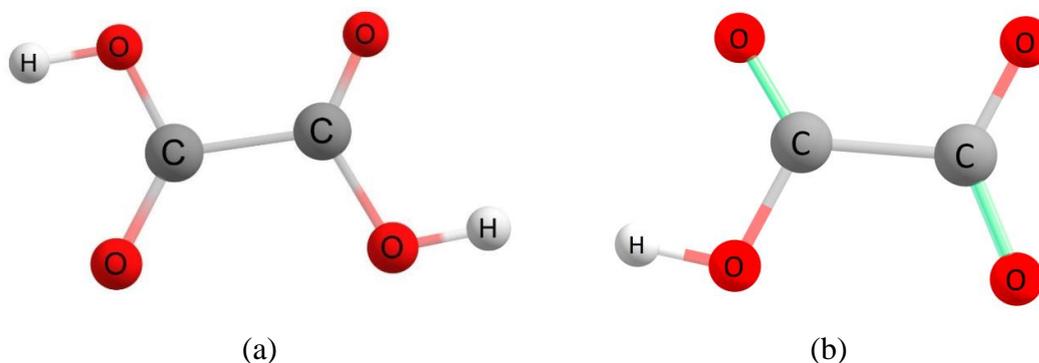


Figura III.5. Geometria otimizada do (OXA) em metanol (a) e do OXA^{1-} em metanol(b).

Assim como no estudo das outras moléculas, a geometria otimizada do OXA no vácuo não apresentou grandes diferenças em relação à obtida a partir da otimização de geometria em metanol. No entanto para o estudo da OXA^{1-} , é notável a diferença em sua geometria otimizada no vácuo e em metanol, e pode ser melhor visualizada nas Figuras III.6 (c) e (d), comentadas no item III.3.1.2.2 abaixo. As frequências vibracionais calculadas tanto para o OXA quanto para o OXA^{1-} são todas positivas, confirmando as geometrias otimizadas como mínimo na superfície de energia potencial no vácuo e em solvente.

III.3.1.2.2. Propriedades eletrônicas calculadas

Com o resultado do cálculo de otimização de geometria, foi possível obter a orientação do vetor de momento de dipolo no vácuo e em metanol, como mostrado na Figura III.6. (a-b). Porém, neste caso, os valores de momento de dipolo para o OXA neutro são bem próximos de 0,00 D, já que a molécula é bastante simétrica.

Na Figura III.6. (c-d) são mostradas as geometrias otimizadas do OXA^{1-} com as cargas atômicas parciais mostrando os átomos que apresentam cargas parciais positivas e negativas, bem como o vetor de momento de dipolo. O momento de dipolo de OXA^{1-} no vácuo é igual a 4,95 D, enquanto o valor do momento de dipolo do OXA^{1-} em solvente é de 6,54D.

No estudo de OXA e OXA¹⁻, foram calculados os valores de cargas atômicas parciais de Mulliken [1, 18], como mostrado ainda na Figura III.6.

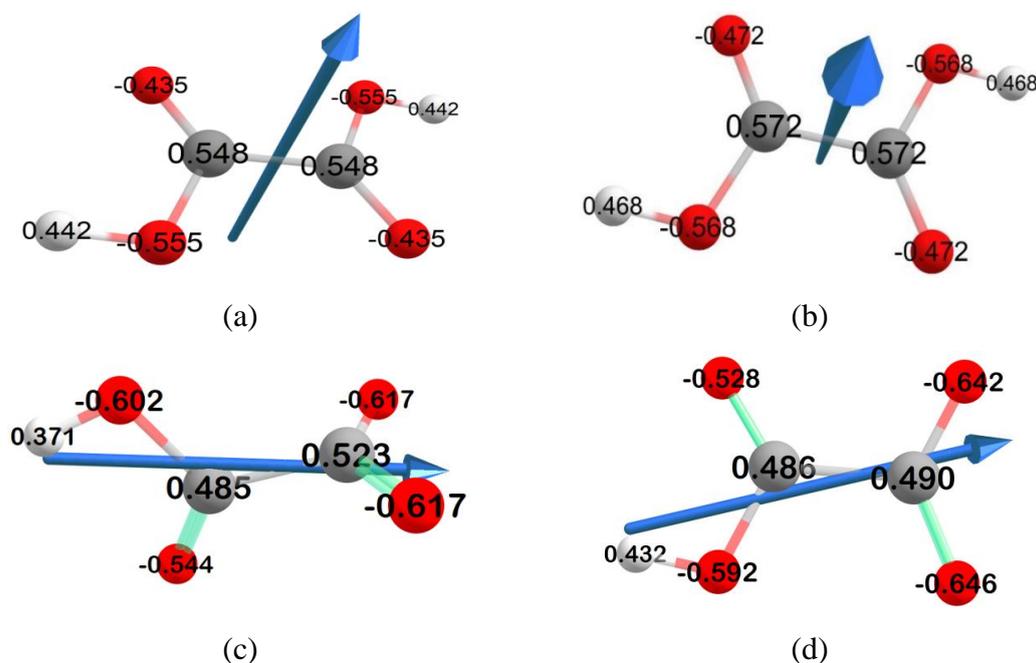
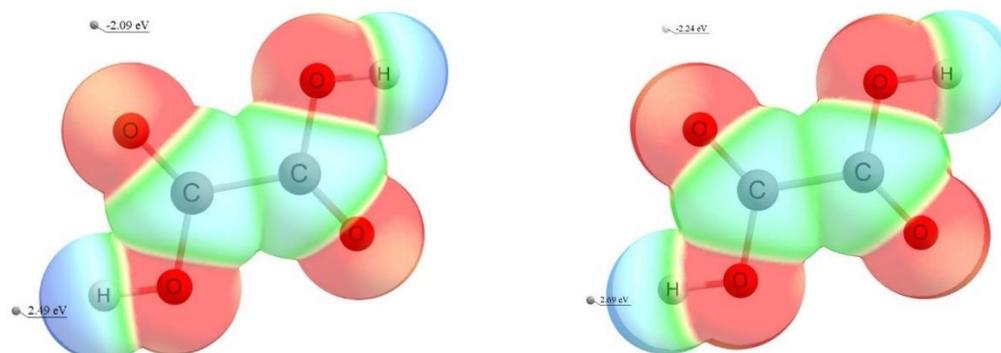


Figura III.6. Cargas atômicas parciais e o vetor momento de dipolo da OXA no vácuo (a), em metanol (b), do OXA¹⁻ no vácuo (c) e do OXA¹⁻ em metanol (d).

Os mapas de potencial eletrostático do OXA e do OXA¹⁻ também foram calculados e são mostrados na Figura III.7 (a,c) no vácuo e Figura III.7 (b,d) em metanol, representado por um gradiente de cores, indicando as regiões de maior (em vermelho) e de menor (em azul) concentração de elétrons, acompanhado das indicações de valores de máximo e de mínimo de potencial, no vácuo e em metanol.



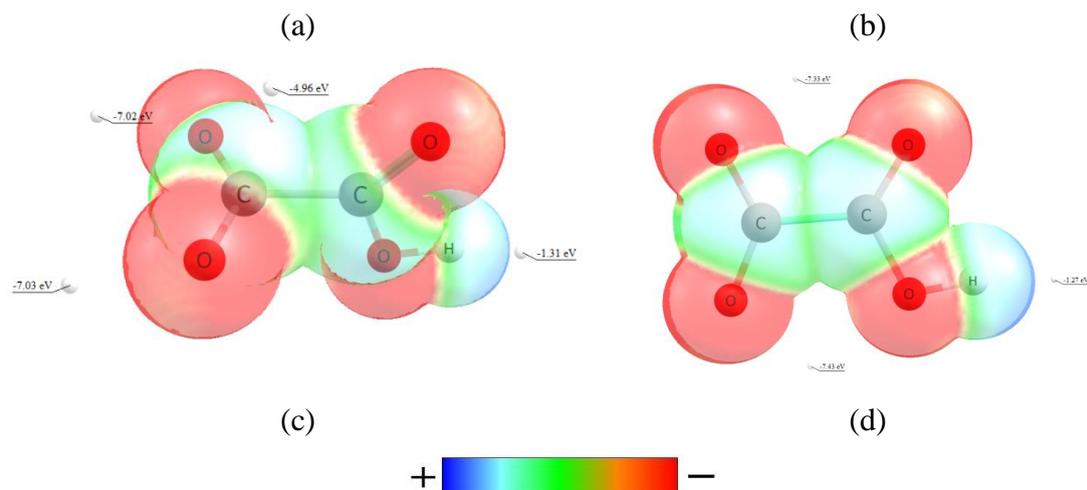


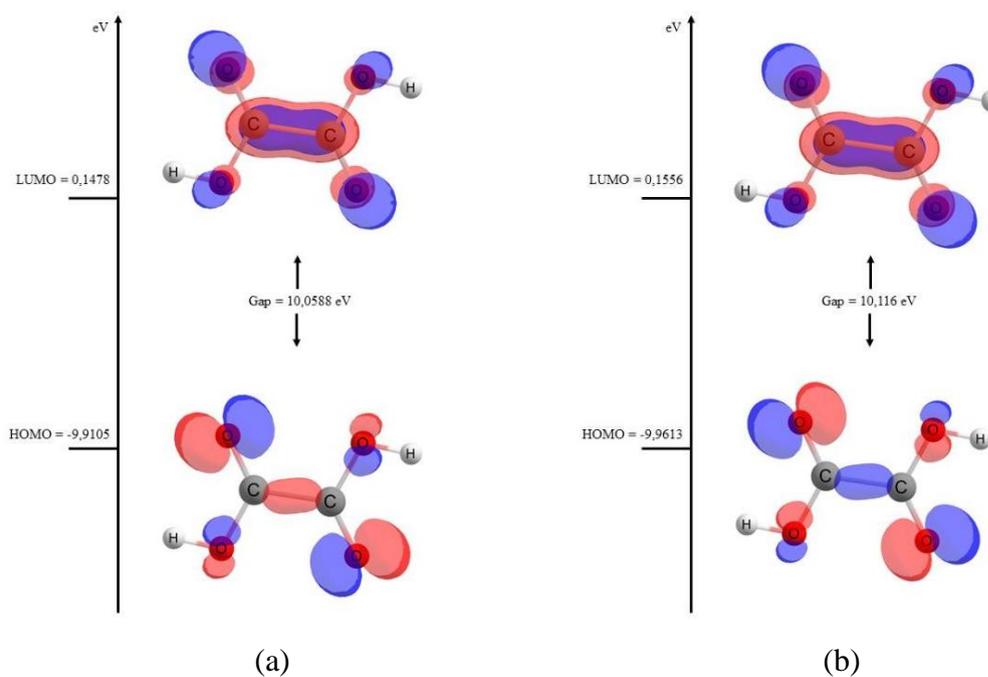
Figura III.7. Mapa de potencial eletrostático do OXA no vácuo (a), em metanol (b), do OXA^{1-} no vácuo (c) e do OXA^{1-} em metanol (d).

