

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

CARLOS HENRIQUE DE MOURA OLIVEIRA

**ESTUDO ESTRUTURAL E DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DE
FORMAS MULTICOMPONENTES DE SULFONAMIDAS E SULFONA:
SULFAMETOXAZOL, SULFADIAZINA, SULFANILAMIDA, SULFACETAMIDA
E DAPSONA**

Alfenas/MG

2023

CARLOS HENRIQUE DE MOURA OLIVEIRA

**ESTUDO ESTRUTURAL E DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DE
FORMAS MULTICOMPONENTES DE SULFONAMIDAS E SULFONA:
SULFAMETOXAZOL, SULFADIAZINA, SULFANILAMIDA, SULFACETAMIDA
E DAPSONA**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Físico-Química.
Orientador: Antônio Carlos Doriguetto

Alfenas/MG

2023

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Oliveira, Carlos Henrique de Moura.

Estudo estrutural e da atividade antibacteriana in vitro de formas multicomponentes de sulfonamidas e sulfona: sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfacetamida e dapsona / Carlos Henrique de Moura Oliveira. - Alfenas, MG, 2023.

165 f. : il. -

Orientador(a): Antônio Carlos Doriguetto.

Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Sulfonamidas e sulfona. 2. Poliiodeto. 3. Ligação de halogênio. 4. Pró-fármaco. 5. Atividade antibacteriana. I. Doriguetto, Antônio Carlos, orient.
II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

CARLOS HENRIQUE DE MOURA OLIVEIRA**ESTUDO ESTRUTURAL E DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO DE FORMAS MULTICOMPONENTES DE SULFONAMIDAS E SULFONA: SULFAMETOXAZOL, SULFADIAZINA, SULFANILAMIDA, SULFACETAMIDA E DAPSONA**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Físico-Química.

Aprovado em: 24 de março de 2023

Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto - Presidente e Orientador
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Rodrigo de Souza Correa
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Profa. Dra. Charlane Cimini Correa
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Marcia Regina Cordeiro
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Maria Vanda Marinho
Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Regina Cordeiro, Professor do Magistério Superior**, em 24/03/2023, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo de Souza Correa, Usuário Externo**, em 24/03/2023, às 17:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Charlane Cimini Corrêa, Usuário Externo**, em 24/03/2023, às 17:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Carlos Doriguetto, Professor do Magistério Superior**, em 25/03/2023, às 10:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Vanda Marinho, Professor do Magistério Superior**, em 25/03/2023, às 10:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0948223** e o código CRC **2A52A056**.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--|--|
| SMZ | Sulfametoxazol |
| SDZ | Sulfadiazina |
| SDC | Sulfacetamida |
| SDF | Sulfanilamida |
| SDP | p-tolueno sulfonamida |
| DDS | Dapsona |
| SMZ[I ₅].H ₂ O | Sal iodado de sulfametoxazol |
| SDZ ₂ [I ₄] | Sal iodado de sulfadiazina |
| SDF[I ₃].0,5H ₂ O | Sal iodado de sulfanilamida |
| H ₂ DDS[I ₃][I ₅].4H ₂ O | Sal iodado de dapsona |
| SDCA _t | N-acetil sulfacetamida |
| SDCA _{th} | Hidrato da N-acetil sulfacetamida |
| SMZA _t | N-acetil sulfametoxazol |
| SDZA _t | N-acetil sulfadiazina |
| DDSA _t | N-acetil dapsona |
| PXRD | Difração de raios X por policristais |
| SXRD | Difração de raios X pelo método de monocristal |
| DSC | Calorimetria Exploratória Diferencial |
| TG | Termogravimetria |
| DTA | Análise térmica diferencial |

| | |
|----------|---|
| CNTP | Condições normais de temperatura e pressão |
| FTIR-ATR | Espectroscopia no infravermelho com o módulo refletância total atenuada |
| TMS | Tetrametilsilano |
| HOMO | Orbital molecular ocupado mais alto (<i>High occupied molecular orbital</i>) |
| LUMO | Orbital molecular não ocupado mais baixo (<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>) |
| TPI | Transferência de próton intramolecular |

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos professores da Universidade Federal de Alfenas Antônio Carlos Doriguetto (Instituto de Química), meu orientador, Amanda Latercia (Instituto de Ciências Biomédicas), Ivo Caldas (Instituto de Ciências Biomédicas) e Luís Felipe (Instituto de Ciências Biomédicas) pelo auxílio no desenvolvimento dos experimentos da tese. Aos colaboradores externos, os professores Javier Elenna e João Honorato, pelo suporte na realização dos experimentos de difração de raios-X por monocristal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da UNIFAL-MG.

E também, gostaria de agradecer a bolsa de estudos concedida ao discente pela FAPEMIG e pelo financiamento aos projetos APQ-02036-21 e APQ-01835-18. Além disso, estende-se o agradecimento às agências de financiamento FINEP (CT-INFRA) e CNPq (428475/2018-3 e 308893/2019-0).

RESUMO

Sulfametoxazol (SMZ), sulfadiazina (SDZ), sulfanilamida (SDF), sulfacetamida (SDC) e dapsona (DDS) são antibióticos sintéticos incluídos na lista de antimicrobianos que sofrem com resistência de microrganismos. Novas formulações contendo como princípio ativo modificações sólidas multicomponentes (sais do princípio farmacêutico ativo) e multifatoriais ou derivados com maior biodisponibilidade podem ser uma alternativa interessante no tratamento de infecções de microrganismos resistentes. Nesse sentido, foram sintetizados/cristalizados novos sais multifatoriais com poliiodetos (SMZ[I₅].H₂O, SDZ₂[I₄], SDF[I₃].0,5H₂O e H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O) buscando-se efeitos sinérgicos que promovam o aumento da atividade antimicrobiana; e os metabólitos N-acetil derivados (SMZA_t, SDZA_t, SDCA_t e DDSA_t) com característica de pró-fármaco que induz um aumento da lipofilia. As novas estruturas foram determinadas por difração de raios X por monocristal (SXRD) e caracterizadas por difração de raios X por policristais (PXRD), espectroscopia de transformada de Fourier na região do infravermelho (FT-IR) e espectroscopia do ultravioleta-visível (UV-Vis), análise térmica diferencial (DTA) e termogravimetria (TG). As formas sólidas obtidas foram testadas *in vitro* contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. As estruturas de SMZ[I₅].H₂O, SDF[I₃].0,5H₂O, H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O, SDCA_t e SDZA_t foram determinadas pela primeira vez neste trabalho. Contatos intermoleculares I•••H/H•••I (estruturas dos sais) e O•••H/H•••O (estruturas dos sais e N-acetil derivados) são majoritariamente mais intensos como proposto pela análise da superfície de Hirshfeld. Os sais com ânions poliiodeto se decompõem sem a fusão da amostra; enquanto que, os N-acetil derivados perdem a pré-molécula antes da fusão que ocorre em uma temperatura superior. Uma atividade antibacteriana aumentada foi observada, especialmente, para SMZ[I₅].H₂O em comparação com a sulfonamida original (SMZ).

Palavras chaves: sulfonamidas; sulfona; sais de poliiodeto; ligação de halogênio; pró-fármaco; atividade antibacteriana

ABSTRACT

Sulfamethoxazole (SMZ), sulfadiazine (SDZ), sulfanilamide (SDF), sulfacetamide (SDC) and dapsone (DDS) are synthetic antibiotics included in the antimicrobial list suffering with microorganism resistance. New formulations as multicomponent structures and multifactorial (salts from active pharmaceutical ingredient) or derivatives more biodisponible can be an interesting tool for adequate treatment of resistance microorganism infections. So, we present new salts multifactorial with polyiodide (SMZ[I₅].H₂O, SDZ₂[I₄], SDF[I₃].0,5H₂O and H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O) expecting a synergy and enhanced antimicrobial activity; and the N-acetyl derivatives (SMZAt, SDZAth, SDCAth and DDSAt) as pro-drugs with a expected enhancement of lipophilicity. The new structures were determined by single crystal X-ray diffraction analysis and characterization by powder X-ray diffraction, Fourier transform infrared (FT-IR) and ultraviolet/visible (UV-Vis) spectroscopy, differential thermal analysis (DTA) and thermogravimetry (TG). The structures of SMZ[I₅].H₂O, SDF[I₃].0,5H₂O, H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O, SDCAth e SDZAth were determined for the first time in this work. Intermolecular contacts I•••H/H•••I (salt structure) and O...H/H...O (salt structures and N-acetyl derivatives) are more intense as proposed by the analysis of the Hirshfeld surface. The salts with polyiodide decompose without melting; whereas, the N-acetyl derivatives lose the pre-molecule before melting that occurs in high temperature. Finally, the solid forms obtained were tested *in vitro* against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. An enhanced antibacterial activity, especially for SMZ[I₅].H₂O was observed in comparison to the original sulfonamide (SMZ).

Keywords: sulfonamides; sulfone; polyiodide salts; halogen bond; prodrug; antibacterial activity

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 | CRISTAIS E O FENÔMENO DE DIFRAÇÃO..... | 12 |
| 1.2 | INTERAÇÕES INTERMOLECULARES..... | 16 |
| 1.2.1 | Interações de Van der Waals..... | 17 |
| 1.2.2 | Ligação de hidrogênio..... | 17 |
| 1.2.3 | Ligação de halogênio..... | 19 |
| 1.2.4 | Ligação de calcogênio..... | 21 |
| 1.2.5 | A Superfície de Hirshfeld e contatos intermoleculares..... | 22 |
| 1.3 | ESTRUTURAS MULTICOMPONENTES..... | 25 |
| 1.4 | SULFONAMIDAS E SULFONA..... | 27 |
| 1.5 | RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS..... | 32 |
| 1.6 | DESIGN DE PRÓ-FÁRMACOS..... | 34 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 37 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 38 |
| 3.1 | SÍNTESE DAS FORMAS SÓLIDAS..... | 38 |
| 3.2 | CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS SÓLIDAS..... | 39 |
| 3.2.1 | Difração de raios X por policristais (PXRD)..... | 39 |
| 3.2.2 | Difração de raios X por monocristal (SXRD)..... | 39 |
| 3.2.3 | Análises térmicas..... | 40 |
| 3.2.4 | Espectroscopia na região do infravermelho..... | 40 |
| 3.2.5 | Espectroscopia na região do UV-Vis..... | 40 |
| 3.2.6 | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)..... | 41 |
| 3.3 | METODOLOGIA COMPUTACIONAL..... | 41 |
| 3.4 | ANÁLISE DAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD..... | 42 |

| | | |
|-------|--|------------|
| 3.5 | AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE BACTÉRIAS..... | 42 |
| 3.6 | AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOTOXICIDADE..... | 43 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 45 |
| 4.1 | POLIIODETOS DE SULFONAMIDAS E SULFONA..... | 45 |
| 4.2 | SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD..... | 73 |
| 4.3 | CARACTERIZAÇÃO DOS POLIIODETOS DE SULFONAMIDAS E SULFONA..... | 78 |
| 4.3.1 | Difração de raios X pela técnica de policristais e Método de Rietveld | 78 |
| 4.3.2 | Análise térmica..... | 82 |
| 4.3.3 | Espectroscopia de absorção na região do infravermelho..... | 85 |
| 4.3.4 | Estudo experimental e teórico em solução..... | 88 |
| 4.4 | ATIVIDADE ANTIBACTERIANA <i>IN VITRO</i> DOS SAIS DE POLIIODETOS..... | 92 |
| 4.5 | SÍNTESE DAS N-ACETIL SULFONAMIDAS E SULFONA..... | 96 |
| 4.6 | ESTRUTURA DAS N-ACETIL SULFONAMIDAS E SULFONA..... | 98 |
| 4.7 | SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD DOS N-ACETIL DERIVADOS..... | 108 |
| 4.8 | CARACTERIZAÇÃO DOS N-ACETIL DERIVADOS..... | 112 |
| 4.8.1 | Espectroscopia de ressonância magnética (RMN) para os N-acetil derivados..... | 112 |
| 4.8.2 | Difração de raios X pela técnica de policristais para os N-acetil derivados..... | 131 |
| 4.8.3 | Análise térmica para os N-acetil derivados..... | 134 |
| 4.8.4 | Espectroscopia de absorção na região do infravermelho para os N-acetil derivados..... | 138 |
| 4.9 | ATIVIDADE ANTIBACTERIANA <i>IN VITRO</i> PARA OS N-ACETIL DERIVADOS..... | 143 |
| 5 | CONCLUSÕES..... | 145 |
| | REFERÊNCIAS..... | 146 |
| | ANEXOS..... | 159 |

1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos revolucionou a qualidade de vida e as condições de saúde pública da população no século XX (COTTON S., 2011). Um primeiro paralelo histórico com a atualidade seria a iminente dificuldade no tratamento de infecções microbianas devido à resistência adquirida frente aos fármacos tradicionais, e assim, posicionando-se como um dos desafios a serem enfrentados nos próximos anos (WHO, 2018). No século XX a mudança surgiu com a síntese do primeiro fármaco com propriedade bacteriostática, a sulfanilamida, que teve seu desenvolvimento iniciado em 1908 e introduzida no mercado em 1935. A sulfanilamida se mostrou um fármaco eficiente no tratamento das infecções bacterianas e se popularizou pelo tratamento do filho do presidente norte-americano Franklin Roosevelt Jr. (COTTON S., 2011). O segundo paralelo histórico seria a necessidade de inovação tecnológica no desenvolvimento de novas drogas. A sulfanilamida foi uma inovação na clínica médica que surgiu da necessidade do tratamento de infecções bacterianas, e atualmente, é necessário se pensar em novas drogas para o tratamento de infecções de microrganismos resistentes.

No âmbito da terapêutica atual ainda existe espaço para tratamentos utilizando sulfonamidas. É recorrente a utilização dessa classe de drogas na forma isolada ou como sais com cátions metálicos (Ag^+ ou Na^+), sendo indicadas para tratamentos em processos infecciosos de pele, como também, agente na prevenção de contaminação em pele sensibilizadas por queimaduras (DrugBank: DB00634; DB00359; DB00891; DB00259; DB06147; DB06795; e DB01298). Além disso, a utilização de sulfonamidas é frequente no tratamento de infecções do sistema urinário (DrugBank: DB00634; DB00359; DB00891; DB00259; DB06147; DB06795; DB01298; e DB01015) e, em alguns casos, no tratamento de malária e toxoplasmose (DrugBank: DB00359 e DB01299).

Apesar das sulfonamidas apresentarem propriedades antifúngicas (CAMOUTSIS C. *et al.*, 2010; ELDESOUKY H.E. *et al.*, 2018), ainda hoje, se tem disponível no mercado poucas drogas dessa classe que seriam recomendadas para o tratamento de infecções geradas por fungos (DrugBank: DBCAT000514).

Observando o histórico das sulfonamidas e sua ainda relevância na terapêutica, é possível imaginar que essas estruturas ainda podem inspirar a construção de novas estruturas. Nesse sentido, dois caminhos podem ser tomados, a síntese de derivados de sulfonamidas a partir de uma estrutura conhecida, o que implica em modificações na

molécula original, ou o desenvolvimento de sistemas *multicomponentes*: sais (estruturas entre cátions e ânions); cocristais (estrutura entre duas moléculas neutras e que estão sólidas nas condições de temperatura e pressão ambiente); solvatos (estruturas com a inclusão de solvente); e seus polimorfos (estruturas de uma mesma molécula com empacotamento distintos) (GROTHER E. *et al.*, 2016).

1.1 CRISTAIS E O FENÔMENO DE DIFRAÇÃO

Cristais têm como característica mais impressionante as formas poliédricas que assumem, o que inspirou, e ainda inspira, artistas e pensadores ao longo da história. No campo da ciência, o estudo de cristais proporcionou o desenvolvimento dos equipamentos óticos, goniômetro, polarímetro, lentes e espelhos de alta qualidade que seriam as ferramentas para iniciar os estudos de compreensão dos fenômenos de cristalização. O desenvolvimento dessas ferramentas, no início do século XVIII, possibilitou estudos precisos sobre a morfologia e simetria de muitos cristais (MASCARENHAS Y.P., 2020). Contudo, a compreensão da estrutura cristalina e elucidções das primeiras estruturas (NaCl, KCl, KBr e KI) só foram possíveis a partir de 1913, quando Sir William Henry Bragg e seu filho, William Lawrence Bragg, publicaram o formalismo matemático para a determinação da posição dos átomos na estrutura cristalina (BRAGG W.H.; BRAGG W.L, 1913).

A descoberta dos raios X, por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895 (Prêmio Nobel, 1901), do fenômeno de difração de raios X, por Max von Laue em 1912 (Prêmio Nobel, 1914), a determinação das primeiras estruturas por meio da difração de raios X, William H. Bragg e William L. Bragg em 1915 (Prêmio Nobel, 1915) e a otimização do processo de produção de raios X, por William David Coolidge em 1920 (WOLFF M.F., 1984), fazem parte de uma sequência importante que contempla marcos históricos e pesquisadores renomados para se ter atualmente uma das mais poderosas ferramentas de estudo da estrutura da matéria: A Cristalografia Estrutural. O estado sólido cristalino, ou simplesmente cristal, é quase sempre mandatório para se fazer um estudo de cristalografia estrutural devido a sua periodicidade intrínseca e os raios X são utilizados por terem a ordem de comprimento de onda semelhante ao comprimento das ligações químicas entre, aproximadamente, 1-4 Å (SCHWARZENABCH D., 2012). A interação dos raios X com os cristais resulta, entre outros, no fenômeno de difração, cujo padrão de espalhamento pode

ser usado para reconstituir a estrutura do objeto espalhador, o cristal. Com isso têm-se acesso às estruturas intra e intermolecular (no caso de compostos moleculares) de qualquer composto que esteja no estado sólido (e cristalino) da matéria, compostos iônicos, covalentes, moleculares, e metálicos, incluindo também macromoléculas biológicas (ex., proteínas). O fator que tornou “mais acessível” os experimentos de difração no estudo de estruturas cristalinas foi a evolução dos difratômetro de raios X, que se tornaram automáticos, e dos computadores que otimizaram os processos de resolução dos formalismos matemáticos (SMYTH M.S.; MARTIN J.H.J., 2000).

Um cristal (estado sólido da matéria com arranjo periódico do(s) seu(s) constituinte(s) químico(s)) pode ser classificado em termos de uma rede cristalina a qual é definida como a repetição de um ponto de rede (um átomo ou um conjunto de átomos ou íons que constituem um composto covalente, metálico, iônico, molecular ou “biológico”) no espaço, sendo que a projeção tridimensional dessa rede configura uma estrutura cristalina. Em cristalografia existem sete sistemas cristalinos que um cristal pode assumir: cúbico, ortorrômbico, romboédrico, triclínico, monoclínico, hexagonal e tetragonal (WOOLFSON, 1997; STOUT; JENSEN, 1989).

O processo de nucleação e crescimento de determinada fase cristalina depende das propriedades termodinâmicas associadas a cada estrutura cristalina. Geralmente, a forma termodinamicamente mais estável (com menor energia livre de Gibbs) terá maior tendência a ser formada, uma vez que uma forma polimórfica metaestável (com maior energia livre de Gibbs) terá um menor tempo de meia vida e menor estabilidade. A energia livre de Gibbs caracteriza a energia associada à entalpia e desordem de determinada rede cristalina, sendo altamente dependente da temperatura e pressão. Logo, alterações nas condições de pressão e temperatura podem favorecer a formação de uma possível estrutura em detrimento a outras possibilidades (alótropos e polimorfos, vide item 1.1.1), sendo que a definição de metaestável assume um caráter local de mínima energia (BROG; CHANZ, 2013).

Do ponto de vista teórico sobre a natureza do cristal é recorrente na literatura nos depararmos com o termo monocristal e policristais (ou pó). Monocristal é uma amostra constituída por um único cristal, enquanto uma amostra policristalina é constituída por milhares de cristais muito pequenos (requisito para o experimento de difração de raios X por policristais) de difícil visualização ao olho humano (SANDS, 1929).

Matematicamente uma cela unitária é uma construção tridimensional que é definida por 3 eixos de coordenadas (a , b e c) relacionadas por 3 ângulos (α , β e γ) formando um poliedro. Os requisitos necessários para a classificação de uma rede em determinado sistema cristalino são apresentados no Quadro 1 (WOOLFSON, 1997; STOUT; JENSEN, 1989).

Quadro 1 - Informações sobre os parâmetros de cela dos 7 sistemas cristalinos. (*) o sistema romboédrico os três ângulos são iguais, mas diferente de 90° .

| <i>Sistemas</i> | <i>Parâmetros da rede cristalina</i> | | | |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Cristalinos</i> | | α | β | γ |
| <i>Cúbica</i> | $a = b = c$ | 90° | 90° | 90° |
| <i>Tetragonal</i> | $a = b \neq c$ | 90° | 90° | 90° |
| <i>Ortorrômico</i> | $a \neq b \neq c$ | 90° | 90° | 90° |
| <i>Romboédrico</i> | $a = b = c$ | $\neq 90^\circ$ * | $\neq 90^\circ$ * | $\neq 90^\circ$ * |
| <i>Hexagonal</i> | $a = b \neq c$ | 90° | 90° | 120° |
| <i>Monoclínico</i> | $a \neq b \neq c$ | 90° | $\neq 90^\circ$ | 90° |
| <i>Triclínico</i> | $a \neq b \neq c$ | $\neq 90$ | $\neq 90^\circ$ | $\neq 90^\circ$ |

Fonte: WOOLFSON, 1997.

Uma rede cristalina simples tem os pontos de rede localizados nas arestas da cela unitária e isso é equivalente a um ponto de rede por cela unitária. Esse tipo de cela unitária é chamada de primitiva (cela P). Existem 7 celas primitivas, cada qual com as restrições geométricas apresentadas no Quadro 1. Somam-se às 7 celas primitivas outras 7 celas mais complexas (não primitivas ou centradas) com a presença de um (celas C e I) ou três (cela F) pontos de rede adicionais por cela unitária. Juntas, as celas primitivas e centradas

constituem as 14 redes de Bravais (WOOLFSON, 1997; STOUT; JENSEN, 1989).

A distribuição de átomos (ex. estruturas metálicas ou cristais covalentes como o diamante), íons (ex. sais simples) e moléculas dentro da cela unitária é influenciada por uma série de fatores que incluem tamanho, conformação, interações eletrostáticas/intermoleculares (no caso de cristais iônicos e/ou moleculares) e são caracterizadas pelas operações de simetria cristalográficas inerentes à estrutura, dentre elas, os possíveis eixos de rotação simples ou parafuso, o centro de inversão e planos espelhos (simples ou de deslizamentos). A combinação das 14 redes de Bravais com os 32 grupos cristalográficos de ponto possíveis, considerando a possibilidade de simetria translacional (eixos parafusos e planos de deslizamento), restringe que a estrutura cristalina de um composto adote um dos possíveis 230 grupos de espaço cristalográficos (WOOLFSON, 1997; STOUT; JENSEN, 1989). Como um padrão de raios X depende do grupo de espaço, das dimensões da cela unitária e da posição relativa dos átomos ou moléculas (coordenadas fracionárias) que constituem a unidade assimétrica, ele é considerado uma “impressão digital” de um composto, o que faz com que essa técnica possa ser usada na identificação e quantificação de fases cristalinas.

1.1.1 Isomorfismo e polimorfismo

Isomorfismo em cristalografia é um termo que se refere a moléculas ou íons distintos adotarem uma mesma estrutura, o que significa cristalizar em um mesmo grupo de espaço e terem as dimensões da cela unitária (geometria muito próximas) e as posições relativas dos átomos homólogos comparáveis. Isso significa ter um mesmo empacotamento cristalino. Nesse caso, o padrão de raios X de compostos isomórficos podem ser similares ao ponto de tornar-se difícil a distinção das mesmas por meio de uma simples inspeção visual dos difratogramas, como por exemplo, as ligas metálicas de alumínio Al_3Mn e $Al_3(Fe_{0,5}Cr_{0,5})$ (JANOT C. *et al.*, 1986).

Outro fenômeno, relativamente comum, é o de uma mesma molécula poder adotar diferentes estruturas, podendo diferir na conformação e a maneira de se empacotar. Esse fenômeno é definido como polimorfismo. Em outras palavras, polimorfos é a definição dada ao sistema de estruturas cristalinas que apresentam a mesma composição e mesmas ligações químicas, mas com conformação e ou empacotamento diferentes no estado sólido

(BROG; CHANZ, 2013). Um exemplo seria o sistema entre diamante, que possui um empacotamento no sistema cúbico, e lonsdaleíta, que possui empacotamento no sistema hexagonal (GEIM, 2007). É interessante realizar a diferenciação entre polimorfismo e alotropia, que consiste no fenômeno em que um elemento (podendo estar no estado líquido, gasoso ou sólido) apresenta diferentes formas de conectividades de suas ligações químicas (BROG; CHANZ, 2013). O C-grafite ($C-sp^2$) e o C-diamante ($C-sp^3$) são exemplos de fases alotrópicas. Em termos cristalográficos, polimorfos e alótropos terão celas unitárias e/ou grupo de espaço e/ou posição relativa dos átomos na cela unitária diferentes.

Do ponto de vista macroscópico, diferentes polimorfos e alótropos podem ter diferentes propriedades físico-químicas, como, ponto de fusão, condutividade, empacotamento (organização das moléculas no estado sólido, volume molar, índices de refração e densidade); termodinâmicas (pressão de vapor, capacidade térmica, solubilidade, entalpia e entropia); espectroscópicas (transições eletrônicas e vibracionais) e mecânicas (dureza, compressão e expansão térmica) (BRITTAIN, 2009).

1.2 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

Ao estudar o estado sólido com o foco em cristais moleculares é recorrente se deparar com o termo em inglês “*synthon*”, que pode ser definido como uma unidade supramolecular constituída de duas ou mais moléculas estabilizadas por forças intermoleculares. Em outras palavras, enquanto uma molécula é organizada pelas ligações covalentes que unem seus átomos, o “*synthon*” seria uma unidade supramolecular em que as interações intermoleculares unem duas ou mais moléculas (homo ou hetero-molecular) para construir um bloco de montagem (DESIRAJU G. E., 1995).

A natureza das forças coesivas é eletrostática e decorrente das flutuações eletrônicas das moléculas, o que é muito intuitivo uma vez que a natureza da matéria é eletrônica e probabilística. No contexto de cristais moleculares as forças coesivas de um sólido molecular são chamadas de interações intermoleculares (AAKEROY C.B. *et al.*, 2019; ARUNAN E. *et al.*, 2011; DESIRAJU G.E., 1995; DESIRAJU G.E. *et al.*, 2013).

Nas próximas páginas será dedicado um certo esforço em dissertar sobre as principais interações intermoleculares encontradas na literatura quando se trata do estudo de engenharia de cristais para sólidos moleculares.

1.2.1 Interações de Van der Waals

Forças de Van der Waals é um termo bem abrangente e se refere às interações intermoleculares atrativas ou repulsivas de caráter eletrostático entre entidades moleculares. Esse tipo de interação pode ser estabelecido entre moléculas carregadas, molécula carregada/molécula neutra e molécula neutra/molécula neutra. Portanto, abrange as interações dipolo-dipolo, dipolo-dipolo induzido e dispersões de London (IUPAC, 2019).

Modelos de mecânica quântica justificam o efeito da polarização e a formação dos dipolos pela flutuação eletrônica, logo, todos os elétrons presentes na molécula ou átomo contribuem para o fenômeno (REIMERS J.R. *et al.*, 2017). A presença de efeitos de impedimento estérico pode contribuir para uma diminuição da intensidade das forças de Van der Waals, além disso, as interações de dispersão não são tão direcionais quanto as demais interações intermoleculares descritas nessa seção (KERTESZ M, 2019).

As interações de Van der Waals são forças consideradas fracas quando comparadas às outras interações intermoleculares. Apesar disso, são essenciais para interações coesivas e sua intensidade pode ser reforçada por ligações iônicas ou covalentes. Portanto, não é possível “desligar” as forças de Van der Waals uma vez que a origem dessas interações é eletrostática e gerada a partir da nuvem eletrônica (REIMERS J.R. *et al.*, 2017). A ordem de energia das forças de Van der Waals não é superior a $4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (KERTESZ M, 2019).

As interações de Van der Waals são de grande importância para a estabilização de sólidos cristalinos moleculares e ainda para o início do processo de crescimento dos cristais (LI J. *et al.*, 2020; LIU Y. *et al.*, 2020; HOND J. *et al.* 2020). Em solução, a contribuição das forças dispersivas é difícil de ser mensurada, uma vez que, outras interações intermoleculares tem um efeito bastante expressivo em solução e consegue sobrepujar a contribuição das interações de Van der Waals, e ainda, o esforço computacional para abordar esse problema é bastante complexo (YANG L. *et al.*, 2013).

1.2.2 Ligação de hidrogênio

As ligações de hidrogênio têm alguns critérios de classificação, como *intra vs. intermolecular*, *forte vs. fraca*, passando obviamente pelas moderadas, *clássica vs. não clássica*, *simples vs. bi ou trifurcadas*. Nesta seção nos restringiremos a dissertar sobre as ligações de hidrogênio intermoleculares que são estabelecidas entre moléculas-moléculas, ou moléculas-íons nos processos de empacotamento cristalino, sendo formada entre os átomos de hidrogênio e um grupo polar de uma molécula distinta (STEINER T., 2002; ARUNAN E. *et al.*, 2011; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019). A ligação de hidrogênio requer uma região doadora de ligação de hidrogênio (X—H) que interage com uma região receptora (Y) de ligação de hidrogênio de outra molécula ou íons (*intermolecular*), onde X e Y tenham eletronegatividade suficiente para gerar uma interação dipolo-dipolo ou dipolo-íon exacerbada que pode ser esquematicamente representada como $X-H^{\delta+} \cdots Y^{\delta-}$ e $X-H^{\delta+} \cdots Y^{\delta-}$, respectivamente. Em ligações de hidrogênio clássicas, X é um átomo de O, N ou halogênio, enquanto Y pode ser um átomo de O, N e S ou um íon halogeneto (STEINER T., 2002; ARUNAN E. *et al.*, 2011; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019). Outro aspecto importante sobre a ligação de hidrogênio seria sua direcionalidade. Geralmente, ligações de hidrogênio clássicas tem um ângulo de ligação em torno de 180° e o comprimento de ligação inferior à soma dos raios de Van der Waals dos átomos X e Y (STEINER T., 2002; ARUNAN E. *et al.*, 2011; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019).

Cálculos teóricos na fase gasosa estimam que a energia das ligações de hidrogênio são da ordem de -0,2 até 40 kcal.mol⁻¹, como exemplo, as ligações entre $[F-H \cdots F]^-$ da ordem de 39 kcal.mol⁻¹ e $CH_4 \cdots F-CH_3$ da ordem de -0,2 kcal.mol⁻¹ (STEINER T., 2002). No estado sólido o ambiente químico influencia nas características da ligação, logo nem sempre a ligação terá a energia nessa ordem de grandeza ou a geometria idealizada. Isso ocorre em função do empacotamento da estrutura, sendo que esses fatores são conhecidos como os “efeitos do campo cristalino” (STEINER T., 2002; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019). Contudo, a formação de dímeros, trímeros e cadeias que se alongam tridimensionalmente fortalecem a ligação de hidrogênio (DESIRAJU G.E. e SHARMA C.V.K., 1995).

No empacotamento, ligações de hidrogênio fortes são aquelas formadas entre doador/receptor com alta eletronegatividade e com menores distâncias intermoleculares, como exemplo, a estabelecida entre $N-H \cdots O$ com distâncias entre 1,6 a 1,8 Å

(DESIRAJU G.E.; SHARMA C.V.K., 1995; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019). As ligações de hidrogênio fracas, muitas vezes chamadas de não-clássicas, seriam aquelas estabelecidas em que um dos átomos participantes têm baixa eletronegatividade e que assumem maiores distâncias intermoleculares, a exemplo, C—H•••O e C—H•••N (doador com baixa eletronegatividade) com distâncias intermoleculares entre 3,0-4,0 Å; (N ou O)—H••• π (receptor com baixa eletronegatividade) com distâncias intermoleculares 3,5-4,0 Å (DESIRAJU G.E.; SHARMA C.V.K., 1995; BULUSU G. e DESIRAJU G.R., 2019). As interações do tipo (N ou O)—H••• π são raras de acontecer sendo favorecidas quando o sistema π receptor tem um elemento eletronegativo próximo (uma ligação de distância) no esqueleto químico da molécula (DESIRAJU G.E.; SHARMA C.V. K., 1995).

Há também a ligação de hidrogênio de carga invertida do tipo $X^{\delta+}$ —H $^{\delta-}$ •••Y, uma interação incomum onde a ligação X—H é fraca tendo o átomo de Si ou Ge como X e espécies de alta eletrofilicidade como Y (*e.g.*, B, Al ou Ga) (JABLONSKI M., 2019). Nesse sentido, o átomo de H atua doando elétrons para o átomo receptor não-hidrogenoide. Esse tipo de ligação tem energia entre -3,3 a -5,1 kcal.mol⁻¹ com distâncias entre 1,9-2,0 Å (JABLONSKI M., 2019). A ligação de hidrogênio de carga invertida nem sempre apresenta linearidade e em muitos casos ocorre uma “dobra” do ângulo θ entre a interação intermolecular X—H•••Y, alteração do ângulo de ligação de $\sim 180^\circ$ para $\sim 130^\circ$. Esse fenômeno ainda é estudado, sendo sugerido que sua ocorrência é devido ao alongamento da ligação X—H o que favorece a doação do elétron do orbital σ_{XH} para o orbital πp_Y , e que o dobramento se origina da alta dispersão da densidade eletrônica (JABLONSKI M., 2019).

1.2.3 Ligação de halogênio

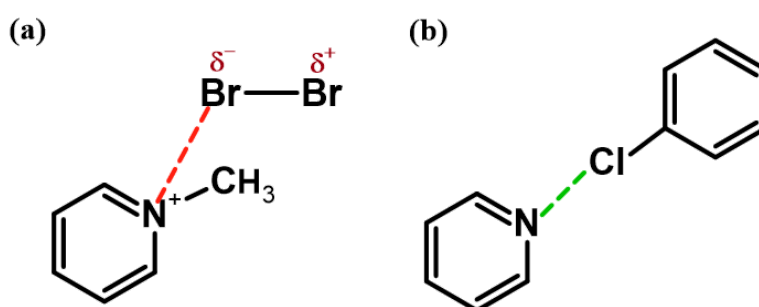
Os átomos de halogênio podem interagir quimicamente de diferentes maneiras, sendo doadores de elétrons ou receptores de ligações de hidrogênio. Além disso, pode ter a densidade eletrônica distribuída de forma anisotrópica em ligações covalentes (CAVALLO G. *et al.*, 2016). Essas características são essenciais na área de Engenharia de Cristais e na Química do Estado Sólido por favorecerem interações direcionais com átomos de O, N e H (DESIRAJU G.R., 1995).

A formação de uma ligação de halogênio (Figura 1), representada esquematicamente por X—A•••Y, depende de três fatores. i) O grupo doador de ligação de

halogênio (X–A) deve ter um átomo de metal ou semimetal (X) covalentemente ligado ao átomo de halogênio (A), a exemplo do I₂, I₃, Br₂, ICl, halônio, haloalcano, haloareno ou haloheteroareno; ii) o receptor de ligação de halogênio (Y) deve ser um átomo ou região rica em elétrons (ou região nucleofílica), a exemplo do N, O, e sistemas π como ligações duplas ou triplas (DESIRAJU G.R. *et al.*, 2013; CAVALLO G. *et al.*, 2016); e iii), em geral, a ligação de halogênio deve ter comprimento da ligação menor que a soma dos raios de van der Waals de A+Y e um ângulo X–A•••Y próximo a 180° (CIANCALEONI G., 2017).

Embora o primeiro complexo de halogênio, um aduto de amilose e iodo, tenha sido obtido por J.J. Colins em 1814 (COLIN M.M., 1814; COLIN M. e CLAUBRY G., 1814), somente em 2013 a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) reconheceu o fenômeno: “*Uma ligação de halogênio ocorre quando há evidências de uma interação líquida atrativa entre uma região eletrofílica associada a um átomo de halogênio em uma entidade molecular e uma região nucleofílica em outra molécula ou na mesma entidade molecular*” (apud, DESIRAJU G.R. *et al.*, 2013). O termo aduto se refere a uma entidade química formada pela combinação de duas componentes moleculares ou íons que alteram sua conectividade intermolecular sem modificar seu motivo estrutural (IUPAC, 2014: adduct; IUPAC, 2014: adduct ion).

Figura 1 - Esquema da interação entre halogênios em (a) um aduto de uma molécula carregada formando uma ligação de halogênio e (b) ligação de halogênio entre um átomo de cloro com o elétron livre no átomo de N.



Fonte: Do autor.

Dentre os halogênios o iodo é o mais suscetível a polarização e com maior caráter eletrofílico devido a sua alta densidade eletrônica (MUKHERJEE A. *et al.*, 2014). Essas

características favorecem sua interação de forma direcional com os sítios nucleofílicos na formação de uma ligação de halogênio (ERDÉLYI M., 2012).

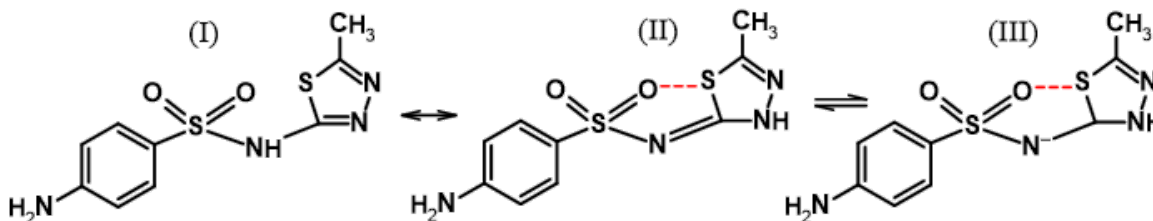
Um aspecto termodinâmico interessante da ligação de halogênio é a capacidade de interagir com solventes apolares, como benzeno e ciclohexano, mantendo-se estável no ambiente químico dessas soluções. Por outro lado, em solventes polares com capacidade de formar ligações de hidrogênio, como metanol ou água, pode ocorrer a competição dos sítios de interação eletrofílicas e nucleofílicas (soluto•••soluto *versus* soluto•••solvente), diminuindo a intensidade da ligação de halogênio e em alguns casos o seu rompimento (ERDÉLYI M., 2012).

1.2.4 Ligação de calcogênio

A ligação de calcogênio $X-C\cdots Y$ (C = átomo calcogênio, X = fragmento molecular qualquer e Y = receptor da ligação de calcogênio) mostra similaridades com as ligações de halogênio e hidrogênio já mencionadas. Os átomos de calcogênios atuam como nucleófilo interagindo com um sítio eletrofílico do receptor estabelecendo uma interação atrativa (AAKEROY C.B. *et al.*, 2018; VOGEL L. *et al.*, 2019). A ligação de calcogênio tem ângulo de ligação $X-C\cdots Y$ próximo a 180° e a distância $C\cdots Y$ inferior aos raios de Van der Waals dos átomos constituintes (VOGEL L. *et al.*, 2019). O grupo $X-C$ pode ser, por exemplo, um anel heterocíclico contendo um átomo de calcogênio ou um grupo análogo ao sulfonil; enquanto a região eletrofílica Y possa ser, por exemplo, um átomo com elétrons isolados como N, sistemas π (ligação dupla, tripla ou arenos) ou ânions (ex. haleto) (AAKEROY C.B. *et al.*, 2018; VOGEL L. *et al.*, 2019). A força da ligação diminui quando a eletronegatividade do calcogênio aumenta ou em situações que o efeito retirador de elétrons do grupo receptor diminui (AAKEROY C.B. *et al.*, 2018).

A ligação de calcogênio pode ser estabelecida também entre regiões intramoleculares como exemplificado na Figura 2 para o sufametizol. A formação da ligação de calcogênio estabiliza o híbrido de ressonância em I e II, o que garante a possibilidade da desprotonação do nitrogênio do grupo sulfonamida (em III) para uma reação de transferência de próton (MAHMUDOV K.T. *et al.*, (2017).

Figura 2 - Esquema do híbrido de ressonância do sulfametizol envolvendo a estabilização da ligação de calcogênio.



Fonte: Do autor

1.2.5 Estudo das interações intermoleculares com o uso da superfície de Hirshfeld

O empacotamento de moléculas no estado sólido cristalino é estabilizado por uma mais interações intermoleculares descritas nas seções anteriores podendo ocorrer de forma colaborativa e competitiva na estrutura dos cristais (McKINNON J. J. *et al.*, 2004; SPACKMAN M. A.; JAYATILAKA D., 2009). A superfície de Hirshfeld (HIRSHFELD F. L., 1977) é uma ferramenta matemática que permite construir uma maneira visual para representar o somatório de interações intermoleculares. Essa superfície é baseada na distribuição de elétrons entre contatos intermoleculares e ligações químicas. Assim, a superfície é gerada como uma divisão do cristal em diferentes regiões, onde, a distribuição eletrônica de uma molécula é considerada como um somatório da contribuição de átomos esféricos (pro-molécula) correlacionado com a densidade eletrônica na vizinhança no cristal (pro-cristal) (McKINNON J. J. *et al.*, 2004; SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009).

O nome da superfície é uma homenagem ao trabalho do pesquisador Fred Hirshfeld e do desenvolvimento do conceito “*stockholder partitioning*” (HIRSHFELD F. L., 1977; McKINNON J. J. *et al.*, 2004; SPACKMAN M. A.; JAYATILAKA D., 2009). O formalismo da superfície de Hirshfeld divide a densidade eletrônica da molécula em regiões em torno de átomos e analisa sua contribuição para a densidade eletrônica da pre-molécula em um mesmo ponto (HIRSHFELD F. L., 1977). Nesse sentido, o formalismo matemático considera que para os fragmentos atômicos a carga dos átomos é uma propriedade inequívoca da distribuição de carga na molécula; além disso, a construção da pre-molécula é uma sobreposição do estado fundamental dos átomos acima da migração de carga entre os átomos (HIRSHFELD F. L., 1977).

Algebricamente a densidade eletrônica da pro-molécula pode ser definida como (HIRSHFELD F. L., 1977):

$$\rho^{\text{pro}}(\mathbf{r}) = \sum \rho^{\text{at}}_i(\mathbf{r})$$

onde, ρ^{at}_i são as funções de densidade eletrônica dos átomos esféricos no estado fundamental.

E ainda, é estabelecido uma função de compartilhamento, posteriormente chamada de função peso, que define o compartilhamento relativo da densidade eletrônica da pro-molécula ($\rho^{\text{pro}}(\mathbf{r})$) a um ponto \mathbf{r} :

$$w_i(\mathbf{r}) = \rho^{\text{at}}_i(\mathbf{r}) / \rho^{\text{pro}}(\mathbf{r})$$

Logo, a densidade eletrônica no fragmento molecular pode ser definida como:

$$\rho_i(\mathbf{r}) = w_i(\mathbf{r})\rho^{\text{mol}}(\mathbf{r})$$

onde, $\rho^{\text{mol}}(\mathbf{r})$ é a densidade eletrônica molecular.

A sobreposição das funções $\rho_i(\mathbf{r})$ no espaço é o que permite a construção da superfície de Hirshfeld. O termo $\rho(\mathbf{r})$ se refere a função esférica média da densidade eletrônica atômica de Hartree-Fock (McKINNON J. J. et al., 2004). A superfície de Hirshfeld não depende apenas da geometria intramolecular, mas também da contribuição dos contatos intermoleculares na estrutura cristalina para sua construção (McKINNON J. J. et al., 2004). Na rotina dos cálculos computacionais, a resolução das equações é feita para um cluster de 10 Å para as moléculas do cristal estudado (McKINNON J. J. et al., 2004).

