



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS  
MATERIAIS



IZZADORA QUINTANILHA SOARES

**ESTUDO DFT DOS FÁRMACOS DAPSONA E RIFAMPICINA E DE SUAS  
INTERAÇÕES COM O COFORMADOR ÁCIDO OXÁLICO NA FORMAÇÃO DE  
DISPERSÕES SÓLIDAS**

**Imperatriz-MA  
2022**

IZZADORA QUINTANILHA SOARES

**ESTUDO DFT DOS FÁRMACOS DAPSONA E RIFAMPICINA E DE SUAS  
INTERAÇÕES COM O COFORMADOR ÁCIDO OXÁLICO NA FORMAÇÃO DE  
DISPERSÕES SÓLIDAS**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Orientador: Prof. Dr. Mateus Ribeiro Lage

**Imperatriz-MA**

**2022**

IZZADORA QUINTANILHA SOARES

**ESTUDO DFT DOS FÁRMACOS DAPSONA E RIFAMPICINA E DE SUAS  
INTERAÇÕES COM O COFORMADOR ÁCIDO OXÁLICO NA FORMAÇÃO DE  
DISPERSÕES SÓLIDAS**

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

Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra

Apresentada em: 30/10/2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

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

---

Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro  
Universidade Federal do Maranhão – UFMA / PPGCM

---

Prof. Dra. Lilian Weitzel Coelho Paes  
Universidade Federal Fluminense – UFF / PPGTA

*Consagre ao senhor tudo o que você faz, e seus planos serão bem-sucedidos. Provérbios*

*16:3.*

IV

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter permitido sonhar alto e por dar forças para eu concretizar o meu sonho. Sou grata eternamente por todas as bênçãos recebidas e sem a tua presença, senhor, na minha vida, não chegaria a lugar algum.

Aos meus filhos Henrique, Luiz e Vinícius, por serem minha inspiração para persistir na busca por uma vida melhor para nós.

Ao meu esposo Iarley por sempre me apoiar nos meus estudos, sempre incentivando para eu prosseguir.

Aos meus pais Hemirene e Marinaldo por serem minha base, garantindo suporte nos momentos mais importantes para mim e meus filhos.

Às minhas irmãs Gabriella e Suzanne pela amizade e apoio. E também à minha afilhada Marina e aos sobrinhos Gabriel e Maria Vitória, por estarem sempre presentes na minha vida.

À minha avó Milagres, por ser a maior referência na minha vida, como uma mulher batalhadora e guerreira, que sempre me inspira.

Aos meus sogros Carlos Augusto e Lucinete e à minha cunhada Érika pelo suporte.

Ao Prof. Mateus Ribeiro Lage, pela orientação, dedicação e paciência, incentivando sempre a fazermos o melhor pelo avanço da pesquisa científica.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, pela colaboração no desenvolvimento dessa dissertação e ao pesquisador Dr. Stanislav R. Stoyanov, pela colaboração, disponibilizando os recursos computacionais da *Digital Research Alliance of Canada* para o desenvolvimento do trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, que contribuíram direta ou indiretamente para o aperfeiçoamento e avanço no mestrado.

A todos os colegas do grupo de pesquisa em química computacional e do NUPFARQ, especialmente o Douglas, Raychiman, Lucas, Ranna, Jailton, Henrique e Shelton, com quem compartilhei conhecimentos, discussões e aprendizado sobre o trabalho desenvolvido.

À CAPES, pelo suporte financeiro, através do pagamento da bolsa durante o período do mestrado.

## RESUMO

As doenças infecciosas conhecidas como hanseníase (HAN) e tuberculose (TB) são causadas por bactérias e ainda afetam muitos brasileiros, sendo os fármacos dapsona (DPS) e rifampicina (RIF) utilizados no tratamento dessas doenças. Porém, foi constatado no estudo desses materiais que eles são fármacos que apresentam baixa solubilidade em água e são classificados como fármacos da Classe II, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC). Deste modo, dispersões sólidas de cada um desses fármacos com o coformador ácido oxálico (OXA) foram desenvolvidas em outros trabalhos, com o intuito de aumentar a biodisponibilidade desses fármacos no organismo, com maior eficácia terapêutica. Com isso, torna-se necessário o desenvolvimento de um estudo teórico, contribuindo para o melhor entendimento da formação e da estabilidade de dispersões sólidas do fármaco DPS com o coformador OXA e do fármaco RIF com o mesmo coformador. No presente trabalho, inicialmente foram realizados cálculos DFT com o funcional DFT  $\omega$ B97X-D em associação com o conjunto de funções de base Pople, em cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais, no estudo de propriedades estruturais, termodinâmicas e eletrônicas dos fármacos DPS e RIF, do coformador OXA, bem como de íons formados a partir desse coformador e de ambos os fármacos estudados. Em seguida, novos cálculos também foram realizados no estudo de heterodímeros, formados a partir da interação entre íons formados a partir do fármaco e do coformador, em cada caso. Cada geometria otimizada obtida neste trabalho foi confirmada como mínimo na superfície de energia potencial, por meio de cálculos de frequências vibracionais, sendo que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas. A partir desses cálculos iniciais, foram então determinados diversos parâmetros em cada caso, como momento de dipolo, mapa de potencial eletrostático, cargas atômicas parciais, dados espectroscópicos, bem como as distribuições espaciais e os valores de energia de orbitais moleculares. Todos esses parâmetros foram determinados para cada uma das espécies de RIF, DPS e OXA, sendo considerados então na construção das geometrias iniciais dos heterodímeros, considerados no estudo das interações na formação de dispersões sólidas. Deste modo, em cada caso, o fármaco foi posicionado em uma orientação específica em relação ao coformador, de maneira a favorecer o estabelecimento de interações intermoleculares, considerando-se ainda diferentes possibilidades, investigando-se interações intermoleculares a partir diferentes sítios do fármaco e do coformador. A partir dos resultados dos cálculos, as interações foram então estudadas a partir dos dados termodinâmicos e espectroscópicos obtidos teoricamente, determinando-se a interação mais favorável em cada caso. Os valores de  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta E_{ZPVE}$  obtidos para interação  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  são de -38,94 kcal/mol e -45,83 kcal/mol, enquanto os valores desses parâmetros para a interação  $\text{RIF}^+\text{-OXA}^-$  são de -14,81 kcal/mol e -19,62 kcal/mol, respectivamente. Portanto, nossos resultados confirmam que os compostos de partida utilizados na preparação das dispersões sólidas são estáveis, indicando também que as dispersões sólidas são estabilizadas principalmente através de ligações de hidrogênio entre o fármaco e o coformador, em cada uma das dispersões sólidas, o que contribui para a estabilidade dos materiais formados. Esses resultados contribuem ainda para a compreensão da formação de novas dispersões sólidas que venham a ser estudadas.

**Palavras-chave:** DFT; Dapsona; Rifampicina; Ácido oxálico; Dispersões sólidas.

## ABSTRACT

Infectious diseases known as leprosy (HAN) and tuberculosis (TB) are caused by bacteria and still affect many Brazilians, and the drugs dapson (DPS) and rifampicin (RIF) are used to treat these diseases. However, it was found in the study of these materials that they are drugs that have low solubility in water and are classified as Class II drugs of the Biopharmaceutical Classification System (SBC). Thus, solid dispersions of each of these drugs with the cofomer oxalic acid (OXA) were developed in other studies, with the aim of increasing the bioavailability of these drugs in the body, with greater therapeutic efficacy. Therefore, it is necessary to develop a theoretical study, contributing to a better understanding of the formation and stability of the solid dispersions of the drug DPS with OXA cofomer and of the drug RIF with the same cofomer. In the present work, DFT calculations were initially performed with the DFT functional  $\omega$ B97X-D in association with Pople basis sets, in geometry optimization and vibrational frequencies calculations, in the study of structural, thermodynamic and electronic properties of the drugs DPS and RIF, of the cofomer OXA, as well as of the ions formed from this cofomer and from both studied drugs DPS and RIF. Then, new calculations were also performed in the study of heterodimers, formed from the interaction between ions formed from the drug and the cofomer, in each case. Each optimized geometry obtained in this work was confirmed as a minimum on the potential energy surface, through vibrational frequency calculations, since all calculated vibrational frequencies are positive. From these initial calculations, several parameters were determined in each case, such as dipole moment, electrostatic potential map, partial atomic charges, spectroscopic data, as well as the spatial distributions and energy values of molecular orbitals. All these parameters were determined for each of the RIF, DPS and OXA species, and were then considered in the construction of the initial geometries of the heterodimers, considered in the study of interactions in the formation of solid dispersions. Thus, in each case, the drug was positioned in a specific orientation in relation to the cofomer, in order to favor intermolecular interactions, considering different possibilities, investigating intermolecular interactions from different sites of the drug and the cofomer. From the results of the calculations, the interactions were then studied from the theoretically obtained thermodynamic and spectroscopic data, determining the most favorable interaction in each case. The values of  $\Delta G^{298}$  and  $\Delta E_{ZPVE}$  obtained for the  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  interaction are -38.94 kcal/mol and -45.83 kcal/mol, while the values of these parameters for the  $\text{RIF}^+\text{-OXA}^-$  interaction are -14.81 kcal/mol and -19.62 kcal/mol, respectively. Therefore, our results confirm that the starting compounds used in the preparation of solid dispersions are stable, also indicating that solid dispersions are stabilized mainly through hydrogen bonds between the drug and the cofomer, in each of the solid dispersions, which contributes for the stability of the formed materials. These results also contribute to the understanding of the formation of new solid dispersions that may be studied.

**Keywords:** DFT; Dapson; Rifampicin; Oxalic acid; Solid dispersions.

## **TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS**

- **SOARES, I. Q.**; SILVA, C. R.; LAGE, M. R.; SANTOS, A. O.; SOUSA, F. F.; STOYANOV, S. R. A DFT STUDY OF THE STRUCTURE AND ELETRONIC PROPERTIES OF THE Cu(II) Ni(II) AND Zn(II) COMPLEXES OF AZITHROMYCIN. Em: VIII Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica a Molecular (VIII SEDMOL), Brasília – BSB, 2020;

- **SOARES, I. Q.**; BEZERRA, R. D. S, LAGE, M. R., RIBEIRO, P. R. S. DFT STUDY OF DAPSONE AND ITS INTERACTIONS WITH OXALIC ACID IN THE FORMATION OF A SOLID DISPERSION. Em: XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), 2021.

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO I

<b>Figura I.1.</b> Esquema do método SCF entre duas configurações eletrônicas $i$ e $j$ e seus respectivos valores de energia.....	33
<b>Figura I.2.</b> Principais tipos de vibração molecular.....	46
<b>Figura I.3.</b> Representações dos tipos de espalhamentos das amostras.....	48
<b>Figura I.4.</b> Estrutura química em 2 D da DPS obtida com o software <i>MolView</i> .....	52
<b>Figura I.5.</b> Célula unitária da DPS na Forma III, segundo o CCDC – código de referência DAPSU004.....	53
<b>Figura I.6.</b> Estrutura química em 2 D da RIF obtida pelo software <i>MolView</i> .....	54
<b>Figura I.7.</b> Célula unitária da RIF em sua Forma I, segundo o CCDC – código de referência LOPZEX.....	55
<b>Figura I.8.</b> Célula unitária da RIF em sua Forma II, segundo o CCDC – código de referência HAXWUA.....	56
<b>Figura I.9.</b> Estrutura química em 2 D do OXA obtida com o software <i>MolView</i> .....	57
<b>Figura I.10.</b> Célula unitária do OXA com sua Forma $\alpha$ , segundo o CCDC – código de referência OXALAC06.....	58
<b>Figura I.11.</b> Célula unitária do OXA com sua Forma $\beta$ , segundo o CCDC – código de referência OXALAC07.....	58
<b>Figura I.12.</b> Célula unitária do OXA dihidratado, segundo o CCDC – código de referência OXACDH04.....	59

### CAPÍTULO II

<b>Figura II.1.</b> Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) DPS; (b) $DPSH^+$ ; (c) $DPSH^{2+}$ ....	07
<b>Figura II.2.</b> Mapas de potencial eletrostático calculados para DPS (a), $DPSH^+$ (b) e $DPSH^{2+}$ .....	08
<b>Figura II.3.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de DPS (a) e LUMO de DPS (b).....	09
<b>Figura II.4.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de $DPSH^+$ (a) e LUMO de $DPSH^+$ (b).....	10
<b>Figura II.5.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de $DPSH^{2+}$ (a) e LUMO de $DPSH^{2+}$ (b).....	11
<b>Figura II.6.</b> Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) OXA; (b) $OXA^-$ ; (c) $OXA^{2-}$ .....	13

<b>Figura II.7.</b> Mapas de potencial eletrostático calculados para OXA (a), OXA <sup>-</sup> (b) e OXA <sup>2-</sup> .....	15
<b>Figura II.8.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de OXA (a) e LUMO de OXA (b).....	17
<b>Figura II.9.</b> Isosuperfícies do orbital HOMO de OXA <sup>-</sup> (a) e LUMO de OXA <sup>-</sup> (b).....	18
<b>Figura II.10.</b> Isosuperfícies do orbital HOMO de OXA <sup>2-</sup> (a) e LUMO de OXA <sup>2-</sup> (b).....	19
<b>Figura II.11.</b> Representação de interação DPSH <sup>2+</sup> e OXA <sup>2-</sup> (Int1), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	22
<b>Figura II.12.</b> Representação de interação DPSH <sup>2+</sup> e OXA <sup>2-</sup> (Int2), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	23
<b>Figura II.13.</b> Representação de interação DPSH <sup>+</sup> e OXA <sup>-</sup> (Int3), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	23
<b>Figura II.14.</b> Espectros de FT-IR obtidos experimentalmente do co-amorfo da DPS com o OXA (na proporção de DPS:OXA 1:0;1,5).....	25
<b>Figura II.15.</b> Espectros de IR obtidos teoricamente para DPSH <sup>2+</sup> , DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup> (Int2) e OXA <sup>2-</sup> calculados usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	25
<b>Figura II.16.</b> Espectros Raman de DPS, OXA e co-amorfo (DPS:OXA 1:0;1,5), obtidos experimentalmente nos estudos prévios.....	33
<b>Figura II.17.</b> Espectros de Raman obtidos teoricamente para DPSH <sup>2+</sup> , DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup> (Int2) e OXA <sup>2-</sup> usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	34
<b>Figura II.18.</b> Espectros de IR obtidos teoricamente DPSH <sup>+</sup> , OXA <sup>-</sup> e DPSH <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3), calculados usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	39
<b>Figura II.19.</b> Espectros de Raman teóricos de DPSH <sup>+</sup> , OXA <sup>-</sup> e DPSH <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3), usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	44

### CAPÍTULO III

<b>Figura III.1.</b> Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) RIF e (b) RIF <sup>+</sup> .....	07
<b>Figura III.2.</b> Mapas de potencial eletrostático calculados para RIF (a) e RIF <sup>+</sup> (b).....	09
<b>Figura III.3.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO da RIF (a) e LUMO da RIF (b).....	10
<b>Figura III.4.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO da RIF <sup>+</sup> (a) e LUMO de RIF <sup>+</sup> (b).....	11
<b>Figura III.5.</b> Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) OXA e (b) OXA <sup>-</sup> .....	13
<b>Figura III.6.</b> Mapas de potencial eletrostático calculados para OXA (a) e OXA <sup>-</sup> (b).....	15
<b>Figura III.7.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de OXA (a) e LUMO de OXA (b).....	16
<b>Figura III.8.</b> Isosuperfícies dos orbitais HOMO de OXA <sup>-</sup> (a) e LUMO de OXA <sup>-</sup> (b).....	17
<b>Figura III.9.</b> Representação de interação RIF <sup>+</sup> e OXA <sup>-</sup> (Int1), estudada a partir de cálculos considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	20
<b>Figura III.10.</b> Representação de interação RIF <sup>+</sup> e OXA <sup>-</sup> (Int2), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	21
<b>Figura III.11.</b> Representação de interação RIF <sup>+</sup> e OXA <sup>-</sup> (Int3), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.....	22
<b>Figura III.12.</b> Espectros de FT-IR obtidos experimentalmente para RIF, OXA e co-amorfo RIF-OXA (na proporção 1:0;3:0) e OXA.....	24
<b>Figura III.13.</b> Espectros de IR obtidos teoricamente para RIF <sup>+</sup> , OXA <sup>-</sup> e RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1), usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	24
<b>Figura III.14.</b> Espectros de Raman obtidos teoricamente calculados para RIF <sup>+</sup> , OXA <sup>-</sup> e RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1), utilizando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	30
<b>Figura III.15.</b> Espectros de IR obtidos teoricamente para RIF <sup>+</sup> , OXA <sup>-</sup> e RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3) utilizando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	33

**Figura III.16.** Espectros de Raman obtidos teoricamente calculados para RIF<sup>+</sup>, OXA<sup>-</sup> e RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3), utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....35

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I

<b>Tabela I.1.</b> Índice de reatividade global .....	42
<b>Tabela I.2.</b> Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	51
<b>Tabela I.3.</b> Valores de solubilidade em água de diferentes formas cristalinas e hidratos da RIF a 30°C.....	56
<b>Tabela I.4.</b> Valores de pKa dos compostos químicos em estudo.....	61
<b>Tabela I.5.</b> Valores de $\Delta pK_a$ dos compostos químicos em estudo .....	61

### CAPÍTULO II

<b>Tabela II.1.</b> Valores de momento de dipolo das espécies DPS, $DPSH^+$ e $DPSH^{2+}$ .....	07
<b>Tabela II.2.</b> Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (DPS, $DPSH^+$ e $DPSH^{2+}$ ), calculados usando o funcional $\omega B97X-D$ com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	12
<b>Tabela II.3.</b> Valores de momento de dipolo das espécies OXA, $OXA^-$ e $OXA^{2-}$ .....	14
<b>Tabela II.4.</b> Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (OXA, $OXA^-$ e $OXA^{2-}$ ), calculados usando o funcional $\omega B97X-D$ com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	20
<b>Tabela II.5.</b> Representações do $\Delta G^{298}$ , $\Delta H$ e $\Delta E_{ZPVE}$ , com $\Delta E_{ZPVE}$ somado com BSSE das interações intermoleculares, calculados usando o funcional $\omega B97X-D$ com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente e vácuo. Apresentado (a) $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (Int1), (b) $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (Int2) e (c) $DPSH^+-OXA^-(Int3)$ .....	21
<b>Tabela II.6.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR do OXA experimental e IR do $OXA^{2-}$ teórico do sistema $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (Int2).....	27
<b>Tabela II.7.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR da DPS experimental e IR da $DPSH^{2+}$ teórica do sistema $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (Int2).....	29
<b>Tabela II.8.</b> Modificações nas frequências vibracionais FT-IR ( $cm^{-1}$ ) observadas para DPS(exp) em relação às observadas para DPS(exp) e OXA(exp). E modificações das	

frequências vibracionais IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas para $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2)(DFT) em relação às observadas para $\text{DPSH}^{2+}$ (DFT) e $\text{OXA}^{2-}$ (DFT).....	31
<b>Tabela II.9.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman do OXA experimental e $\text{OXA}^{2-}$ teórico do sistema $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2).....	35
<b>Tabela II.10.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman da DPS experimental e $\text{DPSH}^{2+}$ teórica do sistema $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2).....	37
<b>Tabela II.11.</b> Modificações observadas no espectro de Raman do co-amorfo DPS-OXA(exp) em relação aos espectros dos compostos puros DPS(exp) e OXA(exp). E modificações observadas no espectro Raman teórico da interação $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2)(DFT) em relação aos espectros dos íons $\text{DPSH}^{2+}$ (DFT) e $\text{OXA}^{2-}$ (DFT).....	38
<b>Tabela II.12.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais observados ao espectro de FT-IR do OXA experimental e IR da $\text{DPSH}^+$ teórica do sistema $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3).....	40
<b>Tabela II.13.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais espectro experimental de FT-IR da DPS e no espectro IR teórico da $\text{DPSH}^+$ do sistema $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3).....	41
<b>Tabela II.14.</b> Modificações observadas em bandas do espectro FT-IR do sistema DPS-OXA(exp), em relação às observadas nos espectros de DPS(exp) e OXA(exp). E modificações de bandas de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro do sistema $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3)(DFT) em relação às observadas nos espectros de $\text{DPSH}^+$ (DFT) e $\text{OXA}^-$ (DFT).....	43
<b>Tabela II.15.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro experimental de Raman do OXA e teórico do $\text{OXA}^-$ sistema $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3).....	45
<b>Tabela II.16.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais do espectro de Raman experimental da DPS e teórico do íon $\text{DPSH}^+$ do sistema $\text{DPS}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3).....	46
<b>Tabela II.17.</b> Modificações nas frequências vibracionais Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) de DPS-OXA(exp), em relação aos espectros de Raman de DPS(exp) e OXA(exp). E modificações em bandas dos espectros Raman de $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ (Int3)(DFT), em relação aos espectros de $\text{DPS}^+$ (DFT) e $\text{OXA}^-$ (DFT).....	47

### CAPÍTULO III

<b>Tabela III.1.</b> Valores de momento de dipolo das espécies RIF e $\text{RIF}^+$ , em Debye (D).....	08
<b>Tabela III.2.</b> Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (RIF e $\text{RIF}^+$ ), calculados usando o funcional $\omega\text{B97X-D}$ com o conjunto de funções de	

base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	12
<b>Tabela III.3.</b> Valores de momento de dipolo das espécies OXA e OXA <sup>-</sup> em Debye (D).....	14
<b>Tabela III.4.</b> Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (OXA, OXA <sup>+</sup> e OXAH <sup>2+</sup> ), calculados usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.....	18
<b>Tabela III.5.</b> Representações do $\Delta G^{298}$ , $\Delta H$ e $\Delta E_{ZPVE}$ , com $\Delta E_{ZPVE}$ somado com BSSE das interações intermoleculares, calculados usando o funcional $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente e vácuo. Apresentado (a) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1), (b) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int2) e (b) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3).....	19
<b>Tabela III.6.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais dos espectros de FT-IR do OXA experimental e IR do OXA <sup>-</sup> teórico.....	25
<b>Tabela III.7.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos do espectro experimental de FT-IR da RIF e do espectro IR teórico do íon RIF <sup>+</sup> .....	27
<b>Tabela III.8.</b> Modificações em bandas no espectro FT-IR de RIF-OXA(exp) em relação aos espectros de FT-IR de RIF(exp) e OXA(exp) e modificações em bandas do espectro IR teórico de RIF <sup>+</sup> - OXA <sup>-</sup> (Int1)(DFT) em relação aos espectros teóricos de RIF <sup>+</sup> (DFT) e OXA <sup>-</sup> (DFT).....	29
<b>Tabela III.9.</b> Atribuição das principais bandas do espectro Raman do OXA <sup>-</sup> teórico.....	31
<b>Tabela III.10.</b> Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman teórico do íon RIF <sup>+</sup> .....	32
<b>Tabela III.11.</b> Modificações em bandas de Raman (cm <sup>-1</sup> ) observadas no espectro de RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1)(DFT), em relação aos espectros de RIF <sup>+</sup> (DFT) e OXA <sup>-</sup> (DFT).....	32
<b>Tabela III.12.</b> Modificações em bandas de FT-IR no espectro do co-amorfo RIF-OXA(exp), em relação aos espectros de RIF(exp) e OXA(exp). E modificações em bandas de IR no espectro da interação RIF <sup>+</sup> (DFT), em relação aos espectros de OXA <sup>-</sup> (DFT) e RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3)(DFT).....	34
<b>Tabela III.13.</b> Modificações em bandas do espectro de Raman RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3)(DFT), em relação aos espectros de RIF <sup>+</sup> (DFT) e OXA <sup>-</sup> (DFT).....	36

## LISTA DE EQUAÇÕES

### CAPÍTULO I

(Equação I.1).....	27
(Equação I.2).....	28
(Equação I.3).....	28
(Equação I.4).....	28
(Equação I.5).....	28
(Equação I.6).....	29
(Equação I.7).....	30
(Equação I.8).....	30
(Equação I.9).....	31
(Equação I.10).....	32
(Equação I.11).....	32
(Equação I.12).....	32
(Equação I.13).....	32
(Equação I.14).....	33
(Equação I.15).....	34
(Equação I.16).....	35
(Equação I.17).....	35
(Equação I.18).....	35
(Equação I.19).....	35
(Equação I.20).....	36
(Equação I.21).....	36
(Equação I.22).....	36
(Equação I.23).....	37
(Equação I.24).....	37
(Equação I.25).....	37
(Equação I.26).....	38
(Equação I.27).....	38
(Equação I.28).....	39
(Equação I.29).....	41

(Equação I.30).....	41
(Equação I.31).....	44

## **CAPÍTULO II**

(Equação II.1).....	05
---------------------	----

## **CAPÍTULO III**

(Equação III.1).....	05
----------------------	----

## SIGLAS E ABREVIATURAS

OXA - Ácido Oxálico

OXA<sup>-</sup> - Íon formado a partir da primeira desprotonação do ácido oxálico

OXA<sup>2-</sup> - Íon Oxalato

OXA(exp) - Ácido Oxálico Experimental

AE - Afinidade Eletrônica

B3LYP - Funcional DFT de Becke aprimorado por Lee-Yang-Parr

B88 - Funcional DFT de Axel Becke de 1988

CAM-B3LYP - Funcional DFT implementado com Método de Atenuação Coulombiana

DPS - Dapsona

DPSH<sup>+</sup> - Íon formado a partir da primeira protonação da dapsona

DPSH<sup>2+</sup> - Íon formado a partir da segunda protonação da dapsona

DPS(exp) - Dapsona Experimental

DFT - Do inglês, *Density Functional Theory*

FT-IR - Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

$\Delta$ EHL - *Gap* HOMO-LUMO

GGA - Do inglês, *Gradient Generalized Approximation*

HAN - Hanseníase

HF - Hartree-Fock

HK - Hohenberg-Kohn

IEFPCM - Do inglês, *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model*

IR - Do inglês, *Infrared*

KS - Kohn-Sham

LDA - Do inglês, *Local Density Approximation*

LSDA - Do inglês, *Local Spin Density Approximation*

NUPFARQ - Núcleo de Pesquisas Farmacêuticas e Química Aplicada

PCM - Do inglês, *Polarizable Continuum Model*

PPGCM - Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais

RIF - Rifampicina

RIF<sup>+</sup> - Íon formado a partir da primeira protonação da rifampicina

SCRf - Do inglês, *Self-Consistent Field*

TB - Tuberculose

T<sub>v</sub> - Transição Vítreá

TD-DFT - Do inglês, *Time-Dependent Density Functional Theory*

UFMA - Universidade Federal do Maranhão

UV-Vis - Do inglês, *Ultraviolet-visible*

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>23</b>
I.1 INTRODUÇÃO.....	24
I.2 OBJETIVOS.....	25
I.2.1 Objetivo Geral .....	25
I.2.2 Objetivos Específicos.....	25
I.3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	26
I.3.1 Química Computacional.....	26
I.3.1.1 Mecânica Molecular.....	27
I.3.1.2 Mecânica Quântica.....	29
I.3.1.3 Método Hartree-Fock.....	31
I.3.1.4 Teoria do Funcional da Densidade .....	34
I.3.1.5 Funcionais Híbridos .....	36
I.3.1.6 Conjunto de Funções de Base.....	38
I.3.1.7 Método de Solvatação Implícita .....	40
I.3.1.8 Orbitais Moleculares de Fronteira e Índices Globais de Reatividade.....	41
I.3.1.9 Cargas Atômicas Parciais e Momento de Dipolo .....	43
I.3.1.10 Superfície de Potencial Eletrostático- $V_s(r)$ .....	44
I.3.2 Princípios Teóricos dos Espectros Vibracionais .....	45
I.3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho .....	45
I.3.2.2 Espectroscopia Raman .....	47
I.3.3 Estado Sólido e Biodisponibilidade dos Fármacos.....	48
I.3.4 Planejamento de Dispersões Sólidas e o Estudo Teórico.....	50
I.3.4.1 Dapsona (DPS) .....	51
I.3.4.2 Rifampicina (RIF).....	54
I.3.4.3 Ácido Oxálico (OXA).....	57
I.3.5 Material Co-amorfo.....	59
I.3.6 Interações Intermoleculares em Materiais Co-amorfos .....	60
REFERÊNCIAS .....	62
<b>CAPÍTULO II: Sistema Binário DPS-OXA.....</b>	<b>01</b>
II.1 INTRODUÇÃO .....	02
II.2 METODOLOGIA .....	02

II.2.1 Método .....	03
II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	05
II.3.1 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas da Dapsona (DPS) calculado com o Conjunto de Funções de Base 6-311++G(d,p).....	06
II.3.1.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) da DPS.....	06
II.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira da DPS.....	09
II.3.2 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas do Ácido Oxálico (OXA) calculado com o Conjunto de Funções de Base 6-311++G(d,p).....	12
II.3.2.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) do OXA.....	12
II.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira do OXA.....	16
II.3.3 Propriedades Termodinâmicas calculadas para interações $DPSH^+-OXA^-$ e $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ .....	20
II.3.4 Estudo Teórico das Interações Intermoleculares dos Sistemas Binários $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ e $DPSH^+-OXA^-$ .....	21
II.3.4.1 Espectros FT-IR e Raman experimentais e IR teóricos das espécies $DPSH^{2+}$ , $OXA^{2-}$ , $DPSH^+$ , $OXA^-$ , e das interações $DPSH^{2+}-OXA^{2-}(Int2)$ e $DPSH^+-OXA^-(Int3)$ .....	24
II.4 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	51
<b>CAPÍTULO III: Sistema Binário RIF-OXA.....</b>	<b>01</b>
III.1 INTRODUÇÃO .....	02
III.2 METODOLOGIA .....	03
III.2.1. Método.....	03
III.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	06
III.3.1 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas da Rifampicina (RIF) calculado com Conjunto de Funções de Base 6-31G(d) .....	06
III.3.1.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) da RIF.....	06
III.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira da RIF .....	09

III.3.2 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas do Ácido Oxálico (OXA) calculado com Conjunto de Funções de Base 6-31G(d).....	12
III.3.2.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) do OXA.....	12
III.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira do OXA.....	15
III.3.3 Propriedades Termodinâmicas calculadas para Interação RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> .....	18
III.3.4 Estudo Teórico das Interações Intermoleculares do Sistema Binário RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> .....	19
III.3.4.1 Espectros FT-IR e Raman experimentais e IR e Raman teóricos das espécies RIF <sup>+</sup> , do OXA <sup>-</sup> e das interações RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1) e RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3).....	22
III.4 CONCLUSÃO.....	37
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
APÊNDICE.....	46

## **CAPÍTULO I**

## I.1. INTRODUÇÃO

No presente trabalho, foi realizado um estudo teórico fazendo o uso da DFT (do inglês, *Density Functional Theory*), para melhor compreensão das interações dos fármacos DPS e RIF com o coformador OXA, na formação de dispersões sólidas. O emprego da DFT viabiliza a realização de cálculos envolvendo sistemas de muitos elétrons com custo computacional relativamente baixo [1]. Propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas das espécies químicas em estudo e de síntons que ocorrem nas dispersões sólidas da DPS com o OXA e da RIF com o OXA foram calculadas fazendo o uso do funcional DFT  $\omega$ B97X-D, como implementado no software *Gaussian16* [2].

A dapsona (DPS) é utilizada para o tratamento de Hanseníase (HAN), uma doença infecciosa crônica que causa lesões na pele e nos nervos periféricos, pela ação da bactéria *Mycobacterium leprae* [3]. Esse fármaco antibacteriano, apresenta baixa solubilidade em pH fisiológico e alta permeabilidade em membrana intestinal, sendo classificado de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC) como fármaco da Classe II [4].

A eficácia da utilização da DPS por via oral é limitada devido à baixa hidrossolubilidade do fármaco. Isto compromete a absorção do fármaco no organismo, levando à necessidade da administração de doses elevadas do fármaco para se atingir o efeito desejado, induzindo ao aumento de efeitos colaterais. Para contornar o problema, novas dispersões sólidas da DPS com coformadores hidrofílicos têm sido preparadas experimentalmente, como descrito em trabalhos prévios, mas estudos teóricos desses sistemas são escassos. A partir do estudo teórico de interações fármaco-coformador nas dispersões sólidas de DPS, será possível contribuir com estudos prévios, contribuindo ainda para a obtenção de novas dispersões sólidas, que podem aumentar a biodisponibilidade de fármacos no organismo [5, 6].

As dispersões sólidas são materiais compostos por pelo menos dois constituintes diferentes, sendo estes uma matriz hidrofílica e um fármaco hidrofóbico [5]. Devido a isso, é conveniente o desenvolvimento de dispersões sólidas na tentativa de aumentar a biodisponibilidade da DPS. E neste caso, o ácido oxálico (OXA) torna-se uma substância viável para ser utilizado como coformador, pelo fato do mesmo apresentar boa solubilidade em água, uma estrutura química relativamente pequena, que consiste em duas porções carboxílicas, e ainda pelo fato de ser atóxico [7-9].

A rifampicina (RIF) é um fármaco usado para o tratamento de tuberculose (TB), em combinação com isoniazida e pirazinamida, bem como no tratamento de HAN, combinado com DPS e clofazimina. A partir da interação da RIF com o OXA ocorre a formação de um co-

amorfo, o que também é conveniente, já que a RIF é classificada de acordo com o SBC como fármaco da Classe II. Dessa forma, a partir da combinação da RIF com o OXA (Classe I) é formada uma nova dispersão sólida, mais eficaz no tratamento de doenças [6, 10, 11].

Em estudos realizados por BEZERRA, 2019 [12] e SOUSA, 2019 [13], do Núcleo de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), vinculado ao Programa de Pós Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM), da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), foram obtidas as dispersões sólidas do tipo co-amorfo. Os novos materiais foram caracterizados e foi constatado que houve aumento da hidrosolubilidade dos fármacos, a partir dessas dispersões sólidas obtidas.

Deste modo, o presente trabalho trata de um estudo teórico, para investigações aprofundadas de propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas, empregando-se o funcional DFT  $\omega$ B97X-D, associado a bases de Pople, dos sistemas binários DPS-OXA e RIF-OXA. O efeito de solvatação em ambos os sistemas foi estudado com a versão baseada no *Integral Equation Formalism* do método de solvatação contínua *Polarizable Continuum Model* (IEFPCM), como implementado no software *Gaussian 16* [1, 12-14].

## I.2 OBJETIVOS

### I.2.1 Objetivo Geral

Realizar estudo teórico dos fármacos DPS e RIF, bem como de suas interações com o coformador OXA por meio de cálculos DFT.

### I.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar cálculos DFT de otimização de geometria e de frequências vibracionais das espécies químicas DPS, RIF e OXA, bem como interações DPS-OXA e RIF-OXA, empregando-se o funcional  $\omega$ B97X-D com os conjuntos de funções de base 6-311++G(d,p) e 6-31G(d), com o software *Gaussian16*;
- Estudar o efeito de solvatação dos sistemas binários DPS-OXA e RIF-OXA em estudo usando o método de solvatação *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model* (IEFPCM);

- Analisar propriedades estruturais, termodinâmicas e eletrônicas dos sistemas binários DPS-OXA e RIF-OXA a partir dos resultados dos cálculos;
- Realizar correlação dos espectros de IR e Raman teóricos com os obtidos de estudos experimentais desenvolvidos por BEZERRA, 2019 [12] e SOUSA, 2019 [13].

## I.3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### I.3.1 Química Computacional

A química computacional surgiu como ferramenta útil para resolver problemas químicos com o auxílio de computador. Os softwares utilizados nas simulações são embasados em teorias científicas, permitindo assim a análise e melhor compreensão de fenômenos em nível molecular. Devido à complexidade de equações matemáticas que são a base de teorias científicas empregadas, torna-se necessário o uso de computadores para a realização dos cálculos [14].

As teorias científicas empregadas nos cálculos de química teórica são baseadas em princípios da mecânica clássica e da mecânica quântica. Os métodos desenvolvidos com base em princípios da mecânica clássica, também conhecidos como métodos de mecânica molecular, são mais simples, empregando-se parâmetros empíricos e com cálculos de menor complexidade, comparados a cálculos realizados com outros métodos. Considera-se, neste caso, um modelo que consiste em um conjunto de átomos interligados desprezando-se o sistema eletrônico, e portanto com aplicação limitada [15].

Os métodos baseados em princípios da mecânica quântica, por outro lado, são fundamentados em um formalismo mais elaborado. O desenvolvimento da Equação de Schrödinger ( $H\psi = E\psi$ ) contribuiu fortemente para o progresso da mecânica quântica, servindo como inspiração para o desenvolvimento de novos métodos, viabilizando a realização de cálculos computacionais no estudo de sistemas químicos levando-se em consideração a estrutura eletrônica [14, 15].

Podemos dividir os métodos baseados em princípios da mecânica quântica em duas classes de aproximações, os métodos *ab initio*, semi-empíricos e DFT (do inglês, *Density Functional Theory*). Métodos *ab initio*, como a própria expressão sugere, permitem o cálculo de propriedades de sistemas químicos sem a dependência de parâmetros empíricos, enquanto os métodos semi-empíricos são implementados com o emprego de parâmetros empíricos. Já os métodos DFT são implementados a partir do uso da densidade eletrônica como parâmetro

principal e consistem em uma boa alternativa, uma vez que apresentam boa precisão com um custo computacional menor em comparação com o de métodos *ab initio* [14, 15]. Nos tópicos a seguir serão abordadas as bases dos principais métodos teóricos com aplicados no presente trabalho.

### I.3.1.1 Mecânica Molecular

Em cálculos com métodos de mecânica molecular as moléculas são consideradas um conjunto de átomos conectados, ignorando os elétrons do sistema. Deste modo, a energia do sistema é calculada em função das posições nucleares, diferentemente dos métodos quânticos, que envolvem um formalismo matemático envolvendo o tratamento de núcleos e elétrons no sistema. Parâmetros associados a conjuntos de átomos permanecem constantes, por mais que as estruturas sejam diferentes, desde que a hibridização dos átomos envolvidos sejam os mesmos [58, 59].

Os métodos de mecânica molecular são baseados no uso de funções matemáticas para o cálculo de energia (campos de força). Essas funções são descritas como um conjunto de parâmetros energéticos que nos permitem calcular a energia de sistemas a partir do afastamento de estruturas de valores padronizados, com base na literatura. O processo de minimização de energia se dá por um algoritmo matemático que busca reduzir a energia a um mínimo [16, 17].

A energia associada ao estiramento de ligações químicas na região próxima ao mínimo é calculada com base na Equação I.1, mostrada abaixo.

$$\sum k_b(r - r_o)^2 \quad (I.1)$$

Na Equação I.1,  $k_b$  é a constante de força representando a ligação química entre dois átomos, associada a uma mola,  $r_o$  representa a distância padrão da ligação química e o somatório engloba todos os pares de átomos envolvidos no sistema químico.

A mecânica molecular trata as moléculas como um conjunto de átomos que pode ser descrito por forças newtonianas, ou seja, um conjunto de partículas unidas por forças harmônicas ou elásticas. Essas forças podem ser descritas em termos de funções de energia potencial com características estruturais como comprimento de ligação, ângulos de ligações e interações não ligantes. Assim, combinações dessas funções de energia potencial que constituem os campos de força. Os cálculos da mecânica molecular são utilizados para

investigar conformações moleculares por meio da suas componentes, no qual  $E$  seria a energia potencial do sistema, como representado abaixo:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} \quad (I.2)$$

Os termos são definidos como:

$E_s$  = energia de estiramento (ou compressão) de uma ligação;

$E_b$  = energia de deformação angular;

$E_w$  = energia de torção em torno das ligações;

$E_{nb}$  = energia de interação não ligante.

Para  $E_s$ , temos:

$$E_s = \sum_l \frac{k_l(l-l_0)^2}{2} \quad (I.3)$$

$k_l$  = constante de força;

$l$  = comprimento da ligação;

$l_0$  = comprimento de ligação livre de tensão.

Este termo acima ( $E_s$ ) é referente à energia de estiramento das ligações, mostrando as alterações dos comprimentos de ligações com seu estado de equilíbrio. Já o termo  $E_b$  abaixo refere-se à variação de energia de acordo com as tensões angulares.

$$E_b = \sum_{\theta} \frac{k_l(\theta-\theta_0)^2}{2} \quad (I.4)$$

$k_l$  = constante de força;

$\theta$  = ângulo de ligação;

$\theta_0$  = ângulo de ligação livre de tensão.

O termo  $E_w$  refere-se à energia torcional dos ângulos diedros, por meio desta Equação:

$$E_w = \sum_w \frac{v_w(1 \pm \cos n_w)}{2} \quad (I.5)$$

$v_w$  = constante de força;

$w$  = ângulo torsional;  
 $n$  = periodicidade de  $v_n$ .

E o último termo  $E_{nb}$  está relacionado à energia de interação dos átomos que não estão diretamente ligados:

$$E_{nb} = \sum F_r \left\{ -\frac{2}{\alpha_6} + \exp [ 12 ( 1 - \alpha ) ] \right\} \quad (I.6)$$

$F_r$  = constante de força;

$$\alpha = \frac{r}{r^*_{1} + r^*_{2}};$$

$r$  = distância entre os átomos interatômica entre átomos não ligados;

$r^*_{1} + r^*_{2}$  = constantes de van der Waals.

A maioria dos campos de força utilizados hoje em sistemas moleculares, como GROMOS, AMBER, MM2, MM3, MM4, podem ser interpretados em termos de 4 componentes moleculares correspondentes às forças intra e intermoleculares em um sistema. Penalidades energéticas estão associadas ao desvio de ligações e ângulos de seus valores de referência, de equilíbrio. Há uma função que descreve como a energia varia quando as ligações são giradas, e já os campo de forças contém termos que descrevem partes não ligadas do sistema. Esse modelo tem como característica que vários termos podem ser relacionados a variações de comprimento de ligações, rotação de ligações ou movimento de átomos em relação a outro átomos [18]. Neste trabalho a mecânica molecular foi empregada na pré-otimização das estruturas químicas das espécies estudadas.

### I.3.1.2 Mecânica Quântica

O uso de computadores para execução de cálculos empregando-se métodos de química teórica no estudo de sistemas químicos tornou-se primordial para a resolução de problemas na área de química. Isto ocorre devido à boa precisão de resultados obtidos a partir da realização de cálculos computacionais empregando-se métodos baseados em princípios da mecânica quântica, tornando possível o estudo de parâmetros estruturais, bem como de propriedades eletrônicas, termodinâmicas e espectroscópicas de sistemas químicos diversos [19].

Para compreendermos a necessidade do emprego de métodos quânticos no estudo de sistemas químicos, devemos nos lembrar de que o elétron apresenta um comportamento dual, comportando-se, dependendo das condições, como partícula ou como onda, sendo que o comportamento ondulatório também pode ser descrito matematicamente. Assim, foi possível o desenvolvimento de um formalismo matemático para uma descrição matemática do comportamento do elétron. Deste modo, um dos postulados da mecânica quântica diz que o estado de um sistema é descrito completamente por uma função de onda [20-22]. Com isso, um grande avanço na mecânica quântica foi o desenvolvimento Equação de Schrödinger:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (I.7)$$

Nesta Equação I.7,  $\hat{H}$  é o operador Hamiltoniano, que corresponde a um operador matemático que, quando aplicado à função de onda ( $\psi$ ), nos permite obter a energia do sistema ( $E$ ) multiplicada pela própria função de onda. A Equação do Hamiltoniano completo é [23]:

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^{Nn} \frac{\hbar^2}{2m_n} \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{Ne} \nabla_i^2 + \frac{1}{4\pi e_0} \sum_i^{Nn} \sum_{l>i}^{Nn} \frac{Z_l Z_i}{r_{Li}} - \frac{1}{4\pi e_0} \sum_i^{Ne} \sum_{l>i}^{Nn} \frac{e^2 Z_l}{r_{Li}} - \frac{1}{4\pi e_0} \sum_i^{Ne} \sum_{j>i}^{Ne} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (I.8)$$

Onde:

$N_n$  e  $Z_l$  = massa e carga dos núcleos;

$N_e$  e  $Z_i$  = massa e carga dos elétrons;

$\hbar$  = cte de Plank reduzida;

$\nabla^2$  = operador laplaciano para o i-ésimo elétron e para o núcleo ( $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ ).

Os termos da Equação I.8 descrevem, respectivamente, a energia cinética dos núcleos, energia cinética dos elétrons, interação núcleo-núcleo, interação elétron-núcleo e interação elétron-elétron [23].

Embora o desenvolvimento da Equação de Schrodinger represente um grande avanço na mecânica quântica, visto que a resolução analítica é possível apenas para sistemas hidrogenóides, diversas aproximações foram também desenvolvidas. Para solucionar a problemática faz-se necessário o desenvolvimento de aproximações para aplicação na realização de cálculos quânticos, no estudo de sistemas mais complexos [24, 25].

Uma das simplificações desenvolvidas no sentido de simplificar os cálculos foi a aproximação de Born-Oppenheimer. De acordo com esta aproximação, foi proposto o desacoplamento do movimento de núcleos e elétrons, já que o movimento nuclear é muito mais lento que o movimento eletrônico. Assim, de acordo com a dinâmica eletrônica estabelecida, os núcleos podem ser considerados estáticos com os elétrons se movendo em um potencial externo originário pelos núcleos [14]. Ao aplicar a aproximação de Born-Oppenheimer, o Hamiltoniano, correspondente à Equação I.8, é reduzido ao Hamiltoniano fundamentalmente eletrônico [23]:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 - j_o \sum_i^{N_e} \sum_l^{N_n} \frac{Z_l}{r_{li}} + \frac{1}{2} j_o \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{I.9})$$

- Primeiro termo é energia cinética de  $N_e$  elétrons;
- O segundo termo é energia potencial de atração entre cada elétron e cada  $N_n$  núcleos, com elétron  $i$  na distância  $r_{li}$  do núcleo  $l$  de carga  $Z_{le}$ ;
- O terceiro termo é a energia potencial de repulsão entre dois elétrons separados  $r_{ij}$ .
- O termo  $j_o = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}$ .

Assim, mesmo que o Hamiltoniano seja essencialmente eletrônico, resolver a Equação de Schrödinger ainda seria uma tarefa bem complexa, já que a função de onda vai ser dependente de  $3N$  variáveis. Deste modo, abordagens diferentes para resolução do problema quântico de muitos elétrons foram desenvolvidas. Nos tópicos a seguir serão abordados o método de Hartree-Fock (HF) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [1, 26, 27].

### I.3.1.3 Método Hartree-Fock

O método Hartree-Fock (HF) foi o precursor dos principais métodos conhecidos como *ab initio*, do latim, que significa “desde o princípio”, com a aplicação de aproximações, que viabilizam a realização de cálculos quânticos, no estudo de diversos sistemas químicos [22, 28]. Portanto, embora apresente limitações, o método HF é importante por ter sido o precursor de diversos outros métodos desenvolvidos.

O método HF foi implementado considerando a aproximação de Born-Oppenheimer e aproximações adicionais. Vladimir Fock e Douglas Hartree propuseram que a função de onda

global do sistema pode ser obtida a partir do produto das funções de onda monoelétrônicas, como representado na Equação I.10. [22, 29, 30].

$$\Psi(r_1, r_2, r_3) = \Psi(r_1), \Psi(r_2), \Psi(r_3) \dots \quad (\text{I.10})$$

E considerando a aproximação orbital, na forma de *spin* orbitais, temos a Equação I.11 [22, 29, 30].

$$\Psi(r_1, r_2, r_3) = \Psi_a^\alpha(1), \Psi_b^\alpha(2), \Psi_b^\beta(3) \dots \quad (\text{I.11})$$

Na Equação I.11, o termo  $\Psi_a^\alpha(1)$  representa o elétron 1, no orbital  $a$  e com *spin*  $\alpha$ ,  $\Psi_b^\alpha(2)$ , o elétron (2) está no orbital  $b$  e tem *spin*  $\alpha$ ,  $\Psi_b^\beta(3)$  o elétron (3) está no orbital  $b$  e possui *spin*  $\beta$  e assim por diante. Porém, na Equação I.11 não está considerando o Princípio de Pauli, que é importante para descrição de sistemas atômicos que diz que as funções de onda para férmions, ou seja, o elétron ou qualquer outra partícula com *spin* fracionário, têm que ser representadas por funções antissimétricas quanto a troca de coordenadas, sendo necessário que ocorra uma mudança de sinal da função de onda [22, 30-32].

Para solucionar o problema, John Slater propôs a obtenção de uma função de onda total anti-simétrica a partir de um determinante capaz de representar a antissimetria da função de onda, como representado na Equação I.12. Deste modo, o Princípio da Exclusão de Pauli é atendido.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N_e!}} = \begin{vmatrix} \Psi_a^\alpha(1) & \Psi_a^\beta(1) \\ \Psi_a^\alpha(2) & \Psi_a^\beta(2) \end{vmatrix} \quad (\text{I.12})$$

Na equação,  $N_e$  representa n número de elétrons, cada linha representa um elétron e cada coluna representa um orbital [30, 31].