Fazendo o uso do software *Multiwfn* [16], foram identificados para o OXA e OXA^{1-} os pontos de valor de máximo e de mínimo de potencial eletrostático. A Figura III.7 (a) apresenta o átomo carregado com o valor de máximo potencial eletrostático de 2,4 eV, na região de menor densidade eletrônica, em torno do átomo de hidrogênio. E o ponto com maior densidade eletrônica apresenta potencial eletrostático igual a -2,09 eV, em torno do átomo de oxigênio, correspondente a região em vermelho. Na Figura III.7 (b) também apresenta esses valores de máximo e de mínimo para a molécula em metanol, onde o ponto de menor densidade eletrônica fica em torno do átomo de hidrogênio, com o valor de máximo de 2,69 eV, enquanto o ponto de maior densidade eletrônica tem um o valor de mínimo potencial eletrostático de -2,24 eV.

O mapa de potencial eletrostático para o OXA^{1-} no vácuo está também apresentado na Figura III.7. (c), onde a região de máximo potencial, de -1,31 eV, está em torno do átomo de hidrogênio e pelo gradiente de cores mostra que ela corresponde a uma região de menor densidade eletrônica, sendo representada pela coloração levemente azulada. A região de máximo de potencial, de -4,96 eV, localizada em torno do átomo de oxigênio, corresponde a uma região de maior densidade eletrônica, de acordo com o gradiente de cores, com sua coloração vermelha. A Figura III.7. (d) representa o mapa de potencial eletrostático do OXA^{1-} em metanol, onde o ponto com o valor de máximo de potencial, de -1,27 eV, fica em torno do átomo de hidrogênio, e o de mínimo de potencial, de -7,42 eV, corresponde a uma região de maior concentração de elétrons, em volta do átomo de oxigênio, representado com o gradiente de cores pela cor vermelha.

III.3.1.2.3 Análise dos orbitais de fronteira

A Figura III.8 (a), representa os orbitais de fronteira HOMO e LUMO, onde o LUMO representa o primeiro orbital desocupado de 0,15 eV, bem como o HOMO representando o último orbital ocupado com valor de -9,91 eV, e seu GHL de 10,06 eV do ácido oxálico no vácuo. A Figura III.8 (b), estão HOMO e LUMO, onde o LUMO representa o primeiro orbital desocupado de 0,16 eV, bem como o HOMO representando o último orbital ocupado com valor de -9,93 eV, e seu GHL de 10,12 eV do ácido oxálico em metanol. Na Figura III.8 (c) está a distribuição espacial dos orbitais moleculares HOMO e LUMO do OXA¹⁻ no vácuo, onde o valor de energia de LUMO é de 7,47 eV, e o valor de energia de HOMO é de -2,99 eV, com GHL de 10,46 eV. Na Figura III.8 (d) estão os orbitais de fronteira da OXA¹⁻ em metanol. Neste caso, o valor de energia de LUMO é de 2,00, o de energia de HOMO é de -7,82, com GHL de 9,83 eV.



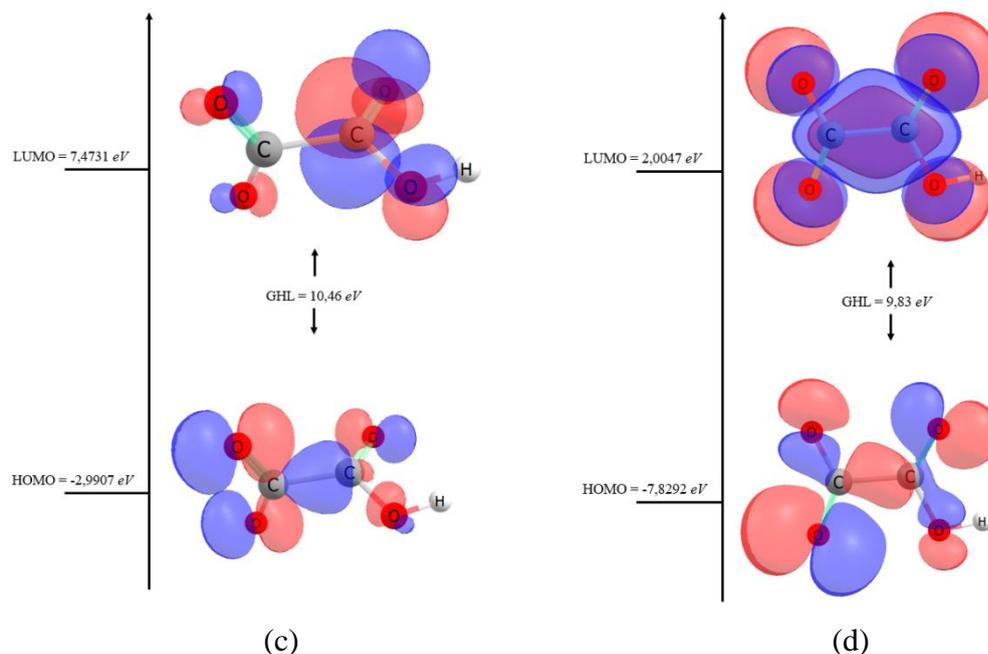


Figura III.8. Orbitais HOMO e LUMO do OXA no vácuo (a) e em metanol (b) do OXA¹⁻ no vácuo (c) e do OXA¹⁻ em metanol (d).

Na Tabela III.2 são mostrados os valores dos índices de reatividade química calculados, que são o Potencial de Ionização (PI), a Afinidade Eletrônica (AE), a Eletronegatividade (χ), o Potencial Químico (μ), a Dureza (η), a Maciez (σ) e o Índice de Eletrofilicidade (ω) [12].

Tabela III.2. Índices de reatividade química do OXA e OXA¹⁻

	PI^*	AE^*	χ^*	μ^*	η^*	S^{**}	ω^*
OXA-VAC	9,91	-0,15	-4,88	-4,88	-5,03	-0,10	-2,37
OXA-MET	9,93	-0,15	-4,89	-4,89	-5,04	-0,10	-2,37
OXA¹⁻-VAC	2,99	-7,47	2,24	2,24	-5,23	-0,09	-0,47
OXA¹⁻-MET	7,82	-2,00	-2,91	-2,91	-4,91	-0,10	-0,86

*Valores em eV; **Valor em eV⁻¹.

Os índices de reatividade química nos mostram que os valores calculados do GHL para o OXA e OXA¹⁻ são próximos, tanto no vácuo quanto em metanol, com o valor calculado de GHL para a OXA no vácuo igual a 10,05 eV e para o OXA em metanol igual a 10,11 eV. O valor calculado do GHL para o OXA¹⁻ foi de 10,46 eV no vácuo e de 9,83

eV em metanol, observando que tanto o coformador em sua forma neutra quanto na forma desprotonada é eletronicamente estável. Analisando o índice de maciez, os valores variam entre -0,10 a -0,09, sugerindo provável interação com o fármaco [38].

III.3.1.3. Estudo Teórico do Heterodímero CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻

III.3.1.3.1. Estudo termodinâmico das interações intermoleculares

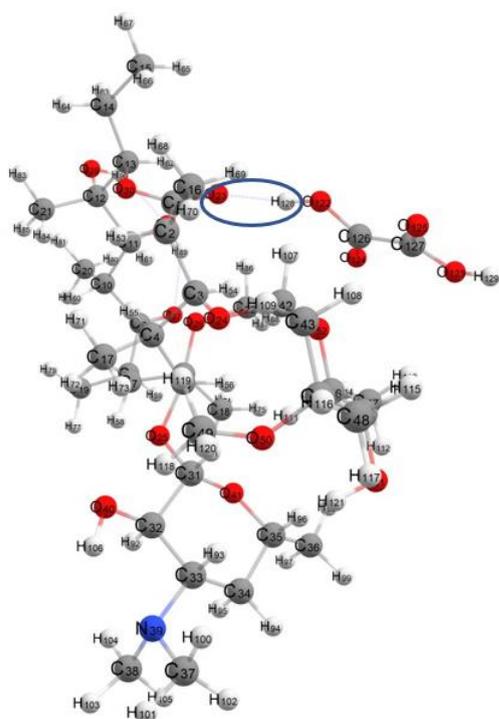
As interações intermoleculares da CLA com o OXA e da CLA¹⁺ com o OXA¹⁻ foram estudadas também através de cálculos DFT, conforme descrito na metodologia deste trabalho, em mesmo nível de teoria dos cálculos realizados para a CLA, CLA¹⁺, OXA e o OXA¹⁻ individualmente. A Figura III.9 mostra o resultado do cálculo de otimização de geometria do sistema correspondente à interação intermolecular no heterodímero CLA-OXA (a) no vácuo, onde a ligação de hidrogênio ocorre entre os átomos H₁₂₈ do OXA com O₂₃ da CLA e (b) em metanol, como pode ser observando, a interação ocorre a partir de ligação de hidrogênio entre os átomos de H₁₂₉ do OXA com O₂₇ da CLA.

A geometrias otimizadas dos sistemas correspondentes ao heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ no vácuo e em metanol, estão apresentadas na Figura III.9 (c, d) em que se observa no heterodímero uma ligação de hidrogênio entre os átomos H₇₀ da CLA¹⁺ e o átomo de O₁₅ do OXA¹⁻.

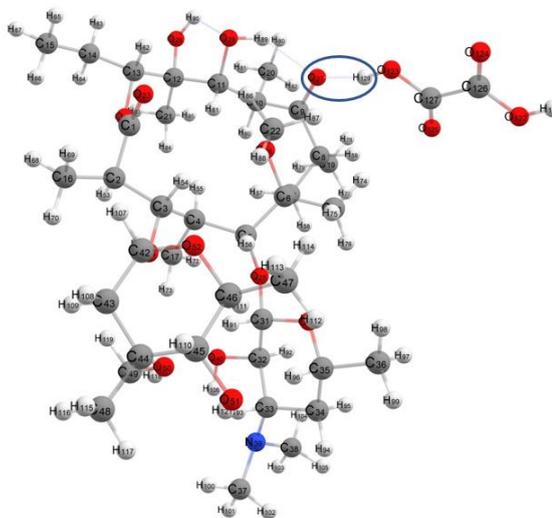
Os parâmetros termodinâmicos estruturais são mostrados na Tabela III.3. Enquanto na Tabela III.4 estão os parâmetros termodinâmicos que tornam confirmar que a interação é favorável, neste caso, a interação mais favorável encontrada foi em vácuo para todos os sistemas calculados em estudo.

Tabela III.3. Parâmetros estruturais da interação intermolecular CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻.