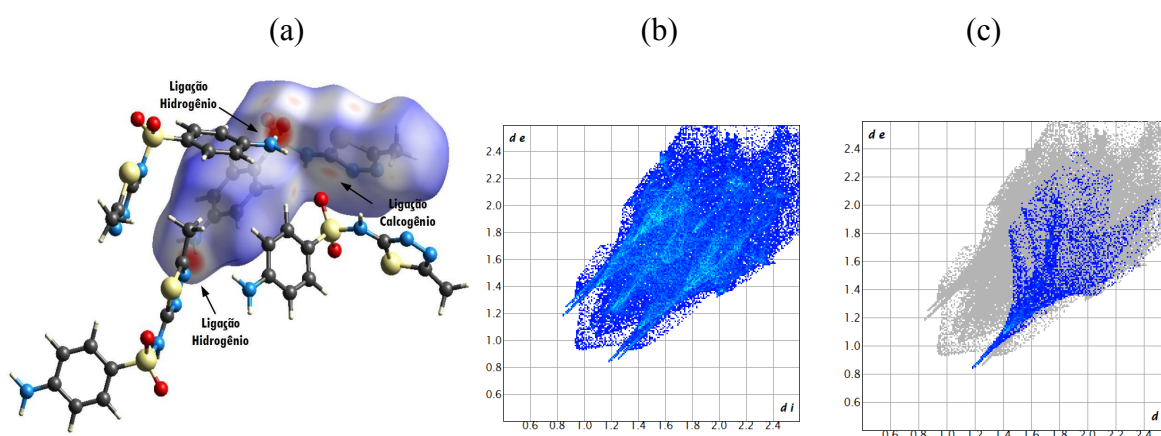
Na Figura 3 está representada a superfície de Hirshfeld para molécula de sulfametizol, para exemplificar os conceitos discutidos. O padrão de cores e contornos são intrínsecos da superfície e são delineados, principalmente, pelos contatos intermoleculares (SPACKMAN M. A. e McKINNON J. J., 2002; McKINNON J. J. et al., 2004; SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009). A superfície é apresentada pela perspectiva d_{norm} que significa uma normalização da distância interna da superfície até o átomo ou molécula mais próximo (d_i) pela distância da superfície até o núcleo mais próximo em uma molécula (d_e), e ainda, a contribuição do raio de Van der Waals dos átomos (SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009):

$$d_{\text{norm}} = [(d_i - r_i^{\text{vdw}}) / r_i^{\text{vdw}}] + [(d_e - r_e^{\text{vdw}}) / r_e^{\text{vdw}}]$$

Note que a superfície é semelhante a uma superfície do raio de Van der Waals de uma molécula, mas distinta por levar em consideração a contribuição da vizinhança (SPACKMAN M. A. e McKINNON J. J., 2002; McKINNON J. J. et al., 2004; SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009). As regiões vermelhas no padrão de cores indicam contatos intermoleculares com distância inferiores ao raio de van der Waals, as regiões azuis os contatos com distâncias superiores ao raio de van der Waals e as brancas as regiões sem contribuição (SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009). Para o sulfametizol observa-se três regiões vermelhas e achatadas que estão relacionadas às ligações de hidrogênio e calcogênio com moléculas vizinhas na estrutura cristalina.

Por fim, é possível obter um derivado da superfície de Hirshfeld chamado perfil de impressão digital em que se gera um histograma quantitativo em duas dimensões com as distâncias d_i (distância interior da superfície) e d_e (distância exterior da superfície) ambas expressas em angstroms que medem o comprimento dos contatos intermoleculares. O histograma completo pode ser visto na Figura 3b e suas estratificações nas Figuras 3c e 3d, logo é possível determinar quantitativamente a contribuição de um contato intermolecular para a estrutura (porcentagem de contribuição) e se a interação intermolecular é forte (picos agudos no perfil) (SPACKMAN M. A. e McKINNON J. J., 2002; McKINNON J. J. et al., 2004; SPACKMAN M. A. e JAYATILAKA D., 2009).

Figura 3 - Superfície de Hirshfeld (a) e seu derivado de impressão digital 2D (b) e sua estratificação de contatos O•••H (c) para a molécula de sulfametizol (Código CCDC: AMUTOT).



Fonte: Do autor.

1.3 ESTRUTURAS MULTICOMPONENTES EM SÓLIDOS FARMACÊUTICOS

Produtos farmacêuticos (medicamentos ou fármacos) contêm um ou mais componentes químicos ou biológicos com a finalidade de serem utilizados na medicina para a prevenção, controle e tratamento de doenças. A substância responsável pela atividade farmacológica é chamada de ingrediente farmacêutico ativo (IFA). Entende-se como atividade farmacológica modificações ou correções das funções fisiológicas do organismo humano (WHO, 2011).

Os medicamentos podem ser administrados em formulações de aerossol, líquidas, cremes/pastas, ou sólidas por diferentes vias (oral, sublingual ou bucal, parenteral, tópica, transdérmica, intraocular, intrarrespiratória, retal, intravaginal, etc). Mas de longe, formulações sólidas administradas de forma oral são as mais utilizadas por garantir maior conforto na administração do medicamento, maior estabilidade da formulação e uma maior facilidade nos processos de purificação do IFA (VEMURI V.D.; LANKALAPALLI S., 2019). As formulações sólidas contêm obviamente o IFA no estado sólido, sendo esse puro ou misturados a outras fases sólidas (excipientes) que são adicionadas à formulação do medicamento normalmente por razões farmacotécnicas. O IFA presente nas formulações quase sempre é um sólido cristalino em detrimento ao amorfo, o qual é termodinamicamente menos estável pode sofrer transições de fase durante a fabricação ou tempo de vida do medicamento (BABU *et al.*, 2011).

O IFA pode ser um sólido cristalino molecular monocomponente, ou seja, apresenta-se como uma única entidade molecular, ou pode ser um sal ou solvato/hidrato, o que na área de Cristalografia e Engenharia de Cristais é chamado de forma cristalina multicomponente. No processo de cristalização do fármaco é possível ocorrer a co-cristalização com outra molécula (coformador) gerando um cocrystal (dois ou mais coformadores em uma mesma rede cristalina). São considerados coformadores moléculas neutras que, quando puras, são sólidas à temperatura ambiente (VEMURI V.D.; LANKALAPALLI S., 2019). Outra possibilidade seria a mistura da fase sólida de uma molécula inativa (excipiente) ou ativa (outro fármaco) com a fase sólida contendo a molécula do fármaco, gerando assim uma mistura física de IFAs (duas fases cristalina, cristalina/amorfa ou amorfa/amorfa) (KALAZ H; ANTAL I., 2006). Um medicamento com formulação sólida pode ter na sua constituição apenas o IFA (que pode ser a base ou ácido livre do fármaco, um sal, um solvato, um cocrystal ou uma forma multicomponente) ou IFA

+ excipientes (WHO, 2011; VEMURI V.D. e LANKALAPALLI S., 2019; KALAZ H. e ANTAL I., 2006).

A natureza da relação solvente/contra-íon/coformador é complexa e depende das moléculas ou íons que constituem o cristal e das interações intermoleculares estabelecidas. Em geral, a presença de um coformador na rede cristalina reduz a energia livre de Gibbs da rede e, conseqüentemente, aumenta sua estabilidade. Logo, IFAs que têm uma característica metaestável no estado sólido terão uma tendência a formarem cristais multicomponentes (BABU *et al.*, 2011; SOUSA *et al.*, 2016; COUILLAUD B.M., 2019).

Cristais multicomponentes podem ser formados por métodos de evaporação lenta do solvente, mistura direta dos componentes sólidos por moagem mecânica ou ainda moagem mecânica assistida por solvente (LIU X. *et al.*, 2018; SAIKIA B. *et al.*, 2019; SUN W. *et al.*, 2019; MAZUR L. *et al.*, 2019; GUNNAM A., 2019; JIA L. *et al.*, 2019). O processo de nucleação que leva a formação de cristais multicomponentes em solução é governado por variáveis físico-químicas como a relação estequiométrica dos componentes, pH da solução, temperatura e solubilidade e/ou interação com o solvente (KARIMI-JAFARI M. *et al.*, 2018). Moléculas zwitteriônicas (moléculas que possuem internamente uma carga positiva e uma carga negativa) podem favorecer a formação de estruturas multicomponentes (LIU X. *et al.*, 2018; GUNNAM A., 2019).

Cristais multicomponentes geralmente têm energia livre menor do que a dos componentes isolados (MAZUR L. *et al.*, 2019). Conseqüentemente, no caso de formas multicomponentes contendo o fármaco de um IFA, podem ocorrer alterações em suas propriedades físico-químicas, como solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade física e química, tendência de formação de hidratos ou solvatos e ainda melhorias na processabilidade (LIU X. *et al.*, 2018; SAIKIA B. *et al.*, 2019; SUN W. *et al.*, 2019; MAZUR L. *et al.*, 2019; GUNNAM A., 2019; JIA L. *et al.*, 2019).

A solvatação é um processo acompanhado pelo aumento da entalpia associado às interações eletrostáticas entre soluto-solvente, o que pode compensar a energia necessária para a quebra das ligações intermoleculares soluto-soluto. Previsões sobre o impacto de um íon ou molécula na solubilidade são difíceis devido à natureza dos constituintes, mas a literatura tem mostrado uma tendência de os sais serem mais solúveis do que formas monocomponentes (BABU *et al.*, 2011; SOUSA *et al.*, 2016; COUILLAUD B.M., 2019). O aumento da solubilidade do sal estaria relacionado às forças eletrostáticas dos íons e pelo fenômeno de difusão (SOUSA *et al.*, 2016). Cocrystal e solvatos sempre serão

desafiadores nessa questão, mesmo que, na literatura, observa-se uma predominância de os cocrystalis serem mais solúveis e os solvatos menos solúveis quando comparados a base/ácido livre isolada. O cocrystal epalrestat:caféina (PUTRA O.D. *et al.*, 2017), por exemplo, possui maior solubilidade do que o cristal monocomponente de epalrestat. Mas existem exceções, como o exemplo dos hidratos da azitromicina que são mais solúveis que a azitromicina isolada (GANDHI R. *et al.*, 2002).

Outro aspecto termodinâmico interessante na formação de cristais multicomponentes é a presença de moléculas de solvente para auxiliar no preenchimento de todo espaço da rede cristalina levando a formação de solvatos/hidratos (BARBAS R. *et al.*, 2018; PUTRA O.D. *et al.*, 2017). Cerca de um terço dos compostos orgânicos estão sujeitos a formação de solvatos/hidratos devido a necessidade de preencher de forma eficiente toda a cela unitária (BARBAS R. *et al.*, 2018). A estabilidade adquirida na formação da estrutura do solvato, em geral, implica que a desolvatação (a remoção da molécula do solvente) gera uma estrutura metaestável quando comparada a estrutura solvatada (BARBAS R. *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de formulações contendo cristais multicomponentes permite um design de uma “*formulação multifatorial*” que seria a estratégia de associar componentes que atuam em diferentes sintomas de uma mesma doença. A associação desses componentes tem o intuito de otimizar as propriedades biológicas, ou ainda, o desenvolvimento de formulações que minimizem os efeitos do metabolismo sobre os IFA (DANDELA R. *et al.*, 2018). Dados disponíveis em plataformas de controle e regulamentação de fármacos mostram que 51% dos medicamentos aprovados e 47% das drogas mais vendidas nos EUA são estruturas multicomponentes (JIA L. *et al.*, 2019). Assim, esses dados reforçam a retórica das vantagens e tendências na elaboração de drogas multicomponentes.

1.4 SULFONAMIDAS E SULFONAS

Moléculas da classe das sulfonamidas utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas (BOREN A.L. *et al.*, 2004) são análogos químicos do ácido para-aminobenzóico (PABA) o que permite que funcionem como inibidor da enzima bacteriana di-hidropteroato-sintase que age incorporando o PABA no ácido fólico e

reduzindo o ácido tetra-hidrofólico. Consequentemente, ocorre uma diminuição do metabolismo bacteriano e da taxa de reprodução das bactérias que garante uma oportunidade do organismo em combater a infecção (BOREN A.L. *et al.*, 2004).

Dentre a extensa classe das sulfonamidas e sulfonas as que foram escolhidas para a realização deste trabalho são o sulfametoxazol (SMZ), a sulfadiazina (SDZ), a sulfanilamida (SDF), a sulfacetamida (SDC) e a dapsona (DDS) por apresentarem baixa solubilidade e/ou baixa biodisponibilidade. Além disso, possuem características estruturais como o grupo NH_2 e NH disponíveis para interações intermoleculares, e ainda, átomos O e N livres em anéis heterocíclicos (sulfametoxazol e sulfadiazina) ou em posição terminal (sulfacetamida e sulfanilamida) que podem fomentar a construção de novos contatos eletrostáticos.

SMZ é administrado como base/ácido livre (Figura 4a) e foi aprovado pelo FDA em 1965 sob a marca original Gantanol (DrugBank: DB01015). Atualmente, o SMZ também pode ser encontrado em associações medicamentosas em combinação com outros antibióticos, por exemplo, com a trimetoprima (DrugBank: DB01015), com o nome de marca original Bactrim (DrugBank: DB01015). Associações com IFA de outros alvos terapêuticos também são conhecidas, a exemplo, da fenazopiridina (DrugBank: DB01015).

SDZ (Figura 4b) vem sendo administrada desde 1957 em formulações sólidas do tipo comprimido contendo sua base/ácido livre (DrugBank: DB00359). Há também formulações líquidas e comprimidos em associação com a trimetoprima comercializadas a partir de 1979 e descontinuadas em 2006 (DrugBank: DB00359). As formulações do tipo supositório (introduzida em 1963) e creme (introduzida em 1980), em associação com outros agentes anti-infecciosos para o tratamento de infecções vaginais, são também conhecidas, mas ambas já descontinuadas e posteriormente substituídas.

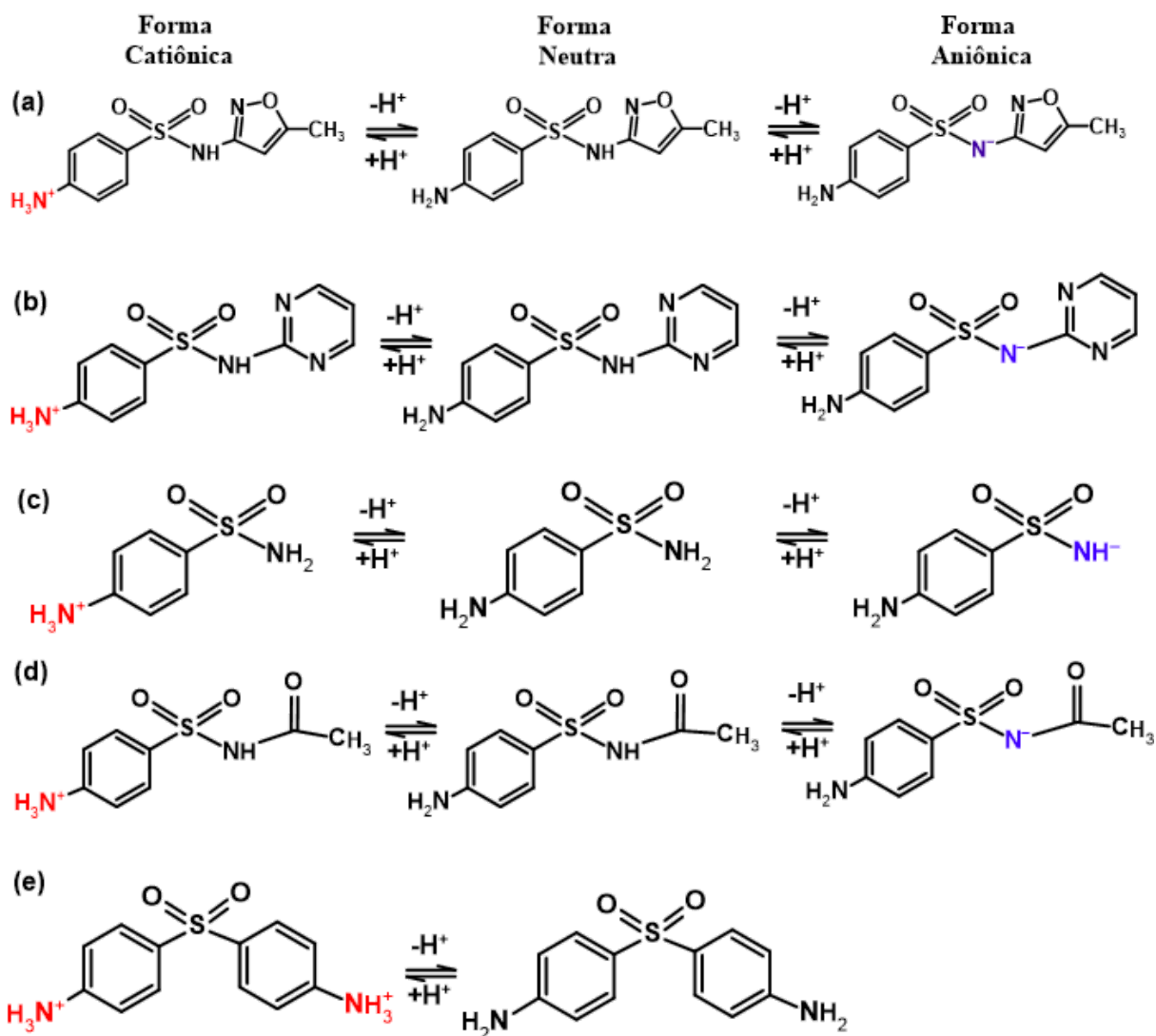
SDF (Figura 4c) foi o primeiro integrante do grupo a ser sintetizado estando disponível no mercado norte americano desde a década de 30. Formulações recentes incluem o uso tópico para tratamento de candidíase vulvovaginal causada por *Candida albicans* (DrugBank: DB00259).

SDC (Figura 4d), aprovada para uso em humanos desde 1964, é administrada principalmente na sua forma aniônica formando um sal com o cátion Na^+ em formulações de pomada ou soluções (DrugBank: DB00634) para tratamento de infecções de pele e do trato urinário, respectivamente. A partir de 2011 uma formulação líquida contendo seu sal

sódico em uma mistura física com enxofre tem sido usada para o tratamento de acne.

DDS (Figura 4e) é uma sulfona com atividade contra um amplo espectro de bactérias, sendo usada principalmente para o tratamento *Mycobacterium leprae* (DrugBank:DB00250). Seu mecanismo de ação é similar ao já descrito para as sulfonamidas com a inibição do metabolismo do ácido fólico. É o principal medicamento recomendado para tratamento de hanseníase. Formulações tópicas têm sido usadas para tratamento de dermatite (DrugBank:DB00250).

Figura 4 - Espécies pH-dependente do (a) SMZ, (b) SDZ, (c) SDF, (d) SDC e (e) DDS incluindo suas espécies neutra (ácido/base-livre), aniônica e catiônica. As referências divergem sobre o pKa ácido da molécula de dapsona como doador de próton (grupo anilina), assim, na figura optou-se pela representação apenas do equilíbrio como receptor do próton (APA, 2023; Drugbank: DB00250).



Fonte: Do autor.

As espécies pH dependente das sulfonamidas e sulfona estudadas apresentam os seguintes valores de pKa1 e pKa2 associados às duas ou três espécies mostradas na Figura 4: SMZ = 1,85 e 5,6 (QIANG Z.; ADAMS C., 2004); SDZ = 2,01 e 6,99 (DrugBank: DB00359); SDF = 2,27 e 10,9 (DrugBank: DB00259); SDC = 2,14 e 4,3 (DrugBank:DB00634); DDS = 2,39 (DrugBank: DB00250). A possibilidade de ter duas ou três espécies pH dependente, ânion, neutra e cátion, além de zwitterion, torna as

sulfonamidas bastante versáteis em termos de possíveis formas sólidas multicomponentes.

No estado sólido, a base/ácido livre do SMZ possui pelo menos cinco formas polimórficas conhecidas, quatro delas (I, II, III e IV) com estruturas determinadas (PRICE C.P. *et al.*, 2016; BERTTINETTI G.P. *et al.*, 1982). O polimorfo I é a forma preconizada para as formulações sólidas orais, incluindo suas associações com outros IFA. Modificações sólidas da SMZ incluem ainda um hemihidrato (TAKASUKA M. e NAKAI H., 2016) e vários cocristais com moléculas da classe benzofenona (ALSUBAIE M. *et al.*, 2018), como também sais (tendo SMZ como ânion ou cátion) derivado de contra-íons inorgânicos (Na^+ , Cl^- , Br^- e NO_3^-) ou ácidos / bases orgânicas (NAKAI H. *et al.* 1984; SUBASHINI A. *et al.*, 2016; MALATHY S. *et al.*, 2015; OWUSU E.M. e THOMPSON A.L., 2014; RUIZ-PALOMERO C. *et al.*, 2016; KUMAR V. *et al.*, 2017; OLIVEIRA C.H.M. *et al.*, 2019). Além disso, formas cristalinas multicomponentes do SMZ + trimetoprima tanto cocrystal (GIUSEPPETTI G. *et al.*, 1980) como sal (NAKAI H. *et al.* 1984) são conhecidas.

As formas sólidas conhecidas da SDZ incluem um solvato da base/ácido livre com a N,N-dimetilacetamida (ZHANG X. *et al.*, 2018), sais da espécie SDZ^+ com contra-íons halogenetos e moléculas derivadas de halogênios (BUIST A.R. *et al.*, 2013) e cocristais piridínicos (ELACQUA E. *et al.*, 2013).

A molécula de SDF não têm estrutura de polimorfos depositadas no banco de estruturas cristalinas, contudo apresenta sais com o ácido 3,5-dinitrosalicílico (GRAHAM S. *et al.*, 2001), o éster boronato (STEVE A. *et al.*, 2004), o ácido sulfâmico, o ácido 4-sulfamoil-fenil oxalâmico (WOJNARSKA J. *et al.*, 2018), e com ânions halogenetos (ZGOLLI D. Z. *et al.*, 2010).

A SDC também apresenta diferentes formas sólidas cristalinas conhecidas: A base/ácido livre (DEO N. *et al.*, 1980), um sal sódico monoidratado (GHOSH M. *et al.*, 1987), um sal com a 4-aminopiridina (GOUD R.N. *et al.* 2014) e cocristais com a acetamida (GOUD R.N. e NANGIA A. *et al.*, 2013), cafeína, isonicotinamida, teofilina e biperidina (GOUD R.N. *et al.* 2014).

A DDS apresenta uma grande diversidade de formas sólidas, os sais com componentes inorgânicos nitrato, brometo e cloreto (MELO C. C. *et al.*, 2020); os cocristais com flavona, luteolina, cafeína e seus polimorfos (JIANG L. *et al.*, 2014; HONGYAN H. *et al.*, 2015), ϵ -caprolactama e 4,4'biperidina (MARTINS I. *et al.*, 2013); e

sais moleculares com benzenosulfonato (BARRIENTOS G. *et al.*, 2016), ácido 5-sulfosalicílico (WU Y. *et al.*, 2021) e ácido 3,5-dinitrobenzóico (GRAHAM S. e WERMUTH U. D., 2012).

1.5 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS E DESIGN DE COMPOSTOS DE IODO

Patógenos resistentes (bactérias, fungos, vírus ou parasitas) advém de sua mutação pela exposição às drogas antimicrobianas (antibióticos, antifúngicos, antivirais ou antiparasitários). Isso, na melhor das hipóteses, leva ao aumento do custo de tratamento em função da dilatação do tempo de hospitalização ou na necessidade de novas alternativas terapêuticas. Mas pode também levar à incapacidade prolongada ou permanente ou até mesmo ao óbito do paciente. Alguns exemplos de microrganismos resistentes a medicações, ou que sugerem que nos próximos anos apresentarão algum tipo de resistência, incluem o *M. tuberculosis* (tuberculose), *E. coli* (infecções urinárias), *S. aureus* (infecções de pele principalmente), HIV, influenza A e malária (WHO, 2018).

Os mecanismos de resistência são bastante complexos e estão relacionados com os mecanismos de atuação de cada medicamento. Os antibióticos disponíveis no mercado têm como mecanismo de ação a interferência nos processos de crescimento da parede celular da bactéria, inibição da síntese de proteínas/ácidos nucleicos ou inibição da rota metabólica. O mecanismo de resistência antibacteriano se origina de um processo de mutação e seleção natural. As informações genéticas que garantem a sobrevivência da população são transmitidas de geração para geração dos patógenos. Algumas mutações que causam o fenômeno de resistência seriam as modificações ou eliminação no sítio de ligação do fármaco, produção de enzimas que anulam o agente antibacteriano, modificações nas proteínas de transporte da membrana, e mecanismos para expelir o agente antimicrobiano da célula (TENOVER F.C., 2006).

A resistência pode também ser induzida por mecanismos de tratamentos ineficientes, utilizando baixas concentrações de drogas (dose sub-inibitória). Ou ainda, a resistência induzida advinda do consumo de alimentos de origem animal que tenham recebido aditivos antibacterianos em sua alimentação (REYGAERT W.E., 2018). Algumas populações de *S. aureus*, por exemplo, adquiriram o gene *mecA* que modifica suas proteínas de transporte na membrana conferindo-lhe resistência a drogas da família da penicilina (TENOVER F.T., 2006). Além disso, a resistência pode se dar também pelo

crescimento de biofilmes contendo mais de uma espécie de microrganismo que inibe a ação dos agentes antibacterianos e compartilha genes de resistência bactericida entre a comunidade de microrganismos (REYGAERT W.E., 2018).

A possibilidade de resistência a drogas antifúngicas também tem despertado preocupação devido a existência de três principais classes de medicamentos: os azóis (ex. fluconazol), os polienos (anfotericina B) e equinocandina (ex. caspofungina). As três classes possuem mecanismos de ação distintos inibição da biossíntese do ergosterol, sequestro do ergosterol, e inibição da síntese do 1,3- β -glucano, todas têm como alvo terapêutico a membrana celular do fungo (BERMAN J.; KRYSAN D.J., 2020). Caso ocorra a resistência a uma das classes perde-se 1/3 das principais alternativas terapêuticas antifúngicas.

A resistência às espécies do gênero *Candida* spp. constituem a maior preocupação terapêutica (BERMAN J.; KRYSAN D.J., 2020). Sua resistência às classes dos azóis e equinocandina tem sido recorrentemente documentada. A resistência aos polienos, embora mais rara, também já reportada para a *C. albicans*, *C. krusei*, *C. rugosa*, *C. lusitaniae*, e *C. glabrata* (PERLIN D.S. *et al.*, 2017).

Acredita-se que a resistência aos fármacos azóis seja devido ao seu uso prolongado ou profilático (PERLIN D.S. *et al.*, 2017). A resistência à classe das equinocandina tem sido associada a mutação do gene Fks dos fungos que tem participação na síntese do 1,3- β -glucano, dificultando o acesso aos receptores celulares. A resistência aos polienos estaria associada a uma diminuição da concentração de ergosterol na membrana celular como consequência da mutação nos genes Erg (PERLIN D.S. *et al.*, 2017; BERMAN J.; KRYSAN D.J., 2020).

As sulfonamidas apresentam uma atividade antifúngica e têm demonstrado a capacidade de diminuir a resistência de fungos contra as drogas da classe dos azóis. Logo poderiam funcionar como um coadjuvante no tratamento de infecções de populações fúngicas resistentes (CAMOUTSIS C. *et al.*, 2010; ELDESOUKY H.E. *et al.*, 2018).

Assim, nosso estudo tem como uma das estratégias, o desenvolvimento de formas cristalinas multicomponentes, tendo como coformadores/ions as sulfonamidas ou sulfona e I^- , I_2 , I_3^- , I_4^{2-} , I_5^- . A escolha das espécies iodo/iodeto foi motivada por suas reconhecidas propriedades como antimicrobianos. Drogas a base de iodo aprovadas por órgãos regulatórios incluem a Iodopovidona (ou Povidona-iodo, PVPI) e o Cadexomer iodo, ambas utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas tópicas (BUCKELMAN C.J.

et al., 2008; REIMER K. *et al.*, 1997; ROCHE E.D. *et al.*, 2019; MALONE M. *et al.*, 2017). A iodoprovidona é um complexo de iodo (I_2/I_3^-) com polivinilpirrolidona (BUCKELMAN C.J. *et al.*, 2008; REIMER K. *et al.*, 1997), enquanto, o cadexomer iodo seria uma associação de uma cadeia de polissacarídeos com o complexo I_2/I_3^- (ROCHE E.D. *et al.*, 2019; MALONE M. *et al.*, 2017). Dentre as aplicações de cadexomer iodo se incluem o tratamento de infecções oculares e demonstra uma atividade anti-inflamatória por inibição da geração de espécies reativas de oxigênio em função da presença do complexo I_2/I_3^- (ROCHE E.D. *et al.*, 2019; MALONE M. *et al.*, 2017). Os pacientes mostram boa tolerabilidade às duas drogas e baixos efeitos adversos (BUCKELMAN C.J. *et al.*, 2008; REIMER K. *et al.*, 1997; ROCHE E.D. *et al.*, 2019; MALONE M. *et al.*, 2017). A iodoprovidona tem sua atividade antimicrobiana reportada desde os anos 60 e sendo aprovado para o uso oftalmológico nos anos 90 (TAN E. L.; JOHARI N. H., 2021; ALMEIDA K. A. *et al.*, 2004).

Compostos de iodo são especialmente úteis na prevenção de infecções, tratamento de feridas e procedimentos oftalmológicos (TOGNETTO D. *et al.*, 2021; THORN R. M. S. *et al.*, 2006; THORN R. M. S. *et al.*, 2009). Feridas expostas, em sua maioria, estão contaminadas com microorganismos, que quando patogênicos, competem por nutrientes, inibem a recuperação do tecido e a resposta do sistema imune (THORN R. M. S. *et al.*, 2006; THORN R. M. S. *et al.*, 2009). Nessas situações o uso de antibióticos sistêmicos é inapropriado, pois podem contribuir para colonização e mecanismo de resistência adquirida dos microorganismos, e assim, seria adequado o tratamento tópico (BIGLIARDI P. L. *et al.*, 2017, THORN R. M. S. *et al.*, 2006; THORN R. M. S. *et al.*, 2009).

1.6 DESIGN E APLICAÇÃO DE PRÓ-FÁRMACOS E AS N-ACETIL SULFONAMIDAS

A segunda rota de trabalho seria a modificação do esqueleto estrutural das sulfonamidas com a acetilação do grupo NH_2 no anel anilina e a formação da amida, logo construindo um pró-fármaco. Pró-fármacos é uma otimização da estabilidade, farmacodinâmica ou farmacocinética de IFAs pela adição de um grupo químico (pro-motivo) que, a exemplo, podem ser a função éter, éster, fosfato, carbonato ou carbamato que por biotransformação se converte na IFA no alvo terapêutico (DAHAN A. *et al.*, 2014; RAUTIO J. *et al.*, 2008; CLOUDARY D. *et al.*, 2020). Esta forma de design não é estranha para sulfonamidas e sulfonas. A sulfassalazina, por exemplo, aprovada

desde 1950 no EUA, é convertida em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico sendo utilizada como primeira escolha no tratamento da doença de Crohn (NAJJAR A. e KARAMAN R., 2019). Outro exemplo, é a acedapsona que é uma amida derivada da dapsona e tem aplicação como um antibiótico de longa duração aplicado *in via* intramuscular (BOLLA G. et al., 2014). O sucesso do design de pró-fármaco é tão amplo que estima-se que 10% dos fármacos aprovados se apresentam em associação com um pro-motivo (NAJJAR A.; KARAMAN R., 2019; DAHAN A. et al., 2014).

A modificação no grupo anilina com a formação da amida é interessante visto que aumenta a estabilidade enzimática e a capacidade de absorção do composto (RAUTIO J. et al., 2008), como também, um aumento da lipofilicidade da molécula e sua capacidade de penetração de membranas biológicas por uma diminuição da polaridade da função amina (CLOUDARY D. et al., 2020).

A acetilação de sulfonamidas é um processo endógeno do metabolismo destas drogas após a passagem pelo fígado, a reação é favorável em moléculas que possuam pK_a entre 6 e 9 (SMITH J. N.; WILLIAMS R. T., 1948). O metabólito acetamida formado tem uma tendência em não ser oxidado, e ainda, a diminuição de acidez pela substituição no grupo NH_2 confere um maior tempo de meia vida no organismo (SMITH J. N.; WILLIAMS R. T., 1948). Além disso, pode induzir uma alteração das propriedades físico-químicas como lipofilicidade, estereoquímica, reatividade intrínseca e a bioviabilidade por “*mascarar*” grupos polares ou ionizáveis (ZHANG Z. e TANG W., 2018). O metabolismo microbiano é bastante dependente de acetilases e hidrolases, e assim, a ativação das N-acetil sulfonamidas e sulfona ocorre pelo próprio metabolismo microbiano (BURGER M.; CHORY J., 2018).

Portanto, acreditamos que os derivados N-acetil sulfonamidas e sulfona possam apresentar propriedades lipofílicas e penetração de membranas biológicas, estabilidade enzimática e biodisponibilidade ampliadas que pode impactar na atividade desses compostos frente aos microrganismos.

Mecanismos de acetilação são diversos na literatura e, em geral, têm como elementos em comum: uma fonte do grupo acetila que pode ser doada tanto por substância inorgânica (ex. cloreto de acetila) ou orgânica (ex. anidrido acético, ácido acético ou acetato de etila); um ácido de Lewis como catalisador da reação, por exemplo, $NaHSO_4:SiO_2$, ácido perclórico, ácido bórico, $AlCl_3$ ou Fe_2O_3 (SCHENK G. H.; FRITZ J. S., 1960; OLSON V. R.; FELDMAN H. B., 1937; DAS B.; THIRUPATHI P., 2007; ORSY

G. *et al.*, 2020; BASU K. *et al.*, 2013). Além disso, a escolha do solvente é orientada pela solubilidade dos reagentes e sua estabilidade térmica durante a síntese (SCHENK G. H. e FRITZ J. S., 1960; OLSON V. R. e FELDMAN H. B., 1937; DAS B. e THIRUPATHI P., 2007; ORSY G. *et al.*, 2020; BASU K. *et al.*, 2013).

O elemento bismuto (Bi) foi escolhido como ácido de Lewis na reação devido a sua versatilidade com aplicações em reações de polimerização, isomerização e hidrogenação, em especial, o Bi^{3+} com a capacidade de auxiliar em reações de adição oxidativa como a fluoração (MOON H. W.; CORNELLA J., 2022). O mecanismo de reação pode estar relacionado com a transmetalção do Bi^{3+} com a posterior adição oxidativa e eliminação redutiva (MOON H. W.; CORNELLA J., 2022).

Os alvos escolhidos para os ensaios de atividade de sensibilidade de microrganismos *in vitro* das modificações estruturais propostas são as cepas de bactérias das espécies *E. coli.*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar e, ou, cristalizar novas modificações sólidas e derivados N-acetil das IFAs sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfacetamida e dapsona e avaliar sua atividade antibacteriana *in vitro*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Obter formas cristalinas multicomponentes para as moléculas das sulfonamidas e sulfona: sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfanilamida e dapsona com ânions iodeto;
- b) Obter derivados N-acetil sulfonamidas ou N-acetil sulfona;
- c) Realizar a caracterização térmica (termogravimetria e análise térmica diferencial), espectroscópica (infravermelho, ultravioleta e ressonância magnética nuclear) e cristalográfica (difração de raios X de monocristal e policristal) das formas obtidas;
- d) Estudar as propriedades físico-químicas das novas formas obtidas;
- e) Desenvolver modelos de química computacional para compreender a química supramolecular presente nas estruturas;
- f) Avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* sobre as espécies de bactérias *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de SMZ, SDF e DDS foram gentilmente cedidas pelo Núcleo de Controle de Qualidade de Fármacos da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

As amostras de SDZ (99%) e SDC (98%) foram adquiridas na Sigma-Aldrich.

3.1 SÍNTESE DAS FORMAS SÓLIDAS

3.1.1 Obtenção dos sais poliiodetos

Os sais com iodo foram obtidos por meio da adição de 1,5 mL de HI 1,6 M em soluções saturadas de cada IFA (SMZ, SDZ, SDF e DDS) em metanol com volume final de 20 mL. Após filtração, as soluções foram mantidas à 16 °C até que houvesse formação de cristais com tamanho e qualidade adequados para experimentos de difração de raios X por monocristal, o que ocorreu entre 14 a 30 dias. O material sólido foi separado por filtração, lavado com clorofórmio para remoção do excesso de iodo e seco em dessecador por 48 h.

3.2.1 Obtenção das N-acetil sulfonamidas e sulfona

A metodologia empregada é uma adaptação da proposta por Sharley D. D. S. e Williams J. M. J. (2013) que obtiveram bons resultados na acetilação de aminas terminais com uma mistura de ácido acético e acetato de etila sobre refluxo. As modificações propostas são a inclusão do ácido de Lewis $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,00202 M) e a utilização da proporção de solvente na razão de 2:1 para ácido acético: acetato de etila sob refluxo de 24 horas à temperatura 85 °C. As sulfonamidas N-substituídas foram obtidas por meio da cristalização das moléculas e sua separação por filtração com posterior lavagem com clorofórmio para a remoção do resíduo de ácido acético.

A sulfonamida SPD foi incluída nos ensaios para verificar a seletividade da reação para grupos NH_2 distintos. A determinação das estruturas N-acetil para SDC, SMZ e DDS foi realizada pela primeira vez por Arshad M. N. et al. (2020), Hoffmann H. et al. (2016) e Bolla G. et al. (2014), respectivamente.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMAS SÓLIDAS

As formas sólidas obtidas foram caracterizadas por difração de raios X por policristais e monocristal, análises térmicas e por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ultravioleta e visível.

3.2.1 Difração de raios X por policristais (PXRD) e Método de Rietveld

As medidas de difração de raios X foram conduzidas à temperatura ambiente no difratômetro de raios X por pó (Modelo ULTIMA4, marca Rigaku), equipado com ânodo de Cu ($K\alpha$ 1,5406 Å). O tamanho de passo foi de $0,02^\circ$ com um tempo de integração por passo de 25s (sais de sulfa-iodeto) ou 5s (N-acetil sulfonamidas e sulfonas), na faixa angular de 2θ entre $5-45^\circ$. Os dados numéricos foram convertidos em gráficos (difratogramas) e comparados com os difratogramas simulados a partir das estruturas cristalinas determinadas nesse trabalho ou depositadas no Banco de Dados CSD (Cambridge Structural Database).

Adicionalmente, foi empregado o método de Rietveld (RIETVELD H. M., 1967; RIETVELD H. M., 1969) de forma a obter uma melhor comparação dos difratogramas para os sais com iodo, uma vez que, essas fases cristalinas apresentam uma forte absorção da radiação $K\alpha$ Cu. Os refinamentos foram realizados no software FullProf Suite Toolbar (CARVAJAL R. J., 2001) baseando-se nos arquivos cristalográficos determinados neste trabalho. A função de forma de refinamento foi a pseudo-Voigt Thompson-Cox-Hasting, enquanto a função de March modificada foi usada para modelar a orientação preferencial. O tamanho de grão foi calculado por uma equação de Scherrer modificada e considerando a microdeformação a menor possível. Para o refinamento final de Rietveld todos os parâmetros de perfil e rede foram liberados interativamente.

3.2.2 Difração de raios X por monocristal (SXRD)

Os dados de difração de raios X por monocristal (SXRD) foram coletados nos difratômetros automáticos da marca Rigaku, modelo RigakuXtaLAB mini II, usando a radiação $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) monocromatizada por cristal de grafite para as amostras $SMZ[I_5].H_2O$ e $SDZ_2[I_4]$. Medidas adicionais foram realizadas no equipamento

RigakuXtaLAB Synergy S utilizando radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) ou $\text{CuK}\alpha$ ($1,54184 \text{ \AA}$) para as amostras $\text{SDF}[\text{I}_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, N-acetil sulfadiazina e N-acetil sulfacetamida, esse equipamento não tem a necessidade de monocromatizar a radiação. O programa CrysAlis(Pro) v40 (Agilent, 2022) foi utilizado para a indexação dos dados e refinamento das celas unitárias, integração, redução e correção de absorção do conjunto de dados finais. As estruturas foram elucidadas com o software Sir2018 (BURLA et al. 2015) e refinadas com o software SHELXL2018/3 (SHELDRICK, 2015). Todos os átomos, exceto os de hidrogênio, foram identificados pelos mapas de diferença eletrônica de Fourier e refinados por mínimos quadrados de matriz completa em F^2 com os parâmetros térmicos anisotrópicos. As tabelas cristalográficas foram geradas pelo WinGX (FARRUGIA, 2012) e o software Mercury 2022. 1.0 (MACRAE C.F., 2008) foi usado para gerar as representações gráficas dos dados cristalinos.

Na estrutura $\text{SMZ}[\text{I}_5]\cdot\text{H}_2\text{O}$ foi identificado uma desordem no ânion $[\text{I}_5]^-$ (átomos I5 e $\text{I5}'$) que foi refinado quanto a ocupação do sítio de $0,63(3)/0,37(3)$. Três sítios podem ser atribuídos a molécula de H_2O desordenada que teve seu fator de ocupação refinado e restrito ao somatório de ocupação igual a 1,000. Como a desordem dos átomos de O na molécula de água é muito próxima, torna a posição dos hidrogênios inconsistente e assim não foram introduzidos no final do refinamento.

3.2.3 Análises térmicas

As análises de termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA) foram realizadas em uma termobalança TG/DTA SDT-Q600 (TA Instruments). O intervalo de aquecimento foi de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ a $500 \text{ }^\circ\text{C}$, a uma razão de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ em atmosfera dinâmica de ar sintético a $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Utilizou-se cadinhos abertos de alumina, contendo aproximadamente 9 mg de amostra.

3.2.4 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho no estado sólido

Os espectros de infravermelho com Transformada de Fourier de refletância total atenuada (FTIR-ATR) foram obtidos utilizando um espectrofotômetro infravermelho de transformação de Fourier Affinity (Shimadzu) acoplado a um acessório de amostragem de refletância total atenuada com guias de onda ZnSe (PIKE Technologies). Os espectros

foram coletados em temperatura ambiente usando 64 varreduras e uma resolução de 4 cm^{-1} no intervalo de 4000 a 500 cm^{-1} .

3.2.5 Espectroscopia no UV-Vis

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram coletados em um espectrofotômetro Hewlett-Packard - HP 8452A “*diode array*” (Agilent Technologies). Os espectros foram coletados nos solventes CH_3OH e CHCl_3 à temperatura ambiente (22° C) entre as regiões do espectro eletromagnético de 200 a 800 nm . Os espectros foram coletados, especialmente, para os sais de iodo visto que os compostos obtidos são ativos no visível. As concentrações de sais foram definidas como $0,04\text{ mM}$ e das sulfona e sulfonamidas como $0,085\text{ mM}$. Os derivados N-acetil sulfonamidas e N-acetil sulfona teriam bandas previstas na mesma região das sulfonamidas o que impossibilitaria a atribuição.

3.2.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram realizados em equipamento BRUKER 300 MHz em uma sonda BBO 5 mm à 298 K (25° C) com a utilização do TMS como referência interna do equipamento. Para as análises de ^1H e ^{13}C foram usados os solventes metanol- d_4 ou DMSO- d_6 . Os sinais dos prótons foi codificada como s = singleto, d = dubleto, t = tripleto e m = multipeto. Os espectros foram gerados, exclusivamente, para os derivados N-acetil sulfonamidas e N-acetil sulfona devido a alteração das ligações intramoleculares, para os sais de iodo como não era esperado novas ligações intramoleculares, essas medidas não foram realizadas.

3.3 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

Cálculos computacionais usando o pacote base do programa GAUSSIAN 09 e teoria “*Differential functional theory*” (DFT) ou Teoria do Funcional da Densidade com os funcionais B3LYP, HSEH1PBE e MPW1PW91 com a base DGDZVP foram realizados para estudar os espectros UV-VIS do complexo I_2/I^- . Os resultados computacionais foram comparados entre si e com os dados experimentais de forma a selecionar o melhor método.

Os sistemas analisados no programa foram montados levando em conta os solventes utilizados nos experimentos de espectroscopia. As estruturas foram otimizadas de forma a se encontrar a menor energia do sistema, garantido pela ausência de frequências imaginárias nos dados de vibração harmônica. Os dados obtidos incluem a descrição dos orbitais moleculares e também o gap energético entre as transições do HOMO para LUMO.

A modelagem desenvolvida para o mecanismo de transferência de próton intramolecular (TPI) observado para a estrutura do sal $\text{SDZ}_2[\text{I}]_4$ foi estudado com os funcionais B3LYP, HSEH1PBE, MPW1PW91 e MP2, testando as bases DGDZVP, D95V e 6-31G (d,p). As rotinas computacionais foram desenvolvidas nos softwares Crystal Explorer 17 (superfície de potencial eletrostático) e GAUSSIAN 09 (orbitais moleculares).

Para as simulações de espectro de infravermelho foram utilizados os funcionais B3LYP, HSEH1PBE e MPW1PW91 em associações as bases D95V, 6-31G (d,p) e cc-pVDZ. A partir desses modelos, foram derivados os espectros de infravermelho teóricos para comparação com os dados experimentais. Os dados coletados para os sais de iodeto não contemplam o comportamento experimental e assim não são apresentados no trabalho final.

3.4 ANÁLISE DAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD

A construção das superfícies de Hirshfeld foi realizada com o programa Crystal Explorer 17 usando rotinas de cálculos e teoria de DFT com a ferramenta Tonto. As superfícies foram apresentadas segundo o mapa d_{norm} , e assim, os perfis de impressão digital derivam das superfícies tridimensionais d_{norm} .