O método HF baseia-se, portanto, na obtenção da função de onda global a partir de funções de onda monoelétrônicas. Para tanto, foi definido o que é denominado operador de Fock ( $\hat{F}$ ), o operador monoelétrônico, e com isso obtém-se a energia do orbital  $\varepsilon$ , como representado pela Equação I.13 [29, 32]:

$$\hat{F} \Psi_a = \varepsilon \Psi_a \quad (\text{I.13})$$

O operador de Fock é constituído pelos seguintes termos:

$$\hat{F} \Psi_a = \hat{T} \Psi_a + \hat{V}_{NE} + \hat{J} \Psi_a - \hat{K} \Psi_a = \varepsilon \Psi_a \quad (\text{I.14})$$

Onde:

- $\hat{F}$  é o operador de Fock;
- $\varepsilon$  corresponde aos autovalores de energia dos orbitais;
- $\hat{T} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2$  é o operador de energia cinética;
- $\hat{V}_{NE} = \sum_A^{Núcleo} \frac{-Z_a}{r_{iA}}$  é o operador de energia potencial correspondente a atração núcleo-elétron;
- $\hat{J} \Psi_a(1) = \left\{ \sum_j^{ocupado} \int \Psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \Psi_j(2) d\tau_2 \right\} \Psi_a(1)$  é o Operador de Coulomb;
- $\hat{K} \Psi_a(1) = \left\{ \sum_j^{ocupado} \int \Psi_a(2) \frac{1}{r_{12}} \Psi_j(2) d\tau_2 \right\} \Psi_a(1)$  é o Operador de troca.

Com base na Equação I.14, exige que resolvamos de uma forma iterativa, usando um processo denominado como Método do Campo Autoconsistente (do inglês, *Self Consistent Field - SCF*), como descrito na Figura I.1.



**Figura I.1.** Esquema geral do método SCF.

Fonte: Adaptado Foresman e Frish, 2015.

A partir do método SCF torna-se possível a obtenção da função de onda para sistemas multieletrônicos. Para tanto, parte-se de uma função de onda tentativa, até se obter uma função de onda otimizada. A condição de teste verifica se os novos orbitais são os mesmos do ciclo anterior, ocorrendo a conversão do cálculo quando esta diferença fica dentro da tolerância definida. Os critérios específicos utilizados para determinar a convergência variam de acordo com cada tipo de cálculo, sendo que esses padrões podem variar também dependendo do programa de computador utilizado para a realização de cálculos de estrutura eletrônica [29, 32, 33].

#### I.3.1.4 Teoria do Funcional da Densidade

A DFT é empregada no estudo de estrutura eletrônica de sistemas químicos, tornando possível a realização de cálculos de diversas propriedades de sistemas multieletrônicos a partir da densidade eletrônica [1, 14]. Uma primeira aproximação, baseada somente no emprego da densidade eletrônica, foi proposta inicialmente por Thomas (1927) e Fermi (1927). Apesar de apresentar falhas na previsão de propriedades de sistemas reais, o modelo de Thomas-Fermi é considerado como o precursor da DFT [14, 34].

A teoria DFT, consiste em descrever termos das Equação I.7 e Equação I.9 em termos da densidade eletrônica das partículas “ $\rho$ ” que passa ter a seguinte forma:

$$E(\rho) = \hat{T}_e(\rho) + \hat{U}_{ee}(\rho) + \hat{V}_{ne}(\rho) \quad (\text{I.15})$$

Onde:

$\hat{T}_e$  = energia cinética dos elétrons;

$\hat{U}_{ee}$  = energia de interação elétron-elétron;

$\hat{V}_{ne}$  = energia potencial de interação (atração) núcleo-elétron.

A DFT foi estabelecida a partir dos teoremas de Hohenberg e Kohn (1964) e de Kohn e Sham (1965), no qual demonstram que a energia total do sistema como função da densidade eletrônica. Walter Kohn e Pierre Hohenberg, em 1964, publicaram um artigo importante, com uma proposta inovadora na mecânica quântica, que não era baseada nas funções de onda, mas sim na densidade eletrônica [35, 36].

Segundo o trabalho de Hohenberg e Kohn, a DFT seria estabelecida então a partir de dois teoremas:

-Teorema 1: o potencial externo ( $v$ ) que é sentido pelos elétrons, assim como a energia total, é um funcional único da densidade eletrônica ( $\rho$ ).

-Teorema 2: a energia do estado fundamental ( $E(\rho^0)$ ), que pode ser obtida variacionalmente, será mínima para densidade eletrônica ( $\rho$ ) exata do estado fundamental.

Em seguida, Walter Kohn e Lu Sham publicaram mais um artigo. Nesses dois artigos são apresentadas as bases da DFT, visto que as contribuições de Hohenberg e Kohn (1964) e Kohn e Sham (1965) tornaram de fato possível o desenvolvimento de cálculos de estrutura eletrônica com base no uso da densidade eletrônica como parâmetro fundamental [35, 36].

A partir do Teorema 2 a Equação I.15 o termo  $\hat{T}_e(\rho) + \hat{U}_{ee}(\rho)$  é denominado funcional de Hohenberg-Kohn “ $F_{HK}$ ”, desta forma:

$$F_{HK} = \hat{T}_e(\rho) + \hat{U}_{ee}(\rho) \quad (\text{I.16})$$

$$\hat{V}_{nc\rho} = \int \rho(r)v(r)d^3r \quad (\text{I.17})$$

Desta forma a Equação I.15 torna-se:

$$E(\rho) = F_{HK} + \int \rho(r)v(r)d^3r \quad (\text{I.18})$$

O segundo Teorema diz que a energia do estado fundamental corresponde ao mínimo do funcional de energia  $E_0[\rho_0(\mathbf{r})]$ , obtido a partir da densidade do estado fundamental. Deste modo, qualquer densidade diferente do estado fundamental  $\rho'(\mathbf{r}) \neq \rho(\mathbf{r})$  conduzirá a uma energia maior do que o estado fundamental desta forma [1, 14, 29, 36]:

$$E_0[\rho_0(\mathbf{r})] < E[\rho'(\mathbf{r})] \quad (\text{I.19})$$

Adicionalmente, as Equações de Kohn-Sham, para sistemas mais complexos, levaram a uma metodologia útil na implementação de métodos DFT, para a realização dos cálculos computacionais, como representado na Equação I.20. Considerando a correlação eletrônica e interação de troca entre os elétrons, de acordo com a Teoria de Kohn-Sham, chega-se à Equação I.21 [29, 32, 36].

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - j_o \sum_i^{N_e} \sum_l^{N_n} \frac{Z_l}{r_{Li}} + \frac{1}{2} j_o \int \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{1}{r_{ij}} d^3 r' + v_{xc}(r) \right\} \Psi_i(r) = \varepsilon_i \Psi_i(r) \quad (\text{I.20})$$

Onde:

- $\varepsilon_i$  são as energias dos orbitais;
- o potencial de troca-correlação é derivada da energia de troca-correlação:

$$v_{xc}(\rho) = \frac{\delta E_{xc}(\rho)}{\delta \rho} \quad (\text{I.21})$$

E a densidade eletrônica do estado fundamental é calculada a partir da soma das densidades eletrônicas da função de Kohn-Sham, com base na Equação I.22 [22, 25]:

$$\rho(r) = \sum_{j=1}^{\infty} |\Psi_j(r)|^2 \quad (\text{I.22})$$

Posteriormente as melhorias da DFT foram implementadas, modificando principalmente o termo correspondente ao funcional de troca e correlação. Como a expressão exata de troca e correlação não é conhecida, então para utilizar as equações de Kohn-Sham é necessário uma boa aproximação de troca e correlação. Atualmente, três aproximações permitem calcular uma boa precisão os termos de troca e correlação, que são as aproximações LDA (*local density approximation*), GGA (*generalization gradiente approximation*) e LSDA (*local spin density approximation*) [14, 29, 36].

#### I.3.1.5 Funcionais Híbridos

Os funcionais híbridos de troca-correlação são construídos usualmente a partir de uma combinação linear do funcional de troca exato de Hartree-Fock ( $E_X^{HF}$ ) e funcionais de troca-correlação da densidade eletrônica. O funcional B3LYP (funcional híbrido GGA) teve grande contribuição na popularização da DFT na década de 90. Isso se deve pela maior precisão do funcional, quando comparados a outros métodos DFT da época [29, 37]. O funcional B3LYP inclui três parâmetros empíricos, onde a letra “B” representa o funcional de troca de Becke e “LYP” representa o funcional de correlação Lee, Yang e Parr, dado por:

$$E_{XC}^{GGA} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (I.23)$$

O termo “ $E_x^{LSDA}$ ” representa o funcional de troca baseado na aproximação do gás uniforme de elétrons, com efeito de *spin*,  $E_x^{HF}$  é o termo de troca nas Equações de Hartree-Fock, o termo  $E_x^{B88}$  é o funcional Becke,  $E_c^{VWN}$  é o funcional de correlação desenvolvido por Vosko-Wilk-Nusair e  $E_c^{LYP}$  corresponde ao funcional de Lee-Yang-Parr. Os valores das constantes  $a_0$ ,  $a_x$  e  $a_c$  são: 0,20, 0,72 e 0,81, respectivamente e correspondem os valores obtidos pelos ajustes com os valores experimentais das energias de atomizações moleculares [38-40].

Outra propriedade importante para ser incluída na implementação do funcional é o comportamento assintótico da energia de interação de troca, incluindo o termo do método HF. Muitos funcionais DFT não mostram as propriedades de um comportamento assintótico para “*long-range interactions*” (interação de longo alcance, excitação eletrônica e transferência de carga). Com base nisso, correções empíricas de curto e longo alcance são adicionadas, combinando a integral de troca exata de HF e funcionais de troca. Desta forma o operador de dois elétrons é separado da seguinte forma conforme a Equação I.24:

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - \text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} \quad (I.24)$$

Na Equação I.24, o primeiro termo  $\frac{1 - \text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}}$  representa a interação de curto alcance e o segundo termo  $\frac{\text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}}$  representa a interação de longo alcance, onde  $\mu$  é um parâmetro que representa a razão entre as duas partes [29, 41-43]. O próprio funcional CAM-B3LYP é um método CAM (*Coulomb attenuating methods*), com parâmetros que são acrescentados para um tratamento mais preciso de interações a longa distância, como mostra a Equação I.25 [42-44].

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - (\alpha + \beta * \text{erf}(\mu r_{12}))}{r_{12}} + \frac{(\alpha + \beta * \text{erf}(\mu r_{12}))}{r_{12}} \quad (I.25)$$

O funcional  $\omega$ B97X-D é considerado um funcional híbrido, com boa precisão para o estudo de compostos orgânicos. Além de considerar as interações de curto alcance, inclui um termo correspondente à energia de dispersão, numa tentativa de reproduzir os efeitos de interações a longa distância, como descrito na Equação I.26 [45].

$$E_{FT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp}. \quad (I.26)$$

Como pode ser observado na Equação I.26, a energia é corrigida com o termo de dispersão [45]. O termo  $E_{KS-DFT}$  é a energia do sistema já calculada a partir do formalismo Kohn-Sham. O termo  $E_{disp}$ , que corresponde à energia relativa às forças de dispersão que ocorrem entre átomos em interações a longas distâncias, que é de acordo com a Equação I.27:

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{amort.}(R_{ij}) \quad (I.27)$$

Onde  $N_{at}$  corresponde ao número de átomos do sistema,  $C_6^{ij}$  é o coeficiente de dispersão dos pares atômicos  $ij$  e  $R_{ij}$  é a distância de separação interatômica. E  $f_{amort.}(R_{ij}) = \frac{1}{1+(\frac{R_{ij}}{R_r})^{-12}}$  é o termo de amortecimento e correção assintótica para o potencial vdW da interação dos pares atômicos e  $R_r$  é a soma dos raios de vdW dos pares atômicos  $ij$ .

Vale ressaltar que, estudos comparativos foram realizados entre os funcionais B3LYP e  $\omega$ B97X-D na literatura, obtendo-se 48 energias de atomização, 30 energias de reações químicas, 166 parâmetros geométricos de sistemas moleculares, 12 resultados de distância de interações intermoleculares e curva de transferência de carga de longo alcance, indicando que o funcional  $\omega$ B97X-D apresentou resultados melhores [45-49]. Portanto, o funcional  $\omega$ B97X-D foi o escolhido para o desenvolvimento do presente trabalho, por apresentar um desempenho superior, com um tratamento aprimorado de interações não covalentes, em comparação com outros funcionais DFT.

### I.3.1.6 Conjunto de Funções de Base

Conjunto de funções de base são conjuntos de funções matemáticas utilizadas para a construção da função de onda e a escolha de um bom conjunto de funções de base é muito importante para a garantia de precisão nos cálculos computacionais. Após a introdução do método SCF (*Self-Consistent Field*), houve empenho por parte de pesquisadores no desenvolvimento de funções de base apropriadas para as simulações [32].

Existem dois tipos de conjuntos de funções de base largamente estudados, conhecidos como funções do tipo *Slater* (*Slater Type Orbitals* - STOs) e funções gaussianas (*Gaussian*

*Type Orbitals* - GTOs). As funções do tipo Slater, embora sejam precisas, levam a um custo computacional maior, em comparação com funções gaussianas, sendo as GTOs mais usadas.

Geralmente, conjuntos de funções de base gaussianas são formados então, a partir da combinação linear de funções gaussianas, para se alcançar um nível de precisão bem próximo daquele das funções STO. Uma função GTO é composta por uma função gaussiana primitiva, com parâmetros multiplicadores  $N$  expandidos em séries dos números quânticos  $(l,m,n)$ , possuindo assim uma maior eficiência na determinação de orbitais moleculares e atômicos, com base na Equação I.28 [15, 24]:

$$\chi_{GTO} = Nx^l y^m z^n \exp(-\zeta r^2) \quad (\text{I.28})$$

A fim de melhorar os orbitais de funções de base, existem as funções polarizadas. As funções polarizadas são as funções com um nó adicional, com maior flexibilidade, tornando possível uma melhor representação de ligações químicas. Essas funções descrevem um determinado átomo com funções com maior momento angular. Por exemplo, para o átomo de carbono utiliza funções do tipo  $d$ , já para um átomo de hidrogênio utiliza funções do tipo  $p$ .

Adicionalmente, as funções difusas também são usadas para melhor descrição de orbitais, sendo consideradas funções extensas, pois sempre tendem a “0” a uma distância significativa do núcleo. Elas são importantes em que ânions (elétrons bem distantes do núcleo) estão presentes, ou em sistemas em que ocorrem interações intermoleculares e estados excitados [15, 24].

Os conjuntos de funções de base gaussianas mais amplamente usados são conhecidos como bases de Pople, que incluem os conjuntos 3-21G, 6-21G, 4-31G, 6-31G e 6-311G. A notação geral para esse tipo de conjunto de funções de base é  $k-nlm++G^{**}$  ou  $k-nlm++G(idf.jp d)$ , onde:

- $k$  = GTOs primitivas para os elétrons de caroço;
- $n$  = GTOs primitivas para orbitais de valência interna;
- $l$  = GTOs primitivas para orbitais de valência média;
- $m$  = GTOs primitivas para orbitais de valência externas;
- \* = uma função de polarização  $d$  adicionada aos átomos pesados ( $Z > 2$ );
- \*\* = uma função de polarização  $d$  adicionada aos átomos pesados e uma função de polarização  $p$  adicionadas em átomos de H e He;

- + = uma função difusa p adicionada aos átomos pesados;
- ++ = uma função difusa p adicionada aos átomos pesados e uma função difusa s adicionadas de H e He;
- *idf* = *id* e 1f funções de polarização adicionadas aos átomos pesados;
- *idf.jpdl* = *id* e 1f funções de polarização adicionadas aos átomos pesados e *jp* e *ld* funções de polarização adicionadas em átomos H e He.

Vale ressaltar que, se existe dois ou três dígitos à direita do hífen, corresponde a um conjunto de funções de base Double- $\zeta$  ou Triple- $\zeta$ , respectivamente. No pacote computacional *Gaussian*, todos esses conjuntos de funções de base estão disponíveis.

No estudo de interações intermoleculares, na formação de dímeros, os conjuntos de funções de base são utilizados para descrever a distribuição eletrônica em orbitais atômicos e a formação de orbitais moleculares. Com relação a distribuição de funções de base relacionadas aos orbitais atômicos, ocorre o compartilhamento de funções de base entre átomos vizinhos, apresentando resultados não claros. O erro de truncamento nos cálculos de energia de iteração é corrigido em um cálculo específico do erro de superposição de base (*Basis Set Superposition Error* - BSSE) [50].

### I.3.1.7 Método de Solvatação Implícita

O estudo do efeito de solvatação em sistemas químicos é importante, porém a simulação da solvatação é bastante complexa. Deste modo, modelos de solvatação contínua são boas alternativas, com custo computacional reduzido, para representar a solvatação implicitamente.

Desde os primeiros modelos implementados, a ideia principal da metodologia é considerar o soluto no interior de uma cavidade esférica, inserida em um meio contínuo, representando o solvente por uma constante dielétrica [51, 52]. Por conseguinte, com base nessas teorias surgiu o *Polarizable Continuum Model*, conhecido como PCM, no qual a cavidade deixa de ser esférica e passa ser uma superposição de esferas centradas nos átomos da molécula [51].

Com o modelo PCM usando a variante de formalismo de equação integral (*Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model* – IEFPCM), a cavidade é formada a partir da união de esferas com raios aproximadamente 20% maiores do que o raio de Van de Waals em cada átomo. Esta parametrização tornou os cálculos mais eficientes e o modelo

IEFPCM e está disponível no software *Gaussian16*, sendo empregada neste trabalho para a realização dos cálculos computacionais [51, 53, 54].

Em modelos de solvatação contínua, o soluto é descrito em nível quântico e alocado dentro de uma cavidade definida, envolvida pelo solvente. O custo energético para a criação da cavidade é considerado no cálculo de um parâmetro conhecido como a livre de cavitação ( $\Delta G_{cav}$ ). Adicionalmente, são consideradas no cálculo da variação da energia livre de Gibbs no processo as interações eletrostáticas ( $\Delta G_{elet}$ ), resultantes da polarização do soluto e o meio dielétrico, e não-eletrostáticas ( $\Delta G_{n\grave{a}o-elet}$ ), resultantes de interações dispersivas e repulsivas, principalmente [55].

Assim a energia total de solvatação ( $\Delta G_{solvata\c{c}ao}$ ), é uma soma das três combinações energéticas com base na Equação I.29.

$$\Delta G_{solvata\c{c}ao} = \Delta G_{elet} + \Delta G_{cav} + \Delta G_{n\grave{a}o-elet} \quad (I.29)$$

Assim, com base na interação soluto e solvente é calculado a energia livre de solvatação, e a mesma está diretamente relacionada com o potencial químico do soluto, relacionando a afinidade do soluto com solvente, apresentada na Equação I.30 abaixo:

$$\mu_{sol} = \mu_g^*(A) + \Delta G_{sol}^*(A) + RT \ln[A]_{sol} \quad (I.30)$$

Onde a Equação I.30 deriva da diferença de potencial químico padrão em equilíbrio entre a fase gasosa  $\mu_g^*$  e em solução  $\mu_{sol}$ , identificada como trabalho realizado sobre o sistema para a transferência do soluto da fase gasosa (v\u00e1cuo) para fase l\u00edquida [56].

#### I.3.1.8 Orbitais Moleculares de Fronteira e \u00cdndices Globais de Reatividade

Chamamos de “Orbitais Moleculares de Fronteira” (OMF) de um composto aqueles orbitais que est\u00e3o na “fronteira” de ocupa\u00e7\u00e3o de orbitais moleculares em um sistema. Os dois orbitais de fronteira principais s\u00e3o o orbital molecular ocupado de maior energia (*Highest Occupied Molecular Orbital* - HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* - LUMO). A energia do HOMO indica o potencial nucleof\u00edlico, medindo o car\u00e1ter el\u00e9tron-doador de um composto, enquanto a energia do LUMO indica o potencial eletrof\u00edlico, indicando seu car\u00e1ter el\u00e9tron-aceitador. Assim, quanto maior

energia do HOMO, maior a capacidade elétron-doadora do composto e quanto menor energia do LUMO menor é a resistência para aceitar elétrons pelo composto [57-60].

A diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO é dada pelo  $gap_{(HOMO-LUMO)}$  ( $\Delta EHL$ ), que corresponde a um importante indicador de estabilidade da estrutura eletrônica de um composto químico. Moléculas com valor baixo de  $\Delta EHL$  são reativas, enquanto moléculas com valor alto de  $\Delta EHL$  indicam alta estabilidade [59, 61].

Adicionalmente, índices de reatividade global são determinados a partir das energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Esses índices são utilizados na determinação de propriedades físico-químicas de compostos químicos e a Tabela I.1 mostra os índices de reatividade calculados para os compostos estudados neste trabalho [62-65].

**Tabela I.1.** Índices de reatividade global e parâmetros quânticos [62-65].

<b>Propriedade</b>	<b>Expressão</b>
Energia de Ionização - $EI$	$EI = -E_{HOMO}$
Afinidade Eletrônica - $AE$	$AE = -E_{LUMO}$
$Gap_{(HOMO-LUMO)}$ - $\Delta EHL$	$\Delta EHL = E_{LUMO} - E_{HOMO}$
Potencial Químico - $\mu$	$\mu = \frac{[E_{LUMO} + E_{HOMO}]}{2}$
Eletronegatividade - $\chi$	$\chi = \frac{-[E_{LUMO} + E_{HOMO}]}{2}$
Dureza - $\eta$	$\eta = \frac{[E_{HOMO} - E_{LUMO}]}{2}$
Maciez* - $\sigma$	$\sigma = \frac{1}{2\eta}$
Eletroficilidade - $\omega$	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$

Para compreensão do cálculo dos parâmetros supracitados, é importante lembrarmos que, segundo o Teorema de Koopmans, a Energia de Ionização ( $EI$ ) de uma molécula, dentro da aproximação de orbital molecular é dado pela energia do HOMO, o que corresponde à energia necessária para a remoção do elétron do orbital. Similarmente, a Afinidade Eletrônica ( $AE$ ) é dada pela energia do LUMO, correspondendo à energia liberada quando o elétron ocupa um orbital [57, 63].

A dureza ( $\eta$ ) está relacionada à facilidade de polarização da nuvem eletrônica de uma espécie química, enquanto a maciez ( $\sigma$ ) é o inverso da dureza, correspondendo à facilidade da polarização. Esses parâmetros são utilizados com base no princípio enunciado por Pearson,

conhecido com o Princípio de ácidos e bases duros e moles (*Hard Soft Acid Base Principle* - Princípio HSAB), que indica que “ácidos macios preferem bases macias, enquanto ácidos duros preferem bases duras”, indicando os pares de compostos em que as interações seriam mais favoráveis [62-64].

O potencial químico ( $\mu$ ), por sua vez, corresponde à variação de energia no processo de atração/fixação do elétron no sistema. Assim, compostos com potenciais químicos diferentes interagem entre si formando um sistema com potencial químico específico, de modo que os potenciais se igualam, atingindo um equilíbrio. O mesmo é obtido pela média aritmética entre  $EI$  e  $AE$ . Além disso, o negativo do potencial químico corresponde à eletronegatividade ( $\chi$ ), definida por Mulliken, que indica a energia associada à atração do elétron por um sistema [62, 63]. Já a eletrofilicidade ( $\omega$ ) representa a variação de energia de um sistema quando este recebe o elétron [57, 62, 63].

Por fim, o estudo de orbitais moleculares dos compostos estudados é importante ainda no estudo de interações intermoleculares. Isto é justificado já que orbitais ocupados se repelem, ocorrendo ainda atração entre carga positiva e carga negativa, e, por outro lado, repulsão entre as cargas iguais. Além disso, os orbitais ocupados de um composto interagem com orbitais desocupados do outro, também havendo atração eletrostática nessas interações. Deste modo, nas ligações de hidrogênio  $Y \cdots HX$ , o grupo aceitador de prótons (Y) e espécies doadoras de prótons (HX) apresentam orbitais com valores próximos em energia, ocorrendo a, o que também justifica a necessidade do estudo de orbitais moleculares dos compostos [59, 66]

### I.3.1.9 Cargas Atômicas Parciais e Momento de Dipolo

As cargas atômicas parciais, o momento de dipolo e os mapas de potencial eletrostático são propriedades importantes no estudo de propriedades moleculares e no estudo de interações intermoleculares. A determinação dessas propriedades é de suma importância no desenvolvimento de um estudo teórico, como proposto neste trabalho, pois com base na análise das mesmas torna-se possível o estudo de sítios com átomos com cargas positivas e sítios com cargas negativas, com a provável ocorrência de interações intermoleculares [67, 68].

As cargas atômicas parciais indicam a distribuição de cargas nas moléculas e são determinadas a partir de uma análise populacional. Dentre os métodos existentes para a determinação de cargas atômicas parciais, temos o método de Mulliken, comumente disponível em programas de computador mais populares para cálculos de estrutura eletrônica. Este método

é baseado na teoria dos orbitais moleculares, onde o conjunto de orbitais moleculares é definido por uma combinação linear de orbitais atômicos, denominados funções de base, sendo a precisão do método fortemente influenciada pela escolha do conjunto de funções de base empregado. Desvios consideráveis são observados nos valores das cargas atômicas parciais são determinadas pelo método de Mulliken quando conjuntos de funções de bases grandes são usados [14, 69, 70].

Para contornar os problemas encontrados ao se empregar o método de Mulliken para a determinação de cargas atômicas parciais, foi proposto um modelo baseado no cálculo do conjunto de cargas atômicas pontuais, de forma que as mesmas representem com maior precisão o potencial eletrostático em pontos pré-definidos na molécula. Assim, o problema é minimizado através do uso de algoritmo sofisticado para a escolha da distribuição de pontos, com o método CHELPG (*Charges from Electrostatic Potential Grid*), como proposto por Breneman e Wiberg. Isto viabiliza a determinação de cargas atômicas parciais, da distribuição de cargas e da polaridade das espécies químicas estudadas torna-se com maior precisão [70, 71].

#### I.3.1.10 Superfície de Potencial Eletrostático- $V_s(\mathbf{r})$

Em um estudo teórico, conseguimos gerar um Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) para cada uma das espécies químicas estudadas, obtendo informações a respeito da distribuição de cargas na molécula, viabilizando uma previsão das possíveis interações que podem ocorrer entre as espécies estudadas, em um sistema químico. O MPE mostra o potencial eletrostático ( $V(\mathbf{r})$ ) em torno de cada um dos sítios das espécies químicas estudadas, conforme a Equação I.31, mostrada abaixo [72].

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_a}{|R_a - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d\mathbf{r}'}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \quad (\text{I.31})$$

Na equação,  $Z_a$  e  $R_a$  correspondem à carga e à posição espacial do núcleo A, respectivamente. Já o termo  $\rho(\mathbf{r}')$  corresponde à função da densidade na posição “ $\mathbf{r}'$ ”, que pode ser obtida a partir do cálculo KS-DFT. Assim,  $V(\mathbf{r})$  corresponde às contribuições atrativas e repulsivas entre núcleos e densidade eletrônica, tornando possível também uma análise quantitativa, na determinação dos sítios com os maiores valores de potencial eletrostático em uma espécie, correspondentes a sítios nucleofílicos, bem como dos sítios com os menores valores potencial eletrostático, que são aqueles com caráter eletrofílico [72].

No presente trabalho, os MPEs foram obtidos com o programa de interface gráfica *ChemCraft* [73], sendo a análise quantitativa realizada com o programa *Multiwfn* [74]. Os resultados obtidos indicaram os sítios interações mais propensos a estarem envolvidos em ligações de hidrogênio, conduzindo a uma abordagem mais precisa no estudo das interações consideradas neste estudo [75].

### I.3.2 Princípios Teóricos dos Espectros Vibracionais

Espectros vibracionais teóricos são importantes na análise dos resultados na identificação dos grupos funcionais presentes nas moléculas em estudo, bem como dos grupos envolvidos nas interações fármaco-coformador. No presente estudo, espectros teóricos de infravermelho e espectros de Raman foram obtidos, contribuindo para a caracterização dos sistemas estudados e das principais interações intermoleculares na formação dos sistemas estudados [76, 77].

#### I.3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia se trata da técnica analítica que auxilia na determinação de estruturas químicas a partir da interação da radiação eletromagnética com a matéria. No caso de espectroscopia de infravermelho (*infrared spectroscopy-IR*), estuda-se a absorção na região do infravermelho do espectro eletromagnético. O IR mede a frequência de vibração da ligação química em uma molécula sendo possível identificar o grupo funcional presente [76, 77].

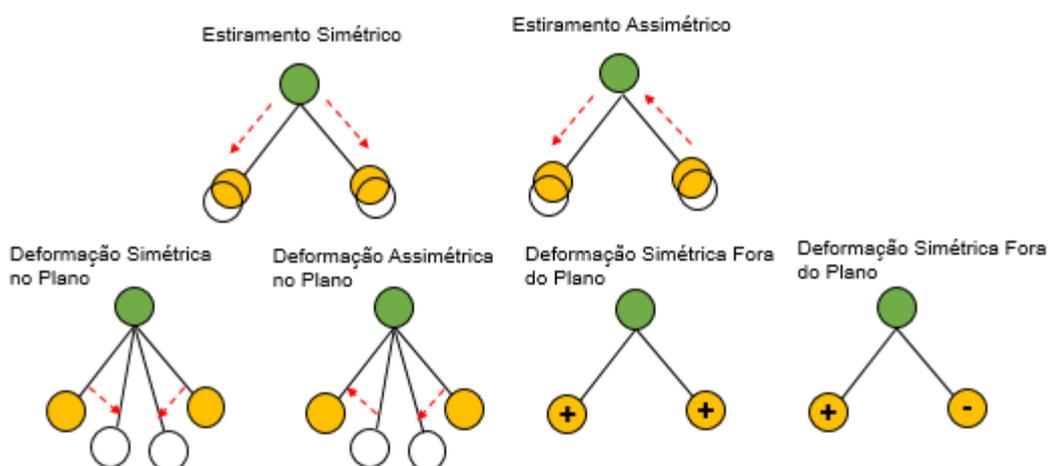
A Espectroscopia no infravermelho é uma técnica utilizada desde 1940, porém somente em 1950 os primeiros espectrômetros foram comercializados. Assim utilizando um espectrômetros de infravermelho é possível medir quanto uma determinada substância absorveu, transmitiu ou refletiu a radiação infravermelho. Ressaltando que para essa análise o material a ser analisado deve ser um composto não puro, pois se trata de análise associada a vibrações de ligações. O espectro de absorção cada substância é um parâmetro característico da identidade de cada molécula, no qual contém informações sobre a identidade da molécula [78, 79].

A radiação infravermelho não tem energia suficiente para provocar as excitações dos elétrons, mas faz com que os átomos, ou grupos de átomos, dos compostos orgânicos vibrem com maior rapidez e com maior amplitude em torno das ligações covalentes que as unem. Para reagir a radiação de infravermelho a molécula do material analisado deve ter um momento de

dipolo permanente e deve vibrar sobre a ligação química (mudando o comprimento ou ângulo de ligação) ou ainda rotacionar sobre o eixo perpendicular a ligação. Assim a molécula vibrará quando a frequência da radiação se igualar à frequência de vibração natural da molécula ou quando o movimento vibracional ou rotacional cause variação no momento de dipolo [80].

As três regiões espectrais contempladas do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho, são: IR próximo de 14000 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , IR médio correspondente à 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$  e a região IR distante compreendido 400 a 10  $\text{cm}^{-1}$ . Os grupos funcionais correspondentes das moléculas costumam vibrar em números de ondas médios. Vale ressaltar que, as vibrações moleculares variam conforme direção que assumem no espaço, no qual as ligações vibram em movimentos de deformações axiais as moléculas vibram ao longo do eixo da ligação (aumento/redução da distância interatômica) [79, 81].

Já as deformações angulares são equivalentes a posição relativa dos átomos em relação a um átomo em comum se mantém, porém observa-se alteração dos ângulos de ligação conforme o referencial adotado. Uma molécula diatômica pode sofrer apenas deformação axial, uma vez que não possui ângulo de ligação. Já as vibrações de moléculas de 3 ou mais átomos são mais complexas, tais moléculas podem sofrer deformações axiais e angulares simétricas e assimétricas, e as deformações angulares podem ser tanto no plano como fora do plano. As deformações angulares são descritas em termos de balanço (*rock*), tesoura (*scissor*), abano (*wag*) e torção (*twist*) [82, 83]. Logo abaixo na Figura I.2 tem-se os principais tipos de vibrações moleculares.



**Figura I.2.** Principais tipos de vibração molecular.

Fonte: Adaptado de Holler et al.

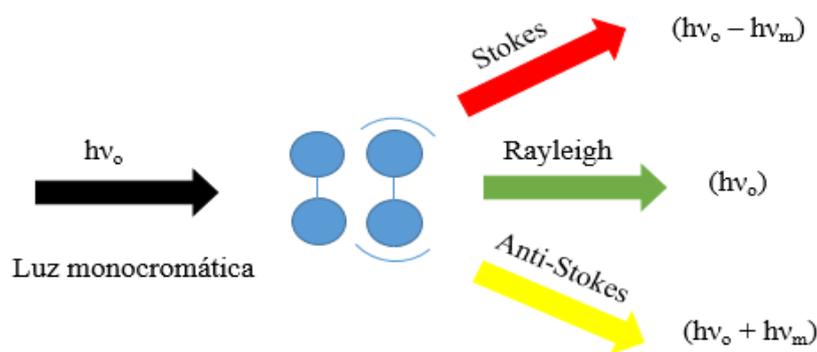
A *Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)*, fundamenta-se no mesmo princípio do IR. Os dois se diferenciam pela maneira que é medido a amostra, no qual o domínio é guiado por um interferômetro, consistindo na divisão do feixe de luz em dois caminhos no qual posteriormente são recombinados formando um padrão de interferência, fazendo que esta técnica seja mais eficiente. O FT-IR tem como vantagens pois coleta os espectros de maneira ágil com rapidez na análise e na preparação das amostras não tem necessidade de solvente. Vale ressaltar que, na análise coloca-se pouca quantidade de amostra, sendo assim indicada para investigação de novos materiais, sendo empregado na caracterização de dispersão sólida de fármacos [83, 84].

### I.3.2.2 Espectroscopia Raman

O espalhamento da radiação na matéria ocorre a colisão dos fótons com as moléculas, e essa colisão pode ser elástica e inelástica. O espalhamento elástico é conhecido como espalhamento Rayleigh, quando a energia de um é a mesma antes e depois da colisão. Entretanto quando o fóton fornece a energia a molécula e sua energia é maior ou menor após a colisão, tem-se espalhamento inelástico conhecido como Raman [85].

A Espectroscopia Raman tem origem indiana e foi descoberta em março de 1928 pelo físico Chandrasekhar Venkata Raman. Essa técnica é possível apurar dados sobre composição química e modos vibracionais de moléculas em análise. Ela parte do princípio do espalhamento de luz por meio da matéria, em que o comprimento de onda da radiação incidente difere do comprimento de onda visível, de uma pequena porção da radiação espalhada pela molécula, ou seja, a diferença de energia apresentada pela radiação monocromática interage com a matéria e irá alterar sua polarizabilidade e assim modificar seus níveis de energia vibracional e rotacional da amostra [79, 86].

O espalhamento Raman pode ser classificado em Stokes e Anti-Stokes. A Stokes é quando o espalhamento da radiação é de frequência menor que a radiação de excitação. Já o espalhamento Anti-Stokes é quando a radiação possui frequência maior que a radiação de excitação. E espalhamento Rayleigh é quando a radiação é espalhada na mesma frequência da fonte [80]. Na Figura I.3 mostra a diferença de energia quando uma luz monocromática incide na amostra, evidenciando os 3 tipos de espalhamentos citados.



**Figura I.3.** Representações dos tipos de espalhamentos das amostras.

Fonte: Adaptado por Skoog et al.

De acordo com a Figura I.3, para se obter os espectros Raman a necessidade da irradiação de um feixe de energia  $h\nu_0$  em uma amostra, onde a molécula que está no estado fundamental  $E_0$ , absorve um fóton de energia  $(h\nu_0 - h\nu_m)$ , e a irradiação pode ser espalhada com frequência maior ou menor que a radiação de excitação [80].

As aplicações da técnica Raman são vastas e oferecem informações importantes de da composição química e estrutura de materiais. Os espectros Raman possuem regiões úteis para identificação de grupos funcionais de compostos específicos e possui uma intensidade bem evidenciada, pois sua posição é sensível a geometria e natureza de constituintes. Esta técnica tem grande relevância em estudos de análise e caracterização dispersões sólidas para obtenção de novos materiais, especificamente na obtenção de co-amorfos abordados neste trabalho [80, 87, 88].

### I.3.3 Estado Sólido e Biodisponibilidade dos Fármacos

O Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ou fármaco é uma molécula ou produto químicos orgânico ou inorgânico que de acordo com sua estrutura química e função, possui atividade farmacológica, que pode ser empregado no tratamento de doenças. Além de apresentar uma atividade biológica específica, o fármaco deve apresentar propriedades específicas que viabilizem sua ação no organismo humano [89, 90].

Um fármaco pode ser administrado por via intramuscular, subcutânea, intravenosa ou oral. A ingestão oral é a mais comum para a administração de fármacos, além de ser mais segura, conveniente e econômica. Porém, como desvantagens, tem-se que a absorção de alguns fármacos no trato gastrointestinal é limitada, em função de algumas características do composto, como a hidrossolubilidade reduzida ou permeabilidade membranar baixa. Assim,

efeitos colaterais podem ser causados pelo fármaco, como vômitos, destruição de fármacos pelas enzimas digestivas ou pH gástrico baixo, irregularidades na absorção, havendo a necessidade de contar com a colaboração do paciente, para persistir com o tratamento [90].

A absorção pelo trato gastrointestinal é determinada de acordo com a área responsável pela absorção, fluxo sanguíneo na superfície absorptiva, hidrossolubilidade do fármaco e sua concentração no local de absorção. Com os fármacos administrados na forma sólida, eles podem apresentar baixa solubilidade aquosa, com absorção limitada pela taxa de dissolução e também baixa permeabilidade membranar, comprometendo a eficácia do fármaco.

IFA's pouco solúveis em água apresentam baixa biodisponibilidade e eficácia terapêutica reduzida. Assim estudos de dispersões sólidas são realizados com intuito de melhorar a biodisponibilidade de agentes ativos, aumentando sua solubilidade e taxa de dissolução e elevando a permeabilidade de fármacos poucos permeáveis. A obtenção de dispersões sólidas farmacêuticas é uma solução viável, pois contribui para ajustar propriedades físico-químicas e características de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, aumentando sua solubilidade e consequentemente sua biodisponibilidade, sem afetar sua estabilidade e atividade farmacológica [90, 91].

O termo dispersão sólida consiste em grupo de produtos sólidos, contendo pelo menos dois produtos diferentes, geralmente uma matriz hidrofílica e um fármaco hidrofóbico. A matriz ou carregador pode ser cristalina ou amorfa, no qual o fármaco pode ser disperso molecularmente, em partículas amorfas (aglomerados) ou em partículas cristalinas. A dispersão do fármaco em um carregador aumenta a hidrossolubilidade, taxa de dissolução, ação terapêutica desses fármacos, pois irá apresentar melhora na biodisponibilidade e não acarreta riscos ao paciente. As partículas em dispersão sólida apresentam um grau de porosidade elevado, no qual essa porosidade depende das propriedades do portador, aumentando ao fim a taxa de dissolução e acelerando o perfil de liberação do medicamento [92-94].

As dispersões sólidas podem existir sob diversos tipos no estado sólido dentre os quais tem-se os polimorfos, sais, hidratos, solvatos, cocristsais ou co-amorfo. Cada forma sólida possui características estruturais e químicas diferentes, influenciando na estabilidade térmica e absorção do medicamento final [95].

Muitos fármacos não possuem forma cristalina única, com forma, estrutura e propriedades definidas. O composto pode cristalizar em mais de uma forma cristalina, o que é conhecido como polimorfismo, em que o fármaco apresenta dois ou mais cristais diferentes, denominados polimorfos. Assim, as diferentes formas podem ter propriedades físico-químicas

e atividades biológicas distintas. Podem apresentar diferenças de temperatura de fusão, solubilidade, morfologia, densidade, biodisponibilidade e eficácia terapêutica [96].

Os hidratos e solvatos são outros tipos de dispersões sólidas. Os solvatos consistem em que a combinação na qual as moléculas do solvente são capazes de empacotar e cristalizar junto ao IFA como componente de sua estrutura cristalina. Quando o solvente em combinação com o fármaco é água, é conhecido como hidrato. Assim como os hidratos estão em associação a água, eles possuem menos energia para a quebra do cristal, quando comparados nas formas anidras [96].

Como um sal o fármaco se torna mais solúvel, logo, mais biodisponível, pois possuem maior grau de dissociação comparados aos hidratos. Os sais são compostos iônicos, com origem da substituição total ou parcial dos átomos hidrogênios ácidos de uma molécula por um metal. Os mesmos podem alterar a estabilidade, a solubilidade e a taxa de dissolução do IFA [97].

Já os cocrystalais são materiais cristalinos homogêneos formados por um ou dois compostos estando sólidos a temperatura ambiente (25°C / 1 atm). Logo, os cocrystalais farmacêuticos são formados por fármaco ativo e um coformador atóxico. As ligações de hidrogênio das moléculas neutras do fármaco e coformador conduzem a formação do cocrystal [98]. Vale ressaltar que, as dispersões sólidas da classe co-amorfo será abordada no tópico I.3.5.

#### I.3.4 Planejamento de Dispersões Sólidas e o Estudo Teórico

Dispersões sólidas de fármacos são preparadas com o intuito de contornar problemas causados pela baixa solubilidade de fármacos, como no caso de fármacos da Classe II, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, como mostrado na Tabela I.2, apresentada abaixo. Deste modo, torna-se essencial o planejamento da preparação da dispersão sólida experimentalmente, sendo de grande importância o estudo de propriedades físicas e químicas do coformador a ser empregado. É importante o estudo detalhado inclusive dos grupos funcionais existentes no fármaco e no coformador, de maneira a tornar possível a escolha do melhor coformador para um determinado caso. A partir deste estudo prévio, é possível selecionar o coformador com maior probabilidade de interagir de forma eficaz com o fármaco, na obtenção da dispersão sólida desejada, sem que as interações intermoleculares entre sítios do fármaco e do coformador alterem propriedades farmacológicas do IFA [99].

**Tabela I.2.** Sistema de Classificação Biofarmacêutica (AMIDON et al., 1995)

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

O coformador ideal é determinado a partir da complementaridade, a partir de uma análise de estrutura, polaridade, solubilidade em água, perfil toxicológico e pKa, de maneira a se escolher um coformador que favorece a ocorrência de interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio [100, 101]. Álcoois, amins e amidas, por exemplo, geralmente formam ligações de hidrogênio estáveis, como ocorre em co-amorfos já descritos [102]. Tendo sido feita a escolha do coformador que apresente complementaridade com o fármaco, de maneira a ocorrer a interação intermolecular para a obtenção da dispersão sólida, é então analisada a influenciada na biodisponibilidade do fármaco [103, 104].

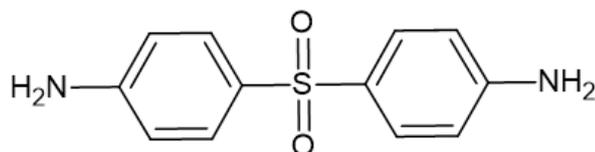
Por outro lado, no caso do estudo teórico a partir de cálculos DFT, considerando-se sistemas moleculares, buscamos a determinação dos principais sítions que ocorrem na formação de uma dispersão sólida. A partir disso, estudamos as principais interações que ocorrem nesses sítions, determinando-se a contribuição destas interações para a estabilização do material formado. O estudo dessas interações é feito a partir de parâmetros estruturais, eletrônicos, termodinâmicos e espectroscópicos, contribuindo ainda para a caracterização dos sistemas estudados.

No presente estudo, determinamos os principais sítions que ocorrem nas dispersões sólidas de DPS com o OXA e de RIF com o OXA, estudando as principais interações em cada caso. Nas próximas seções, serão abordadas propriedades de cada uma dessas substâncias e em seguida abordaremos a metodologia empregada no estudo e os resultados obtidos.

#### I.3.4.1 Dapsona (DPS)

A dapsona (DPS) é derivada da anilina, 4-(4-diaminodifenil-sulfona), conhecida também por diadifenilsulfona, sulfonildianilina, disulfona e sulfona. Este fármaco é um pó

crystalino, inodoro, branco e fotossensível cuja fórmula molecular é  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  e pKa 2,41 [105]. Na sua estrutura tem aminas aromáticas e o grupo das sulfona no qual têm-se um átomo de enxofre se ligando por ligação dupla a dois átomos de oxigênio, como mostra a Figura I.4 a seguir [9].



**Figura I.4.** Estrutura química da DPS em 2D obtida com o software *MolView* [36].

A DPS foi sintetizada em 1908 por From & Wittmann, uma representação significativa para a química no qual tinham como objetivo a identificação de uma molécula para produção de corantes azo. Neste período muitos trabalhos eram realizados afim de combater infecções bacterianas por meio de quimioterapia, assim muitos componentes sulfonas estavam sendo testados [106]. Em 1933, o primeiro composto sulfonamida (Prontosil) foi considerado eficaz por meio de ensaios clínicos por Gerhard Domagk, assim o mesmo foi colocado no mercado 1935, comprovando que certas sulfonamidas desenvolvidas por químicos possuíam um grande potencial antibacteriano. Por conseguinte em 1939, Domagk recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pela “Descoberta do efeito antibacteriano do Prontosil” [107].

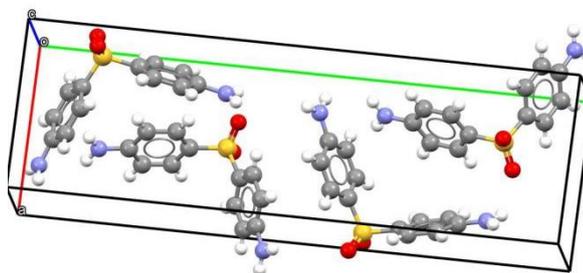
Desde 1937 as sulfonas suprimem crescimento de bactérias patogênicas pneumococos, estreptococos, estafilococos, gonococos, microbactérias leprae e dentre outros. Em 1940 a DPS tem sido importante medicamento no esquema multifármaco recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o tratamento da HSN. Logo após em 1950, a DPS foi reconhecida como sendo fármaco eficaz para uma série de doenças inflamatórias e não infecciosas, das quais a dermatite herpetiforme e como agente anti-infeccioso é usado para tratar a malária e recentemente pneumonia por pneumocística carinni em pacientes com AIDS. Assim em 1981 a OMS recomendou tratamento poliquimioterápicos constituído por vários fármacos e mecanismos de ações distintos, a fim se se evitar a resistência bacteriana, no qual esse esquema consistia de um fármaco fortemente bactericida RIF e dois fármacos bacteriostáticas DPS e clofazimina. Assim novas indicações foram estudadas para a utilização da DPS [108-110].

A DPS quando administrada oral ela é quase absorvida totalmente pelo trato gastrointestinal com biodisponibilidade de 86 % , sua eliminação é em torno de 20 à 30 hs e as

concentrações máximas de DPS no plasma são atingidas de 2 a 8 horas após administração via oral [111]. A mesma possui boa solubilidade em metanol, etanol, ácido clorídrico e acetona, mas possui baixa solubilidade em água (0,38 mg/100 ml). Assim por ela possuir baixa solubilidade em água faz com que sua biodisponibilidade diminua, reduzindo sua absorção [8].

São encontrados 4 formas polimórficas da DPS, sendo elas segundo seu ponto de fusão: Forma I (PF: 179° C), Forma II (PF: 177 ° C), Forma III convertido a Forma II por aquecimento e Forma IV (PF: ~170 °C) [112, 113].

A DPS em temperatura ambiente, apresenta-se na Forma III, considerável a forma mais estável, no qual seu aquecimento transforma-se na Forma II por meio de uma transformação reversível, tendo assim uma transição sólido-sólido. As Formas estão ligadas a fatores termodinâmicos, com o aumento da temperatura, a DPS sofre uma transição de fase 3 para a 2, quando ocorre o resfriamento da Forma II até a temperatura ambiente a DPS volta novamente a Forma III, caracterizando com a Forma mais estabilizante. A Forma III é considerada uma estrutura ortorrômbica com 4 moléculas por célula unitária e grupo espacial  $P2_12_12_1$ , com parâmetros de rede  $a=8,057$  (2) Å,  $b=25,554$  (6) Å e  $c=5,756$  (2) Å e volume igual a 1185,71 Å<sup>3</sup> [10-11]. Logo abaixo apresenta a Figura I.5 com a célula unitária da DPS.



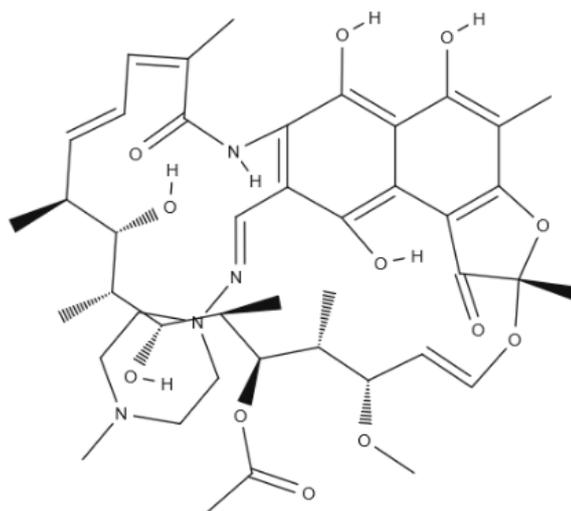
**Figura I.5.** Célula unitária da DPS na Forma III, segundo o CCDC - código de referência DAPSU004 [114].