Distância entre os átomos na ligação de hidrogênio CLA-OXA			
(CLA-OXA) VÁCUO		(CLA-OXA) METANOL	
H(128)···O(23)	1,746 Å	H(129)···O(27)	1,673 Å
Ângulo entre os átomos O-H···O na ligação de hidrogênio CLA-OXA			
O(23)-H(128)···O(122)	158,61°	O(27)-H(129)···O(123)	166,23°
Distância entre os átomos na ligação de hidrogênio CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻			
(CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻) VÁCUO		(CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻) METANOL	
H(70)···O(15)	1,665 Å	H(70)···O(15)	1,659 Å
Ângulo entre os átomos H-O···N na ligação de hidrogênio CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻			
H(70)-O(15)···N(1)	155,88°	H(70)-O(15)···N(1)	151,21°



(a)



(b)

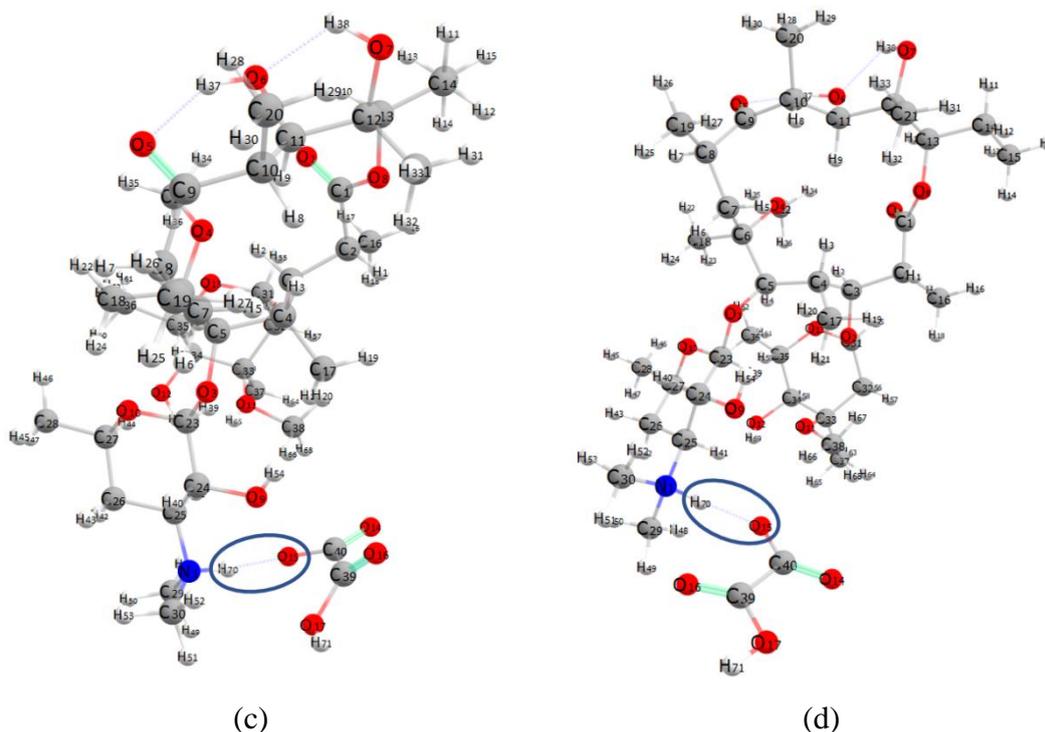


Figura III.9. Interação CLA-OXA no vácuo com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H₁₂₈ da OXA e de O₂₃ da CLA (a), CLA-OXA em metanol com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos de H₁₂₉ da OXA e de O₂₇ da CLA em destaque (b), CLA¹⁺-OXA¹⁻ no vácuo com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos H₇₀ da CLA¹⁺ e O₁₅ do OXA¹⁻ (c) e CLA¹⁺-OXA¹⁻ em metanol com formação de ligação de hidrogênio entre os átomos H₇₀ da CLA¹⁺ e O₁₅ do OXA¹⁻ (d).

Analisando as interações intermoleculares do heterodímero CLA-OXA no vácuo e em metanol, é possível perceber que os sítios supramoleculares obtidos nas interações são do tipo heterosínton. A Figura III.9 (a) mostra o sítio supramolecular formado a partir de interação intermolecular entre os grupos funcionais amida C=O da CLA e do grupo O-H da OXA, com o mesmo sendo observado na Figura III.9 (b). Ao que se observa no heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻, os sítios supramoleculares obtidos também foram do tipo heterosínton. Conforme mostra a Figura III.9. (c), o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ no vácuo é formado a partir da interação entre grupo N-H da CLA¹⁺ com o grupo C=O do OXA¹⁻, o que também é observado na Figura III.9. (d). Desta forma, é confirmado um sítio do tipo heterosínton obtido tanto na interação CLA-OXA quanto na interação CLA¹⁺-OXA¹⁻, com a interação ocorrendo por meio de grupos funcionais distintos, mas complementares, na interação fármaco-coformador [21-23].

Um dos fatores determinantes na formação de ligação de hidrogênio é a distância entre os átomos de O e H. Na interação do heterodímero CLA-OXA no vácuo, a distância de interação entre esses átomos de O e H foi de 1,746 Å e o ângulo O(23)-H(128)⋯O(121)

foi de 158,61°. Para a interação do heterodímero CLA-OXA em metanol, estudada neste trabalho, a distância entre os átomos foi de 1,673 Å, enquanto o ângulo O-H...O na ligação de hidrogênio foi de 166,23°. No entanto a distância de interação entre os átomos de O e H foi de 1,665 Å, com o ângulo de 155,88° H(70)-O(15)···N(1) para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ no vácuo, enquanto em metanol a distância dos átomos na interação entre O e H foi de 1,659 Å e o ângulo formado foi de 151,21° H(70)-O(15)···N(1), o que confirma a ocorrência da interação por meio de ligação de hidrogênio também neste caso [24].

Tabela III.4. Parâmetros termodinâmicos da interação CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻

VARIACÕES	CLA-OXA		CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻	
	Vácuo	Metanol	Vácuo	Metanol
Varição de entalpia (ΔH)	17,40	-11,95	-115,27	-21,80
Varição da energia livre (ΔG^{298})	-5,67	-2,13	-102,01	-10,80
Varição de eletrônica total (ΔE_{ZPVE})	-20,24	-12,74	-115,34	-22,28
Erro de superposição de base (BSSE)	5,65	3,14	8,78	6,90
Varição de energia total corrigida ($\Delta E_{ZPVE} + BSSE$)	-14,60	-9,60	-106,55	-15,37

*Valores dados em (kcal/mol)

De acordo com os resultados dos cálculos realizados para o estudo das interações CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻ as interações mostradas na Figura III.9 são favoráveis. Isto é confirmado a partir dos parâmetros calculados para a interação presentes da Tabela III.4, onde os valores de ΔG^{298} e ΔE_{ZPVE} da interação são negativos. Diferentes testes de interação foram desenvolvidos como mostrado no Apêndice III.1 deste capítulo, sendo as da Figuras III.9 (a) e (c) as mais favoráveis.

III.3.1.3.2. Espectros calculados para CLA-OXA

Os espectros de infravermelho teóricos foram calculados a partir dos valores obtidos das frequências vibracionais dos compostos isolados e do sistema correspondente à interação do heterodímero CLA-OXA, utilizando o software *Origin*, para a plotagem

dos espectros. Os cálculos de dados espectroscópicos foram realizados com o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), fazendo o uso do fator de correção 0,949, garantindo melhor ajuste de dados teóricos e experimentais ^[25]. A análise detalhada dos modos vibracionais em cada caso foi realizada com o auxílio do software de interface gráfica *ChemCraft*.

Espectros de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e de espectroscopia por reflectância difusa (ERD) foram obtidos experimentalmente pelo colaborador do NUPFARQ, LUZ 2022 ^[2], no trabalho em que foi realizada a caracterização de um novo co-amorfo CLA-OXA. Utilizamos os dados desse estudo prévio para uma nova análise, considerando ainda os dados obtidos a partir do estudo teórico, para a atribuição segura das bandas. Analisamos tanto os espectros experimentais de FT-IR dos compostos de partida recristalizados (CLA_{REC}) e (OXA_{REC}), quanto o espectro do co-amorfo CLA-OXA (obtido na razão molar de 1:3) ^[2].

A Figura III.10 (a) apresenta o espectro de infravermelho teórico. O espectro da interação CLA-OXA é representado com linha de cor vermelha, o do fármaco é representado por linha de cor azul e o coformador OXA representado por linha de cor verde.

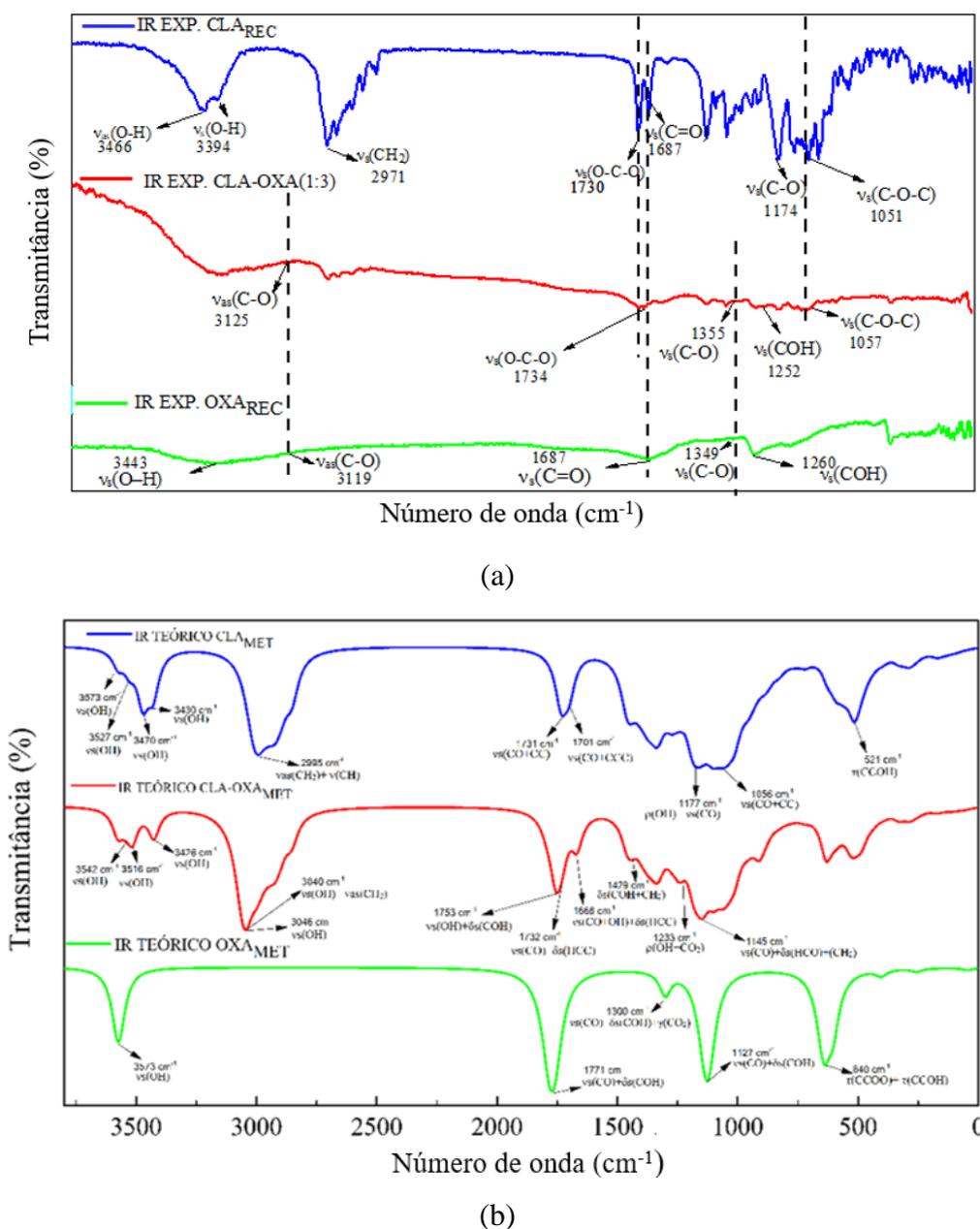


Figura III.10. Espectros vibracionais calculados para interação CLA-OXA. (a) O espectro experimental da CLA_{REC}, do co-amorfo CLA-OXA_(1:3) do OXA_{REC}. (b) e o espectros de infravermelho teóricos calculados usando o funcional ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da CLA, do heterodímero CLA-OXA e do OXA.