3.5 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE BACTÉRIAS

Foram avaliadas as concentrações inibitórias mínimas de 50% do crescimento (IC_{50}) e 90% (IC_{90}) em colaboração com o Laboratório de Microbiologia da UNIFAL-MG. As determinações dos valores de concentrações inibitórias para fungos foram realizadas segundo a metodologia de microdiluição em caldo RPMI (do inglês Roswell Park Memorial Institute Medium) suplementado com 2% de glicose e 0,165 mol/L de MOPS

(ácido 4-morfolino propanosulfônico), conforme documento E.DEF 7.3.1 (EUCAST, 2017a). As determinações dos valores de concentrações inibitórias para bactérias foram realizadas segundo a metodologia de microdiluição em caldo Mueller Hinton na concentração aproximada de $1-2 \times 10^8$ CFU.mL⁻¹ de bactéria, conforme documento ISO 20776-1:2006 (ISO, 2006; EUCAST, 2017b). A recomendação para testagem de amostras indica que substâncias microbicidas podem ser testadas para IC-50 e IC-90 (ex. controle cloranfenicol) e amostras que inibem crescimento microbiano apenas para IC-50 (ex. controle fluconazol) (EUCAST, 2017a; ISO, 2006; EUCAST, 2017b). Os ensaios foram realizados sobre as bactérias *padrão American Type Culture Collection* (ATCC). Os microrganismos escolhidos são oportunistas e ou patogênicos. A padronização dos métodos utilizados aceita uma variação inferior a 5% na escala de concentração inibitórias, e assim, garante que as concentrações são valores absolutos diferentes. Nesse sentido, médias e desvios padrões não são aplicáveis, no entanto é possível realizar análises estatísticas comparativas entre as atividades antimicrobianas das diferentes substâncias (MATUSCHEK E. *et al.*, 2014; EUCAST *et al.*, 2003).

O experimento de avaliação da taxa de inibição da cultura foi desenvolvido para as amostras em que não foi possível encontrar a dose IC₅₀. O ensaio segue a mesma metodologia de microdiluição (fator de diluição= 2). As bactérias cresceram em meio ágar e foram transferidas para o caldo Mueller Hinton formando uma suspensão na concentração 5×10^5 CFU.mL⁻¹ (solução de inoculação). 100 µL da solução de inoculação e 100 µL da solução das amostras foram distribuídas em poços da microplaca para avaliação da atividade. O crescimento das bactérias na placa de ágar ocorre a 37 °C durante 24 horas, e posteriormente, foram incubadas com as amostras por mais 24 horas na mesma temperatura. O procedimento de leitura é realizado no comprimento de onda 560 nm. A concentração usada para os compostos deste ensaio foi definida como 500 µg.mL⁻¹.

3.6 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOTOXICIDADE

Células da linhagem H9c2 (*American Type Culture Collection*, ATCC: CRL 1446), originários de mioblastos de camundongos recém-nascidos, foram cultivados em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (uma solução de sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas) com a adição de 10% de soro fetal bovino, 1% de glutamina (2 mM), e 0,2% de gentamicina (200 µg.mL⁻¹). A resazurina (1 mM) foi utilizada como indicador colorimétrico de proliferação celular com redução do reagente pelo metabolismo celular e

avaliação por métodos colorimétricos (BONDAR A. N. *et al.*, 2004; WANG W. *et al.*, 2019). A reação foi observada em dois comprimentos de onda, 570 e 600 nm.

Células H9c2, usando uma concentração de 5×10^3 células.mL⁻¹ (volume final de 200 µL por poço), foram incubadas por 24 horas com meio de cultura a 37°C e 5% de CO₂. Após 24 horas, os meios de cultura foram trocados e mantidos em incubação por 72 horas na mesma atmosfera. Amostras dos sais de poliiodeto foram adicionadas na troca de meios de cultura após 24 horas, então as amostras foram incubadas 72 horas com células H9c2 usando concentração decrescente começando com 300 µg.mL⁻¹ e 1,5% DMSO (v.v⁻¹). Concentrações acima de 1,5% de DMSO são uma interferência no ensaio, e 10% de DMSO foi usado como controle da toxicidade celular. A porcentagem de inibição das amostras foi calculada usando o programa CompuSyn e a expressão matemática:

$$\% \text{ inibição} = 100 - [A_{570} - (A_{600} \times R_0)_{\text{amostra}} / A_{570} - (A_{600} \times R_0)_{\text{Controle+}}] \times 100$$

onde o controle positivo é o poço de células H9c2 na ausência das amostras, R_0 um fator de correção, e A_{570} e A_{600} são as absorbâncias registradas em 570 e 600 nm, respectivamente.

O índice de seletividade (SI) foi obtido como o quociente de citotoxicidade de 50% na viabilidade celular (CC_{50}) e concentração inibitória mínima de crescimento do microrganismo em 50% (MIC_{50}):

$$SI = CC_{50} (\mu\text{M.mL}^{-1}) / MIC_{50} (\mu\text{M.mL}^{-1})$$

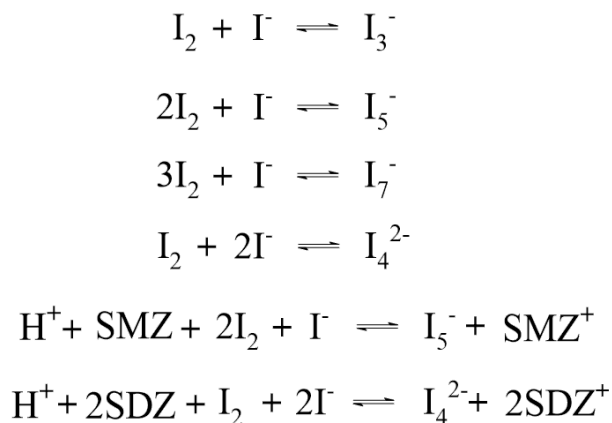
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 POLIIODETOS DE SULFONAMIDAS E SULFONA

Seleção do ânion poliiodeto no estado sólido

Os ânions de poliiodetos são originados do equilíbrio do iodo/iodeto formados na solução de ácido iodídrico (Esquema 1), o I_2 é formado na solução pela oxidação do ânion I^- pelo oxigênio do ar ou as próprias sulfonamidas (em excesso no meio reacional) durante o tempo de cristalização das amostras (entre 14-30 dias).

Esquema 1 - Equilíbrio entre I_2/I^- e as reações de síntese para os sais $SMZ[I_5].H_2O$ e $SDZ_2[I_4]$ escolhidos a exemplo.



Fonte: Do autor.

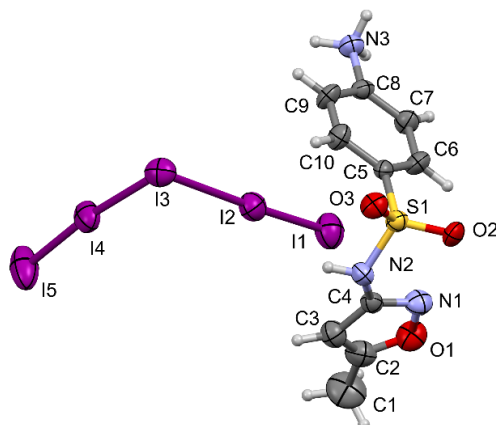
O equilíbrio entre I_2/I^- é complexo e pode levar a poliânions instáveis como $[I_3]^-$ ($I_2 + I^-$), $[I_4]^{2-}$ ($I_2 + 2I^-$), $[I_5]^-$ ($2I_2 + I^-$) (MULLER M. *et al.*, 2010; OWEZARZAK A. M. *et al.*, 2012; CALABRESE V. T.; KHAN A., 2000; PAN F.; ENGLERT U., 2014). Por outro lado, os ânions poliiodetos podem ser estabilizados no estado sólido por interações intermoleculares com cátions grandes como $[SMZ]^+$, $[SDZ]^+$, $[SDF]^+$ e $[DDS]^{2+}$, sendo que, os efeitos de empacotamento e conformação para gerar uma estrutura sem vacâncias é crítico para a seleção do poliânion. A estrutura do $SMZ[I_5].H_2O$ (estereoquímica 1:1; grupo de espaço $P\bar{1}$) apresenta um volume de cela unitária cristalográfica $1126.8(1) \text{ \AA}^3$ que é mais adequado ao $[I_5]^-$ do que $[I]^-$ ou $[I_3]^-$, enquanto que, $SDZ_2[I_4]$ (estereoquímica 2:1; grupo

de espaço $P\bar{1}$) (volume de cela unitária 747.27(11) Å³) requer um ânion menor e duas cargas negativas, ou seja, mais adequado ao [I₄]²⁻. A molécula de SDZ cristaliza como um sal SDZ[I₅] (estereoquímica 1:1; grupo de espaço $P\bar{1}$) com um volume de cela unitária 978.6(5) Å³ que é comparável ao estabelecido para o SMZ[I₅].H₂O (PAN F. et al., 2015). Além disso, o sal e solvato isoestrutural SDZ[I₃].C₂H₆O₆ (volume de cela unitária 984.05(19) Å³; grupo de espaço $P\bar{1}$) tem o ânion [SDZ]⁺ balanceado com o ânion [I₃]⁻, logo o menor volume do ânion [I₃]⁻ é compensado pela molécula de etileno glicol. Nesse sentido, a estrutura do sal H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O (volume de cela unitária 2950,21(15) Å³) tem em equilíbrio o cátion [DDS]²⁺ com duas cargas negativas volumosas [I₃]⁻ e [I₅]⁻ para o preenchimento da cela unitária de maior volume. Por fim, o sal SDF[I₃].0,5H₂O (volume de cela unitária 2670,16(18) Å³) tem o cátion [SDF]⁺ e seu contra-íon [I₃]⁻ em um Z=8 (grupo de espaço I2/a) que compensa o menor volume do cátion para preenchimento da cela unitária.

Pentaiodeto de Sulfametoxazol monoidratado

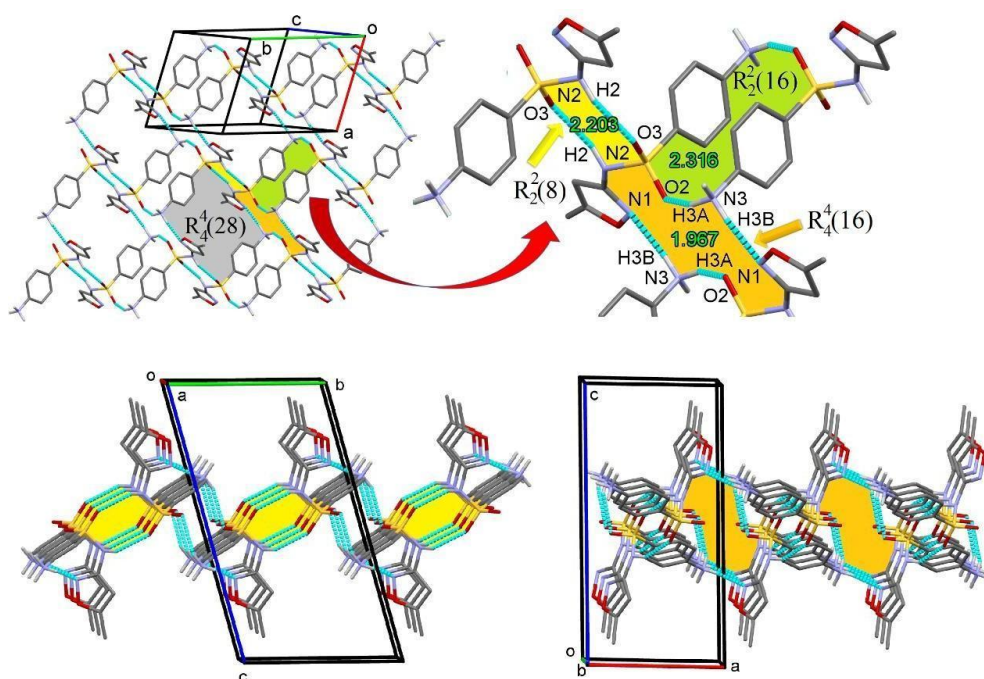
A unidade assimétrica da forma multicomponente do sulfametoxazol (SMZ) com poliiodeto, SMZ[I₅], é representada na Figura 5. O SMZ torna-se catiônico por meio da protonação do grupo NH₂ e a espécie de iodo que se torna contra-íon do cátion SMZ⁺ é o ânion pentaiodeto, [I₅]⁻, que adota uma conformação em V. Sítios atribuídos ao átomo de oxigênio da molécula água estrutural estão desordenados, não mostrados na Figura 5, completam a unidade assimétrica. Os refinamentos cristalográficos encontraram como um modelo estrutural final e razoável uma estequiometria [SMZ]⁺: [I₅]⁻: H₂O. Os principais parâmetros cristalográficos do sal SMZ[I₅] são apresentados na Tabela 1. O ângulo diedral S1-N2-C4-C3 é de 155,48°, indicando uma conformação Z do SMZ no sal SMZ[I₅] (PERLOVICH G. L. et al., 2011; OLIVEIRA, C.H.M. et al., 2019). O ânion iodeto tem os seguintes comprimentos de ligação I-I: I1—I2 = 2,7271(8) Å, I2—I3 = 3,2965(8) Å, I3—I4 = 3,059(1) Å, e I4—I5 = 2,78(1) Å. Uma análise da conformação molecular usando o software MOGUL (BRUNO I. J. et al., 2004), que integra o pacote de softwares do CCDC, mostra uma boa concordância dos comprimentos de ligação I-I observado no íon [I₅]⁻ do sal SMZ[I₅], quando comparado a estruturas similares no banco de dados (Anexo 1).

Figura 5 - Representação da estrutura do sal SMZ[I₅].H₂O.



Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 6 - Representação do padrão de ligação de hidrogênio projetados perpendiculares aos planos (0 -1 1) (0 1 1) e (1 0 1) para o sal SMZ[I₅].H₂O. Átomos de H não envolvidos nas ligações de hidrogênio, como também, moléculas de H₂O e íons [I₅]⁻ foram omitidos para maior clareza da representação. Representações gráficas de Sintons (BERNSTEIN J. *et al.*, 1995) incluídos e destacados em diferentes cores.



Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Tabela 1 - Principais dados cristalográficos experimentais e do refinamento do sal SMZ[I₅].

| | |
|--|---|
| Fórmula Empírica | C ₁₀ H ₁₂ I ₅ N ₃ O ₄ S |
| Massa molar | 906,80 g/mol |
| Temperatura | 293(2) K |
| λ | 0,71073 Å |
| Sistema Cristalino | Triclínico |
| Grupo de espaço | $P\bar{1}$ |
| Parâmetros da cela unitária | a = 8,0971(5) Å; α = 74,176(5)° b = 9,4053(6) Å; β = 86,831(5)° c = 16,1692(10) Å; γ = 72,096(6)° |
| vume (Å ³) | 1126.79(13) Å ³ |
| Z, Z' | 2, 1 |
| Densidade (calculada) | 2,667 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorção | 7,010 mm ⁻¹ |
| F(000) | 816 |
| Difratômetro | Xtlab Mini |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 2,620 até 25,999° |
| Número de parâmetros | 224 |
| Reflexões coletadas | 15821 |
| Reflexões independentes por simetria | 4410 |
| Integralidade do dados | 4410 [R(int) = 0,0257] |
| Qualidade do ajuste em F ² | 1,158 |
| R [I > 2 σ (I)] | R1 = 0,0403; wR2 = 0,1049 |
| R (finais) | R1 = 0,0500; wR2 = 0,1129 |
| $\Delta\rho_{\text{máx}}$ $\Delta\rho_{\text{mín}}$ (e.Å ⁻³) | 0,853 e -1,218 |

Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Representações do empacotamento parcial do cátion SMZ⁺ projetadas normal aos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c* são ilustradas na Figura 6. O dímero centrossimétrico estabilizado por ligações de hidrogênio (N3-H3A•••O2) e possui Representação Gráfica de Sínton (RGS) (BERNSTEIN J. *et al.*, 1995) igual a R²₂(16). Esse bloco por sua vez, se conecta por meio de ligações de hidrogênio intermolecular ao longo dos eixos *a* (N3-H3B•••N1 e N3-H3A•••O2, R⁴₄(16)) e *b* (N2-H2•••O3, R²₂(8)), gerando um quarto Sínton do tipo anel (RGS = R⁴₄(28)) e, conseqüentemente, uma estrutura de camadas paralela ao plano *ab*. A geometria completa das ligações de hidrogênio é apresentada na Tabela 2.

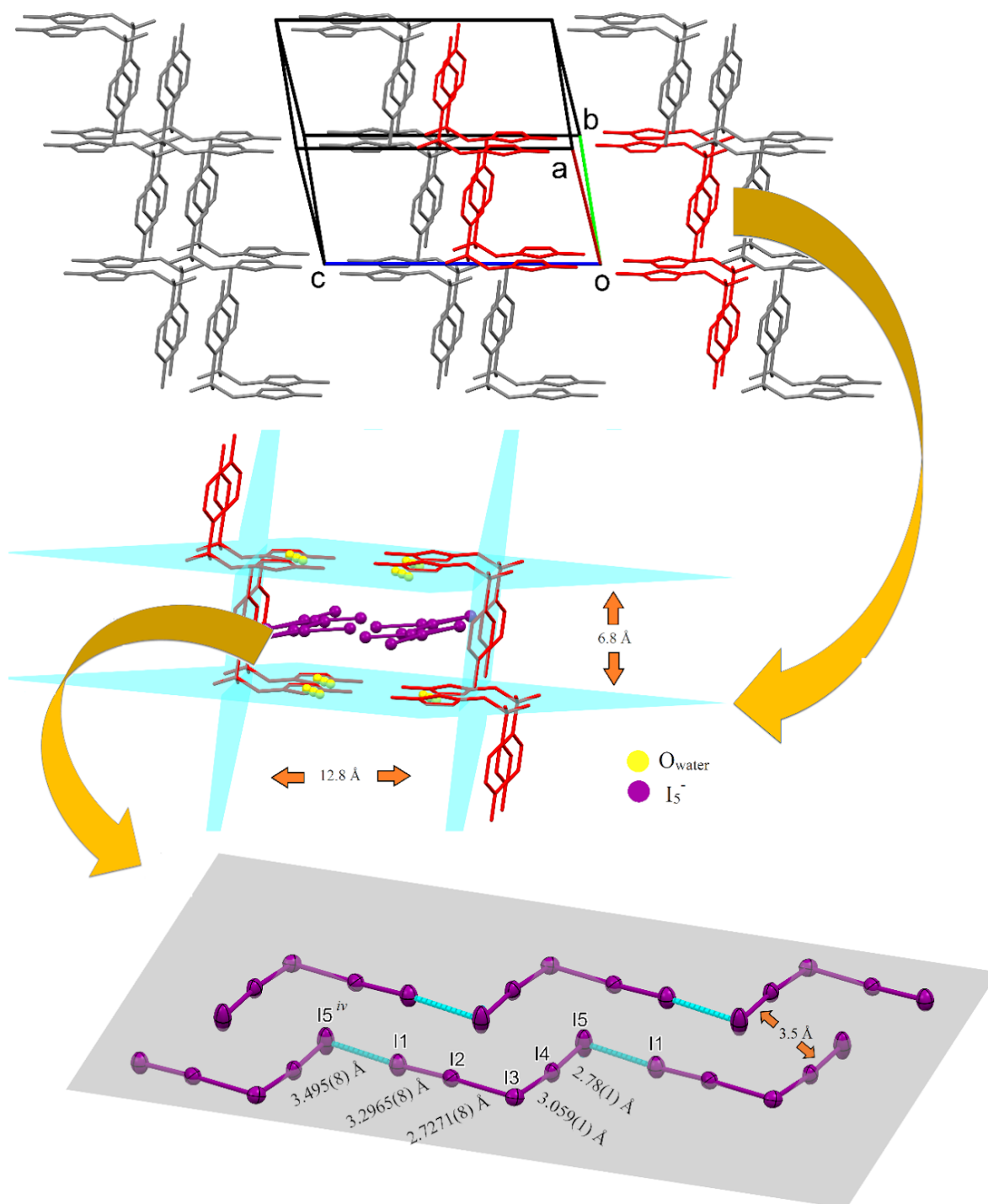
A estrutura em camadas formada pelos cátions SMZ⁺ gera canais paralelos com uma geometria quase retangular (6,8 por 12,8 Å) ao longo da direção $[\bar{1}10]$ preenchida com moléculas/íons [I₅]⁻ e H₂O (Figura 7). A estrutura resultante anfitrião/hóspede têm os ânions [I₅]⁻ arranjados em uma cadeia dupla em zig-zag separados por ~3,5°. O menor contato I₅⁻•••I₅⁻ (3,495(8) Å) ocorre entre I1 e I5^{iv} (código de simetria: *iv* = *x* + 1, *y* - 1, *z*) que é menor que duas vezes o raio de Van der Waals do iodo (4,08 Å) sugerindo a formação da ligação de halogênio. O volume calculado (Å³) da molécula de água (cálculo de vacância realizado pelo MERCURY usando uma superfície de contato com espaçamento de rede e raio de esfera de 0,7 e 1,1 Å, respectivamente) dentro do canal após sua remoção do arquivo Cif (*Crystallographic information file*) é 51,42 Å³ (4.6 %).

Tabela 2 - Dados de geometria das interações intermoleculares de hidrogênio para o sal SMZ[I₅].H₂O. Códigos de Simetria: (i) -*x* + 1, -*y*, -*z* + 1; (ii) *x* - 1, *y*, *z*; (iii) -*x* + 1, -*y* + 1, -*z* + 1; (v) *x*, *y* - 1, *z*.

| Geometria | D—H | H...A | D...A | D—H...A |
|---------------------------|------|-------|----------|---------|
| N3—H3A•••O2 ⁱ | 0,89 | 2,32 | 3,068(8) | 142,2 |
| N3—H3B•••N1 ⁱⁱ | 0,89 | 1,97 | 2,852(9) | 170.,9 |
| N2—H2•••O3 ⁱⁱⁱ | 0,86 | 2,20 | 2,957(8) | 146,4 |
| N3—H3A•••I3 ^v | 0,89 | 3,08 | 3,661(6) | 124,4 |

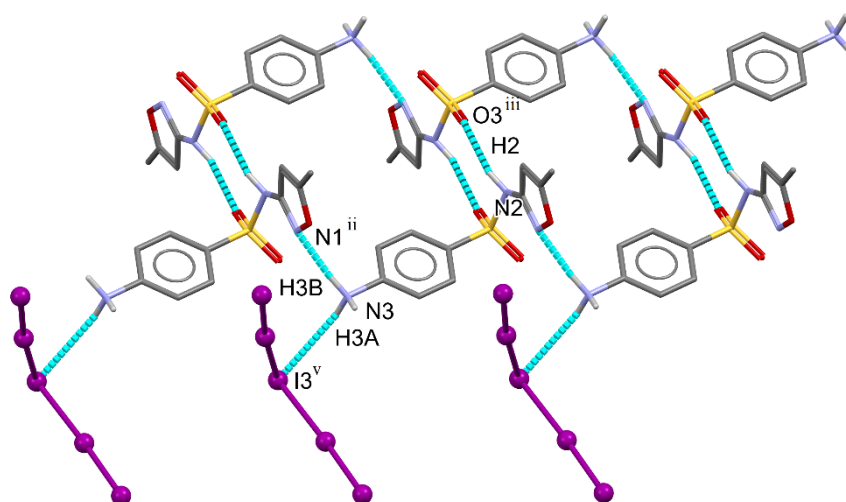
Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 7 - Superestrutura formada pelo SMZ⁺ projetada normal ao plano (1 -1 0) destacando a formação de canais de formato aproximadamente retangulares ao longo da direção [1 -1 0] e da dupla cadeia em zig-zag formada entre ânions iodeto. Os átomos de hidrogênios estão omitidos para dar mais clareza às representações. Códigos de simetria: $iv = x + 1, y - 1, z$.



As duas cadeias negativamente carregadas interagem com a superestrutura de cátions $[\text{SMZ}]^+$ (interação cátion-ânion) por meio de uma ligação de hidrogênio intermolecular envolvendo um dos átomos de hidrogênio da amina protonada (doador) e o ânion triiodeto $\text{N3-H3A}\cdots\text{I3}^v$ (código de simetria $v = x, y - 1, z$) (Figura 8). A geometria das ligações de hidrogênio está contida na Tabela 2.

Figura 8 - Interações intermoleculares de $[\text{I}_5]^-$ com as cadeias de $[\text{SMZ}]^+$ no sal $\text{SMZ}[\text{I}_5]\cdot\text{H}_2\text{O}$. Códigos de simetria: $ii = x - 1, y, z$; $iii = -x + 1, -y + 1, -z + 1$, e $v = x, y - 1, z$.



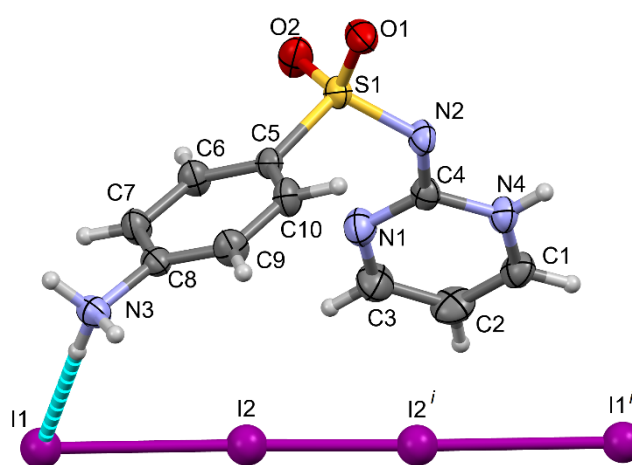
Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Tetraiodeto de Sulfadiazina

O sal $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ obtido tem estequiometria 2:1 devido a formação do $[\text{I}_4]^{2-}$ e não é inédito, tendo sua estrutura determinada por Buist *et al.* (2014), juntamente com as de outros sete sais de sulfadiazina, incluindo cloreto e brometo. O íon $[\text{I}_4]^{2-}$ é linear uma vez que é definido por centro de inversão na mediana da ligação I2-I2 , que é uma ligação mais curta (2,765(1) Å) do que as terminais I2-I1 e $\text{I2}^i-\text{I1}^i$ (3,317(3) Å). Logo, a unidade assimétrica é definida como uma molécula de SDZ e a metade do ânion $[\text{I}_4]^{2-}$ (Figura 9). Como destacado por Buist *et al.* (2014), apesar da diferença acentuada, os comprimentos

de ligação central e terminais estão dentro do intervalo consideradas ligações típicas do íon $[I_4]^{2-}$ (Svensson; Kloo, 2003; Pan; Englert, 2014). O cátion SDZ^+ está protonado nos átomos de nitrogênio do anel pirimidina (N4) e da amina (N3) enquanto o nitrogênio do grupo sulfonamida (N2) está desprotonado, o que resulta em uma carga global +1 na molécula. Portanto, o cátion SDZ^+ é também zwitteriônico.

Figura 9 - Representação estrutural (estilo elipsoidal com probabilidade de 50%) do $SDZ_2[I_4]$ (a unidade assimétrica é um cátion SDZ^+ e metade do ânion $[I_4]^{2-}$). Átomos de H representados como esfera de raio arbitrário. Códigos de simetria: $i -x + 1, -y, -z + 2$.

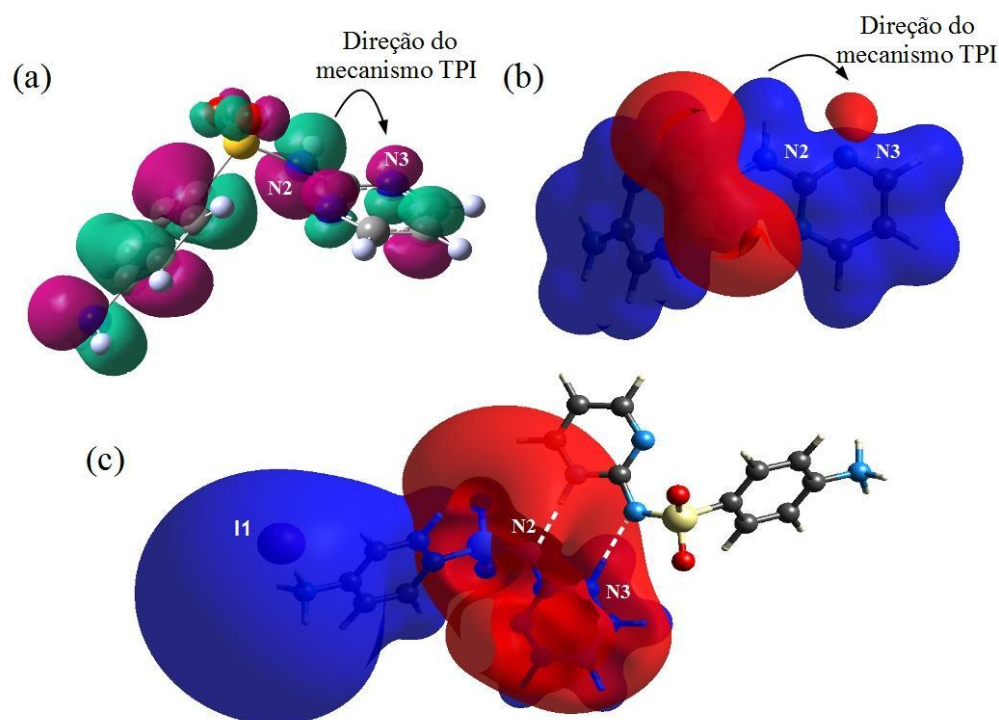


Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

A transferência de próton intramolecular (TPI) na sulfadiazina é compartilhada por todos os seus sais com halogênio ou ânion moleculares (Buist *et al.*, 2014). O mecanismo de TPI é favorecido em estruturas zwitteriônicas e por alterações no ambiente químico como, por exemplo, a escolha de determinado solvente ou contra-íon (GUTMAN M. *et al.*, 2006; MASUDA Y. *et al.*, 2013; BONDAR A. N. *et al.*, 2004). As características estruturais da sulfadiazina que favorecem a TPI são a proximidade entre o doador e o receptor do hidrogênio intramolecular (Figura 10a) e a disponibilidade de orbitais π^* para comportar densidade eletrônica extra (WANG W. *et al.*, 2019; MATYUSHOV D. e NEWTON, M. D. *et al.*, 2021) (Figura 10). A superfície de potencial eletrostático (o melhor modelo com o funcional MP2 e a base D95V) apresentada na Figura 10b sugere um potencial positivo no nitrogênio N3 (receptor do próton) e um potencial negativo no

nitrogênio N2 (doador do próton). Então, após a transferência do próton, o ânion $[I_4]^{2-}$ e a ligação de hidrogênio N3–H•••N2 auxiliam na estabilização da carga da molécula de SDZ (Figura 10c). Por fim, a mesma superfície sugere que a região da ligação de hidrogênio N3–H•••N2 seria um centro de potencial positivo e o ânion I_4^{2-} um centro de potencial negativo.

Figura 10 - Superfícies obtidas no estudo do mecanismo TPI de química computacional para a molécula de SDZ na estrutura do $SDZ_2[I_4]$. (a) Orbitais moleculares da molécula de SDZ obtidos com o funcional B3LYP e a base 6-31G(d,p); (b) a superfície de potencial eletrostático antes do mecanismo TPI e em (c) o potencial eletrostático após o mecanismo de TPI para a molécula de SDZ ambas obtidas com o funcional MP2 e a base D95V.

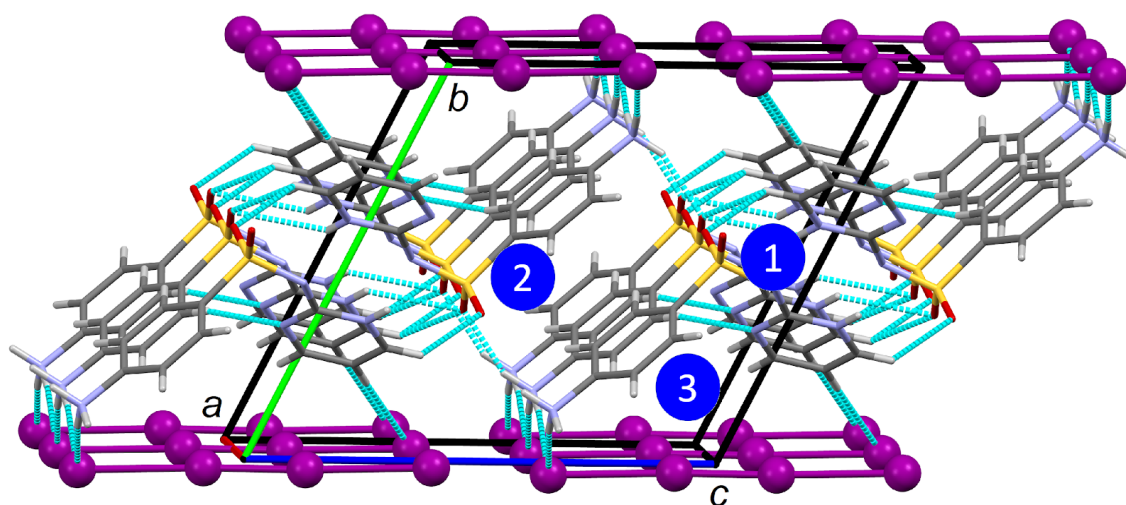


Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

A Figura 11 mostra que o empacotamento cristalino do $SDZ_2[I_4]$ está organizado em camadas cátions-ânions empilhadas ao longo do eixo b da cela unitária (ou na direção $[0\ 1\ 0]$). Os ânions $[I_4]^{2-}$ se arranjam de forma quase plana entre as camadas de $[SDZ]^+$. O contato entre as camadas se dá por meio do grupamento $[NH_3]^+$ da SDZ, os quais encontram-se direcionados de forma a maximizar as interações eletrostáticas cátion-ânion.

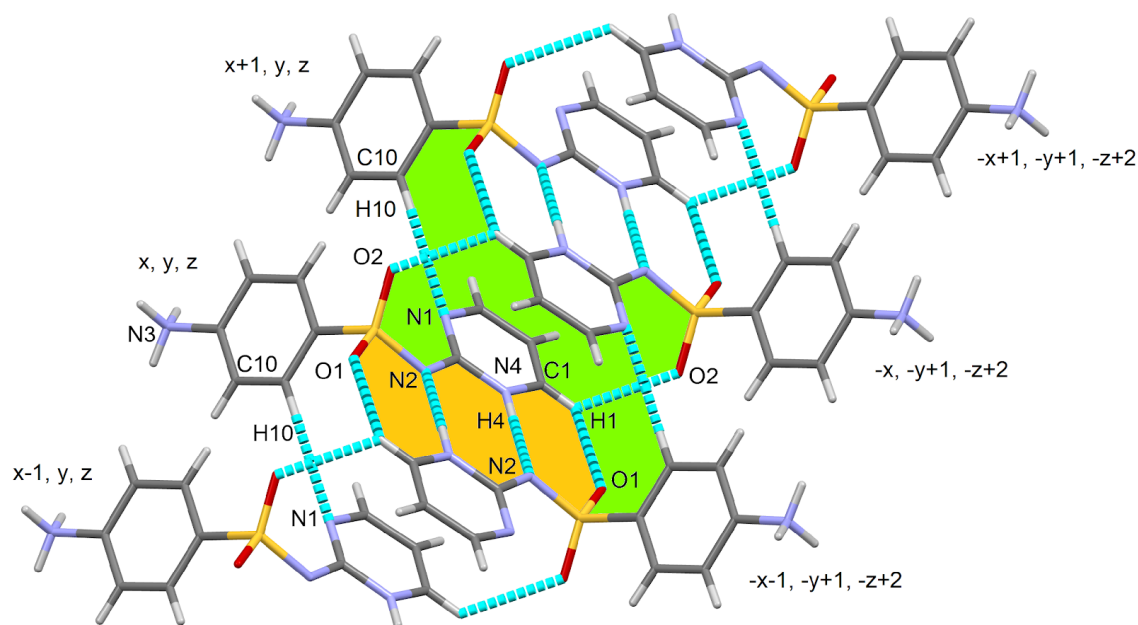
A camada de cátions é estabilizada por ligações de hidrogênio não-clássicas assistidas por cargas. Uma dupla cadeia infinita de cátions de sulfonamidas (destacada pelo círculo 1 na Figura 11) é formada ao longo do eixo *a* da cela unitária. As ligações de hidrogênio que estabilizam a dupla cadeia são destacadas na perspectiva de visualização da Figura 12. Às duplas cadeias estão por sua vez conectadas por ligações de hidrogênio ao longo do eixo *c* da cela unitária (círculo azul 2 na Figura 11) através do átomo O1 dos grupos sulfonil e amina de cadeias vizinhas, gerando o motivo estrutural $R_2^2(16)$ (Figura 13). As camadas catiônicas e aniônicas também são conectadas por uma ligação de hidrogênio assistida por cargas envolvendo o grupo amina da SDZ e a extremidade negativamente carregada do $[I_4]^{2-}$ (círculo azul 3 Figura 11). Ligações de hidrogênio não-clássicas (C2—H2...I1) auxiliam também nas conexões no interior das camadas. Além disso, cada iodeto $[I_4]^{2-}$ é um receptor triifurcado de três cátions SDZ (Figura 14). As distâncias I...I inter-ânions mais curtas são de 4,391 e 4,554 Å indicando não haver a formação da ligação de halogênio. As geometrias de ligação de hidrogênio estão apresentadas na Tabela 3 e dados cristalográficos na Tabela 4.

Figura 11 - Representação do empacotamento visto ao longo do eixo cristalográfico *a* na estrutura de $SDZ_2[I_4]$, com destaque para o motivo estrutural de camadas (camadas catiônicas e aniônicas) e as ligações de hidrogênio (linhas pontilhadas ciano). Os círculos azuis diferenciam os três principais motivos de ligação de H que estabilizam o empacotamento.



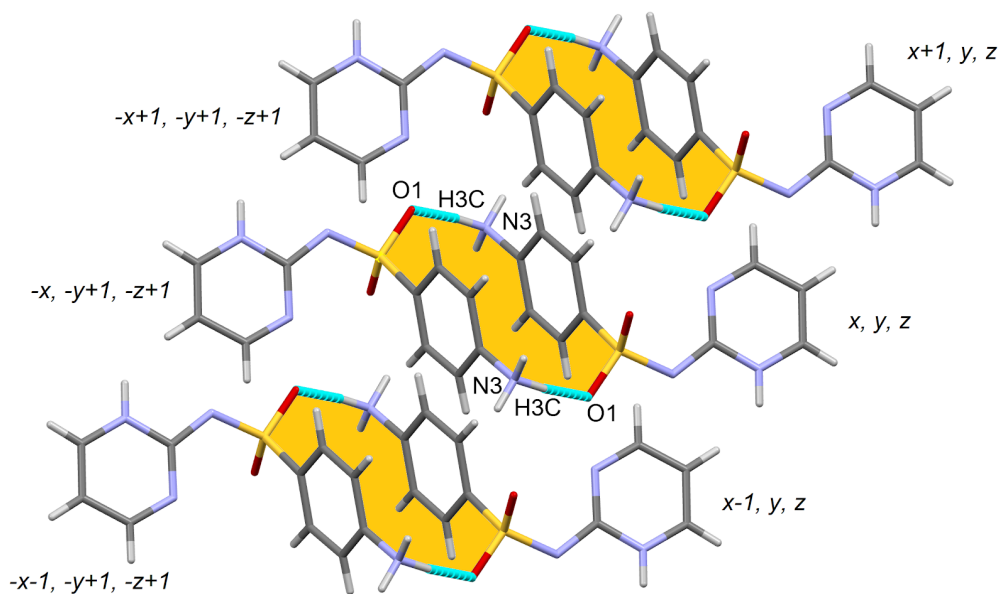
Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 12 - Representação da dupla cadeia de cátions de sulfonamidas paralela ao eixo a da cela unitária (Motivo 1 Figura 11) e das ligações de hidrogênio não-clássicas ($C10-H10\cdots N1$, $C1-H1\cdots O1$, $C1-H1\cdots O2$) e assistidas por carga ($N4^+-H4\cdots N2^-$).



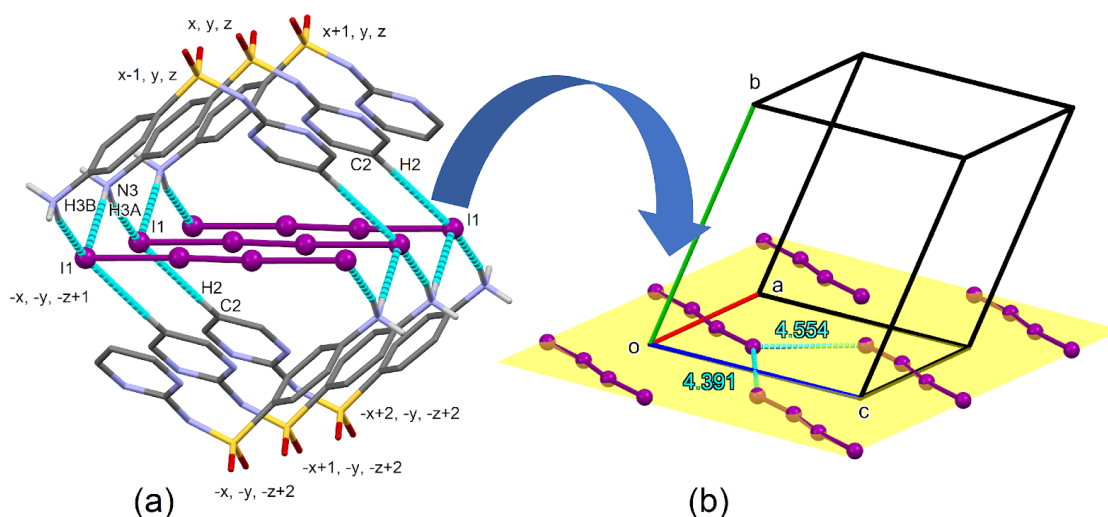
Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 13 - Motivo $R_2^2(16)$ (destacado em laranja) que conecta os cátions de sulfonamida ao longo do eixo c da cela unitária (Motivo 2 na Figura 11) por ligação de hidrogênio assistida por carga (N3—H3c \cdots O1).



Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 14 - (a) A dupla camada de cátions sulfonamida paralela ao eixo a da cela unitária (Motivo 1 Figura 11) projetado em outra perspectiva. (b) Empacotamento dos íons $[I_4]^{2-}$ com destaque das menores distâncias I \cdots I inter-ânion (linhas pontilhadas em ciano).



Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Tabela 3 - Dados de geometria das interações intermoleculares de hidrogênio para o sal $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$.

| Geometria | D—H (Å) | H•••A (Å) | D•••A (Å) | Ângulo (°) |
|--------------|---------|-----------|-----------|------------|
| N3—H3B•••I1 | 0.89 | 2.60 | 3.474(4) | 168.9 |
| N3—H3C•••O2 | 0.89 | 2.93 | 3.520(6) | 125.1 |
| N3—H3A•••I1 | 0.89 | 2.65 | 3.535(4) | 173.2 |
| C10—H10•••N1 | 0.93 | 2.62 | 3.526(6) | 166.1 |
| N4—H4•••N2 | 0.86 | 2.06 | 2.916(6) | 173.5 |
| N4—H4•••O1 | 0.86 | 2.59 | 3.154(5) | 124.0 |
| C1—H1•••O2 | 0.93 | 2.54 | 3.149(6) | 123.2 |
| C2—H2•••I1 | 0.93 | 3.03 | 3.959(5) | 174.2 |

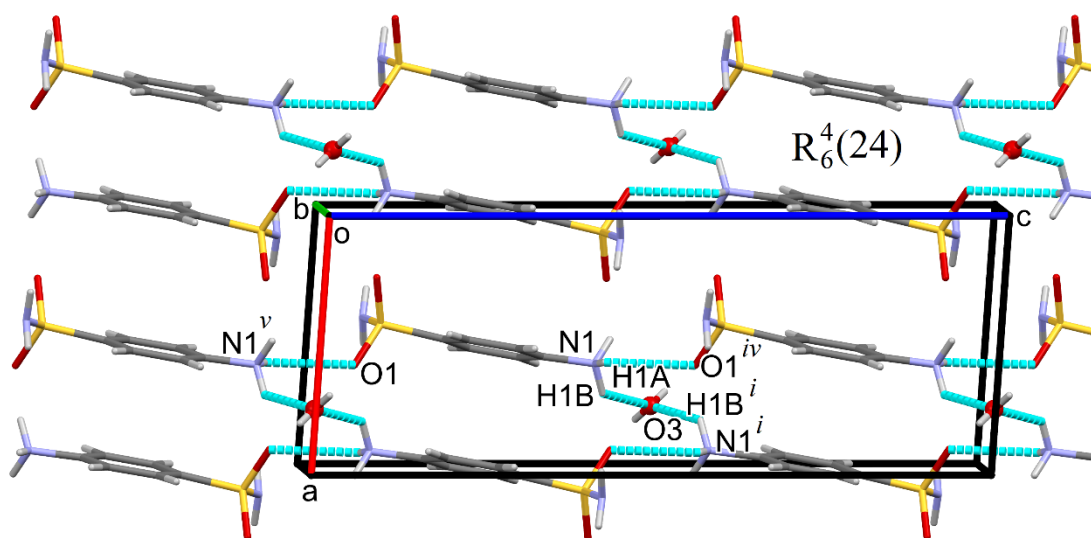
Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Tabela 4 - Dados cristalográficos e dados do refinamento do sal SDZ₂[I₄].

| | |
|--|--|
| Fórmula Empírica | C ₂₀ H ₂₀ I ₄ N ₈ O ₄ S ₂ |
| Massa molar | 1010.17 g/mol |
| Temperatura | 293(2) K |
| λ | 0,71073 Å |
| Sistema Cristalino | Triclínico |
| Grupo de espaço | $P\bar{1}$ |
| Parâmetros da cela unitária | a = 5,8096(4) Å; α = 62.465(8)° b = 12,0378(9) Å; β = 88.133(6)° c = 12,4626(11) Å; γ = 76.146(6)° |
| vume (Å ³) | 747,27(11) Å ³ |
| Z, Z' | 2, 1 |
| Densidade (calculada) | 2,245 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorção | 4,351 mm ⁻¹ |
| F(000) | 474 |
| Difratômetro | Xtlab Mini |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 3,277 até 25,749° |
| Número de parâmetros | 173 |
| Reflexões coletadas | 5020 |
| Reflexões independentes por simetria | 2848 |
| Integralidade do dados | 2848 [R(int) = 0.0172] |
| Qualidade do ajuste em F ² | 1.029 |
| R [I > 2 σ (I)] | R1 = 0,0368; wR2 = 0,0941 |
| R (finais) | R1 = 0,0410; wR2 = 0,0982 |
| $\Delta\rho_{\text{máx}} \Delta\rho_{\text{min}}$ (e.Å ⁻³) | 1,439 e -1,9840 |

Fonte: Oliveira C. H. M. *et al.*, *Journal Molecular Structure*, v. 1282, 135199, 2023.

Figura 16 - Representação da superestrutura das moléculas SDF e das moléculas de águas de hidratação projetada no plano ac da cela unitária. Ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Códigos de simetria: ${}^{iv}x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$; ${}^v x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}+z$.

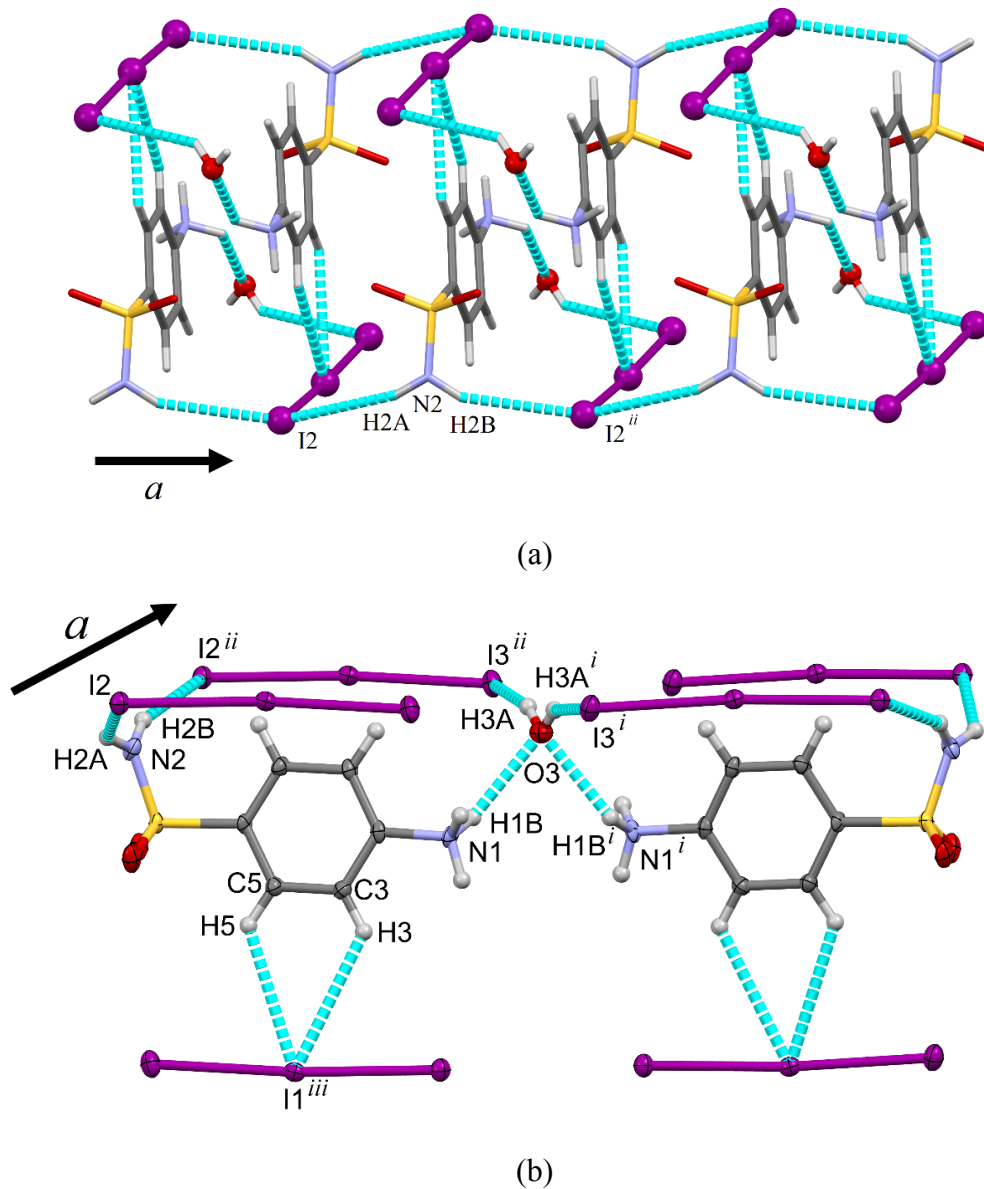


Fonte: Do autor

Uma cadeia dupla tendo os cátions $[SDF]^+$ intercalados por ânions $[I_3]^-$ é formada ao longo do eixo a da cela unitária (Figura 17a). A cadeia é estabilizada por ligações de hidrogênio clássicas, tendo o nitrogênio amídico como doador para dois ânions $[I_3]^-$ vizinhos ($N2-H2A \cdots I2$ e $N2-H2B \cdots I2^{ii}$). A duplicação da cadeia é estabilizada por meio das ligações de hidrogênio não-clássicas $C3-H3 \cdots I1^{iii}$ e $C5-H5 \cdots I1^{iii}$ (Figura 17b). A molécula de água funciona como doadora de ligação de hidrogênio, interconectando dois ânions $[I_3]^-$ por meio de seus dois átomos de hidrogênios ($O-H2A \cdots I3^{ii}$ e $O-H2A^i \cdots I3^i$) (Figura 17b). Essa interação, juntamente com as ilustradas na Figura 16, são responsáveis por interligar as cadeias duplas cátion-ânion ao longo do eixo c da cela unitária, gerando uma superestrutura de camadas empilhadas ao longo do eixo b (Figura 18). As camadas, tendo os ânions como fronteira de contato, estão separadas por 2,478 Å. As menores distâncias intermoleculares envolvendo os ânions $[I_3]^-$ são de 3,642 ($I3 \cdots I3$) e 4,234 Å ($I2 \cdots I2$) (Figura 18). Como a interação $I3 \cdots I3$ tem comprimento menor do que duas vezes o raio de Van der Waals do átomo de iodo ($2 \times 2,04 = 4,08$ Å), a mesma pode ser considerada uma interação de halogênio.

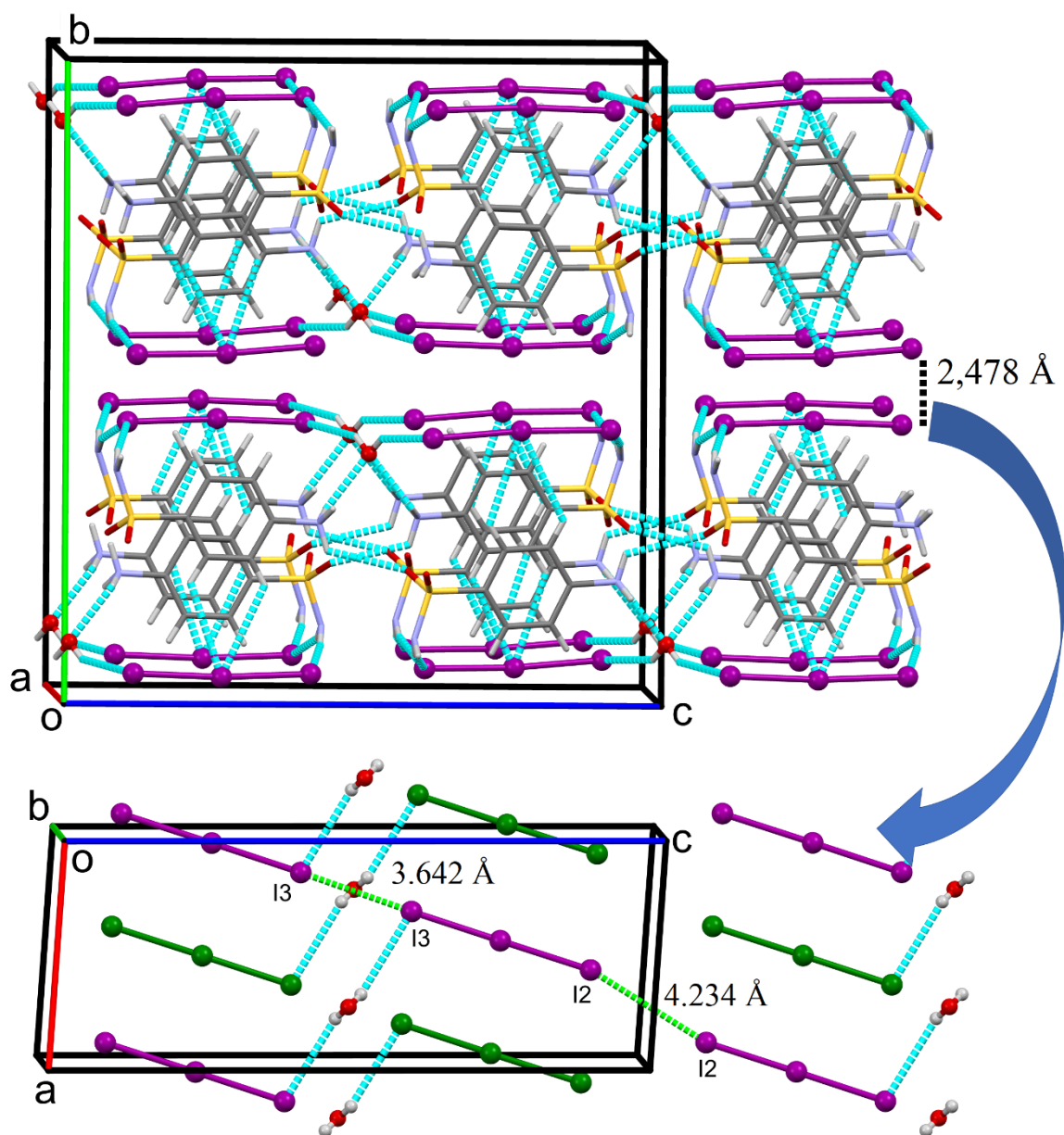
A geometria completa das ligações de hidrogênio pode ser vista na Tabela 5 e os dados cristalográficos na Tabela 6. O volume preenchido pela molécula de água corresponde 2,0% ($52,08 \text{ \AA}^3$) do volume total da célula unitária quando realizado o cálculo de Voids (espaço não preenchidos pela superestrutura) por meio do programa Mercury utilizando um espaçamento de rede de $0,7 \text{ \AA}$ e um raio de análise de $1,1 \text{ \AA}$.

Figura 17 - Representação parcial do empacotamento estrutural visto em duas perspectivas, mostrando o padrão de ligações de hidrogênio que estabilizam a cadeia dupla formada envolvendo os íons $[\text{SDF}]^+$ e $[\text{I}_3]^-$, e a molécula de água. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Códigos de simetria: $^i \frac{1}{2}-x, y, 1-z$; $^{ii} 1+x, y, z$; $^{iii} \frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}-z$.



Fonte: Do autor.

Figura 18 - Representação do empacotamento estrutural visto em duas perspectivas, mostrando a estrutura de camadas formada ao longo do eixo b da célula unitária (projeção normal ao eixo a) e superestrutura de camadas de $[I_3]^-$ vizinhas (projeção normal ao eixo b usando diferente esquema de cor para diferenciar iodetos de diferentes camadas). As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Distâncias $I \cdots I$ estão representadas por linhas tracejadas na cor verde.



Fonte: Do autor.

Tabela 5 - Dados de geometria das interações intermoleculares de hidrogênio para sal SDF[I₃].0,5H₂O. Códigos de Simetria: ⁱ ½-x, y, 1-z; ⁱⁱ 1+x, y, z; ⁱⁱⁱ ½-x, ½-y, ½-z; ^{iv} x, ½-y, ½+z.

| Geometria | D—H (Å) | D•••A (Å) | H•••A (Å) | Ângulo (°) |
|---------------------------|---------|-----------|-----------|------------|
| N2–H2A•••I2 | 0,90(3) | 3,843(4) | 2,97(2) | 163(3) |
| N2–H2B•••I2 ⁱⁱ | 0,90(3) | 3,774(4) | 2,94(2) | 156(2) |
| N1–H1A•••O1 ^{iv} | 0,910 | 3,093(4) | 2,536 | 120 |
| N1–H1B•••O3 | 0,910 | 2,846 | 2,217 | 125,7 |
| C5–H5•••I1 ⁱⁱⁱ | 0,950 | 3,782(4) | 3,114 | 128,8 |
| C3–H3•••I1 ⁱⁱⁱ | 0,950 | 3,811(4) | 3,175 | 125,9 |
| O3–H3A•••I3 ⁱ | 0,75 | 3,617 | 3,02(6) | 139 |

Fonte: Do autor.

Tabela 6 - Principais dados cristalográficos e do refinamento da amostra SDF[I₃].0,5H₂O.

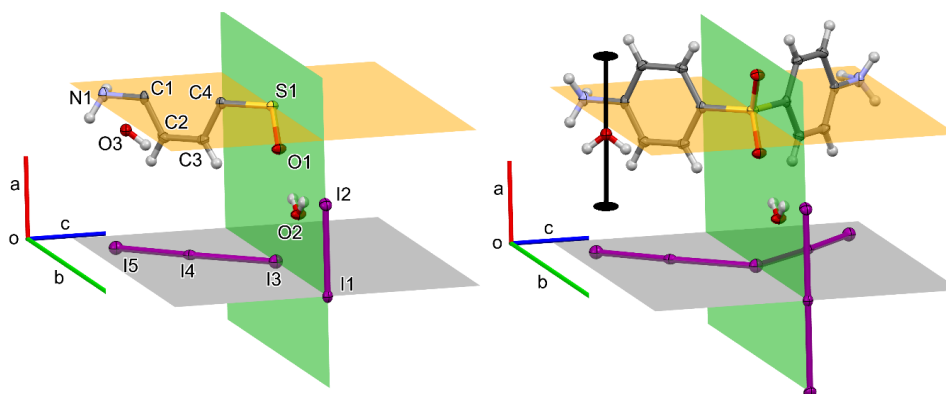
| | | |
|--|---|---|
| Fórmula Empírica | C ₆ H ₁₁ I ₃ N ₂ O ₃ S | |
| Massa molar | 563,93 g/mol | |
| Temperatura | 100(2) K | |
| λ | 0,71073 Å | |
| Sistema Cristalino | Monoclínico | |
| Grupo de espaço | I2/a | |
| Parâmetros da cela unitária | $a = 7,1164(3)$ Å $b = 20,1914(8)$ Å $c = 18,6296(6)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 94,062(3)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ |
| vume (Å ³) | 2670,16(18) Å ³ | |
| Z, Z' | 8; 1 | |
| Densidade (calculada) | 4,522 Mg/m ³ | |
| Coefficiente de absorção | 11.226 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 3276 | |
| Difratômetro | XTaLAB Synergy S | |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 2,980 até 33,398° | |
| Número de parâmetros | 136 | |
| Reflexões coletadas | 13496 | |
| Reflexões independentes por simetria | 4253, R(int) = 0,0465 | |
| Integralidade do dados | 99,1 % | |
| Qualidade do ajuste em F ² | 1,238 | |
| R [I > 2 σ (I)] | R ₁ = 0,0373, wR ₂ = 0,0923 | |
| R (finais) | R ₁ = 0,0548, wR ₂ = 0,0978 | |
| $\Delta\rho_{\text{máx}}$ $\Delta\rho_{\text{mín}}$ (e.Å ⁻³) | 1,514 e -1,174 | |

Fonte: Do autor.

Pentaiodeto-triiodeto de Dapsona Tetrahidratado

A estrutura do sal dapsona:iodeto $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ foi resolvida no grupo espacial Cmcm (sistema ortorrômbico). Apenas dois sítios de átomos não-hidrogenóides (C2 e C3) da unidade assimétrica não estão em posição especial do grupo de espaço da estrutura. Os sítios atribuídos ao átomo de enxofre (S1) do cátion $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$, e a dois átomos de iodo (I1 e I3) dos ânions $[\text{I}_3]^-$ e $[\text{I}_5]^-$, são cortados pelos planos espelhos m perpendiculares aos vetores a e c da cela unitária, tendo, portanto, ocupações de sítio de 0,25. O átomo de oxigênio sulfônico (O1), o oxigênio de uma das águas (O2) e um dos átomos de iodo (I2) do ânion $[\text{I}_3]^-$ estão no plano m perpendicular ao vetor c da cela unitária, enquanto os sítios dos átomos C1, C2, N1 (e um de seus 3 átomos de hidrogênio), I4 e I5 são cortados pelo plano m normal ao vetor a da cela unitária, tendo todos eles, portanto, ocupação de sítio de 0,5. O átomo de oxigênio da segunda água de hidratação (O3) é cortado pelo eixo de rotação de ordem 2 presente no conjunto de operações de simetria do grupo de espaço Cmcm e seus átomos de hidrogênio são portanto dependentes por simetria. Considerando as fórmulas moleculares e empíricas e o número de sítios e suas ocupações, o Z' da estrutura é igual a 0,25. Os dados cristalográficos da medida podem ser vistos na Tabela 7.

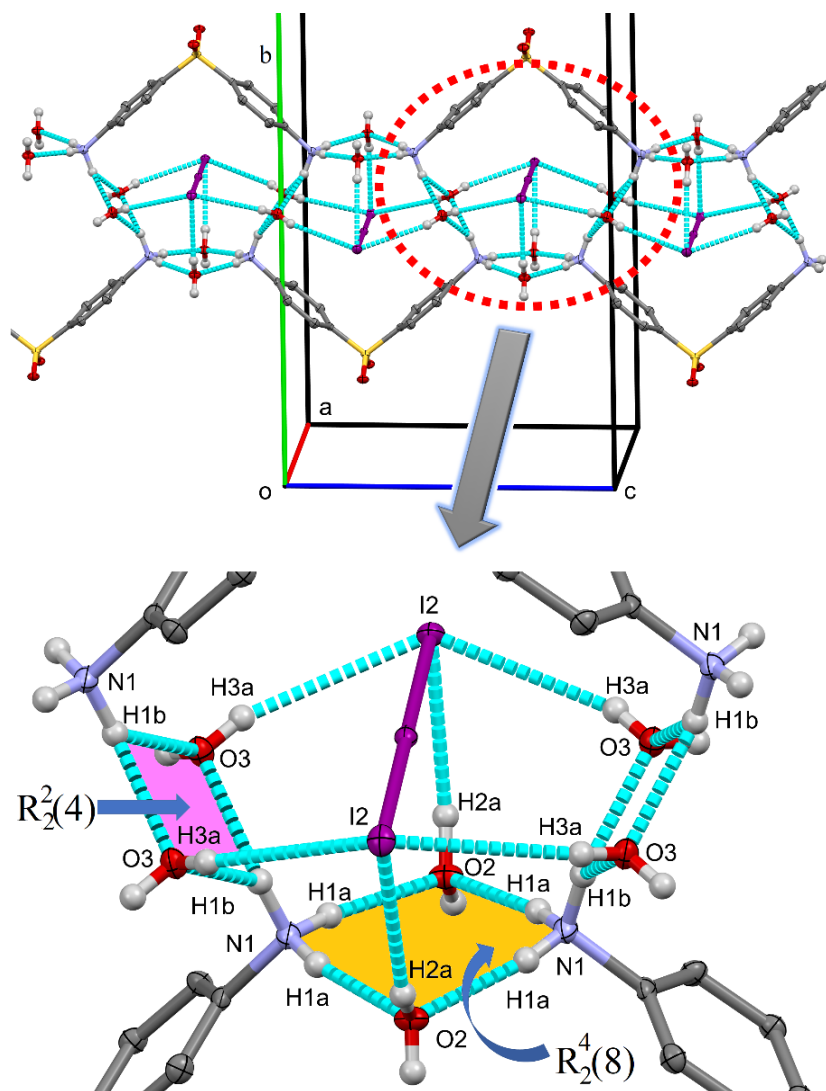
Figura 20 - Unidade assimétrica (esquerda) e estequiometria estrutural (direita) do sal de DDS. Átomos plotados no estilo elipsoidal a 50% de probabilidade. Átomos de hidrogênio representados como esferas de raios arbitrários. Planos espelhos perpendiculares aos vetores a e c da cela unitária, e o eixo de ordem 2, paralelo ao vetor a da cela unitária, foram incluídos para destacar os sítios da unidade assimétrica em posição especial.



Fonte: Do autor.

Os cátions $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ se interconectam ao longo do vetor c da cela unitária via ligação de hidrogênio ($\text{N1-H1A}\cdots\text{O2}$), envolvendo o grupo amínico (duplo doador) e uma das moléculas de água (O2 como receptor bifurcado), gerando um Sínton do tipo $R_2^4(8)$. A cadeia é duplicada por meio da ligação de hidrogênio ($\text{N1-H1B}\cdots\text{O3}$), envolvendo o terceiro átomo de hidrogênio da amina (doador bifurcado) e a segunda molécula de água da estrutura (O3 como receptor), gerando um Sínton do tipo $R_2^2(4)$. Como consequência, uma cavidade pentagonal é formada paralela ao vetor a da cela unitária, na qual se insere o ânion $[\text{I}_3]$. Os ânions triiodeto ligam-se às cavidades por meio de ligações de hidrogênio envolvendo os dois átomos de iodo terminais atuando como receptores trifurcado ($\text{O2-H2A}\cdots\text{I2}$ e $2 \times \text{O3-H3A}\cdots\text{I2}$).

Figura 21 - Representação do arranjo supramolecular dos cátions H_2DDS^{2+} ao longo do vetor c da cela unitária e das ligações de hidrogênio (na cor ciano) que estabilizam o empacotamento. Os átomos de hidrogênio do anel aromático foram omitidos por clareza. Os Síntons supramoleculares são destacados nas cores laranja e magenta. Códigos de simetria da ligação de hidrogênio estão expressos na Tabela 8.

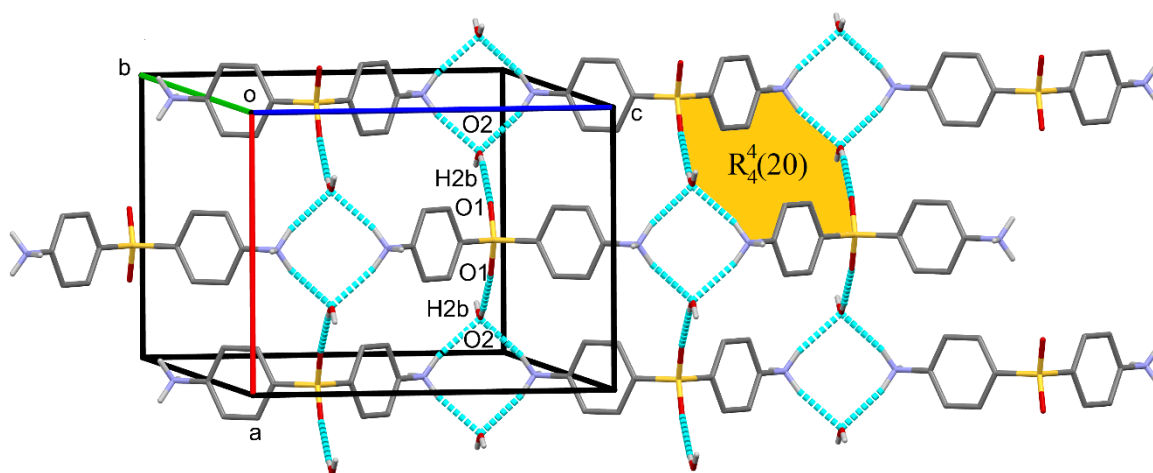


Fonte: Do autor

As cadeias paralelas ao vetor c da cela unitária se interconectam ao longo dos vetores a e b da cela unitária (Figura 22), por meio das ligações de hidrogênio ($O2-H2B \cdots O1$) entre os dois oxigênios do grupo sulfa (receptor) e uma das águas de cristalização ($O2$ como doador), gerando um Sínton $R_4^4(20)$. Conseqüentemente, forma-se uma rede supramolecular 3D “hospedeira”, estabilizada por ligações de hidrogênio

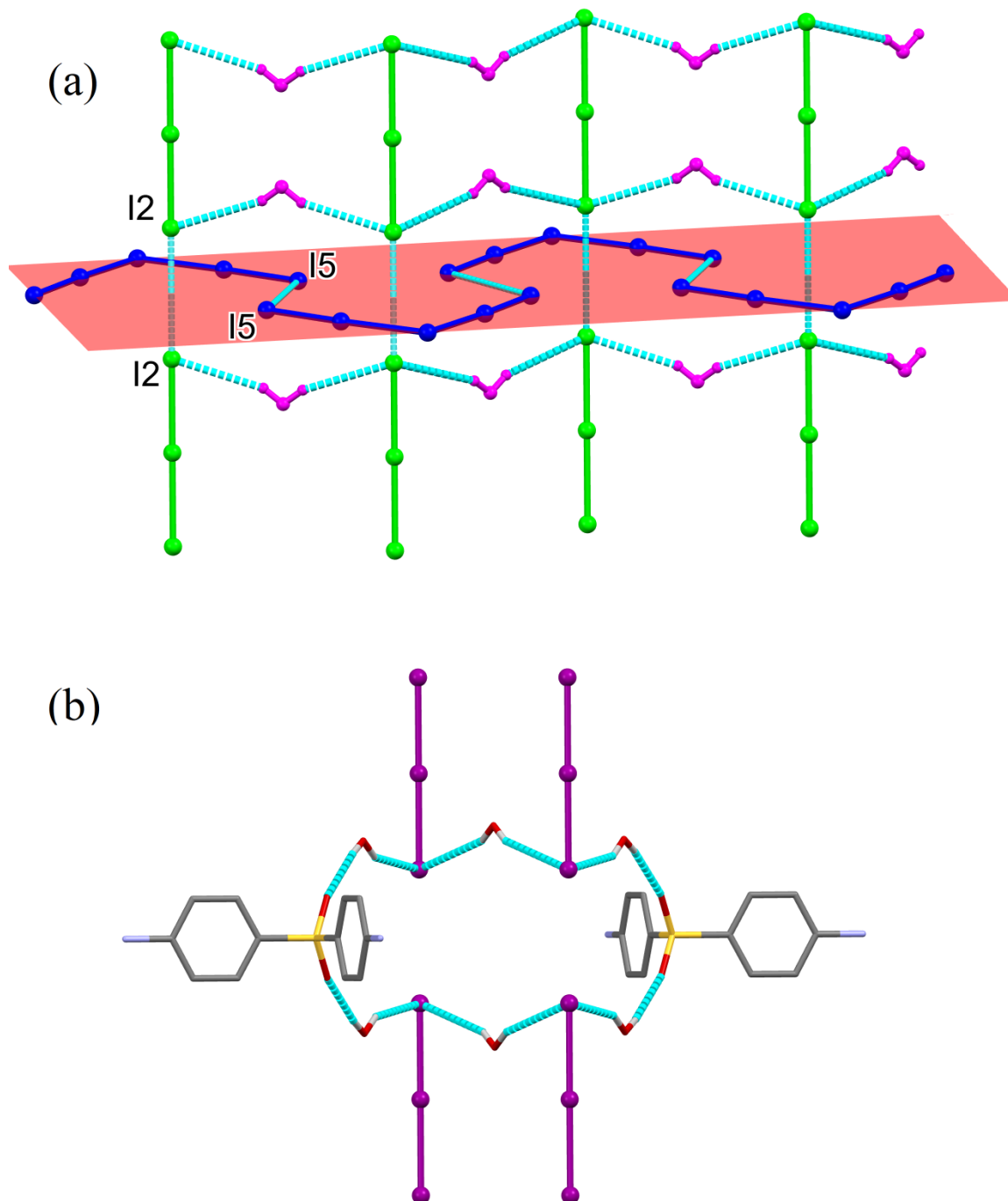
envolvendo cátion $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$, o ânion $[\text{I}_3]^-$ e as águas de cristalização, tendo como "hóspede" os ânions $[\text{I}_5]^-$, os quais estão inseridos nas cavidades paralelas ao vetor c da cela unitária, arranjados de forma zig-zag (Figura 23). As menores distâncias $\text{I}\cdots\text{I}$ intermoleculares ocorrem entre os iodios terminais de cada ânions, $\text{I}2\cdots\text{I}2 = 4,103 \text{ \AA}$ e $\text{I}5\cdots\text{I}5 = 4,069 \text{ \AA}$, ambas no limite da soma do raio de Van der Waals do átomo de iodo ($4,08\text{\AA}$), podendo ser consideradas uma interação de halogênio.

Figura 22 - Representação do arranjo supramolecular das moléculas de DDS projetada na face ac da cela unitária, ilustrando as ligações de hidrogênio (na cor ciano) que estabilizam o empacotamento ao longo dos vetores de cela a e c . Os átomos de hidrogênio no anel aromático foram omitidos para dar mais clareza à representação. O Sínton supramolecular $R_4^4(20)$ é destacado na cor laranja. Códigos de Simetria: $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$.



Fonte: Do autor

Figura 23 - (a) Representação do empacotamento dos ânions $[I_5]^-$ formando uma cadeia planar em zig-zag e sua orientação relativa aos ânions $[I_3]^-$. (b) Destaque da forma do canal no qual se insere a cadeia de ânions $[I_5]^-$. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas na cor ciano.



Fonte: Do autor

Tabela 7 - Dados cristalográficos e dados do refinamento da amostra $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

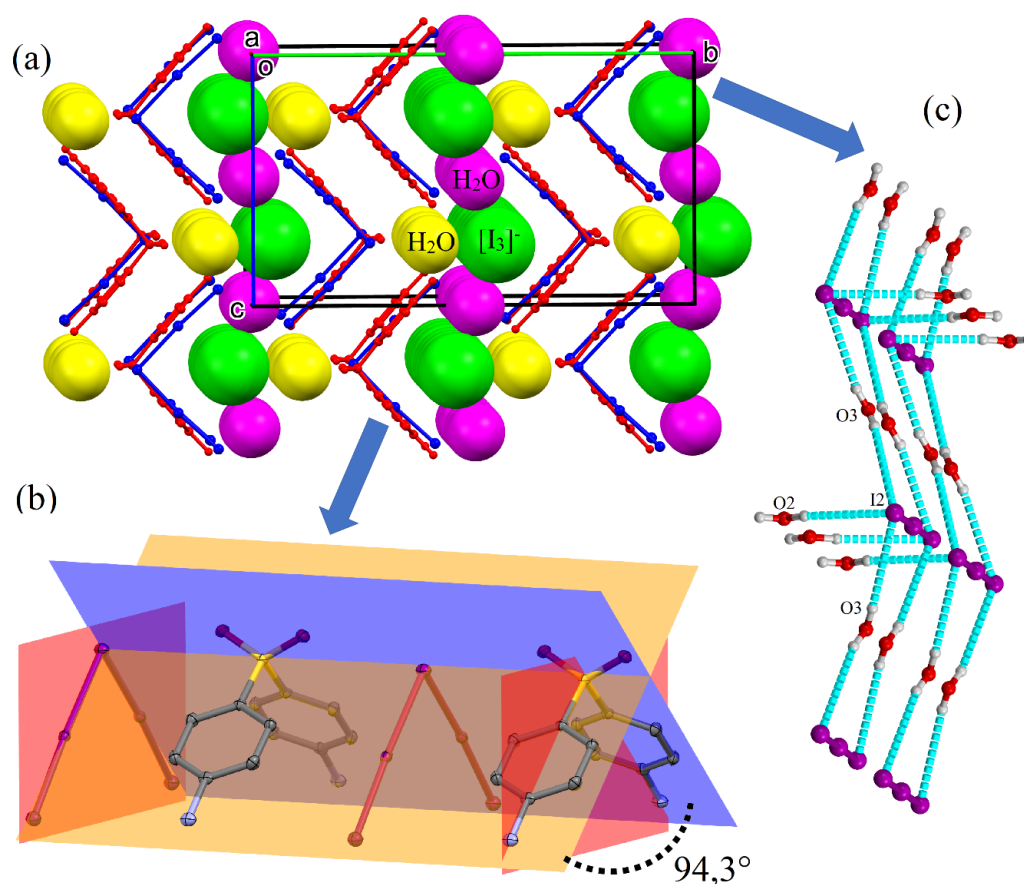
| | | |
|--|--|---------------------|
| Fórmula Empírica | $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{I}_8\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ | |
| Massa molar | 1337,62 g/mol | |
| Temperatura | 100(2) K | |
| λ | 0,71073 Å | |
| Sistema Cristalino | Ortorrômbico | |
| Grupo de espaço | Cmcm | |
| Parâmetros da cela unitária | $a = 9,9832(3)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | $b = 22,806(7)$ Å | $\beta = 90^\circ$ |
| | $c = 12,957(4)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| vume (Å ³) | 2950,21(15) Å ³ | |
| Z, Z' | 4; 0,25 | |
| Densidade (calculada) | 3,013 Mg/m ³ | |
| Coefficiente de absorção | 8,516 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 2384 | |
| Difratômetro | XTaLAB Synergy S | |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 2,726 até 31,020° | |
| Número de parâmetros | 109 | |
| Reflexões coletadas | 9461 | |
| Reflexões independentes por simetria | 2120, R(int) = 0,0218 | |
| Integralidade do dados | 99,7 % | |
| Qualidade do ajuste em F ² | 0,952 | |
| R [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0,0144 wR2 = 0,0307 | |
| R (finais) | R1 = 0,0167 wR2 = 0,0313 | |
| $\Delta\rho_{\text{máx}} \Delta\rho_{\text{mín}}$ (e.Å ⁻³) | 0,549 e - 0,623 | |

Fonte: Do autor

A estrutura caracteriza-se ainda pela formação de uma superestrutura de cátions $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ eclipsadas aos ânions $[\text{I}_5]^-$ ao longo do vetor a da cela unitária (Figura 24-a). Surpreendentemente, ocorre um autorreconhecimento supramolecular entre os cátions

$\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ e os ânions $[\text{I}_5]^-$ que se alternam perpendicularmente à bissetriz de seus ângulos moleculares. Mais ainda, os ângulos moleculares se ajustam, sendo o ângulo entre os planos calculados a partir da posição dos átomos de iodo e dos átomos de carbono e nitrogênio de cada lado dos cátions $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ e dos ânions $[\text{I}_5]^-$ igual a $94,3^\circ$ (Figura 24-b). Uma estrutura de camadas alternando a camada da superestrutura de $\text{H}_2\text{DDS}^{2+} + [\text{I}_5]^-$ e a camada formada pelas moléculas de água e o ânion $[\text{I}_3]^-$ (Figura 24-c), é gerada perpendicularmente ao vetor b da cela unitária. As moléculas de H_2O correspondem a um volume de 4% que é equivalente a $118,57 \text{ \AA}^3$ (cálculos usando um raio $1,1 \text{ \AA}$ e espaçamento de rede $0,7$).

Figura 24. (a) Representação do empacotamento projetada na face bc da cela unitária, com o $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ e o $[\text{I}_5]^-$ plotados no estilo bola-bastão. (b) Autorreconhecimento supramolecular dos cátions $\text{H}_2\text{DDS}^{2+}$ e ânions $[\text{I}_5]^-$ empilhando-se alternada e perpendicularmente ao vetor c da cela unitária. (c) Destaque da camada formada pelas moléculas de água e o ânion $[\text{I}_3]^-$.



Fonte: Do autor.

Tabela 8 - Dados de geometria das interações intermoleculares de hidrogênio para a estrutura $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$. Código de simetria: $^i \frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, 1 - z$; $^{ii} x, y, z$; $^{iii} x, y, z$; $^{iv} \frac{1}{2} - x, \frac{1}{2} + y, \frac{3}{2} - z$; $^v x, y, z$.

| Geometria | D—H (Å) | H•••A (Å) | D•••A (Å) | Ângulo (°) |
|----------------------------|---------|-----------|-----------|------------|
| N1-H1A•••O2 ⁱ | 0,858 | 2,015 | 2,857 | 166,79 |
| N1-H1B•••O3 ⁱⁱ | 0,958 | 2,216 | 2,943 | 131,89 |
| O2-H2A•••I2 ⁱⁱⁱ | 0,864 | 2,787 | 3,572 | 151,94 |
| O3-H3A•••I2 ^{iv} | 0,776 | 2,934 | 3,669 | 158,85 |
| O2-H2B•••O1 ^v | 0,752 | 2,086 | 2,831 | 171,04 |

Fonte: Do autor

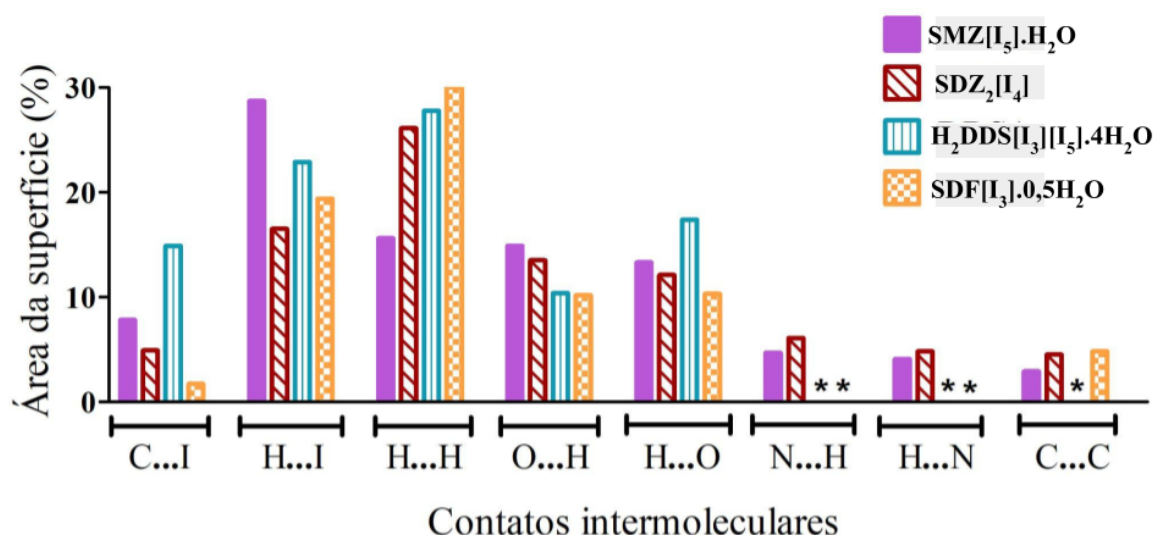
4.2 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

A análise da superfície de Hirshfeld e os derivados de impressão 2D mostram uma distribuição dos contatos $\text{H}\cdots\text{O}$ semelhantes para as estruturas dos sais $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$, $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ e $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ (Figura 25). Contatos $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ mais intensos são observados para a estrutura de $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ (d_e 1,2 Å e d_i 0,9 Å) com comprimento de ligação semelhante ao observado para a estrutura de $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ (d_e 1,3 Å e d_i 1,0 Å; Figura 27). Os grupos responsáveis pelas interações intensas na estrutura de $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ são as interações $\text{OS}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{OH}$ e $\text{H}_2\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}_2$. A ausência dos contatos $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}$ na estrutura da $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ pode ter fortalecido os contatos $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ aumentando sua contribuição na estabilização do empacotamento cristalino. As interações $\text{H}\cdots\text{O}$ para a estrutura $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ são mais longas e têm uma maior intensidade em d_e 1,5 Å e d_i 1,2 Å (Figura 28) que estão associadas às interações com o grupo sulfonil/NH (anel pirimidina). A intensidade desse contato é condizente com a atração da carga NH^+ pela densidade eletrônica do grupo sulfonil, e assim, contribuem para estabilização do mecanismo de TPI.

A conformação em “V” dos ânions $[\text{I}_5]^-$ favorece a ocorrência dos contatos $\text{H}\cdots\text{I}$ e $\text{C}\cdots\text{I}$ para as estruturas de $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ (Figura 25), contudo contatos mais longos do que os observados para a estrutura de $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ (acima de $\sim d_e$ 2,0 Å e d_i 2,0 Å para $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$). Os contatos $\text{H}\cdots\text{I}$ mais intensos são observados para $\text{H}_2\text{N}-\text{H}\cdots\text{I}$ (estrutura $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$; d_e 1,8 Å e d_i 1,0 Å) e $\text{HO}-\text{H}\cdots\text{I}$ (estrutura

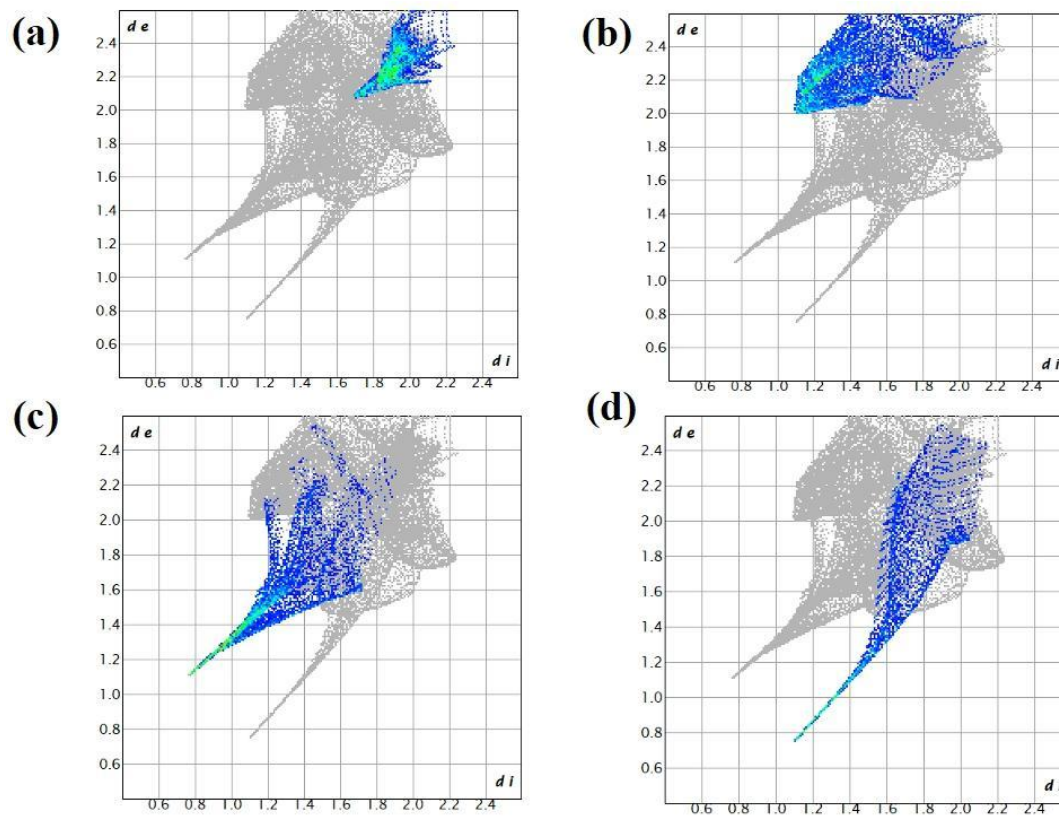
$H_2DDS[I_3][I_5].4H_2O$; d_e 2,1 Å e d_i 1,1 Å). As interações fortes $C\cdots I$ são formadas entre os elétrons π do anel anilina/isoxazol com $[I_5]^-$ na estrutura $SMZ[I_5].H_2O$ e anilina com $[I_5]^-$ para a estrutura de $H_2DDS[I_3][I_5].4H_2O$. O padrão de contatos intermoleculares da estrutura $SDF[I_3].0,5H_2O$ é bem singular (Figura 25), não é observado picos agudos o que sugere que os contatos têm um caráter majoritariamente dispersivo. Esse comportamento pode ser decorrente do empacotamento “sanduíche” e de ligações de hidrogênio não-clássicas das moléculas de SDF e os coformadores H_2O e $[I_3]^-$. O contato de maior força relativa seria $N1-H1c\cdots O3$ entre a molécula de sulfã e a molécula de água (d_e 1,3 e d_i 0,9; Figura 29).