De acordo com Braun, 2019, Forma III mostra uma notável estabilidade cinética e por isso nenhuma conversão para a Forma termodinamicamente estável V foi observado durante o armazenamento por 40 anos em condições ambientes. Assim atualmente a Forma V é estável de zero absoluto e acima de 90°C, acima dessa temperatura, a Forma II se torna mais estável e nas temperaturas mais altas a Forma I. O conhecimento da Forma V foi complicado pelo fato de que esta forma mostra uma lenta nucleação e taxa de crescimento, em contraste com a Forma III [112, 113].

A forma usual encontrada como IFA ativo é a Forma III. A DPS foi utilizada para obtenção de dispersão sólida por experimentalistas nesta Forma. No presente trabalho os cálculos de geometrias otimizadas e frequências vibracionais foram de acordo com a estrutura da DPS na Forma III, para estar em conformidade ao estudo experimental, realizando uma simulação do mesmo. A Forma termodinamicamente mais estável é selecionado para o desenvolvimento de formulação de medicamento, sendo importante para o presente estudo teórico [112, 113].

#### I.3.4.2 Rifampicina (RIF)

A rifampicina (RIF) é um fármaco classificado de acordo com SBC como da Classe II com baixa solubilidade e alta permeabilidade membranar [11]. Possui fórmula molecular  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  sendo formada por: (62,76 % de C; 7,10 % de H; 6,81 % N e 23,33 de O). A RIF possui massa molar de  $822,94 \text{ g mol}^{-1}$  e características anfóteras “*zwitterion*”, possui  $pK_{a1}$  1,7 referente ao grupamento hidroxila e  $pK_{a2}$  7,9 relacionado ao nitrogênio do grupo piperazina. Em solução aquosa seu ponto isoelétrico é 4,8 [115-118]. A Figura I.6 mostra a estrutura química da RIF.

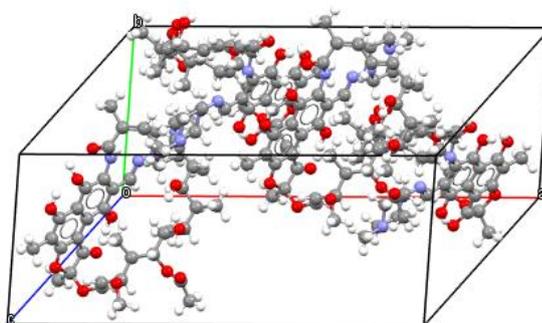


**Figura I.6.** Estrutura química da RIF em 2D obtida pelo software *MolView*.

A RIF de acordo com Figura I.6 é uma molécula complexa e composto semissintético da rifampicina B, com complexo macrocíclico produzido por cepas de *Nocardia (Streptomyces) mediterranei*. Ela possui ação bactericida e é utilizada desde 1966 para tratamento de TB

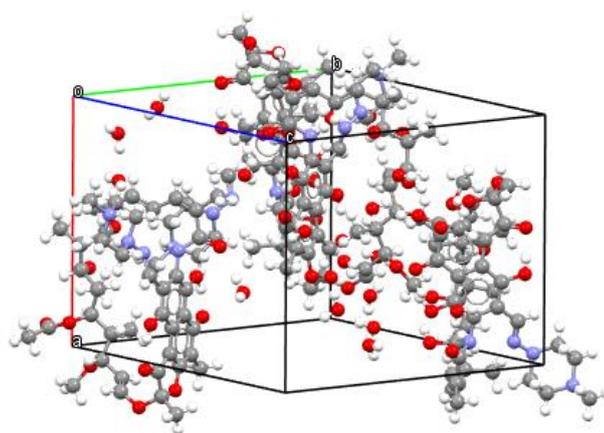
combinado com isoniazida e pirazinamida e tratamento de hanseníase combinado com dapsona e clofazimina [10, 119].

A mesma é encontrada em duas formas cristalinas anidras em Forma I e II e duas formas amorfas. Além dessas formas a rifampicina é encontrada em hidrato e solvato, que converte em forma amorfa quando retira-se o solvente [120]. A Forma I da forma cristalina anidra é estável e apresenta estrutura cristalina monoclinica, pertence ao grupo espacial C2 com parâmetros de rede  $a = 25,8844(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 14,2964(2) \text{ \AA}$  e  $c = 14,2795(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha=\gamma=90^\circ$  e  $V=4432,7(5) \text{ \AA}^3$  [121]. A Figura I.7 mostra a célula unitária na Forma I de acordo com o Banco de Dados Cristalográficos Cambridge Structural Database (CCDC).



**Figura I.7.** Célula unitária da RIF em sua Forma I, segundo o CCDC - código de referência LOPZEX [121].

Já a Forma II da forma cristalina anidra é considerada metaestável, apresenta estrutura cristalina do sistema ortorrômbico com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial  $P2_12_12_1$ , com parâmetros de rede  $a = 13,8506(6) \text{ \AA}$ ,  $b = 17,3867(8) \text{ \AA}$  e  $c = 19,7476(8) \text{ \AA}$ ,  $\alpha=\beta=\gamma = 90^\circ$  e  $V= 4755,5(4) \text{ \AA}^3$  [122]. A Figura I.8 apresenta a célula unitária na Forma II de acordo com o Banco de Dados Cristalográficos Cambridge Structural Database (CCDC).



**Figura I.8.** Célula unitária da RIF em sua Forma II, segundo o CCDC - código de referência HAXWUA [122].

Este fármaco possui diferentes solubilidades em meio aquoso e varia seu pH devido sua característica anfótera, em pH 2 a solubilidade é 100 mg/mL, em pH 5,3 é reduzida para 4,0 mg/mL e em pH 7,5 a solubilidade é reduzida para 2,8 mg/mL. Vale ressaltar que, com a variação de solubilidade em meio aquoso afetará sua absorção e biodisponibilidade para ingestão oral e que atualmente as formas comerciais disponíveis é uma mistura de Forma polimórfica II e Forma amorfa [123]. A Tabela I.3 mostra as diferentes formas da RIF, com os valores de solubilidade em água correspondentes.

**Tabela I.3.** Valores de solubilidade em água de diferentes formas cristalinas e de hidratos da RIF a 30°C.

Referência	Forma Cristalina/Hidrato	Solubilidade (mg/mL)
Henwood et al, [124]	Amorfo I	0,9
	Amorfo II	0,2
	Forma II	1,5
	Monohidratada	0,9
	Dihidratada	1

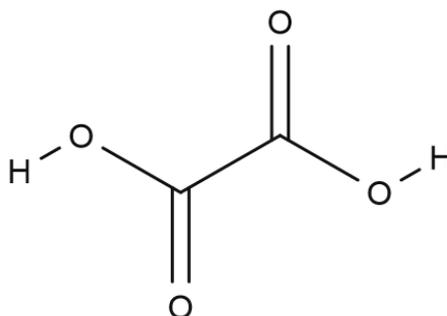
Com base na Tabela I.3, observamos que ocorre mudança no valor de solubilidade aquosa da RIF, com a mudança de forma. A solubilidade do Amorfo II foi relativamente menor do que as outras formas cristalinas. A Forma II e a Forma Dihidratada foram as formas mais solúveis. A RIF é mais estável no estado sólido, quando acondicionada em recipientes, à temperatura ambiente, sob proteção de umidade, luz e oxigênio. Já em solução, a RIF se

decompõe rapidamente em ácido, sendo que a sua decomposição em condições neutras é relativamente lenta [124, 125]. Em estudos de Henwood, de 2001, foi confirmado que as formas cristalinas são instáveis e materiais hidratados mudam para formas amorfas após dessolvatação [120].

No estudo teórico, realizamos as simulações das interações entre as espécies, constituintes de síntons que ocorrem na formação das dispersões sólidas preparadas previamente, em trabalhos de outros estudantes do PPGCM. A geometria inicial utilizada no arquivo de entrada, corresponde à Forma II, que é a forma comercializada, considerando a forma zwitteriônica da RIF, conforme disponível no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), com código de referência HAXWUA. Partindo-se dessa geometria, foram então realizados os cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais, partindo-se, em seguida, para o estudo das interações [122]

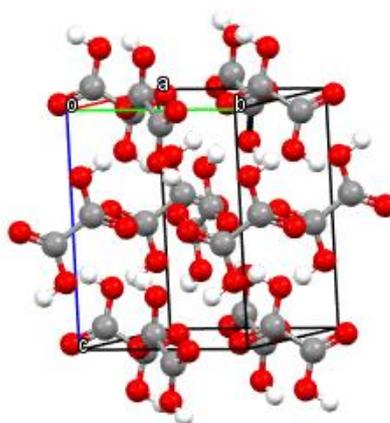
#### I.3.4.3 Ácido Oxálico (OXA)

O ácido oxálico (OXA) constitui uns dos mais fortes ácidos orgânicos, com valores de pKa 1,25 e 4,48 referentes aos grupos carboxílicos presentes em sua estrutura. Ele é um dicarboxílico e possui fórmula molecular  $C_2H_2O_4$ . O OXA tem grandes aplicações industriais e domésticas, que variam na utilização na manufatura do couro até componente de soluções para remoção de verniz e tintas. A ocorrência do OXA na natureza é ampla, como em plantas do tipo ruibarbo (*rhabarbarum Rheum*) tendem a aumentar o conteúdo de oxalato quando maduras. No entanto outras espécies como beterraba, espinafre e banana possuem alto índice de oxalato nos estágios iniciais de desenvolvimento, seguido de um decréscimo em função do amadurecimento [7, 126, 127]. Na Figura I.9 tem-se a estrutura química do OXA.



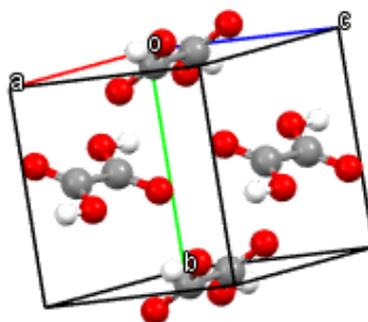
**Figura I.9.** Estrutura química do OXA em 2D obtida com o software *MolView* [5].

O OXA encontra-se na forma anidra e di-hidratada com massas molares 90,03 g/mol e 126,07 g/mol. Na forma anidra o OXA possui duas formas de polimorfismo:  $\alpha$  e  $\beta$  em temperatura ambiente. A fase  $\alpha$  tem estrutura cristalina ortorrômbica, com quatro moléculas por célula unitária e grupo espacial  $Pbca$  e parâmetros de rede iguais:  $a = 6,559(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 6,094(1) \text{ \AA}$  e  $c = 7,852 \text{ \AA}$  e esta fase é considerável a mais estável. O seu arranjo intermolecular possui moléculas planares com ligações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio [128]. Figura I.10 mostra a estrutura  $\alpha$ -oxálico.



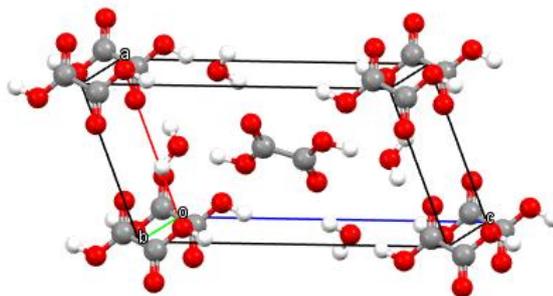
**Figura I.10.** Célula unitária do OXA com sua Forma  $\alpha$ , segundo o CCDC – código de referência OXALAC06 [128].

A fase  $\beta$ -oxálico tem uma estrutura monoclinica com duas moléculas por célula unitária e possui parâmetros de rede  $a = 5,327(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 6,013(1) \text{ \AA}$  e  $c = 5,446(1) \text{ \AA}$  e possui o grupo espacial  $P2_1/c$ . Já o arranjo intermolecular nessa fase são mais fortes, pois possui ligações de hidrogênios que formam dímeros cíclicos [129]. A Figura I.11 é apresentada a célula unitária  $\beta$ -oxálico.



**Figura I.11.** Célula unitária do OXA em sua Forma  $\beta$ , segundo o CCDC - código de referência OXALAC07 [129].

A forma hidratada do OXA é a mais estável e pode encontrá-la em temperatura ambiente, possui duas moléculas de água por célula unitária, ou seja, em condições ambientes se estabilizam na presença de duas moléculas de água. Possui parâmetro  $\beta = 106,32$ , ponto de fusão  $189\text{ }^\circ\text{C}$  e grupo espacial  $P2_1/n$ , e parâmetros de rede  $a = 6,119\text{ \AA}$ ,  $b = 6,607\text{ \AA}$  e  $12,057\text{ \AA}$  [130]. A Figura I.12 a célula unitária para OXA dihidratado.



**Figura I.12.** Célula unitária do OXA dihidratado, segundo o CCDC - código de referência OXACDH04 [130].

Para a realização dos cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais, consideramos a geometria do ácido oxálico, como observada no cristal, mas sem a presença de moléculas de água. O cálculo de diversas propriedades foi realizado inicialmente, partindo-se em seguida para o estudo das interações nos sítions [128].

### I.3.5 Material Co-amorfo

Materiais amorfos são caracterizados pela ausência de arranjos com estrutura organizada, ausência de estrutura cristalina, baixa estabilidade termodinâmica, não apresentando temperatura de fusão definida. Essa falta de ordenamento tridimensional das espécies faz com que o material amorfo tenha padrão de Difração de Raio-x difuso, pouca ordem estrutural e molecular, resultando em diferentes propriedades físico-químicas em relação aos materiais de partida [93, 131].

No estado amorfo, ocorre maior solubilidade e taxa de dissolução. Todavia devido à instabilidade termodinâmica e à tendência a recristalização, existem limitações em sua aplicação. Essa recristalização do material amorfo se dá pois no processo de solubilização dos sólidos cristalinos tem-se a ruptura do empacotamento da rede cristalina, o que não ocorre no sistema amorfo. Dessa forma, o fármaco na forma amorfa apresenta menor estabilidade que sua

forma cristalina, com tendência a recristalização. Em virtude disso, a produção de fármacos amorfos com estabilidade adequada é um desafio, sendo que os dois principais caminhos para amorfização ocorrem por modificações estruturais e dispersões sólidas [103, 132].

Os sistemas co-amorfos obtidos por meio do preparo de dispersão sólida são uma nova abordagem de formulação em que um fármaco amorfo é estabilizado por meio de fortes interações intermoleculares com um coformador, geralmente com baixo peso molecular. As dispersões sólidas co-amorfas são formadas a partir da ocorrência de ligações de hidrogênios, interações  $\pi$ - $\pi$  e interações iônicas entre as espécies constituintes [133].

Os co-amorfos têm como vantagens a alta solubilidade, devido à maior energia do estado amorfo. Possuem tendência de apresentar maior estabilidade à medida que apresentam um aumento da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ). Assim, com aumento da estabilidade e da solubilidade, dispersões sólidas tipo co-amorfos contribuem para o aumento da biodisponibilidade do fármaco [6, 134]. Vale ressaltar que vários trabalhos foram publicados descrevendo a melhoria na solubilidade de fármacos por meio da obtenção de co-amorfos a partir dos mesmos, ressaltando a importância da técnica [135, 136].

No presente trabalho o estudo de interações intermoleculares em materiais co-amorfos foi realizado a fim de viabilizar uma melhor compreensão dos sistemas preparados experimentalmente, obtidos por colaboradores do PPGCM. Foram obtidos materiais co-amorfos a partir da interação DPS-OXA e da interação RIF-OXA. Os materiais co-amorfos foram obtidos pelo método de evaporação lenta do solvente, e para simular as interações e propriedades dos sistemas, foi realizado um estudo teórico a partir de cálculos no vácuo, simulando as interações na ausência de solvente, bem como em solvente, permitindo a avaliação da influência da solvatação na interação [12].

### I.3.6 Interações Intermoleculares em Materiais Co-amorfos

As interações intermoleculares ajudam entender a formação do co-amorfo, dando suporte ainda para compreender melhor a estabilidade dos materiais formados no trabalho experimental publicado pelos experimentalistas. As interações mais comuns são ligações de hidrogênios, interações de Van der Waals e interações tipo  $\pi$ - $\pi$  [137, 138].

A ligação de hidrogênio é classificada como uma ligação não-covalente entre um doador de prótons X-H e um aceitador de prótons Y em uma mesma molécula (ligação de hidrogênio intramolecular) ou entre duas moléculas (ligação de hidrogênio intermolecular) X-H...Y.

Parâmetros geométricos confirmando a ocorrência de interações intermoleculares podem ser determinados, como a distância dos átomos envolvidos e ângulos de ligação, permitindo ainda classificarmos cada interação como forte, moderada ou fraca, conforme descrito na literatura [75, 139].

Um parâmetro a ser analisado também antes do estudo das interações intermoleculares é o valor de  $pK_a$  de cada uma das substâncias. A partir dos valores de  $pK_a$  de ambos os compostos em estudo, é possível prever se as próprias moléculas dos compostos vão interagir, ou se ocorrerá a transferência de próton, com a posterior interação dos íons formados. Quando a diferença de valores de  $pK_a$  ( $\Delta pK_a$ ) é menor que três (3), é esperado que ocorram as interações intermoleculares entre as próprias moléculas, mas quando a diferença de valores de  $pK_a$  é maior que três, ocorre a transferência de prótons e a formação do material ocorrerá a partir da interação entre os íons formados [140-142].

No estudo teórico realizado neste trabalho foram levados em consideração os valores experimentais de  $pK_a$  da literatura [3, 143-145]. Os valores de  $pK_a$  e  $\Delta pK_a$  obtidos são mostrados nas Tabela I.4 e I.5, apresentadas abaixo.

**Tabela I.4.** Valores de  $pK_a$  dos compostos químicos em estudo [3, 143-145].

Compostos Químicos	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$
DPS	1,30	2,41
RIF	1,70	7,90
OXA	1,46	4,48

**Tabela I.5.** Valores de  $\Delta pK_a$  dos compostos químicos em estudo.

Compostos Químicos	$\Delta pK_{a1}$	$\Delta pK_{a2}$
DPS-OXA*	1,16	3,18
RIF-OXA*	0,45	3,42

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

Analisando os valores mostrados nas Tabelas I.4 e I.5, foi possível prever de uma forma mais eficaz como ocorre a formação da dispersão sólida em cada caso. Conforme observado formas protonadas dos fármacos DPS e RIF interagem com a forma desprotonada de OXA, já que os valores de  $\Delta pK_a$  são maiores que três nos dois casos, confirmando assim a influência dos valores de  $pK_a$  na formação de dispersões sólidas.

## REFERÊNCIAS

- 1 GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual density functional theory. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 5, p. 1793-1874, 2003. doi: 10.1021/cr990029p
- 2 FRISCH, M.; TRUCKS, G.; SCHLEGEL, H.; SCUSERIA, G.; ROBB, M.; CHEESEMAN, J.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G.; NAKATSUJI, H. Revision B01. **Gaussian, Inc., Wallingford CT**, 2016.
- 3 DE MELO, C. C.; BITENCOURT, M.; CORREA, C. C.; DORIGUETTO, A. C. Investigating the Solubilities of the Nitrate and Isomorphous Bromide and Chloride Salts of Dapsone. **Crystal Growth & Design**, v. 20, n. 4, p. 2313-2320, 2020. doi: 10.1021/acs.cgd.9b01467
- 4 AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995. doi: 10.1023/A:1016212804288
- 5 BLUME, H. H.; SCHUG, B. S. The biopharmaceutics classification system (BSC): class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? **European Journal of Pharmaceutical Science**. v. 9, n.2, p. 117-121, 1999. doi: 10.1016/S0928-0987(99)00076-7
- 6 DENGALÉ, S. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; LÖBMANN, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 116-125, 2016. doi: 10.1016/j.addr.2015.12.009
- 7 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. doi: 10.21273/JASHS.136.1.54
- 8 OLIVEIRA, F. R.; PESSOA, M. C.; ALBUQUERQUE, R. F.; SCHALCHER, T. R.; MONTEIRO, M. C. Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 1770-1779, 2014. doi: 10.5935/0103-5053.20140168
- 9 ZHU, Y. I.; STILLER, M. J. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. 420-434, 2001. doi: 10.1067/mjd.2001.114733
- 10 RIEDI, H de Paula. **Purificação, caracterização e imobilização de lacases de basidiomicetos e seu uso na degradação simultânea de rifampicina e isoniazida**. 2019. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba.
- 11 MARIAPPAN, T.; GEETHA, T.; PANDEY, R.; JINDAL, K.; SINGH, S. Interference of isonicotinyl hydrazone in the microbiological analysis of rifampicin from anti-tuberculosis FDC products containing isoniazid. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 36, n. 3, p. 643-647, 2004. doi: 10.1016/j.jpba.2004.07.028

- 12 BEZERRA, R. D. S. **Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador.** 2019. 94p. Tese (Mestrado) Pós Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
- 13 SOUSA, P. S. Síntese de uma nova dispersão sólida de rifampicina para o tratamento da hanseníase e da tuberculose. 2019. **III Congresso Norte-Nordeste de Doenças Crônicas e Infectocontagiosas - CONNEOCI.** Retrieved from: [www.epilepsianasociedade.com.br](http://www.epilepsianasociedade.com.br)
- 14 MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. **Química Nova**, v. 24, p. 676-682, 2001. doi: 10.1590/S0100-40422001000500015
- 15 LEWARS, E. Computational Chemistry. **Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.** 2 ed, Canada: Springer, 2011. p. 675. ISBN: 978-90-481-3860-9
- 16 TSUZUKI, S.; TANABE, K.; NAGAWA, Y.; NAKANISHI, H.; OSAWA, E. Calculations of structures of biphenyl and alkylbiphenyls by molecular mechanics. **Journal of Molecular Structure**, v. 178, p. 277-285, 1988. doi: 10.1016/0022-2860(88)85025-7
- 17 ENGLER, E. M.; ANDOSE, J. D.; SCHLEYER, P. V. Critical evaluation of molecular mechanics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 24, p. 8005-8025, 1973. doi: 10.1021/ja00805a012
- 18 CORNELL, W. D.; CIEPLAK, P.; BAYLY, C. I.; GOULD, I. R.; MERZ, K. M.; FERGUSON, D. M.; SPELLMEYER, D. C.; FOX, T.; CALDWELL, J. W.; KOLLMAN, P. A. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 19, p. 5179-5197, 1995. doi: 10.1021/ja00124a002
- 19 HAAG, M. P.; REIHER, M. Real-time quantum chemistry. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 113, n. 1, p. 8-20, 2013. doi: 10.1002/qua.24336
- 20 SANT, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009. doi: 10.5935/1984-6835.20090007
- 21 LEWARS, E. **Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.** 1 ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003. p. 471. ISBN: 0-306-48391-2
- 22 ALCÁCER, L. **Introdução à química quântica computacional.** 1 ed. Lisboa: IST Press, 2007. 304 p. ISBN: 972-8469-55-1
- 23 SZABO, A.; OSTLUND, N. **Introduction to advanced electronic structure theory. Modern Quantum Chemistry.** 1 ed. New York: Dover Publications, INC, 1996. 479 p. ISBN: 0-486-69186-1

- 24 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
- 25 LEVINE, I. N.; BUSCH, D. H.; SHULL, H. **Quantum Chemistry**. 7 ed. New York: Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2009. 714 p. ISBN-13: 978-0-321-80345-0
- 26 TURNER, D. P.; TRUCKS, G. W.; FRISCH, M. J. Ab initio quantum chemistry on a workstation cluster. **American Chemical Society**: Washington, DC, v. 592, p. 62-74, 1995. doi: 10.1021/bk-1995-0592.ch005
- 27 FRISCH, M.; SCALMANI, G.; VREVEN, T.; ZHENG, G. Analytic second derivatives for semiempirical models based on MNDO. **Molecular Physics**, v. 107, n. 8-12, p. 881-887, 2009. doi: 10.1080/00268970802676057
- 28 MONTE, S. A. D.; VENTURA, E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. **Química Nova**, v. 34, p. 527-534, 2011. doi: 10.1590/S0100-40422011000300028
- 29 JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2 ed, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. 642 p. ISBN 978-0-470-05804-6.
- 30 CUSTODIO, R. Uma forma simplificada de deduzir as equações de Hartree e Hartree-Fock. **Química Nova**, v. 38, p. 995-1001, 2015. doi: 10.5935/0100-4042.20150083
- 31 SLATER, J. C. The theory of complex spectra. **Physical Review Journals Archive**, v. 34, n. 10, p. 1293-1322, 1929. doi: 10.1103/PhysRev.34.1293
- 32 FORESMAN, J.; FRISH, E. **Exploring chemistry**. 2. ed. Pittsburg: Gaussian Inc, 1996. v. 21, 302 p. ISBN-10:0963676938
- 33 FORESMAN, J.; FRISCH, A. **Exploring chemistry with electronic structure methods**. 3 ed. Wallingford, CT, USA: Gaussian: Inc. 2015, 551 p. ISBN: 978-1-935522-03-4
- 34 THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**: Cambridge University Press. v.23 p. 542-548, 1927. doi: 10.1017/S0305004100011683
- 35 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964. doi: 10.1103/PhysRev.136.B864
- 36 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965. doi: 10.1103/PhysRev.140.A1133
- 37 SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General performance of density functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439-10452, 2007. doi: 10.1021/jp0734474

- 38 BECK, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 7, p. 5648-6, 1993. doi: 10.1063/1.464913
- 39 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988. doi: 10.1103/PhysRevB.37.785
- 40 BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098, 1988. doi: 10.1103/PhysRevA.38.3098
- 41 MARDIROSSIAN, N.; HEAD-GORDON, M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 115, n. 19, p. 2315-2372, 2017. doi: 10.1080/00268976.2017.1333644
- 42 YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1-3, p. 51-57, 2004. doi: 10.1016/j.cplett.2004.06.011
- 43 CHERMETTE, H. Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 178, p. 699-721, 1998. doi: 10.1002/chin.199912342
- 44 MOREIRA, O. B. D. O.; CASTRO, L. D. A.; OLIVEIRA, M. A. L. D. Cálculo e preparo de soluções tampão: guia completo usando o software PeakMaster®. **Química Nova**, v. 44, p. 783-791, 2021. doi: 10.21577/0100-4042.20170702
- 45 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. doi: 10.1039/B810189B
- 46 BARONE, V.; CESELIN, G.; FUSÈ, M.; TASINATO, N. Accuracy meets interpretability for computational spectroscopy by means of hybrid and double-hybrid functionals. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, p. 584203-14, 2020. doi: 10.3389/fchem.2020.584203
- 47 FLORES-LEONAR, M. M.; MORENO-ESPARZA, R.; UGALDE-SALDIVAR, V. M.; AMADOR-BEDOLLA, C. Further insights in DFT calculations of redox potential for iron complexes: The ferrocenium/ferrocene system. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1099, p. 167-173, 2017. doi: 10.1016/J.COMPTC.2016.11.023
- 48 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 8, p. 084106-15, 2008. doi: 10.1063/1.2834918

- 49 TUCKERMAN, M. E.; UNGAR, P. J.; VON ROSENVINGE, T.; KLEIN, M. L. Ab initio molecular dynamics simulations. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 31, p. 12878-12887, 1996. doi: 10.1021/jp960480+
- 50 HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. **Computer Physics Reports**, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. doi: 10.1016/0167-7977(85)90003-6
- 51 TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. doi: 10.1021/cr9904009
- 52 ONSAGER, L. Electric moments of molecules in liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 58, n. 8, p. 1486-1493, 1936. doi: 10.1021/ja01299a050
- 53 WANG, Y.; CHENG, X.; YANG, X.; YANG, X. DFT study of solvent effects for some organic molecules using a polarizable continuum model. **Journal of Solution Chemistry**, v. 35, n. 6, p. 869-878, 2006. doi: 10.1007/s10953-006-9034-0
- 54 FATHI AZARBAYJANI, A.; ALIASGHARLOU, N.; KHOSHBAKHT, S.; GHANBARPOUR, P.; RAHIMPOUR, E.; BARZEGAR-JALALI, M.; JOUYBAN, A. Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures: Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban–Acree Model. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 64, n. 6, p. 2273-2279, 2019. doi: 10.1021/acs.jced.8b01001
- 55 BACHRACH, S. M. Computational organic chemistry. **Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)**, v. 104, p. 394-426, 2008. doi: 10.1039/B719311B
- 56 PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000300023
- 57 TSUNEDA, T.; SONG, J.-W.; SUZUKI, S.; HIRAO, K. On Koopmans' theorem in density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 17, p. 174101-9, 2010. doi: 10.1063/1.3491272
- 58 LIU, C.; LI, Y.; TAKAO, M.; TOYAO, T.; MAENO, Z.; KAMACHI, T.; HINUMA, Y.; TAKIGAWA, I.; SHIMIZU, K.-I. Frontier molecular orbital based analysis of solid–adsorbate interactions over group 13 metal oxide surfaces. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 124, n. 28, p. 15355-15365, 2020. doi: 10.1021/acs.jpcc.0c04480
- 59 FLEMING, I. **Molecular orbitals and organic chemical reactions**. Student ed. University of Cambridge, UK: John Wiley & Sons. 2009. 378 p. ISBN: 978-0-470-74660-8 (H/B)
- 60 ZHUO, L. G.; LIAO, W.; YU, Z. X. A frontier molecular orbital theory approach to understanding the Mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using HOMO and LUMO energies. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 336-345, 2012. doi: 10.1002/ajoc.201200103

- 61 FUKUI, K. The role of frontier orbitals in chemical reactions (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 21, n. 11, p. 801-809, 1982. doi: 10.1002/anie.198208013
- 62 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. doi: 10.1016/j.molstruc.2012.09.047
- 63 BATISTA, V. H.; GRANATO, A. C.; ANGELOTTI, W. F. Comparação entre Funcionais de Densidade no Estudo de Propriedades Eletrônicas de derivados da Artemisinina. **Química Nova**, v. 39, p. 298-304, 2016. doi: 10.5935/0100-4042.20160040
- 64 DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, p. 501-508, 2001. doi: 10.1590/S0100-40422001000400011
- 65 CHERMETTE, H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 129-154, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A
- 66 OLIVEIRA, B. G.; DE ARAÚJO, R. C. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. **Química Nova**, v. 30, p. 791-796, 2007. doi: 10.1590/S0100-40422007000400007
- 67 HAN, B.; ISBORN, C. M.; SHI, L. Determining partial atomic charges for liquid water: Assessing electronic structure and charge models. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 17, n. 2, p. 889-901, 2021. doi: 10.1021/acs.jctc.0c01102
- 68 MEHMOOD, A.; JANESKO, B. G. An Orbital-Overlap Complement to Atomic Partial Charge. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 24, p. 6878-6881, 2017. doi: 10.1002/anie.201702715
- 69 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. doi: 10.1002/ijch.198000027
- 70 BOTELHO, F. D.; OLIVEIRA, R. S. S.; ALMEIDA, J. S. F. D.; FRANÇA, T. C. C.; JÚNIOR, I. B. 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, n. 2, p. 161-171, 2021. doi: 10.21577/0100-4042.20170683
- 71 BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361-373, 1990. doi: 10.1002/jcc.540110311

- 72 LI, G.; STENLID, J. H.; AHLQUIST, M. S.; BRINCK, T. Utilizing the Surface Electrostatic Potential to Predict the Interactions of Pt and Ni Nanoparticles with Lewis Acids and Bases— $\sigma$ -Lumps and  $\sigma$ -Holes Govern the Catalytic Activities. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 124, n. 27, p. 14696-14705, 2020. doi: 10.1021/acs.jpcc.0c03714
- 73 ANDRIENKO, G. Chemcraft - Graphical software for visualization of quantum chemistry computations. version 1.8. 2010. Disponível em: <http://www.chemcraftprog.com>. Acesso em 20 de janeiro de 2021.
- 74 LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012. doi: 10.1002/jcc.22885
- 75 OLIVEIRA, B. G. O estado da arte da ligação de Hidrogênio. **Química Nova**, v. 38, p. 1313-1322, 2015. doi: 10.5935/0100-4042.20150146
- 76 YOUNG, D. C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real – World Problems**. 1 ed. New York: John Wiley & Sons, 2001. 398 p. ISBN: 0-471-22065-5
- 77 SOLOMONS, T.; GRAHAM-FRYHLEG, G. **Química Orgânica**. 8 ed, vol 1. Rio de Janeiro: LTC. 2005. 766 p. ISBN: 9788521614494
- 78 FIFIELD, F. W.; KEALEY, D. **Principles and practice of analytical chemistry**. 4 ed., London: Blackie Academic & Professional. 1995. 560 p. ISBN 0751402265.
- 79 LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. 2 ed. Boston: Elsevier. 2011. 239 p. ISBN 978-0-12-386984-5
- 80 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
- 81 LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004. doi: 10.1590/S0100-40422004000400025
- 82 SOCRATES, G. **Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts**. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 2004. 366 p. ISBN 0470093072.
- 83 HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. 5 ed. São Paulo: Bookman, 2002. 838 p. ISBN 978-85-7307-976-0
- 84 PAN, Y.; PANG, W.; LV, J.; WANG, J.; YANG, C.; GUO, W. Solid state characterization of azelnidipine–oxalic acid co-crystal and co-amorphous complexes: The effect of different azelnidipine polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 138, p. 302-315, 2017. doi: 10.1016/j.jpba.2017.02.005
- 85 STRUTT, J. W. XV. On the light from the sky, its polarization and colour. **The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, v. 41, n. 271, p. 107-120, 1871. doi: 10.1080/14786447108640452

- 86 DE FARIA, D.; SANTOS, L.; GONÇALVES, N. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. **Química nova**, v. 20, p. 319-323, 1997. doi: 10.1590/S0100-40421997000300014
- 87 YAMAMOTO, K.; KOJIMA, T.; KARASHIMA, M.; IKEDA, Y. Physicochemical evaluation and developability assessment of co-amorphouses of low soluble drugs and comparison to the co-crystals. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.2. p. 251-8555, 2016. doi: 10.1248/cpb.c16-00604
- 88 HEINZ, A.; STRACHAN, C. J.; GORDON, K. C.; RADES, T. Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n. 8, p. 971-988, 2009. doi: 10.1211/jpp/61.08.0001
- 89 NARALA, S.; NYAVANANDI, D.; SRINIVASAN, P.; MANDATI, P.; BANDARI, S.; REPKA, M. A. 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. 102209-1-102209-11, 2020. doi: 10.1016/j.jddst.2020.102209
- 90 GOODMAN, L.; GILMAN, A.; BRUNTON, L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12<sup>a</sup> ed. New York: Editora Mc Graw Hill. 2003. 2101 p. ISBN: 978-85-8055-117-4
- 91 SACHAN, N. K.; BHATTACHARYA, A.; PUSHKAR, S.; MISHRA, A. Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. **Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)**, v. 3, n. 2, p. 76-82, 2014. doi: 10.4103/0973-8398.55042
- 92 RICARTE, R. G.; LODGE, T. P.; HILLMYER, M. A. Detection of pharmaceutical drug crystallites in solid dispersions by transmission electron microscopy. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 983-990, 2015. doi: 10.1021/mp500682x
- 93 HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 25-46, 2017. doi: 10.1016/j.addr.2017.03.002
- 94 DHANDE, L. B.; DESHMUKH, M. T.; KHOPADE, A. N.; SHETE, R. V.; KUNJIR, V. V. A Review on Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 11, n. 1, p. 182-187, 2021. doi: 10.22270/jddt.v11i1.4489
- 95 NAJAR, A. A.; AZIM, Y. Pharmaceutical co-crystals: A new paradigm of crystal engineering. **Journal of the Indian Institute of Science**, v. 94, n. 1, p. 45-68, 2014. doi: 10.20902/IJCTR.2019.130326
- 96 RITIKA, H. S.; AGGARWAL, G. Formulation tactics for the delivery of poorly soluble drugs. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, n. 3, p. 914-923, 2012. doi: 10.1517/17425247.4.4.403

- 97 ELDER, D. P.; HOLM, R.; DE DIEGO, H. L. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 88-100, 2013. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.028
- 98 GOOD, D. J.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 5, p. 2252-2264, 2009. doi: 10.1021/cg801039j
- 99 WEYNA, D. R.; SHATTOCK, T.; VISHWESHWAR, P.; ZAWOROTKO, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 2, p. 1106-1123, 2009. doi: 10.1021/cg800936d
- 100 JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n. 12, p. 1571-1586, 2009. doi: 10.1211/jpp/61.12.0001
- 101 ROCHA, A. B.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A.; SIEDLER, S.; STULZER, H. K.; CUFFINI, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystal: uma estratégia promissora na área farmacêutica. **Química Nova**, v. 39, p. 1112-1125, 2016. doi: 10.21577/0100-4042.20160139
- 102 QIAO, N.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W.; MALEK, N.; DAVIES, A.; TRAPPITT, G. Pharmaceutical cocrystals: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1-2, p. 1-11, 2011. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037
- 103 KARAGIANNI, A.; KACHRIMANIS, K.; NIKOLAKAKIS, I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 981-26, 2018. doi: 10.3390/pharmaceutics10030098
- 104 MONEGHINI, M.; ZINGONE, G.; DE ZORDI, N. Influence of the microwave technology on the physical-chemical properties of solid dispersion with Nimesulide. **Powder Technology**, v. 195, n. 3, p. 259-263, 2009. doi: 10.1016/j.powtec.2009.06.006
- 105 CARRAZZA, M. Z. N. **A metemoglobinemia e a dapsonemia como indicadores na intoxicação aguda por dapsona.** 1998. 101p. Tese (doutorado) Programa de Pós Graduação em Toxicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 106 FROMM, E.; WITTMANN, J. Derivate des p-Nitrothiophenols. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 41, n. 2, p. 2264-2273, 1908. doi: 10.1002/cber.190804102131
- 107 DOMAGK, G. Ein beitrag zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. **DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 61, n. 07, p. 250-253, 1935. doi: 10.1055/s-0028-1129486
- 108 VAN ZYL, J. M.; BASSON, K.; KRIEGLER, A.; VAN DER WALT, B. J. Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system: a possible

- correlation with their anti-inflammatory properties. **Biochemical Pharmacology**, v. 42, n. 3, p. 599-608, 1991. doi: 10.1016/0006-2952(91)90323-w
- 109 GOULART, I. M. B.; ARBEX, G. L.; RODRIGUES, M. S.; GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Química Nova**, v. 35(5), p. 453-460, 2002. doi: 10.1590/S0037-86822002000500005
- 110 LASTÓRIA, C. L.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects – part 1\*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89(2), p. 205-18, 2014. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142450
- 111 WOZEL, V. G. Innovative use of dapsone. **Dermatologic Clinics**, v. 28, n. 3, p. 599-610, 2010. doi: 10.1016/j.det.2010.03.014
- 112 BRAUN, D. E.; VICKERS, M.; GRIESSER, U. J. Dapsone form V: A late appearing thermodynamic polymorph of a pharmaceutical. **Molecular Pharmaceutics**, v. 16, n. 7, p. 3221-3236, 2019. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00419
- 113 BRAUN, D. E.; KRÜGER, H.; KAHLENBERG, V.; GRIESSER, U. J. Molecular level understanding of the reversible phase transformation between forms III and II of dapsone. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 10, p. 5054-5060, 2017. doi: 10.1021/acs.cgd.7b01089
- 114 BRAUN, D. E.; GRIESSER, U. J. Supramolecular organization of nonstoichiometric drug hydrates: Dapsone. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 3101-3117, 2018. doi: 10.3389/fchem.2018.00031
- 115 PORTO, D. L. **Contribuições sobre estudos térmicos (TG/DTG, DTA, DSC e DSC-Fotovisual) da rifampicina e seus principais produtos de degradação**. 2014. 141p. Tese (Mestrado) Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- 116 DAMASCENO JUNIOR, E.; ALMEIDA, J. M. F. D.; SILVA, I. D. N.; ASSIS, M. L. M. D.; SANTOS, L. M. D.; DIAS, E. F.; SILVA, F. E. D.; FERNANDES, N. S.; SILVA, D. R. D. Obtaining and applying nanohybrid palygorskite-rifampicin in the pH-responsive release of the tuberculostatic drug. **Langmuir**, v. 36, n. 34, p. 10251-10269, 2020. doi: 10.1021/acs.langmuir.0c01834
- 117 NOGUEIRA, L. D. P. P.; DE OLIVEIRA, Y. S.; FONSECA, J. D. C.; COSTA, W. S.; RAFFIN, F. N.; ELLENA, J.; AYALA, A. P. Crystalline structure of the marketed form of Rifampicin: a case of conformational and charge transfer polymorphism. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 260-266, 2018. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.10.083
- 118 PRANKERD, R. J.; WALTERS, J. M.; PARNES, J. H. Kinetics for degradation of rifampicin, an azomethine-containing drug which exhibits reversible hydrolysis in acidic solutions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 78, n. 1-3, p. 59-67, 1992. doi: 10.1016/0378-5173(92)90355-6

- 119 CHAUHAN, D.; KAMAL, R.; SAXENA, A. Therapy of Leprosy-Present Strategies and Recent Trends with Immunotherapy. **Journal of Dermatology Research and Therapy**, v. 6, p. 093-6, 2020. doi: 10.23937/2469-5750/1510093
- 120 HENWOOD\*, S. Q.; LIEBENBERG, W.; TIEDT, L. R.; LÖTTER, A. P.; DE VILLIERS, M. M. Characterization of the solubility and dissolution properties of several new rifampicin polymorphs, solvates, and hydrates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, n. 10, p. 1017-1030, 2001. doi: 10.1081/ddc-100108364
- 121 IBIAPINO, A. L.; SEICEIRA, R. C.; PITALUGA, A.; TRINDADE, A. C.; FERREIRA, F. F. Structural characterization of form I of anhydrous rifampicin. **CrystEngComm**, v. 16, n. 36, p. 8555-8562, 2014. doi: 10.1039/c4ce01157k
- 122 WICHER, B.; PYTA, K.; PRZYBYLSKI, P.; TYKARSKA, E.; GDANIEC, M. 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. doi: 10.1107/S0108270112015296
- 123 ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2007. 113p . Tese (Mestrado) Pós Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de Sao Paulo, São Paulo.
- 124 HENWOOD, S.; DE VILLIERS, M.; LIEBENBERG, W.; LÖTTER, A. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 403-408, 2000. doi: 10.1081/ddc-100101246
- 125 BECKER, C.; DRESSMAN, J.; JUNGINGER, H.; KOPP, S.; MIDHA, K.; SHAH, V.; STAVCHANSKY, S.; BARENDTS, D. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: rifampicin. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 7, p. 2252-2267, 2009. doi: 10.1002/jps.21624
- 126 LANE, B. G. Oxalate, germin, and the extracellular matrix of higher plants. **The FASEB Journal**, v. 8, n. 3, p. 294-301, 1994. doi: 10.1096/fasebj.8.3.8143935
- 127 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. doi: 10.1111/jfpp.12502
- 128 THALLADI, V. R.; NÜSSE, M.; BOESE, R. The melting point alternation in  $\alpha$ ,  $\omega$ -alkanedicarboxylic acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 38, p. 9227-9236, 2000. doi: 10.1021/ja0011459
- 129 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. doi: 10.1021/cg400668w
- 130 SABINE, T.; COX, G.; CRAVEN, B. A neutron diffraction study of  $\alpha$ -oxalic acid dihydrate. **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and**

- Crystal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 2437-2441, 1969. doi: 10.1107/S0567740869005905
- 131 VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; DAS NEVES, J.; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85-101, 2016. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.012
- 132 MORISSETTE, S. L.; ALMARSSON, Ö.; PETERSON, M. L.; REMENAR, J. F.; READ, M. J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S.; CIMA, M. J.; GARDNER, C. R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.020
- 133 ZHU, S.; GAO, H.; BABU, S.; GARAD, S. Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 97-107, 2018. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00738
- 134 LENZ, E.; JENSEN, K. T.; BLAABJERG, L. I.; KNOP, K.; GROHGANZ, H.; LÖBMANN, K.; RADES, T.; KLEINEBUDDE, P. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin–arginine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 96, p. 44-52, 2015. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.07.011
- 135 BHANDARI, M. S.; WAIRKAR, S. M.; PATIL, U. S.; JADHAV, N. R. Co-amorphization of Ibuprofen by Paracetamol for Improved Processability, Solubility, and In vitro Dissolution. **Acta Chimica Slovenica**, v. 65, n. 3, p. 492-501, 2018. doi: 10.17344/acsi.2017.3822
- 136 LÖBMANN, K.; STRACHAN, C.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; KORHONEN, O.; LAITINEN, R. 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. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.02.004
- 137 DATTA, S.; GRANT, D. J. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 42-57, 2004. doi: 10.1038/nrd1280
- 138 ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, R. A.; SADLEJ, J.; SCHEINER, S.; ALKORTA, I.; CLARY, D. C.; CRABTREE, R. H.; DANNENBERG, J. J.; HOBZA, P. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637-1641, 2011. doi: 10.1351/PAC-REC-10-01-02
- 139 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. doi: 10.1007/s12039-016-1172-3

- 140 CRUZ-CABEZA, A. J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. **CrystEngComm**, v. 14, n. 20, p. 6362-6365, 2012. doi: 10.1039/C2CE26055G
- 141 CHENEY, M. L.; SHAN, N.; HEALEY, E. R.; HANNA, M.; WOJTAS, L.; ZAWOROTKO, M. J.; SAVA, V.; SONG, S.; SANCHEZ-RAMOS, J. R. Effects of crystal form on solubility and pharmacokinetics: a crystal engineering case study of lamotrigine. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 1, p. 394-405, 2010. doi: 10.1021/cg901010v
- 142 PERRIN, D. D.; DEMPSEY, B.; SERJEANT, E. P. **pKa prediction for organic acids and bases**. 1 ed. London : Chapman and Hall, 1981. 146 p. ISBN: 041222190X
- 143 KIM, S.; CHEN, J.; CHENG, T.; GINDULYTE, A.; HE, J.; HE, S.; LI, Q.; SHOEMAKER, B. A.; THIESSEN, P. A.; YU, B. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D1102-D1109, 2019. doi: 10.1093/nar/gky1033
- 144 HOWES, B. D.; GUERRINI, L.; SANCHEZ-CORTES, S.; MARZOCCHI, M. P.; GARCIA-RAMOS, J. V.; SMULEVICH, G. The influence of pH and anions on the adsorption mechanism of rifampicin on silver colloids. **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. 38, n. 7, p. 859-864, 2007. doi: 10.1002/jrs.1727
- 145 DINIZ, L. F.; CARVALHO JR, P. S.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J. Reducing the hygroscopicity of the anti-tuberculosis drug (S, S)-ethambutol using multicomponent crystal forms. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 5, p. 2622-2630, 2017. doi: 10.1021/acs.cgd.7b00144

## **CAPÍTULO II: Sistema Binário DPS-OXA**

## II.1 INTRODUÇÃO

A DPS (4,4'-diaminodifenil sulfona) é um antibiótico sintético que de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é classificado como fármaco da Classe II, sendo utilizado desde a década de 1940 para tratamento da Hanseníase [1-3]. Atualmente, para o tratamento desta doença, utilizam-se uma combinação da DPS, com a RIF e a clofazimina (CFZ) [4-7]. Além disso, estudos são realizados constantemente para melhoria de propriedades físico-químicas de fármacos pouco solúveis como os supracitados, como já disponível na literatura [8-13].

A DPS, além de ser pouco solúvel em água, apresenta polimorfismo no qual Forma III seria a forma mais estável, conforme abordado no Capítulo I sessão I.3.4.1 [14]. Dessa forma o estudo teórico investigando as propriedades da DPS e sua interação intermolecular com  $\text{OXA}^{2-}$  e  $\text{OXA}^-$  foi realizada com base em sua estrutura correspondente à Forma III, disponível no CCDC, explorada com o software *ChemCraft* [14]. Já o OXA possui solubilidade alta e de acordo com SCB é classificado como da Classe I, onde foram utilizados na preparação da dispersão sólida experimentalmente, em trabalho anterior desenvolvido por outros autores, sendo os síntons da dispersão sólida estudados teoricamente no presente trabalho [1, 15-20].

Devido à diferença de  $\text{pK}_a$ , as interações intermoleculares dos sistemas  $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$  e  $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$  ocorreram de forma espontâneas e favoráveis, com a  $\text{DPSH}^{2+}$  interagindo com  $\text{OXA}^{2-}$ , e também ocorreu a interação  $\text{DPSH}^+$ - $\text{OXA}^-$ , com  $\text{DPSH}^+$  interagindo com  $\text{OXA}^-$ , ambas simulando a dispersão sólida experimental realizada por BEZERRA, 2019 [13]. No presente estudo teórico foram realizados cálculos DFT [21] de otimização de geometria e de frequências vibracionais das espécies químicas e interações, empregando-se o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com os conjuntos de funções de base 6-311++G(d,p) [22-24], utilizou o solvente metanol aplicando o método de solvatação *Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model* (IEFPCM) [25], no qual os cálculos computacionais foram realizados por meio do software *Gaussian16* [26]. Assim simulando o estudo experimental e investigando propriedades importantes e essenciais para compreensão do sistema como: propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e análises de espectros de FT-IR e Raman.

## II.2. METODOLOGIA

## II.2.1 Método

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), sob Coordenação do Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, localizado na Universidade Federal do Maranhão - Campus Bom Jesus - Imperatriz - MA, no prédio do Programa de Pós Graduação de Ciências dos Materiais (PPGCM).