A Tabela III.5 dispõe os principais modos vibracionais identificados a partir dos dados teóricos e experimentais para a CLA, bem como o ponto de localização destes.

Tabela III.5. Atribuição dos principais modos vibracionais a partir dos dados teóricos com fator de correção 0,949 de IR e dados experimentais de FT-IR (cm^{-1}) da CLA [26-27].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) - CLA			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3573	$\nu(\text{O}_{51}\text{H}_{121})$
-	-	3527	$\nu(\text{O}_{29}\text{H}_{90})+\nu(\text{O}_{28}\text{H}_{89})$
3466	$\nu\text{s}(\text{OH})$	3470	$\nu(\text{O}_{28}\text{H}_{89})$
-	-	3430	$\nu(\text{O}_{40}\text{H}_{106})$
2971	$\nu\text{s}(\text{CH}_2)$	2995	$\nu(\text{C}_{14}\text{H}_{63}\text{H}_{64})+\nu\text{s}(\text{C}_{15}\text{H}_{66}\text{H}_{65})+\nu(\text{C}_{13}\text{H}_{62})$
1730	$\nu\text{s}(\text{O}-\text{C}-\text{O})$	1731	$\nu\text{s}(\text{O}_{23}\text{C}_1)+\nu\text{s}(\text{C}_1\text{O}_{30})+\nu\text{s}(\text{C}_1\text{C}_2)$
1687	$\nu\text{s}(\text{C}=\text{O})$	1701	$\nu\text{s}(\text{C}_9\text{O}_{27})+\nu\text{s}(\text{C}_8\text{C}_9\text{C}_{10})$
1174	$\nu\text{s}(\text{CO})$	1177	$\rho(\text{O}_{28}\text{H}_{89})+\nu\text{s}(\text{O}_{25}\text{C}_{31})$
1051	$\nu\text{s}(\text{COC})$	1056	$\nu(\text{C}_{45}\text{O}_{51})+\nu(\text{C}_{46}\text{C}_{47})$
-	-	521	$\tau(\text{O}_{29}\text{C}_{12}\text{C}_{21}\text{H}_{84})$
-	-	514	$\rho(\text{O}_{51}\text{H}_{121})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; νs - Estiramento simétrico; νas - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

O espectro de IR teórico da CLA apresentou algumas bandas em 3573, 3527, 3470, 3430 cm^{-1} , de estiramento O-H. No estudo experimental de FT-IR de LUZ, 2022 [2], indicou a banda de estiramento de O-H em 3466 cm^{-1} . Analisando o IR teórico foi possível perceber uma banda correspondente ao grupo funcional CH_2 em 2995 cm^{-1} , correspondente a um estiramento simétrico, onde encontramos também banda com estiramento assimétrico do grupo CH_2 e de estiramento C-H. A banda de CH_2 surge no estudo experimental de LUZ, 2022 [2] em 2971 cm^{-1} [28-29].

No espectro teórico foram encontradas bandas em 1731 cm^{-1} e 1701 cm^{-1} , correspondentes a estiramentos simétricos, tendo sido identificadas também bandas correspondentes às combinações CO+CC CO+CCC, respectivamente. Ainda em 1730 cm^{-1} , foi encontrada banda no estudo experimental de LUZ, 2022 [2] indicada como banda correspondente a estiramento simétrico de O-C-O. Em 1177 cm^{-1} do espectro teórico observa-se uma banda corresponde a uma deformação do tipo rotação do grupo de hidroxila e estiramento CO, em 1174 cm^{-1} do estudo experimental com um estiramento simétrico. No espectro teórico uma banda mais larga foi identificada na região de 1056 cm^{-1} estando relacionada a vibração do tipo estiramento simétrico nas ligações CO+CC. Adicionalmente, foi observada uma banda localizada em 521 cm^{-1} , correspondente a

deformação do tipo torção em CCOH [28-29]. Na Tabela III.6 estão as principais atribuições dos modos vibracionais identificados para o OXA no estudo teórico e experimental, dispondo das localizações em cm^{-1} .

Tabela III.6. Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 IR (cm^{-1}) e dados experimentais de FT-IR (cm^{-1}) da OXA [26-27, 30].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) -OXA			
Experimental	Atribuição Experimental	Teórico Calculado (cm^{-1}) (com correção)	Atribuição Teórica
3443	$\nu_s(\text{OH})$	3573	$\nu(\text{O}_1\text{H}_7)+\nu(\text{O}_2\text{H}_8)$
1687	$\nu_s(\text{C}=\text{O})$	1771	$\nu(\text{O}_3\text{C}_5)+\nu(\text{O}_4\text{C}_6)+\delta s(\text{H}_7\text{O}_1\text{C}_5)+\delta s(\text{H}_8\text{O}_2\text{C}_6)$
1349	$\nu_s(\text{C}-\text{O})$	1300	$\nu(\text{O}_2\text{C}_6)+\nu(\text{O}_1\text{C}_5)+\delta s(\text{C}_5\text{O}_1\text{H}_7)+\delta s(\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_8)+\gamma(\text{O}_1\text{C}_5\text{O}_3)+\gamma(\text{O}_2\text{C}_6\text{O}_4)$
-	-	1127	$\nu(\text{O}_1\text{C}_5)+\nu(\text{O}_2\text{C}_6)+\nu(\text{O}_1\text{C}_5\text{O}_3)+\nu(\text{O}_4\text{C}_6)+\delta s(\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_8)+\delta s(\text{C}_5\text{O}_1\text{H}_7)$
-	-	640	$\tau(\text{O}_1\text{C}_5\text{C}_6\text{O}_2)+\tau(\text{H}_8\text{O}_2\text{C}_6\text{C}_5)+\tau(\text{H}_7\text{O}_1\text{C}_5\text{C}_6)+\tau(\text{O}_3\text{C}_5\text{C}_6\text{O}_4)$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ – Torção; γ - Tesoura.

O espectro de IR teórico analisado para o coformador OXA, identificou alguns picos localizados em pontos de frequências variando de 0 a 4000 cm^{-1} . Foi identificado em 3573 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento do grupo funcional OH no estudo teórico, onde no estudo experimental de LUZ, 2022 [2], esse grupo funcional foi localizado em 3443 cm^{-1} , enquanto em 1771 cm^{-1} foi encontrada banda correspondente a estiramento do grupo funcional C=O, onde no espectro experimental esse mesmo grupo funcional foi identificado em 1687 cm^{-1} , ainda em 1771 cm^{-1} no espectro teórico deformações simétricas no plano do tipo *scissoring* para o grupo HCO foram identificadas. Bandas na região de 1300 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento de CO, com deformações simétricas do tipo *scissoring* de COH e de CO_2 , no estudo experimental [2] apresentou estiramento do grupo funcional CO 1349 cm^{-1} . Estiramentos no grupo funcional CO e deformações COH foram atribuídas às bandas localizadas em 1127 cm^{-1} . Enquanto as bandas em 640 cm^{-1} são atribuídas a deformações do tipo torção dos grupos funcionais CCOO e CCOH [30-32].

Na Tabela III.7 estão as principais atribuições dos modos vibracionais identificados para o heterodímero CLA-OXA no estudo teórico e do estudo experimental do colaborador LUZ, 2022 [2], dispondo das localizações em cm^{-1} .

Tabela III.7. Atribuição dos principais modos vibracionais teórico com fator de correção 0,949 IR (cm^{-1}) e do estudo experimental FT-IR da CLA-OXA [26-27].

Atribuições de modos vibracionais (cm^{-1}) -CLA-OXA			
Experimental	Atribuição Experimental[3]	Teórico Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3542	$\nu\text{s}(\text{O}_{29}\text{H}_{90})+\nu\text{s}(\text{O}_{28}\text{H}_{89})$
-	-	3516	$\nu\text{s}(\text{O}_{28}\text{H}_{89})+\nu\text{s}(\text{O}_{29}\text{H}_{90})$
-	-	3426	$\nu\text{s}(\text{O}_{40}\text{H}_{106})$
-	-	3046	$\nu\text{s}(\text{O}_{123}\text{H}_{129})$
-	-	3040	$\nu\text{s}(\text{O}_{123}\text{H}_{129})+\nu\text{a}(\text{C}_{18}\text{H}_{76}\text{H}_{74})$
-	-	1753	$\nu\text{s}(\text{O}_{125}\text{H}_{127})+\nu\text{s}(\text{O}_{126}\text{H}_{124})+\delta\text{s}(\text{H}_{129}\text{O}_{123}\text{C}_{127})+\delta\text{s}(\text{H}_{128}\text{O}_{122}\text{C}_{126})$
-	-	1732	$\nu\text{s}(\text{C}_1\text{O}_{23})+\delta\text{s}(\text{C}_2\text{H}_{53}\text{C}_1)$
-	-	1668	$\nu\text{s}(\text{C}_9\text{O}_{27})+\nu\text{s}(\text{H}_{129}\text{O}_{123})+\delta\text{s}(\text{C}_{10}\text{H}_{60}\text{C}_9)+\delta\text{s}(\text{C}_8\text{H}_{59}\text{C}_9)$
-	-	1429	$\delta\text{s}(\text{C}_{127}\text{H}_{129}\text{O}_{123})+\delta\text{s}(\text{C}_{126}\text{H}_{128}\text{O}_{126})+\delta\text{s}(\text{C}_{18}\text{H}_{74}\text{H}_{75})+\delta\text{s}(\text{C}_{18}\text{H}_{75}\text{H}_{76})$
1355	$\nu\text{s}(\text{CO})$	-	-
-	-	1233	$\rho(\text{O}_{123}\text{H}_{129})+\rho(\text{O}_{122}\text{H}_{128})+\nu\text{s}(\text{C}_{127}\text{O}_{123}\text{O}_{125})$
1172	$\nu\text{s}(\text{CO})$	1145	$\delta\text{s}(\text{C}_{126}\text{O}_{122}\text{H}_{128})+\delta\text{s}(\text{C}_{127}\text{O}_{127}\text{H}_{129})+\nu\text{s}(\text{C}_{126}\text{O}_{122})+\nu\text{s}(\text{O}_{123}\text{C}_{127})+\gamma(\text{C}_{22}\text{H}_{86}\text{H}_{87})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; νs - Estiramento simétrico; νa - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

A interação intermolecular no heterodímero CLA-OXA teórico, por sua vez, apresentou algumas bandas correspondentes aos modos vibracionais dos grupos funcionais envolvidos na interação. A partir da análise, foram identificados os modos vibracionais do grupo funcional OH, do tipo estiramento, correspondentes às bandas em 3542, 3516, 3426 e 3046 cm^{-1} . A partir disso, observa-se um deslocamento dessas bandas em relação ao observado no espectro da CLA, que foram identificados em 3573, 3527, 3470 e 3430 cm^{-1} . O mesmo ocorreu no espectro do conformador OXA, onde o funcional OH apresentou estiramento simétrico em 3573 cm^{-1} por outro lado ele apresentou um deslocamento em 3516 cm^{-1} no espectro do heterodímero CLA-OXA.