Figura 25 - Representação da distribuição dos contatos intermoleculares para as estruturas $SMZ[I_5].H_2O$, $SDZ_2[I_4]$ e $H_2DDS[I_3][I_5].4H_2O$ obtidos através da análise da superfície de Hirshfeld.



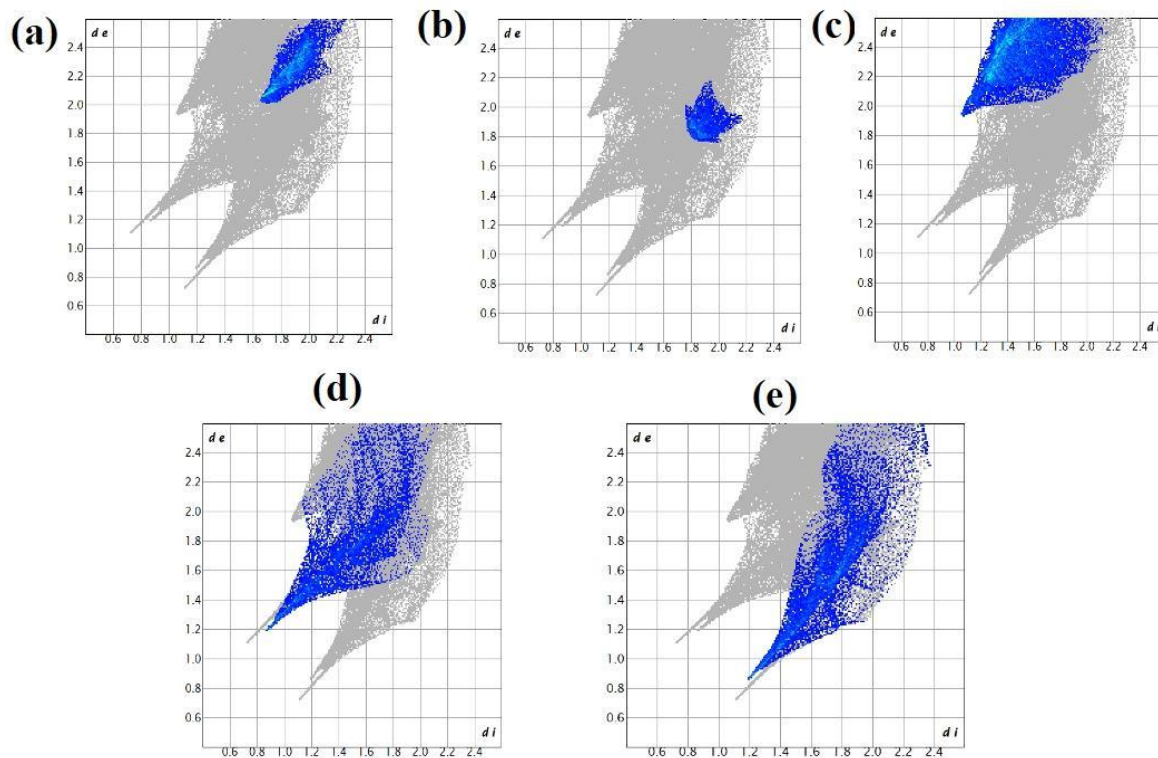
Fonte: Do autor

Figura 26 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) $\text{C}\cdots\text{I}$, (b) $\text{H}\cdots\text{I}$, (c) $\text{H}\cdots\text{O}$ e (d) $\text{O}\cdots\text{H}$.



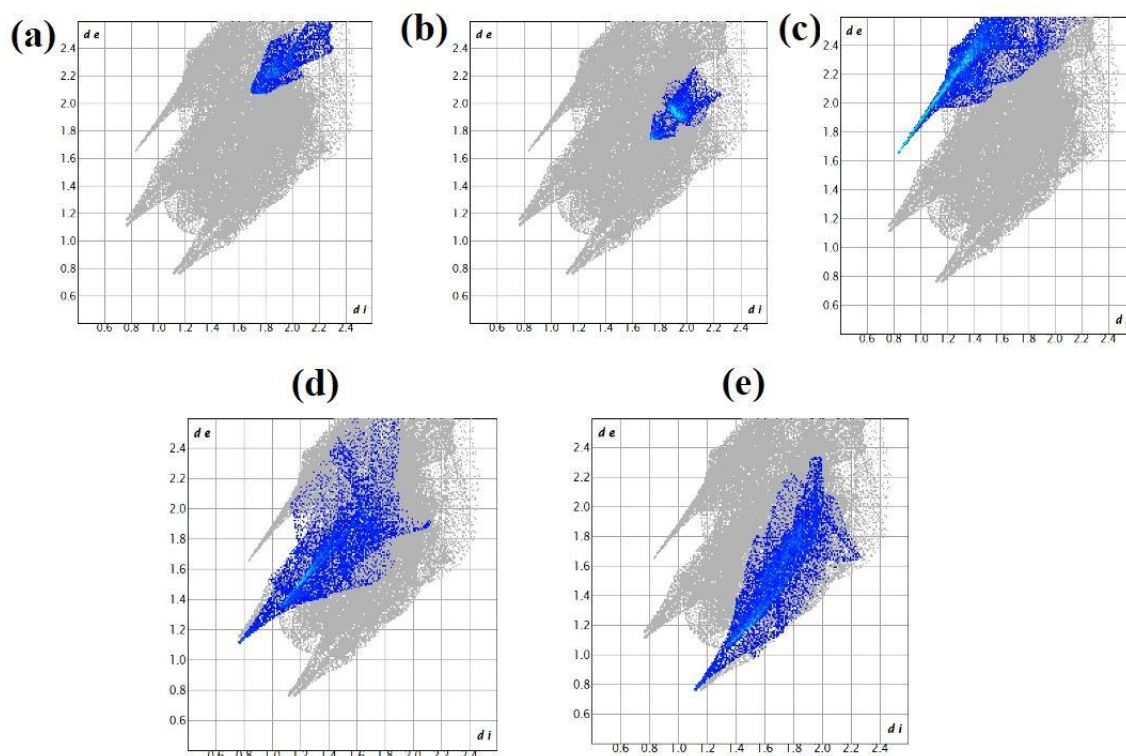
Fonte: Do autor.

Figura 27 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura $\text{SMZ}[\text{I}_5]\cdot\text{H}_2\text{O}$. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) $\text{C}\cdots\text{I}$, (b) $\text{C}\cdots\text{C}$, (c) $\text{H}\cdots\text{I}$, (d) $\text{H}\cdots\text{O}$ e (e) $\text{O}\cdots\text{H}$.



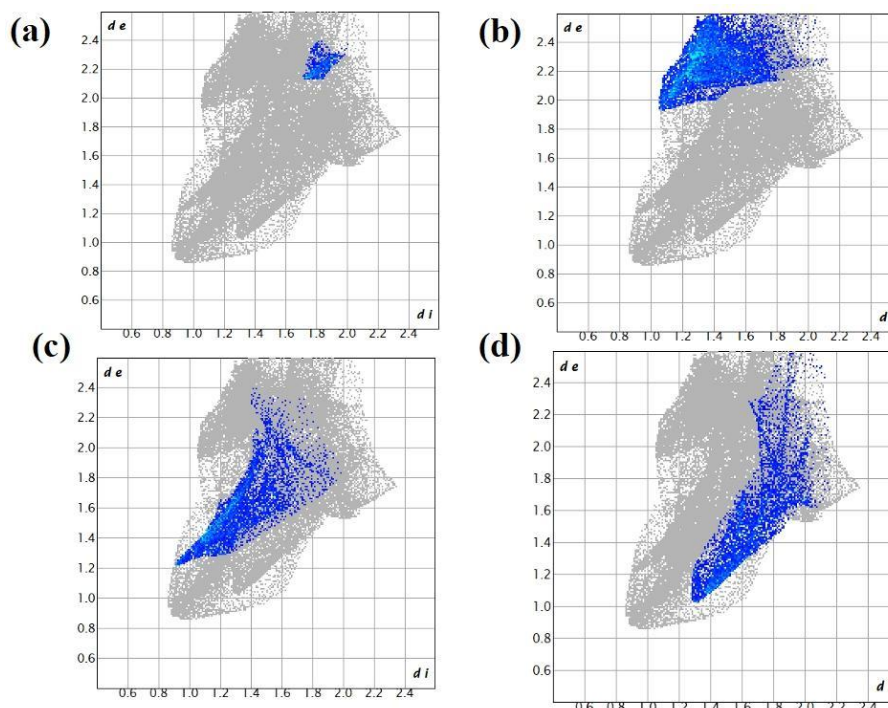
Fonte: Do autor.

Figura 28 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) $\text{C}\cdots\text{I}$, (b) $\text{C}\cdots\text{C}$, (c) $\text{H}\cdots\text{I}$, (d) $\text{H}\cdots\text{O}$ e (e) $\text{O}\cdots\text{H}$.



Fonte: Do autor.

Figura 29 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) $\text{C}\cdots\text{I}$, (b) $\text{H}\cdots\text{I}$, (c) $\text{H}\cdots\text{O}$ e (d) $\text{O}\cdots\text{H}$.



Fonte: Do autor.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS POLIIODETOS DE SULFONAMIDA E SULFONA

4.3.1 Difração de raios X pela técnica de policristais (PXRD) e método de Rietveld

O refinamento de Rietveld mostrou que o material policristalino dos quatro sais obtidos neste trabalho, $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$, $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$, $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ (Tabela 9, Figuras 30-33), correspondem às suas respectivas fases determinadas por difração de monocristal sem presença de fases espúrias, pelo menos dentro do limite de detecção da difração de raios X por policristais. A amostra de $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ mostrou ter baixo poder de espalhamento o que influenciou nos índices de discrepância (RF-factor, Bragg R-factor, R_{exp} , R_{wp}) do refinamento (Tabela 9, Figura 30). Os modelos de refinamento apontaram para orientações preferenciais nos planos (1 1 0) e (0 2 0) para as amostras de $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ (Figura 30) e $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ (Figura 31), respectivamente. O sal

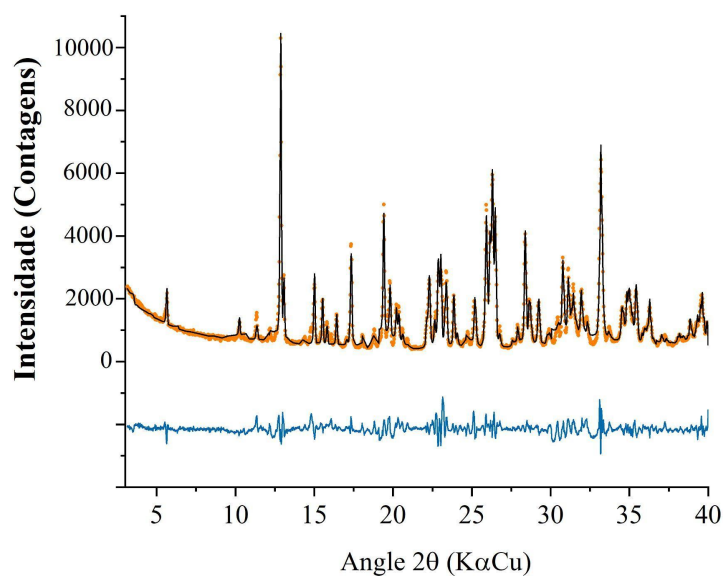
$\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ apresenta uma orientação preferencial no pico (0 4 3) que até o presente momento continua sendo desafiador no sentido de se ter um bom ajuste entre os perfis experimental e calculado (Figura 32). Dificuldade ainda maior foi observada para o sal $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ (Figura 33) em que a orientação preferencial foi definida no índice de Miller (2 1 4) em $\sim 22^\circ$ (2θ) que tem a contribuição de 8 reflexões independentes por simetria.

Tabela 9 - Parâmetros de cela refinados e índices de qualidade obtidos pelo método de Rietveld para os sais de $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$, $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$, $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$.

| Parâmetro Refinado | $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ | $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ | $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ | $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ |
|--------------------|---|----------------------------|--|--|
| $a/\text{Å}$ | 8,126 (3) | 5,836 (1) | 7,199 (3) | 10,061 (2) |
| $b/\text{Å}$ | 9,387 (3) | 12,081 (3) | 20,295 (7) | 23,024 (6) |
| $c/\text{Å}$ | 16,212 (5) | 12,524 (5) | 18,728 (6) | 13,063 (8) |
| $\alpha/^\circ$ | 74,036 (3) | 62,413 (2) | 90 | 90 |
| $\beta/^\circ$ | 87,244 (3) | 88,067 (4) | 94,465 (7) | 90 |
| $\gamma/^\circ$ | 72,563 (2) | 76,176 (3) | 90 | 90 |
| RF-factor | 9,33 | 2,95 | 5,60 | 9,91 |
| Bragg R-factor | 7,50 | 4,00 | 13,50 | 12,32 |
| R_{exp} | 5,56 | 3,09 | 8,81 | 7,84 |
| R_{wp} | 23,4 | 16,1 | 27,7 | 25,9 |

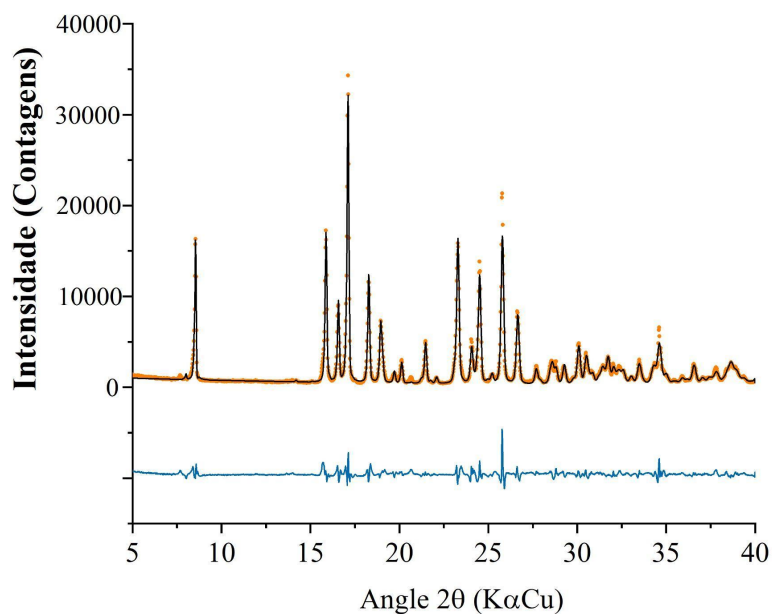
Fonte: Do autor.

Figura 30 - Análise de Rietveld dos padrões de PXRd do SMZ[I₅].H₂O. O padrão experimental (círculos laranjas) e calculado (linha contínua preta), e também, a curva de diferença entre os perfis experimental e calculado (linha contínua azul).



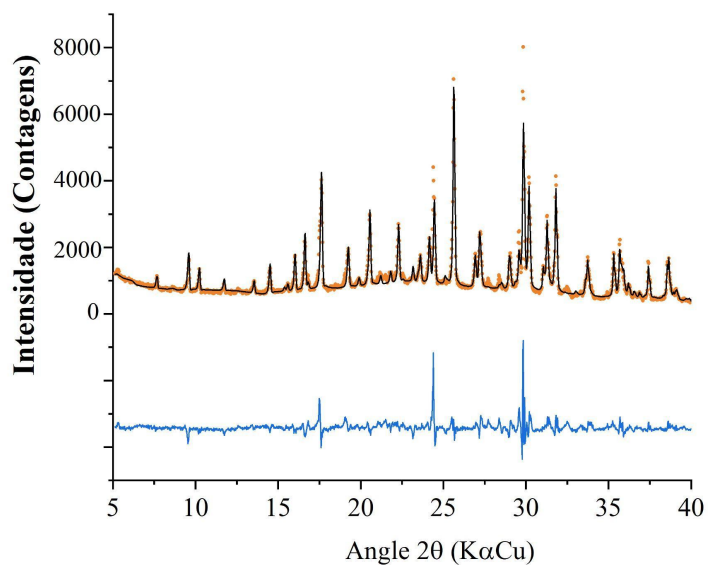
Fonte: Do autor.

Figura 31 - Análise de Rietveld dos padrões de PXRd do SDZ₂[I₄]. O padrão experimental (círculos laranjas) e calculado (linha contínua preta), e também, a curva de diferença entre os perfis experimental e calculado (linha contínua azul).



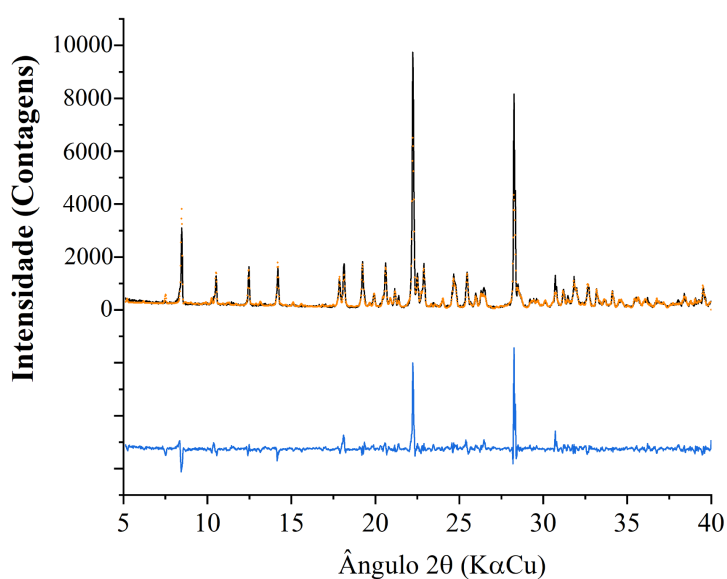
Fonte: Do autor.

Figura 32 - Análise de Rietveld dos padrões de PXRD $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. O padrão experimental (círculos laranjas) e calculado (linha contínua preta), e também, a curva de diferença entre os perfis experimental e calculado (linha contínua azul).



Fonte: Do autor.

Figura 33 - Análise de Rietveld dos padrões de PXRD $\text{SDF}[\text{I}_3]\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$. O padrão experimental (círculos laranjas) e calculado (linha contínua preta), e também, a curva de diferença entre os perfis experimental e calculado (linha contínua azul).



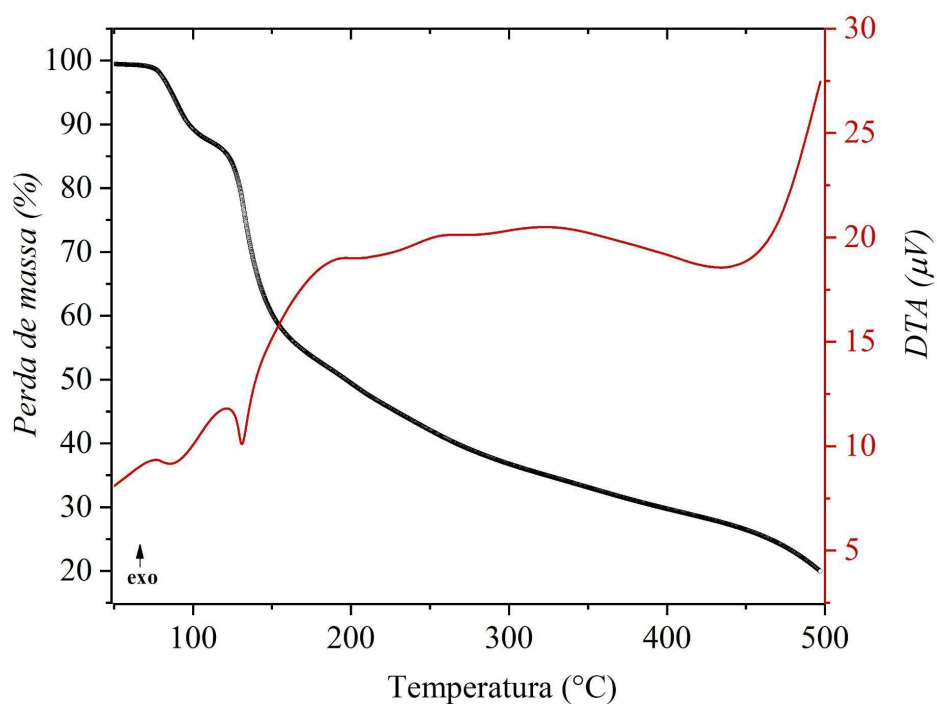
Fonte: Do autor.

4.3.2 Análise térmica

As curvas de DTA e TG simultâneas do $\text{SMZ}[\text{I}_5]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Figura 34) mostra dois eventos endotérmicos entre 79-116 °C e em 131 °C: o primeiro está relacionado com a perda de $\text{HI}_{(\text{g})}$ a partir da fragmentação do ânion pentaiodeto (exp. mass. 13,7%; teor. mass. 14,1%), e outro, corresponde a perda simultânea de $\text{I}_{2(\text{g})}$ e da molécula de água de cristalização (exp. mass. 30%, teor. mass. 26,9%). Acima de 160 °C a amostra inicia o processo de decomposição. Os resultados de $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ também apresentam dois eventos endotérmicos: um pico agudo em 176 °C e uma região larga entre 202 a 252 °C, ambos correspondentes a liberação de $\text{I}_{2(\text{g})}$ em dois processos (exp. mass. 56,6%; teor. mass. 50,3%) a partir da clivagem do ânion $[\text{I}_4]^{2-}$ (Figura 35).

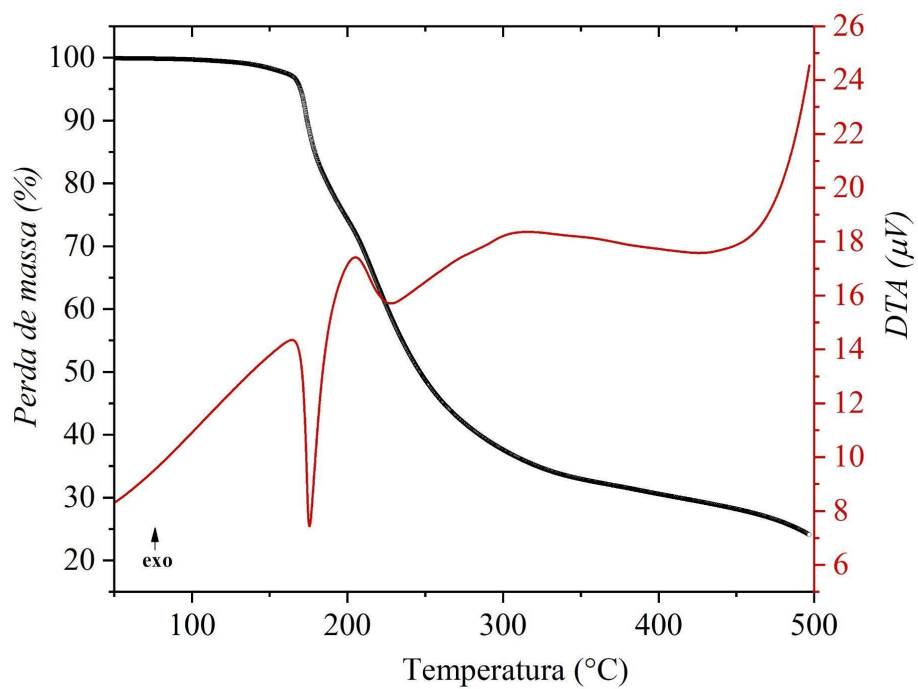
As curvas de DTA e TG obtidas do $\text{SDF}[\text{I}_3]\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (Figura 36) mostram a perda da água estrutural em 90 °C (exp. mass. 4,5%, teor. mass. 5,5%) e do iodeto à 179 °C (exp. mass. 71%; teor. mass. 67,8%). Por fim, as curvas obtidas para $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Figura 37), mostram a perda simultânea das moléculas de água e iodetos estruturais em um único processo entre 60-140 °C (exp. mass. 38%, teor. mass. 43,3%) em processo endotérmico contínuo na curva de DTA (linha vermelha fina), seguido pelo processo de decomposição da amostra.

Figura 34 - Curvas de DTA (vermelha) e TG (preta) para o sal SMZ[I₅].H₂O.



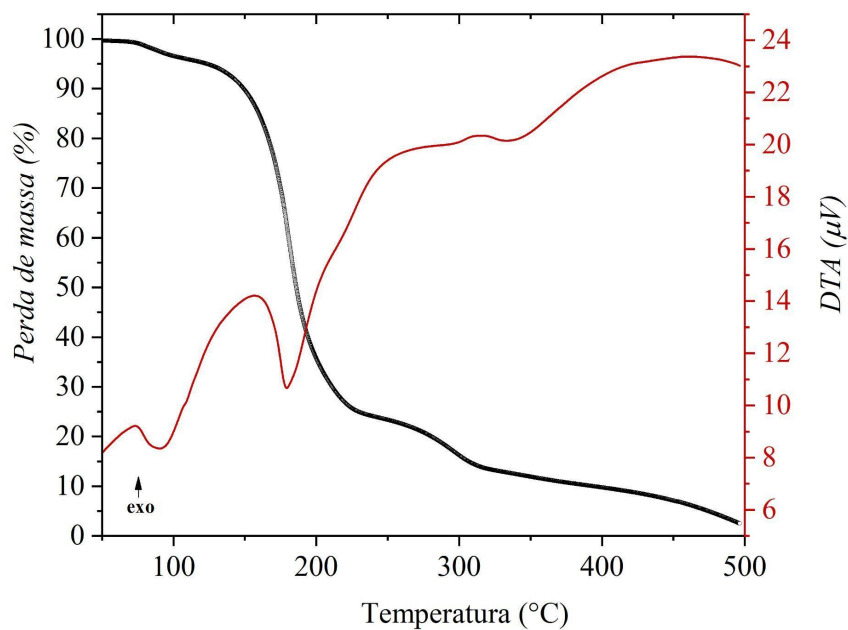
Fonte: Do autor.

Figura 35 - Curvas de DTA (vermelha) e TG (preta) para o sal SDZ₂[I₄].



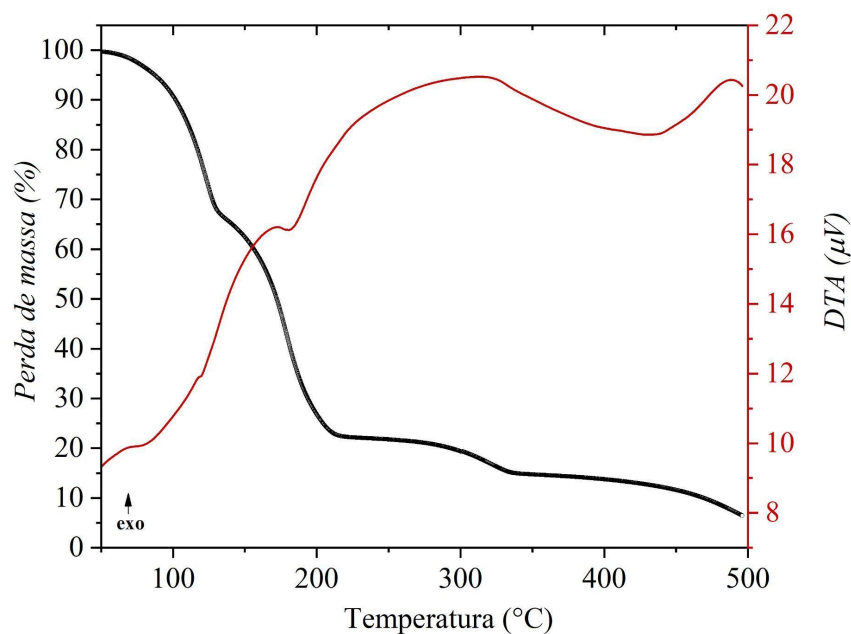
Fonte: Do autor.

Figura 36 - Curvas de DTA (vermelha) e TG (preta) para o sal $\text{SDF}[\text{I}_3] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Do autor.

Figura 37 - Curvas de DTA (vermelha) e TG (preta) para o sal $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Do autor.

Para as sulfonamidas isoladas se observam os eventos da fusão antecedente ou simultâneo ao processo de decomposição, como descrito na literatura (MAURY L. *et al.*,

1985; LI P. *et al.*, 2021; MELO C. C. *et al.*, 2020; COOK L. E.; HILDEBRAND D. A., 1974): determinado para SMZ em 171 °C (Figura A2.1), SDZ em 264 °C (Figura A2.2), SDF em 165 °C (Figura A2.3) e DDS em 176 °C (Figura A2.4).

4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

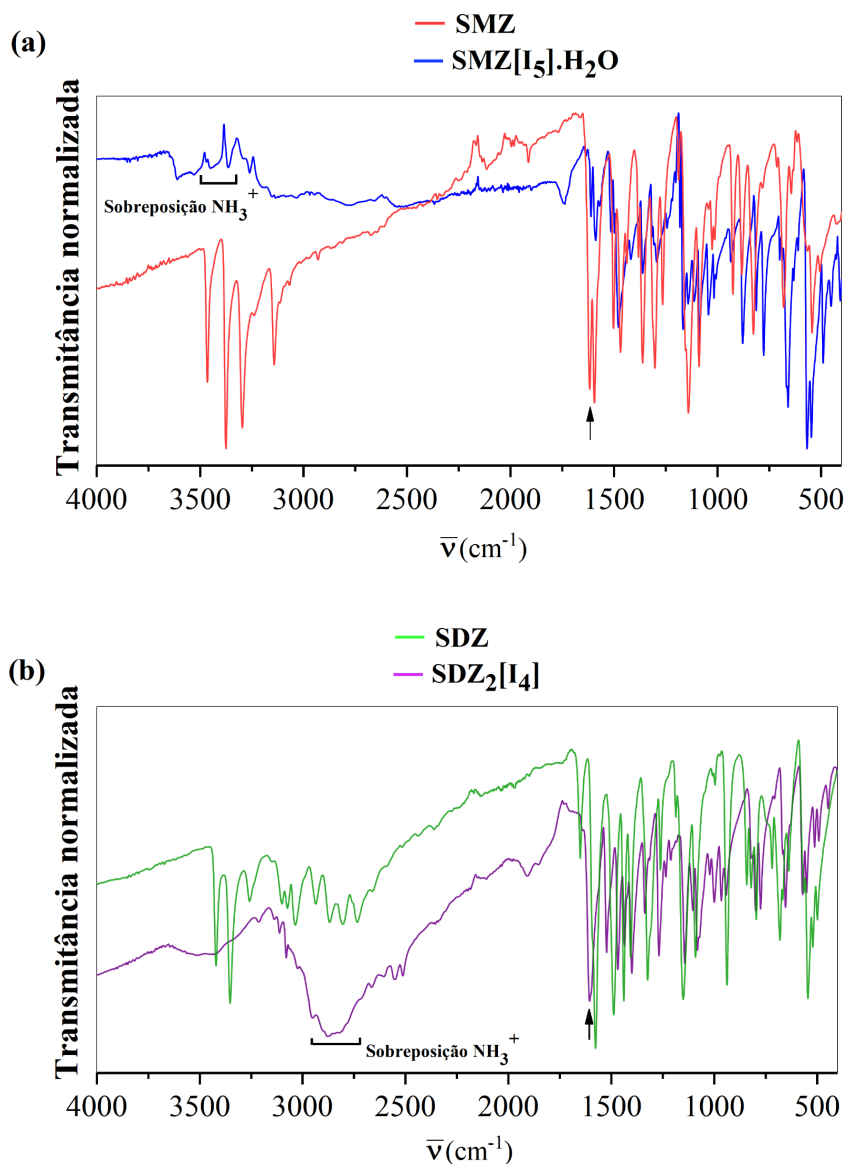
Os espectros de infravermelhos dos sais SMZ[I₅].H₂O e SDZ₂[I₄] comparados às suas respectivas sulfonamidas isoladas estão apresentados na Figura 38. A região do espectro 3500-2500 cm⁻¹ contém os modos vibracionais N–H e C–H característicos das sulfonamidas (Tabela 10), podendo ser utilizados como diagnóstico da formação dos sais. Como esperado, as vibrações assimétricas e simétricas do grupo NH₃ estão suprimidas ou deslocadas/sobrepostas confirmando a protonação da base orgânica (OLIVEIRA C. H. M. *et al.*, 2019). Foi observado para o SMZ[I₅].H₂O os νO—H em 3609 cm⁻¹ relacionado a molécula de água e o deslocamento/sobreposição dos ν_{as}(NH₂) e ν_s(NH₂) para 3429 e 3364 cm⁻¹, respectivamente (Figura 38a). Os ν(NH₂) para SDZ₂[I₄] sofrem alargamento e deslocamento para 2863 cm⁻¹ (Figura 38b) com a supressão dos estiramentos da banda ν(NH₂) e ν(CH). Observa-se também o deslocamento/alargamento das bandas atribuídas à deformação angular da ligação NH₂, ocorrente em 1744 cm⁻¹ nas sulfas livres, para 1608 cm⁻¹ e 1679 cm⁻¹ nos sais SMZ[I₅].H₂O e SDZ₂[I₄], respectivamente.

Tabela 10 - Principais bandas no espectro no FT-IV para SMZ[I₅].H₂O e SDZ₂[I₄].

| Vibrações | SMZ | SMZ[I ₅].H ₂ O | SDZ | SDZ ₂ [I ₄] |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|--|
| ν _{as} (NH ₂) | 3466 cm ⁻¹ | Deslocado para 3429 cm ⁻¹ | 3422 cm ⁻¹ | Suprimido e deslocado para 2863 cm ⁻¹ |
| ν _s (NH ₂) | 3377 cm ⁻¹ | 3364 cm ⁻¹ | 3352 cm ⁻¹ | Suprimido e deslocado para 2863 cm ⁻¹ |
| ν(NH) | 3297 cm ⁻¹ | 3261 cm ⁻¹ | 3262 cm ⁻¹ | Suprimido |
| ν _{as} (CH) | 3144 cm ⁻¹ | Suprimido | 3120 cm ⁻¹ | Suprimido |
| ν _s (CH) | 3144 cm ⁻¹ | Suprimido | 2633 cm ⁻¹ | Suprimido |
| ν(OH) | – | 3609 cm ⁻¹ | – | – |

Fonte: Do autor.

Figura 38 - Espectro de infravermelho para os sais de (a) SMZ[I₅].H₂O e (b) SDZ₂[I₄].

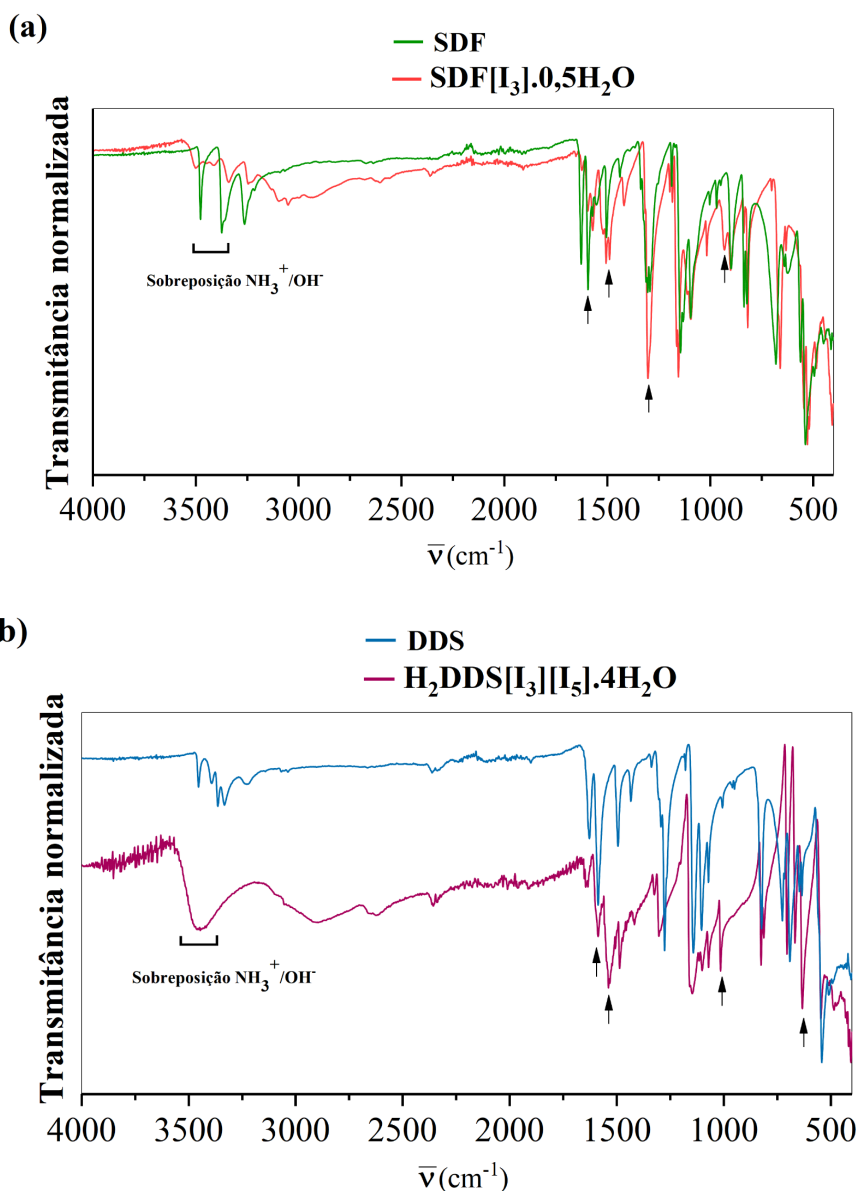


Fonte: Do autor.

Os espectros infravermelho dos sais SDF[I₃].0,5H₂O e H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O, comparados às suas respectivas sulfonamidas isoladas são apresentados na Figura 39. As bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ são bem definidas para as moléculas de SDF e DDS (Tabela 11). O espectro do sal SDF[I₃].0,5H₂O mostra uma sobreposição das bandas $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ e $\nu(\text{OH})$ entre 3577 a 3390 cm⁻¹ e pouca alteração na posição das bandas $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ e $\nu_{\text{as}}(\text{CH})$ quando comparado ao espectro de SDF (Figura 39a). O espectro do sal H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O mostra os $\nu(\text{NH}_2)$ e $\nu(\text{OH})$ deslocados para uma única banda larga em 3455 cm⁻¹ (Figura 39b). As bandas de deformação angular do grupo NH₂ próximas a 1500 cm⁻¹ apresentaram-se alargadas para ambos os sais em relação às respectivas base-livre. As

bandas da deformação angular previstas para o grupo sulfonil coalescem para uma única banda em 1298 cm^{-1} para o sal $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$, que pode estar relacionado à interação intermolecular $\text{O1}\cdots\text{H1-N}$ (vide parte da discussão da estrutura cristalina). É também observado um possível efeito “*scissoring*” da ligação O–H (molécula de água) em 936 cm^{-1} .

Figura 39 - Espectro de infravermelho para os sais de (a) $\text{SDF}[\text{I}_3].0,5\text{H}_2\text{O}$ e (b) $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Do autor.

Tabela 11 - Atribuição das principais bandas do espectro na região do infravermelho para SDF[I₃].0,5H₂O e H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O.

| Vibrações | SDF | SDF[I ₃].0,5H ₂ O | DDS | H ₂ DDS[I ₃][I ₅].4H ₂ O |
|-------------------------------|-----------------------|--|------------------------------|--|
| ν_{as} (NH ₂) | 3480 cm ⁻¹ | 3461 e 3344 cm ⁻¹ | 3455 e 3390 cm ⁻¹ | Suprimidas e sobrepostas em uma única banda em 3455 cm ⁻¹ |
| ν_s (NH ₂) | 3370 cm ⁻¹ | 3241 cm ⁻¹ | 3370 e 3332 cm ⁻¹ | |
| ν (NH) | – | – | – | – |
| ν_{as} (CH) | 3260 cm ⁻¹ | 3248 cm ⁻¹ | 3228 cm ⁻¹ | Suprimida |
| ν_s (CH) | 3260 cm ⁻¹ | 3157 até 2802 cm ⁻¹ | 3228 cm ⁻¹ | Suprimida |
| ν (OH) | – | 3506 cm ⁻¹ | – | Suprimida |

Fonte: Do autor.

4.3.4 Estudo Experimental e teórico em solução

O espectro de UV das sulfonamidas isoladas mostram uma banda larga com máximo de absorção entre 286 a 290 nm nas soluções de clorofórmio e metanol (Anexo 3). Os dados dos sais de sulfonamida estão compilados nas Figura 40 e 41 que mostram novas bandas com máximo de absorção em 260 nm (apenas para o espectro de SDF[I₃].0,5H₂O em clorofórmio), 358 ou 359 nm, e 507 ou 508 nm (apenas para os espectros coletados em clorofórmio).

Os cálculos computacionais, usando o funcional MPW1PW91 e a base DGDZVP (TIWARY A. S. *et al.*, 2008; SISKONEN A.; PRIMAGII A., 2017) revelam que as novas bandas observadas nos espectros dos sais podem estar associadas com o complexo I₂/solvente e o complexo I₂/sulfa com o solvente (Tabela 12).

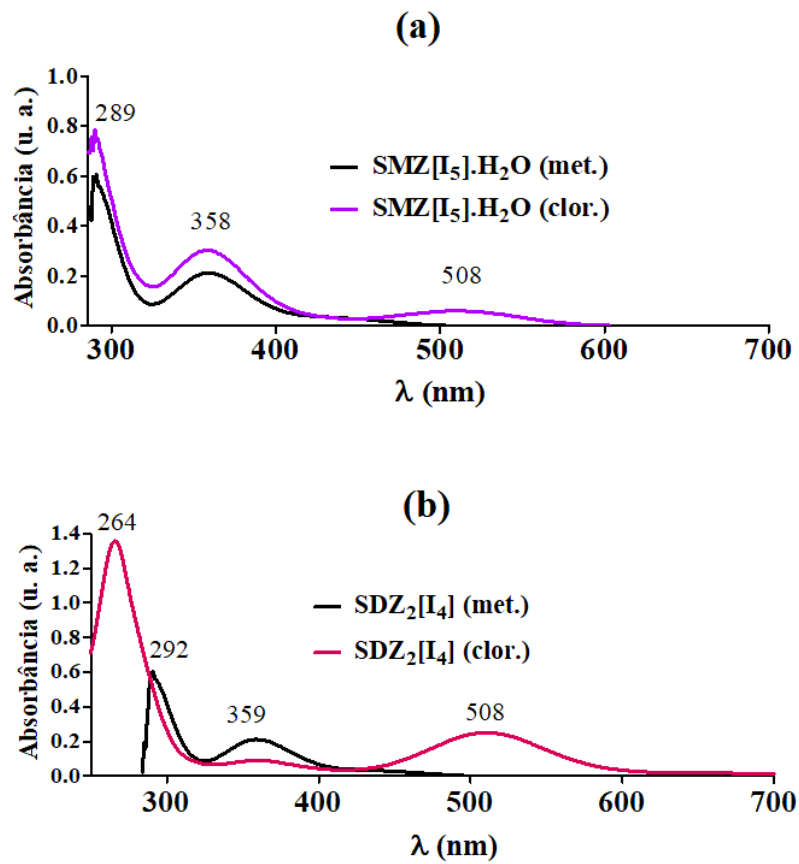
Tabela 12 - Dados da simulação dos espectros de UV-Vis do complexo I₂/solvente com diferentes funcionais usando a base DGDZVP.

| <i>Funcional</i> | <i>Simulação em metanol</i> | | | <i>Simulação em clorofórmio</i> | | |
|------------------|-----------------------------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|
| B3LYP | 302,2 | 420,8 | 526,3 | 295,5 | 371,0 | 394,7 |
| MPW1PW91 | 278,1 | 369,8 | 385,9 | 277,6 | 360,1 | 383,5 |
| HSEH1PBE | 284,5 | 385,6 | 402,6 | 285,2 | 362,8 | 386,4 |

Fonte: Do autor.