Foram utilizados computadores do laboratório para a preparação de arquivos de entrada e para a submissão de cálculos computacionais em *clusters* de computadores de alta performance, da *Digital Research Alliance of Canada*. Esses computadores são caracterizados por uma elevada capacidade de processamento, com maior eficiência na realização de cálculos computacionais na realização dos estudos teóricos desenvolvidos no presente trabalho. O acesso ao cluster é viabilizado a partir da parceria com o pesquisador canadense Dr. Stanislav R. Stoyanov.

Para o tratamento das estruturas químicas dos sistemas estudados no presente trabalho foi empregado o software *ChemCraft* [27]. O mesmo permite a obtenção das matrizes de coordenadas cartesianas correspondentes aos sistemas estudados, que foram úteis para a criação dos arquivos de entrada (*input files*), necessários para a execução dos cálculos computacionais. As estruturas química da DPS foi obtida do banco de dados CCDC [28], enquanto a estrutura do OXA foi desenhada no próprio software *ChemCraft* [27]. Posteriormente, foi possível o tratamento das estruturas químicas, que foram úteis na criação dos arquivos de entrada (*input files*).

O funcional DFT  $\omega$ B97X-D [22] foi usado na realização de todos os cálculos realizados no presente trabalho, uma vez que comparado a métodos *ab initio*, viabiliza um ganho significativo na velocidade de execução dos cálculos [29]. Foi adotado o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [30] no estudo da interação da DPS com OXA (neutros) e para interação da dapsona protonada (DPSH<sup>+</sup>) com o íon formado a partir da desprotonação do ácido oxálico (OXA<sup>-</sup>) e também no estudo da interação da dapsona diprotonada (DPSH<sup>2+</sup>) com o íon formado a partir da perda de dois prótons pelo ácido oxálico (OXA<sup>2-</sup>). O modelo de solvatação IEFPCM [31] foi usado no estudo do efeito de solvatação dos sistemas químicos estudados, empregando-se metanol como solvente [32].

Primeiramente, para interações DPS-OXA e suas respectivas espécies químicas isoladas, foram atribuídos cargas e multiplicidades de *spin* 0 e 1. A DPSH<sup>+</sup> adotadas uma carga

e multiplicidade de spin +1 e 1 e  $\text{OXA}^-$  com carga e multiplicidade de spin -1 e 1. Os cálculos computacionais para as interações intermoleculares dessas espécies em estudo foram realizados para  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$ , assumindo carga e multiplicidade 0 e 1. Em outra etapa, foi atribuído a  $\text{DPSH}^{2+}$  carga e multiplicidade de *spin* +2 e 1 e  $\text{OXA}^{2-}$  com carga e multiplicidade de *spin* -2 e 1. Logo, as interações intermoleculares  $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$ , para esta nova etapa, foram adotadas carga e multiplicidade 0 e 1. Vale ressaltar que, todas as informações citadas anteriormente, foram utilizadas nos arquivos de entrada para a submissão dos cálculos no software *Gaussian 16* [26], juntamente com as informações do processador desse respectivo programa. Todo o procedimento realizado, como descrito acima, foi realizado no vácuo, ou seja, sem a influência de solvente.

O software *ChemCraft* foi utilizado novamente para a análise dos arquivos de saída (*output files*). Com o programa, foram explorados dados dos cálculos de otimização de geometria, frequências vibracionais, espectroscopia (IR e Raman), bem como de propriedades eletrônicas e termodinâmicas dos sistemas estudados. Vale ressaltar que o estudo experimental foi realizado por BEZERRA, 2019 [13], sendo esses resultados combinados com os dados teóricos obtidos no presente trabalho, viabilizando investigações aprofundadas do sistema DPS-OXA.

O fator de correção para ajuste dos espectros teóricos de IR e Raman foi obtido do *Computational Chemistry Comparison and Benchmark Data Base* (CCCBDB) [33, 34]. Deste modo, os espectros foram obtidos utilizando-se o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [22], sendo adotado o fator de correção 0,975 [33, 34], garantindo melhor ajuste dos dados teóricos obtidos neste trabalho com os obtidos experimentalmente por BEZERRA, 2019 [13].

A partir dos cálculos de otimização de geometria e de frequências vibracionais para os compostos individualmente e para as interações, foram também obtidos diversos outros parâmetros para o estudo teórico. Nesses cálculos, as frequências vibracionais calculadas são todas positivas confirmando que as geometrias otimizadas correspondem a um mínimo na superfície de energia potencial em cada caso. E a partir das otimizações de geometrias obtidas foram então determinadas cargas atômicas parciais utilizando o modelo CHELPG [35, 36] e o modelo de Mulliken [24, 35, 37]. Foram obtidos Mapas de Potencial Eletrostático (MPE), também com a realização de uma análise quantitativa de valores de potencial eletrostático, empregando o software *Multiwfn* [38]. E por fim, foram obtidas as distribuições dos orbitais de

fronteira HOMO e LUMO, índices de reatividade e parâmetros termodinâmicos dos sistemas estudados.

No estudo das interações intermoleculares, a geometria inicial foi construída com base nas otimizações de geometrias dos compostos isolados, aproximando os grupos mais propensos a estarem envolvidos nas interações mais favoráveis, como observado a partir das análises de potencial eletrostático de grupos de cada uma das espécies [38]. Posteriormente, foram realizados cálculos de variações de entalpia ( $\Delta H$ ), energia livre de Gibbs ( $\Delta G^{298}$ ) e energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero (do inglês, *Zero Point Vibrational Energy* - ZPVE) ( $\Delta E_{ZPVE}$ ), a partir da Equação II.1, mostrada abaixo:

$$\Delta X = X_{\text{int}} - (X_{\text{cpt1}} + X_{\text{cpt2}}) \quad (\text{II.1})$$

Na Equação II.1, o termo “ $X_{\text{int}}$ ” corresponde ao parâmetro para o sistema com as espécies interagindo (o heterodímero), enquanto “ $X_{\text{cpt1}}$ ” e “ $X_{\text{cpt2}}$ ” correspondem aos sistemas com cada uma das espécies, individualmente. Os valores de energia são extraídos dos arquivos de saída (*output files*), utilizando o software *ChemCraft* na análise [27]. Os valores são obtidos em *Hartree*, e convertidos posteriormente para kcal/mol, considerando-se que 1 *Hartree* corresponde a 627,5 kcal/mol. Assim, foi possível a realização de estudo de diferentes interações intermoleculares de síntons correspondentes à interação fármaco-coformador, sendo selecionadas as interações mais favoráveis, ou seja, aquelas com valores de  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta E_{ZPVE}$  mais negativos, correspondendo àquelas com maior contribuição na formação da dispersão sólida. Foram realizados cálculos das interações tanto no vácuo quanto em solvente, avaliando-se a influência do efeito de solvatação na interação, em cada caso.

É importante destacar que nos cálculos das interações foi considerado também o erro de superposição de base (do inglês, *Basis Set Superposition Error* - BSSE) [39]. Todos os cálculos foram realizados seguindo condições padrão do *Gaussian 16* [26], com a pressão atmosférica de 1 atm e temperatura de 25 °C (273 K).

### II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho, foram estudados por meio de cálculos DFT [24] os fármacos DPS e conformador OXA. Foram estudados também íons formados a partir desses compostos, bem as respectivas interações fármaco-coformador na formação de dispersões sólidas.

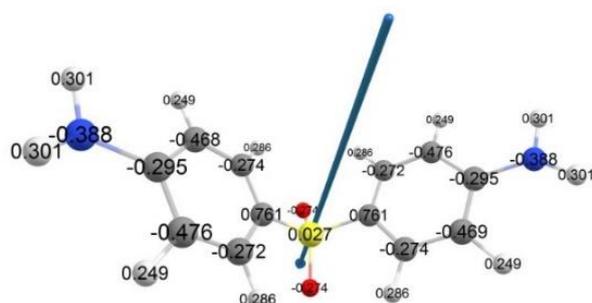
A seguir são apresentadas as otimizações de geometrias das espécies químicas em estudo, cargas atômicas parciais, mapas de potenciais eletrostáticos e momentos de dipolos calculados. Além disso, serão apresentados também orbitais moleculares HOMO e LUMO, frequências vibracionais, espectros FT-IR e propriedades termodinâmicas, calculados para as espécies químicas em estudo.

### II.3.1 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas da Dapsona (DPS) calculado com o Conjunto de Funções de Base 6-311++G(d,p)

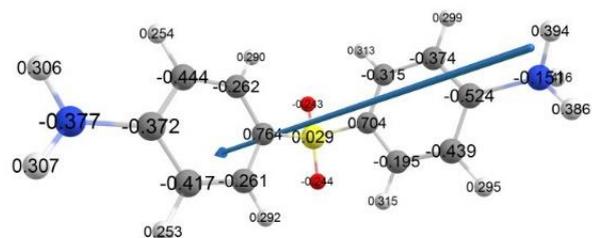
#### II.3.1.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) da DPS

Foi possível a obtenção das otimizações de geometrias a partir de cálculos DFT [21, 24], partindo-se das estruturas químicas desenhadas por meio do uso do software *ChemCraft* [27]. Todos os cálculos foram realizados utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D, considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [31], com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) para DPS,  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{DPSH}^{2+}$ , bem como para suas interações.[27, 40].

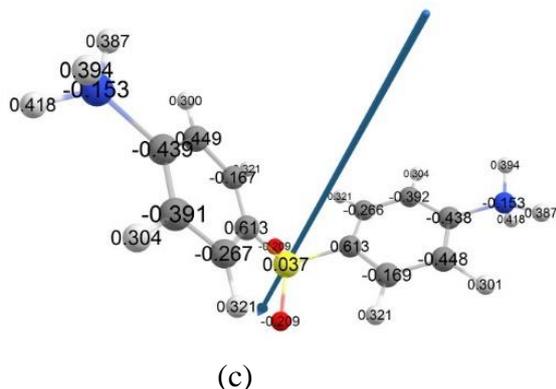
Na Figura II.1 são apresentadas as otimizações de geometrias, com as cargas atômicas parciais calculadas, obtidas para DPS,  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{DPSH}^{2+}$ .



(a)



(b)



**Figura II.1.** Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) DPS; (b) DPSH<sup>+</sup>; (c) DPSH<sup>2+</sup>.

As otimizações de geometrias obtidas correspondem as conformações semi-estendidas, confirmadas como mínimo na superfície de energia potencial a partir dos cálculos de frequências vibracionais, já que todas as frequências vibracionais calculadas são positivas [41]. Os vetores de momento de dipolo ajudam na construção do arquivo de entrada (*input file*) para o estudo das interações intermoleculares, sendo que por meio deste podemos determinar a melhor orientação favorecendo a interação. Na Tabela II.1 são apresentados os valores de momento de dipolo calculados, em Debye, das espécies DPS, DPSH<sup>+</sup> e DPSH<sup>2+</sup>.

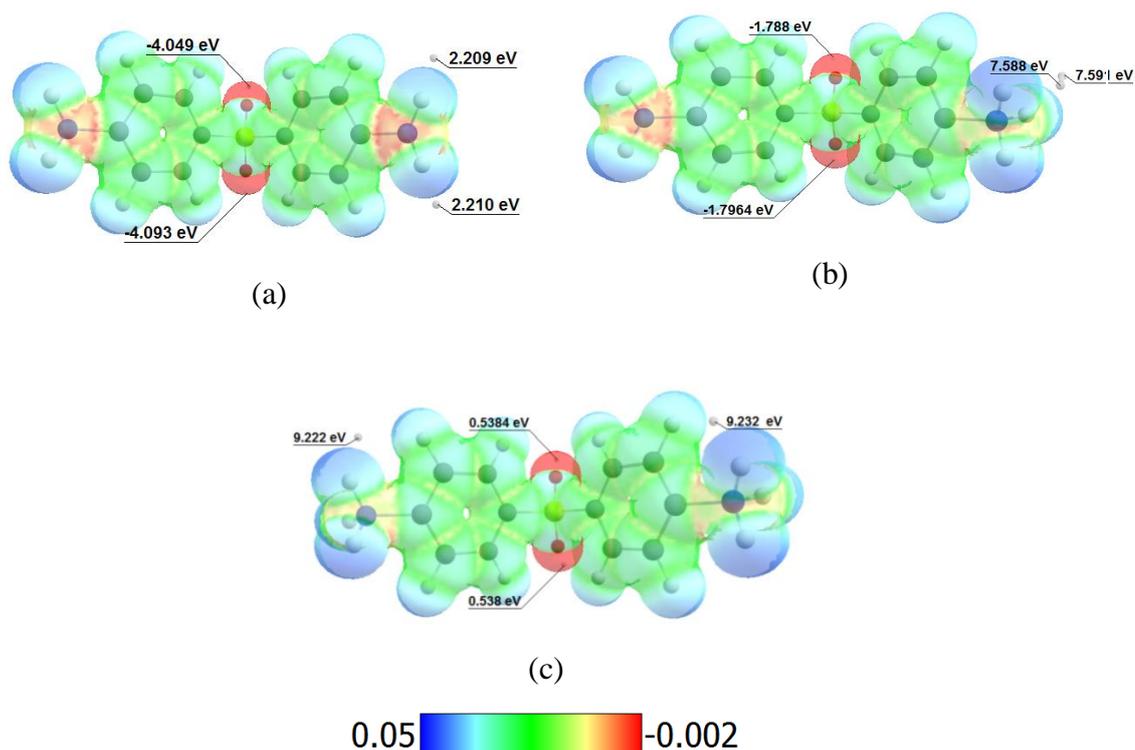
**Tabela II.1.** Valores de momento de dipolo das espécies DPS, DPSH<sup>+</sup> e DPSH<sup>2+</sup>.

Espécies Químicas	DPS	DPSH <sup>+</sup>	DPSH <sup>2+</sup>
Momento de Dipolo	12,49 D	26,23 D	24,29 D

Com base na Tabela II.1, com a monoprotonação, o momento de dipolo resultante aumenta consideravelmente, mostrando que ocorre uma mudança significativa, com maior assimetria na distribuição de cargas no sistema. Com a segunda protonação, o momento de dipolo continua elevado, porém um pouco mais baixo que no caso anterior. Estas alterações observadas influenciam na interação fármaco-coformador.

Foram obtidos os mapas de potencial eletrostático (MPE) para as espécies químicas estudadas, a partir da otimização de geometria utilizando o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [22], o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [24] e considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [31], para DPS, DPSH<sup>+</sup> e DPSH<sup>2+</sup>. Esses dados foram extraídos do arquivo na extensão *fchk*, utilizando o software *ChemCraft* para leitura dos dados

[27]. A análise foi realizada com intuito de se estudar a distribuição de cargas nas espécies estudadas. As regiões em azul são aquelas com menor densidade eletrônica, ao passo que as regiões em vermelho são aquelas com maior densidade eletrônica. Foi realizada também uma análise quantitativa, com determinação de valores de potenciais máximos e mínimos nas estruturas químicas, empregando-se o programa *Multiwfn*, como mostra a Figura II.2 [38].



**Figura II.2.** Mapas de potencial eletrostático calculados para DPS (a), DPSH<sup>+</sup> (b) e DPSH<sup>2+</sup>.

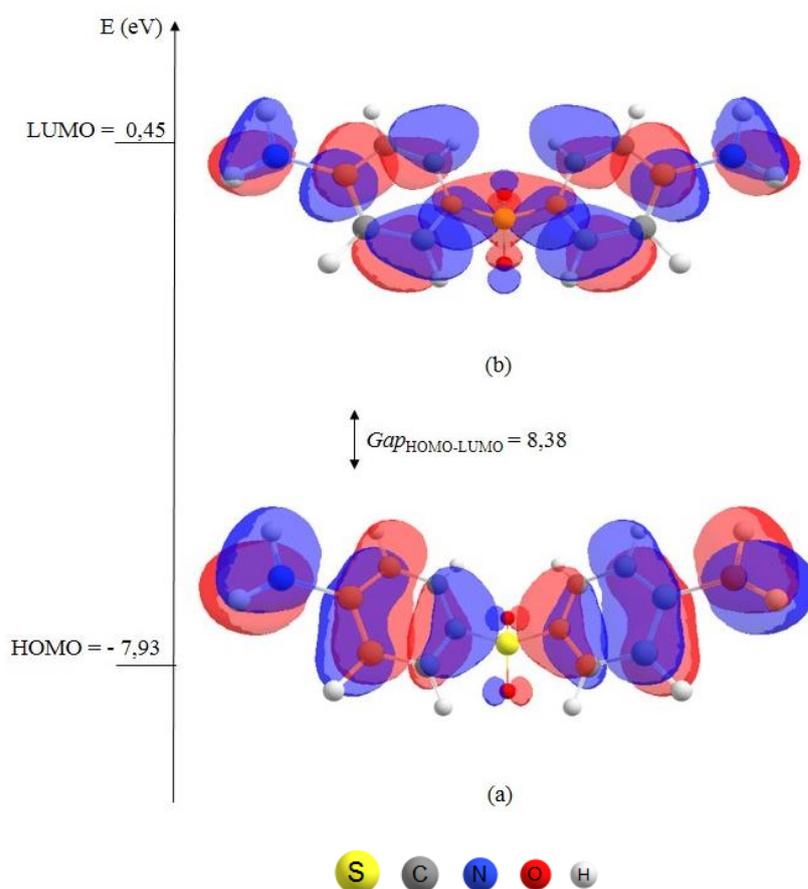
Na Figura II.2 em (a), (b) e (c) os dois átomos de oxigênio do grupo sulfonil baseado no IFA, essa região é considerada com a região de mais alta densidade eletrônica, indicando que esses dois átomos são fortes receptores de átomos de hidrogênio, possibilitando uma interação intermolecular com o coformador OXA por ligação de hidrogênio. Nota-se regiões de caráter eletrofílicas nos átomos de hidrogênio presentes no grupamento amina nas extremidades da DPS, sendo região evidenciada na protonação da espécie química.

As regiões eletrofílicas (azuis) correspondem também aos átomos de hidrogênio situados no anel aromático da DPSH<sup>+</sup>. Já na Figura II.2 (c), os átomos de hidrogênio presentes no anel aromático da DAPH<sup>2+</sup>, são caracterizados como regiões de baixas densidades eletrônicas, no qual foi possível nessa região uma das interações por ligações de hidrogênio obtidas no trabalho.

### II.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira da DPS

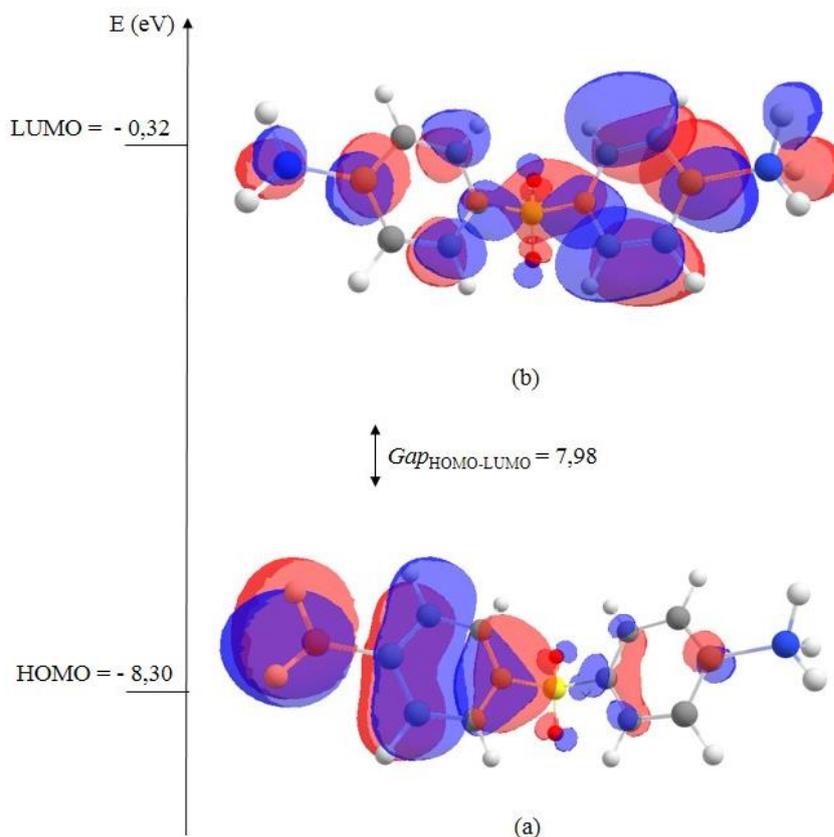
Para melhor compreensão da estabilidade e das propriedades eletrônicas dos compostos químicos em estudo foram analisados os orbitais moleculares de fronteira. Isto consiste, portanto, na análise dos orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de alta energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia).

O módulo da energia de HOMO pode ser associada à energia de ionização (EI), como sendo a energia necessária para retirar um elétron desse orbital. E o módulo da energia de LUMO é associada à afinidade eletrônica (AE), que está relacionada à energia liberada quando elétron está nesse orbital. Vale ressaltar que, os orbitais de fronteira podem ser associados ao potencial nucleofílico de uma molécula, considerando a energia de HOMO, enquanto o potencial eletrofílico, portanto, está relacionado à energia de LUMO [42, 43]. Abaixo, na Figura II.3, temos as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO da DPS.



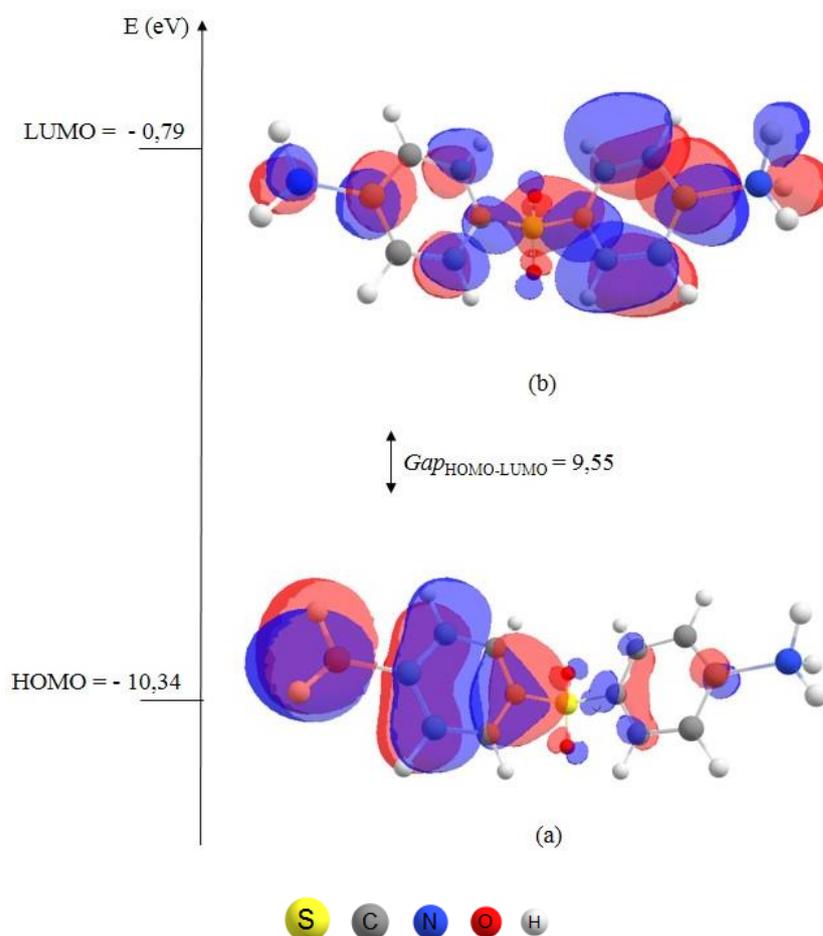
**Figura II.3.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO de DPS (a) e LUMO de DPS (b).

Na Figura II.3 obtemos as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO da DPS, sendo a energia de HOMO igual a -7,93 eV e a energia de LUMO igual a 0,45 eV. Logo, a diferença de energia, correspondente ao  $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}$  ( $\Delta\text{EHL}$ ), é de 8,38 eV. Logo abaixo na Figura II.4, tem-se as isosuperfícies dos orbitais (HOMO e LUMO) para a  $\text{DPSH}^+$ .



**Figura II.4.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO de  $\text{DPSH}^+$  (a) e LUMO de  $\text{DPSH}^+$  (b).

Na Figura II.4 tem-se as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO de  $\text{DPSH}^+$ , com a energia de HOMO igual a -8,30 eV e a energia de LUMO igual a -0,32 eV. Logo, a diferença de energia correspondente ao  $\Delta\text{EHL}$  é de 7,98 eV. E já na Figura II.5 tem-se as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO referentes a  $\text{DPSH}^{2+}$ .



**Figura II.5.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO de DPSH<sup>2+</sup> (a) e LUMO de DPSH<sup>2+</sup> (b).

Com base na Figura II.5, em (a) e (b), ressalta-se a importância dos átomos de oxigênio do grupo sulfonil e dos átomos de nitrogênio da DPSH<sup>2+</sup>. Pois os orbitais HOMO estão localizados próximos a esses átomos. De acordo com essas observações, os átomos de oxigênio e de nitrogênio têm tendência de atuarem como doadores de elétrons durante a interação intermolecular. A energia de HOMO neste caso é de  $-10,34$  eV e de LUMO é de  $-0,79$  eV. Logo, a diferença de energia correspondente ao  $\Delta\text{EHL}$  é de  $9,55$  eV. Assim, comparados os valores de  $\Delta\text{EHL}$  das Figuras II.3, II.4 e II.5, a DPSH<sup>2+</sup> apresenta maior valor de  $\Delta\text{EHL}$  é considerada a espécie mais estável, ou seja, em que uma ocorrência de transição eletrônica é mais difícil de ocorrer. A Tabela II.2 mostra os índices de reatividade e parâmetros quânticos (HOMO, LUMO,  $\Delta\text{EHL}$ , potencial químico, dureza, maciez e eletrofilicidade) obtidos usando DFT para o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  [21, 22, 44, 45].

**Tabela II.2.** Descritores da reatividade e parâmetros quânticos calculados para as formas (DPS, DPSH<sup>+</sup> e DPSH<sup>2+</sup>) usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o método de solvatação IEFPCM e metanol como solvente.

Parâmetro	Espécies Químicas		
	DPS	DPSH <sup>+</sup>	DPSH <sup>2+</sup>
HOMO	-7,93	-8,30	-10,34
LUMO	0,45	-0,32	-0,79
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta E_{HL})$	8,38	7,98	9,55
Potencial Químico ( $\mu$ )	-4,19	-4,31	-5,56
Eletronegatividade ( $\chi$ )	4,19	4,31	5,56
Dureza ( $\eta$ )	3,74	3,99	4,77
Maciez ( $\sigma$ )	0,24	0,24	0,19
Eletrofilicidade ( $\omega$ )	2,35	2,33	3,24

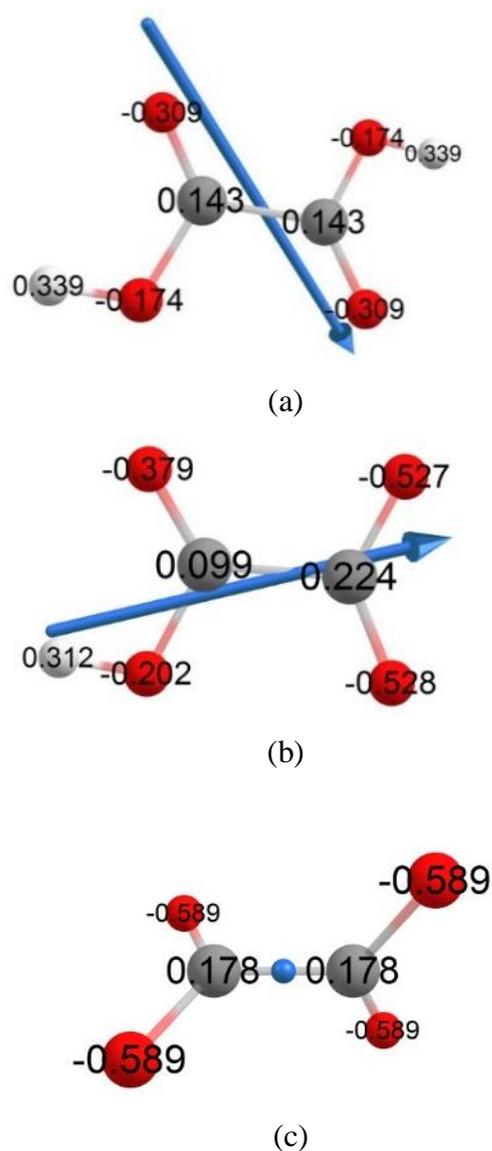
\*Todos os valores são dados em elétron-volt (eV), exceto os valores de maciez, que são dados em eV<sup>-1</sup>.

Observando a Tabela II.2, podemos destacar a variação dos parâmetros de reatividade calculados para as espécies químicas em estudo. O valor de  $\Delta E_{HL}$  para DPSH<sup>2+</sup> é maior, em relação ao valor para o mesmo parâmetro das outras espécies, e para DPSH<sup>+</sup> é menor, o que é coerente com o fato de um ânion com menor valor  $\Delta E_{HL}$  ser mais polarizável. A DPSH<sup>2+</sup> apresenta estrutura eletrônica de maior estabilidade, com menor propensão a uma transição eletrônica. Foram obtidos valores negativos de potencial químico ( $\mu$ ) para DPS, DPSH<sup>+</sup> e DPSH<sup>2+</sup>, o que nos leva a concluir que DPSH<sup>2+</sup> tem maior estabilidade, pois o potencial químico ( $\mu$ ) é mais linear e com módulo correspondente à eletronegatividade ( $\chi$ ). Observa-se ainda que o alto valor de eletrofilicidade ( $\omega$ ) sugere uma maior capacidade de DPSH<sup>2+</sup> atuar como um agente eletrofílico [44].

### II.3.2 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas do Ácido Oxálico (OXA)

#### II.3.2.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) do OXA

Os cálculos de otimização de geometria foram então realizados, partindo-se das estruturas químicas desenhadas por meio do uso do software *ChemCraft* [27]. Todos os cálculos foram realizados utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D [22], considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM, com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) para OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>, bem como para suas interações [27, 40]. Na Figura II.6 são apresentadas as otimizações de geometrias, com as cargas atômicas parciais calculadas, obtidas para OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>.



**Figura II.6.** Representação geometrias otimizadas com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para (a) OXA, (b) OXA<sup>-</sup> e (c) OXA<sup>2-</sup>.

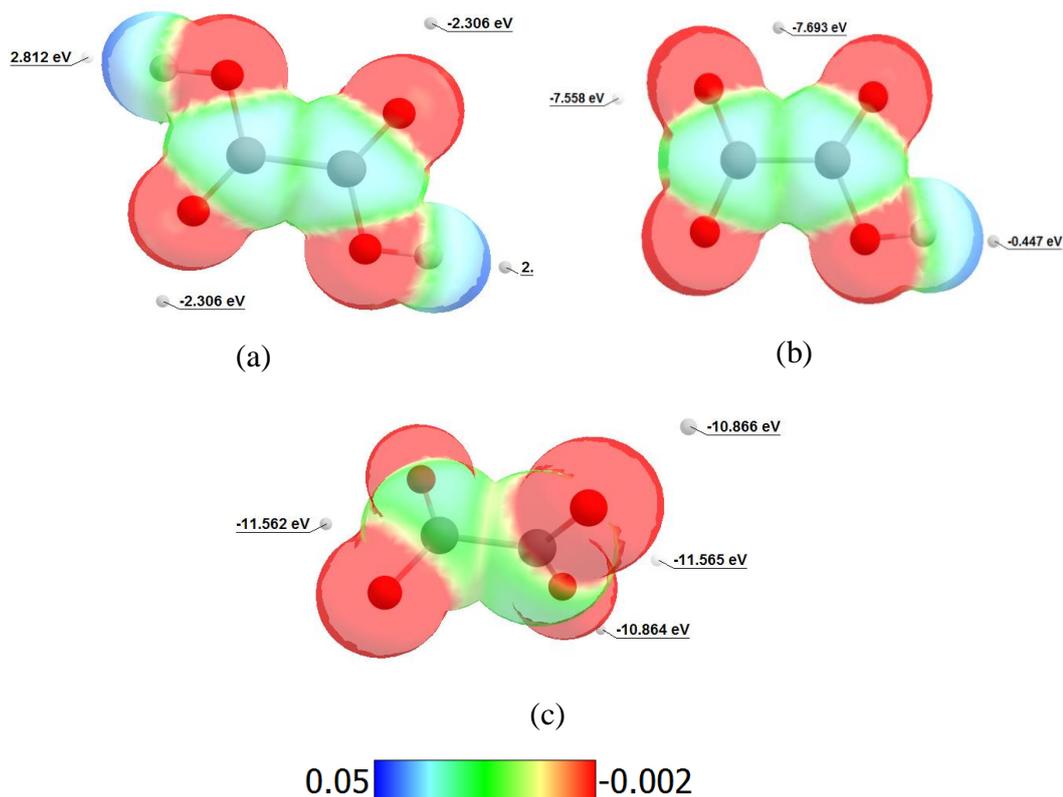
Os vetores de momento de dipolo do OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup> ajudam na construção da geometria inicial, usada no arquivo de entrada (*input file*) para os cálculos no estudo das interações intermoleculares. Na Tabela II.3 são apresentados os valores de momento de dipolo calculados, em Debye, das espécies em estudo.

**Tabela II.3.** Valores de momento de dipolo das espécies OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>.

<b>Espécies Químicas</b>	<b>OXA</b>	<b>OXA<sup>-</sup></b>	<b>OXA<sup>2-</sup></b>
Momento de Dipolo	0,00	7,23	0,00

Com base na Tabela II.3, observamos que o valor do momento de dipolo para OXA é nulo, por apresentar uma geometria simétrica, com uma das hidroxilas em posição oposta em relação à outra. Já o momento de dipolo do OXA<sup>-</sup>, é não nulo, o que ocorre pela retirada de um próton de uma das hidroxilas, formando uma espécie assimétrica. E por fim, o momento de dipolo do OXA<sup>2-</sup> também é nulo, por apresentar também uma estrutura simétrica e com distribuição de cargas bastante simétrica.

Foram obtidos os mapas de potencial eletrostático (MPE) para as espécies químicas estudadas, a partir das otimizações de geometrias utilizando o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [22, 24], o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [24] e considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [31], para OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>. Esses dados foram extraídos do arquivo na extensão *fchk*, utilizando o software *ChemCraft* para a leitura dos dados [27]. Onde os dados foram obtidos com o intuito de se estudar as regiões dessas espécies que estão sujeitas a ataques nucleofílicos e a ataques eletrofílicos. As regiões em azul são aquelas com menor densidade eletrônica, ao passo que as regiões em vermelho são aquelas com maior densidade eletrônica. Foi realizada também uma análise quantitativa, com determinação de valores de potenciais máximos e mínimos nas estruturas químicas, empregando-se o programa *Multwfn*, como mostra a Figura II.7 [38].



**Figura II.7.** Mapa de potencial eletrostático calculados para (a) OXA, (b) OXA<sup>-</sup> e (c) OXA<sup>2-</sup>.

Na Figura II.7 em (a), (b) e (c) à medida que ocorre a desprotonação temos a presença de íons oxalato, com sítios com alta densidade eletrônica mais expostos, ocorrendo a interação dos mesmos com os sítios com baixa densidade eletrônica, correspondentes aos grupos NH<sub>3</sub><sup>+</sup> da DPS.

Pelas imagens das Figuras II.7(a) e II.7(b), observamos regiões de baixa densidade eletrônica (porção azul) correspondendo aos átomos de hidrogênio das hidroxilas (-OH) do grupo carboxílico. Estes sítios são tipicamente propensos a interação por meio de ligação de hidrogênio com a região de alta densidade eletrônica da DPS ou dos íons formados a partir de sua protonação. Porém, como pode ainda ser observado na Figura II.7, os valores de potencial eletrostático nas regiões próximas aos átomos de oxigênio do OXA e dos íons formados a partir de sua desprotonação são negativos e a ocorrência de ligação de hidrogênio entre estes sítios e os grupos NH<sub>3</sub><sup>+</sup> das espécies de DPS é mais provável, o que foi considerado no estudo das interações.

As regiões eletrofílicas (azuis) correspondentes aos átomos de hidrogênio situados no anel aromático da DPSH<sup>+</sup> relatado no tópico II.3.1.1 também correspondem a sítios de provável interação com o coformador, por meio de ligações de hidrogênio. Os mesmos, por apresentarem

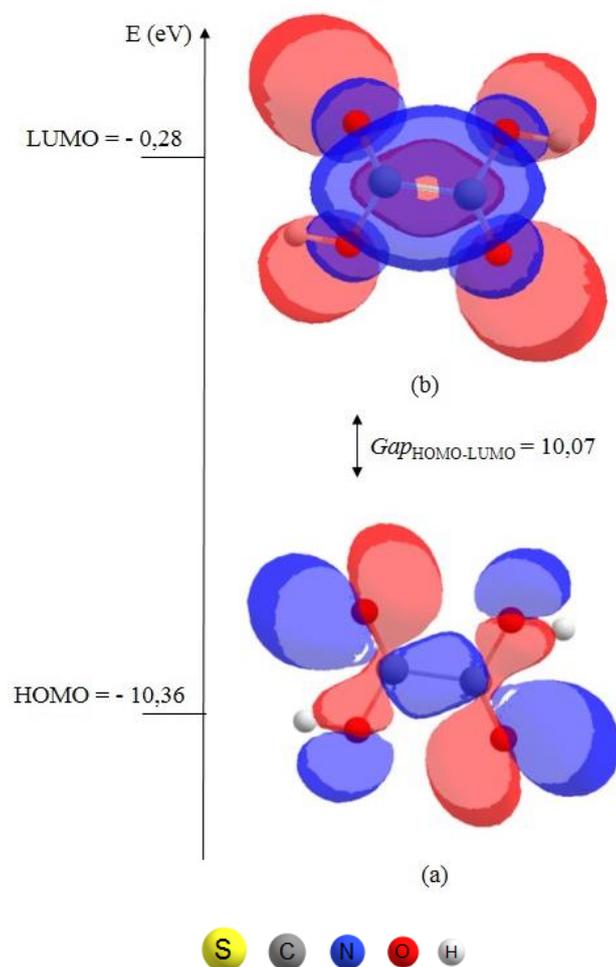
baixa densidade eletrônica, podem interagir com átomos de oxigênio de íons formados a partir do OXA, interações estas que também foram estudadas por meio de cálculos DFT neste trabalho.

### II.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira do OXA

Para melhor compreensão da estabilidade e das propriedades eletrônicas dos compostos químicos em estudo foram analisados os orbitais moleculares de fronteira. Isto consiste, portanto, na análise dos orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de alta energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia).

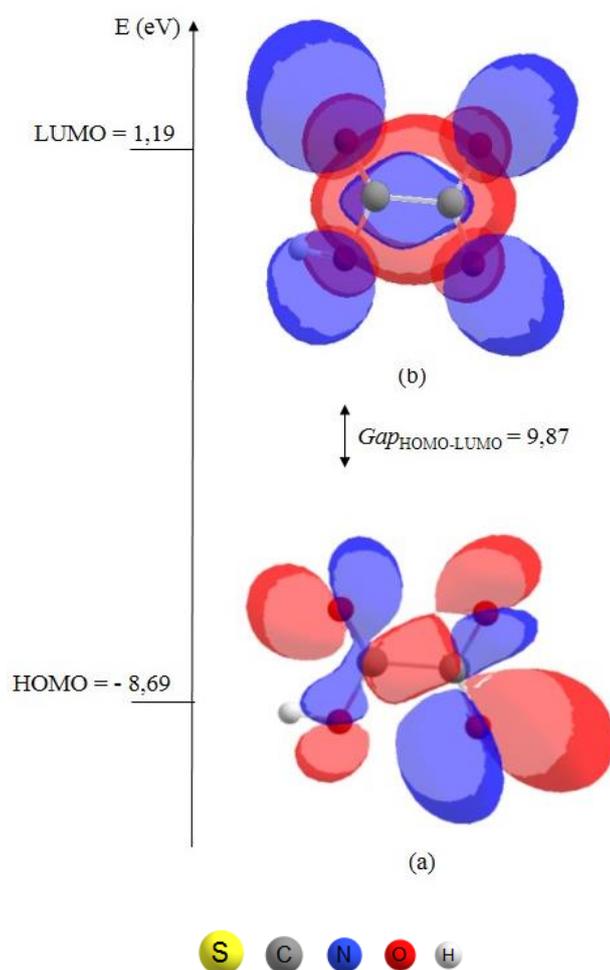
A energia do orbital HOMO pode ser associada ao potencial de ionização eletrônica (IP), como sendo a energia necessária para retirar um elétron desse orbital. Já o LUMO é associada à afinidade eletrônica (AE), que relaciona à energia liberada quando elétron está nesse orbital. Vale ressaltar que, os orbitais de fronteiras podem ser associados ao potencial nucleofílico de uma molécula correspondendo ao orbital HOMO, enquanto o potencial eletrofílico está relacionado ao orbital molecular LUMO [42, 43].

Abaixo na Figura II.8, temos os orbitais (HOMO e LUMO) do OXA.



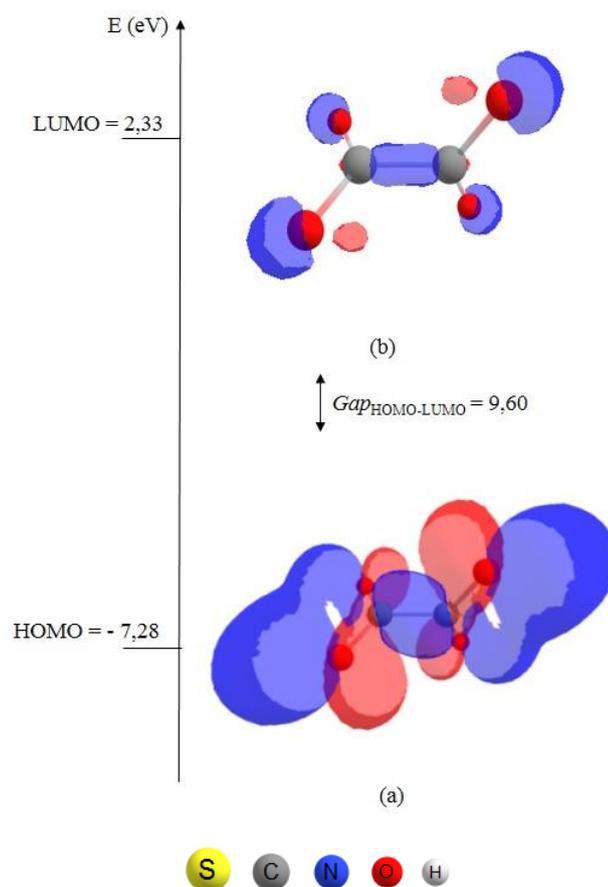
**Figura II.8.** Isosuperfície do orbital (a) HOMO e (b) LUMO de OXA.

Na Figura II.8 são apresentadas as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO do OXA, cujas energias são de  $-10,36$  eV e  $-0,28$  eV, respectivamente, resultando em um  $\Delta\text{EHL}$  igual a  $10,07$  eV, confirmando a estabilidade do composto [46]. Logo abaixo, na Figura II.9, são apresentados os orbitais HOMO e LUMO para OXA $^-$ .



**Figura II.9.** Isosuperfície do orbital HOMO (a) e LUMO (b) de OXA<sup>-</sup>.

Na Figura II.9 são apresentadas as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO do OXA<sup>-</sup>, cujas energias são de  $-8,69$  eV e  $1,19$  eV, respectivamente, resultando em um  $\Delta\text{EHL}$  igual a  $9,87$  eV. Isto confirma que o íon é mais reativo, quando comparado à molécula de OXA, e mais estável, comparado a OXA<sup>2-</sup>, sendo que as isosuperfícies de orbitais HOMO e LUMO e as energias desses orbitais do OXA<sup>2-</sup> são mostradas na Figura II.10.



**Figura II.10.** Isosuperfície do orbital HOMO de OXA<sup>2-</sup> (a) e LUMO de OXA<sup>2-</sup> (b).

Com base na Figura II.10, podemos ressaltar a importância da contribuição dos átomos de oxigênio com o orbital HOMO. Pois os orbitais HOMO estão localizados próximos a esses átomos. De acordo com essas observações, os átomos de oxigênio atuam como doadores de elétrons na interação intermolecular. De acordo com a Figura II.10(a) tem-se a isosuperfície do orbital HOMO, cuja energia é de -7,28 eV, com valor negativo. Já na Figura II.10(b) temos a isosuperfície do orbital LUMO, cuja energia é de 2,33 eV. Deste modo, o  $\Delta\text{EHL}$  é de 9,60 eV, confirmando o que foi afirmado anteriormente.

A Tabela II.4 mostra os índices de reatividade e parâmetros quânticos (HOMO, LUMO,  $\Delta\text{EHL}$ , potencial químico, dureza, maciez e eletrofilicidade) obtidos usando OXA para o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  [44, 45].

**Tabela II.4.** Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>), calculados usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Parâmetros (eV)	Espécies Químicas		
	OXA	OXA <sup>-</sup>	OXA <sup>2-</sup>
HOMO	-10,36	-8,69	-7,28
LUMO	-0,28	1,19	2,33
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta\text{EHL})$	10,07	9,87	9,60
Potencial Químico ( $\mu$ )	-5,32	-3,75	-2,47
Eletronegatividade ( $\chi$ )	5,32	3,75	2,47
Dureza ( $\eta$ )	5,18	4,34	3,64
Maciez ( $\sigma$ )	0,200	0,23	0,21
Eletrofilicidade ( $\omega$ )	2,73	1,62	0,84

\*Todos os valores são dados em elétron-volt (eV), exceto os valores de maciez, que são dados em eV<sup>-1</sup>.

Com base na Tabela II.4 obtemos os descritores de reatividade calculados para OXA, OXA<sup>-</sup> e OXA<sup>2-</sup>. Com os valores de energia dos orbitais, obtemos o  $\Delta\text{EHL}$  para as espécies químicas, sendo a espécie OXA<sup>2-</sup> a mais reativa por possuir o menor valor, que corresponde a 9,60 eV. O potencial químico é obtido para as três espécies e o valor de potencial químico da OXA<sup>2-</sup> é de -2,47 eV, que é menos estável. Os valores de dureza  $\eta$  também foram obtidos, sendo que OXA é a espécie mais dura, com nuvem eletrônica menos polarizável. O baixo valor de  $\omega$  de OXA<sup>2-</sup> sugere que o mesmo atue como agente nucleofílico [44].

### II.3.3 Propriedades Termodinâmicas calculadas para interações DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup> e DPSH<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup>

As energias dos compostos isolados da DPSH<sup>+</sup>, OXA<sup>-</sup>, DPSH<sup>2+</sup> e OXA<sup>2-</sup> foram investigadas. Logo as mesmas foram corrigidos baseados na superposição de função de base (*Basis Set Superposition Error - BSSE*) [39].

Vale ressaltar que, as condições dos sistemas em estudo em todos cálculos realizados foram analisados a pressão atmosférica 1 atm e a temperatura de 25°C assumindo a

configuração padrão do *Gaussian 16*. A Tabela 2.5 mostra as interações correspondentes e os valores dessas variações de energias de Gibbs somados ao BSSE, entalpia e energia eletrônica total corrigida com ZPVE e espontaneidade dos sistemas em estudo [47, 48].

**Tabela II.5.** Representações do  $\Delta G^{298}$ ,  $\Delta H$  e  $\Delta E_{ZPVE}$ , com  $\Delta E_{ZPVE}$  somado com BSSE das interações intermoleculares, calculados usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente e vácuo. Apresentado (a)  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int1), (b)  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int2) e (c)  $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$ (Int3).

Interação	BSSE	$\Delta G^{298}$ (Kcal/mol)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	$\Delta E_{ZPVE} + \text{BSSE}$ (Kcal/mol)
(a) $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int1) <sub>metanol</sub>	1,22	-2,22	-13,12	-12,63
(b) $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int2) <sub>metanol</sub>	0,90	-38,94	-45,77	-45,83
(c) $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$ (Int3) <sub>metanol</sub>	0,85	-38,04	-42,56	-43,46
(a) $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int1) <sub>vácuo</sub>	1,05	-281,38	-300,85	-297,55
(b) $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int2) <sub>vácuo</sub>	1,22	-319,15	-336,01	-333,15
(c) $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$ (Int3) <sub>vácuo</sub>	0,89	-138,99	-141,40	-142,90

De acordo com a Tabela II.5, com os valores de  $\Delta G^{298}$ ,  $\Delta H$  e  $\Delta E_{ZPVE} + \text{BSSE}$  das interações em estudo, calculados por meio da Equação II.1, as interações intermoleculares são espontâneas, correspondentes as ligações de hidrogênio moderadas e fortes. Deste modo, essas interações contribuem na formação da dispersão sólida do tipo co-amorfo.

$$X = X_{\text{int}} - (X_{\text{cpt1}} + X_{\text{cpt2}}) \quad (\text{II.1})$$

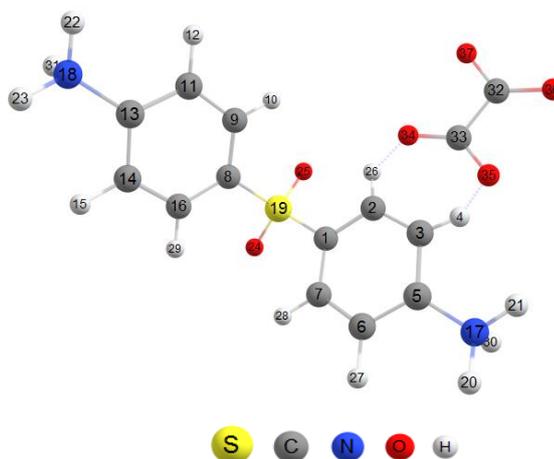
Na Equação II.1, o termo “ $X_{\text{int}}$ ” corresponde ao parâmetro para o sistema constituído pelos dois íons interagindo. Já os termos “ $X_{\text{cpt1}}$ ” e “ $X_{\text{cpt2}}$ ” correspondem aos sistemas com os íons estudados individualmente. A interação  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int2)<sub>metanol/vácuo</sub> apresenta o valor mais negativos de  $\Delta G^{298}$ , sendo esta a interação mais favorável encontrada. Os espectros teóricos, descritos nas seções a seguir, foram obtidos de acordo com as interações estudadas.