No espectro da interação intermolecular no heterodímero CLA-OXA, observa-se em 1753 cm^{-1} uma banda do grupo funcional OH, envolvido diretamente na interação, associado a estiramento e deformação angular do grupo COH. Esta banda está presente no conformador, porém na região de 1731 cm^{-1} , também associada às bandas de CO+CC, com modos do tipo estiramento simétrico. Enquanto no espectro do conformador, a banda

é encontrada em 1771 cm^{-1} como apresentando grupo funcional CO com estiramento simétrico e deformação no funcional COH.

No espectro de interação é notável o surgimento de novas bandas. Foi identificada uma banda correspondente a estiramento de CO e de OH, bem como deformação angular de HCC, surgindo em 1668 cm^{-1} , em 1429 cm^{-1} foi identificado um pico que envolve de deformação nos grupos funcionais COH+CH₂O. O grupo funcional OH+CO₂ apresentou deformação do tipo rotação (*rocking*) em 1233 cm^{-1} no espectro IR da interação, enquanto no espectro do coformador em 1177 cm^{-1} foi identificado a deformação do tipo (*rocking*) para o grupo funcional OH e também um estiramento da ligação CO, em 1145 cm^{-1} no espectro de interação é atribuído ao grupo funcional CO estiramento simétrico, para o grupo HCO deformação angular e para o grupo CH₂ deformação do tipo tesoura.

É notável a partir das análises realizadas dos espectros de cada um dos compostos e da interação, que bandas das moléculas do fármaco se sobrepõem à molécula do coformador, apresentando formato visual mais semelhante ao da interação. Isso se dá por esta molécula possuir maior tamanho quando comparada com o coformador, apresentando maior contribuição para os modos vibracionais atribuídos. Podemos afirmar que através das modificações encontradas no espectro de interação CLA-OXA em relação ao fármaco e coformador, confirmamos as mudanças nos espectros relacionadas à interação intermolecular, a partir da identificação também de deslocamentos de bandas encontrados no espectro da interação, demonstrados na Tabela III.8, abaixo.

Tabela III.8. Modificações nas frequências vibracionais de IR teórico e FT-IR experimental (cm^{-1}) observadas para CLA, OXA e CLA-OXA

Número de onda (cm^{-1})							
Atribuições	Teórico			Atribuições	Experimental[3]		
	CLA	OXA	CLA-OXA		CLA	OXA	CLA-OXA _{1:3}
vs, vas(OH)	3573-3430	3573	3542-3046	vs(OH)	3466	3443	-
vs(CH ₂)	2995	-	3040	vs(CH ₂)	2971	-	-
-	-	-	-	vs(CO)	-	1349	1355
vs(C=O)	1701	1771	-	vs(C=O)	1687	1687	-
δ_s (COH)	-	1771	1753	-	-	-	-
ν (CO+CC)	1731	-	1732	-	-	-	-
vs(CO)+ δ_s (COH)	1177	1127	1668, 1145	vs(CO)	1174	-	1172

Notação para os modos: ν – Estiramento; vs - Estiramento simétrico; vas - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

Tanto no estudo experimental de LUZ, 2022 ^[2] quanto nesse estudo teórico foi observado um deslocamento da banda de CO. No estudo teórico, a banda deslocou de 1177 cm⁻¹, no espectro da CLA, para 1145 cm⁻¹ no espectro do heterodímero CLA-OXA, o que podemos associar à interação intermolecular. No estudo experimental ^[2], a banda da CLA_{REC} está em 1174 cm⁻¹ e no espectro do co-amorfo CLA-OXA (1:3) em 1171 cm⁻¹, o grupo funcional C=O é identificado espectro da CLA e no espectro do OXA tanto no estudo teórico quanto no experimental, por outro lado esse mesmo grupo funcional desaparece no heterodímero, afirmando a interação entre fármaco e coformador, no qual se deu através do grupo carboxílico do OXA formando um material co-amorfo ^[2, 32].

III.3.1.3.3. Espectros calculados para CLA¹⁺-OXA¹⁻

Dados de espectroscopia foram obtidos para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ também a partir dos cálculos teóricos. Cálculos de frequências vibracionais foram realizados para os íons CLA¹⁺ e OXA¹⁻ individualmente, bem como para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻. Os cálculos das frequências vibracionais foram realizados com o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), fazendo o uso do fator de correção de 0,949, para correção dos valores de frequências vibracionais calculados, garantindo melhor ajuste dos dados teóricos com os experimentais, obtidos do trabalho experimental de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e de espectroscopia por reflectância difusa (ERD), do colaborador do NUPFARQ, LUZ 2022 ^[2,25]. A análise detalhada dos modos vibracionais em cada caso foi realizada com o auxílio do software de interface gráfica *ChemCraft*.

O estudo de espectroscopia vibracional de infravermelho teórico para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ contribui para melhor compreensão dos modos vibracionais que ocorrem nos grupos funcionais envolvidos na interação, o que auxilia na caracterização do sistema ^[39-43]. A Figura III.11 apresenta o espectro de infravermelho teórico, na qual o espectro do heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ é representado com linha de cor vermelha, enquanto o espectro de CLA¹⁺ é representado por linha de cor azul e o de OXA¹⁻ é representado por linha de cor verde.

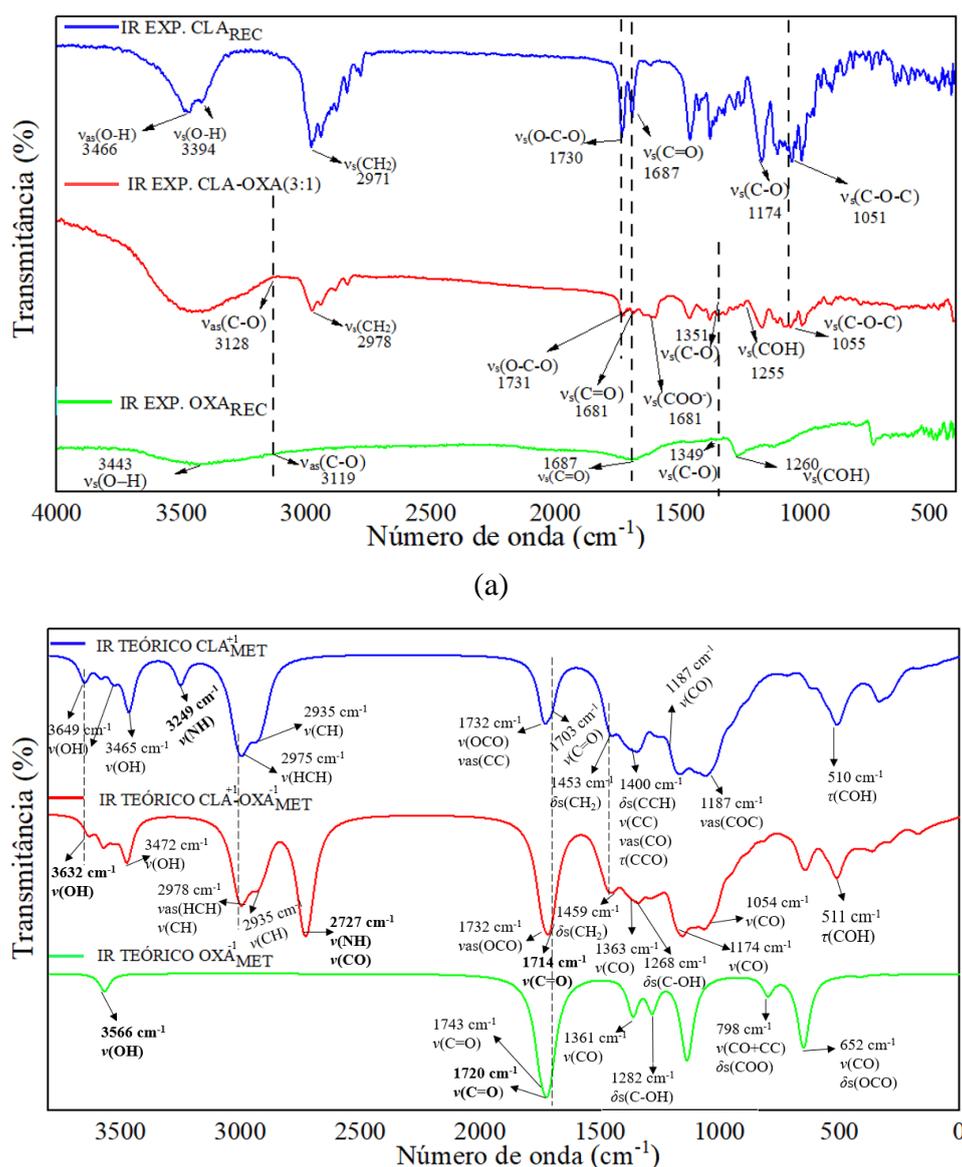


Figura III.11. Espectros vibracionais calculados para $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$ (a) espectro experimental de FT-IR da CLA_{REC} , do sal $\text{CLA-OXA}_{(3:1)}$ e do OXA_{REC} . (b) espectro de IR teóricos calculados usando o funcional $\omega\text{B97X-D}$ e conjunto de funções de base 6-31G(d), empregando o método de solvatação IEFPCM, com o metanol como solvente, da CLA^{1+} , do heterodímero $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$ e do OXA^{1-} .

A Tabela III.9. mostra as atribuições dos modos vibracionais calculados para CLA^{1+} , com a atribuição realizada com o auxílio do software *VibAnalysis* [39].

Tabela III.9. Atribuição dos principais modos vibracionais a partir de espectro teórico de CLA¹⁺ [28-29, 39].

Atribuições de modos vibracionais (cm ⁻¹) – CLA ¹⁺	
Teórico Calculado (cm ⁻¹) (com correção)	Atribuição Teórica
3649-3529	$\nu(\text{O}_9\text{H}_{54}) - \nu(\text{O}_7\text{H}_{38})$
3465	$\nu(\text{O}_6\text{H}_{37})$
3249	$\nu(\text{N}_1\text{H}_{70})$
2975	$\nu_{\text{as}}(\text{H}_{13}\text{C}_{15}\text{H}_{14}) + \nu_{\text{as}}(\text{H}_{11}\text{C}_{14}\text{H}_{12}) + \nu(\text{C}_{13}\text{H}_{10})$
2935	$\nu(\text{C}_{18}\text{H}_{22}) + \nu(\text{C}_{18}\text{H}_{23}) + \nu(\text{C}_{18}\text{H}_{24}) + \nu(\text{C}_4\text{H}_{13})$
1732	$\nu_{\text{as}}(\text{O}_1\text{C}_1\text{O}_8) + \nu(\text{C}_1\text{C}_2)$
1703	$\nu(\text{C}_9=\text{O}_5)$
1453	$\delta_{\text{s}}(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{H}_{14}) + \delta_{\text{s}}(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{H}_{15}) + \delta_{\text{s}}(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{H}_{18}) + \delta_{\text{s}}(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{H}_{16})$
1400	$\delta_{\text{s}}(\text{C}_{10}\text{C}_9\text{H}_8) + \nu(\text{C}_8\text{C}_9) + \nu_{\text{as}}(\text{C}_9\text{O}_5) + \tau(\text{C}_{10}\text{C}_9\text{O}_5)$
1187	$\nu(\text{C}_1\text{O}_8)$
1057	$\nu_{\text{as}}(\text{C}_{32}\text{O}_{40}\text{C}_{33})$
510	$\tau(\text{C}_{34}\text{O}_{12}\text{H}_{69})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_{s} – Estiramento simétrico; ν_{as} – Estiramento antissimétrico; δ – Deformação; ρ – Rotação; ω – Balanço em fase; ω_{f} – Balanço fora de fase; τ – Torção; γ – Tesoura.