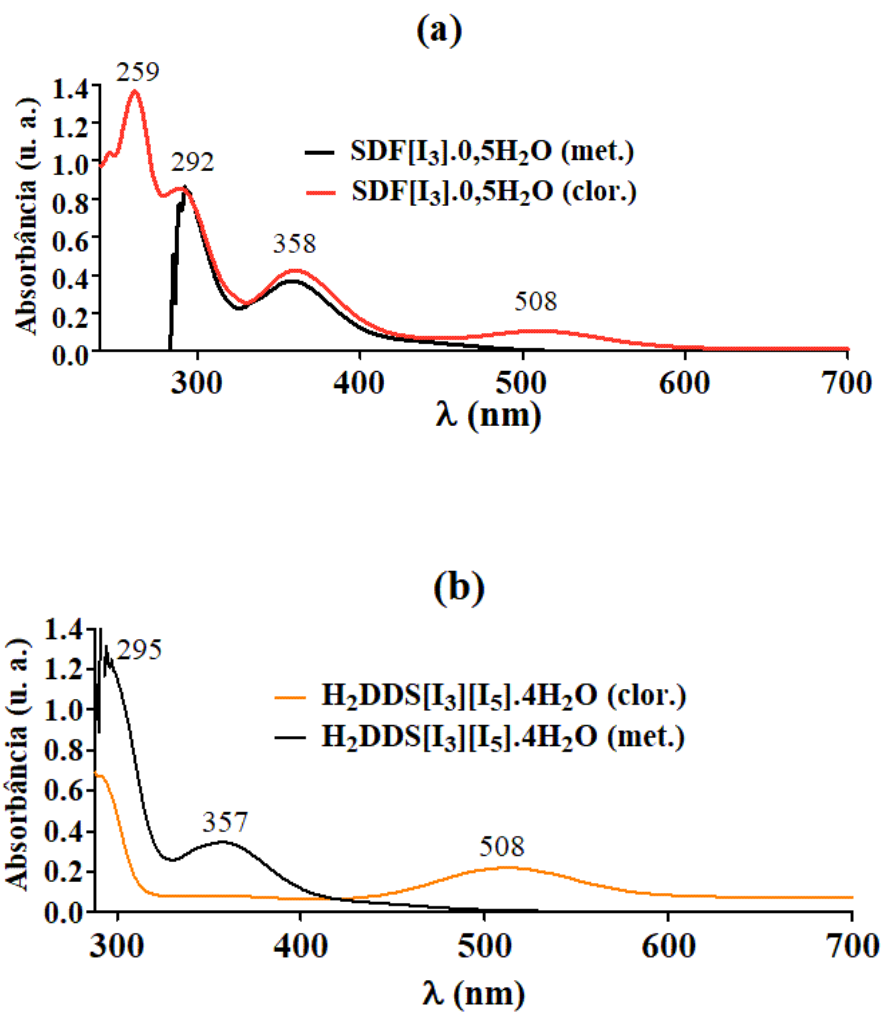
As bandas observadas com máximo de absorção em 358 ou 359 nm são atribuídas, com base no modelo computacional utilizado, à transição HOMO/LUMO do complexo I₂/solvente. O estado HOMO para o complexo do sal é caracterizado como uma contribuição do orbital π^* do I₂ (Figura 42). Além disso, o estado HOMO tem uma contribuição dos orbitais não-ligantes dos átomos de oxigênio e cloro, e ainda, uma interação atrativa do átomo de cloro com os orbitais π^* do I₂. Assim, o estado LUMO tem contribuição dos orbitais $2\sigma^*$ (I₂) e dos orbitais σ^* (solução de metanol) ou π^* (solução de clorofórmio). A energia de excitação eletrônica foi determinada em 3,210 eV para o sistema em metanol e 3,233 eV para o sistema em clorofórmio. Os orbitais de iodo obtidos estão em concordância com resultados da literatura (YU A. et al., 2013). As bandas com máximo de absorção em 507 e 508 nm foram atribuídas à transferência de carga para a molécula de clorofórmio (DWIVEDI P. C. ; RAO C. N. R., 1970). A banda observada em 260 nm para o sal SDF[I₃].0,5H₂O (Figura 41a) é associada à transição do orbital HOMO para um orbital superior como predito no modelo utilizado.

Figura 40 - Espectros de UV coletados em metanol e clorofórmio para os sais SMZ[I₅].H₂O (a) e SDZ₂[I₄] (b).



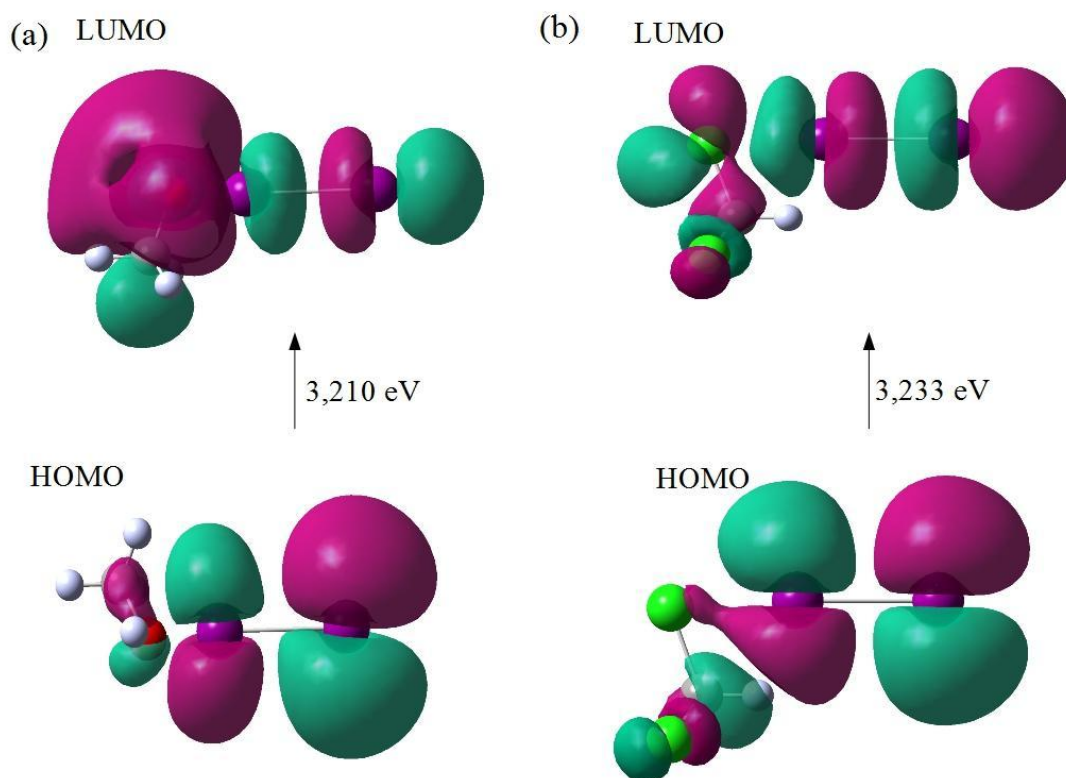
Fonte: Do autor.

Figura 41 - Espectros de UV coletados em metanol e clorofórmio para os sais $\text{SDF}[\text{I}_3] \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (a) e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (b).



Fonte: Do autor.

Figura 42 - Densidade eletrônica (isovalor 0,02) dos orbitais de fronteira (HOMO/LUMO) para o sistema I_2 em equilíbrio com os solventes metanol (a) e clorofórmio (b). Os resultados computacionais foram simulados na fase gasosa e o melhor modelo foi obtido com o funcional MPW1PW91.



Fonte: Do autor.

4.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DOS SAIS DE POLIIODETOS

Os ensaios de concentração mínima inibitória para inibição de 50% do crescimento (MIC_{50}) mostraram que as componentes I_2 ou I^- (obtido através do sal KI e iodo sólido) não tem atividade contra as bactérias testadas (Tabela 13). O sal de $SMZ[I_5].H_2O$ mostrou-se mais ativo que seu precursor SMZ e o controle positivo de cloranfenicol (CHP) contra a *E. coli* (28 vezes mais ativo que SMZ e 45 vezes mais ativo que CHP) e *S. aureus* (116 vezes mais ativo que SMZ e 182 vezes que CHP). Entretanto, o $SMZ[I_5].H_2O$ foi inativo contra a cultura de *P. aeruginosa*. Notou-se que o SMZ é 196 vezes mais ativo que o controle de CHP na cultura de *P. aeruginosa*. O sal $SDZ_2[I_4]$ é 50% menos ativo que seu precursor na cultura de *E. coli* (25 vezes mais ativo que o controle CHP). Nas culturas de *S. aureus* e *P. aeruginosa* o sal $SDZ_2[I_4]$ e seu precursor têm atividades semelhante sendo ambos

superiores ao controle positivo CHP (50 vezes mais ativo contra *P. aeruginosa* e 395 vezes mais ativo contra *S. aureus*). O sal de SDF[I₃].0,5H₂O é menos ativo que seu precursor nas culturas de *E. coli* (1,5 vezes menos ativo que SDF), *P. aeruginosa* (2,9 vezes menos ativo que SDF) e *S. aureus* (5,9 vezes menos ativo que SDF). Contudo, o sal de SDF[I₃].0,5H₂O e SDF são mais ativos que o controle CHP. A amostra H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O não demonstrou atividade nas culturas testadas e seus resultados serão discutidos posteriormente.

Tabela 13 - Sensibilidade de bactérias no ensaio de IC-50 para sulfonamidas, sais de iodo, derivados de iodo, e o controle positivo de atividade cloranfenicol (CHP). As concentrações são expressas em $\mu\text{M.mL}^{-1}$.

| Amostras | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> |
|--------------------------|----------------|----------------------|------------------|
| KI | inativo | inativo | inativo |
| I₂ | inativo | inativo | inativo |
| CHP | 3,09 | 49 | 6,19 |
| SMZ | 1,97 | 0,25 | 3,95 |
| [SMZ]⁺ | 0,069 | inativo | 0,034 |
| SDZ | 0,062 | 0,125 | 0,125 |
| [SDZ]⁺ | 0,124 | 0,124 | 0,124 |
| SDF | 0,58 | 0,15 | 0,15 |
| [SDF]⁺ | 0,87 | 0,44 | 0,88 |

Fonte: Do autor.

Células da linhagem H9c2 (*American type culture collection*, ATCC: CRL 1446) mostram uma alta tolerabilidade aos sais de sulfonamidas, a concentração limite foi de 300 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ que é equivalente a um possível efeito citotóxico em concentrações acima de 0,331 $\mu\text{M.mL}^{-1}$, 0,594 $\mu\text{M.mL}^{-1}$ e 0,525 $\mu\text{M.mL}^{-1}$ para [SMZ]⁺, [SDZ]⁺ e [SDF]⁺, respectivamente. Assim, um ensaio de IC-90 foi desenvolvido tendo uma concentração limite definida pelo ensaio de citotoxicidade. O SDZ₂[I₄] teve resultado positivo apenas no tratamento sobre a cultura de *P. aeruginosa* em que a SDZ é aproximadamente 2,0 vezes menos ativo que SDZ₂[I₄]. O sal SDF[I₃].0,5H₂O demonstrou vantagens de utilização sobre a cultura de *E. coli* (2,7 vezes mais ativo que SDF). Contudo, em uma concentração acima do experimento de citotoxicidade. Os resultados de IC-90 para o sal SMZ[I₅].H₂O observa-se vantagens de uso sobre a molécula de SMZ em todas as culturas testadas, com a atividade sendo superior entre 7 a 57 vezes mais ativo que SMZ (Tabela 14).

Tabela 14 - Sensibilidade de bactérias no ensaio de IC-90 para sulfonamidas, sais de iodo, derivados de iodo, e o controle positivo de atividade cloranfenicol (CHP). As concentrações são expressas em $\mu\text{M.mL}^{-1}$.

| Amostras | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> |
|--------------------------|----------------|----------------------|------------------|
| SMZ | inativo | 1,97 | 7,90 |
| [SMZ]⁺ | 0,138 | 0,276 | 0,138 |
| SDZ | 0,25 | 0,49 | 0,50 |
| [SDZ]⁺ | 0,99 | 0,25 | 0,99 |
| SDF | 4,67 | 0,29 | 0,58 |
| [SDF]⁺ | 1,75 | 1,75 | 1,75 |
| CHP | 12,38 | 396,2 | 12,38 |

Fonte: Do autor.

Os sais de sulfonamidas tendem a ser tóxicos para as células de microrganismos e não para as células de mamíferos como proposto pelos índices de seletividade (S. I.) (Tabela 15). Os valores obtidos para o sal SMZ[I₅].H₂O são superiores nas bactérias *E. coli* (>4,73) e *S. aureus* (>9,74) quando comparado ao SMZ (inferior a 1.0 em ambas as culturas). Por outro lado, os sais SDZ₂[I₄] e SDF[I₃].0,5H₂O têm resultados muito inferiores aos determinados para SDF e SDZ. Um único valor de corte é difícil de estimar para um antibacteriano seguro (CUSHNIE T. P. T. *et al.*, 2020), contudo os sais de sulfonamidas apresentam um valor alto de SI que com ausência de efeitos colaterais pode os posicionar como agentes promissores. Adicionalmente, uma terapia de curta duração e o uso de um único agente para tratamento de co-infecções e doenças crônicas podem justificar formulações contendo SMZ[I₅].H₂O, SDZ₂[I₄] e SDF[I₃].0,5H₂O. Assim, as células de mamíferos mostram tolerabilidade aos sais sintetizados e sugere que os sais podem ser candidatos a drogas para o tratamento de infecções por bactérias em animais ou humanos. Além disso, estudos *in vivo* são necessários para expandir a caracterização farmacológica e avaliação da atividade tópica.

Tabela 15 - Índice de seletividade (S.I.) para as sulfonamidas e seus sais contra espécies de bactérias.

| Amostras | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> |
|--------------------------|----------------|----------------------|------------------|
| SMZ | >0,60 | >4,74 | >0,30 |
| [SMZ]⁺ | >4,80 | nd | >9,74 |
| SDZ | >19,3 | >9,59 | >9,59 |
| [SDZ]⁺ | >4,79 | >4,79 | >4,79 |
| SDF | >3 | >11,6 | >11,6 |
| [SDF]⁺ | >0,60 | >1,19 | >0,60 |

Fonte: Do autor.

A amostra H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O não teve a mesma resposta que os outros sais nos ensaios de inibição (MIC₅₀) do crescimento bacteriano nas concentrações estabelecidas pela curva experimental. Um novo experimento foi proposto com alta dose do sal de H₂DDS[I₃][I₅].4H₂O (500 µg.mL⁻¹) a fim de investigar se o sal era inerte ou pouco ativo em comparação com DDS. A concentração de 500 µg.mL⁻¹ é equivalente às concentrações

2,01 ou 0,384 $\mu\text{M.mL}^{-1}$ para DDS e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Assim, foi determinado que na cultura de *S. aureus* o sal de $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ é inativo, e ainda, mostrava uma baixa taxa de inibição nas culturas de *E. coli* (17,4%) e *P. aeruginosa* (3%) (Tabela 16). A molécula de DDS inibe, aproximadamente, 64%, 36% e 15,7% do crescimento das culturas de *E. coli*, *S. aureus* e *P.aeruginosa*, respectivamente. Os dados adquiridos sugerem que não ocorreu um efeito sinérgico entre a molécula de DDS e os ânions $[\text{I}_3]^-$ e $[\text{I}_5]^-$, logo a atividade é dependente da concentração da molécula de DDS e a saturação do meio com os derivados de iodo prejudicou a atividade do composto.

Tabela 16 - Ensaio de sensibilidade de bactérias para as amostras DDS e $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$.

| Patógeno | DDS | | $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5].4\text{H}_2\text{O}$ | |
|----------------------|----------------------------|--|--|--|
| | Crescimento da cultura (%) | Concentração ($\mu\text{M.mL}^{-1}$) | Crescimento da cultura (%) | Concentração ($\mu\text{M.mL}^{-1}$) |
| <i>E. coli</i> | 33,6 | 2,01 | 82,6 | 0,384 |
| <i>S. aureus</i> | 64,0 | 2,01 | inativo | 0,384 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 84,7 | 2,01 | 97 | 0,384 |

Fonte: Do autor.

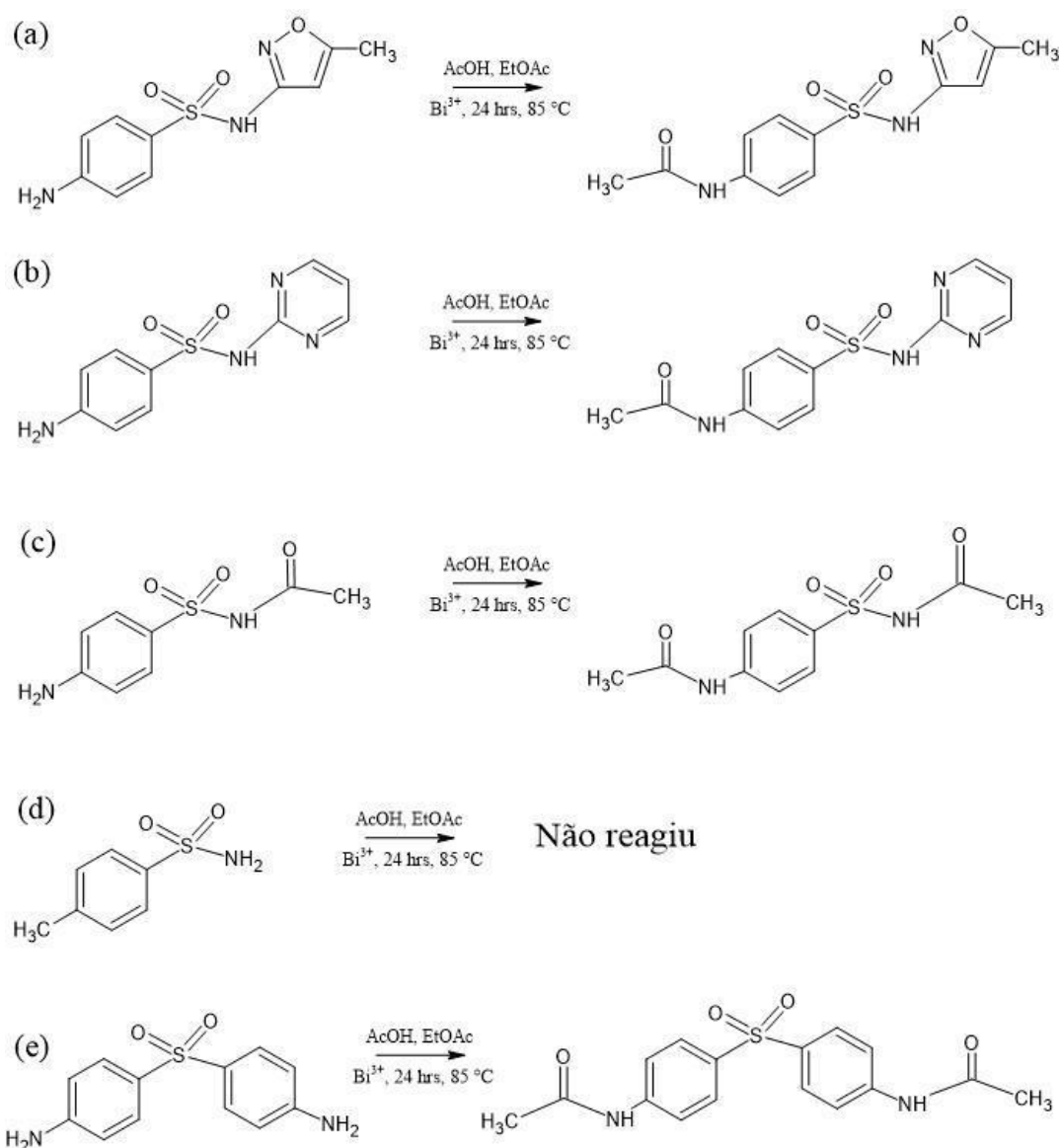
Os resultados expressivos de atividade antibacteriana para $\text{SMZ}[\text{I}_5].\text{H}_2\text{O}$ sugerem que o efeito sinérgico é necessário para um bom desempenho da sulfonamida.

4.5 SÍNTESE DAS N-ACETIL SULFONAMIDAS E SULFONA

A reação proposta para obter as N-acetil sulfonamidas e sulfona gerou os produtos esperados em fases cristalinas anidras e/ou hidratadas, com exceção, da molécula de *p*-tolueno sulfonamida (SDP) que se mostrou inerte (Esquema 2). Logo, os resultados sugerem que o mecanismo de reação pode ser seletivo para a substituição do grupo amina do anel aromático. O sucesso da reação deve estar relacionado com a disponibilidade dos elétrons do anel aromático e sua contribuição para estabilização do intermediário, sendo que a substituição no grupo SO_2-NH_2 não ocorre na estrutura da molécula de SDP (Esquema 2).

O Bi^{3+} ($\text{BiNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) é determinante para o curso da reação, a sua substituição por LiNO_3 não gerou os produtos acetilados. O final da reação é observado pela alteração da cor da solução de translúcida para amarelo/alaranjado. O produto foi separado da reação pela sua cristalização.

Esquema 2 - Produtos de síntese na modificação de sulfonamidas pela metodologia adaptada de acetilação. No esquema as reações estão representadas em **(a)** para molécula de SMZ, **(b)** SDZ, **(c)** SDC, **(d)** SDP e **(e)** DDS.



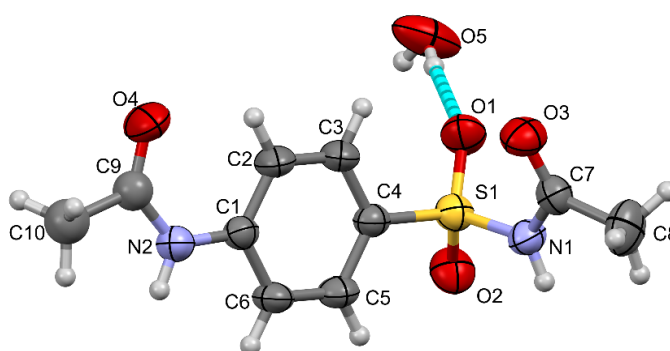
Fonte: Do autor.

4.6 ESTRUTURA DOS DERIVADOS N-ACETIL SULFONAMIDAS

N-acetil sulfacetamida (SDCAth)

A acetilação da sulfacetamida levou a formação de uma fase cristalina inédita de N-acetil sulfacetamida, uma forma monohidrato (SDCAth) (Figura 43, Tabela 17), que se soma à estrutura já conhecida da N-acetil sulfacetamida anidra (ARSHAD M. N. *et al.*, 2020).

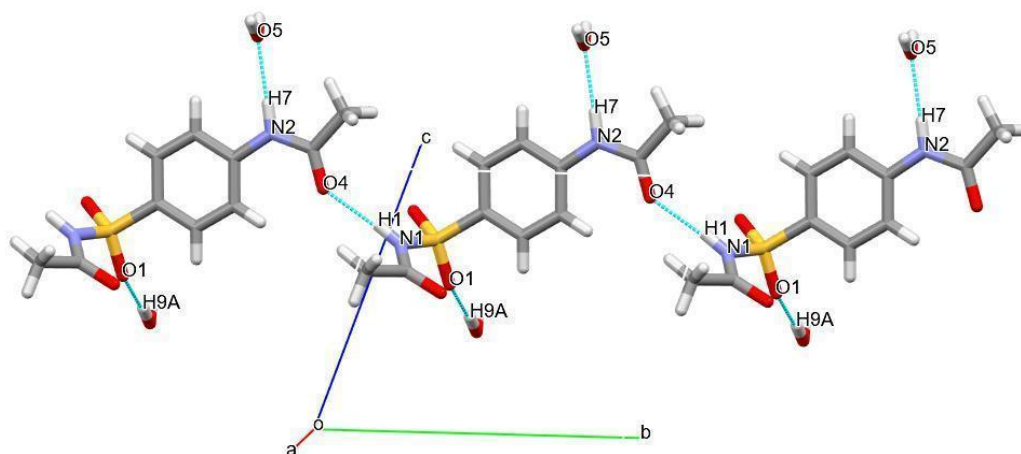
Figura 43 - Representação da unidade assimétrica da estrutura do SDCAth.



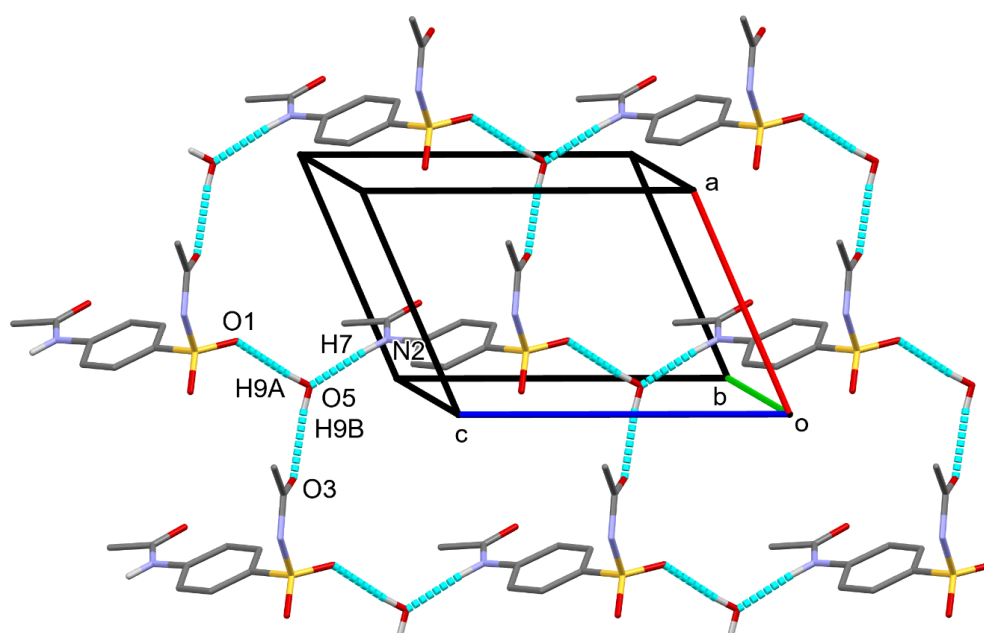
Fonte: Do autor.

A estrutura de SDCAth mostra cadeias de moléculas da sulfa paralelas à direção [0 1 0] unidas pela ligação de hidrogênio N1–H1•••O4 (Figura 44a, Tabela 18). As cadeias por sua vez se interconectam ao longo do plano *ac* por meio de ligações de hidrogênio envolvendo a água de hidratação, N2–H7•••O5 e O5–H9A•••O1 formando uma estrutura supramolecular 2D paralela ao plano (101) e com motivo $R_6^6(30)$ (Figura 44b).

Figura 44 - Representação parcial dos empacotamentos mostrando (a) a cadeia de moléculas N-acetil SDC ao longo do eixo *b* e como elas estão interconectadas (b) ao longo do plano *ac* por meio da água de hidratação. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas pontilhadas na cor ciano. Alguns átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da representação.



(a)



(b)

Fonte: Do autor.

Tabela 17 - Principais dados cristalográficos e dados do refinamento da amostra SDCAth.

| | |
|--|---|
| Fórmula Empírica | $C_{10}H_{12}N_2O_5S$ |
| Massa molar | 274,28 |
| Temperatura | 293(2) K |
| λ | 0,71073 Å |
| Sistema Cristalino | Triclínico |
| Grupo de espaço | $P\bar{1}$ |
| Parâmetros da cela unitária | $a = 7,5582(8)$ Å $\alpha = 70,110(9)^\circ$ $b = 9,5778(9)$ Å $\beta = 69,044(9)^\circ$ $c = 10,2062(10)$ Å $\gamma = 89,107(8)^\circ$ |
| vume (Å ³) | 644,056(11) Å ³ |
| Z, Z' | 2, 1 |
| Densidade (calculada) | 1,415 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorção | 0,27 mm ⁻¹ |
| F(000) | 288 |
| Difratômetro | Rigaku XtaLab Mini |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 2,928 até 31,253° |
| Número de parâmetros | 168 |
| Reflexões coletadas | 11827 |
| Reflexões independentes por simetria | 5027; R(int) = 0,0381 |
| Integralidade do dados | 99,92 % |
| Qualidade do ajuste em F ² | 1,045 |
| R [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0,0415 wR2 = 0,1214 |
| R (finais) | R1 = 0,0537 wR2 = 0,1834 |
| $\Delta\rho_{\text{máx}} \Delta\rho_{\text{mín}}$ (e.Å ⁻³) | 0,28 e -0,37 |

Fonte: Do autor.

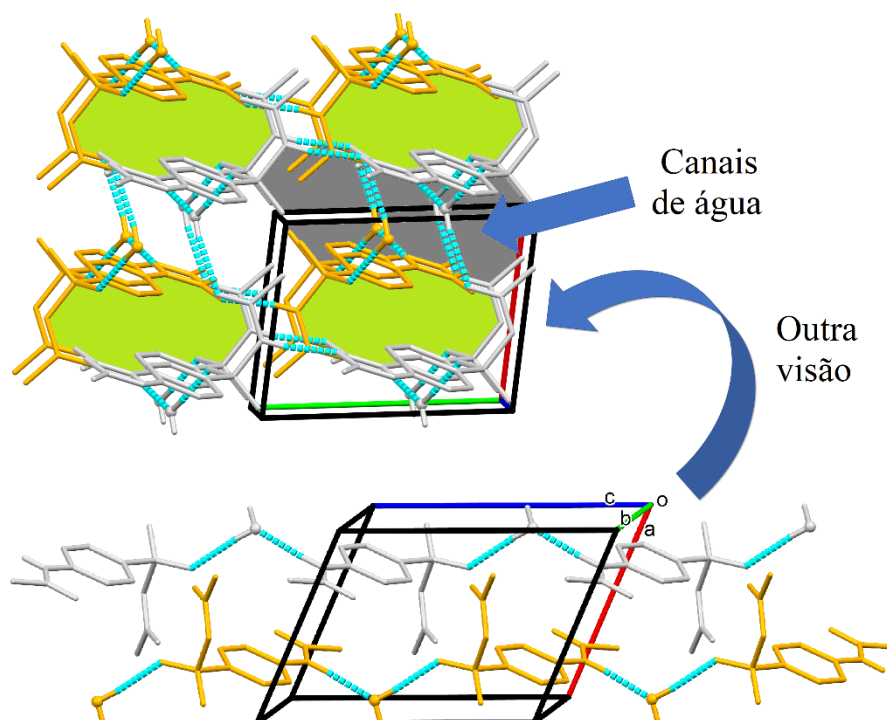
Tabela 18 - Dados das interações intermoleculares para a estrutura SDCAth.

| <i>Geometria</i> | D...A (Å) | H...A (Å) | D-H (Å) | Ângulo de ligação (°) |
|------------------|-----------|-----------|---------|-----------------------|
| N1-H1...O4 | 2,761 | 2,011 | 0,880 | 170,85 |
| N2-H7...O5 | 2,861 | 2,111 | 0,880 | 174,34 |
| O5-H9A...O1 | 2,877 | 2,147 | 0,820 | 174,34 |
| O5-H9B...O3 | 2,902 | 2,172 | 0,757 | 168,95 |
| C8-H2A...O4 | 3,360 | 2,590 | 0,960 | 145,93 |
| C8-H2C...O2 | 3,453 | 2,683 | 0,960 | 168,04 |
| C3-H4...O3 | 3,220 | 2,450 | 0,930 | 152,80 |
| C5-H5...O2 | 3,229 | 2,459 | 0,930 | 145,18 |
| C10-H8C...O4 | 3,456 | 2,686 | 0,960 | 153,16 |
| C10-H8A...O5 | 3,500 | 2,630 | 0,960 | 146,11 |

Fonte: Do autor.

Os dímeros de inversão de N-acetil SDC se conectam ao longo do eixo de cela *c* da cela unitária por meio da molécula de água gerando duplas cadeias infinitas que por sua vez também estão interconectadas pelas moléculas de água (Figura 45). Os *voids* ocupados pela água tem um volume de 23,98 Å³ correspondendo a 3,7% do volume total da estrutura. No empacotamento, a repetição desse motivo estrutural constitui um canal preenchido com as moléculas de água classificando a estrutura como um hidrato de canal estequiométrico.

Figura 45 - Representação da estrutura de SDCAth enfatizando a simetria de inversão e sua contribuição no empacotamento.

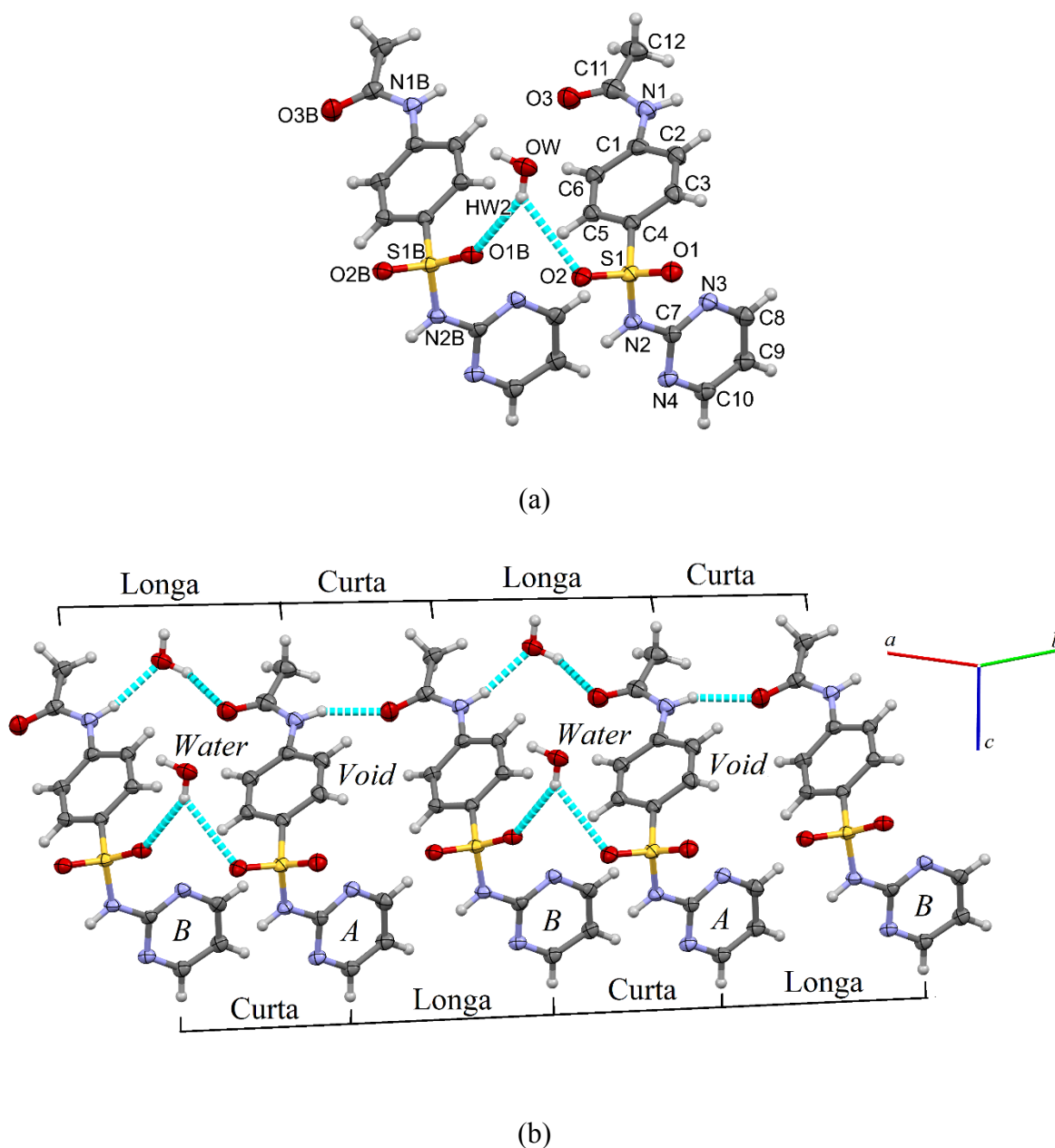


Fonte: Do autor.

N-acetil sulfadiazina (SDZAth)

Um hemidrato inédito da N-acetil-sulfadiazina (SDZAth) foi confirmado pela resolução estrutural (Figura 46). Um olhar desatento à disposição das duas moléculas independentes por simetria na unidade assimétrica (Figura 46a) leva a suspeição de uma simetria translacional negligenciada e assim de uma cela unitária e/ou simetria de grupo de espaço diferente da estabelecida. Entretanto, um olhar atento ao empacotamento do dímero hidratado ao longo da direção $[-110]$ permite verificar que a entrada da água na estrutura quebra a simetria translacional das moléculas de SDZ. Há uma alternância de moléculas de água e vacâncias (voids) ao longo da direção $[-110]$. Moléculas vizinhas intercaladas pela molécula de água tem os grupos N-acetil mais distantes e os grupos sulfonamida mais próximos ocorrendo exatamente o contrário para as moléculas intercaladas por Voids (Figura 46b).

Figura 46 - (a) Representação elipsoidal (50% de probabilidade) da unidade assimétrica da SDZAth e (b) e seu empacotamento ao longo da direção $[-110]$. Ligações de hidrogênio representadas por linhas tracejadas na cor ciano.



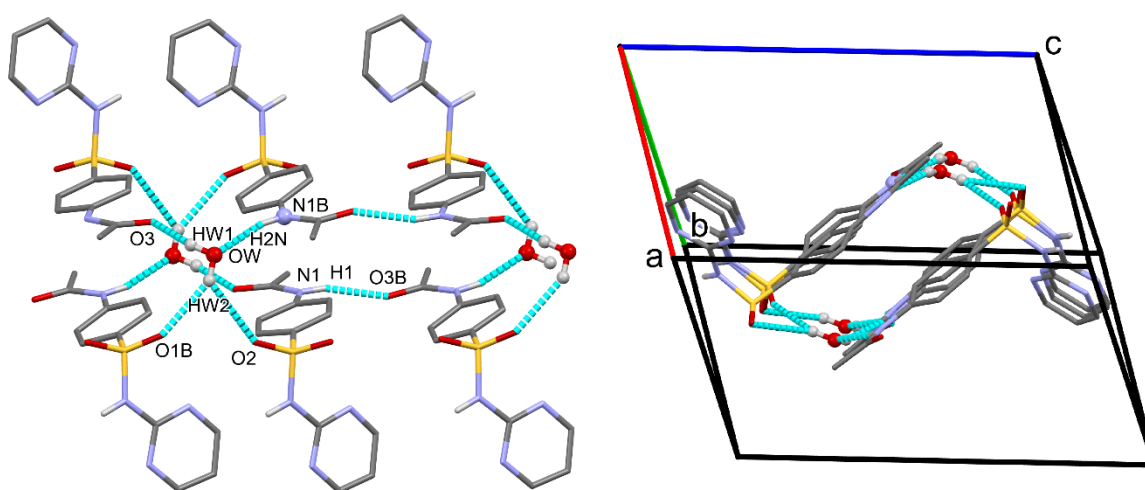
Fonte: Do autor.

O centro de inversão do grupo espacial resulta em uma dupla-cadeia de moléculas de N-acetil sulfadiazina ao longo da direção $[-110]$ (Figura 47), estabilizadas por ligações de hidrogênio tendo a água como receptora ($N1B-H2N \cdots OW$) e doadora ($OW-HW1 \cdots O3$)

de ligação de hidrogênio para o grupo N-acetil além de ser doadora bifurcada para o grupo sulfa (OW-HW2...O2 e OW-HW2...O1B) (Tabela 19).

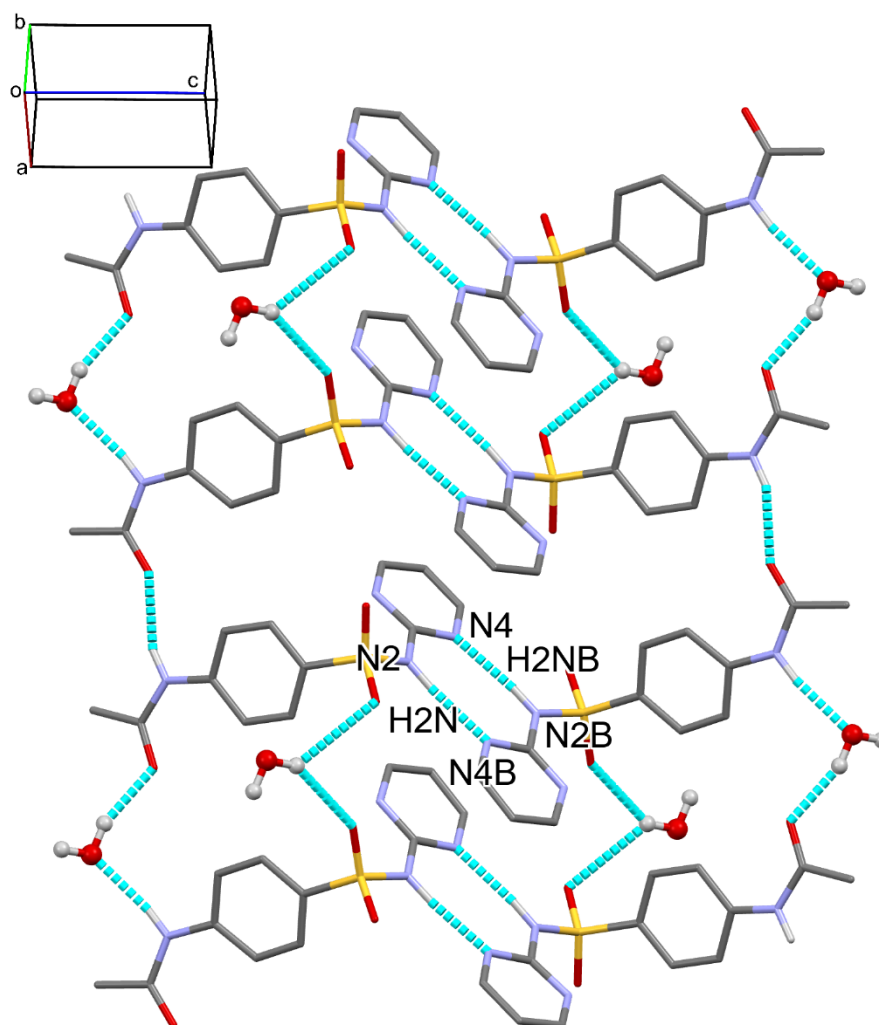
As duplas-cadeias por sua vez se conectam via ligação de hidrogênio (N2-H2N...N4B e N2-H2N...N4B), de motivo $R_2^2(8)$, ao longo da direção [001], envolvendo grupos amina e pirimidina de moléculas de N-acetil SDZ independentes por simetria cristalográfica (Figura 48). Dessa forma uma rede de ligação de hidrogênio supramolecular 2D, paralela ao plano (110) é formada (Figura 49). O empilhamento dessas camadas ao longo da direção [110] é estabilizado por interações de Van der Waals. Vale mencionar que o volume preenchido pela molécula de água corresponde 1,0% ($12,81 \text{ \AA}^3$) do volume total da célula unitária, quando realizado o cálculo de vacâncias com um espaçamento de rede de $0,7 \text{ \AA}$ e um raio de análise de $1,1 \text{ \AA}$. Os principais dados cristalográficos da medida de SDZAth estão contidos na Tabela 20.

Figura 47 - Representação da dupla cadeia centrossimétrica ao longo da direção [-110] conectadas por ligações de hidrogênio envolvendo a água de cristalização. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Os átomos de hidrogênio não envolvidos em ligações de hidrogênio foram omitidos.