#### II.3.4 Estudo Teórico das Interações Intermoleculares dos Sistemas Binários $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ e $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$ .

Para os estudos das interações intermoleculares  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  e  $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$  utilizou-se o funcional  $\omega$ B97X-D [22], com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [30].

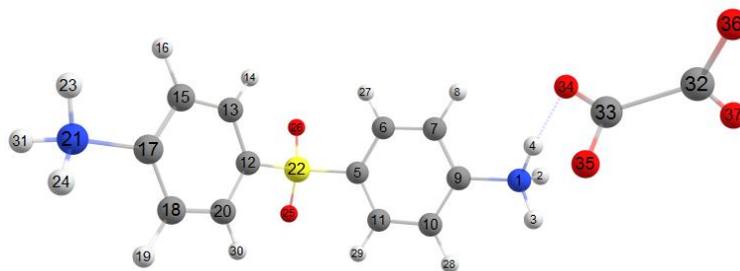
Ambas as interações estudadas com efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [31]. As orientações dos vetores de momento de dipolo das espécies interagentes, foram consideradas. Além disso, as espécies foram aproximadas uma da outra de maneira que grupos com maior densidade eletrônica ficassem próximos a grupos com menor densidade eletrônica. Foram então estudadas interações fármaco-coformador a partir de diversos sítios de interação, considerando-se as espécies neutras, depois espécies de  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{OXA}^-$  e realizou-se a interação com  $\text{DPSH}^{2+}$  e  $\text{OXA}^{2-}$ .

Foi observado que as interações entre as espécies  $\text{DPSH}^{2+}$  e  $\text{OXA}^{2-}$  e  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{OXA}^-$  são as mais estabilizantes para formação do material, com a formação de ligações de hidrogênio entre as espécies. Ocorrem ligações de hidrogênio entre dois átomos de oxigênio do  $\text{OXA}^{2-}$  com dois átomos de hidrogênio do anel aromático da  $\text{DPSH}^{2+}$ , como mostrado na Figura II.11, uma interação favorável, que contribui para a estabilidade do material formado.



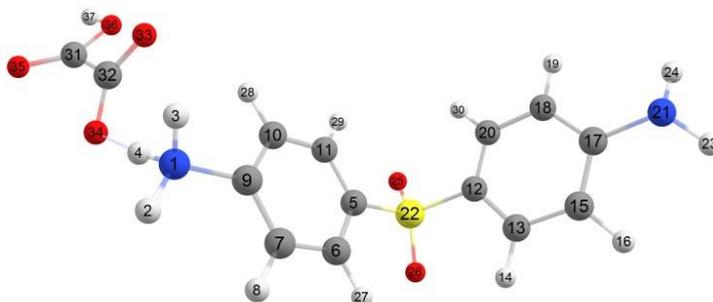
**Figura II.11.** Representação de interação  $\text{DPSH}^{2+}$  e  $\text{OXA}^{2-}$  (Int1), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

Outra interação foi estabelecida entre o oxigênio do oxalato  $\text{OXA}^{2-}$  com o átomo de hidrogênio da amina da  $\text{DAPH}^{2+}$ , onde no arquivo de entrada de  $\text{DPSH}^{2+}$  o grupamento amina foi congelado para que não ocorra a perda do próton. Assim foi possível obter uma interação intermolecular por ligação de hidrogênio mais estabilizante que a anterior, sendo esta uma interação estabilizante para formação de um material com base na Figura II.12.



**Figura II.12.** Representação de interação  $\text{DPSH}^{2+}$  e  $\text{OXA}^{2-}$  (Int2), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

Já na Figura II.13 foi encontrada uma nova interação envolvendo agora  $\text{DPSH}^+$  -  $\text{OXA}^-$  (Int3), onde o átomo de oxigênio 34 de  $\text{OXA}^-$  interage com o átomo de hidrogênio 4 da amina aromática da  $\text{DPSH}^+$ . Ressaltando que átomos do grupo  $\text{NH}_3^+$  foram congelados para não ocorrer a perda de próton para o  $\text{OXA}^-$  durante a execução do cálculo. Dessa forma, foi possível estudar uma possível interação intermolecular que ocorre na formação do novo material, conforme a Figura II.13 abaixo.



**Figura II.13.** Representação de interação  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{OXA}^-$  (Int3), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

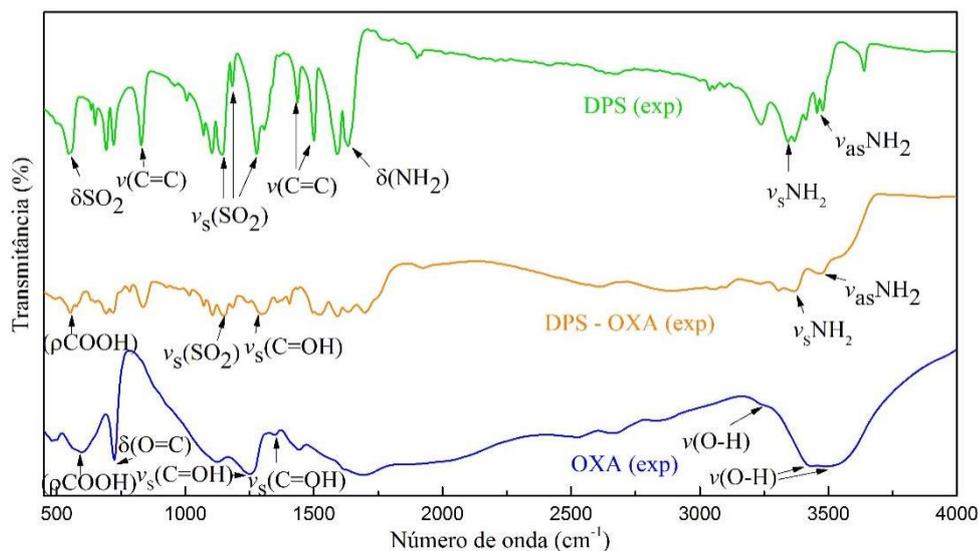
Foram identificadas interações intermoleculares com distância entre os átomos de hidrogênio do anel aromático e os átomos de oxigênio do  $\text{OXA}^{2-}$  de 2,14 Å. Os ângulos de ligação nessas interações são de 105,75° e 134,93° correspondendo as ligações de hidrogênio moderadas, como ilustrado na Figura II.11. Já na Figura II.12, podemos observar uma ligação de hidrogênio, com intensidade de moderada a forte, entre átomo de hidrogênio de um grupo  $\text{NH}_3^+$  e um átomo de oxigênio do  $\text{OXA}^-$ , com uma distância de 1,58 Å entre os átomos na interação e ângulo de 100,04°, evidenciando uma interação estabilizante para  $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$  (Int2) [49]. Na Figura II.13 podemos observar também interação semelhante, mas envolvendo a  $\text{DPSH}^+$  e o  $\text{OXA}^-$  (Int3). Neste caso, foi observado que a distância entre os átomos de H e de

O era de 1,62 Å e o ângulo de 107,84°, caracterizando uma ligação de hidrogênio moderada, conforme a literatura [49].

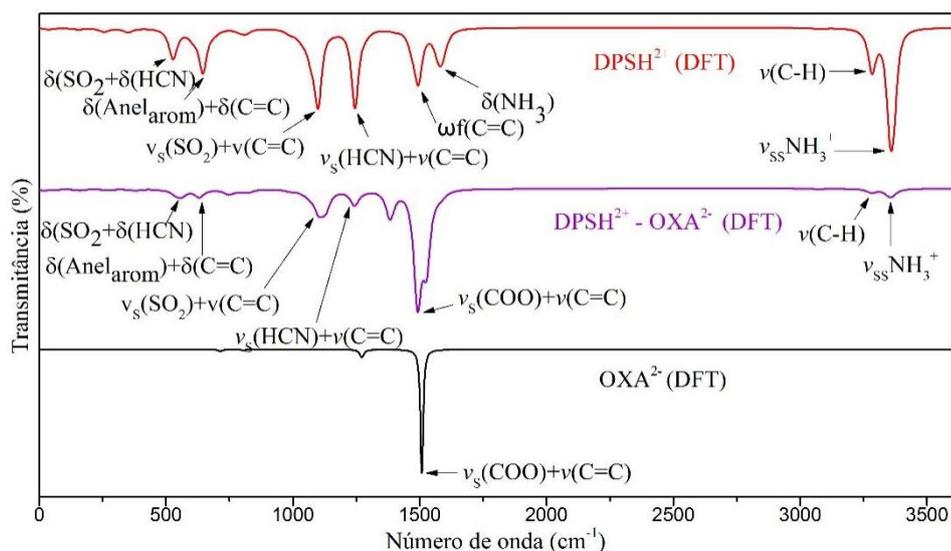
Uma vez que as interações mais favoráveis encontradas tenham sido analisadas, os espectros das interações das Figuras II.12 e II.13 foram selecionados para análise, contribuindo com a caracterização desses sistemas.

#### II.3.4.1 Espectros FT-IR e Raman experimentais e IR teóricos das espécies $\text{DPSH}^{2+}$ , $\text{OXA}^{2-}$ , $\text{DPSH}^+$ , $\text{OXA}^-$ , e das interações $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$ (Int2) e $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^-$ (Int3)

No trabalho realizado por BEZERRA, 2019 [13], foi obtido o co-amorfo de DPS com OXA e o material foi caracterizado por técnicas de espectroscopia de FT-IR e Raman. Assim, foi realizado neste trabalho o estudo teórico, a fim de se compreender melhor o sistema químico, onde os espectros experimentais são simulados e analisados, com a obtenção de novas informações a respeito dos sistemas estudados. Os espectros teóricos foram obtidos a partir de cálculos computacionais realizados com o funcional DFT  $\omega\text{B97X-D}$  [22] e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) [24]. E por fim, os espectros teóricos calculados foram corrigidos com um fator de correção igual a 0,975, para maior ajuste dos dados teóricos com os dados experimentais [33, 34]. Desta forma, os espectros de FT-IR experimentais e os espectros IR teóricos obtidos são apresentados nas Figura II.14 e II.15, respectivamente.



**Figura II.14.** Espectros de FT-IR obtidos experimentalmente do co-amorfo da DPS com o OXA (na proporção DPS:OXA de 1:0;1,5).



**Figura II.15.** Espectros de IR obtidos teoricamente para  $\text{DPSH}^{2+}$ ,  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  (Int2) e  $\text{OXA}^{2-}$ , calculados usando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM, utilizando metanol como solvente.

As Figuras II.14 e II.15 mostram os espectros FT-IR experimentais e IR teóricos, respectivamente. De acordo com esses espectros, correlacionamos as bandas, a fim de se entender melhor o sistema químico em estudo. Primeiramente, analisamos os espectros do coformador OXA. No espectro FT-IR experimental do ácido oxálico, representado pela simbologia OXA(exp), é possível identificar vibrações de estiramento de O-H ( $\nu(\text{O-H})$ ), com

números de onda correspondentes aos valores de  $3495\text{ cm}^{-1}$  e  $3490\text{ cm}^{-1}$  [50-52]. A banda em número de onda de  $723\text{ cm}^{-1}$  é referente à deformação  $\delta(\text{O}=\text{C})$ . Vibrações de rotação também são observadas, em número de onda de  $600\text{ cm}^{-1}$ .

Já os espectros teóricos foram obtidos para a forma desprotonada, a  $\text{OXA}^{2-}$ , pelo fato que a partir desta forma desprotonada que foi possível obter as interações intermoleculares mais favoráveis com a dapsona protonada. Nesse sentido é notório na análise do espectros na região do infravermelho acima a ausência de bandas correspondentes a grupos contendo átomos de hidrogênio. O espectro teórico de infravermelho está denominado no gráfico como  $\text{OXA}^{2-}$  (DFT), no qual a simbologia utilizada na representação da definição significa que o OXA está desprotonado, com carga -2. Prosseguindo com a análise identificamos uma banda em  $1505\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à vibração de estiramento  $\nu(\text{COO})$  e estiramento  $\nu(\text{C}=\text{C})$ . Também identificamos vibrações de estiramento simétrico  $\nu(\text{COO})$ , cuja banda encontra-se em  $1272\text{ cm}^{-1}$ , de acordo com a análise do espectro teórico [53]. Vale ressaltar que, além das referências descritas para as atribuições de bandas dos espectros experimentais e teóricos [50-52], os modos vibracionais teóricos foram analisados pelo programa *VibAnalyses* [54]. Na Tabela II.6 temos os modos vibracionais do  $\text{OXA}^{2-}$  atribuídos por meio das Figuras II.14 e II.15.

**Tabela II.6.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR do OXA experimental e IR do OXA<sup>2-</sup> teórico do sistema DPS<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup>(Int2).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3495	$\nu(\text{O-H})$	-	-
3490	$\nu(\text{O-H})$	-	-
3232	$\nu(\text{C=O})$	-	-
-	-	1505	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(20)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(19)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(19)$
		1272	$+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(19)+\nu(\text{C}_1=\text{C}_2)(10)$ $\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(23)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(23)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(23)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(23)$
1350	$\nu_s(\text{C=OH})$	-	-
1254	$\nu_s(\text{C=OH})$		
723	$\delta(\text{O=C})$	-	-
600	$\rho(\text{COOH})$	-	-

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular /  $\rho$ =rotação

Na análise dos espectros de FT-IR experimental inicialmente encontramos vibrações de estiramento assimétrico  $\nu_{as}(\text{NH}_2)$  e simétrico  $\nu_s(\text{NH}_2)$ , correspondentes a bandas em 3455  $\text{cm}^{-1}$  e 3345  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente [55]. Já o espectro teórico foi simulado para a DPSH<sup>2+</sup>, observamos uma banda em 3359  $\text{cm}^{-1}$  referente a vibrações  $\nu_s(\text{NH}_3^+)$ . No espectro teórico encontra-se também uma banda com número de onda 3283  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-H ( $\nu(\text{C-H})$ ). Prosseguindo na análise dos espectros da DPS(exp), encontramos uma deformação do grupo  $\text{NH}_2$  representada pelo modo vibracional  $\delta(\text{NH}_2)$  [56]. No espectro teórico observa-se um modo vibracional representado por  $\delta(\text{NH}_3^+)$  com número de onda de 1582  $\text{cm}^{-1}$ .

Na análise do espectro experimental na Figura II.14, onde se encontra o espectro da DPS(exp), foi possível identificar vibrações de estiramento  $\nu(\text{C=C})$  dos anéis aromáticos com números de onda de 1590  $\text{cm}^{-1}$ , 1500  $\text{cm}^{-1}$  e 1440  $\text{cm}^{-1}$ , representados no espectro experimental por  $\nu(\text{C=C})$  [56]. Já no espectro teórico da Figura II.15 encontramos uma deformação balanço fora de fase, nos anéis aromáticos, representados por  $\omega_f(\text{C=C})$  correspondentes a banda com número de onda de 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

Banda de estiramento assimétrico  $\nu_{as}(\text{SO}_2)$  foi identificada no espectro experimental em 1277  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto a de estiramento simétrico  $\nu_s(\text{SO}_2)$  ocorre em 1139  $\text{cm}^{-1}$  [55, 56]. No

espectro teórico, observa-se bandas de vibrações simétricas do grupamento  $\text{SO}_2$  e  $\text{C}=\text{C}$  de anel aromático, com número de onda  $1090\text{ cm}^{-1}$ , correspondendo à combinação  $\nu_s(\text{SO}_2)+\nu(\text{C}=\text{C})$  [55, 57]. Prosseguindo, no espectro teórico foi possível identificar uma banda correspondente à combinação  $\nu_s(\text{HCN})+\nu(\text{C}=\text{C})$ , com número de onda de  $1241\text{ cm}^{-1}$ . No espectro experimental foi encontrada uma deformação  $\delta(\text{HCN})$  com número de onda  $1070\text{ cm}^{-1}$ . Observou-se nesse mesmo espectro experimental bandas correspondentes a  $\delta(\text{CCC})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  e  $\nu(\text{C-S})$  com números de onda de  $1004\text{ cm}^{-1}$ ,  $827\text{ cm}^{-1}$  e  $693\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente [57]. Já no espectro de FT-IR teórico, foi possível encontrar deformações do anel aromático em banda correspondente à combinação  $\delta(\text{Anel}_{\text{arom}})+\delta(\text{C}=\text{C})$  em  $804\text{ cm}^{-1}$ . Já a banda de deformação  $\delta(\text{CCC})$  ocorre no espectro teórico em número de onda  $646\text{ cm}^{-1}$ .

Por fim, foram identificadas deformações do grupo  $\text{SO}_2$  no experimental, representadas por  $\delta(\text{SO}_2)$  com valor de  $548\text{ cm}^{-1}$ , logo está mesma deformação foi identificada no espectro teórico e também  $\delta(\text{HCN})$  com n° de onda corresponde à  $531\text{ cm}^{-1}$ . As análises dos espectros experimentais e teóricos foram analisados conforme a literatura [55, 57]. Os modos vibracionais teóricos foram analisados pelo programa *VibAnalyses* [54]. Os modos vibracionais associados às bandas dos espectros de FT-IR da DPS experimental e IR da teórica são apresentados na Tabela II.7.

**Tabela II.7.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR da DPS experimental e IR do DPSH<sup>2+</sup> teórica do sistema DPSH<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup> (Int2).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3455	$\nu_{as}NH_2$	3359	$\nu_s(N_{18}H_{31})(24)+\nu_s(N_{18}H_{23})(16)+\nu_s(N_{17}H_{30})(15)+\nu_s(N_{18}H_{22})(15)+\nu_s(N_{17}H_{21})(11)+\nu_s(N_{17}H_{20})$
3345	$\nu_sNH_2$	-	-
-	-	3283	$\nu(C_7H_{28})(16)+\nu(C_9H_{10})(14)+\nu(C_{16}H_{29})(12)+\nu(C_2H_{26})(12)+\nu(C_6H_{27})(12)+\nu(C_{11}H_{12})$
1637	$\delta(NH_2)$	1582	$\delta(C_{13}N_{18}H_{31})(19)+\delta(C_{13}N_{18}H_{22})(19)+\delta(C_{13}N_{18}H_{23})(19)$
1590	$\nu(C=C)$	-	-
1500	$\nu(C=C)$	1494	$\omega_f(C_{14}C_{16}H_{29})(5)$
1440	$\nu(C=C)$	-	-
-	-	1495	$\omega_f(C_2C_1C_7)(5)$
1278	$\nu_{as}(SO_2)$	-	-
-	-	1241	$\nu_s(C_5N_{17})(10)+\nu_s(C_{13}N_{18})(9)+\nu_s(C_2C_3)+\nu_s(C_6C_7)+\nu_s(C_{14}C_{16})(7)+\nu_s(C_9C_{11})+\nu_s(C_3C_5)(6)$
1139	$\nu_s(SO_2)$	1090	$\nu_s(S_{19}O_{25})(13)+\nu_s(S_{19}O_{24})(13)+\nu_s(C_8C_9)(8)+\nu_s(C_8C_{16})(8)+\nu_s(C_1C_7)(7)+\nu_s(C_1C_2)(7)-$
1070	$\delta(HNC)$	-	-
1004	$\delta(CCC)$	804	-
827	$\nu(C=C)$	-	$\delta(Anel_{arom})(9)+\delta(Anel_{arom})(8)+\nu(C_{13}N_{18})(7)+\nu(C_5N_{17})(7)+\nu(C_5C_6)(7)+\nu(C_3C_5)(7)+\nu(C_{11}C_{13})(6)$
693	$\nu(C-S)$	-	-
-	-	646	$\delta(C_1C_2C_3)(7)+\delta(C_8C_{16}C_{14})(7)+\delta(C_9C_{11}C_{13})(7)+\delta(C_5C_6C_7)(7)$
548	$\delta(SO_2)$	531	$\delta(C_1S_{19}C_8)(9)+\delta(O_{24}S_{19}O_{25})(9)+\delta(C_3C_5C_6)+\delta(C_{11}C_{13}C_{14})(6)+\nu(C_{13}N_{18})(5)+\nu(C_5N_{17})(5)+\delta_{fp}(C_{11}C_{13}C_{14}N_{18})(5)$

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\delta$ =deformação angular /  $\delta_{fp}$ =deformação angular fora do plano /  $\omega_f$ =balanço fora de fase.

Com base na Figura II.12, onde é mostrada a interação intermolecular mais favorável obtida no estudo da  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}(\text{Int}2)$ , observamos que grupos da  $\text{DPSH}^{2+}$  e do  $\text{OXA}^{2-}$ , participam efetivamente da interação intermolecular no estudo computacional. Dessa forma, a partir da análise do espectro de infravermelho da Figura II.14, correspondente ao co-amorfo  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$ , obtido experimentalmente, e o espectro de infravermelho da Figura II.15, referente à interação  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}(\text{Int}2)(\text{DFT})$ , obtida do estudo teórico, foi possível observar modificações nas frequências vibracionais dos grupos envolvidos na interação, em relação às frequências vibracionais determinadas para os compostos puros. Já nos espectros de FT-IR teóricos, os grupos ( $\text{NH}_3$ ) e ( $\text{CO}$ ) também apresentaram diferenças comparados aos espectros das espécies químicas isoladas.

Os modos vibracionais experimentais e teóricos foram analisados e confrontados com dados da literatura [50-52, 55, 57]. Vale ressaltar que, os espectros teóricos das espécies isoladas e da interação foram analisados utilizando o software *VibAnalyses* [54]. O resultado das análises realizadas está apresentado na Tabela II.8, mostrada abaixo.

**Tabela II.8.** Modificações nas frequências vibracionais FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas para DPS-OXA(exp) em relação às observadas para DPS(exp) e OXA(exp). E modificações das frequências vibracionais IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) observadas para  $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2)(DFT) em relação às observadas para  $\text{DPSH}^{2+}$ (DFT) e  $\text{OXA}^{2-}$ (DFT).

Modificações vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) – FT-IR							
Atribuição Experimental	DPS	OXA	DPS-OXA	Atribuição Teórica	$\text{DPSH}^{2+}$	$\text{OXA}^{2-}$	$\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)^*$	3455	-	3374	$\nu_{\text{ss}}(\text{NH}_3)^*$	3359	-	3354
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)^*$	3345	-	3484	-	-	-	-
-	-	-	-	$\nu(\text{CH})^*$	3283	-	3277
-	-	-	-	$\nu_{\text{s}}(\text{HCN})+$ $\nu(\text{C}=\text{C})^*$	1245	-	1242
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)^*$	1138	-	1153	$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)+$ $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{C})^*$	1099	-	1110
-	-	-	-	$\delta(\text{SO}_2+$ $\delta(\text{HCN})^*$	646	-	630
-	-	-	-	$\delta(\text{SO}_2+$ $\delta(\text{HCN})^*$	530	-	555
$\rho(\text{COOH})^{**}$	-	600	576	-	-	-	-
-	-	-	-	$\nu(\text{CO})+$ $\nu(\text{C}=\text{C})^{**}$	1505	-	1490
$\nu_{\text{s}}(\text{C-OH})^{**}$	-	1266	1294	-	-	-	-

\*[55, 57] ; \*\*[50-53].

Com base na Tabela II.8, observamos que os espectros da DPS-OXA(exp) e  $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$ (Int2)(DFT), apresentam diferenças quando comparados aos das espécies químicas isoladas, devido às interações intermoleculares. No espectro experimental DPS-OXA(exp),

observamos um deslocamento de bandas, com banda de vibração de estiramento simétrico do grupo amina deslocada de  $3345\text{ cm}^{-1}$ , no espectro do composto puro, para número de onda maior, de  $3374\text{ cm}^{-1}$ , no co-amorfo. De maneira análoga, a banda de estiramento assimétrico do grupo amina  $\nu_{as}(\text{NH}_2)$  experimental deslocou de  $3455\text{ cm}^{-1}$  no espectro da DPS para  $3484\text{ cm}^{-1}$  no espectro do co-amorfo. Já no estudo teórico da  $\text{DPSH}^{2+}$  e da interação intermolecular  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}(\text{Int}2)$ , bandas de estiramento simétrico do grupo  $\nu_s(\text{NH}_3)$  deslocaram de  $3359\text{ cm}^{-1}$  para  $3354\text{ cm}^{-1}$ . Observa-se também a banda de estiramento  $\nu(\text{CH})$  deslocando para número de onda menor, de  $3283\text{ cm}^{-1}$  para  $3277\text{ cm}^{-1}$ . Ambas as bandas apresentaram diminuição em suas intensidades e alargamento, sendo que essas modificações indicam a ocorrência da interação. Foi identificado também no estudo teórico que a banda correspondente à combinação  $\nu_s(\text{HCN})+\nu(\text{C}=\text{C})$  se deslocou para um número de onda menor, de  $1245\text{ cm}^{-1}$  para  $1242\text{ cm}^{-1}$ , também com redução na intensidade e alargamento da banda.

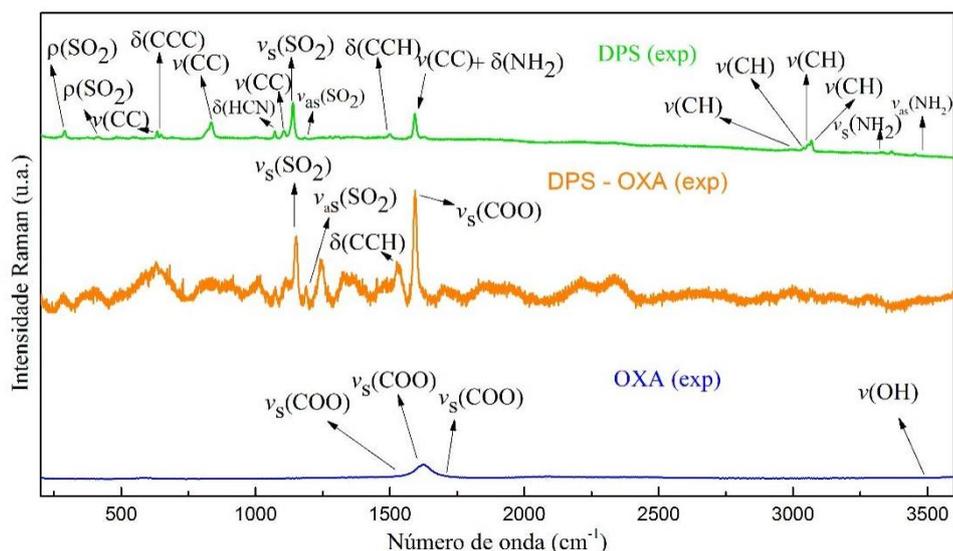
A banda de estiramento  $\nu_s(\text{SO}_2)$  apresentou número de onda com valor  $1138\text{ cm}^{-1}$ , se deslocando para número de onda maior, de  $1153\text{ cm}^{-1}$ , conforme a Figura II.14. Já no estudo computacional, foram encontrados modos vibracionais de  $\text{DPSH}^{2+}$  referentes às combinações  $\nu_s(\text{SO}_2)+\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\delta(\text{SO}_2)+\delta(\text{HCN})$  e  $\delta(\text{Anel}_{\text{arom}})+\delta(\text{C}=\text{C})$ , em  $1099\text{ cm}^{-1}$ ,  $646\text{ cm}^{-1}$  e  $530\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, que se deslocaram para  $1110\text{ cm}^{-1}$ ,  $630\text{ cm}^{-1}$  e  $555\text{ cm}^{-1}$  com a interação intermolecular.

O espectro do  $\text{OXA}(\text{exp})$  apresentou uma deformação angular do tipo rotação  $\rho(\text{COOH})$ , ocorrendo o deslocamento da mesma banda no espectro do co-amorfo  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$ , para número de onda menor, de  $600\text{ cm}^{-1}$  para  $576\text{ cm}^{-1}$ . No mesmo espectro é observada banda de  $\nu(\text{C-OH})$  em  $1266\text{ cm}^{-1}$ , que se desloca para número de onda de  $1294\text{ cm}^{-1}$  no espectro do co-amorfo  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$ , o que é indicativo de formação do material. Cabe ressaltar que embora não seja destacado no trabalho de BEZERRA, 2019 [13], é observada uma banda de carboxilato nos espectros, comprovando que ocorre interação iônica na formação do material. No estudo computacional, no espectro do  $\text{OXA}^{2-}$  foi observada banda correspondente à combinação  $\nu_s(\text{COO})+\nu(\text{C}=\text{C})$ , em  $1505\text{ cm}^{-1}$ , deslocada para  $1490\text{ cm}^{-1}$ , devido à interação intermolecular.

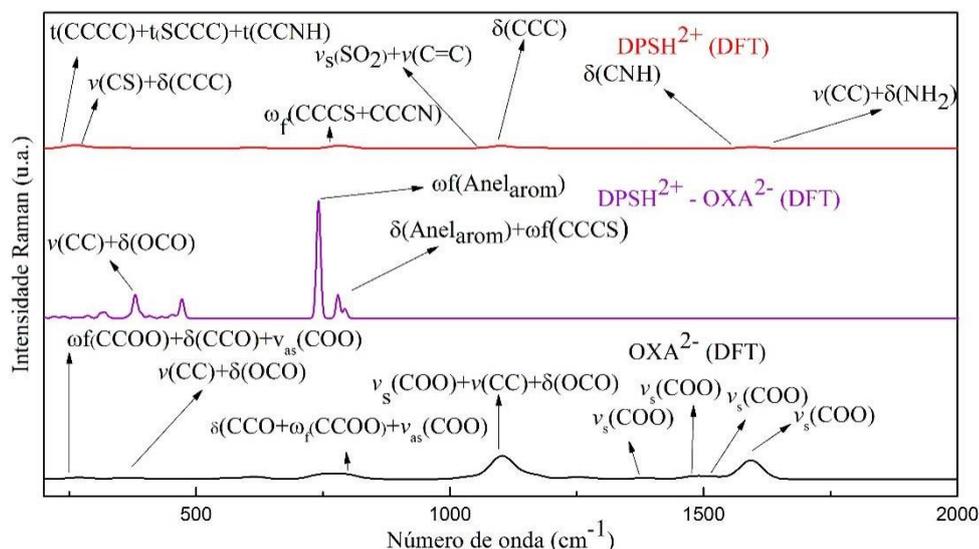
É importante destacar que essa redução de nº de onda do  $\text{OXA}$  isolado para o co-amorfo destaca a formação de um novo material e também pelo fato que os espectros de  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$  e  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}(\text{Int}2)(\text{DFT})$  apresentam um perfil de bandas alargadas e com picos menos intensos, comportamento característicos de materiais amorfos [13]. Desta forma com as modificações citadas nos espectros das espécies químicas isoladas e material co-amorfo e

interação intermolecular é possível a formação de um novo material formado pelo co-amorfo de DPS por ligação de hidrogênio com o coformador OXA. Ressaltando que o modelo teórico a mesma interação foi obtida com a  $\text{DPSH}^{2+}$  e  $\text{OXA}^{2-}$  (Int2), indicando que ocorre interação iônica, já que, inclusive, com a protonação do grupamento amina quando aumenta a solubilidade do fármaco de acordo com estudos já publicados [55].

Já na espectroscopia Raman para  $\text{DPSH}^{2+}$ ,  $\text{OXA}^{2-}$  e  $\text{DPSH}^{2+}$ - $\text{OXA}^{2-}$  (Int2), foi possível a identificação de bandas importantes para o presente estudo, com contribuição significativa para a caracterização detalhada do sistema. Assim, podemos identificar nas Figuras II.16 e II.17, mostradas abaixo, onde são apresentados os espectros de Raman experimentais e teóricos dos sistemas estudados.



**Figura II.16.** Espectros Raman de DPS, OXA e co-amorfo (DPS:OXA 1:0;1,5), obtidos experimentalmente nos estudos prévios.



**Figura II.17.** Espectros de Raman obtidos teoricamente para  $\text{DPSH}^{2+}$ ,  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  (Int2) e  $\text{OXA}^{2-}$ , usando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Na Figura II.16, observa-se no espectro  $\text{OXA}(\text{exp})$  banda de estiramento  $\nu(\text{OH})$  em  $3472\text{ cm}^{-1}$  [58, 59]. Banda de estiramento simétrico  $\nu_s(\text{COO})$  são encontradas bandas em número de onda de  $1732\text{ cm}^{-1}$ ,  $1625\text{ cm}^{-1}$  e  $1491\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Já no espectro teórico, mostrado na Figura II.17, foram encontradas bandas de estiramento simétrico  $\nu_s(\text{COO})$  com valores de  $1596\text{ cm}^{-1}$ ,  $1506\text{ cm}^{-1}$ ,  $1481\text{ cm}^{-1}$  e  $1384\text{ cm}^{-1}$ . Posteriormente, na análise do espectro teórico, é identificada banda em número de onda  $1104\text{ cm}^{-1}$  correspondente à combinação  $\nu(\text{CO})+\nu(\text{CC})+\delta(\text{OCO})$ . Foi encontrada também uma banda referente a  $\delta(\text{CCO})+\omega_f(\text{CCOO})+\nu_{as}(\text{COO})$  em número de onda  $801\text{ cm}^{-1}$ . Adicionalmente, foram identificadas bandas de  $\nu(\text{CC})+\delta(\text{OCO})$  e  $\omega_f(\text{CCOO})+\delta(\text{CCO})+\nu_{as}(\text{COO})$  em  $367\text{ cm}^{-1}$  e  $249\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Vale ressaltar que, a atribuição de bandas dos espectros teóricos foi confirmada com o software *VibAnalyses* [54]. Na Tabela II.9 abaixo foram organizadas para melhor entendimento as bandas identificadas para os espectros experimentais e teóricos do OXA.

**Tabela II.9.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman do OXA experimental e OXA<sup>2-</sup> teórico do sistema DPSH<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup>(Int2).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3472	$\nu(\text{O-H})$	-	-
3432	$\nu(\text{O-H})$	-	-
1732	$\nu_s(\text{COO})$	1596	$\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(45)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(45)$
1625	$\nu_s(\text{COO})$	1506	$\nu_s(\text{C}_1\text{O})(45)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(44)$
1491	$\nu_s(\text{COO})$	1481	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(20)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(19)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(19)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(19)+\nu_s(\text{C}_1\text{C}_2)(10)$
-	-	1384	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(23)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(23)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(23)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(23)$
-	-	1104	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(16)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(16)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(16)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(16)+\nu_s(\text{C}_1\text{C}_2)(14)+\delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(11)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(11)$
-	-	801	$\delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_5)(21)+\delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6)(20)+\omega_f(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_3\text{O}_4)(16)+\delta(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_3)(10)+\delta(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(10)+\nu_{as}(\text{C}_1\text{O}_6)(9)+\nu_{as}(\text{C}_1\text{O}_5)(8)$
-	-	367	$\nu_s(\text{C}_1\text{C}_2)(36)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(25)+\delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(25)$
-	-	249	$\omega_f(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_3\text{O}_4)(37)+\delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_5)(21)+\delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6)(21)+\nu_{as}(\text{C}_1\text{O}_6)(10)+\nu_{as}(\text{C}_1\text{O}_5)(10)$

$\nu$  = estiramento /  $\nu_s$  = estiramento simétrico /  $\nu_{as}$  = estiramento assimétrico /  $\delta$  = deformação angular /  $\omega_f$  = balanço fora de fase.

Na Figura II.16 referente a DPS(exp) é observada banda de estiramento assimétrico  $\nu_{as}\text{NH}_2$  em número de onda de 3456  $\text{cm}^{-1}$  e de estiramento simétrico em valores de 3366  $\text{cm}^{-1}$  e 3330  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. No espectro de Raman da DPS(exp), atribuímos as bandas em 3073, 3059, 3037 e 2297  $\text{cm}^{-1}$  aos estiramentos  $\nu(\text{CH})$  do anel aromático, de acordo com D’Cunha et.al [60]. Foi identificada também banda de vibração  $\delta(\text{NH}_2)$  com número de onda correspondente a 1625  $\text{cm}^{-1}$  no espectro DPS(exp). Já no espectro teórico na Figura II.17, foi identificada banda em número de onda 1623  $\text{cm}^{-1}$ , referente à combinação  $\nu(\text{CC})+\delta(\text{NH}_2)$  [60, 61].

Prosseguindo na análise do espectro experimental da DPS(exp), foram identificadas bandas de  $\nu(\text{CC})$ ,  $\delta(\text{CCH})$ ,  $\nu_{as}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_s(\text{SO}_2)$  em número de onda de 1592, 1500, 1277 e 1140  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Já no espectro teórico, identificou-se uma deformação angular  $\delta(\text{CNH})$

de  $1573\text{ cm}^{-1}$ . Em DPS(exp) encontramos vibrações de  $\delta(\text{HCN})$ ,  $\nu(\text{CC})$  com  $n^\circ$  de ondas de  $1071$  e  $836\text{ cm}^{-1}$ , além de duas vibrações de rotação do grupo sulfonil  $\rho(\text{SO}_2)$  com  $n^\circ$  de ondas de  $416\text{ cm}^{-1}$  e  $290\text{ cm}^{-1}$ . No espectro teórico bandas com  $n^\circ$  de ondas  $1110$  e  $1063\text{ cm}^{-1}$  refere-se as vibrações de  $\delta(\text{CCC})$  e  $\nu_s(\text{SO}_2)+\nu(\text{C}=\text{C})$ . Por conseguinte foram identificadas bandas com  $n^\circ$  de ondas de  $777$ ,  $278$ ,  $244$  e  $39\text{ cm}^{-1}$  correspondentes as vibrações  $\omega_f(\text{CCCS}+\text{CCCN})$ ,  $\nu_s(\text{CS})+\delta(\text{CCC})$  e  $\tau(\text{CCCC})+\tau(\text{SCCC})+\tau(\text{CCNH})$  [54, 60, 61]. Na Tabela II.10 mostra os modos vibracionais da DPS experimental e teórica já descritos.

**Tabela II.10.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman da DPS experimental e DPSH<sup>2+</sup> teórica do sistema DPSH<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup> (Int2).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórico (com correção)	Atribuição Teórica
3456	$\nu_{as}NH_2$	-	-
3366	$\nu_sNH_2$	-	-
3330	$\nu_sNH_2$	-	-
3073	$\nu(CH)$	-	-
3059	$\nu(CH)$	-	-
3037	$\nu(CH)$	-	-
2297	$\nu(CH)$	-	-
1625	$\delta(NH_2)$	1623	$\nu(C_8C_{16})(6)+\nu_s(C_8C_9)(6)+\nu(C_5C_6)(6)+\nu(C_1C_2)(6)+\delta(H_{22}N_{18}H_{31})(6)+$ $(H_{21}N_{17}H_{30})(6)+\delta(H_{20}N_{17}H_{30})(6)+\delta(H_{23}N_{18}H_{31})(5)+\nu_s(C_{11}C_{13})(5)$
1592	$\nu(CC)$	-	-
1500	$\delta(CCH)$	1573	$\delta(C_5N_{17}H_{30})+\delta(C_5N_{17}H_{21})+\delta(C_5N_{17}H_{20})$
1277	$\nu_{as}(SO_2)$	-	-
1140	$\nu_s(SO_2)$	-	-
1071	$\delta(HCN)$	1110	$\delta(C_8C_{16}C_{14})(8)+\delta(C_1C_7C_6)(7)+\delta(C_2C_3C_5)(6)$
-	-	1063	$\nu_s(S_{19}O_{25})(13)+\nu_s(S_{19}O_{24})(13)+\nu_s(C_8C_9)(8)+\nu_s(C_8C_{16})(8)+\nu_s(C_1C_7)(7)+\nu_s(C_1C_2)(7)$
836	$\nu(CC)$	777	$\omega_f(C_3C_5C_6N_{17})(11)+\omega_f(C_{11}C_{13}C_{14}N_{18})(10)+\omega_f(C_{11}C_{13}C_{14}N_{18})(8)+\omega_f(C_3C_5C_6N_{17})(8)$
416	$\rho(SO_2)$	-	-
290	$\rho(SO_2)$	278	$\nu_s(C_1S_{19})(12)+\delta(C_2C_1C_7)(8)+\delta(C_9C_8C_{16})$
-	-	244	$\tau(C_7C_1C_2C_3)(7)+\tau(C_3C_5C_6C_7)(7)+\tau(S_{19}C_8C_9C_{11})(6)+\tau(C_{14}C_{13}N_{18}H_{22})(6)+\tau(C_{11}C_{13}N_{18}H_{23})(5)$
-	-	39	$\tau(C_7C_1C_2C_3)(9)+\tau(S_{19}C_8C_9C_{11})(6)$

$\nu$  = estiramento /  $\nu_s$  = estiramento simétrico /  $\nu_{as}$  = estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular /  $\omega_f$ =balanço fora de fase /  $\rho$  = rotação /  $\tau$  = torção.

Na análise dos espectros Raman, na tentativa de constatar as modificações no espectro que justifiquem a formação do co-amorfo DPS-OXA(exp), observa-se um deslocamento das bandas de  $\nu_s(\text{COO})$  para comprimento de onda menor, no espectro do coformador puro, de 1625  $\text{cm}^{-1}$  para 1593  $\text{cm}^{-1}$  para no espectro do co-amorfo. Além disso, são identificadas bandas de  $\delta(\text{CCH})$ ,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_s(\text{SO}_2)$ , que se deslocaram para comprimentos de onda maiores, com a formação do co-amorfo. Analisando os espectros Raman da DPS-OXA(exp), observa-se a presença de bandas mais largas devido a interações intermoleculares, sem um arranjo cristalino ordenado [62]. Na Tabela II.11, são apresentadas as principais alterações observadas nos espectros dos co-amorfos, em comparação aos espectros dos compostos puros.

**Tabela II.11.** Modificações observadas no espectro de Raman do co-amorfo DPS-OXA(exp) em relação aos espectros dos compostos puros DPS(exp) e OXA(exp). E modificações observadas no espectro de Raman teórico da interação  $\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$  (Int2)(DFT) em relação aos espectros dos íons  $\text{DPSH}^{2+}$ (DFT) e  $\text{OXA}^{2-}$ (DFT).

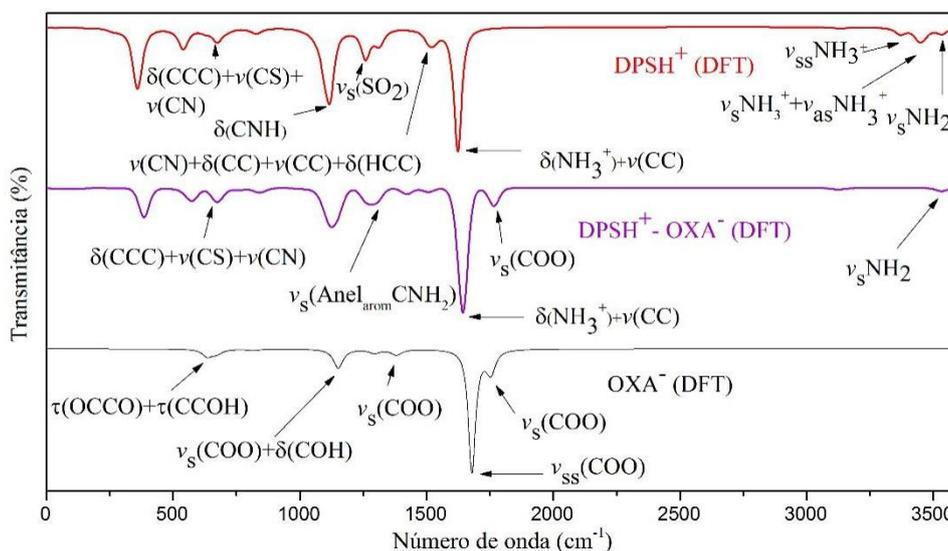
Modificações vibracionais experimental e teórico ( $\text{cm}^{-1}$ ) - Raman							
Atribuição Experimental	DPS	OXA	DPS-OXA	Atribuição Teórica	$\text{DPSH}^{2+}$	$\text{OXA}^{2-}$	$\text{DPSH}^{2+}\text{-OXA}^{2-}$
$\nu_s(\text{COO})^{**}$	-	1625	1593	-	-	-	-
$\delta(\text{CCH})^*$	1500	-	1526	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)^*$	1182	-	1190	-	-	-	-
$\nu_s(\text{SO}_2)^*$	1130	-	1151	-	-	-	-
-	-	-	-	$\omega_f(\text{CCCS})^*$	777	-	780
-	-	-	-	$\omega_f(\text{Anel}_{\text{arom}})^*$	-	-	742
-	-	-	-	$\nu(\text{CC})+$ $\delta(\text{OCO})^{**}$	-	367	380

\*[60, 61];\*\*[58, 59]

No espectro de Raman teórico, de acordo com a Tabela II.11, observamos que ocorreu um deslocamento da banda de  $\omega_f(\text{CCCS})$  de 777  $\text{cm}^{-1}$  do  $\text{DPSH}^{2+}$  para 780  $\text{cm}^{-1}$  da interação

intermolecular. Vale ressaltar que, foi identificada uma banda, utilizando o software *VibAnalyses*, referente a  $\omega_f(\text{AneI}_{\text{arom}})$  com número de onda de  $742\text{ cm}^{-1}$ . Por fim, foi identificada banda correspondente à combinação  $\nu_s(\text{CC})+\delta(\text{OCO})$  em  $367\text{ cm}^{-1}$ , deslocada para  $380\text{ cm}^{-1}$  na interação. Estes são os principais deslocamentos de bandas que ocorrem com a interação intermolecular.

Outra interação também foi estudada, contribuindo para a caracterização do sistema, agora referente à interação entre os íons  $\text{DPSH}^+$  e  $\text{OXA}^-$ , correspondente à interação  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$ (Int3)(DFT), sendo os espectros teóricos mostrados na Figura II.18. Nas Tabelas II.12 e II.13 são apresentados os principais modos vibracionais relativos ao espectro de IR da  $\text{OXA}^-$ ,  $\text{DPSH}^+$  e as mudanças observadas com a interação  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$  (Int3).



**Figura II.18.** Espectros de IR obtidos teoricamente para  $\text{DPSH}^+$ ,  $\text{OXA}^-$  e  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$ (Int3), calculados usando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$ , com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

**Tabela II.12.** Atribuição dos principais modos vibracionais observados no espectro de FT-IR de OXA experimental e IR de OXA<sup>-</sup> teórica do sistema DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3495	$\nu(\text{O-H})$	-	-
3490	$\nu(\text{O-H})$	-	-
-	-	1750	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(77,4)$
1690	$\nu(\text{C=O})$	1681	$\nu_{as}(\text{C}_2\text{O}_4)(44,7)+\nu_{as}(\text{C}_2\text{O}_3)(43,8)$
1350	$\nu_s(\text{C=OH})$	1380	$\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(28,9)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(28,2)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(12,1)$
1254	$\nu_s(\text{C=OH})$	1150	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(33,6)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(19,7)+\delta(\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(13,0)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(12,1)$
723	$\delta(\text{O=C})$	-	-
600	$\rho(\text{COOH})$	634	$\tau(\text{O}_6\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(42,1)+\tau(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(29,9)+\tau(\text{O}_5\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(22,0)$

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular.

Com base na Figura II.18 e Tabela II.12, podemos observar a atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR do OXA experimental e ao espectro teórico do sistema DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3). O espectro teórico de FT-IR está denominado no gráfico como OXA<sup>-</sup>(DFT), sendo que a simbologia utilizada indica o espectro corresponde ao íon, com carga -1, formado a partir da desprotonação do OXA. Prosseguindo com a análise, identificamos uma banda em 1750 cm<sup>-1</sup>, correspondente à vibração de estiramento simétrico  $\nu_s(\text{COO})$ . Também identificamos bandas de vibrações de estiramento simétrico  $\nu_s(\text{COO})$  em 1681 cm<sup>-1</sup> e 1380 cm<sup>-1</sup>, de acordo com a análise do espectro teórico. Bandas de  $\nu_s(\text{COO})$  também foram encontradas em 1150 cm<sup>-1</sup>, juntamente com a de deformação  $\delta(\text{COH})$  [53]. Posteriormente, banda da combinação  $\tau(\text{CCOH})+\tau(\text{OCCO})$  foi identificada em 634 cm<sup>-1</sup>. Os espectros foram analisados com base em referências e conforme análise com o programa *VibAnalyses* [54].

Em seguida, prosseguimos com a análise dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de FT-IR do DPSH<sup>+</sup> experimental e teórico, como apresentado na Tabela II.13, mostrada a seguir.