Em geral, observa-se que os dados obtidos experimentalmente por LUZ, 2022^[2] estão em bom acordo com os dados teóricos obtidos neste trabalho. Porém, devemos esperar diferenças nos espectros, já que estamos analisando aqui o espectro experimental obtido para CLA_{REC} e o teórico obtido para CLA¹⁺, sendo este último obtido como ponto de partida no estudo da interação CLA¹⁺-OXA¹⁻. No qual espectro teórico de infravermelho da CLA¹⁺ apresenta estiramento do grupo funcional OH em 3649, 3529 e 3465 cm⁻¹, no entanto para a CLA_{REC} este grupo funcional encontra-se em 3466 e 3394 cm⁻¹. É observado no espectro de CLA¹⁺ um estiramento do grupo funcional NH, em 3249 cm⁻¹, que no heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ encontra-se envolvido na interação. Em 2975 cm⁻¹ é identificado no espectro de CLA¹⁺ bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{HCH})$ e estiramento de CH, sendo que no espectro da CLA_{REC} as bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{HCH})$ então em 2971 cm⁻¹.

Banda de ν_{as} de OCO é observada em 1732 cm⁻¹ no espectro da CLA¹⁺, sendo a banda correspondente observada em 1730 cm⁻¹ no espectro de CLA_{REC}. Banda de estiramento de C=O é observada em 1703 cm⁻¹ no espectro de CLA¹⁺, com a banda correspondente observada em 1686 cm⁻¹ no espectro da CLA_{REC}. De maneira análoga, em 1187 cm⁻¹ no espectro da CLA¹⁺ e 1174 no espectro da CLA_{REC} são identificadas bandas de ν C-O. E através da análise realizada com o software *VibAnalysis* [2, 28-29, 39], é possível

identificar diversos outros modos vibracionais, como mostrado na Tabela III.9. Na Tabela III.10 estão as atribuições dos modos vibracionais identificados para OXA¹⁻.

Tabela III.10. Atribuição dos principais modos vibracionais teóricos de OXA¹⁻, realizada com o auxílio do software *VibAnalysis* [30-31, 39].

Atribuições de modos vibracionais (cm ⁻¹) – OXA ¹⁻	
Teórico Calculado (cm ⁻¹) (com correção)	Atribuição Teórica
3566	$\nu(\text{O}_4\text{H}_1)$
1743	$\nu(\text{C}_1=\text{O}_3) + \nu(\text{C}_2=\text{O}_1)$
1720	$\nu(\text{C}_2=\text{O}_1)$
1361	$\nu(\text{C}_1\text{O}_4) + \nu(\text{C}_2\text{O}_3) + \nu(\text{C}_2\text{O}_4)$
1282	$\delta_s(\text{C}_1-\text{O}_4\text{H}_1)$
798	$\nu(\text{C}_2\text{O}_1) + \nu(\text{C}_2\text{O}_2) + \nu(\text{C}_1\text{O}_4) + \nu(\text{C}_1\text{O}_3) + \nu(\text{C}_1\text{C}_1) + \delta_s(\text{C}_2\text{O}_2\text{O}_1)$
652	$\nu(\text{C}_1\text{O}_4) + \nu(\text{C}_1\text{O}_3) + \nu(\text{C}_1\text{C}_4) + \delta_s(\text{O}_3\text{C}_1\text{O}_4) + \delta_s(\text{O}_1\text{C}_2\text{O}_2)$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento assimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ – Torção; γ - Tesoura.

O espectro de infravermelho teórico calculado para OXA¹⁻ apresentam bandas correspondentes aos principais modos vibracionais, identificados no estudo teórico, como descrito na Tabela III.10. Uma banda de estiramento de OH ocorre em 3566 cm⁻¹ no espectro teórico, enquanto a banda correspondente ocorre em 3443 cm⁻¹ no espectro de OXA_{REC} [2]. Em seguida, são observadas no espectro de OXA¹⁻ em 1743 e 1720 cm⁻¹, bandas de estiramento de C=O, que no heterodímero está envolvido na interação, enquanto no espectro do OXA_{REC} a banda correspondente ocorre em 1687 cm⁻¹. Devemos lembrar que diferenças entre esses espectros ocorrem devido ao fato de que o espectro experimental foi obtido para CLA_{REC}, enquanto no estudo teórico o espectro foi obtido para CLA¹⁺. O espectro do OXA¹⁻ mostra ainda que em 1361 cm⁻¹ há banda de estiramento de C-O, além de se observar as proximidades do grupo C-OH com deformação angular assimétrica fora do plano, em 1282 cm⁻¹ do OXA¹⁻ e o estiramento de C-OH de OXA_{REC} em 1260 cm⁻¹. Além disso, bandas de combinação são mostradas também na Tabela III.10 [2, 30-31, 39]. E agora prosseguiremos com a análise da Tabela III.11, que apresenta as atribuições de modos vibracionais identificados para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻.

Tabela III.11. Atribuição dos principais modos vibracionais a partir do espectro teórico do heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ (considerando o espectro com frequências vibracionais corrigidas com fator de correção 0,949) [28-31, 39].

Atribuições de modos vibracionais (cm ⁻¹) – CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻	
Teórico Calculado (cm ⁻¹) (com correção)	Atribuição Teórica
3632	$\nu(\text{O}_9\text{H}_{54})$
3472	$\nu(\text{O}_6\text{H}_{37}) + \nu(\text{O}_7\text{H}_{38})$
2978	$\nu_{\text{as}}(\text{H}_{16}\text{C}_{16}\text{H}_{17}) + \nu(\text{C}_2\text{H}_1)$
2935	$\nu(\text{C}_{18}\text{H}_{22}) + \nu(\text{C}_{18}\text{H}_{23}) + \nu(\text{C}_{18}\text{H}_{24})$
2727	$\nu(\text{N}_1\text{H}_{70}) + \nu(\text{C}_{40}\text{O}_{15})$
1732	$\nu_{\text{as}}(\text{O}_8\text{C}_1\text{O}_1)$
1714	$\nu(\text{C}_9=\text{O}_5)$
1459	$\delta_{\text{s}}(\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{H}_{64})$
1363	$\nu(\text{C}_9\text{O}_{17})$
1268	$\delta_{\text{s}}(\text{C}_{12}-\text{O}_7\text{H}_{38})$
1174	$\nu(\text{C}_1\text{O}_8)$
1054	$\nu(\text{C}_{24}\text{O}_{40})$
511	$\tau(\text{C}_{34}\text{O}_{12}\text{H}_{69})$

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_{s} - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_{f} – Balanço fora de fase; τ – Torção; γ - Tesoura.

Na Tabela III.11 está a atribuição de bandas do espectro teórico obtido para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻. Inicialmente, foi observada uma banda em 3632 cm⁻¹, correspondente a estiramento de O-H, enquanto que no espectro de FT-IR do CLA-OXA_(3:1) observa-se na nessa região o surgimento de uma banda larga. Além disso, uma banda de estiramento assimétrico de HCH foi observada em 2978 cm⁻¹, tanto no espectro teórico quanto no o FT-IR do CLA-OXA_(3:1). Com isso, novamente confirmamos que os dados teóricos obtidos neste trabalho estão em bom acordo com os dados experimentais obtidos por LUZ,2022 [2].

Ainda analisando os resultados teóricos, também foi observada uma banda de estiramento de N-H, envolvido na interação com carbonila, em 2727 cm⁻¹, diferente do que é observado no espectro de CLA¹⁺. No espectro do heterodímero, também observamos uma banda de estiramento de carbonila em 1714 cm⁻¹, que no espectro de OXA¹⁻ está em 1720 cm⁻¹, sendo que esses deslocamentos de bandas confirmam a interação CLA¹⁺-OXA¹⁻ na formação do material [2, 28-31, 39].

Na Tabela III.12, mostrada abaixo, estão as atribuições de bandas nos espectros teóricos obtidos neste trabalho e nos espectros experimentais obtidos por LUZ, 2022^[2], facilitando a observação dos deslocamentos das bandas, com a interação, na formação da dispersão sólida ^[39].

Tabela III.12. Modificações nas frequências vibracionais de IR teórico e FT-IR experimental (cm⁻¹) observadas para CLA¹⁺, OXA¹⁻ e CLA¹⁺-OXA¹⁻ [2, 25, 28-31, 39].

Número de onda (cm ⁻¹)							
Atribuições	Teórico ^[25,39]			Atribuições	Experimental [3]		
	CLA ¹⁺	OXA ¹⁻	CLA ¹⁺ - OXA ¹⁻		CLA _{REC}	OXA _{REC}	CLA-OXA _{3:1}
$\nu(\text{OH})$	3465	3566	3632-3472	$\nu_s(\text{OH})$	3466- 3394	3443	-
$\nu_s(\text{C=O})$	-	1743	-	$\nu_s(\text{CO})$	-	3119	3129
$\nu_{as}(\text{CH}_2)$	2975	-	2978-2935	$\nu_s(\text{CH}_2)$	2971	-	2978
$\nu_{as}(\text{OCO})$	1732	-	1732	$\nu_s(\text{OCO})$	1730	-	1731
$\nu_s(\text{C=O})$	1703	1720	1714	$\nu_s(\text{C=O})$	1687	1687	1681
$\nu(\text{CH}_2)$	-	-	1459	-	-	-	-
-	-	-	-	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	-	-	1610
$\nu_s(\text{CO})$	-	1361	1363	$\nu_s(\text{CO})$	-	1349	1351
$\nu_s(\text{C-OH})$	-	1282	1268	$\nu_s(\text{C-OH})$	-	1260	1255
$\nu_s(\text{CO})$	1187	798	1174	$\nu_s(\text{CO})$	1174	-	1172
$\nu_{as}(\text{COC})$	1057	-	1054	$\nu_s(\text{COC})$	1051	-	1055

Notação para os modos: ν – Estiramento; ν_s - Estiramento simétrico; ν_{as} - Estiramento antissimétrico; δ - Deformação; ρ - Rotação; ω – Balanço em fase; ω_f – Balanço fora de fase; τ - Torção.

No trabalho do colaborador LUZ,2022 ^[2], foram obtidos dois materiais do tipo sal e na etapa de análise por FT-IR, foram identificados alargamentos de bandas em comparação com os espectros dos compostos de partidas CLA_{REC} e OXA_{REC} com o espectro da dispersão sólida CLA-OXA_(3:1) citada neste trabalho. Esse alargamento ocorreu concomitantemente ao surgimento de banda de $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ em 1610 cm⁻¹ no espectro de CLA-OXA_(3:1), confirmando obtenção do material do tipo sal. A atribuição das bandas identificadas no trabalho experimental para os compostos de partida CLA_{REC} e OXA_{REC} e para a dispersão sólida CLA-OXA_(3:1) está apresentada na Tabela III.12, bem a atribuição dos principais modos vibracionais a partir do estudo teórico.