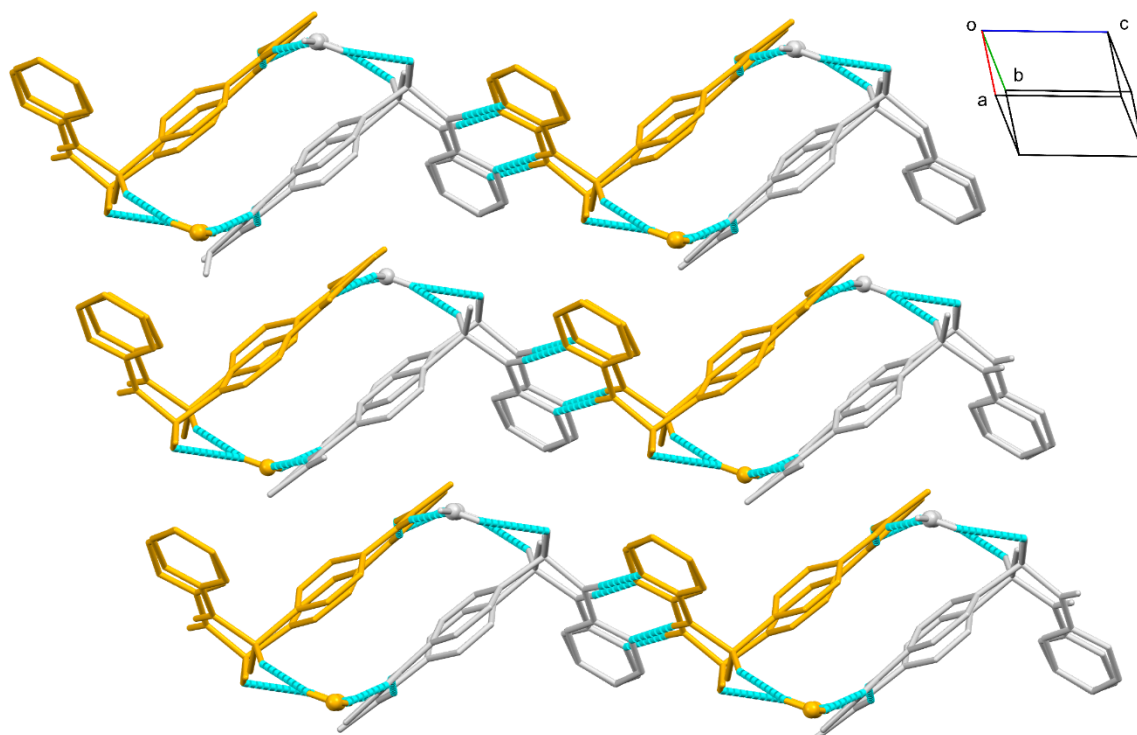
Fonte: Do autor.

Figura 48 - Representação parcial do empacotamento mostrando a interconexão das duplas-cadeias via ligação de hidrogênio ($N2-H2N \cdots N4B$ e $N2-H2N \cdots N4B$) envolvendo grupos amina e piridina de moléculas de SDZAth independentes por simetria cristalográfica. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Os átomos de hidrogênio não envolvidos em ligações de hidrogênio foram omitidos.



Fonte: Do autor.

Figura 49 - Representação do empacotamento 2D visto ao longo da direção [-110] com esquema de cores diferenciando os pares centrossimétricos. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas tracejadas na cor ciano. Os átomos de hidrogênio não envolvidos em ligações de hidrogênio foram omitidos.



Fonte: Do autor.

Tabela 19 - Geometria das principais interações de hidrogênio para a estrutura SDZAtH.

| Geometria | D—H (Å) | D...A (Å) | H...A (Å) | Ângulo (°) |
|--------------|---------|-----------|-----------|------------|
| N6—H17...N4 | 0,880 | 2,888 | 2,012 | 173,44 |
| N1B—H2N...OW | 0,880 | 2,884 | 2,023 | 165,50 |
| OW—HW2...O1 | 0,870 | 3,139 | 2,372 | 147,23 |
| OW—HW2...O2 | 0,870 | 3,371 | 2,716 | 133,05 |
| OW—HW1...O3 | 0,870 | 2,745 | 1,934 | 154,37 |
| O7—H11A...O6 | 0,870 | 2,745 | 1,934 | 154,37 |
| N1—H1...O3B | 0,880 | 2,922 | 2,080 | 159,73 |

Fonte: Do autor.

Tabela 20 - Dados cristalográficos e dados do refinamento da amostra SDZAth.

| | | |
|--|---|----------------------------|
| Fórmula Empírica | $C_{12}H_{13}N_4O_{3,5}S$ | |
| Massa molar | 301.32 | |
| Temperatura | 100(2) K | |
| λ | 1,54184 Å | |
| Sistema Cristalino | Triclínico | |
| Grupo de espaço | $P\bar{1}$ | |
| Parâmetros da cela unitária | $a = 9.7052(2)$ Å | $\alpha = 76.540(2)^\circ$ |
| | $b = 9.7262(2)$ Å | $\beta = 76.288(2)^\circ$ |
| | $c = 15.1899(4)$ Å | $\gamma = 73.639(2)^\circ$ |
| vume | 1315.21(6) Å ³ | |
| Z, Z' | 4; 2 | |
| Densidade (calculada) | 1.522 Mg/m ³ | |
| Coefficiente de absorção | 2,376 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 628,0 | |
| Difratômetro | XTaLAB Synergy S | |
| $\Delta\theta$ de coleta de dados | 6,086 até 159,018° | |
| Número de parâmetros | 376 | |
| Reflexões coletadas | 31 211 | |
| Reflexões independentes por simetria | 5682, R(int) = 0,0374 | |
| Integralidade do dados | 99,9 % | |
| Qualidade do ajuste em F ² | 1,042 | |
| R [$I > 2\sigma(I)$] | R ₁ = 0,0531, wR ₂ = 0,1485 | |
| R (finais) | R ₁ = 0,0538, wR ₂ = 0,1495 | |
| $\Delta\rho_{\max}$ $\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³) | 0,72 e -0,74 | |

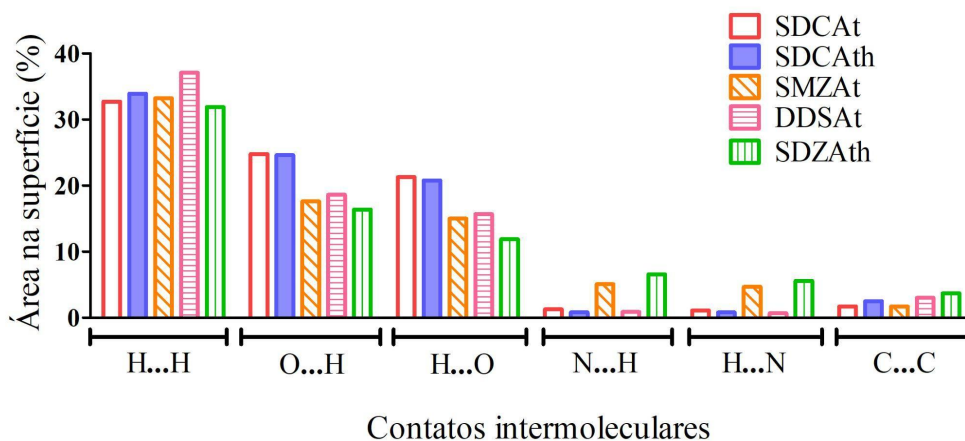
Fonte: Do autor.

4.7 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD DOS N-ACETIL DERIVADOS

A distribuição dos contatos intermoleculares para as N-acetil sulfonamidas têm uma divisão dos contatos intermoleculares muito semelhante (Figura 50). A inclusão da molécula de H₂O nas estruturas hidratadas não necessariamente aumenta a densidade dos contatos H•••O/O•••H, observe que a frequência desses contatos é próxima entre a fase anidra SDCAt e seu hidrato SDCAth, além disso, ambas superiores a fase hidratada SDZAth. O maior impacto no aumento da frequência dos contatos H•••O/O•••H está associado com a presença do segundo grupo carbonila. Os contatos mais fortes H•••O são observados para o grupo carbonila nas estruturas de SDCAt (d_e 1,2 e d_i 0,9; Figura 51), SDCAth (d_e 1,2 e d_i 0,9; Figura 52) e DDSAt (d_e 1,3 e d_i 0,9; Figura 53).

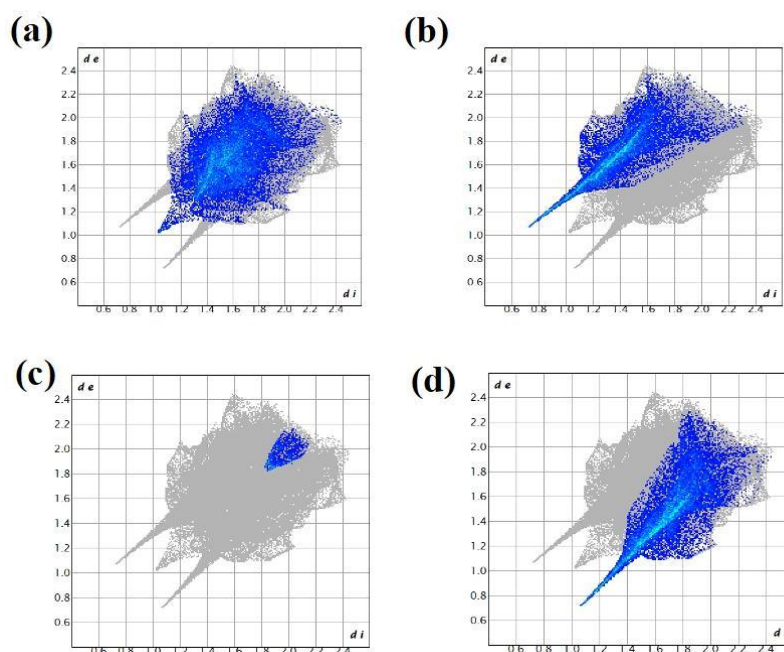
No empacotamento das estruturas SMZAt e SDZAth ocorre um aumento da frequência dos contatos H•••N/N•••H devido os anéis heterocíclicos (isoxazol e pirimidina). Os contatos H•••N são mais longo do que os contatos H•••O na estrutura de SMZAt (d_e 1,4 e d_i 1,0; Figura 54) e SDZAth (d_e 1,2 e d_i 0,9; Figura 55). Contudo, os contatos H•••N/N•••H têm uma força relativa inferior aos contatos H•••O/O•••H para as estruturas estudadas. Por fim, os contatos C•••C se destacam para a estrutura de SDZAth com força relativa alta (d_e 1,9 e d_i 1,9; Figura 55) que está relacionado com a interação dos elétrons não-ligantes dos átomos de nitrogênio do anel pirimidina com os elétrons π do anel anilina.

Figura 50 - Representação da distribuição dos contatos intermoleculares para as estruturas SDCAt, SDCAth, SMZAt, DDSAt e SDZAth obtidos através da análise da superfície de Hirshfeld.



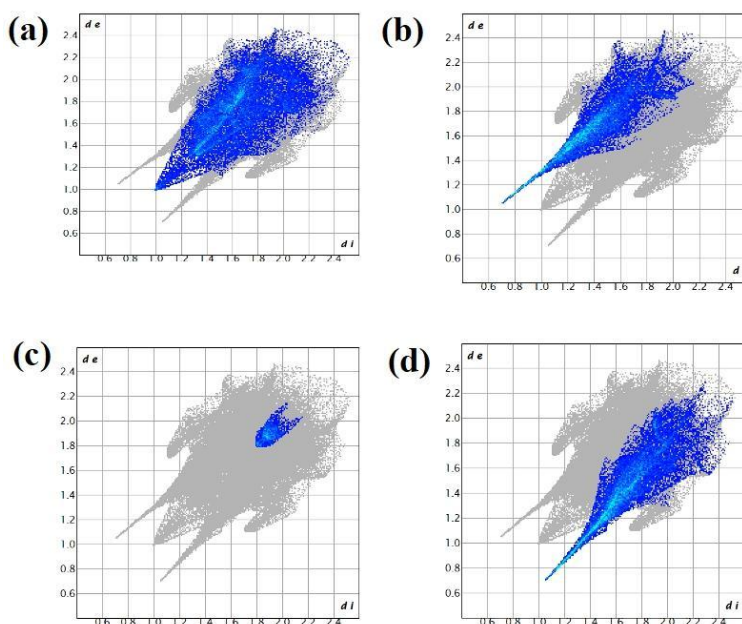
Fonte: Do autor.

Figura 51 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura SDCAt. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) H•••H, (b) H•••O, (c) C•••C e (d) O•••H.



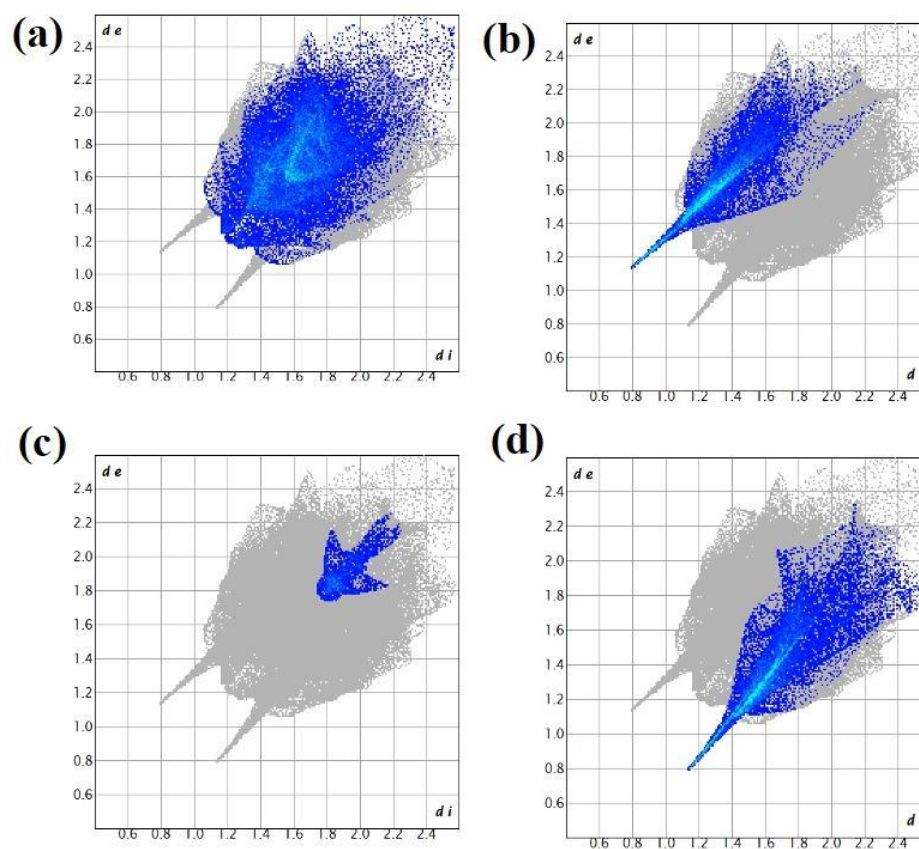
Fonte: Do autor.

Figura 52 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura SDCAth. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) H•••H, (b) H•••O, (c) C•••C e (d) O•••H.



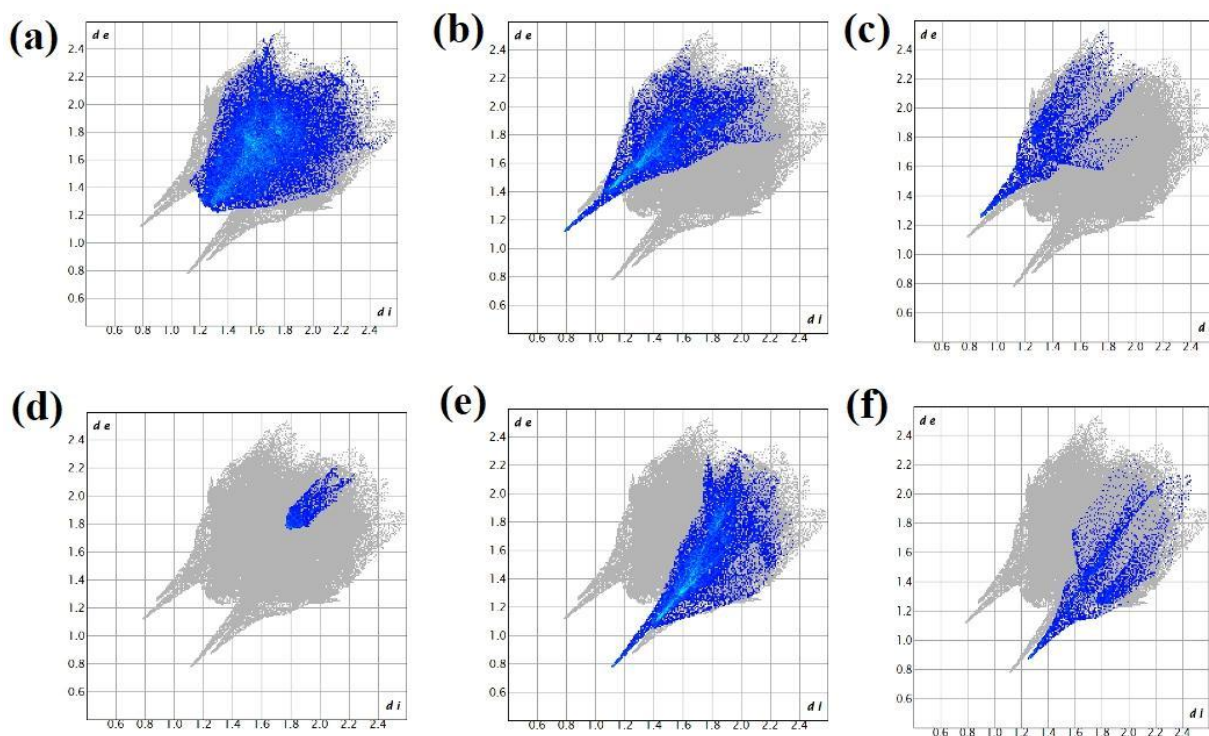
Fonte: Do autor.

Figura 53 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura DDSAt. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) $H\cdots H$, (b) $H\cdots O$, (c) $C\cdots C$ e (d) $O\cdots H$.



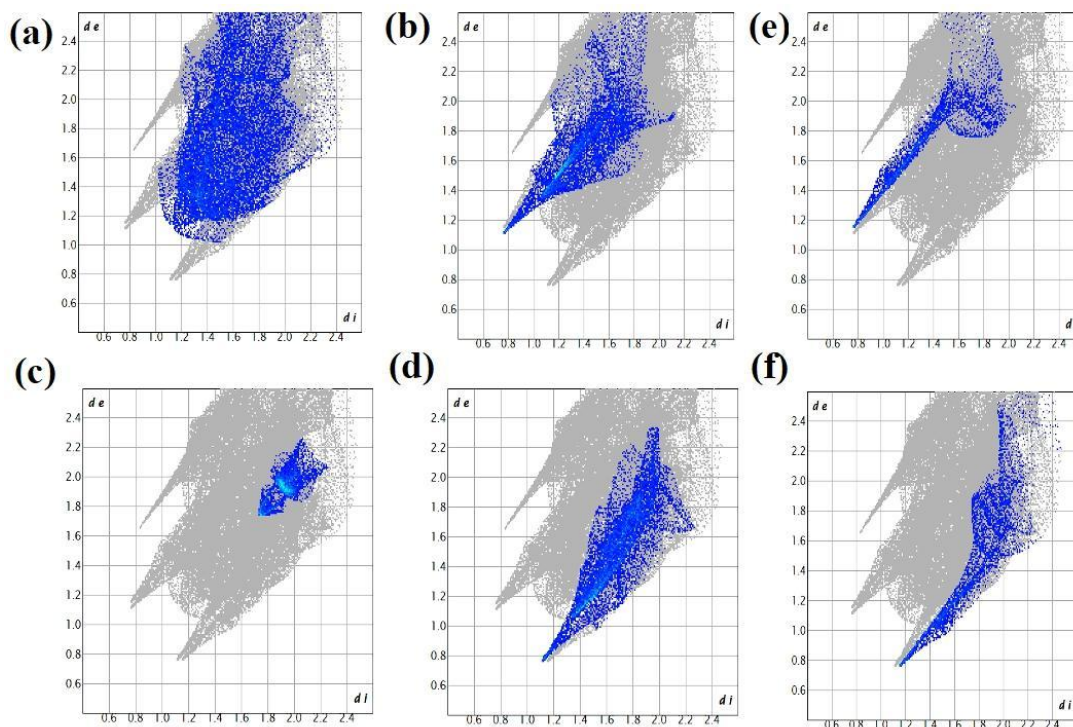
Fonte: Do autor.

Figura 54 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura SMZAt. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) H•••H, (b) H•••O, (c) H•••N, (d) C•••C, (e) O•••H e (f) N•••H.



Fonte: Do autor.

Figura 55 - Padrões de impressão digital 2D derivados da superfície de Hirshfeld para a estrutura SDZath. Os padrões dos contatos intermoleculares estão representados em (a) H•••H, (b) H•••O, (c) H•••N, (d) C•••C, (e) O•••H e (f) N•••H.



Fonte: Do autor.

4.8 CARACTERIZAÇÃO DAS N-ACETIL SULFONAMIDAS E SULFONA

4.8.1 Espectroscopia de ressonância magnética (RMN) para as N-acetil derivados

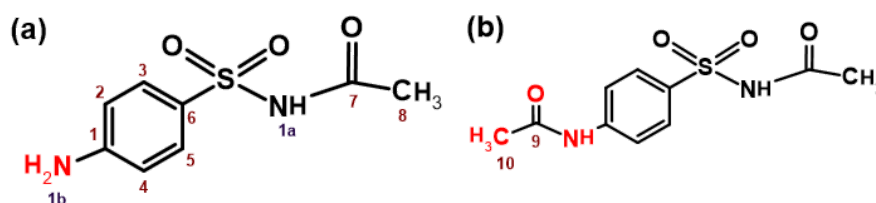
N-acetil sulfacetamida

A estrutura do *bulk* policristalino de N-acetil SDC foi verificada por espectroscopia de RMN e confirma a reação de acetilação, o esquema estrutural das moléculas usado na atribuição dos espectros está contido na Figura 56. O experimento foi conduzido em metanol *d*-4 e assim é observado um sinal do solvente em 3,31 e 47,69 ppm (FULMER G. R. *et al.*, 2010). Nos espectros de ^1H (Figura 57) os picos relativos aos hidrogênios aromáticos são observados em 7,64 ppm (d, 2H, C_2 e C_4) e 6,66 ppm (d, 2H, C_3 e C_5) para SDC e deslocados para 7,91 e 7,76 ppm no espectro de SDCath. Os sinais dos átomos de hidrogênios relativos a metila são vistos em 1,93 e 1,94 ppm (s, 3H, C_8) para SDC e

SDCath, respectivamente, e exclusivamente para SDCAth o sinal em 2,15 ppm referente a nova metila da síntese de acetilação.

Os espectros de ^{13}C (Figura 58) têm os carbonos aromáticos entre 155 e 110 ppm e são observados: 153,78 (SDC) e 143,53 (SDCAth) ppm, C_1 ; 129,88 ppm (SDC) e 128,91 ppm (SDCAth), C_2 e C_4 ; 124,57 ppm (SDC) e 133,70 ppm (SDCAth), C_6 ; 112,47 ppm (SDC) e 118,64 ppm (SDCAth), C_3 e C_5 . O carbono carbonílico (C_7) e metílico (C_8) são observados em 21,88 ou 21,97 ppm e 169,73 ou 169,92 para SDC e SDCAth, respectivamente. Os novos carbonos associados ao grupo acetil são vistos em 22,62 (C_{10} , metílico) e 170,65 (C_9 , carbonílico). A atribuição completa dos espectros de RMN podem ser vistos na Tabela 21.

Figura 56 - Esqueleto estrutural das moléculas SDC e SDCAt e sua codificação utilizada na atribuição dos espectros de RMN.



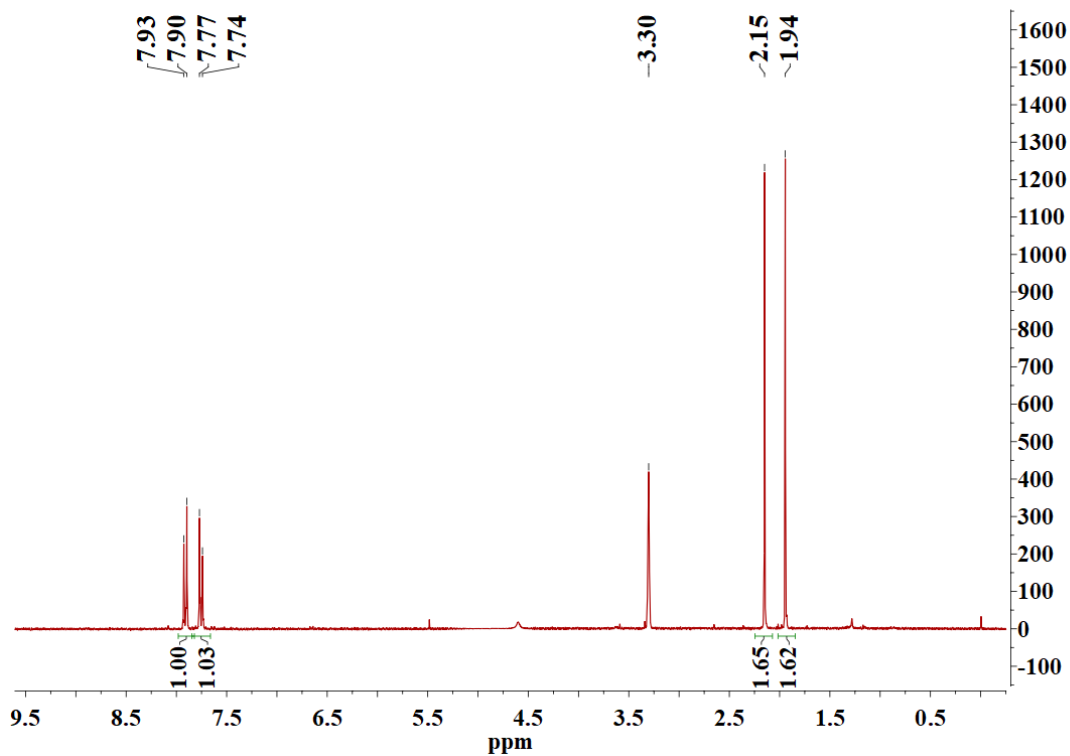
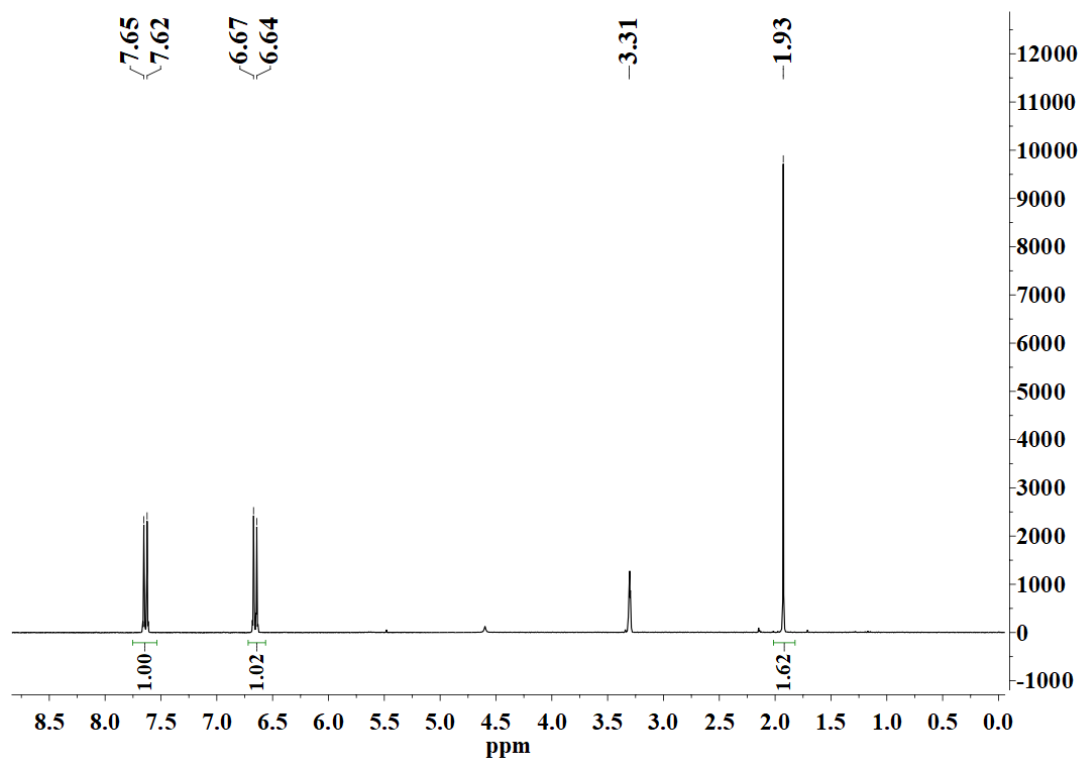
Fonte: Do autor.

Tabela 21 - Sinais de ^1H e ^{13}C para os espectros ^1H e ^{13}C para SDC e SDCAth.

| Experimento | Atribuição |
|-----------------------|--|
| ^1H SDC | 7,64 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_2 e C_4 ; 6,66 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_3 e C_5 ; 1,93 (s, 3H), C_8 |
| ^1H SDCAt | 7,91 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_2 e C_4 ; 7,76 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_3 e C_5 ; 1,94 (s, 3H), C_8 ; 2,15 (s, 3H), C_{10} |
| ^{13}C SDC | 153,78 (C_1); 129,88 (C_2 e C_4); 124,57 (C_6); 112,47 (C_3 e C_5); 169,73 (C_7); 21,88 (C_8). |
| ^{13}C SDCAt | 143,53 (C_1); 128,91 (C_2 e C_4); 133,70 (C_6); 118,64 (C_3 e C_5); 169,92 (C_7); 21,97 (C_8); 170,65 (C_9); 22,62 (C_{10}). |

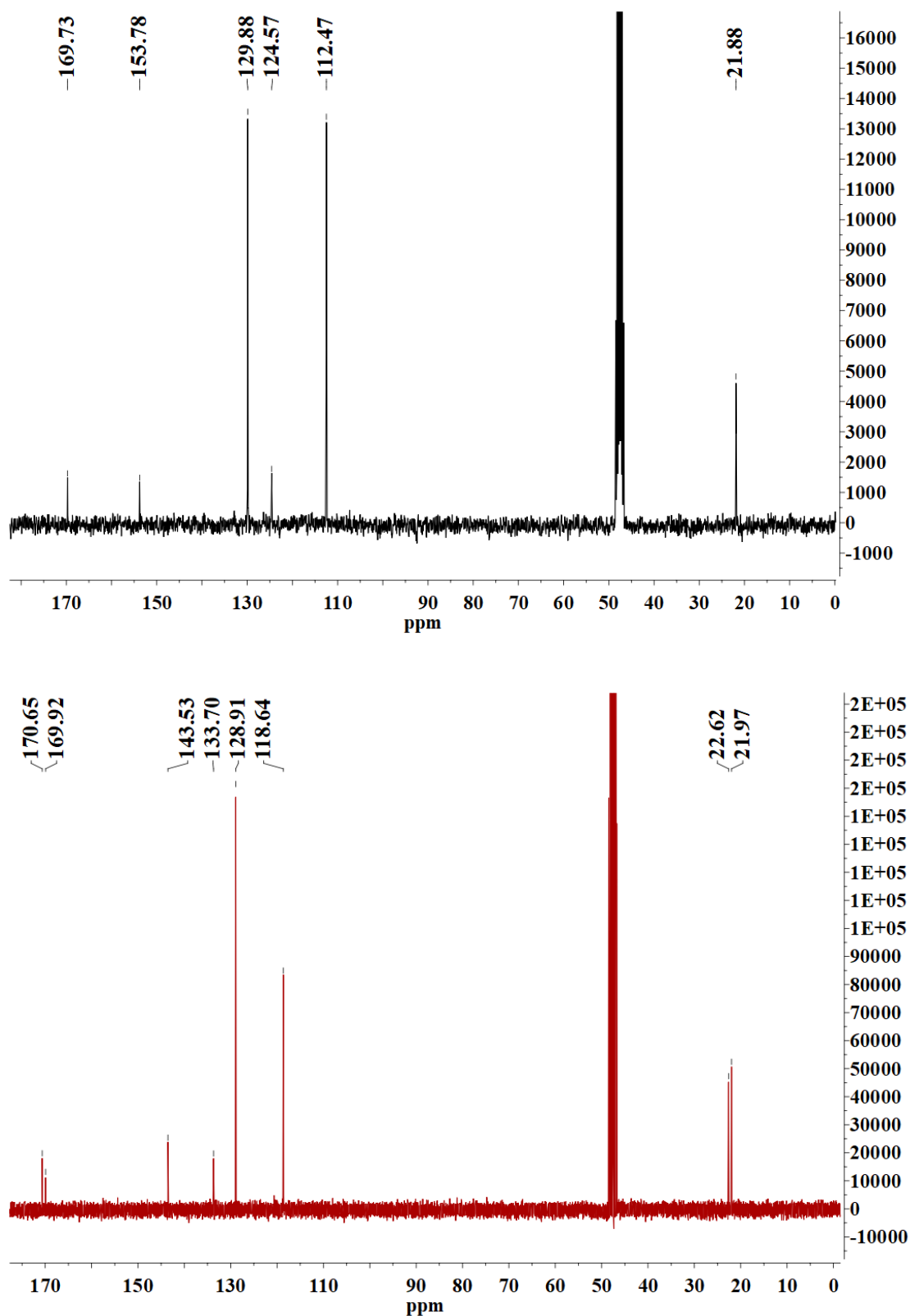
Fonte: Do autor.

Figura 57 - Espectros de ^1H coletados em metanol- d_4 para as amostras SDC (espectro preto) e N-acetil SDC (espectro vermelho).



Fonte: Do autor.

Figura 58 - Espectros de ^{13}C coletados em metanol- d_4 para as amostras SDC (espectro preto) e SDCAt (espectro vermelho).



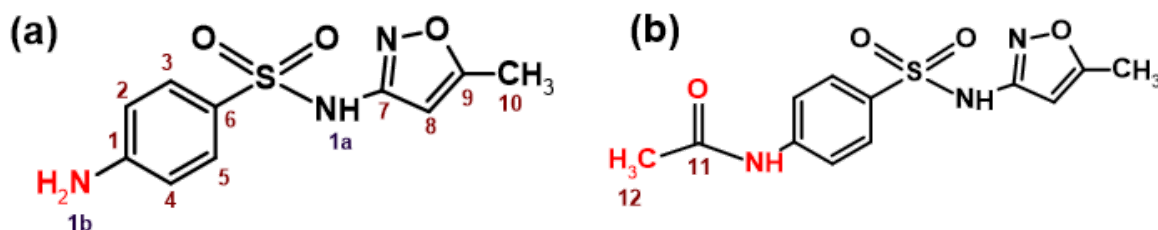
Fonte: Do autor.

N-acetil Sulfametoxazol

A estrutura do esqueleto molecular de N-acetil SMZ (SMZAt) foi verificada com espectroscopia de RMN. Os espectros de ^1H e ^{13}C têm um sinal residual do solvente metanol- d_4 em 3,31 (^1H , s) e 47,59 (^{13}C , m) ppm (FULMER G. R. *et al.*, 2010). Na Figura 59 são apresentados a codificação dos átomos de carbonos e hidrogênios para atribuição dos espectros de RMN. No espectro de ^1H , o sinal relativo ao carbono metílico é observado em 2,30 (s, 3H) para SMZ e SMZAt, o sinal da novo grupo metila é visto em 2,13 ppm (s, 3H) para o espectro de SMZAt (Figura 60). Os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos são observados entre 6,7-6,0 ppm para a molécula de SMZ e entre 7,75-6,10 ppm para a molécula de SMZAt. O pico relativo ao átomo de hidrogênio isoxazol é visto em 6,08 ppm no espectro de SMZ e deslocado para 6,10 no espectro de SMZAt. Em ambos os espectros o sinal de hidrogênio do grupo NH_2 está suprimido. Por fim, o sinal de N—H é visto em 4,62 ppm no espectro de SMZ e duplicado para a amostra SMZAt em 7,54 e 6,63 ppm (HUSSAIN Z. *et al.*, 2014; SATHYA A. *et al.*, 2021; ABRAHAM R. J. *et al.*, 2012). A atribuição em detalhes pode ser vista na Tabela 22.

Os espectros de ^{13}C das moléculas de SMZ e SMZAt são bem semelhantes (Figura 61) com exceção do sinal do C_1 que é o sítio da reação de acetilação. No espectro de SMZ esse sinal é observado em 158,32 e está deslocado para 133,98 no espectro de SMZAt, podendo estar relacionado com a diminuição do efeito retirador do grupo NH_2 pela adição do grupo CH_3CO . O sinal da metila do grupo acetil (C_{12}) é visto em 22,60 ppm no espectro de SMZAt.

Figura 59 - Esqueleto estrutural das moléculas SMZ e N-acetil SMZ com a codificação utilizada na atribuição dos espectros de RMN.



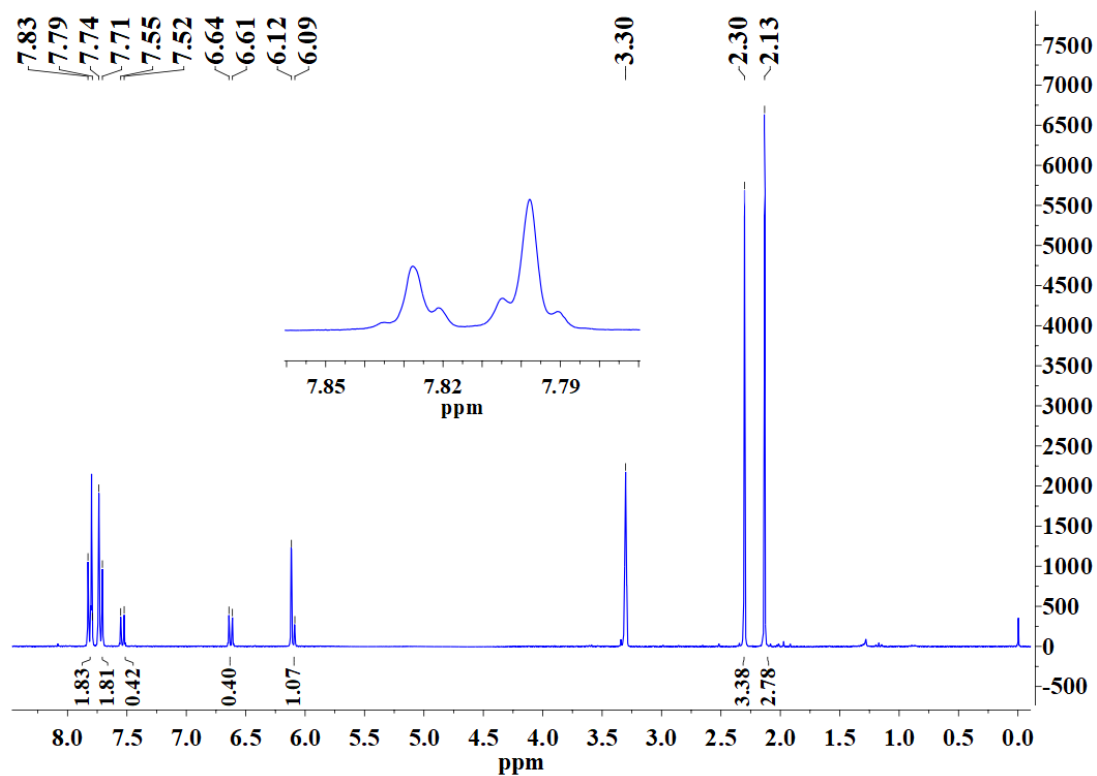
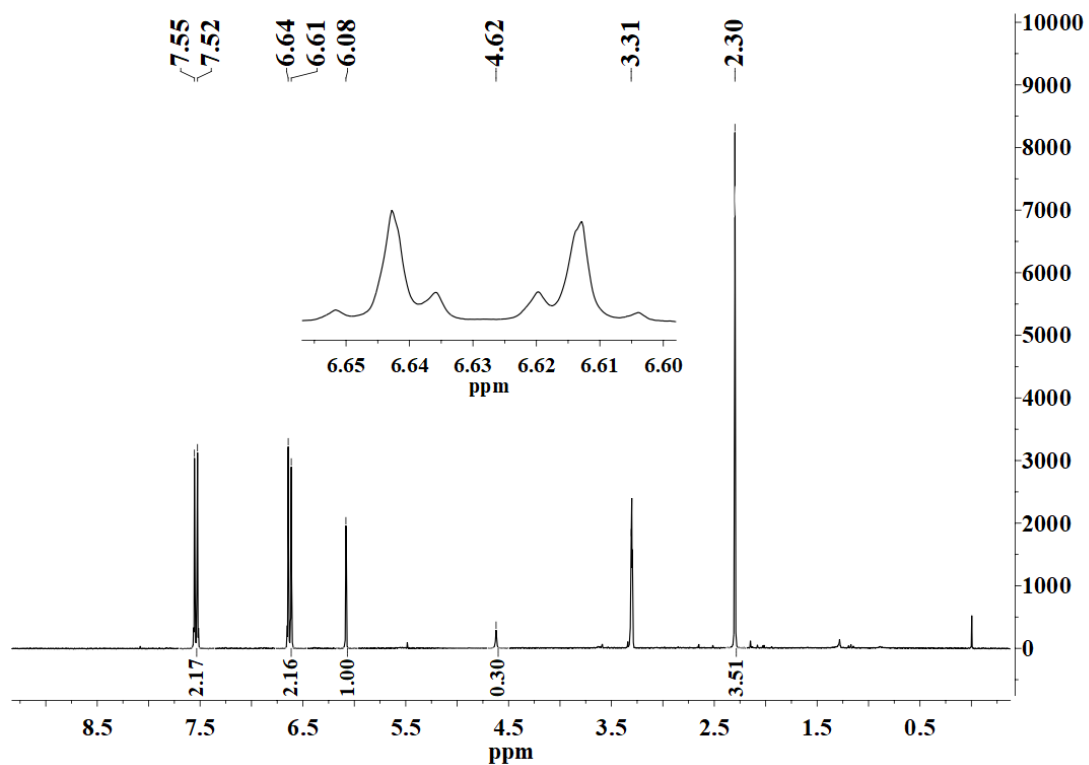
Fonte: Do autor.