**Tabela II.13.** Atribuição dos principais modos vibracionais no espectro experimental de FT-IR da DPS e no espectro IR teórico da  $DPSH^+$  do sistema  $DPSH^+-OXA^-(Int3)$ .

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3530	$\nu_s(N_{18}H_{23})(50,2)+ \nu_s(N_{18}H_{22})(49,8)$
3455	$\nu_{as}NH_2$	3454	$\nu_{as}(N_{17}H_{20})(54,9)+\nu_s(N_{17}H_{21})(36,2)+\nu_s(N_{17}H_{30})(8,1)$
3345	$\nu_sNH_2$	3373	$\nu_s(N_{17}H_{30})(39,7)+\nu_s(N_{17}H_{21})(28,1)$ $+ \nu_s(N_{17}H_{20})(24,1)$
1637	$\delta(NH_2)$	1625	$\delta(H_{20}N_{17}H_{21})(25,7)+\delta(C_5N_{17}H_{30})(10,5)+$ $\delta(H_{20}N_{17}H_{30})(8,3)+\nu(C_3C_5)(6,9)+\nu(C_1C_7)(6,6)$
1590	$\nu(C=C)$	1512	$\nu(C_{13}N_{18})(10,0)+$ $\delta(C_9C_8C_{16})(7,0)+\delta(C_{11}C_{13}C_{14})(6,4)+\nu(C_8C_{16})(5,9)+\delta(H_{10}C_9C_{11})(5,9)+\delta(C_{14}C_{16}H_{29})(5,9)+\nu(C_8C_9)(5,8)+\delta$ $(C_9C_{11}H_{12})(5,6)+\delta(H_{15}C_{14}C_{16})(5,4)+\nu(C_{11}C_{13})$
1500	$\nu(C=C)$	-	-
1440	$\nu(C=C)$	-	-
1278	$\nu_{as}(SO_2)$	1254	$\nu(S_{19}O_{25})(37,0)+\nu(S_{19}O_{24})(36,8)$
1139	$\nu_s(SO_2)$	1111	$\delta(C_5N_{17}H_{30})(11,1)+\delta(C_5N_{17}H_{21})(9,0)$
1070	$\delta(HNC)$	1090	$\nu_s(S_{19}O_{25})(13)+\nu_s(S_{19}O_{24})(13)+\nu_s(C_8C_9)(8)+$ $\nu_s(C_8C_{16})(8)+\nu_s(C_1C_7)(7)+\nu_s(C_1C_2)(7)$
1004	$\delta(CCC)$	-	-
827	$\nu(C=C)$	-	-
693	$\nu(C-S)$	672	$\delta(C_{11}C_{13}C_{14})(10,9)+\nu(C_8S_{19})(10,1)+\nu(C_{13}N_{18})(7,9)+$ $\nu(C_{15}S_{19})(6,1)+\nu(C_5N_{17})(5,4)+\delta(C_3C_5C_6)(5,3)$
548	$\delta(SO_2)$	-	-

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular.

Com base na Figura II.18 e na Tabela II.13, foi encontrada banda de  $DPSH^+$  correspondente a  $\nu_{ss}(NH_3^+)$  modos vibracionais em  $3530\text{ cm}^{-1}$ . Também foram observadas bandas em  $3454\text{ cm}^{-1}$  e  $3373\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo  $NH_3$ . Prosseguindo, encontramos uma banda de deformação do grupo  $NH_2$  ( $\delta(NH_2)$ ), em  $1625$

$\text{cm}^{-1}$  [56]. No espectro de  $\text{DPSH}^+$ , observamos ainda bandas de deformações C=C dos anéis aromáticos combinadas com estiramento do CN, em  $1512 \text{ cm}^{-1}$ . Além disso, bandas de vibrações simétricas do grupo  $\text{SO}_2$  ( $\nu_s(\text{SO}_2)$ ) foram identificadas em  $1254 \text{ cm}^{-1}$ , banda de deformação  $\delta(\text{CNH})$  em  $1111 \text{ cm}^{-1}$  e de  $\nu(\text{C}=\text{C})$  e  $\nu(\text{SO})$  em  $1090 \text{ cm}^{-1}$  [57]. Por fim, banda de combinação de  $\delta(\text{CCC})+\delta(\text{C}=\text{S})+\delta(\text{CN})$  foi encontrada em  $672 \text{ cm}^{-1}$ . Novamente, as atribuições foram feitas com base na literatura e na análise com o programa *VibAnalyses* [54].

Após análise dos modos vibracionais dos íons  $\text{OXA}^-$  e  $\text{DPSH}^+$ , foi estudado o espectro da interação  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-(\text{Int3})$ . Os modos vibracionais experimentais e teóricos foram analisados conforme a literatura e com o emprego do software *VibAnalyses*, com os resultados apresentadas na Tabela II.14, mostrada abaixo [50-52, 55, 57].

**Tabela II.14.** Modificações observadas em bandas de espectro de FT-IR do sistema DPS-OXA(exp), em relação às observadas nos espectros de DPS(exp) e OXA(exp). E modificações de bandas de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro do sistema  $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^{\text{-}}(\text{Int3})(\text{DFT})$  em relação às observadas nos espectros de  $\text{DPSH}^+(\text{DFT})$  e  $\text{OXA}^{\text{-}}(\text{DFT})$ .

Modificações vibracionais experimental e teórico ( $\text{cm}^{-1}$ ) – FT-IR							
Atribuição Experimental	DPS	OXA	DPS-OXA	Atribuição Teórico	$\text{DPSH}^+$	$\text{OXA}^{\text{-}}$	$\text{DPSH}^+\text{-OXA}^{\text{-}}$
				$\nu_s(\text{NH}_3^+)^*$	3530	-	3541
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)^*$	3455	-	3374	-	-	-	-
$\nu_s(\text{NH}_2)^*$	3345	-	3484	-	-	-	-
-	-	-	-	$\nu_s(\text{COO})^{**}$	-	1750	1766
-	-	-	-	$\delta(\text{NH}_3^+)_+$ $\nu(\text{CC})^*$	1625	-	1642
$\nu_s(\text{SO}_2)^*$	1138	-	1153	-	-	-	-
$\rho(\text{COOH})^{**}$	-	600	576	$\delta(\text{CCC})_+ + \nu(\text{CS})_+ + \nu(\text{CN})^*$	672	-	669
$\nu_s(\text{C-OH})^{**}$	-	1266	1294	-	-	-	-

\*[55, 57] ; \*\*[50-53].

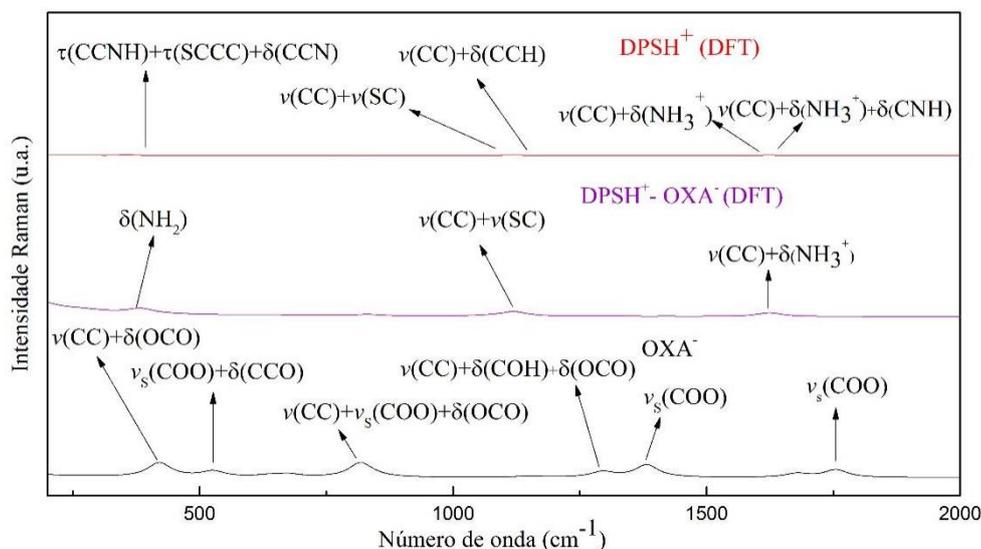
Com base nos dados apresentados na Tabela II.14, observamos que os espectros da DPS-OXA(exp) e  $\text{DPSH}^+\text{-OXA}^{\text{-}}(\text{Int3})(\text{DFT})$ , apresentam diferenças, em relação aos espectros das espécies químicas puras, devido às interações intermoleculares. No espectro do co-amorfo DPS-OXA(exp), observamos bandas de estiramento simétrico do grupo amina, onde o mesmo se deslocou de  $3345 \text{ cm}^{-1}$  para número de onda maior, de  $3374 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto bandas de estiramento assimétrico do grupo amina  $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$  deslocaram de  $3455 \text{ cm}^{-1}$  para  $3484 \text{ cm}^{-1}$ , no co-amorfo. Já no estudo teórico, banda de estiramento simétrico do grupo  $\nu_s(\text{NH}_3^+)$  deslocou de  $3530 \text{ cm}^{-1}$  no espectro do composto puro, para  $3541 \text{ cm}^{-1}$  no espectro da interação. Observa-se também estiramento simétrico  $\nu_s(\text{COO})$  do  $\text{OXA}^{\text{-}}$  deslocando para número de onda maior, de

1750  $\text{cm}^{-1}$  para 1766  $\text{cm}^{-1}$ . Foi identificada também no espectro da interação obtido teoricamente banda referente à combinação  $\delta(\text{NH}_3)+\nu(\text{C}=\text{C})$ , que se deslocou de 1625  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de  $\text{DPSH}^+$  para 1642  $\text{cm}^{-1}$ , no espectro da interação.

Ainda na análise do espectro experimental, observamos banda de  $\nu_s(\text{SO}_2)$  em 1138  $\text{cm}^{-1}$  se deslocando para número de onda maior, em 1153  $\text{cm}^{-1}$ , conforme a Figura 2.16. Já no estudo computacional, banda da combinação  $\delta(\text{CCC})+\nu(\text{CS})+\nu(\text{CN})$  observada em 672  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de  $\text{DPSH}^+$ , é deslocada para 669  $\text{cm}^{-1}$ , no espectro da interação.

No espectro experimental do OXA ( $\text{OXA}(\text{exp})$ ) é observada banda de deformação angular do tipo rotação  $\rho(\text{COOH})$  em 600  $\text{cm}^{-1}$ , ocorrendo o deslocamento da mesma no espectro do co-amorfo  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$  para número de onda menor, para 576  $\text{cm}^{-1}$ . Prosseguindo, no mesmo espectro foi observada banda de  $\nu(\text{C-OH})$  em 1266  $\text{cm}^{-1}$ , deslocada para 1294  $\text{cm}^{-1}$  no espectro do co-amorfo  $\text{DPS-OXA}(\text{exp})$  [13].

Já na Figura II.19, mostrada abaixo, são apresentados os espectros de Raman teóricos, de cada um dos íons e do co-amorfo.



**Figura II.19.** Espectros de Raman teóricos de  $\text{DPSH}^+$ ,  $\text{OXA}^-$  e  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$  (Int3), usando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

No espectro de Raman de  $\text{OXA}^-$  foram encontradas bandas de  $\nu_s(\text{COO})$  em 1755  $\text{cm}^{-1}$  e 1384  $\text{cm}^{-1}$ . Posteriormente, na análise do espectro teórico, é identificada uma banda em número de onda 1293  $\text{cm}^{-1}$  correspondente à combinação  $\nu(\text{CO})+\nu(\text{COH})+\delta(\text{OCO})$ . Foi encontrada também uma banda referente à combinação  $\delta(\text{OCO})+\nu(\text{CC})+\nu_s(\text{COO})$  com número de onda de

818 cm<sup>-1</sup>. Na Tabela II.15 abaixo foram listadas, para melhor entendimento, as bandas identificadas nos espectros Raman experimentais e teóricos do OXA<sup>-</sup>.

**Tabela II.15.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro experimental de Raman do OXA e teórico do OXA<sup>-</sup> do sistema DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3).

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3472	$\nu(\text{O-H})$	-	-
3432	$\nu(\text{O-H})$	-	-
1732	$\nu_s(\text{COO})$	1755	$\nu(\text{C}_1\text{O}_5)(77,4)$
1625	$\nu_s(\text{COO})$	-	-
1491	$\nu_s(\text{COO})$	1384	$\nu(\text{C}_2\text{O}_3)(28,9)+$ $\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(28,2)+\nu(\text{C}_1\text{O}_6)(12,1)$
-	-	1293	$\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(22,2)+\nu(\text{C}_2\text{O}_3)(22,1)+$ $\nu(\text{C}_1\text{O}_6)(16,1)+\delta(\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(14,9)+$ $\nu(\text{C}_1\text{O}_5)(7,4)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(7,2)$
-	-	818	$\delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(19,4)+\nu(\text{C}_2\text{O}_3)(17,0)+$ $\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(16,6)+\nu(\text{C}_1\text{O}_6)(14,2)+$ $\nu(\text{C}_1\text{C}_2)(12,6)+\nu(\text{C}_1\text{O}_5)(10,7)$
-	-	524	$\delta(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_3)(15,2)+\nu(\text{C}_1\text{O}_5)(13,4)+$ $\nu(\text{C}_1\text{O}_6)(12,6)+\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(12,6)$ $+ \nu(\text{C}_2\text{O}_3)(12,5)+\delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6)(10,8)$ $+ \delta(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_5)(9,1)+\delta(\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(8,4)$
-	-	422	$\nu(\text{C}_1\text{C}_2)(34,8)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(24,4)+$ $\delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(20,0)$

$\nu$  = estiramento /  $\nu_s$  = estiramento simétrico /  $\nu_{as}$  = estiramento assimétrico /  $\delta$  = deformação angular.

Na Figura II.19 é apresentado também o espectro de DPSH<sup>+</sup>, onde foi identificada banda em 1643 cm<sup>-1</sup> referente à combinação  $\nu(\text{CC})+\delta(\text{NH}_2)$  [60, 61]. Identificou-se também a banda de combinação de  $\delta(\text{HNH})+\nu(\text{CC})$  em 1606 cm<sup>-1</sup>. Bandas com números de onda de 1139 cm<sup>-1</sup> e 1092 cm<sup>-1</sup> correspondem a  $\delta(\text{HCC})+\nu(\text{C}=\text{C})$  e  $\nu(\text{C}=\text{C})$ , respectivamente. Por fim, foi identificada banda em 391 cm<sup>-1</sup>, correspondente a  $\tau(\text{CCN})+\tau(\text{SCCC})+\tau(\text{CCNH})$  [54, 60, 61]. Na Tabela II.16 são listados os principais modos vibracionais dos espectros, com as atribuições.

**Tabela II.16.** Atribuição dos principais modos vibracionais do espectro de Raman experimental da DPS e teórico do íon  $\text{DPSH}^+$  do sistema  $\text{DPSH}^+ \text{-OXA}^- (\text{Int3})$ .

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3456	$\nu_{\text{as}}\text{NH}_2$	-	-
3366	$\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$	-	-
3330	$\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$	-	-
3073	$\nu(\text{CH})$	-	-
3059	$\nu(\text{CH})$	-	-
3037	$\nu(\text{CH})$	-	-
2297	$\nu(\text{CH})$	-	-
1625	$\delta(\text{NH}_2)$	1643	$\delta(\text{H}_{20}\text{N}_{17}\text{H}_{21})(25,7)+\delta(\text{C}_5\text{N}_{17}\text{H}_{30})(10,5)+$ $\delta(\text{H}_{20}\text{N}_{17}\text{H}_{30})(8,3)+\nu(\text{C}_3\text{C}_5)(6,9)+$ $\nu(\text{C}_1\text{C}_7)(6,6)$
1592	$\nu(\text{CC})$	1606	$\nu(\text{C}_1\text{C}_2)(12,4)+\nu(\text{C}_5\text{C}_6)(12,1)+$ $\nu(\text{C}_1\text{C}_7)(11,7)+\delta(\text{H}_{21}\text{N}_{17}\text{H}_{30})(10,6)$ $+ \delta(\text{H}_{20}\text{N}_{17}\text{H}_{30})(10,1)+\nu(\text{C}_3\text{C}_5)(10,0)$
1500	$\delta(\text{CCH})$	-	-
1277	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	-	-
1140	$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1139	$\nu(\text{C}_{14}\text{C}_{16})(12,5)+\nu(\text{C}_9\text{C}_{11})(12,4)+$ $\delta(\text{H}_{15}\text{C}_{14}\text{C}_{16})(8,9)+\delta(\text{C}_9\text{C}_{11}\text{H}_{12})(8,8)$ $+ \delta(\text{C}_{14}\text{C}_{16}\text{H}_{29})(7,5)+\delta(\text{H}_{10}\text{C}_9\text{C}_{11})(7,2)$
1071	$\delta(\text{HCN})$	1092	$\nu(\text{C}_8\text{C}_{16})(9,1)+\nu(\text{C}_8\text{C}_9)(8,9)+$ $\nu(\text{C}_1\text{C}_2)(8,1)+\nu(\text{C}_1\text{C}_7)(7,4)+$ $\nu(\text{C}_1\text{S}_{19})(5,2)$
836	$\nu(\text{CC})$	-	-
416	$\rho(\text{SO}_2)$	391	$\tau(\text{C}_{14}\text{C}_{13}\text{N}_{18}\text{H}_{23})(8,5)+\tau(\text{C}_{11}\text{C}_{13}\text{N}_{18}\text{H}_{22})(8,1)+$ $\tau(\text{S}_{19}\text{C}_8\text{C}_{16}\text{C}_{14})(7,3)+\tau(\text{S}_{19}\text{C}_8\text{C}_9\text{C}_{11})(6,7)+$ $\delta(\text{C}_3\text{C}_5\text{N}_{17})(5,4)$
290	$\rho(\text{SO}_2)$	-	-

$\nu$  = estiramento /  $\nu_{\text{s}}$  = estiramento simétrico /  $\nu_{\text{as}}$  = estiramento assimétrico /  $\delta$  = deformação angular /  $\omega_f$  = balanço fora de fase /  $\rho$  = rotação /  $\tau$  = torção.

Na Tabela II.17 são apresentadas as principais modificações em bandas do espectro de Raman de DPS-OXA(exp), em relação aos espectros de DPS(exp), OXA(exp). Além disso, são apresentadas as modificações em bandas do espectros Raman de DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3)(DFT), em relação aos espectros de DPSH<sup>+</sup>(DFT) e OXA<sup>-</sup>(DFT).

**Tabela II.17.** Modificações em bandas do espectro Raman (cm<sup>-1</sup>) de DPS-OXA(exp), em relação aos espectros de Raman de DPS(exp) e OXA(exp). E modificações em bandas dos espectros Raman de DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3)(DFT), em relação aos espectros de DPSH<sup>+</sup>(DFT) e OXA<sup>-</sup>(DFT).

Modificações em bandas de espectros experimental e teórico (cm <sup>-1</sup> )							
Atribuição Experimental	DPS	OXA	DPS-OXA	Atribuição Teórico	DPSH <sup>+</sup>	OXA <sup>-</sup>	DPSH <sup>+</sup> -OXA <sup>2-</sup>
$\nu_s(\text{COO})^{**}$	-	1625	1593	$\nu(\text{CC})+$ $\delta(\text{NH}_3)^*$	1643	-	1630
$\delta(\text{CCH})^*$	1500	-	1526	-	-	-	-
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)^*$	1182	-	1190	-	-	-	-
$\nu_s(\text{SO}_2)^*$	1130	-	1151	$\nu(\text{CC})$ $+\nu(\text{SC})^*$	1092	-	1127
-	-	-	-	$\delta(\text{NH}_2)^*$	391	-	381

\*[60, 61]; \*\*[58, 59].

Conforme a Tabela II.17, observa-se um deslocamento da banda de  $\nu_s(\text{COO})$  deslocando de 1625 cm<sup>-1</sup>, no espectro do composto puro, para 1593 cm<sup>-1</sup>, no espectro do co-amorfo. Observa-se também o deslocamento das bandas de  $\delta(\text{CCH})$ ,  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  e  $\nu_s(\text{SO}_2)$ , para comprimentos de onda maiores, com a formação do co-amorfo. Analisando o espectro Raman DPS-OXA(exp), observa-se a presença de bandas menos intensas e mais largas devido às interações intermoleculares [62]. Já dos espectros de Raman teóricos, como observamos na Tabela II.16, observamos um deslocamento da banda de combinação de  $\delta(\text{NH}_3)+\nu(\text{CC})$  de 1643 cm<sup>-1</sup> no espectro de DPSH<sup>+</sup>, para para 1630 cm<sup>-1</sup> no espectro da interação intermolecular. Foi identificada banda de combinação  $\nu(\text{CC})+\nu(\text{SC})$  se deslocando de 1092 cm<sup>-1</sup> no espectro de DPSH<sup>+</sup> para 1127 cm<sup>-1</sup> no espectro da interação. E também foi possível observar banda de

$\delta(\text{NH}_2)$  apresentando um deslocamento de  $391 \text{ cm}^{-1}$ , no espectro do íon, para  $381 \text{ cm}^{-1}$ , no espectro da interação, ressaltando que as bandas foram identificadas a partir de análise com o software *VibAnalyses*.

Conforme as análises realizadas de espectros de Raman e de FT-IR, o deslocamento de bandas, como detalhado, confirma a ocorrência de interação intermolecular nos casos analisados. Os deslocamentos constatados nos espectros experimentais confirmam a formação do material, enquanto os deslocamentos observados nos espectros teóricos contribuem na caracterização dos sistemas em estudo.

## II.4. CONCLUSÃO

Neste estudo foram investigadas propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e vibracionais das espécies químicas estudadas e foram obtidas informações para um melhor entendimento das interações fármaco-coformador, contribuindo para a caracterização do sistema formado a partir da interação. No estudo, foram empregados métodos de química teórica com o uso do funcional DFT  $\omega$ B97X-D, com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p) para DPS, OXA, DPSH<sup>+</sup>, OXA<sup>-</sup>, DPSH<sup>2+</sup> e OXA<sup>2-</sup>, bem como para o estudo das interações. Foram realizados cálculos no vácuo, cujos resultados são mostrados no Apêndice deste trabalho, e foram também realizados os cálculos considerando o efeito de solvatação em metanol, com o método IEFPCM como discutido neste trabalho.

Com o estudo computacional foi possível determinar o vetor de momento de dipolo, cargas atômicas parciais, distribuição espacial e valores de energia de orbitais moleculares de fronteira,  $\Delta$ EHL e índices de reatividade química para cada um dos sistemas estudados. Adicionalmente, foi possível a obtenção de mapas de potencial eletrostático, viabilizando o estudo da distribuição de cargas em cada caso. Com a ajuda do software *Multiwfn* foi feita ainda uma análise quantitativa de potencial eletrostático, indicando quais regiões de cada espécie química estaria mais propensa a participar de interação intermolecular.

Com a colaboração com estudo de BEZERRA, 2019 [13], dados de espectros experimentais foram reproduzidos e correlacionados com espectros teóricos obtidos no presente trabalho. O estudo teórico desenvolvido viabilizou a obtenção de informações importantes, que contribuíram na caracterização do sistema como a participação de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio da DPSH<sup>2+</sup> e DPSH<sup>+</sup> na interação por ligação de hidrogênio com átomos de oxigênio dos íons OXA<sup>2-</sup> e OXA<sup>-</sup>, o que ficou evidenciado em espectros de IR e Raman, apresentando deslocamento de bandas de  $\nu_{as}(\text{NH}_2)$  para deslocamento de bandas para comprimentos de onda comparados a suas interações, sendo confirmados com o deslocamento do NH<sub>2</sub> no estudo experimental.

Com base nos parâmetros termodinâmicos determinados teoricamente, foram identificadas as interações fármaco-coformador mais favoráveis, tomando-se como parâmetros a variação da energia livre de Gibbs a 298 K ( $\Delta G^{298}$ ) e a variação da energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{\text{ZPVE}}$ ) somada com o erro de suposição de base (BSSE). Os valores de  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta E_{\text{ZPVE}}$  para interação mais favorável, a interação DPSH<sup>2+</sup>-OXA<sup>2-</sup>(Int2), são de -38,94 kcal/mol e -45,83 kcal/mol, respectivamente. Outras interações identificadas também são

favoráveis, contribuindo para a formação dos novos materiais estudados. A distância entre os átomos O(34)⋯H(4) e o ângulo na ligação de hidrogênio C(33)O(34)⋯H(122), são de 1,58 Å e 100,04°, respectivamente, confirmando a formação de ligações de hidrogênio entre as espécies nas interações. Já no sistema DPSH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3) ( $\Delta G^{298}$ ) e ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) os valores de energias são de -38,04 kcal/mol e -43,46 kcal/mol, respectivamente. A distância entre os átomos O(34)⋯H(4) e o ângulo na ligação de hidrogênio C(32)O(34)⋯H(122) são de 1,62 Å e 107,84°, respectivamente.

## REFERÊNCIAS

- 1 BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2662-2679, 2011. doi: 10.1021/cg200492w
- 2 LEMMER, H.; STIEGER, N.; LIEBENBERG, W.; CAIRA, M. R. Solvatomorphism of the antibacterial dapsone: x-ray structures and thermal desolvation kinetics. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 3, p. 1683-1692, 2012. doi: 10.1021/cg300019
- 3 BARR, J. A short history of dapsone, or an alternative model of drug development. **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, v. 66, n. 4, p. 425-467, 2011. doi: 10.1093/jhmas/jrq068
- 4 DE MELO, C. C.; BITENCOURT, M.; CORREA, C. C.; DORIGUETTO, A. C. Investigating the Solubilities of the Nitrate and Isomorphous Bromide and Chloride Salts of Dapsone. **Crystal Growth & Design**, v. 20, n. 4, p. 2313-2320, 2020. doi: 10.1021/acs.cgd.9b01467
- 5 WOZEL, G.; BLASUM, C. Dapsone in dermatology and beyond. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 2, p. 103-124, 2014. doi: 10.1007/s00403-013-1409-7
- 6 ZUIDEMA, J.; HILBERS-MODDERMAN, E.; MERKUS, F. Clinical pharmacokinetics of dapsone. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 11, n. 4, p. 299-315, 1986. doi: 10.2165/00003088-198611040-00003
- 7 NEWBY, D.; FREITAS, A. A.; GHAFOURIAN, T. Comparing multilabel classification methods for provisional biopharmaceutics class prediction. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 1, p. 87-102, 2015. doi: 10.1021/mp500457t
- 8 JIANG, L.; HUANG, Y.; ZHANG, Q.; HE, H.; XU, Y.; MEI, X. Preparation and solid-state characterization of dapsone drug–drug co-crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 9, p. 4562-4573, 2014. doi: 10.1021/cg500668a
- 9 BHANDARI, M. S.; WAIRKAR, S. M.; PATIL, U. S.; JADHAV, N. R. Co-amorphization of Ibuprofen by Paracetamol for Improved Processability, Solubility, and In vitro Dissolution. **Acta Chimica Slovenica**, v. 65, n. 3, p. 492-501, 2018. doi: 10.17344/acsi.2017.3822
- 10 ZHU, S.; GAO, H.; BABU, S.; GARAD, S. Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 97-107, 2018. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00738
- 11 ALLESØ, M.; CHIENG, N.; REHDER, S.; RANTANEN, J.; RADES, T.; AALTONEN, J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by

- mechanical activation. **Journal of Controlled Release**, v. 136, n. 1, p. 45-53, 2009. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.01.027
- 12 LÖBMANN, K.; STRACHAN, C.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; KORHONEN, O.; LAITINEN, R. 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. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.02.004
- 13 BEZERRA, R. D. S. **Obtenção e caracterização de uma nova dispersão sólida de dapsona utilizando o ácido oxálico como coformador**. 2019. 94p. Tese (Mestrado) Pós Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz.
- 14 BRAUN, D. E.; KRÜGER, H.; KAHLENBERG, V.; GRIESSER, U. J. Molecular level understanding of the reversible phase transformation between forms III and II of dapson. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 10, p. 5054-5060, 2017. doi: 10.1021/acs.cgd.7b01089
- 15 WOLKE, C. T.; DEBLASE, A. F.; LEAVITT, C. M.; MCCOY, A. B.; JOHNSON, M. A. Diffuse vibrational signature of a single proton embedded in the oxalate scaffold, HO<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub><sup>-</sup>. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 119, n. 52, p. 13018-13024, 2015. doi: 10.1021/acs.jpca.5b10649
- 16 FARAGGI, M. N.; ROGERO, C.; ARNAU, A.; TRELKA, M.; ÉCIJA, D.; ISVORANU, C.; SCHNADT, J.; MARTI-GASTALDO, C.; CORONADO, E.; GALLEGO, J. Role of deprotonation and Cu adatom migration in determining the reaction pathways of oxalic acid adsorption on Cu (111). **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 43, p. 21177-21182, 2011. doi: 10.1021/jp205779g
- 17 BIRIUKOV, D.; KROUTIL, O. E.; KABELÁČ, M.; RIDLEY, M. K.; MACHESKY, M. L.; PŘEDOTA, M. Oxalic acid adsorption on rutile: Molecular dynamics and ab initio calculations. **Langmuir**, v. 35, n. 24, p. 7617-7630, 2019. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b03984
- 18 SHIMPI, M. R.; VELAGA, S. P.; SHAH, F. U.; ANTZUTKIN, O. N. Pharmaceutical crystal engineering using ionic liquid anion-solute interactions. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 4, p. 1729-1734, 2017. doi: 10.1021/acs.cgd.6b01698
- 19 WEBER, K. H.; MORALES, F. J.; TAO, F.-M. Theoretical study on the structure and stabilities of molecular clusters of oxalic acid with water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 47, p. 11601-11617, 2012. doi: 10.1021/jp308499f
- 20 WEBER, K. H.; LIU, Q.; TAO, F.-M. Theoretical study on stable small clusters of oxalic acid with ammonia and water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 8, p. 1451-1468, 2014. doi: 10.1021/jp4128226
- 21 SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General performance of density functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439-10452, 2007. doi: 10.1021/jp0734474

- 22 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. doi: 10.1039/b810189b
- 23 HUZINAGA, S. Basis sets for molecular calculations. **Computer Physics Reports**, v. 2, n. 6, p. 281-339, 1985. doi: 10.1016/0167-7977(85)90003-6
- 24 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
- 25 TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005. doi: 10.1021/cr9904009
- 26 FRISCH, M.; TRUCKS, G.; SCHLEGEL, H.; SCUSERIA, G.; ROBB, M.; CHEESEMAN, J.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G.; NAKATSUJI, H. Revision B01. **Gaussian, Inc., Wallingford CT**, 2016.
- 27 ANDRIENKO, G. Chemcraft - Graphical software for visualization of quantum chemistry computations. version 1.8. 2010. Disponível em: <http://www.chemcraftprog.com>. Acesso em 20 de janeiro de 2021.
- 28 BRAUN, D. E.; GRIESSER, U. J. Supramolecular organization of nonstoichiometric drug hydrates: Dapsone. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 31, 2018. doi: 10.3389/fchem.2018.00031
- 29 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 8, p. 084106, 2008. doi: 10.1063/1.2834918
- 30 MCLEAN, A.; CHANDLER, G. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z= 11–18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639-5648, 1980. doi: 10.1063/1.438980
- 31 PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, p. 535-542, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000300023
- 32 SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 11, p. 114110, 2010. doi: 10.1063/1.3359469
- 33 JOHNSON III, R. D. NIST 101. Computational chemistry comparison and benchmark database. **National Institute of Standards and Technology**, 2020. Disponível em : <<http://cccbdb.nist.gov/>>. Acesso em 27 março de 2022. doi: 10.18434T47C7Z
- 34 ALECU, I.; ZHENG, J.; ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Computational thermochemistry: scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 9, p. 2872-2887, 2010. doi: 10.1021/ct100326h

- 35 BOTELHO, F. D.; OLIVEIRA, R. S. S.; ALMEIDA, J. S. F. D.; FRANÇA, T. C. C.; JÚNIOR, I. B. 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, n. 2, p. 161-171, 2021. doi: 10.21577/0100-4042.20170683
- 36 BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361-373, 1990. doi: 10.1002/jcc.540110311
- 37 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. doi: 10.1002/ijch.198000027
- 38 LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012. doi: 10.1002/jcc.22885
- 39 SIMON, S.; DURAN, M.; DANNENBERG, J. How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen-bonded dimers? **The Journal of Chemical Physics**, v. 105, n. 24, p. 11024-11031, 1996. doi: 10.1063/1.472902
- 40 JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2 ed, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. 642 p. ISBN 978-0-470-05804-6.
- 41 WINTERS, C. S.; YORK, P.; SHIELDS, L.; TIMMINS, P. Solid-state properties and crystal structure of gliclazide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 3, p. 300-304, 1994. doi: 10.1002/jps.2600830308
- 42 TSUNEDA, T.; SONG, J.-W.; SUZUKI, S.; HIRAO, K. On Koopmans' theorem in density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 17, p. 174101, 2010. doi: 10.1063/1.3491272
- 43 LAITINEN, R.; LÖBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.066
- 44 DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, p. 501-508, 2001. doi: 10.1590/S0100-40422001000400011
- 45 CHERMETTE, H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 129-154, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A
- 46 ZHUO, L. G.; LIAO, W.; YU, Z. X. A frontier molecular orbital theory approach to understanding the Mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using HOMO and LUMO energies. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 336-345, 2012. doi: 10.1002/ajoc.201200103

- 47 WANG, B.; WANG, D.; ZHAO, S.; HUANG, X.; ZHANG, J.; LV, Y.; LIU, X.; LV, G.; MA, X. Evaluate the ability of PVP to inhibit crystallization of amorphous solid dispersions by density functional theory and experimental verify. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 45-52, 2017. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.046
- 48 PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A.; RESENDE, J. A. L. C.; FERREIRA, G. B.; DE FIGUEREIDO TEIXEIRA, A. M. R. An insight into carvedilol solid forms: effect of supramolecular interactions on the dissolution profiles. **CrystEngComm**, v. 16, n. 15, p. 3168-3179, 2014. doi: 10.1039/c3ce42403k
- 49 OLIVEIRA, B. G. O estado da arte da ligação de Hidrogênio. **Química Nova**, v. 38, p. 1313-1322, 2015. doi: 10.5935/0100-4042.20150146
- 50 MOHAČEK-GROŠEV, V.; GRDADOLNIK, J.; STARE, J.; HADŽI, D. Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of  $\alpha$ -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. doi: 10.1002/jrs.2308
- 51 VOJTA, D.; VRANKIĆ, M.; BERTMER, M.; SCHAUMANN, G. E. Dehydration of  $\alpha$ -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption of water molecular bridges in soil organic matter. **Thermochimica Acta**, v. 643, p. 73-82, 2016. doi: 10.1016/j.tca.2016.09.019
- 52 KHAN, I. M.; ALAM, K.; ALAM, M. J.; AHMAD, M. 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. doi: 10.1039/x0xx00000x
- 53 WEISZ, A.; RODENAS, L. G.; MORANDO, P.; REGAZZONI, A.; BLESIA, M. FTIR study of the adsorption of single pollutants and mixtures of pollutants onto titanium dioxide in water: oxalic and salicylic acids. **Catalysis Today**, v. 76, n. 2-4, p. 103-112, 2002.
- 54 TEIXEIRA, F.; CORDEIRO, M. N. D. Improving vibrational mode interpretation using bayesian regression. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, n. 1, p. 456-470, 2018. doi: 10.1021/acs.jctc.8b00439
- 55 CHAVES, L. L.; VIEIRA, A. C.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B.; REIS, S. Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsona by response surface methodology. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 662-671, 2015. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.08.009
- 56 FLOREY, K. **Analytical profiles of drug substances and excipients**. 2 ed. London: Academic Press. 1981. 735 p. ISBN 0080861059
- 57 ILDIZ, G. O.; AKYUZ, S. Conformational analysis and vibrational spectroscopic studies on dapsona. **Optics and Spectroscopy**, v. 113, n. 5, p. 495-504, 2012. doi: 10.1134/S0030400X12110033

- 58 SRIVASTAVA, K.; SHIMPI, M. R.; SRIVASTAVA, A.; TANDON, P.; SINHA, K.; VELAGA, S. P. Vibrational analysis and chemical activity of paracetamol–oxalic acid cocrystal based on monomer and dimer calculations: DFT and AIM approach. **RSC Advances**, v. 6, n. 12, p. 10024-10037, 2016. doi: 10.1039/C5RA24402A
- 59 EBISUZAKI, Y.; ANGEL, S. Raman study of hydrogen bonding in  $\alpha$  and  $\beta$ -oxalic acid dihydrate. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 11, n. 4, p. 306-311, 1981. doi: 10.1002/jrs.1250110416
- 60 D'CUNHA, R.; KARTHA, V.; GURNANI, S. Raman and ir studies of the antileprotic drug Dapsone. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 39, n. 4, p. 331-336, 1983. doi: 10.1016/0584-8539(83)80007-5
- 61 FÖRNER, W.; BADAWI, H. M. A DFT Analysis of the Molecular Structures and Vibrational Spectra of Diphenylsulfone and 4, 4'-Sulfonyldianiline (Dapsone). **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 66, n. 1, p. 69-76, 2011. doi: 10.1515/znb-2011-0112
- 62 AZAD, M.; MORENO, J.; DAVÉ, R. Stable and fast-dissolving amorphous drug composites preparation via impregnation of Neusilin® UFL2. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 170-182, 2018. doi: 10.1016/j.xphs.2017.10.007

## **CAPÍTULO III: Sistema Binário RIF-OXA**

### III.1 INTRODUÇÃO

A rifampicina (RIF) é um fármaco da Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo utilizada para tratamento da tuberculose (TB). Com cadeia carbônica longa, é ligeiramente solúvel em água, acetronitila, metanol e etanol [1-5]. Estudos têm sido desenvolvidos na obtenção de dispersões sólidas envolvendo da RIF com o coformador OXA, com o intuito de aumentar a biodisponibilidade do fármaco no organismo, viabilizando redução das doses e de efeitos colaterais causados pela ingestão de doses elevadas do fármaco [2, 6-8]. A RIF, além de ser pouco solúvel em água, é uma molécula bastante complexa, com diferentes morfologias cristalinas, caracterizada como um pó cristalino castanho-avermelhado [4]. Devido a sua estrutura complexa, a RIF apresenta polimorfismo, apresentando duas formas polimórficas, sendo a forma metaestável comumente comercializada e portanto utilizada na produção farmacêutica, como abordado no Capítulo I (tópico I.3.4.2) [1, 3, 4]. A solubilidade e a estabilidade variam com pH, e existem grupos presentes na RIF que podem ser caracterizados como ácidos (fenóis) e básicos (aminas funcionais), apresentando  $pK_a$  de 1,7 e 7,9, associados aos grupos 4-hidroxil e nitrogênio do grupo piperazina, respectivamente [4, 9, 10]. Com base nisso, verifica-se que a RIF tem natureza zwitteriônica, ocorrendo a desprotonação de uma hidroxila ligada a carbono (C) de anel aromático e transferido para um átomo de nitrogênio (N) da fração piperazina [10-12]. De acordo com essa propriedade, a interação intermolecular estudada neste trabalho foi realizada com a RIF em sua forma zwitteriônica, com base na estrutura obtida do *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) [11]. Já o ácido oxálico (OXA), utilizado como coformador em estudos experimentais, apresenta solubilidade elevada, classificado como fármaco da Classe I de acordo com o SCB [5, 13-18]. Considerando também as informações do Capítulo I (sessão I.3.6) e considerando a estrutura da RIF na forma zwitteriônica, a interação intermolecular foi simulada considerando a protonação de um átomo de O da RIF, formando um íon com carga positiva ( $RIF^+$ ). As interações intermoleculares foram então estudadas, considerando a interação da hidroxila formada com a protonação da RIF, interagindo com átomo de oxigênio (O) do íon com carga negativa,  $OXA^-$ , e de um átomo de hidrogênio (H) de grupo NH da  $RIF^+$ , também com átomo de O do  $OXA^-$ , como principais interações envolvidas na formação da dispersão sólida [19]. Assim, foi observada a ocorrência

de ligação de hidrogênio entre os íons, que foi estudada a partir dos cálculos DFT desenvolvidos e que será discutida a seguir, em uma análise detalhada.

## III.2 METODOLOGIA

### III.2.1 Método

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório do Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), sob Coordenação do Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro, localizado na Universidade Federal do Maranhão - Campus Bom Jesus - Imperatriz - MA, no prédio do Programa de Pós Graduação de Ciências dos Materiais (PPGCM).

Foram utilizados computadores do laboratório para a preparação de arquivos de entrada por meio do software *ChemCraft* [20] e para a submissão de cálculos computacionais em *clusters* de computadores de alta performance, da *Digital Research Alliance of Canada*. Esses computadores são caracterizados por uma elevada capacidade de processamento, com maior eficiência na realização de cálculos computacionais na realização dos estudos teóricos desenvolvidos no presente trabalho. O acesso ao *cluster* é viabilizado a partir da parceria com o pesquisador canadense Dr. Stanislav R. Stoyanov.

Para o tratamento das estruturas químicas dos sistemas estudados no presente trabalho foi empregado o software *ChemCraft* [20]. O mesmo permite a obtenção das matrizes de coordenadas cartesianas que são obtidas a partir da estrutura química de cada composto. A estrutura química da RIF foi obtida do banco de dados da CCDC [11], obtendo-se a estrutura do íon RIF<sup>+</sup> a partir do tratamento com o *ChemCraft*. A estrutura do OXA também foi obtida do CCDC, sendo a estrutura do OXA<sup>-</sup> obtida a partir do tratamento com o *ChemCraft*. Os arquivos de entrada (*input files*) necessários para a execução dos cálculos computacionais foram então criados, a partir das matrizes de coordenadas cartesianas obtidas.

O funcional DFT  $\omega$ B97X-D [21] foi usado na realização de todos os cálculos realizados no presente trabalho, uma vez que comparado com os métodos *ab initio*, apresenta um ganho significativo em velocidade computacional, possui custo computacional relativamente menor [22]. Foram adotados os conjuntos de funções de base 6-31G(d) [23], para interação da RIF e

OXA (neutros) e para interação da rifampicina protonada (RIF<sup>+</sup>) e ácido oxálico desprotonado (OXA<sup>-</sup>). O modelo de solvatação IEFPCM foi usado no estudo do efeito de solvatação dos sistemas químicos estudados, empregando-se metanol como solvente [24, 25].

Para as interações RIF-OXA e suas espécies químicas isoladas, foram atribuídos cargas e multiplicidades de *spin* 0 e 1. A RIF<sup>+</sup> adotadas uma carga e multiplicidade de *spin* +1 e 1 e OXA<sup>-</sup> com carga e multiplicidade de *spin* -1 e 1. Os cálculos computacionais para as interações intermoleculares dessas espécies em estudo foram realizados para RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>, assumindo carga e multiplicidade 0 e 1. Cálculos de otimização de geometria, considerando todos os átomos livres, e cálculos de frequências vibracionais foram realizados para os íons individualmente e para as interações. Em todos os casos, todas as frequências vibracionais calculadas são positivas, confirmando a geometria otimizada obtida como um mínimo na superfície de energia potencial. Os cálculos foram realizados no vácuo e em solvente, considerando o efeito de solvatação em metanol empregando-se o método IEFPCM (*Integral Equation Formalism of the Polarizable Continuum Model*). Assim, todas as informações foram utilizadas nos arquivos de entrada para a submissão dos cálculos com o software *Gaussian 16* [26].

O software *ChemCraft* foi utilizado também na análise dos arquivos de saída (*output files*), contendo os resultados dos cálculos. Isso permitiu a análise dos resultados dos cálculos teóricos como a otimização de geometria obtida em cada caso, frequências vibracionais, dados de espectroscopia IR e Raman e de propriedades eletrônicas e termodinâmicas calculadas. Todas essas propriedades foram estudadas e os dados espectroscópicos foram analisados detalhadamente, considerando ainda na análise evidências experimentais obtidas em estudo prévio, desenvolvido por SOUSA, 2019, para investigação aprofundada do sistema formado a partir da RIF e do OXA [19].

Foi utilizado um fator de correção de 0,949 para ajuste dos espectros teóricos de IR e Raman, como obtido do banco de dados da *Computational Chemistry Comparison and Benchmark Data Base* (CCCBDB) [27, 28]. Este é o fator de correção indicado para os dados obtidos com o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [21] e o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23], para melhor ajuste de dados teóricos com dados experimentais.

A partir da otimização de geometria em cada caso, foram determinadas as cargas atômicas parciais por meio do modelo CHELPG [29, 30] e do modelo de Mulliken [29, 31, 32]. Um Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) foi obtido para cada um dos sistemas estudados.

Prosseguindo, foi realizada uma análise quantitativa de potencial eletrostático, com valores de potencial eletrostático obtidos com o software *Multiwfn* [33]. Adicionalmente, foram obtidas as distribuições espaciais e valores de energia dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, viabilizando o cálculo de índices de reatividade.

Mais especificamente no estudo das interações intermoleculares, a geometria inicial para cada um dos cálculos foi construída com base nas otimizações de geometrias dos íons, aproximando grupos funcionais específicos dos íons, com base em valores de potenciais calculados com o software *Multiwfn* [33]. Assim, foram aproximadas regiões de alta densidade eletrônica de um dos íons a regiões de baixas densidades eletrônicas do outro, a fim de se favorecer interações intermoleculares favoráveis entre os íons.

A partir dos resultados dos cálculos teóricos obtivemos a variação de entalpia ( $\Delta H$ ), de energia livre de Gibbs a 298 K ( $\Delta G^{298}$ ) e de energia eletrônica total corrigida com a energia vibracional de ponto zero (do inglês, *Zero Point Vibrational Energy* - ZPVE) ( $\Delta E_{ZPVE}$ ), a partir da Equação III.1, mostrada abaixo:

$$\Delta X = X_{\text{int}} - (X_{\text{cpt1}} + X_{\text{cpt2}}) \quad (\text{III.1})$$

Na Equação III.1, o termo “ $X_{\text{int}}$ ” corresponde ao parâmetro para o sistema constituído pelos íons interagindo. Já os termos “ $X_{\text{cpt1}}$ ” e “ $X_{\text{cpt2}}$ ” correspondem a cada um dos íons individualmente.

Os valores de energia são extraídos nos arquivos de saída (*outputs files*), que são explorados com o auxílio do software *ChemCraft* [20], dados em *Hartree*. Posteriormente, os resultados são convertidos em kcal/mol, sendo que 1 *Hartree* corresponde a 627,5 kcal/mol. Desta forma, foi realizado o estudo de diferentes interações intermoleculares, com diferentes orientações dos íons, sendo selecionadas somente interações favoráveis, com valores de  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta E_{ZPVE}$  negativos, que simulam interações estabilizantes, na formação da dispersão sólida. Com isso, os cálculos foram realizados no vácuo e em solvente, haja vista que após a evaporação do solvente não ocorre influência de moléculas do solvente na interação. Nos cálculos das interações consideramos ainda o erro de superposição de base (BSSE) [34], com todos os cálculos sendo realizados considerando condições padrões, conforme já padronizado

em cálculos desenvolvidos com o software *Gaussian 16* [26], com pressão atmosférica correspondente a 1 atm e temperatura 25°C.

### III.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

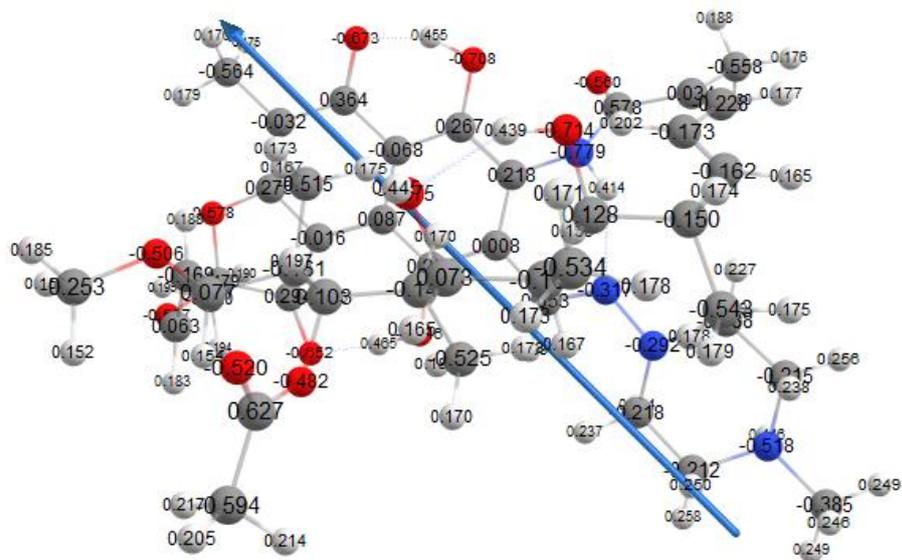
Neste trabalho, foram estudados por meio de cálculos DFT [35] os fármacos RIF e coformador OXA. Foram estudados também íons formados a partir desses compostos, bem as respectivas interações fármaco-coformador na formação de dispersões sólidas.

A seguir são apresentadas as otimizações de geometrias das espécies químicas em estudo, cargas atômicas parciais, mapas do potencial eletrostático e momentos de dipolo calculados. Além disso, serão apresentados também orbitais moleculares HOMO e LUMO, frequências vibracionais, espectros FT-IR e propriedades termodinâmicas, calculados para as espécies químicas em estudo.