Nota-se que os resultados teóricos e experimentais apresentaram dados complementares, contribuindo para melhor entendimento da interação que ocorre na

formação da dispersão sólida, mais especificamente, a interação do tipo ligação de hidrogênio entre NH de CLA¹⁺ e CO do OXA¹⁻.

III.3.1.3.4. Estudo NCI do heterodímero CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻

O estudo de NCI foi realizado para o sinton CLA-OXA, com o software *Multiwfn* [16], novamente partindo-se da função de onda calculada a partir da geometria otimizada obtida utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), no vácuo. As imagens indicando os pontos de interação foram obtidas com o software *VMD* [34] e com o *GNUPLOT* [17], como mostrado na Figura III.12 (a) e (b) para o heterodímero CLA-OXA e a Figura III.13 (a) e (b) para CLA¹⁺-OXA¹⁻.

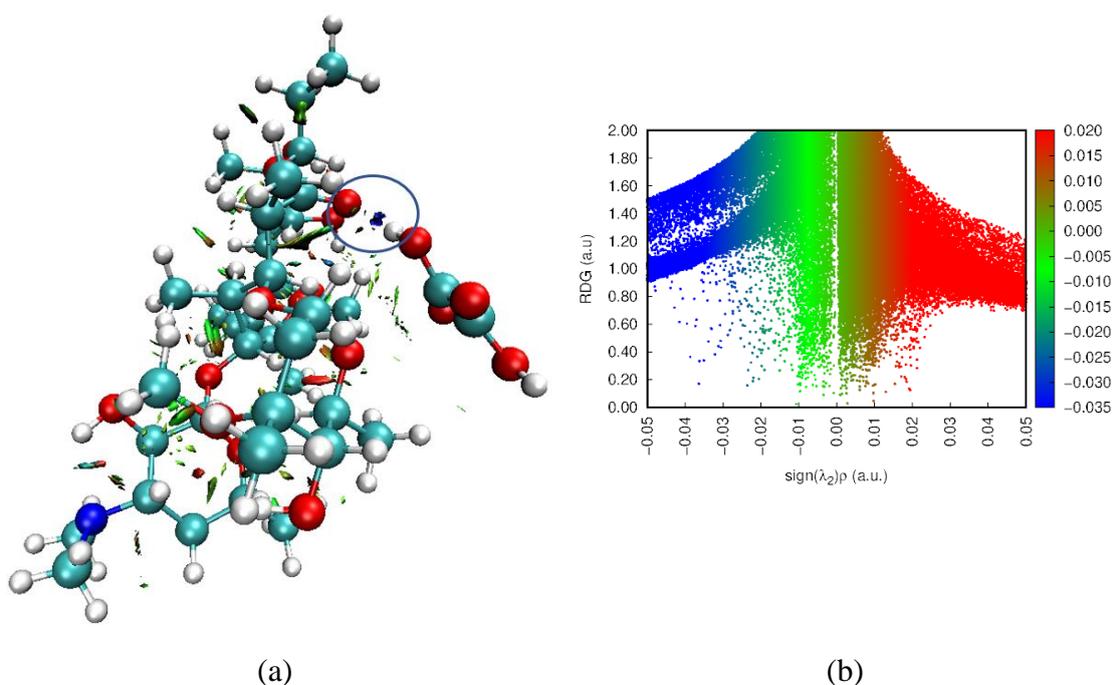


Figura III.12. (a) Estudo NCI das isosuperfícies do heterodímero CLA-OXA (b) gráfico das interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda_2)\rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de -0,025 (a.u.) variando a -0,035 (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida.

Analisando as isosuperfícies da Figura III.12(a), confirmamos através do estudo NCI [3,15] que ocorre ligação de hidrogênio envolvendo os átomos H₁₂₈ do OXA e O₂₃ da CLA. Pelo gradiente de cores, é identificada a interação por ligação de hidrogênio,

correspondente à região em cor azul, o que também indica que é uma interação forte, contribuindo para a formação do material.

A Figura III.12(b), vemos o gradiente de densidade reduzida, identificado pelas cores, azul, verde e vermelho. Comprovamos mais uma vez a ocorrência de uma interação por meio de ligação de hidrogênio, onde os valores do produto ($\text{sign}(\lambda_2)\rho$) encontrados são negativos, sendo assim temos $-0,025$ (a.u.) variando a $-0,035$ (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida [3, 15, 24, 35].

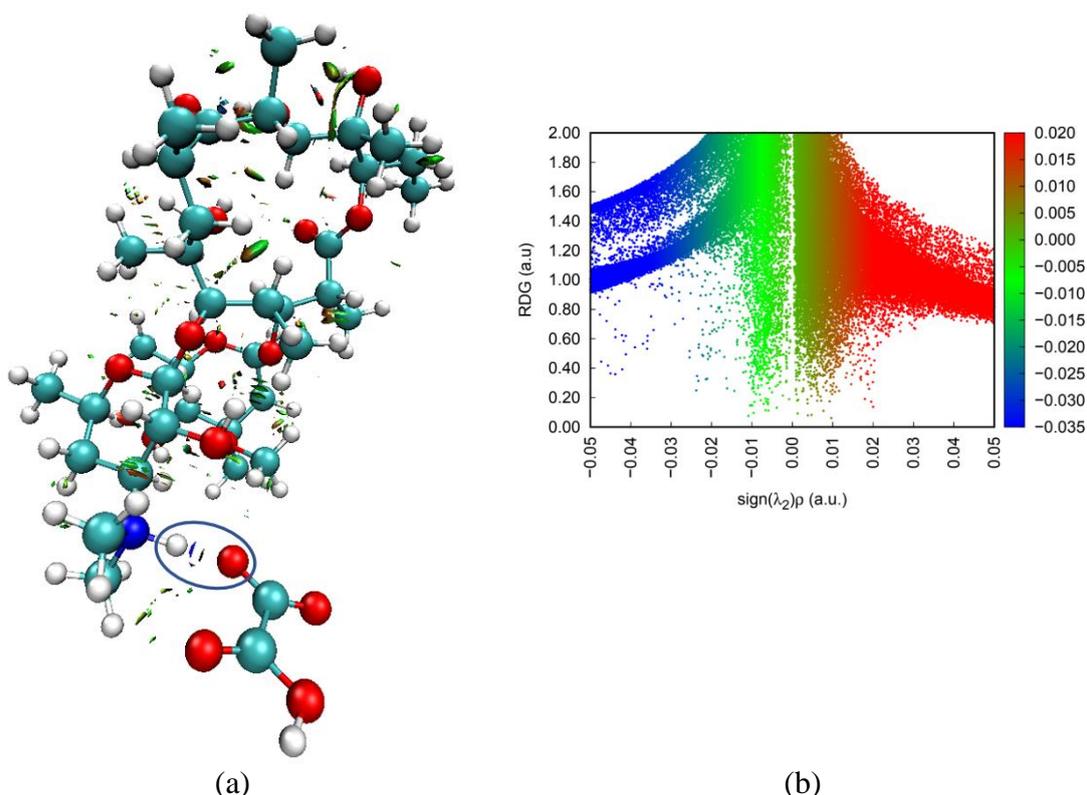


Figura III.13. (a) Estudo NCI das isosuperfícies do heterodímero $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$ (b) gráfico das interações não covalentes coloridas em uma escala azul, verde e vermelho os valores de $(\text{sign}(\lambda_2)\rho)$ confirmam uma ligação de hidrogênio pois os valores são negativos sendo menores que zero de $-0,02$ (a.u.) variando a $-0,05$ (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida.

A Figura III.13(a) mostra a confirmação através do estudo NCI [3,15] da ligação de hidrogênio envolvendo os átomos H_{70} da CLA^{1+} e O_{15} do OXA^{1-} . Pelo gradiente de cores, é identificada a interação por ligação de hidrogênio, correspondente à região em cor azul, o que também indica que é uma interação forte, contribuindo para a formação do material.

Na Figura III.13(b) está representado o gradiente de densidade reduzida, composto pelas cores, azul, verde e vermelho. Para $\text{CLA}^{1+}\text{-OXA}^{1-}$, também é comprovada a uma

interação por meio de ligação de hidrogênio, onde os valores do produto $\text{sign}(\lambda_2) \cdot \rho$ encontrados são negativos, sendo assim temos $-0,02$ (a.u.) variando a $-0,05$ (a.u.) em uma escala de gradiente de densidade reduzida [3, 15, 24, 35].

III.4. CONCLUSÃO

Neste capítulo foram abordados os cálculos DFT no estudo da dispersão sólida de CLA com o coformador OXA neutro e da CLA¹⁺ protonada com um átomo de hidrogênio com o OXA¹⁻ desprotonado, realizados empregando-se o funcional DFT ω B97X-D e conjunto de funções de base 6-31G(d). O método de solvatação IEFPCM foi utilizado no estudo do efeito de solvatação. Foram então obtidas as geometrias otimizadas das moléculas individualmente e do sistema correspondente à interação do heterodímero CLA-OXA e do heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ mais favoráveis. Adicionalmente, foram determinadas propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e vibracionais dos compostos e foi possível um estudo mais aprofundado da formação da dispersão sólida, com a determinação de parâmetros termodinâmicos da interação CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻.

No estudo, analisamos os espectros teóricos de infravermelho, sendo possível se observar que os espectros simulados apresentaram bom ajuste em relação a dados obtidos experimentalmente em nosso grupo, em que nesta condição o material obtido foi uma dispersão sólida com característica co-amorfa [2]. Foi observado ainda a ocorrência do deslocamento de bandas correspondentes a grupos funcionais (grupos O-H e CO) envolvidos na interação CLA-OXA, em relação às posições dessas bandas nos espectros dos compostos individualmente. No entanto o estudo teórico dos espectros de infravermelho da interação CLA¹⁺-OXA¹⁻, também apresentou resultados satisfatórios, bem como o ajuste dos espectros teóricos com os experimentais, no momento em que foi analisado deslocamentos de bandas dos grupos funcionais NH e CO envolvidos diretamente na interação, no espectro da interação em relação aos espectros dos compostos individualmente, confirmando assim a interação por meio de ligação de hidrogênio e formação do heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻, bem como a confirmação de uma dispersão sólida formada tipo sal, através do estudo experimental de LUZ,2022 [2].

Com finalidade de confirmar a ocorrência de interações intermoleculares, foi realizado o estudo de NCI também para o sistema do heterodímero CLA-OXA. A partir da análise do gradiente de densidade reduzido foi possível identificar ligação de

hidrogênio entre os átomos H₁₂₈ do OXA com O₂₃ da CLA. A mesma análise se deu para o heterodímero CLA¹⁺-OXA¹⁻ onde a interação ocorreu entre os átomos H₇₀ da CLA¹⁺ e O₁₅ do OXA¹⁻. Confirma-se também através dos valores do produto (sign(λ 2). ρ) encontrados no gráfico RDG, correspondentes às ligações de hidrogênio sendo eles valores negativos e menores que zero de -0,025 (a.u.) a -0,035 (a.u.), para CLA-OXA e -0,02 (a.u.) variando a -0,05 (a.u.) para CLA¹⁺-OXA¹⁻, estando dentro da faixa azul do gráfico.