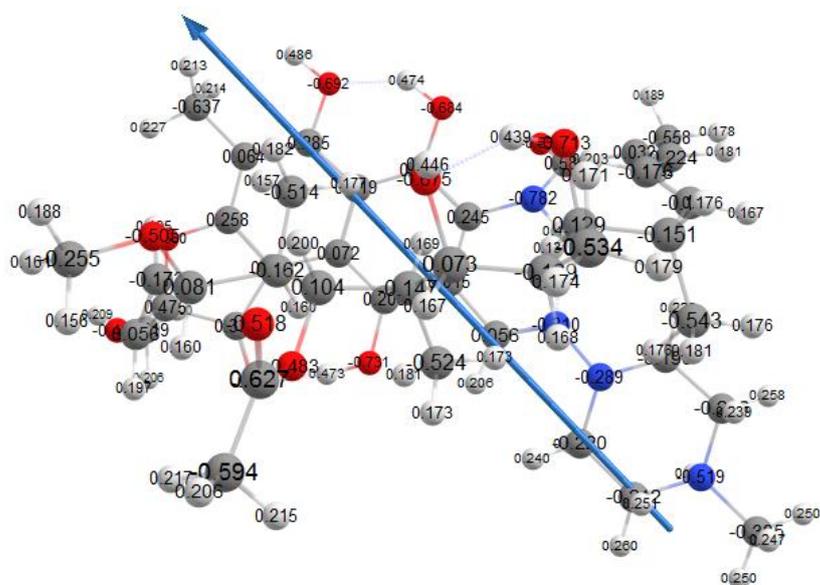
#### III.3.1 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas da Rifampicina (RIF) calculado com Conjunto de Funções de Base 6-31G(d)

##### III.3.1.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa de Potencial Eletrostático (MEP) da RIF

Foi possível a obtenção da otimização de geometria a partir de cálculos DFT [35], partindo-se das estruturas químicas desenhadas por meio do uso do software *ChemCraft* [20]. Todos os cálculos foram realizados utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D [21], considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [25], com o conjunto de funções de base 6-31G(d) para RIF e RIF<sup>+</sup> [20, 36]. Foi tomada com geometria inicial a estrutura química da RIF disponível no banco de dados cristalográficos CCDC com código de referência HAXWUA, com a estrutura do íon RIF<sup>+</sup> sendo obtida a partir de tratamento da estrutura obtida com o software *ChemCraft*. [11]. Na Figura III.1 são apresentadas as otimizações de geometrias, com as cargas atômicas parciais calculadas, obtidas para RIF e RIF<sup>+</sup>.



(a)



(b)

**Figura III.1.** Geometria otimizada com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para (a) RIF e (b) RIF<sup>+</sup>.

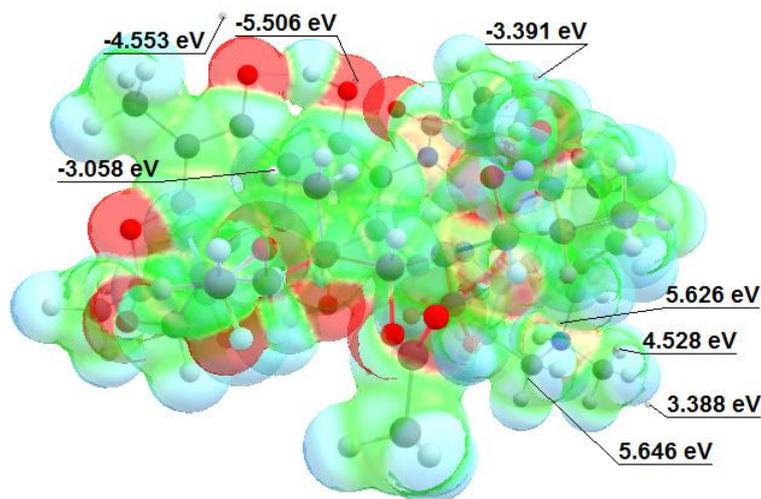
Os vetores de momento de dipolo ajudam na construção do arquivo de entrada (*input file*) das interações intermoleculares. Na Tabela III.1 são apresentados os valores de momento de dipolo calculados, em Debye, da RIF e da RIF<sup>+</sup>. Como podemos observar na Tabela III.1,

com a protonação, o momento de dipolo aumentou, indicando que o íon RIF<sup>+</sup> é mais polar que a molécula de RIF.

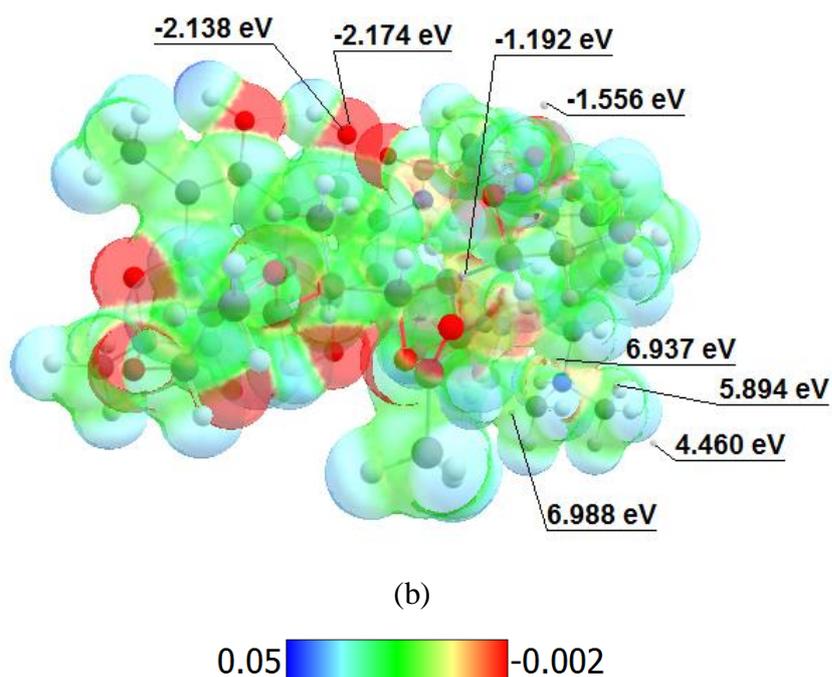
**Tabela III.1.** Valores de momento de dipolo de RIF e RIF<sup>+</sup>, em Debye (D).

<b>Espécies Químicas</b>	<b>RIF</b>	<b>RIF<sup>+</sup></b>
Momento de Dipolo	47,60	60,64

Foram obtidos também os mapas de potencial eletrostático (MPE) para as espécies químicas estudadas, a partir das otimizações de geometrias utilizando o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [21], o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23] e considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [25], para RIF e RIF<sup>+</sup>. Os MPEs foram gerados a partir da otimização de geometria, utilizando o software *ChemCraft* para leitura de dados, sendo importantes no estudo da distribuição de cargas na RIF e no íon RIF<sup>+</sup>. As regiões em azul são aquelas com menor densidade eletrônica, ao passo que as regiões em vermelho são aquelas com maior densidade eletrônica. Foi realizada também uma análise quantitativa, com determinação de valores de potenciais máximos e mínimos nas estruturas químicas, empregando-se o programa *Multiwfn*, com resultados em elétronvolts (eV) como mostra a Figura III.2 [33].



(a)

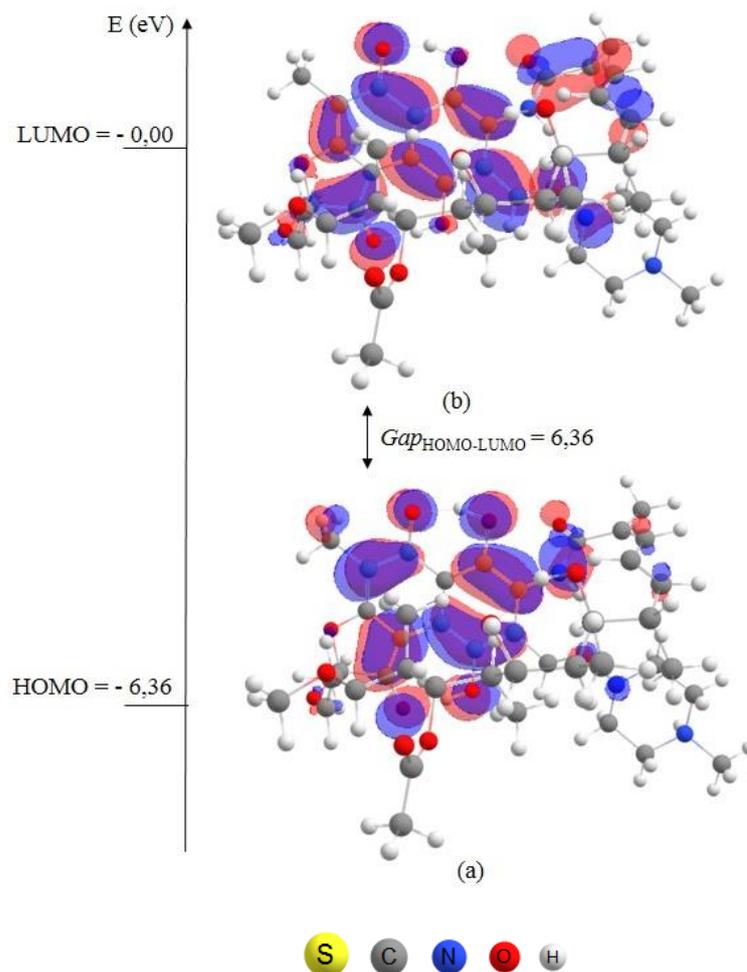


**Figura III.2.** Mapas de potencial eletrostático calculados para (a) RIF e (b) RIF<sup>+</sup>

Na Figura III.2 em (a) e (b) referentes a RIF e a RIF<sup>+</sup>, podemos observar regiões com alta densidade eletrônica situadas nos átomos de oxigênio, as regiões nucleofílicas. Já as regiões com baixa densidade eletrônica correspondem às regiões próximas aos átomos de hidrogênio e de carbono, denominadas regiões eletrofílicas. Logo, nota-se uma alta densidade eletrônica (região em vermelho) nos átomos de oxigênio presentes e também regiões de baixa densidade eletrônica (porção azul) correspondentes aos átomos de hidrogênio das hidroxilas (-OH).

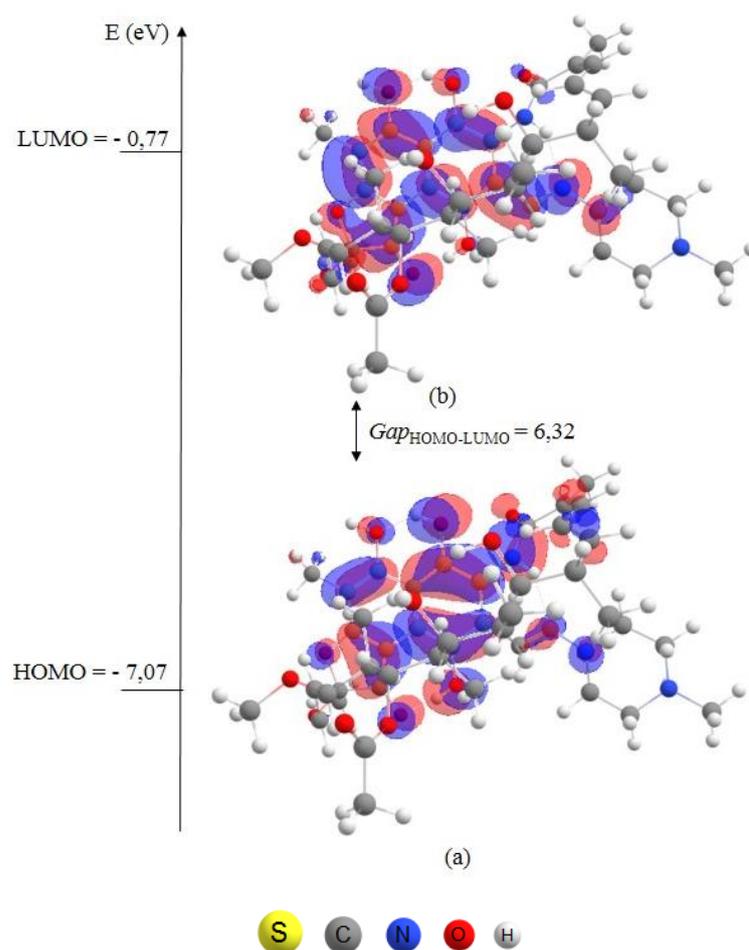
### III.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira da RIF

A análise dos orbitais moleculares de fronteira foi realizada, para melhor compreensão da estabilidade e das propriedades eletrônicas dos compostos químicos em estudo. Os orbitais HOMO (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital* - HOMO) está relacionado ao orbital de mais alta energia e LUMO (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* - LUMO) corresponde ao orbital de menor energia [37, 38]. Abaixo, na Figura III.3, temos as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO da RIF.



**Figura III.3.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO da RIF (a) e LUMO da RIF (b).

Na Figura III.3 são apresentados os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO da RIF, bem como seus respectivos valores de energia e  $\Delta\text{EHL}$ . O orbital HOMO estende-se sobre átomos de oxigênio e de nitrogênio, mas também sobre algumas ligações C-H. O orbital LUMO encontra-se mais espalhado, principalmente sobre átomos de oxigênio e de nitrogênio. O  $\Delta\text{EHL}$  calculado é de 6,36 eV, indicando que o composto é estável [39]. Logo abaixo, na Figura III.4, são apresentadas as isosuperfícies dos orbitais HOMO e LUMO para o íon RIF<sup>+</sup>, que são semelhantes às dos orbitais de fronteira da RIF.



**Figura III.4.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO da RIF<sup>+</sup> (a) e LUMO da RIF<sup>+</sup> (b).

Na Tabela III.2, mostrada abaixo, são listados os índices de reatividade calculados (HOMO, LUMO,  $\Delta\text{EHL}$ , potencial químico, dureza, maciez e eletrofilicidade) obtidos usando o funcional DFT  $\omega\text{B97X-D}$  [40].

**Tabela III.2.** Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (RIF e RIF<sup>+</sup>), calculados usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Parâmetros	Espécies Químicas	
	RIF	RIF <sup>+</sup>
HOMO	-6,36	-7,08
LUMO	-0,00	-0,77
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta\text{EHL})$	6,36	6,32
Potencial Químico ( $\mu$ )	-3,18	-3,92
Eletronegatividade ( $\chi$ )	3,18	3,92
Dureza ( $\eta$ )	3,18	-3,16
Maciez ( $\sigma$ )	0,31	0,32
Eletrofilicidade ( $\omega$ )	1,59	2,44

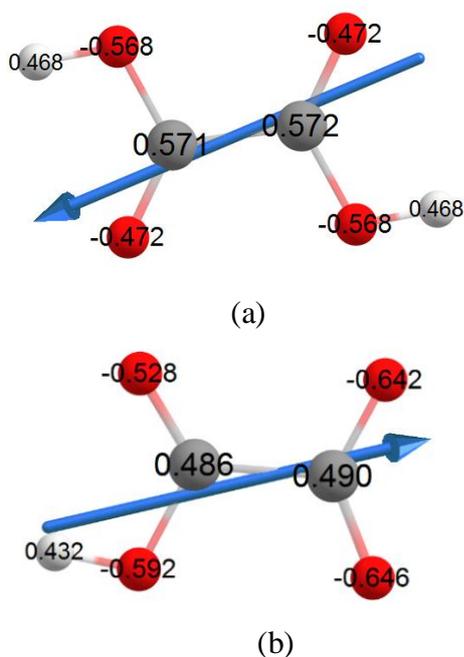
\*Todos os valores são dados em elétron-volt (eV), exceto os valores de maciez, que são dados em eV<sup>-1</sup>.

Observando a Tabela III.2, podemos fazer a análise dos índices de reatividade calculados. A RIF tem maior valor de  $\Delta\text{EHL}$  que RIF<sup>+</sup>, e conseqüentemente, maior reatividade química. Em termos de potencial químico ( $\mu$ ) e de eletronegatividade ( $\chi$ ), observamos que o íon RIF<sup>+</sup> é mais propenso a receber carga eletrônica. Adicionalmente, pela diferença de maciez ( $\sigma$ ), constatamos que não há grande diferença de polarizabilidade das espécies. Mas o maior valor de eletrofilicidade ( $\omega$ ) para RIF<sup>+</sup> indica que o íon tem maior capacidade de atuar como um eletrófilo [41].

### III.3.2 Estudo Teórico de Propriedades Físico-Químicas do Ácido Oxálico (OXA) calculado com Conjunto de Funções de Base 6-31G(d)

#### III.3.2.1 Cálculo de Otimização de Geometria, Propriedades Eletrônicas e Mapa do Potencial Eletrostático (MPE) do OXA

Foi possível a obtenção da otimização de geometria a partir de cálculos DFT [35], partindo-se das estruturas químicas desenhadas por meio do uso do software *ChemCraft* [20]. Todos os cálculos foram realizados utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D [21], considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [25], com o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23] para OXA e OXA<sup>-</sup> [20, 36]. A otimização de geometria do OXA<sup>-</sup> foi considerado a molécula desprotonada escolhida para interação. Onde a otimização de geometria obtida no ponto mínimo da superfície potencial, por meio dos cálculos das frequências vibracionais, resultou de frequências vibracionais positivas em ambas as espécies químicas. Na Figura III.5 são apresentadas as otimizações de geometrias, com as cargas atômicas parciais calculadas, obtidas para OXA e OXA<sup>-</sup>.



**Figura III.5.** Representação das otimizações de geometrias com cargas atômicas parciais calculadas e orientação do vetor momento de dipolo para: (a) OXA e (b) OXA<sup>-</sup>.

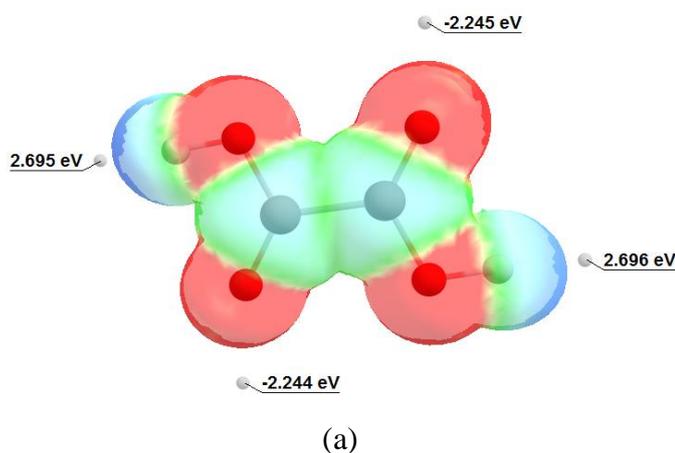
Os vetores de momento de dipolo do OXA e OXA<sup>-</sup> ajudam na construção do arquivo de entrada (*input file*) das interações intermoleculares, pois por meio dele podemos orientar qual configuração com base na eletronegatividade atômica dos compostos estão mais favoráveis para ocorrer a interação. Na Tabela III.3 são apresentados os valores de momento de dipolo calculados, em Debye, das espécies em estudo.

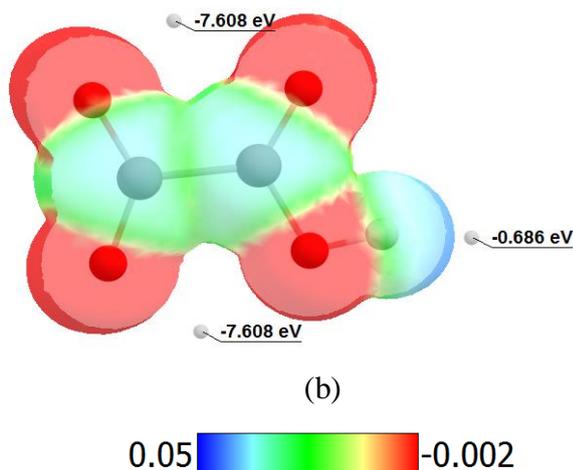
**Tabela III.3.** Valores de momento de dipolo das espécies OXA e OXA<sup>-</sup> em Debye (D).

Espécies Químicas	OXA	OXA <sup>-</sup>
Momento de Dipolo	0,00	6,54

Com base na Tabela III.3 o valor do vetor momento de dipolo para OXA é nulo, se deve por ele apresentar uma geometria simétrica com suas duas hidroxilas presentes, com vetor se orientando para o átomo de oxigênio mais eletronegativo. Quando ocorre a desprotonação de uma das hidroxilas a eletronegatividade dos átomos é desestabilizada e seu vetor é orientado mais para o oxigênio que perdeu um próton, indicando que essa região é mais propensa para interagir.

Foram obtidos os mapas de potencial eletrostático (MPE) para as espécies químicas estudadas, a partir das otimizações de geometrias utilizando o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [21], o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23] e considerando o efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [25], para OXA e OXA<sup>-</sup>. Esses dados foram extraídos por meio da otimização de geometria do arquivo *output file* com extensão *fchk*, utilizando o software *ChemCraft* para leitura de dados [20]. Esses dados foram obtidos com o intuito de se estudar as regiões dessas espécies que estão sujeitas a ataques nucleofílicos e a ataques eletrofílicos. Foi realizada também uma análise quantitativa, com determinação de valores de potenciais máximos e mínimos nas estruturas químicas, empregando-se o programa *Multiwfn*, como mostra a Figura III.6 [33].



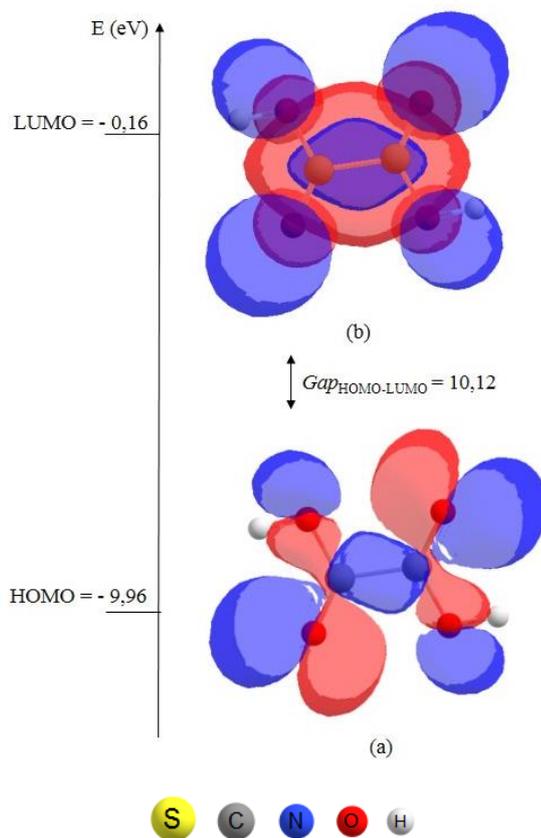


**Figura III.6.** Mapas de potencial eletrostático calculados para OXA (a) e OXA<sup>-</sup> (b).

Nas Figuras III.6(a) e III.6(b) nota-se uma alta densidade eletrônica (região em vermelho) nos átomos de oxigênio presentes e também regiões de baixa densidade eletrônica (porção azul) correspondentes aos átomos de hidrogênio das hidroxilas (-OH).

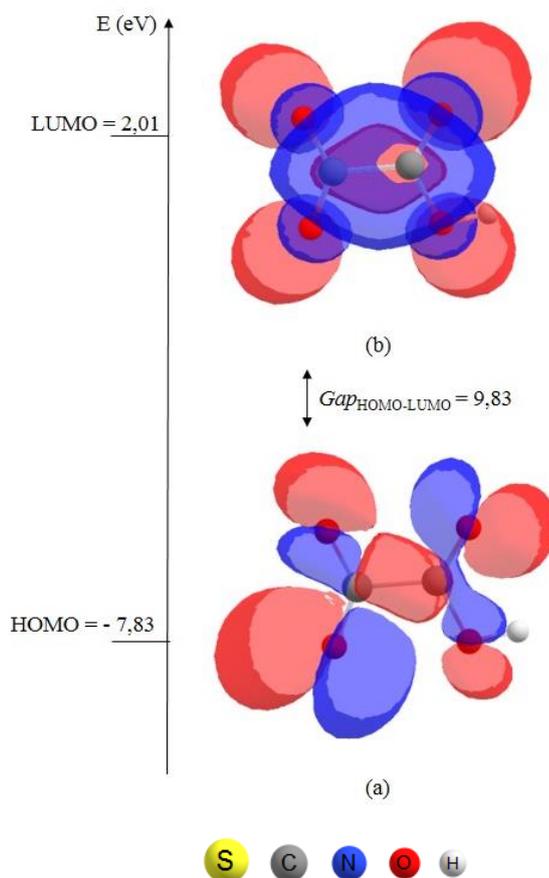
### III.3.1.2 Análise dos Orbitais de Fronteira do OXA

Para melhor compreensão da estabilidade e das propriedades eletrônicas dos compostos químicos em estudo foram analisados os orbitais moleculares de fronteira. Isto consiste, portanto, na análise dos orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de alta energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) [37, 38]. Abaixo na Figura III.7, temos as isosuperfícies dos orbitais (HOMO e LUMO) do OXA.



**Figura III.7.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO de OXA (a) e LUMO de OXA (b).

Na Figura III.7 (a) e (b) têm-se as isosuperfícies dos orbitais HOMO correspondente a  $-9,959$  eV, sendo um valor negativo e LUMO  $0,159$  eV, resultando de um  $\Delta\text{EHL}$  correspondente à  $10,119$  eV comprovando a estabilidade do composto [39]. Logo abaixo na Figura III.8, tem-se as isosuperfícies dos orbitais (HOMO e LUMO) para a OXA $^-$ .



**Figura III.8.** Isosuperfícies dos orbitais HOMO de OXA<sup>-</sup> (a) e LUMO de OXA<sup>-</sup> (b) .

De acordo com a Figura III.8 em (a) tem-se a isosuperfície do orbital HOMO com valor correspondente de  $-7,829$  eV, com valor negativo. Já em (b) têm-se a isosuperfície do orbital LUMO com valor de  $2,005$  eV, correspondendo um valor maior e se estende por toda molécula, bem como o valor de  $\Delta\text{EHL}$  com valor  $9,834$  eV, comparado com o  $\Delta\text{EHL}$  da Figura III.7 que correspondente a OXA neutro, mostra que OXA<sup>-</sup> tem um valor inferior, com isso a molécula é considerada mais reativa. A Tabela III.4 mostra os índices de reatividade e parâmetros quânticos (HOMO, LUMO,  $\Delta\text{EHL}$ , potencial químico, dureza, maciez e eletrofilicidade) obtidos usando OXA para o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  [40].

**Tabela III.4.** Descritores da reatividade molecular e parâmetros quânticos calculados para as formas (OXA, OXA<sup>+</sup> e OXAH<sup>2+</sup>), calculados usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Parâmetros (eV)	Espécies químicas	
	OXA	OXA <sup>-</sup>
HOMO	-9,96	-7,83
LUMO	0,16	2,01
$Gap_{\text{HOMO-LUMO}} (\Delta\text{EHL})$	10,12	9,83
Potencial Químico ( $\mu$ )	-4,90	-2,91
Eletronegatividade ( $\chi$ )	4,90	2,91
Dureza ( $\eta$ )	-4,90	4,92
Maciez ( $\sigma$ )	0,20	0,20
Eletroficilidade ( $\omega$ )	2,37	0,86

\*Todos os valores são dados em elétron-volt (eV), exceto os valores de maciez, que são dados em eV<sup>-1</sup>.

Com base na Tabela III.4 tem-se os descritores de reatividade do OXA e OXA<sup>-</sup>, por meio da diferença dos valores de orbitais de fronteira HOMO e LUMO, obtidos por cálculos DFT, obtemos o  $\Delta\text{EHL}$  com menor valor para OXA<sup>-</sup> mostrando que o mesmo é o mais reativo. Assim posteriormente o valor de  $\mu$  foram obtidos para as espécies químicas o OXA tem maior estabilidade, cujo seu módulo  $\chi$  corresponde à -4,90 eV. A dureza ( $\eta$ ) correspondente é -4,92 do OXA<sup>-</sup> mostra que ele é bem mais reativo. A  $\sigma$ , que também indica uma alta reatividade de elétrons de OXA<sup>-</sup> entre seus orbitais de fronteira HOMO-LUMO com seus átomos vizinhos. O baixo valor de  $\omega$  correspondente à 0,86 mostra a tendência do mesmo atuar como agente nucleofílico [41].

### III.3.3 Propriedades Termodinâmicas calculadas para a Interação RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>

As energias dos compostos isolados da RIF<sup>+</sup> e OXA<sup>-</sup> foram investigados. Logo os mesmos foram corrigidos baseados na superposição de função de base (*Basis Set Superposition Error* - BSSE) [34].

Vale ressaltar que, as condições dos sistemas em estudo em todos cálculos realizados foram analisados a pressão atmosférica 1 atm e a temperatura de 25°C assumindo a configuração padrão do *Gaussian 16*. A Tabela III.5 mostra as interações correspondentes e os valores dessas variações de energias de Gibbs somados ao BSSE, entalpia e energia eletrônica total corrigida com ZPVE e espontaneidade dos sistemas em estudo [42, 43].

**Tabela III.5.** Representações do  $\Delta G^{298}$ ,  $\Delta H$  e  $\Delta E_{ZPVE}$ , com  $\Delta E_{ZPVE}$  somado com BSSE das interações intermoleculares, calculados usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente e vácuo. Apresentado (a) RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int1), (b) RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int2) e (c) RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3).

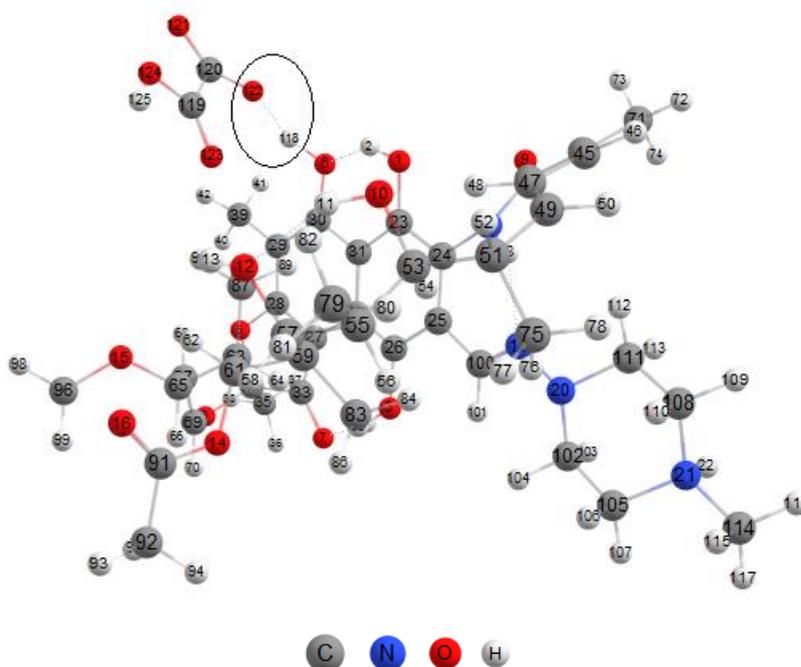
Interação	BSSE	$\Delta G^{298}$ (Kcal/mol)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	$\Delta E_{ZPVE+BSSE}$ (Kcal/mol)
(a) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1) <sub>metanol</sub>	6,90	-11,23	-22,41	-15,67
(b) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int2) <sub>metanol</sub>	7,98	-0,15	-13,04	-5,27
(c) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3) <sub>metanol</sub>	6,54	-14,81	-25,77	-19,62
(a) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int1) <sub>vácuo</sub>	7,53	-84,51	-82,92	-78,27
(b) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int2) <sub>vácuo</sub>	11,30	-99,79	-101,09	-92,29
(c) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup> (Int3) <sub>vácuo</sub>	6,71	-114,28	-123,17	-117,42

De acordo com a Tabela III.5, apresentando os valores de  $\Delta G^{298}$ ,  $\Delta H$  e  $\Delta E_{ZPVE+BSSE}$  calculados para três interações estudadas, calculados com base na Equação III.1, observamos que essas interações são espontâneas, ocorrendo a partir de ligações de hidrogênio. Isto é justificado já que a variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE somada com o erro de superposição de base, bem como a variação de energia livre a 298 K correspondem a valores negativos.

### III.3.4 Estudo Teórico das Interações Intermoleculares do Sistema Binário RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>.

Para os estudos das interações intermoleculares utilizou-se o funcional  $\omega$ B97X-D [21], com o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23] para  $\text{RIF}^+$ - $\text{OXA}^-$ . Logo, o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23] foi usado nos cálculos desenvolvidos no estudo da  $\text{RIF}^+$ - $\text{OXA}$ , ambas as interações estudadas com efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM [25]. As orientações dos vetores de momento de dipolo das espécies interagentes, foram consideradas. Além disso, as espécies foram aproximadas uma da outra de maneira que grupos com maior densidade eletrônica ficassem próximos a grupos com menor densidade eletrônica. Foram então estudadas interações fármaco-coformador a partir de diversos sítios de interação, considerando-se as espécies neutras e depois espécies de  $\text{RIF}^+$  e  $\text{OXA}^-$ .

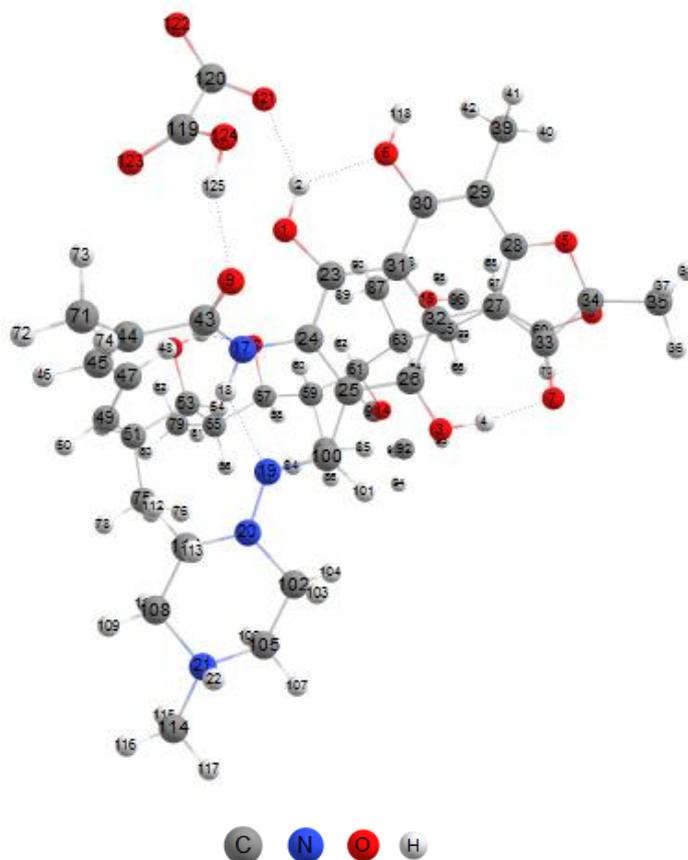
Para o estudo das interações com a RIF, foram realizados cálculos de interação considerando as espécies neutras e as espécies iônicas, sendo que as interações mais favoráveis para formação da dispersão sólida estão representadas nas Figuras III.9 e III.11.



**Figura III.9.** Representação de interação  $\text{RIF}^+$  e  $\text{OXA}^-$ (Int1), estudada a partir de cálculos considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

Novas interações intermoleculares foram estudadas, envolvendo o átomo de hidrogênio 125 de  $\text{OXA}^-$  e o átomo de oxigênio 9 da  $\text{RIF}^+$ . Observa-se também que o átomo de oxigênio

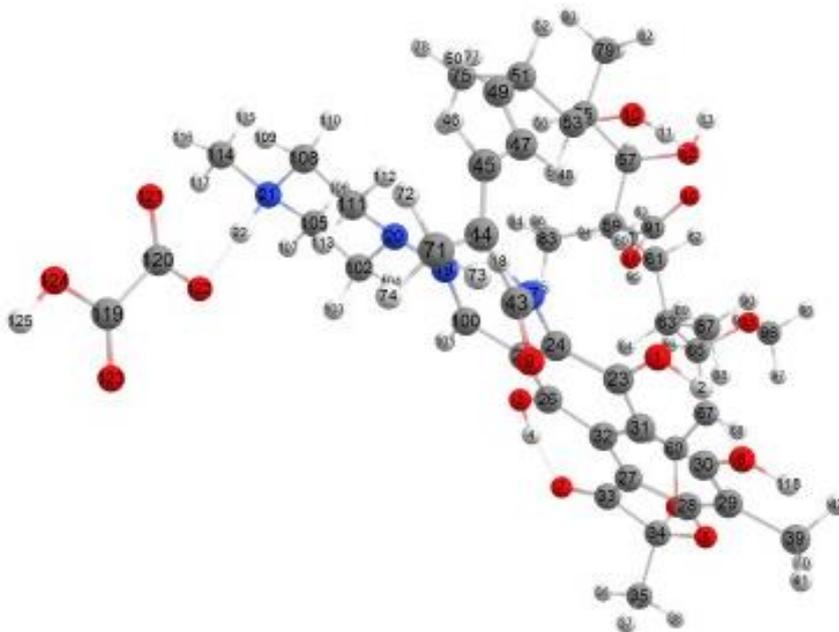
121 do oxalato interage com o átomo de hidrogênio 2 da RIF<sup>+</sup>, evidenciando mais uma ligação por hidrogênio, de acordo com a Figura III.10.



**Figura III.10.** Representação de interação RIF<sup>+</sup> e OXA<sup>-</sup> (Int2), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

O cálculo da interação da Figura III.10 foi estudado considerando átomos envolvidos na ligação de hidrogênio congelados, ou seja, os átomos O<sub>1</sub>H<sub>2</sub> e O<sub>9</sub> fixos. A primeira interação RIFH<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(int1), mostrada na Figura III.9, corresponde à interação do grupo O<sub>6</sub>H<sub>118</sub> participando da ligação de hidrogênio com o O<sub>122</sub> do íon OXA<sup>-</sup>, com distância entre os átomos e ângulo na ligação de hidrogênio de 1,45 Å e 123,66°, respectivamente, indicando que ocorre neste caso uma ligação de hidrogênio forte [44]. A segunda interação, RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(int2), mostrada na Figura III.10, envolve hidroxila O<sub>124</sub>H<sub>125</sub> do OXA<sup>-</sup> e o átomo de oxigênio O<sub>9</sub> da RIF<sup>+</sup>, com distância entre os átomos de 1,75 Å e ângulo de 151,48°. Foi observada também outra ligação de hidrogênio na mesma interação, com distância entre os átomos de 1,94 Å e

ângulo de  $116,70^\circ$ , com estas correspondendo as ligações de hidrogênio moderadas, conforme a literatura [44]. Adicionalmente, foi encontrada mais uma interação entre o átomo de oxigênio  $O_{122}$  do  $OXA^-$  e o hidrogênio  $H_{22}$  ligado ao átomo de nitrogênio  $N_{21}$  da  $RIF^+$  conforme a Figura III.11, mostrada abaixo.



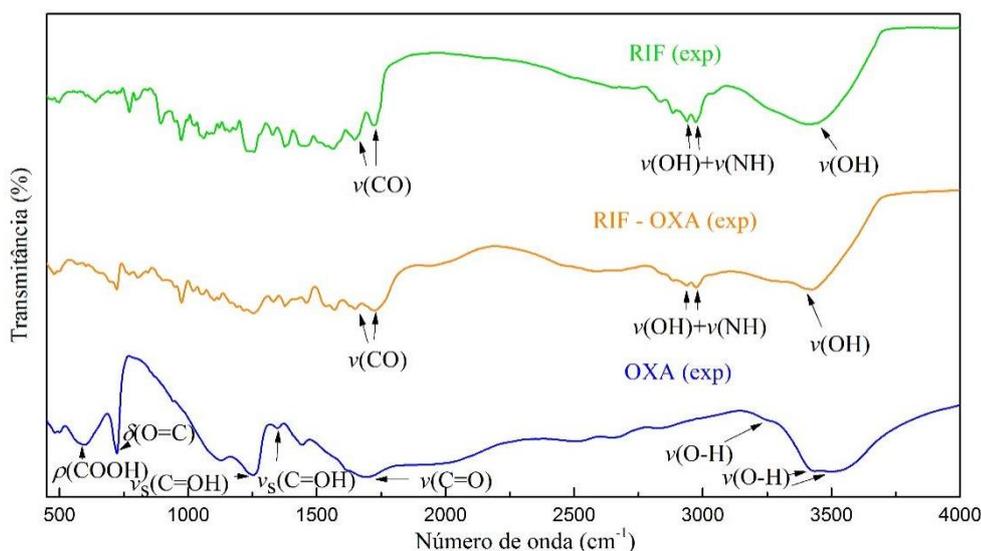
**Figura III.11.** Representação de interação  $RIF^+$  e  $OXA^-$  (Int3), calculada considerando o efeito de solvatação em metanol, utilizando o modelo IEFPCM.

Na terceira interação,  $RIFH^+-OXA^-(Int3)$ , mostrada na Figura III.11, observa-se ligação de hidrogênio entre átomo de hidrogênio do grupo  $H_{22}N_{21}$  e o  $O_{122}$  de  $OXA^-$ . Neste caso, a distância entre os átomos na ligação de hidrogênio é de  $1,57 \text{ \AA}$  e o ângulo de  $105,60^\circ$ , o que a caracteriza como ligação de hidrogênio moderada [44]. Os valores de  $\Delta E_{ZPVE+BSSE}$ ,  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta H$  em kcal/mol para a interação mais favorável são de  $-19,62$ ,  $-14,81$  e  $-25,77$ , respectivamente, como apresentado na Tabela III.5. Desta forma, as interações das Figuras III.9 e III.11 foram selecionadas para análise dos espectros teóricos a seguir.

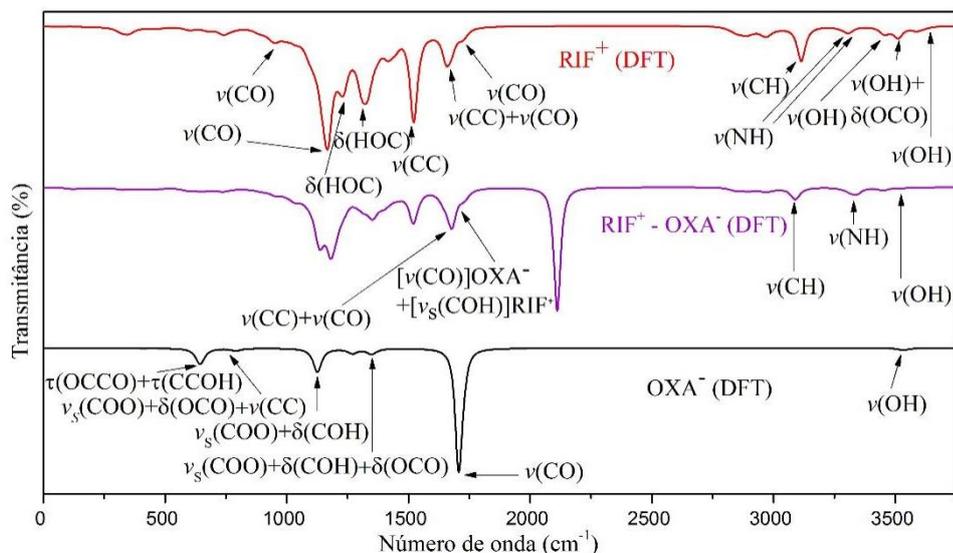
III.3.4.1 Espectros FT-IR e Raman experimentais e IR e Raman teóricos das espécies  $RIF^+$ , do  $OXA^-$  e das interações  $RIF^+-OXA^-(Int1)$  e  $RIF^+-OXA^-(Int3)$

No trabalho de SOUSA, 2019 [19], foi obtido o co-amorfo da RIF e OXA, onde o material foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e espectroscopia Raman. Dessa forma, foi realizado um estudo computacional, para obtenção de informações importantes para melhor compreensão de propriedades do sistemas e para contribuição para a caracterização do mesmo.

Os espectros de FT-IR experimentais obtidos no trabalho supracitado foram analisados e novas informações do sistema foram obtidas a partir de cálculos computacionais. No estudo computacional, utilizamos o funcional DFT  $\omega$ B97X-D [21] e o conjunto de funções de base 6-31G(d) [23], para simulação dos espectros teóricos de IR no estudo do sistema RIF-OXA, sendo os dados de espectroscopia corrigidos com o fator de correção 0,949, para melhor ajuste dos dados teóricos com dados experimentais [27, 28]. Os espectros de FT-IR experimentais e IR teóricos são mostrados nas Figuras III.12 e III.13, apresentadas a seguir.



**Figura III.12.** Espectros de FT-IR obtidos experimentalmente para RIF, OXA e o co-amorfo RIF-OXA (na proporção de 1,0:3,0).



**Figura III.13.** Espectros de IR obtidos teoricamente para RIF<sup>+</sup>, OXA<sup>-</sup> e RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int1), usando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Com base na Figura III.12 e III.13 temos os espectros FT-IR experimentais e teóricos da RIF-OXA. Primeiramente analisamos o espectro experimental do coformador OXA, onde foi identificadas vibrações de estiramento  $\nu(\text{O-H})$ , com n° de ondas correspondentes aos valores 3495  $\text{cm}^{-1}$  e 3490  $\text{cm}^{-1}$  [45-47]. Identificou-se também vibrações de estiramentos do  $\nu(\text{C-O})$  e estiramentos simétricos  $\nu_s(\text{C=OH})$ , apresentando bandas de 1690  $\text{cm}^{-1}$ , 1350  $\text{cm}^{-1}$  e 1254  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente [45-47]. Prosseguindo na análise, o n° de onda correspondente 723  $\text{cm}^{-1}$  é referente as vibrações de deformação  $\delta(\text{O=C})$  e foram identificados vibrações com número de onda 600  $\text{cm}^{-1}$  referente as vibrações de rotação. Já nos espectros teóricos, os mesmos foram analisados por meio da análise dos arquivos outputs, do software *VibAnalyses* e da literatura [45, 46, 48]. Os espectros teóricos do OXA<sup>-</sup> foram estudados de forma desprotonada, ou seja, sem um hidrogênio, pelo fato que nesta forma desprotonada foi possível obter interações intermoleculares favoráveis com a rifampicina protonada, para melhor compreensão do sistema em estudo. O espectro teórico de IR está denominado no gráfico como OXA<sup>-</sup>(DFT), no qual a simbologia utilizada na representação da definição significa que o OXA está desprotonado com carga -1. De início identificou-se uma banda com número de onda 3531  $\text{cm}^{-1}$  referente as vibrações de estiramento da hidroxila  $\nu(\text{OH})$ . Por conseguinte vibrações  $\nu(\text{CO})$ ,  $\nu(\text{CO})+\delta(\text{COH})+\delta(\text{OCO})$  foram observadas no espectro teórico com valores correspondentes a

números de ondas 1704  $\text{cm}^{-1}$  e 1352  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrações com números de ondas 1126  $\text{cm}^{-1}$ , 760  $\text{cm}^{-1}$  e 643  $\text{cm}^{-1}$ , foram identificadas no espectro com vibrações de  $\nu_s(\text{COO})+\delta(\text{COH})$ ,  $\nu_s(\text{COO})+\delta(\text{OCO})+\nu_s(\text{CC})$  e  $\tau(\text{OCCO})+\tau(\text{CCOH})$  [45-47]. Na Tabela III.6 tem-se os modos vibracionais do OXA atribuídos por meio das Figuras III.12 e III.13.

**Tabela III.6.** Atribuição dos principais modos vibracionais dos espectros de FT-IR do OXA experimental e IR do OXA<sup>-</sup> teórico. [45-47].

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3495	$\nu(\text{O-H})$	3531	$\nu(\text{O}_6\text{H}_7)(95)$
3490	$\nu(\text{O-H})$	-	-
1690	$\nu(\text{C=O})$	1704	$\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(41)+\nu(\text{C}_2\text{O}_3)(40)+\nu(\text{C}_1\text{O}_5)(13)$
1350	$\nu_s(\text{C=OH})$	1352	$\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(22)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(22)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(15)+\delta(\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(14)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(9)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(8)$
1254	$\nu_s(\text{C=OH})$	1126	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(33)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(20)+\delta(\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(13)+\nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(12)$
723	$\delta(\text{O=C})$	760	$\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(21)+\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(20)+\delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(16)+\nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(13)+\nu_s(\text{C}_1\text{C}_2)$
600	$\rho(\text{COOH})$	643	$\tau(\text{O}_6\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(43)+\tau(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(33)+\tau(\text{O}_5\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(23)$

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular /  $\tau$ =torção.

A análise dos espectros de FT-IR experimentais e IR teóricos da RIF e do íon RIF<sup>+</sup>, mostrados nas Figuras III.12 e III.13, foi realizada e confirmada com base em informações disponíveis na literatura e em informações obtidas com o software *VibAnalyses* [1, 48-50]. Na análise do espectro teórico do RIF<sup>+</sup>, as bandas em números de onda de 3611  $\text{cm}^{-1}$  e 3516  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas a  $\nu(\text{OH})$  e  $\nu(\text{OH})+\delta(\text{OCC})$ . No espectro de FT-IR experimental da RIF(exp) observa-se vibração de estiramento simétrico  $\nu(\text{OH})$  com número de onda 3445  $\text{cm}^{-1}$ . Dando continuidade na análise no espectro teórico, bandas de  $\nu(\text{OH})$ ,  $\nu(\text{NH})(1)$ ,  $\nu(\text{NH})(2)$  e  $\nu(\text{CH})$ , foram identificadas e atribuídas aos números de onda 3461, 3317, 3308 e 3114  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente [1, 49, 50].

No espectro de FT-IR experimental da RIF(exp), da Figura III.12, bandas de números de onda 2974, 2937, 1732 e 1651  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas a  $\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})$ ,  $\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  e  $\nu(\text{C}+\text{O})$ , respectivamente. Já no espectro de FT-IR teórico RIF<sup>+</sup>, da Figura III.13, os números de onda 2974, 2877, 1723 e 1660  $\text{cm}^{-1}$  foram correspondentes a  $\nu(\text{CH})(1)$ ,  $\nu(\text{CH})(2)$ ,  $\nu(\text{CO})$  e  $\nu(\text{CC})+\nu(\text{CO})$ , respectivamente.

Além disso, foi possível a identificação de novas bandas com números de ondas 1521, 1322 e 1224  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a  $\nu(\text{CC})$ ,  $\delta(\text{HOC})$  e  $\delta(\text{COH})$ . Foram observadas também bandas de  $\nu(\text{CO})$ , com números de onda de 1166  $\text{cm}^{-1}$  e 946  $\text{cm}^{-1}$  [1, 49, 50]. A Tabela III.7 abaixo, mostra a atribuição dos principais modos vibracionais do espectro de FT-IR experimental e IR teórico do sistema RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int1).

**Tabela III.7.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos do espectro experimental de FT-IR da RIF e do espectro IR teórico do íon RIF<sup>+</sup> [1, 49, 50].

Experimental	Atribuição Experimental	Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
-	-	3611	$\nu(\text{O}_6\text{H}_{118})(69)+\nu(\text{O}_1\text{H}_2)(6)$
-	-	3516	$\nu(\text{O}_1\text{H}_2)(65)+\nu(\text{O}_6\text{H}_{118})(6)+\delta(\text{O}_6\text{C}_{30}\text{C}_{29})(5)$
3445	$\nu(\text{OH})$	3461	$\nu(\text{O}_{10}\text{H}_{11})(83)$
-	-	3317	$\nu(\text{N}_{17}\text{H}_{18})(84)$
-	-	3308	$\nu(\text{N}_{21}\text{H}_{22})(82)$
-	-	3114	$\nu(\text{C}_{47}\text{H}_{48})(92)$
2974	$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})$	2974	$\nu(\text{C}_{71}\text{H}_{73})(46)+\nu(\text{C}_{71}\text{H}_{74})(44)+\nu(\text{C}_{71}\text{H}_{72})(8)$
2937	$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})$	2877	$\nu(\text{C}_{111}\text{H}_{113})(48)+\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{103})(26)+\nu(\text{C}_{111}\text{H}_{112})(10)+\nu(\text{C}_{102}\text{H}_{104})(6)$
2730	$\nu(\text{NH})$	-	-
1732	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1723	$\nu(\text{O}_9\text{C}_{43})(44)+\nu(\text{O}_7\text{C}_{33})(7)$
1651	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1660	$\nu(\text{C}_{47}\text{C}_{49})(26)+\nu(\text{C}_{44}\text{C}_{45})(14)+\nu(\text{C}_{45}\text{C}_{47})(8)+\nu(\text{O}_7\text{C}_{33})(7)$
-	-	1521	$\nu(\text{C}_{27}\text{C}_{32})(6)+\nu(\text{C}_{28}\text{C}_{29})(6)+\nu(\text{C}_{26}\text{C}_{32})(5)$
-	-	1322	$\delta(\text{H}_{11}\text{O}_{10}\text{C}_{53})(6)$
-	-	1224	$\delta(\text{C}_{30}\text{O}_6\text{H}_{118})(5)$
-	-	1166	$\nu(\text{O}_6\text{C}_{30})(3)$
-	-	946	$\nu(\text{O}_{10}\text{C}_{53})(2)$

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular.

Analisando os espectros apresentados na Figura III.12 e da Figura III.13, podemos observar modificações em bandas específicas, no espectro do co-amorfo, em relação às bandas dos compostos puros. Nos espectros de FT-IR experimentais observamos modificações nas frequências vibracionais, com deslocamento de bandas para números de onda menores, de 3445, 1732, 1651  $\text{cm}^{-1}$ , referentes a  $\nu(\text{OH})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{O})(1)$  e  $\nu(\text{C}=\text{O})(2)$ , para 3399, 1724 e 1647  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Vale ressaltar que, existem bandas da RIF(exp) que estão sobrepostas a

bandas do coformador OXA(exp), já que a RIF é bem maior, com mais bandas características no FT-IR [1, 49, 50].

Já no espectro de FT-IR teórico da Figura III.13, observamos banda de  $\nu(\text{OH})$ , referentes a hidroxila  $\text{O}_{124}\text{H}_{125}$  do  $\text{OXA}^-$ , com número de onda de  $3531\text{cm}^{-1}$ , que é deslocada para  $3560\text{cm}^{-1}$  no espectro da interação  $\text{RIF}^+-\text{OXA}^-$ . Prosseguindo na análise, encontramos vibração de estiramento da ligação  $\text{N}_{17}\text{H}_{18}$  de  $\text{RIF}^+$  próximo ao grupo carboxila que participa da ligação de hidrogênio na interação mostrada na Figura III.10. Além disso, o espectro do íon  $\text{RIF}^+$  apresentou banda de  $\nu(\text{NH})$  em  $3317\text{cm}^{-1}$  e no espectro da interação, a banda foi deslocada para número de onda de  $3329\text{cm}^{-1}$  [1, 45-47, 49, 50].

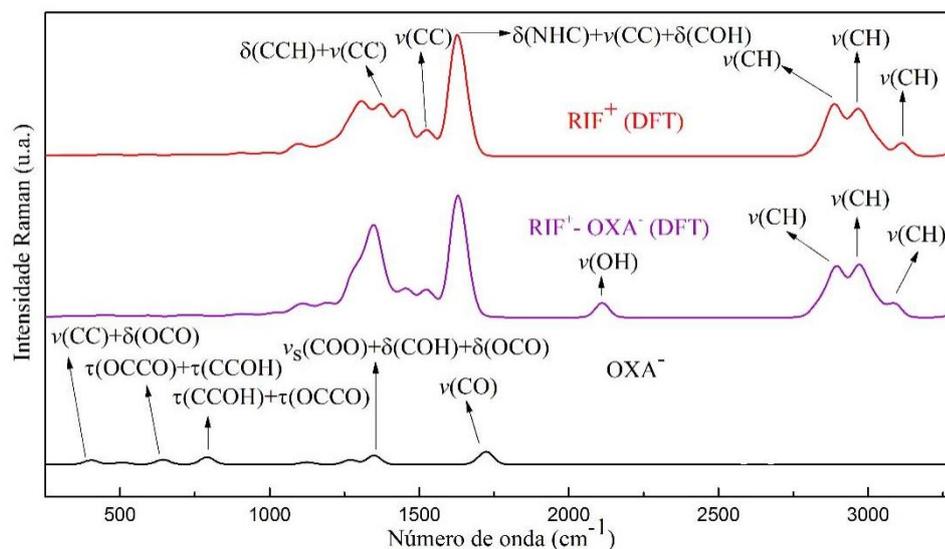
Prosseguindo com a análise, foi observada uma banda de  $\nu_s(\text{COH})$  do íon  $\text{RIF}^+$ , além de banda de estiramento do  $\nu(\text{CO})$  no coformador  $\text{OXA}^-$ . Observamos que as bandas dessas vibrações citadas foram observadas em número de onda  $1695\text{cm}^{-1}$  e esses mesmos grupos estão envolvidos na interação intermolecular. Banda de combinação  $\nu(\text{CC})+\nu(\text{CO})$  foi observada em  $1660\text{cm}^{-1}$ , com deslocamento para um comprimento de onda de  $1673\text{cm}^{-1}$ , no espectro da interação. A Tabela III.8 apresenta a atribuição dos principais modos vibracionais de espectros de FT-IR experimentais obtidos no estudo de SOUSA, 2019 [19] e de espectros teóricos calculados neste trabalho [1, 45-47, 49, 50].

**Tabela III.8.** Modificações em bandas no espectro FT-IR de RIF-OXA(exp) em relação aos espectros de FT-IR de RIF(exp) e OXA(exp) e modificações em bandas do espectro IR teórico de RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup> (Int1)(DFT) em relação aos espectros teóricos de RIF<sup>+</sup>(DFT) e OXA<sup>-</sup>(DFT).

Modificações vibracionais experimental e teórico (cm <sup>-1</sup> ) – FT-IR							
Atribuição Experimental	RIF	OXA	RIF-OXA	Atribuição Teórico	RIF <sup>+</sup>	OXA <sup>-</sup>	RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>
-	-	-	-	$\nu(\text{OH})^{**}$	-	3531	3560
$\nu(\text{OH})^*$	3445	-	3399	$\nu(\text{NH})^*$	3317	-	3329
$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})^*$	2974	-	2974	$\nu(\text{CH})^*$	3114	-	3090
$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})^*$	2937	-	2937	-	-	-	-
$\nu(\text{NH})^*$	2730	-	2717	-	-	-	-
$\nu(\text{C}=\text{O})^*$	1732	-	1724	$\nu_s(\text{COH})^{**+}$ $\nu(\text{CO})^*$	-	-	1695
$\nu(\text{C}=\text{O})^*$	1651	-	1647	$\nu(\text{CC})^{**+}$ $\nu(\text{CO})^{**}$	1660	-	1673

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular / \* [1, 49, 50] / \*\*[45-47].

Por fim, foram obtidos espectros de Raman teóricos para o estudo da interação RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(int1), valendo ressaltar que os espectros de Raman experimentais no estudo do sistema RIF-OXA ainda não foram finalizados pelos colaboradores do PPGCM. Novamente, a análise foi realizada com o uso do software *VibAnalyses* e com base em dados da literatura [10, 45, 51-54]. Os espectros de Raman obtidos teoricamente são apresentados na Figura III.14, mostrada abaixo.



**Figura III.14.** Espectros de Raman obtidos teoricamente para  $\text{RIF}^+$ ,  $\text{OXA}^-$  e  $\text{RIF}^+-\text{OXA}^-$  (Int1), utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

Na Figura III.14 são apresentados os espectros de Raman teóricos, sendo que observamos bandas de  $\nu(\text{CO})$  e  $\nu_s(\text{COO})+\delta(\text{COH})+\delta(\text{OCO})$  em 1719 e 1348  $\text{cm}^{-1}$ , no espectro de  $\text{OXA}^-$ . No mesmo espectro, bandas em números de onda de 791, 635 e 401  $\text{cm}^{-1}$  são referentes a  $\tau(\text{CCOH})+\tau(\text{OCCO})$ ,  $\tau(\text{OCCO})+\tau(\text{CCOH})$  e  $\nu(\text{CC})+\delta(\text{OCO})$ , respectivamente [45, 53, 54]. Na Tabela III.9 temos a atribuição de bandas do espectro de  $\text{OXA}^-$ .

**Tabela III.9.** Atribuição das principais bandas do espectro de Raman do OXA<sup>-</sup> teórico [45, 53, 54].

Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
1719	$\nu(\text{C}_2\text{O}_4)(41) + \nu(\text{C}_2\text{O}_3)(40) + \nu(\text{C}_1\text{O}_5)(13)$
1348	$\nu_s(\text{C}_2\text{O}_3)(22) + \nu_s(\text{C}_2\text{O}_4)(22) +$ $\nu_s(\text{C}_1\text{O}_6)(15) + \delta(\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(14) +$ $\delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(9) + \nu_s(\text{C}_1\text{O}_5)(8)$
791	$\tau(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(50) + \tau(\text{O}_5\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(27) +$ $\tau(\text{O}_6\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_3)(22)$
635	$\tau(\text{O}_6\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(43) + \tau(\text{C}_2\text{C}_1\text{O}_6\text{H}_7)(33) +$ $\tau(\text{O}_5\text{C}_1\text{C}_2\text{O}_4)(23)$
401	$\nu_s(\text{C}_1\text{C}_2)(35) + \delta(\text{O}_5\text{C}_1\text{O}_6)(25) + \delta(\text{O}_3\text{C}_2\text{O}_4)(20)$

Já no espectro de Raman teórico do íon RIF<sup>+</sup>, observamos bandas de  $\nu(\text{CH})$  em números de onda de 3115, 2968 e 2891  $\text{cm}^{-1}$ . Prosseguindo, observamos banda de  $\delta(\text{NHC}) + \delta(\text{COH})$  e  $\nu(\text{CC})$ , ambas em número de onda 1624  $\text{cm}^{-1}$ . Além disso, bandas de  $\delta(\text{NHC}) + \nu(\text{CC}) + \delta(\text{COH})$  em uma única banda com valor de 1369  $\text{cm}^{-1}$ . Além disso, foi identificado banda de deformação angular ( $\delta(\text{COH})$ ) em 1091  $\text{cm}^{-1}$  [10, 51, 52]. Na Tabela III.10, mostrada abaixo, é apresentada a atribuição das principais bandas de espectro de Raman teórico do íon RIF<sup>+</sup> do sistema RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int1).

**Tabela III.10.** Atribuição dos principais modos vibracionais relativos ao espectro de Raman teórico do íon RIF<sup>+</sup> [10, 51, 52].

Teórica Calculado (com correção)	Atribuição Teórica
3115	$\nu(\text{C}_{47}\text{H}_{48})(92)$
2968	$\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{42})(48)+\nu(\text{C}_{39}\text{H}_{41})(48)$
2891	$\nu(\text{C}_{51}\text{H}_{52})(52)+\nu(\text{C}_{75}\text{H}_{76})(10)$
1624	$\delta(\text{N}_{17}\text{H}_{28}\text{C}_{24})+\nu(\text{C}_{23}\text{C}_{24})+\delta(\text{C}_{23}\text{O}_1\text{H}_2)+\delta(\text{C}_{30}\text{O}_6\text{H}_{118})$
1369	$\delta(\text{N}_{17}\text{H}_{28}\text{C}_{24})+\nu(\text{C}_{23}\text{C}_{24})+\delta(\text{C}_{23}\text{O}_1\text{H}_2)+\delta(\text{C}_{30}\text{O}_6\text{H}_{118})$
1091	$\delta(\text{C}_{30}\text{O}_6\text{H}_{118})(5)$

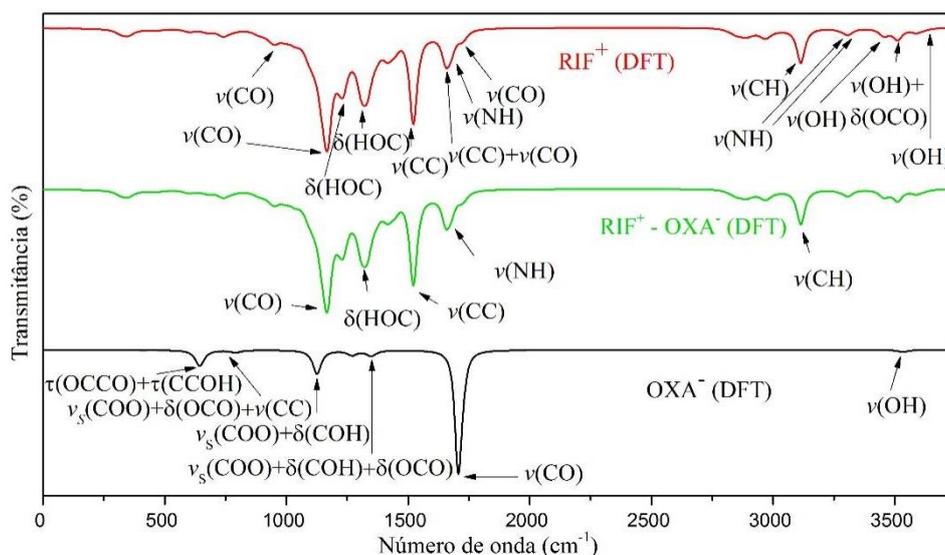
Na análise Raman referente a interação intermolecular encontrada na Figura III.14, observamos que o espectro da RIF<sup>+</sup> se sobrepõe ao espectro do OXA<sup>-</sup>, pelo fato da mesma possuir estrutura molecular bem maior, com muitas bandas correspondentes a diversos modos vibracionais da molécula. A Tabela III.11 mostra as principais modificações em bandas que ocorrem a partir da interação.

**Tabela III.11.** Modificações em bandas de Raman (cm<sup>-1</sup>) observadas no espectro de RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int1)(DFT), em relação aos espectros de RIF<sup>+</sup>(DFT) e OXA<sup>-</sup>(DFT).

Modificações vibracionais espectros teóricos (cm <sup>-1</sup> ) - Raman			
Atribuição Teórico	RIF <sup>+</sup>	OXA <sup>-</sup>	RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>
$\nu(\text{CH})^*$	3115	-	3083
$\nu(\text{CH})^*$	2968	-	2968
$\nu(\text{CH})^*$	2891	-	2891
$\nu(\text{OH})^*$	-	-	2110

\*[10, 51, 52]

No espectro da interação intermolecular, foi possível observar um deslocamento de banda de para um número de onda menor, de  $3083\text{cm}^{-1}$ , que no espectro de  $\text{RIF}^+$  era observada em  $3115\text{cm}^{-1}$  [10, 51, 52]. No espectro da interação, bandas de  $\nu(\text{CH})$  permaneceram nos mesmos valores de comprimento de onda que nos espectros dos íons, em  $2968$  e  $2891\text{cm}^{-1}$ . Prosseguindo, foi observada uma banda de  $\nu(\text{O}_6\text{H}_{118})$  no espectro da interação  $\text{RIF}^+-\text{OXA}^-$  (Int1), em  $2110\text{cm}^{-1}$  [10, 51, 52]. Dados espectroscópicos foram analisados também a partir da interação mostrada na Figura III.11, cujos espectros são mostrados na Figura III.15 abaixo.



**Figura III.15.** Espectros de IR obtidos teoricamente para  $\text{RIF}^+$ ,  $\text{OXA}^-$  e  $\text{RIF}^+-\text{OXA}^-$ (Int3) utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM utilizando o metanol como solvente.

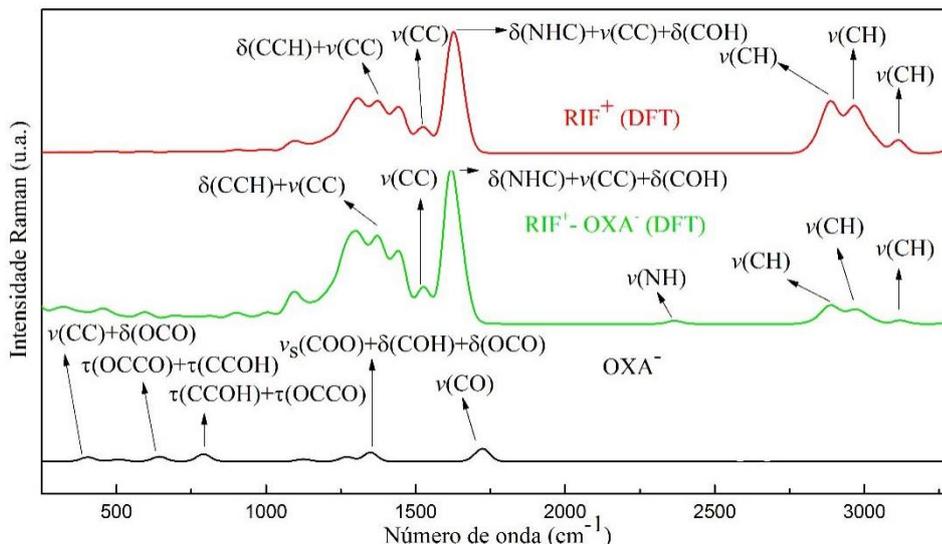
De acordo com a Figura III.15, observamos banda de  $\nu(\text{CH})$  em  $3119\text{cm}^{-1}$ , de  $\nu(\text{NH})$ , mais precisamente do grupo  $\text{N}_{21}\text{H}_{22}$ , envolvido na interação da ligação de hidrogênio referente a Figura III.11 com menor número de onda  $1655\text{cm}^{-1}$ . Prosseguindo, bandas de  $\nu(\text{CC})$ ,  $\delta(\text{HOC})$  e  $\nu(\text{CO})$  foram identificadas, apresentando deslocamento no espectro da interação, para  $1519$ ,  $1318$  e  $1661\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Na Tabela III.12 são destacadas as principais modificações em bandas no espectro de  $\text{RIF}^+-\text{OXA}^-$  (Int3), em relação aos espectros dos íons individualmente [1, 49, 50].

**Tabela III.12.** Modificações em bandas de FT-IR no espectro do co-amorfo RIF-OXA(exp), em relação aos espectros de RIF(exp) e OXA(exp). E modificações em bandas de IR no espectro da interação RIF<sup>+</sup>(DFT), em relação aos espectros de OXA<sup>-</sup>(DFT) e RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3)(DFT).

Modificações vibracionais experimental e teórico (cm <sup>-1</sup> ) – FT-IR							
Atribuição Experimental	RIF	OXA	RIF-OXA	Atribuição Teórico	RIF <sup>+</sup>	OXA <sup>-</sup>	RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>
$\nu(\text{OH})^*$	3445	-	3399	-	-	-	-
$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})^*$	2974	-	2974	$\nu(\text{CH})^*$	3119	-	3119
$\nu(\text{OH})+\nu(\text{NH})^*$	2937	-	2937	$\nu(\text{NH})$	1663	-	1655
$\nu(\text{C}=\text{O})^*$	1732	-	1724	$\nu(\text{CC})^*$	1523	-	1519
-	-	-	-	$\delta(\text{HOC})^*$	1320	-	1318
$\nu(\text{C}=\text{O})^*$	1651	-	1647	$\nu(\text{CO})^*$	1665	-	1661

$\nu$ =estiramento /  $\nu_s$ =estiramento simétrico /  $\nu_{as}$ =estiramento assimétrico /  $\delta$ =deformação angular / \* [1, 49, 50] / \*\*[45-47].

Além disso, foram obtidos espectros de Raman teóricos no estudo do sistema RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup> (3), valendo destacar que os estudo experimental ainda não foi realizado por nossos colaboradores, até o presente momento. A análise foi realizada, novamente, com base em dados da literatura a partir do uso do software *VibAnalyses* [10, 45, 51-54]. Os espectros de Raman calculados são mostrados na Figura III.16, apresentada abaixo.



**Figura III.16.** Espectros de Raman obtidos teoricamente calculados para RIF<sup>+</sup>, OXA<sup>-</sup> e RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3), utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D com o conjunto de funções de base 6-31G(d), aplicando o modelo de solvatação IEFPCM empregando metanol como solvente.

Bandas foram atribuídas a  $\nu(\text{CH})$  no espectro de RIF<sup>+</sup>, deslocadas para números de onda menores, com valores de 3109, 2964 e 2884 cm<sup>-1</sup>, no espectro da interação. Além disso, foi identificada uma banda de  $\nu(\text{NH})$ , correspondente ao grupo N<sub>21</sub>H<sub>22</sub>, que participa da ligação de hidrogênio, em 2368 cm<sup>-1</sup> [10, 51, 52]. Na Tabela III.13, mostrada abaixo, é apresentada a atribuição dos principais modos vibracionais dos espectros de Raman no estudo do sistema RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup> (Int3).

**Tabela III.13.** Modificações em bandas do espectro de Raman da interação RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup> (Int3)(DFT), em relação aos espectros de RIF<sup>+</sup>(DFT) e OXA<sup>-</sup>(DFT).

Modificações vibracionais espectros teóricos (cm <sup>-1</sup> ) - Raman			
Atribuição Teórico	RIF <sup>+</sup>	OXA <sup>-</sup>	RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>
$\nu(\text{CH})^*$	3115	-	3109
$\nu(\text{CH})^*$	2968	-	2964
$\nu(\text{CH})^*$	2891	-	2884
$\nu(\text{NH})^*$	-	-	2368
$\delta(\text{NHC})+\nu(\text{CC})$ $+\delta(\text{COH})^*$	1623		1613
$\nu(\text{CC})^*$	1526		1526
$\delta(\text{CCH})+\nu(\text{CC})^*$	1369		1368

\*[10, 51, 52]

Prosseguindo com a análise, conforme a Tabela III.13, foi possível observar no espectro da interação os deslocamentos de bandas de  $\delta(\text{NHC})+\nu(\text{CC})+\delta(\text{COH})$ ,  $\nu(\text{CC})$  e  $\delta(\text{CCH})+\nu(\text{CC})$  para números de onda de 1613, 1526 e 1368 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. [10, 51, 52].

### III.4 CONCLUSÃO

Neste estudo foram investigadas propriedades estruturais, termodinâmicas, eletrônicas e vibracionais do fármaco RIF, do coformador OXA, bem como de íons formados a partir desses compostos. Foram obtidas informações para um melhor entendimento das interações fármaco-coformador na formação de cada um dos materiais.

No estudo computacional, foi empregado o funcional DFT  $\omega$ B97X-D, com o conjunto de funções de base 6-31G(d) foi usado nos cálculos desenvolvidos no estudo da RIF e OXA, RIF<sup>+</sup> e OXA<sup>-</sup>, com o mesmo funcional. O efeito de solvatação em metanol com o modelo IEFPCM em cada um dos sistemas, sendo também estudadas as interações no vácuo, com os resultados de variação de energia apresentados no Apêndice deste trabalho.

Com o estudo teórico, foi possível calcular o momento de dipolo de espécies constituintes dos sistemas estudados, indicando a polaridade de cada uma dessas espécies. Foi possível a obtenção do MPE também para cada uma das espécies estudadas, indicando a distribuição de carga em cada uma, contribuindo na determinação dos sítios, com a contribuição também de uma análise quantitativa com o software *Multiwfn*, a fim de se determinar as regiões da molécula mais propensas a estarem envolvidas em interações intermoleculares. Além disso, cargas atômicas parciais, orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO,  $\Delta$ EHL e índices de reatividade química das espécies foram calculados neste trabalho.

Foi possível a análise de dados espectroscópicos, contribuindo para a caracterização dos sistemas estudados, observando-se inclusive bandas que foram deslocadas com a interação. A banda de  $\nu$ (C-O) foram deslocadas de 1732 cm<sup>-1</sup> para 1724 cm<sup>-1</sup> e a de  $\nu$ (NH) deslocou de 2730 cm<sup>-1</sup> para 2717 cm<sup>-1</sup>, com a interação, conforme o estudo de SOUSA, 2019 [19]. Já para RIF<sup>+</sup>-OXA<sup>-</sup>(Int3) teórico, observamos deslocamento da banda  $\nu$ (C-O) de 1665 cm<sup>-1</sup> para 1661 cm<sup>-1</sup>, além do deslocamento da banda de  $\nu$ (NH) de 1663 cm<sup>-1</sup> para 1655 cm<sup>-1</sup> com a interação. Assim, confirmou-se, com base nos estudos experimental e teóricos, que o deslocamento das bandas supracitadas indica a formação do novo material.

Com base nos parâmetros termodinâmicos determinados teoricamente, foram identificados sítios correspondentes às interações fármaco-coformador mais favoráveis, tomando-se como parâmetros a variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^{298}$ ) e variação da energia

eletrônica total corrigida com a ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) somada com o erro de suposição de base (BSSE). Os valores de  $\Delta G^{298}$  e  $\Delta E_{ZPVE}$  obtidos para a interação mais favorável são de -14,81 kcal/mol, -19,62 kcal/mol, respectivamente, contribuindo para melhor entendimento das interações que ocorrem na formação do material. A distância entre os átomos e o ângulo da ligação de hidrogênio nesta interação é de 1,57 Å e 105,60°, respectivamente, confirmando a ocorrência da ligação de hidrogênio neste caso. Desta forma, os resultados teóricos, combinados aos experimentais, confirmam a estabilidade do material estudado, contribuindo para melhor compreensão de suas propriedades e para a caracterização do mesmo, com os resultados deste trabalho contribuindo ainda no estudo de novos sistemas.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

- Realizar estudos de interações fármaco-coformador de novas dispersões sólidas, empregando-se a mesma metodologia empregada neste trabalho, a fim de colaborar para investigação de novos materiais com aplicabilidade para tratamento de doenças crônicas.

## REFERÊNCIAS

- 1 AGRAWAL, S.; ASHOKRAJ, Y.; BHARATAM, P. V.; PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2-3, p. 127-144, 2004. doi: 10.1016/j.ejps.2004.02.011
- 2 DAMASCENO JUNIOR, E.; ALMEIDA, J. M. F. D.; SILVA, I. D. N.; ASSIS, M. L. M. D.; SANTOS, L. M. D.; DIAS, E. F.; SILVA, F. E. D.; FERNANDES, N. S.; SILVA, D. R. D. Obtaining and applying nanohybrid palygorskite-rifampicin in the pH-responsive release of the tuberculostatic drug. **Langmuir**, v. 36, n. 34, p. 10251-10269, 2020. doi: 10.1021/acs.langmuir.0c01834
- 3 IBIAPINO, A. L.; SEICEIRA, R. C.; PITALUGA, A.; TRINDADE, A. C.; FERREIRA, F. F. Structural characterization of form I of anhydrous rifampicin. **CrystEngComm**, v. 16, n. 36, p. 8555-8562, 2014. doi: 10.1039/c4ce01157k
- 4 NOGUEIRA, L. D. P. P.; DE OLIVEIRA, Y. S.; FONSECA, J. D. C.; COSTA, W. S.; RAFFIN, F. N.; ELLENA, J.; AYALA, A. P. Crystalline structure of the marketed form of Rifampicin: a case of conformational and charge transfer polymorphism. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 260-266, 2018. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.10.083
- 5 BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2662-2679, 2011. doi: 10.1021/cg200492w
- 6 SOUZA, M. V. N. D.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, v. 28, p. 678-682, 2005. doi: 10.1590/S0100-40422005000400022
- 7 DE KEIJZER, J.; MULDER, A.; DE BEER, J.; DE RU, A. H.; VAN VEELLEN, P. A.; VAN SOOLINGEN, D. Mechanisms of phenotypic rifampicin tolerance in Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strain B0/W148 revealed by proteomics. **Journal of Proteome Research**, v. 15, n. 4, p. 1194-1204, 2016. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b01073
- 8 TROUSIL, J. I.; SYROVÁ, Z. K.; DAL, N.-J. K.; RAK, D.; KONEFAŁ, R.; PAVLOVA, E.; MATĚJKOVÁ, J.; CMARKO, D. A.; KUBÍČKOVÁ, P.; PAVLIŠ, O. Rifampicin nanoformulation enhances treatment of tuberculosis in zebrafish. **Biomacromolecules**, v. 20, n. 4, p. 1798-1815, 2019. doi: 10.1021/acs.biomac.9b00214
- 9 PRANKERD, R. J.; WALTERS, J. M.; PARNES, J. H. Kinetics for degradation of rifampicin, an azomethine-containing drug which exhibits reversible hydrolysis in acidic solutions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 78, n. 1-3, p. 59-67, 1992. doi: 10.1016/0378-5173(92)90355-6

- 10 HOWES, B. D.; GUERRINI, L.; SANCHEZ-CORTES, S.; MARZOCCHI, M. P.; GARCIA-RAMOS, J. V.; SMULEVICH, G. The influence of pH and anions on the adsorption mechanism of rifampicin on silver colloids. **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. 38, n. 7, p. 859-864, 2007. doi: 10.1002/jrs.1727
- 11 WICHER, B.; PYTA, K.; PRZYBYLSKI, P.; TYKARSKA, E.; GDANIEC, M. 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. doi: 10.1107/S0108270112015296
- 12 CAMPBELL, E. A.; KORZHEVA, N.; MUSTAEV, A.; MURAKAMI, K.; NAIR, S.; GOLDFARB, A.; DARST, S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. **Cell**, v. 104, n. 6, p. 901-912, 2001. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00286-0
- 13 WOLKE, C. T.; DEBLASE, A. F.; LEAVITT, C. M.; MCCOY, A. B.; JOHNSON, M. A. Diffuse vibrational signature of a single proton embedded in the oxalate scaffold, HO<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub><sup>-</sup>. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 119, n. 52, p. 13018-13024, 2015. doi: 10.1021/acs.jpca.5b10649
- 14 FARAGGI, M. N.; ROGERO, C.; ARNAU, A.; TRELKA, M.; ÉCIJA, D.; ISVORANU, C.; SCHNADT, J.; MARTI-GASTALDO, C.; CORONADO, E.; GALLEGO, J. Role of deprotonation and Cu adatom migration in determining the reaction pathways of oxalic acid adsorption on Cu (111). **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 43, p. 21177-21182, 2011. doi: 10.1021/jp205779g
- 15 BIRIUKOV, D.; KROUTIL, O. E.; KABELÁČ, M.; RIDLEY, M. K.; MACHESKY, M. L.; PŘEDOTA, M. Oxalic acid adsorption on rutile: Molecular dynamics and ab initio calculations. **Langmuir**, v. 35, n. 24, p. 7617-7630, 2019. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b03984
- 16 SHIMPI, M. R.; VELAGA, S. P.; SHAH, F. U.; ANTZUTKIN, O. N. Pharmaceutical crystal engineering using ionic liquid anion–solute interactions. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 4, p. 1729-1734, 2017. doi: 10.1021/acs.cgd.6b01698
- 17 WEBER, K. H.; MORALES, F. J.; TAO, F.-M. Theoretical study on the structure and stabilities of molecular clusters of oxalic acid with water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 47, p. 11601-11617, 2012. doi: 10.1021/jp308499f
- 18 WEBER, K. H.; LIU, Q.; TAO, F.-M. Theoretical study on stable small clusters of oxalic acid with ammonia and water. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 8, p. 1451-1468, 2014. doi: 10.1021/jp4128226

- 19 SOUSA, P. S. Síntese de uma nova dispersão sólida de rifampicina para o tratamento da hanseníase e da tuberculose. 2019. **III Congresso Norte-Nordeste de Doenças Crônicas e Infectocontagiosas** - CONNEOCI. Retrieved from: [www.epilepsianasociedade.com.br](http://www.epilepsianasociedade.com.br)
- 20 ANDRIENKO, G. Chemcraft - Graphical software for visualization of quantum chemistry computations. version 1.8. 2010. Disponível em: <http://www.chemcraftprog.com>. Acesso em 20 de janeiro de 2021.
- 21 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008. doi: 10.1039/B810189B
- 22 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 8, p. 084106, 2008. doi: 10.1063/1.2834918
- 23 MCLEAN, A.; CHANDLER, G. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z= 11-18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639-5648, 1980. doi: 10.1063/1.438980
- 24 SCALMANI, G.; FRISCH, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 11, p. 114110, 2010. doi: 10.1063/1.3359469
- 25 PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, p. 535-542, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000300023
- 26 FRISCH, M.; TRUCKS, G.; SCHLEGEL, H.; SCUSERIA, G.; ROBB, M.; CHEESEMAN, J.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G.; NAKATSUJI, H. Revision B01. **Gaussian, Inc., Wallingford CT**, 2016.
- 27 JOHNSON III, R. D. NIST 101. Computational chemistry comparison and benchmark database. **National Institute of Standards and Technology**, 2020. Disponível em : <<http://cccbdb.nist.gov/>>. Acesso em 27 março de 2022. doi: 10.18434T47C7Z
- 28 ALECU, I.; ZHENG, J.; ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Computational thermochemistry: scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 9, p. 2872-2887, 2010. doi: 10.1021/ct100326h
- 29 BOTELHO, F. D.; OLIVEIRA, R. S. S.; ALMEIDA, J. S. F. D.; FRANÇA, T. C. C.; JÚNIOR, I. B. 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, n. 2, p. 161-171, 2021. doi: 10.21577/0100-4042.20170683

- 30 BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361-373, 1990. doi: 10.1002/jcc.540110311
- 31 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. doi: 10.1002/ijch.198000027
- 32 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
- 33 LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of computational chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012. doi: 10.1002/jcc.22885
- 34 SIMON, S.; DURAN, M.; DANNENBERG, J. How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen-bonded dimers? **The Journal of chemical physics**, v. 105, n. 24, p. 11024-11031, 1996. doi: 10.1063/1.472902
- 35 SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General performance of density functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439-10452, 2007. doi: 10.1021/jp0734474
- 36 JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2 ed, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. 642 p. ISBN 978-0-470-05804-6.
- 37 TSUNEDA, T.; SONG, J.-W.; SUZUKI, S.; HIRAO, K. On Koopmans' theorem in density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 17, p. 174101, 2010. doi: 10.1063/1.3491272
- 38 LAITINEN, R.; LÖBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.066
- 39 ZHUO, L. G.; LIAO, W.; YU, Z. X. A frontier molecular orbital theory approach to understanding the Mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using HOMO and LUMO energies. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, p. 336-345, 2012. doi: 10.1002/ajoc.201200103
- 40 CHERMETTE, H. Chemical reactivity indexes in density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 129-154, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A
- 41 DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, p. 501-508, 2001. doi: 10.1590/S0100-40422001000400011

- 42 WANG, B.; WANG, D.; ZHAO, S.; HUANG, X.; ZHANG, J.; LV, Y.; LIU, X.; LV, G.; MA, X. Evaluate the ability of PVP to inhibit crystallization of amorphous solid dispersions by density functional theory and experimental verify. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 45-52, 2017. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.046
- 43 PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A.; RESENDE, J. A. L. C.; FERREIRA, G. B.; DE FIGUEREIDO TEIXEIRA, A. M. R. An insight into carvedilol solid forms: effect of supramolecular interactions on the dissolution profiles. **CrystEngComm**, v. 16, n. 15, p. 3168-3179, 2014. doi: 10.1039/C3CE42403K
- 44 OLIVEIRA, B. G. O estado da arte da ligação de Hidrogênio. **Química Nova**, v. 38, p. 1313-1322, 2015. doi: 10.5935/0100-4042.20150146
- 45 MOHAČEK-GROŠEV, V.; GRDADOLNIK, J.; STARE, J.; HADŽI, D. Identification of hydrogen bond modes in polarized Raman spectra of single crystals of  $\alpha$ -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. doi: 10.1002/jrs.2308
- 46 VOJTA, D.; VRANKIĆ, M.; BERTMER, M.; SCHAUMANN, G. E. Dehydration of  $\alpha$ -oxalic acid dihydrate: Structural, spectroscopic and thermal study with implications on the disruption of water molecular bridges in soil organic matter. **Thermochimica Acta**, v. 643, p. 73-82, 2016. doi: 10.1016/j.tca.2016.09.019
- 47 KHAN, I. M.; ALAM, K.; ALAM, M. J.; AHMAD, M. 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. doi: 10.1039/C9NJ00332K
- 48 TEIXEIRA, F.; CORDEIRO, M. N. D. Improving vibrational mode interpretation using bayesian regression. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, n. 1, p. 456-470, 2018. doi: 10.1021/acs.jctc.8b00439
- 49 SAAD, E. A.; KIWAN, H. A.; HASSANIEN, M. M.; AL-ADL, H. E. Synthesis, characterization, and antitumor activity of a new iron-rifampicin complex: a novel prospective antitumor drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, p. 101671, 2020. doi: 10.1016/j.jddst.2020.101671
- 50 FAVILA, A.; GALLO, M.; GLOSSMAN-MITNIK, D. CHIH-DFT determination of the molecular structure infrared spectra, UV spectra and chemical reactivity of three antitubercular compounds: Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 4, p. 505-518, 2007. doi: 10.1007/s00894-007-0170-2
- 51 JOHNSON, R. S. A resonance Raman study on the interaction of rifampicin with Escherichia coli RNA polymerase. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 839, n. 1, p. 16-25, 1985. doi: 10.1016/0304-4165(85)90176-x

- 52 FILGUEIRAS, A. L.; LIMA, F. R. A.; DE CARVALHO, D. F.; MEIRELLES, M. A.; PASCHOAL, D.; DOS SANTOS, H. F.; SANCHEZ-CORTES, S.; SANT'ANA, A. C. The adsorption of rifampicin on gold or silver surfaces mediated by 2-mercaptoethanol investigated by surface-enhanced Raman scattering spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 86, p. 75-80, 2016. doi: 10.1016/j.vibspec.2016.06.006
- 53 MA, Q.; HE, H.; LIU, C. Hygroscopic properties of oxalic acid and atmospherically relevant oxalates. **Atmospheric Environment**, v. 69, p. 281-288, 2013. doi: 10.1016/j.atmosenv.2012.12.011
- 54 FROST, R. L.; WEIER, M. L. Raman spectroscopy of natural oxalates at 298 and 77 K. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 34, n. 10, p. 776-785, 2003. doi: 10.1002/jrs.1052

## APÊNDICE

### 1. Valores de Energia Livre de Gibbs Calculados – ( $G^{298}$ ).

**Tabela 1.** Valores de energia livre ( $G^{298}$ ) calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	$G^{298}$ (Hartree)/solvente	$G^{298}$ (Hartree)/vácuo
DPS	-1122,391	-1122,366
DPSH <sup>+</sup>	-1122,802	-1122,756
DPSH <sup>2+</sup>	-1123,208	-1122,948
OXA	-378,318	-378,304
OXA <sup>-</sup>	-377,879	-377,776
OXA <sup>H</sup> 2 <sup>-</sup>	-377,419	-377,086
(1) DPSH <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-1500,741	-1500,694
(1) DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,630	-1500,483
(2) DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,689	-1500,543

**Tabela 2.** Valores de energia livre ( $G^{298}$ ) calculados para f rmacos, conformadores isolados e intera es, utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D e o conjunto de fun es de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	$G^{298}$ (Hartree)/solvente	$G^{298}$ (Hartree)/vácuo
RIF	-2793,461	-2793,371
RIF <sup>+</sup>	-2793,898	-2793,795
OXA	-378,191	-378,178
OXA <sup>-</sup>	-377,737	-377,634
(1) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,652	-3171,564
(2) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,635	-3171,588

### 2. Valores de Varia o de Energia Livre de Gibbs Calculados – ( $\Delta G^{298}$ ).

**Tabela 3.** Valores de variação de energia livre ( $\Delta G^{298}$ ) calculados para interações intermoleculares  $\text{DPSH}^+ \text{-OXA}^-$  utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta G^{298}$ (kcal/mol)
(1) $\text{DPSH}^+ \text{-OXA}^-$ (solvente)	0,85	-38,05
(2) $\text{DPSH}^+ \text{-OXA}^-$ (vácuo)	0,90	-138,99

**Tabela 4.** Valores de variação de energia livre ( $\Delta G^{298}$ ) calculados para interações intermoleculares  $\text{DPSH}^{2+} \text{-OXA}^{2-}$  utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta G^{298}$ (kcal/mol)
(1) $\text{DPSH}^{2+} \text{-OXA}^{2-}$ (solvente)	1,22	-2,22
(1) $\text{DPSH}^{2+} \text{-OXA}^{2-}$ (vácuo)	1,26	-281,38
(2) $\text{DPSH}^{2+} \text{-OXA}^{2-}$ (solvente)	0,90	-38,94
(2) $\text{DPSH}^{2+} \text{-OXA}^{2-}$ (vácuo)	1,26	-319,15

**Tabela 5.** Valores de variação de energia livre ( $\Delta G^{298}$ ) calculados para interações intermoleculares  $\text{RIF}^+ \text{-OXA}^-$  utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta G^{298}$ (kcal/mol)
(1) $\text{RIF}^+ \text{-OXA}^-$ (solvente)	6,90	-11,23
(1) $\text{RIF}^+ \text{-OXA}^-$ (vácuo)	7,53	-84,51
(2) $\text{RIF}^+ \text{-OXA}^-$ (solvente)	7,98	-0,15
(2) $\text{RIF}^+ \text{-OXA}^-$ (vácuo)	11,30	-99,79

### 3. Valores de Entalpia Calculados – (*H*).

**Tabela 6.** Valores de entalpia ( $H$ ) calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	$H$ (Hartree)/solvente	$H$ (Hartree)/vácuo
DPS	-1122,331	-1122,306
DPSH <sup>+</sup>	-1122,742	-1122,696
DPSH <sup>2+</sup>	-1123,149	-1122,885
OXA	-378,282	-378,267
OXA <sup>-</sup>	-377,843	-377,742
OXA <sup>2-</sup>	-377,383	-377,051
(1) DPSH <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-1500,652	-1500,602
(1) DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,553	-1500,415
(2) DPS H <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,605	-1500,471

**Tabela 7.** Valores de entalpia ( $H$ ) calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional  $\omega$ 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
RIF	-2793,312	-2793,223
RIF <sup>+</sup>	-2793,747	-2793,646
OXA	-378,155	-378,141
OXA <sup>-</sup>	-377,701	-377,601
(1) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,483	-3171,379
(2) RIF <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,468	-3171,4076

#### 4. Valores de Variação de Entalpia Calculados – ( $\Delta H$ )

**Tabela 8.** Valores de variação de entalpia ( $\Delta H$ ) calculados para interações intermoleculares  $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$  utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta H$ (kcal/mol)
(1) $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$ (solvente)	0,85	-42,56
(2) $\text{DPSH}^+-\text{OXA}^-$ (vácuo)	0,81	-141,40

**Tabela 9.** Valores de variação de entalpia ( $\Delta H$ ) calculados para interações intermoleculares  $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$  utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta H$ (kcal/mol)
(1) $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$ (solvente)	1,22	-13,12
(1) $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$ (vácuo)	1,26	-300,85
(2) $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$ (solvente)	0,90	-45,77
(2) $\text{DPSH}^{2+}-\text{OXA}^{2-}$ (vácuo)	1,26	-336,01

**Tabela 10.** Valores de variação de entalpia ( $\Delta H$ ) calculados para interações intermoleculares utilizando o funcional  $\omega\text{B97X-D}$  e o conjunto de funções de base 6-31g(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	BSSE	$\Delta H$ (kcal/mol)
(1) RIF $\text{H}^+-\text{OXA}^-$ (solvente)	6,90	-22,41
(1) RIF $\text{H}^+-\text{OXA}^-$ (vácuo)	7,53	-82,92
(2) RIF $\text{H}^{1+}-\text{OXA}^-$ (solvente)	7,98	-13,04
(2) RIF $\text{H}^{1+}-\text{OXA}^-$ (vácuo)	11,30	-101,09

## 5. Valores de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados- ( $E_{\text{ZPVE}}$ ).

**Tabela 11.** Valores de energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	$E_{ZPVE}$ (Hartree)/solvente	$E_{ZPVE}$ (Hartree)/vácuo
DPS	-1122,347	-1122,322
DPSH <sup>+</sup>	-1122,758	-1122,712
DPSH <sup>2+</sup>	-1123,165	-1122,902
OXA	-378,288	-378,274
OXA <sup>-</sup>	-377,849	-377,748
OXA <sup>2-</sup>	-377,389	-377,057
(1) DPS <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-1500,678	-1500,628
(1) DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,576	-1500,435
(2) DPSH <sup>2+</sup> -OXA <sup>2-</sup>	-1500,629	-1500,492

**Tabela 12.** Valores de energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) calculados para fármacos, conformadores isolados e interações, utilizando o funcional  $\omega$ B97X-D e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Compostos	$E_{ZPVE}$ (Hartree)/solvente	$E_{ZPVE}$ (Hartree)/vácuo
RIF	-2793,371	-2793,281
RIFH <sup>+</sup>	-2793,806	-2793,705
OXA	-378,161	-378,148
OXA <sup>-</sup>	-377,707	-377,606
(1) RIFH <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,549	-3171,448
(2) RIF H <sup>+</sup> -OXA <sup>-</sup>	-3171,534	-3171,476

**5. Valores de Variação de Energia Eletrônica Total Corrigida com ZPVE Calculados – ( $\Delta E_{ZPVE}$ ).**

**Tabela 13.** Valores de variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) calculados para interações intermoleculares  $DPSH^+-OXA^-$  utilizando o funcional  $\omega B97X-D$  e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/	BSSE	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/ +BSSE
(1) $DPSH^+-OXA^-$ (solvente)	-44,31	0,85	-43,46
(2) $DPSH^+ - OXA^-$ (vácuo)	-143,80	0,90	-142,90

**Tabela 14.** Valores de variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) calculados para interações intermoleculares  $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$  utilizando o funcional  $\omega B97X-D$  e o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/	BSSE	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/ +BSSE
(1) $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (solvente)	-13,86	1,22	-12,64
(1) $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (vácuo)	-298,61	1,26	-297,35
(2) $DPSH^{2+}-OXA^{2-}$ (solvente)	-46,73	0,90	-45,83
(2) $DPSH^{2+} \times OXA^{2-}$ (vácuo)	-334,38	1,26	-333,12

**Tabela 15.** Valores de variação de energia eletrônica total corrigida com ZPVE ( $\Delta E_{ZPVE}$ ) calculados para interações intermoleculares  $RIFH^+-OXA^-$  utilizando o funcional  $\omega B97X-D$  e o conjunto de funções de base 6-31G(d), calculados por meio do software *Gaussian 16*.

Interações	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/	BSSE	$\Delta E_{ZPVE}$ (kcal/mol)/ +BSSE
(1) $RIFH^+-OXA^-$ (solvente)	-22,57	6,90	-15,67
(1) $RIFH^+-OXA^-$ (vácuo)	-85,80	7,53	-78,27
(2) $RIFH^+-OXA^-$ (solvente)	-13,25	7,98	-5,27
(2) $RIFH^+-OXA^-$ (vácuo)	-103,58	11,30	-92,29