Deste modo, foram obtidas a partir do estudo teórico informações essenciais, que contribuem para a caracterização dos sistemas estudados e para melhor compreensão da formação da dispersão sólida CLA-OXA e CLA¹⁺-OXA¹⁻. Para tanto, foram determinados parâmetros termodinâmicos que confirmam que a interação entre o fármaco e o coformador neste caso é favorável, contribuindo para a formação da dispersão sólida. A partir deste trabalho, informações importantes foram obtidas contribuindo também para o desenvolvimento de novas dispersões sólidas.

III.5. SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Aplicar a metodologia empregada neste trabalho no estudo de novos sistemas (de novas dispersões sólidas).

REFERÊNCIAS

1. HUZINAGA, S.; NARITA, S. Mulliken Population Analysis and Point Charge Model of Molecules. *Israel Journal of Chemistry*, v. 19, n. 1-4, p. 242-254, 1980. <https://doi.org/10.1002/ijch.198000027>
2. LUZ, D. S.; BEZERRA, R. D. S.; RIBEIRO, P. R. S. (2022). Obtaining and characterization of new co-amorpho of the antibiotic clarithromycin. *Brazilian Materials Research Society - SBPMat B-MRS*, Foz Iguacu – PR, 2022. Disponível em: <<https://www.sbpmat.org.br/pt/>>. Acesso em: 15 jul 2022.
3. LAPLAZA, R., *et al.* NCIPLLOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, v. 11, n. 2, p. e1497, 2021. <https://doi.org/10.1002/wcms.1497>
4. BHATTACHARYA, S.; SARASWATULA, V. G.; SAHA, B. K. Thermal Expansion in Alkane Diacids Another Property Showing Alternation in an Odd–Even Series. *Crystal Growth & Design*, v. 13, n. 8, p. 3651-3656, 2013. <https://doi.org/10.1021/cg400668w>
5. STEPHENSONX, G. A., *et al.* Solid-state investigations of erythromycin A dihydrate: structure, NMR spectroscopy, and hygroscopicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 86, n. 11, p. 1239-1244, 1997. <https://doi.org/10.1021/js9701667>
6. HANWELL, M. D., *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, v. 4, n. 1, p. 1-17, 2012. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
7. ANDRIENKO, G. A. Chemcraft graphical software for visualization of quantum chemistry computations. Version 1.8. 2010. Disponível em: <<https://www.chemcraftprog.com/>>. Acesso em: 06 mai 2021.
8. FRISCH, M. J., *et al.* (2016). Gaussian 16, Revision B 01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
9. LIN, Y., *et al.* Long-range corrected hybrid density functionals with improved dispersion corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 9, n. 1, p. 263-272, 2013. <https://doi.org/10.1021/ct300715s>
10. DITCHFIELD, R. H. W. J.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, v. 54, n. 2, p. 724-728, 1971. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
11. BARONE, V.; COSSI, M.; TOMASI, J. A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model. *The Journal of Chemical Physics*, v. 107, n. 8, p. 3210-3221, 1997. <https://doi.org/10.1063/1.474671>

12. DE PROFT, F., *et al.* Calculation of negative electron affinity and aqueous anion hardness using Kohn–Sham HOMO and LUMO energies. *Faraday Discussions*, v. 135, p. 151-159, 2007. <https://doi.org/10.1039/b605302p>.
13. GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength — measures based on geometric and topological parameters. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 17, n. 1, p. 18-31, 2004. <https://doi.org/10.1002/poc.685>
14. COHEN, E. R., *et al.* *Quantities, units and symbols in physical chemistry*. 3. ed. USA: Royal Society of Chemistry Publishing, 2007. 233 p. ISBN 10: 0854044337, ISBN 13: 978-0854044337
15. CONTRERAS-GARCÍA, J., *et al.* NCIPLLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 7, n. 3, p. 625-632, 2011. <https://doi.org/10.1021/ct100641a>
16. LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, v. 33, n.5, p. 580-592. 2012. <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>
17. GNUPLOT. GNUPLOT HOMEPAGE. 2022. Disponível em <http://www.gnuplot.info/index.html>.
18. GOBATO, R., *et al.* Infrared Spectrum, Apt Charges and Mulliken of Hartreefock Methods Protonated Rhodochrosite Crystal. *Dent Oral Maxillofac Res*, v. 6, n. 4, p. 1-8, 2020. <https://doi.org/10.15761/DOMR.1000353>
19. JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. 7. ed. England: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 599p. ISBN-13: 978-0-470-01187-4, ISBN: 0-470-01187-4
20. NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KARTHICK, T. Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, v. 1031, p. 221-233, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.047>
21. WEYNA, D. R., *et al.* Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth and Design*, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. <https://doi.org/10.1021/cg800936d>
22. ADALDER, T. K.; SANKOLLI, R.; DASTIDAR, P. Homo-or heterosynthon? A crystallographic study on a series of new cocrystals derived from pyrazinecarboxamide and various carboxylic acids equipped with additional hydrogen bonding sites. *Crystal Growth & Design*, v. 12, n. 5, p. 2533-2542, 2012. <https://doi.org/10.1021/cg300140w>

23. DESIRAJU, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering—a new organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 34, n. 21, p. 2311-2327, 1995. <https://doi.org/10.1002/anie.19952311>
24. KUMAR, P. S. V.; RAGHAVENDRA, V.; SUBRAMANIAN, V. Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *Journal of Chemical Sciences*, v. 128, p. 1527-1536, 2016. <https://doi.org/10.1007/s12039-016-1172-3>
25. JOHNSON, R. D. Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database 101 (National Institute of Standards and Technology, 2020).
26. EMMONS, E. D., *et al.* High-pressure Raman spectroscopy of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 114, n. 17, p. 5649-5656, 2010. <https://doi.org/10.1021/jp9092892>
27. SCHROETTER, S.; BOUGEARD, D. The calculated and observed vibrational spectra of the ordered phase of tris (hydroxymethyl) aminomethane. *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Physikalische Chemie*, v. 91, n. 11, p. 1217-1221, 1987. <https://doi.org/10.1002/bbpc.19870911125>.
28. AVRAMOV IVIĆ, M. L., *et al.* The electrochemical behavior of commercial clarithromycin and spectroscopic detection of its structural changes. *Russian Journal of Electrochemistry*, v. 44, p. 931-936, 2008. <https://doi.org/10.1134/S1023193508080089>
29. HARDIKAR, S.; BHOSALE, A. Formulation and evaluation of gastro retentive tablets of clarithromycin prepared by using novel polymer blend. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, v. 56, n. 2, p. 147-157, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.07.001>
30. MOHAČEK-GROŠEV, V., *et al.* Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of α -oxalic acid dihydrate. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and Also Brillouin and Rayleigh Scattering*, v. 40, n. 11, p. 1605-1614, 2009. <https://doi.org/10.1002/jrs.2308>
31. VOJTA, D., *et al.* Dehydration of α -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption of water molecules bridges in soil organic matter. *Thermochimica Acta*, v. 643, p. 73-82, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.09.019>
32. KHAN, I. M., *et al.* Spectrophotometric and photocatalytic studies of H-bonded charge transfer complex of oxalic acid with imidazole: single crystal XRD, experimental and DFT/TD-DFT studies. *New Journal of Chemistry*, v. 43, n. 23, p. 9039-9051, 2019. <https://doi.org/10.1039/C9NJ00332K>

33. BARRADAS, D. M. *Síntese e caracterização experimental e computacional de formas sólidas multicomponente do antimalárico artesunato*. 2022. 144 p. Dissertação de (Mestrado) em química avançada industrial. Universidade de Coimbra, Portugal.
34. HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
35. ANDERSSON, Y., *et al.* Van der Waals interactions in density functional theory. *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*, p. 243-260, 1998. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0316-7_17
36. PERRIN, D. D.; DEMPSEY, B.; SERJEANT, E. P. *pKa prediction for organic acids and bases*. London: Chapman and Hall, 1981. 146 p. ISBN 041222190X
37. WOUTERS, J.; QUÉRÉ, L. *Pharmaceutical salts and co-crystals*. 1. ed. Reino Unido: Royal Society of Chemistry, 2012. 391 p. ISSN 2041-3203
38. YOUNG, D. *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. 1 ed. New York: John Wiley and Sons Ltd, 2004. 408 p. ISBN 0-471-33368-9
39. TEIXEIRA, F.; CORDEIRO, M. N. DS. Improving vibrational mode interpretation using bayesian regression. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 15, n. 1, p. 456-470, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00439>

APÊNDICE III.1

1. Valores de Energia Livre de Gibbs Calculados

Tabela 1. Valores de energia livre de Gibbs calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	G (Hartree)/solvente	G (Hartree)/vácuo
OXA	-378,190676	-378,177812
CLA	-2520,593855	-2520,573813
(2) CLA-OXA	-2898,787926	-2898,76065
OXA ¹⁻	-377,736636	-377,638771
CLA ¹⁺	-2521,040177	-2520,954026
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻	-2898,794029	-2898,755371

2. Valores de Variação de Energia Livre de Gibbs Calculados

Tabela 2. Valores de variação de energia livre de Gibbs calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	ΔG (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)
(2) CLA-OXA (solvente)	-2,13	3,13
(2) CLA-OXA (vácuo)	-5,66	5,64
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (solvente)	-10,80	6,90
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (vácuo)	-102,01	8,78

3. Valores de Entalpia Calculados

Tabela 3. Valores de entalpia calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	H (Hartree)/solvente	H (Hartree)/vácuo
OXA	-378,154511	-378,141375
CLA	-2520,450861	-2520,48978
(2) CLA-OXA	-2898,624417	-2898,603421
OXA ¹⁻	-377,400643	-377,601874
CLA ¹⁺	-2520,896655	-2520,810835
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻	-2898,632050	-2898,596409

4. Valores de Variação de Entalpia Calculados

Tabela 4. Valores de variação de entalpia calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	ΔH (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)
(2) CLA-OXA (solvente)	-11,95	3,13
(2) CLA-OXA (vácuo)	17,40	5,64
(3)CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (solvente)	-21,80	6,90
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (vácuo)	-115,27	8,78

5. Valores de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados.

Tabela 5. Valores de energia eletrônica total corrigida com ZPVE calculados para fármacos, conformadores isolados e intera es, utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de fun es de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	E (Hartree)/solvente	E (Hartree)/vácuo
OXA	-378,160944	-378,147828
CLA	-2520,507953	-2520,487067
(2) CLA-OXA	-2898,689206	-2898,667163
OXA ¹⁻	-377,706871	-377,608400
CLA ¹⁺	-2520,954021	-2520,868062
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻	-2898,696404	-2898,660285

6. Valores de Variação de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados.

Tabela 6. Valores de variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE calculados para intera es intermoleculares utilizando o funcional DFT ω B97X-D e o conjunto de fun es de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Intera�es	ΔE (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)	ΔE +BSSE (kcal/mol)
(2) CLA-OXA (solvente)	-12,74	3,13	-9,60
(2) CLA-OXA (vácuo)	-20,24	5,64	-14,60
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (solvente)	-22,28	6,90	-15,37
(3) CLA ¹⁺ -OXA ¹⁻ (vácuo)	-115,34	8,78	-106,55