Tabela 22 - Atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono para os espectros ^1H e ^{13}C para SMZ e SMZAt.

| Experimento | Atribuição |
|-----------------------|---|
| ^1H SMZ | 7,53 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_2 e C_4 ; 6,63 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_3 e C_5 ; 6,08 (s, 1H), C_8 ; 4,62 (s, 1H), N1a; 2,30 (s, 3H); C_{10} |
| ^1H SMZAt | 7,81 (d, 2H) ($J = 12$ Hz), C_2 e C_4 ; 7,72 (d, 2H) ($J = 9,0$ Hz), C_3 e C_5 ; 6,10 (d, 1H) ($J = 9$ Hz), C_8 ; 6,63 (d, 1H) ($J = 9,0$ Hz), N1a; 7,54 (d, 1H) ($J = 9,0$ Hz), N1b; 2,30 (s, 3H), C_{10} ; 2,13 (s, 3H), C_{12} |
| ^{13}C SMZ | 10,84 (C_{10}); 170,28 (C_9); 158,32 (C_1); 128,83 (C_2 e C_4); 112,81 (C_3 e C_5); 94,99 (C_8); 125,81 (C_6); 135,16 (C_7). |
| ^{13}C SMZAt | 10,84 (C_{10}); 22,60 (C_{12}); 170,57 (C_9); 158,05 (C_{11}); 143,09 (C_1); 127,94 (C_2 e C_4); 118,95 (C_3 e C_5); 95,04 (C_8); 133,98 (C_6); 128,85 (C_7). |

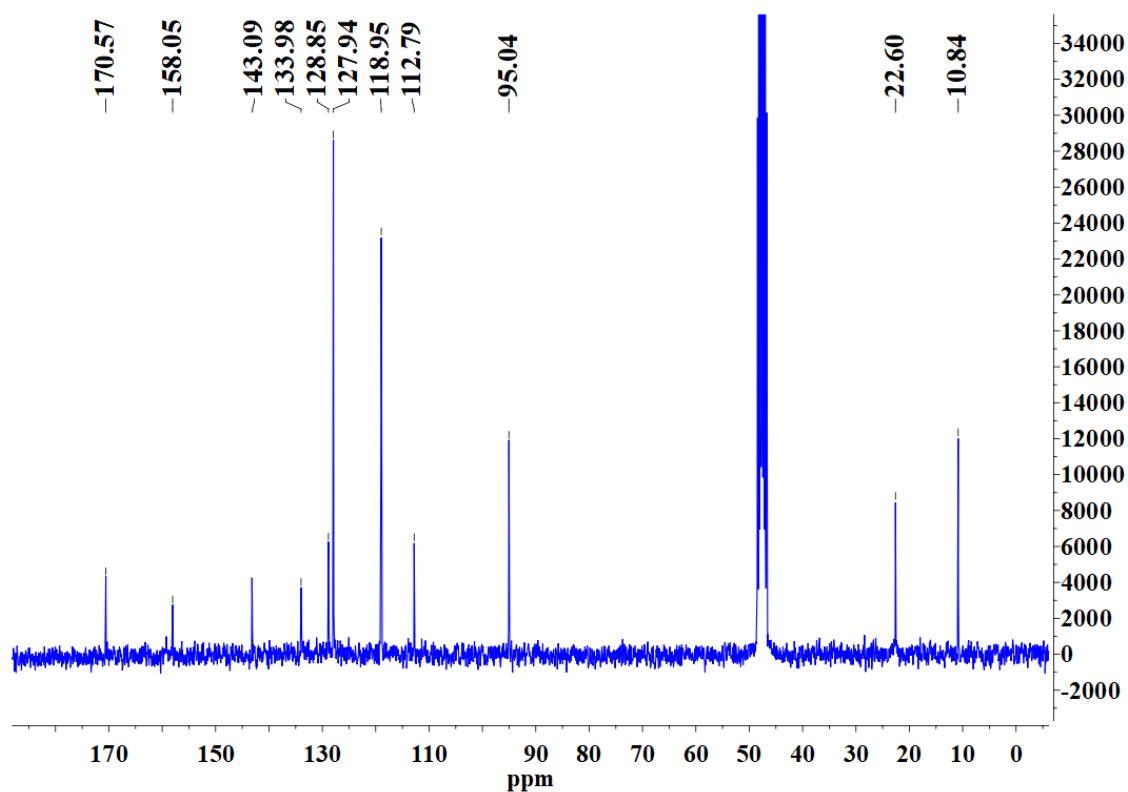
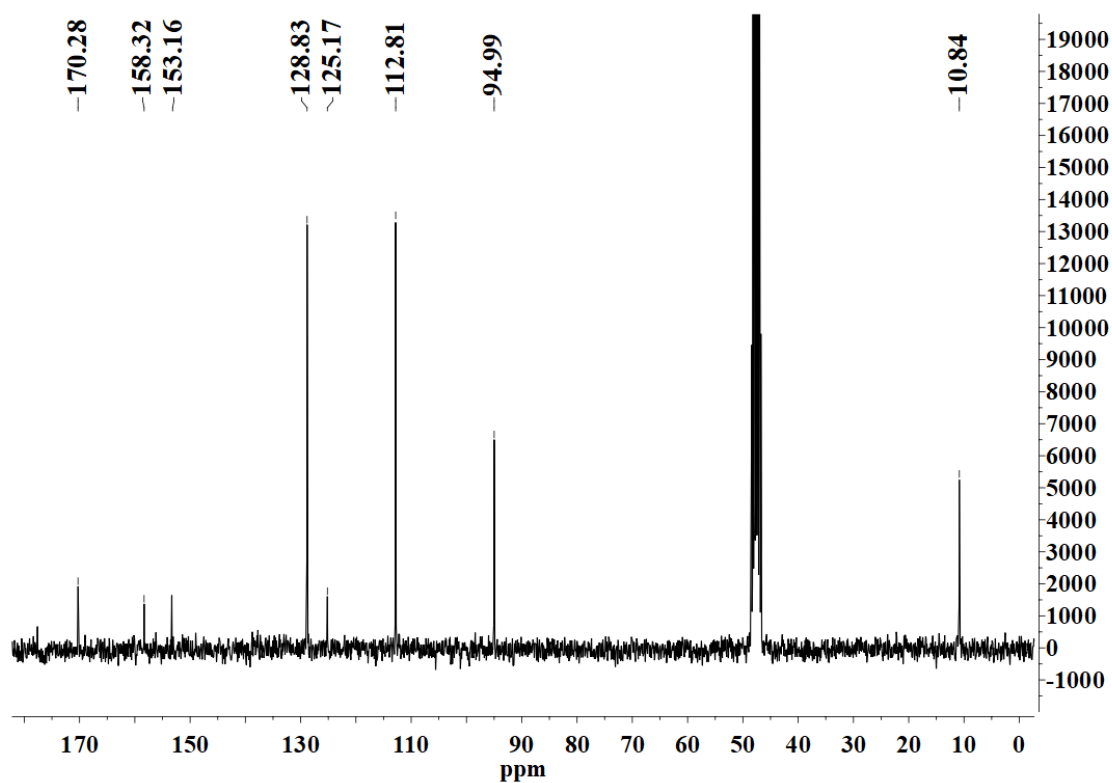
Fonte: Do autor.

Figura 60 - Espectros de ^1H coletados em metanol- d_4 para as amostras SMZ (espectro preto) e SMZAt (espectro azul).



Fonte: Do autor

Figura 61 - Espectros de ^{13}C coletados em metanol- d_4 para as amostras SMZ (espectro preto) e SMZAt (espectro azul).



Fonte: Do autor.

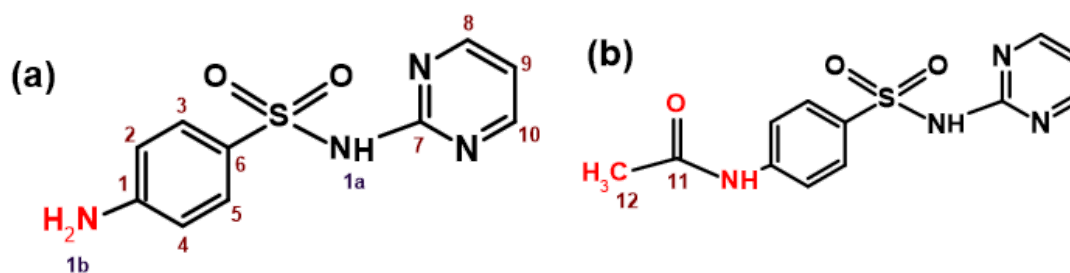
N-acetil Sulfadiazina

Os espectros de SDZAth foram coletados em DMSO-*d*6 e assim têm sinais residuais do solvente em 2,48 e 39,95 ppm. Além disso, para a molécula de N-acetil SDZ foi observado um artefato de ácido acético proveniente da síntese, os sinais são observados em 1,88 ppm (metila), 10,30 ppm (hidroxila), 21,39 ppm (metila) e 172,50 ppm (carbonila).

Os sinais dos hidrogênio aromáticos do anel anilina podem ser vistos em 6,98 e 5,99 ppm que estão deslocados para SDZAth em 7,88 e 7,71 ppm. Os picos referentes aos átomos de hidrogênio do anel pirimidina são observados em 6,98 e 8,45 (SDZ) ou 7,02 e 8,47 ppm (SDZAth). Em 5,99 e 11,24 ppm são observados os sinais de hidrogênio associados aos grupos NH₂ e NH, respectivamente, para o espectro de SDZ. No experimento SDZAth, como esperado, o sinal de NH₂ está ausente e os sinais referentes aos dois hidrogênios do grupo N—H estão contidos no sinal em 11,80 ppm (HUSCHEK G. *et al.*, 2008; ABRAHAM R. J. *et al.*, 2012). Por fim, é observado o sinal dos átomos de hidrogênio da metila em 2,04 ppm (espectro de SDZAth). A atribuição dos átomos de hidrogênio pode ser vista em detalhes no Tabela 23 e no esqueleto estrutural das moléculas na Figura 62. Além disso, os espectros de ¹H e ¹³C estão contidos nas Figuras 63 e 64, respectivamente.

Novamente os espectros de ¹³C das amostras SDZ e SDZAth são semelhantes e tem como principal diferença o aparecimento dos sinais da carbonila (169,32 ppm) e da metila (24,59 ppm). E ainda, ocorreu o deslocamento do sinal do C₁ (sítio de reação da acetilação) para 143,64 ppm em decorrência da alteração do efeito retirador do grupo NH₂.

Figura 62 - Esqueleto estrutural das moléculas SDZ e N-acetil SDZ com a codificação utilizada na atribuição dos espectros de RMN.



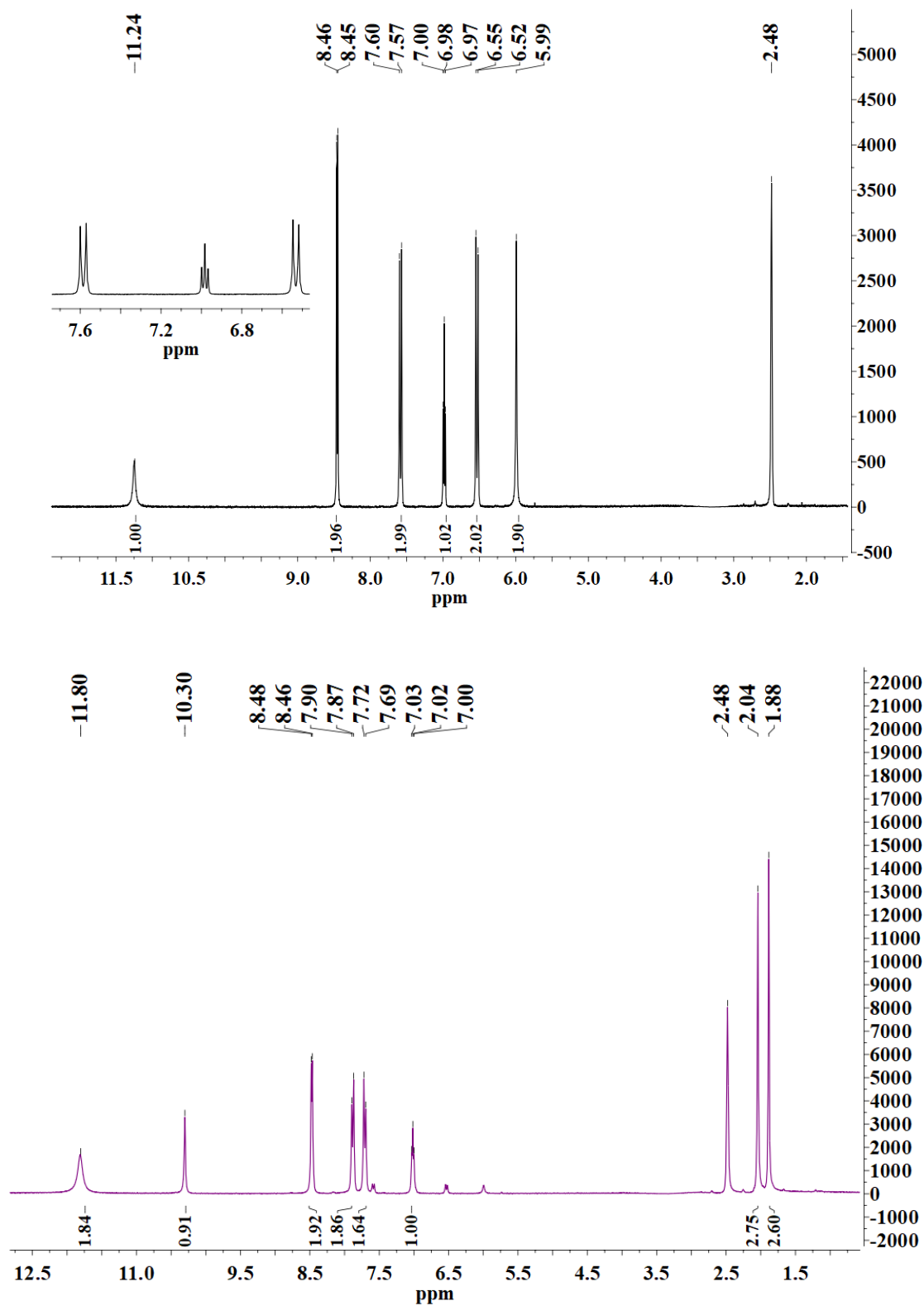
Fonte: Do autor.

Tabela 23 - Atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono para os espectros ¹H e ¹³C para SDZ e SDZAth.

| Experimento | Atribuição |
|------------------------|--|
| ¹ H SDZ | 8,45 (d, 2H) (<i>J</i> = 3 Hz), C ₈ e C ₁₀ ; 7,59 (d, 2H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₂ e C ₄ ; 6,98 (t, 1H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₉ ; 6,53 (d, 2H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₃ e C ₅ ; 5,99 (s, 2H), N1a; 11,24 (s, 1H), N1b |
| ¹ H SDZAth | 8,47 (d, 2H) (<i>J</i> = 6 Hz), C ₈ e C ₁₀ ; 7,88 (d, 2H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₂ e C ₄ ; 7,71 (d, 2H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₃ e C ₅ ; 7,02 (t, 1H) (<i>J</i> = 9 Hz), C ₉ ; 2,04 (s, 3H), C ₁₂ ; 11,80 (s, 2H), N1a e N1b |
| ¹³ C SDZ | 158,71 (C ₇); 157,71 (C ₈ e C ₁₀); 153,48 (C ₁); 130,27 (C ₂ e C ₄); 125,31 (C ₃ e C ₅); 115,96 (C ₆); 112,57 (C ₉) |
| ¹³ C SDZAth | 169,32 (C ₁₁); 158,81 (C ₇); 157,31 (C ₈ e C ₁₀); 143,64 (C ₁); 129,22 (C ₂ e C ₄); 118,63 (C ₃ e C ₅); 115,96 (C ₆); 116,25 (C ₉); 24,59 (C ₁₂) |

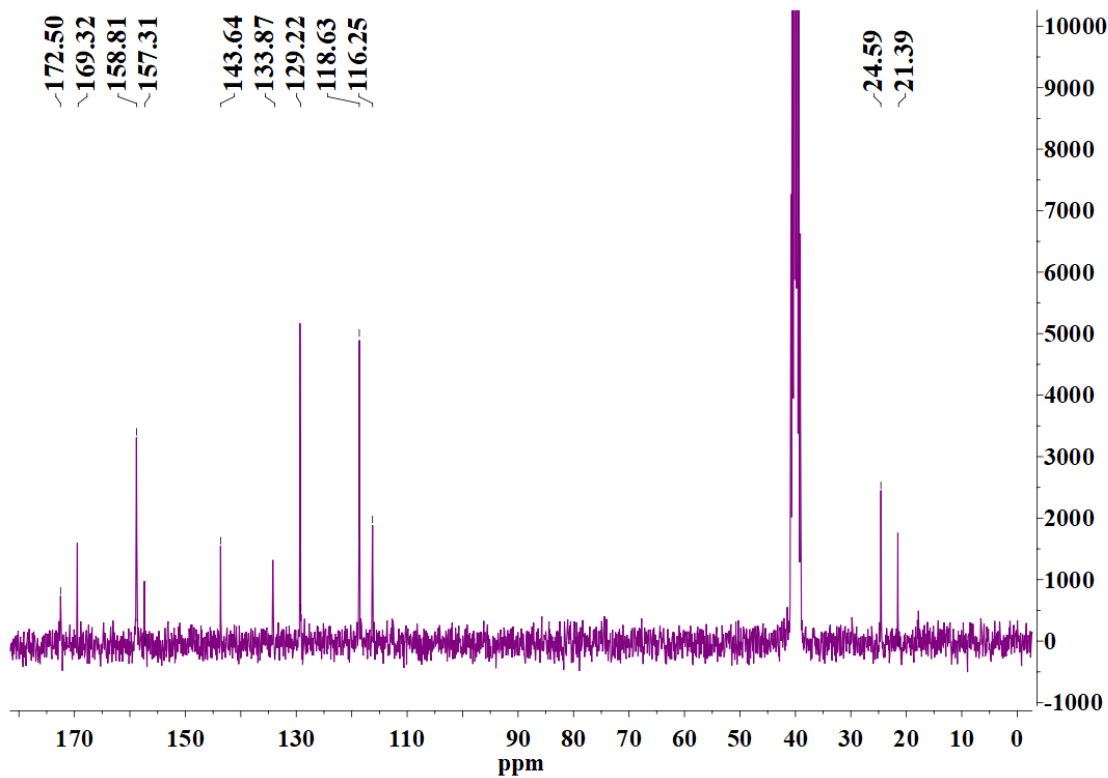
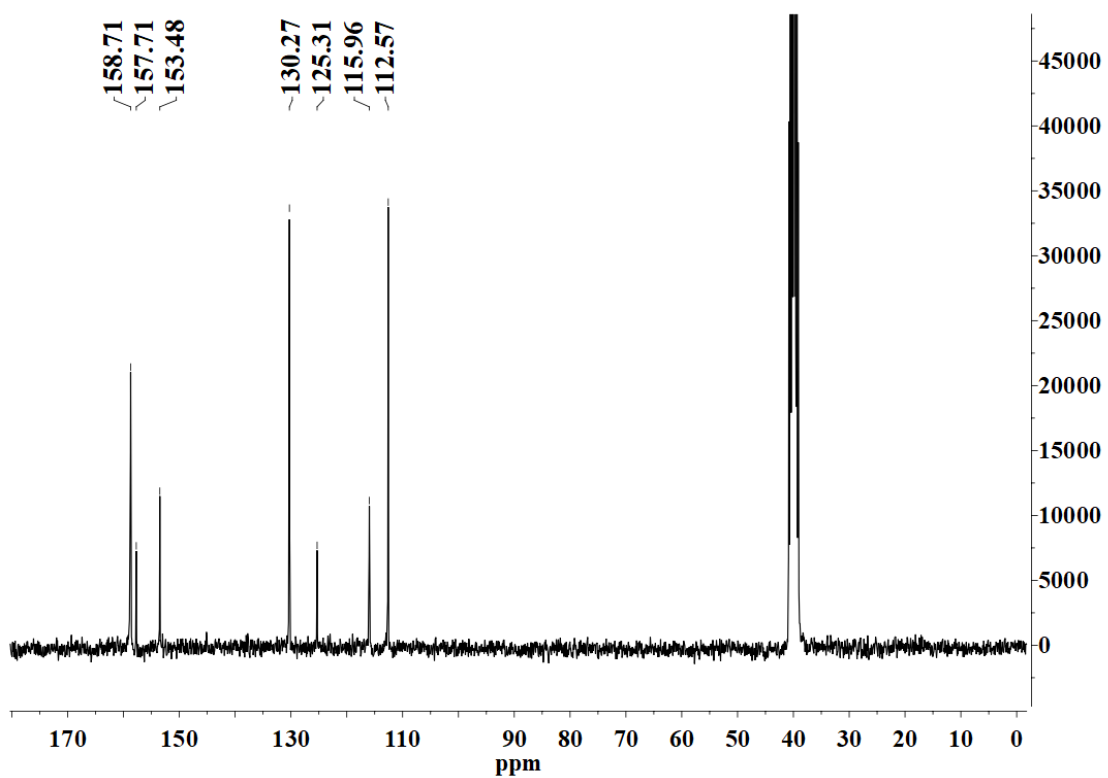
Fonte: Do autor.

Figura 63 - Espectros de ^1H coletados em $\text{DMSO-}d_6$ para as amostras SDZ (espectro preto) e SDZAth (espectro roxo).



Fonte: Do autor.

Figura 64 - Espectros de ^{13}C coletados em $\text{DMSO-}d_6$ para as amostras SDZ (espectro preto) e SDZAth (espectro roxo).



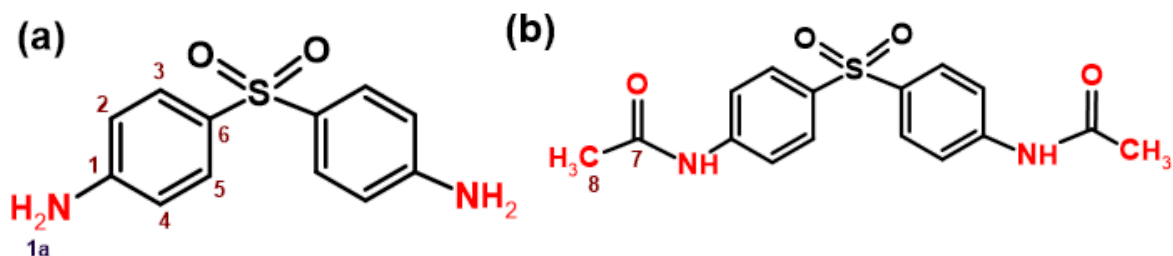
Fonte: Do autor.

N-acetil Dapsona

Os espectros de RMN obtidos para DDS e N-acetil DDS (Figura 65) mostram concordância e é observado pequenos deslocamentos dos sinais de carbono e hidrogênios aromáticos (Tabela 24). A molécula de DDS e N-acetil DDS têm uma simetria interna de um plano espelho que gera dois fragmentos moleculares idênticos, logo a integração dos átomos de hidrogênio é dobrada. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos são observados como dubletos entre 7,9 – 5,5 ppm, os átomos de hidrogênio do grupo NH₂ são observados como um singlete em 5,97 ppm (Figura 66, DDS) e o sinal do grupo NH em 10,34 ppm (Figura 66, N-acetil DDS ou DDSAt). No espectro de DDSAt os hidrogênios da metila são observados em 2,04 ppm.

Os espectros de ¹³C de DDS e DDSAt têm como principal diferença os sinais do carbono da carbonila e metila em 169,58 ppm e 24,61 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos são observados para a molécula de DDS (Figura 67) em 153,19 ppm; 128,99 ppm; 113,26 ppm; 128,55 ppm; e deslocados para 144,07 ppm; 128,87 ppm; 119,35 ppm; 135,38 ppm, respectivamente, no espectro de DDSAt (Figura 67). Por fim, os artefatos do solvente DMSO-*d*6 são observados em 2,48 ppm e 39,98 ppm.

Figura 65 - Esqueleto estrutural das moléculas DDS e DDSAt com a codificação utilizada na atribuição dos espectros de RMN.



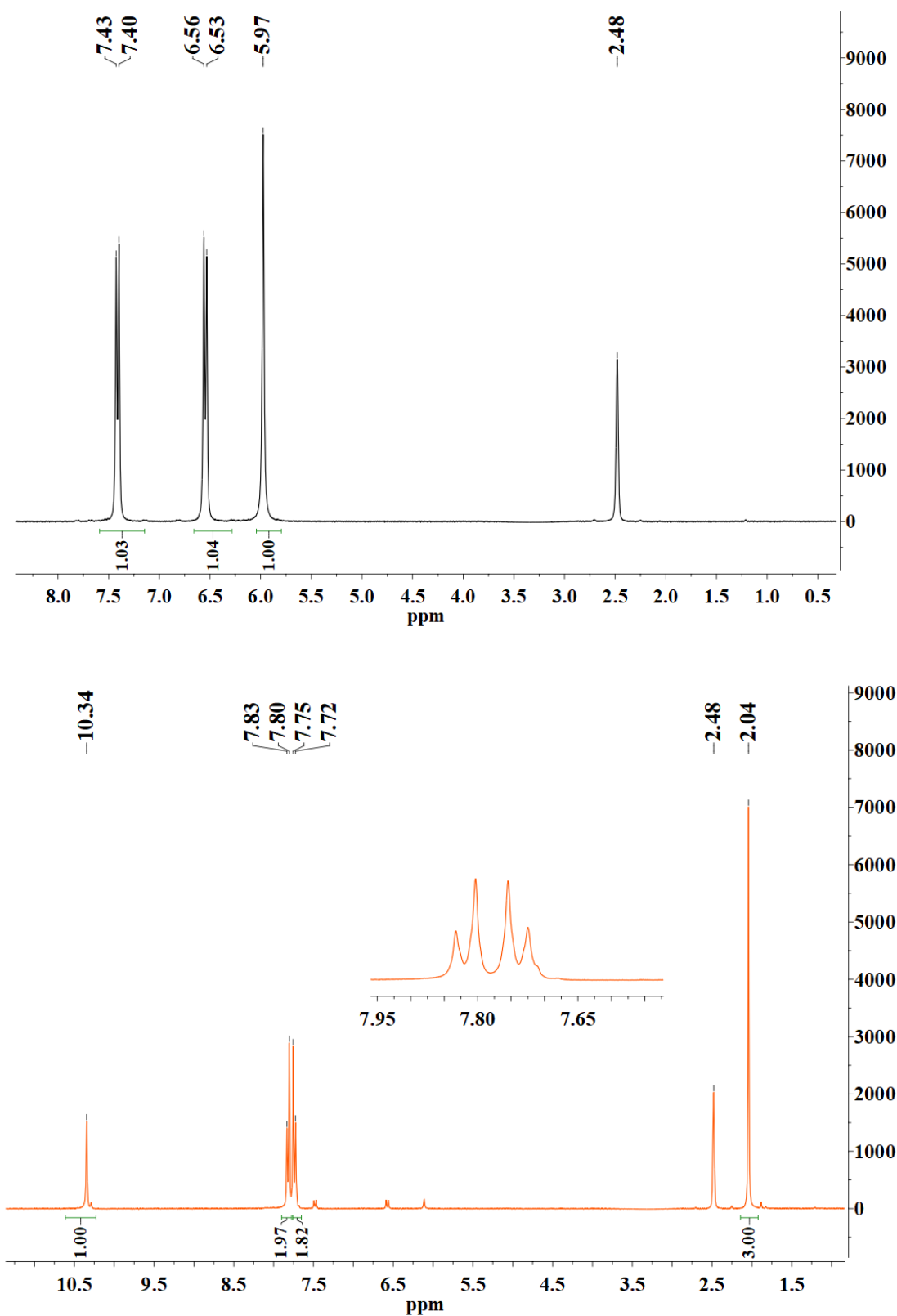
Fonte: Do autor.

Tabela 24 - Atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono para os espectros ^1H e ^{13}C para DDS e DDSAt. O código de apóstrofe se refere aos átomos que compartilham a simetria de espelho.

| Experimento | Atribuição |
|-----------------------|---|
| ^1H DDS | 7,82 (d, 4H) ($J = 9$ Hz), C_2 e C_4 (C_2' e C_4'); 7,74 (d, 4H) ($J = 9$ Hz) C_3 e C_5 (C_3' e C_5'), 5,97 (s, 2H) N_1 (N_1'). |
| ^1H DDSAt | 7,41 (d, 4H) ($J = 9$ Hz), C_2 e C_4 (C_2' e C_4'); 6,55 (d, 4H) ($J = 9$ Hz) C_3 e C_5 (C_3' e C_5'), 10,34 (s, 2H) N_1 (N_1'), 2,04 (s, 6H) C_8 (C_8') |
| ^{13}C DDS | 153,19 (C_1 e C_1'); 128,99 (C_2 e C_4 , C_2' e C_4'); 113,26 (C_3 e C_5 , C_3' e C_5'); 128,55 (C_6 e C_6') |
| ^{13}C DDSAt | 144,07 (C_1 e C_1'); 128,87 (C_2 e C_4 , C_2' e C_4'); 119,35 (C_3 e C_5 , C_3' e C_5'); 135,38 (C_6 e C_6'); 169,58 (C_7 e C_7'); 24,61 (C_8 e C_8') |

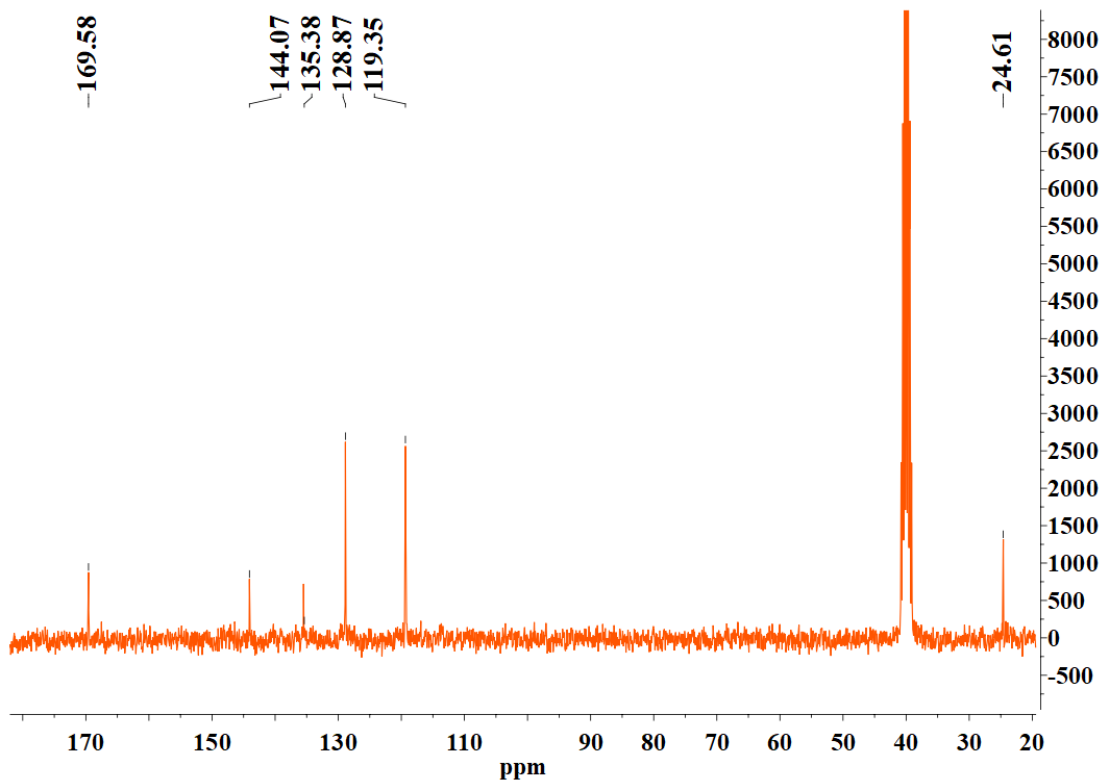
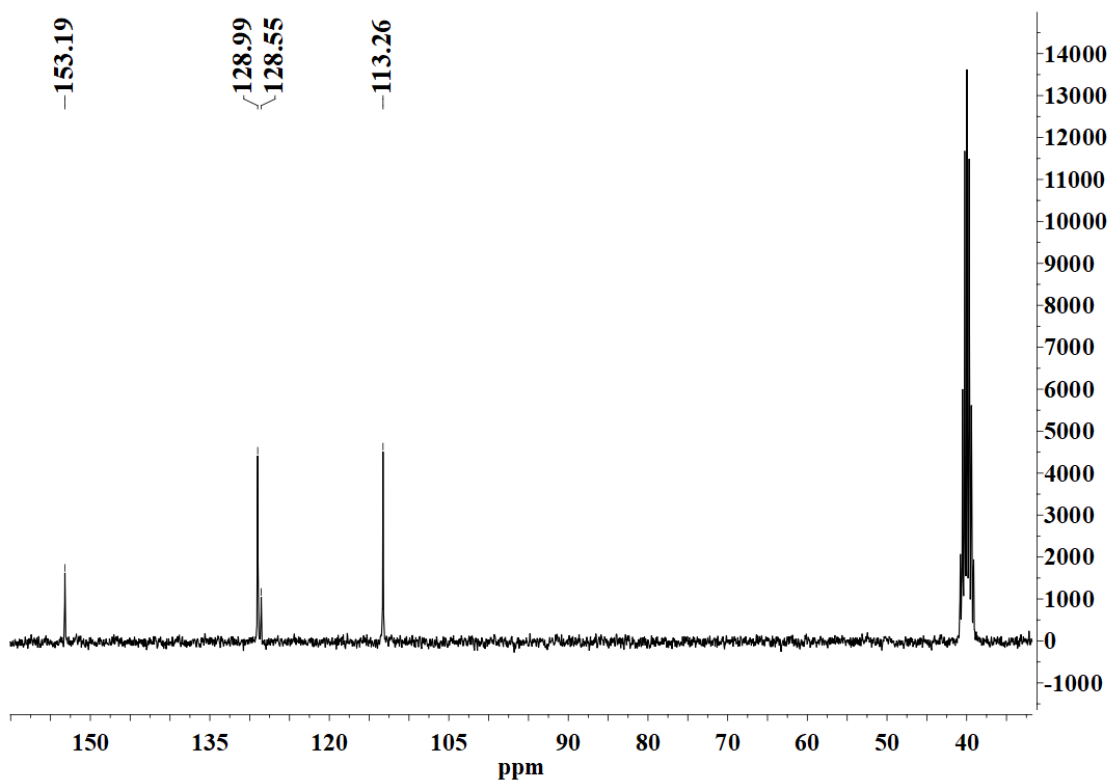
Fonte: Do autor.

Figura 66 - Espectros de ^1H coletados em $\text{DMSO-}d_6$ para as amostras DDS (espectro preto) e DDSAt (espectro laranja).



Fonte: Do autor

Figura 67 - Espectros de ^{13}C coletados em $\text{DMSO-}d_6$ para as amostras DDS (espectro preto) e DDSAt (espectro laranja).

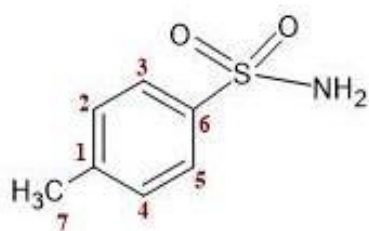


Fonte: Do autor.

P- tolueno sulfonamida

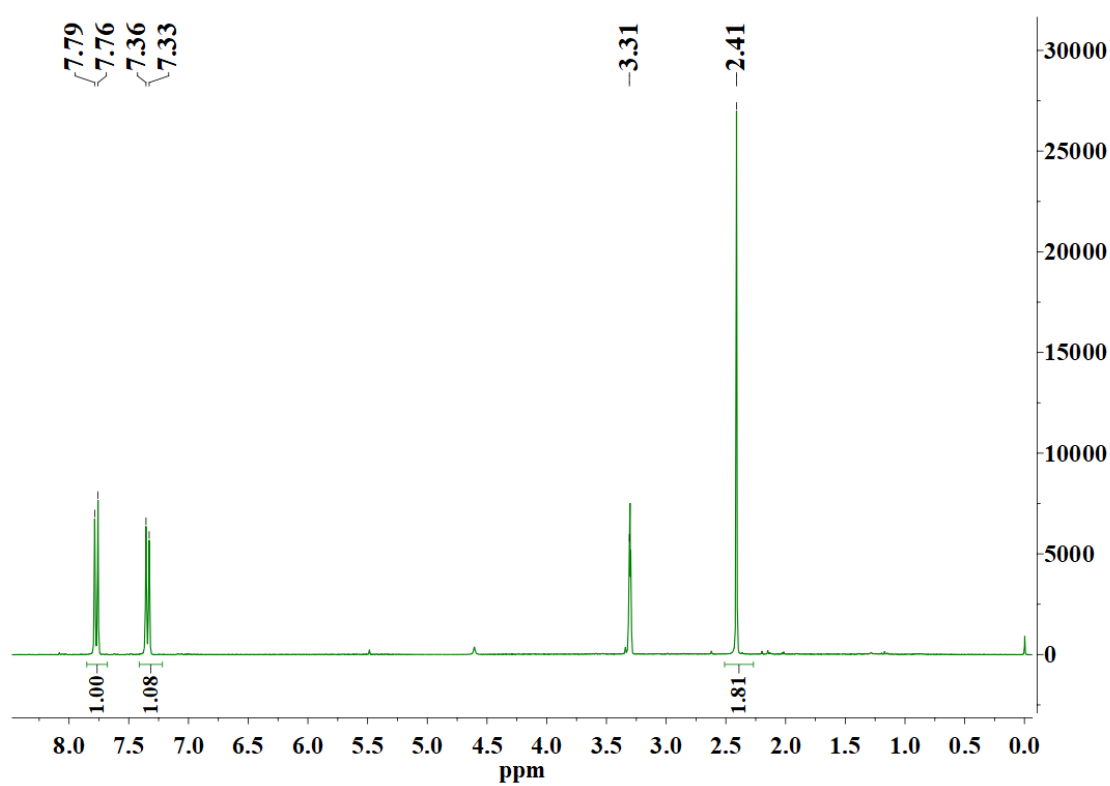
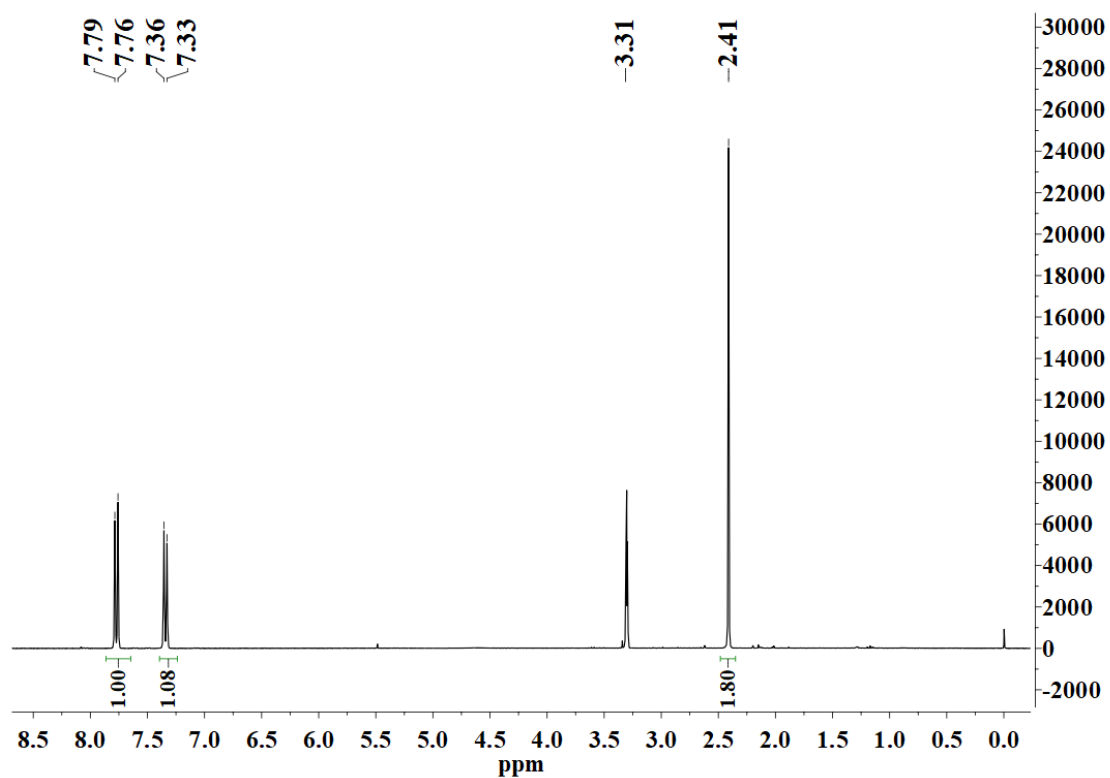
A molécula de SDP (Figura 68) se mostrou inerte a metodologia de síntese proposta para a acetilação, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do reagente e produto são idênticos (Figura 69 e 70). E assim, sugere que a nossa metodologia pode ser específica para a substituição no grupo NH_2 do anel anilina. Os sinais relativos aos átomos de hidrogênio aromáticos são observados entre 7.80 - 7.30 ppm e seus carbonos correspondentes entre 130 - 125 ppm. Os sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos ligados a metila e sulfonil aparecem como um único sinal em 142,70 ppm (C_1 e C_6). Por fim, os picos referentes aos átomos de hidrogênio da metila estão em 2,41 ppm e o carbono correspondente em 19,98 ppm (C_7). O experimento foi conduzido em metanol *d*-4, então os sinais residuais do solvente são observados em 3,31 ppm e 49,89 ppm (FULMER G. R. *et al.*, 2010).

Figura 68 - Esqueleto estrutural das moléculas SDP com a codificação utilizada na atribuição dos espectros de RMN.



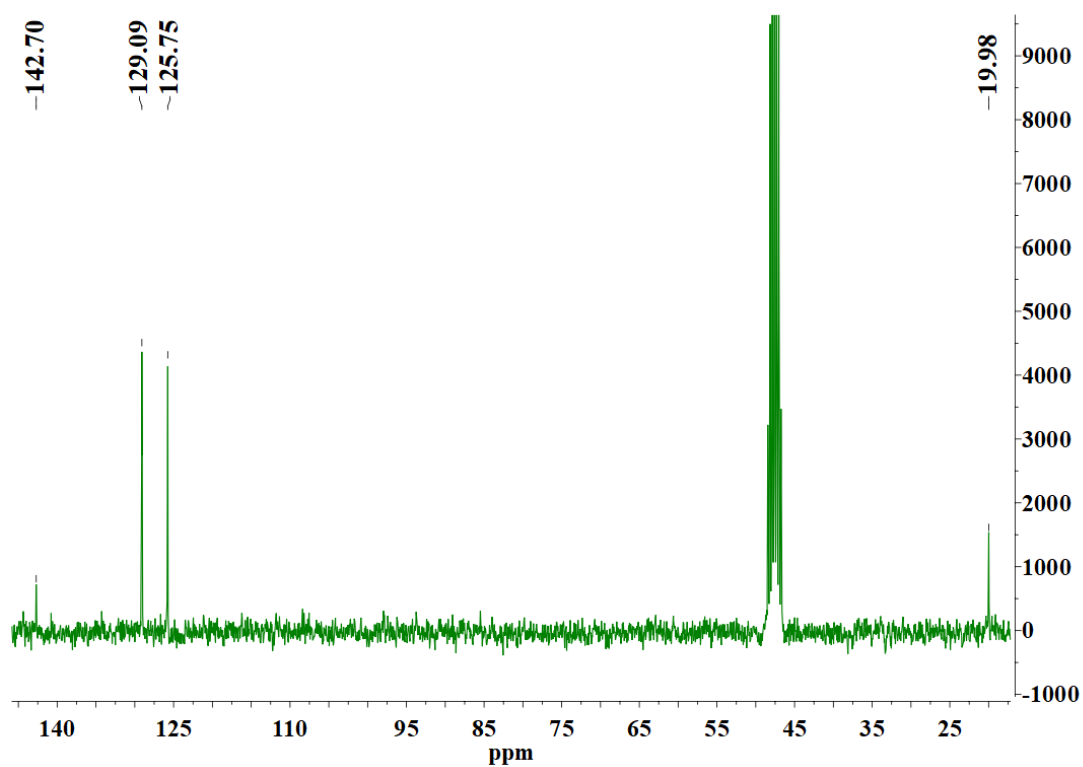
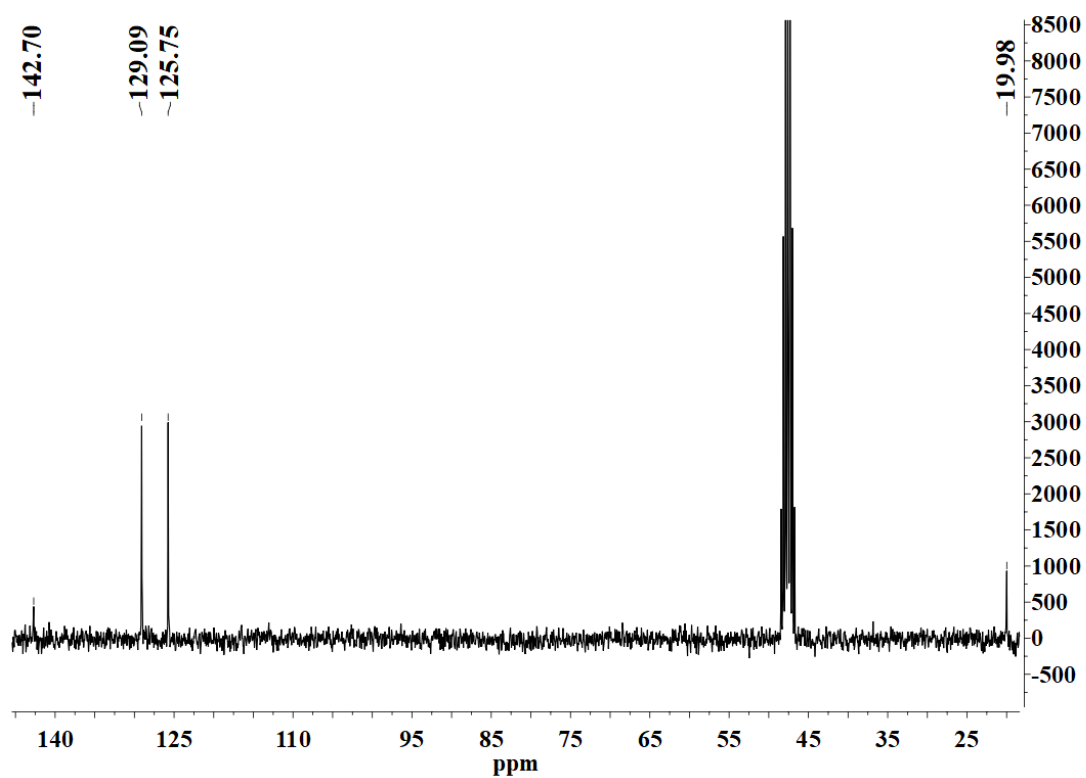
Fonte: Do autor.

Figura 69 - Espectros de ^1H coletados em metanol- d_4 para as amostras SDP isolada (espectro preto) e após o processo de síntese (espectro verde).



Fonte: Do autor.

Figura 70 - Espectros de ^1H coletados em metanol- d_4 para as amostras SDP isolada (espectro preto) e após o processo de síntese (espectro verde).

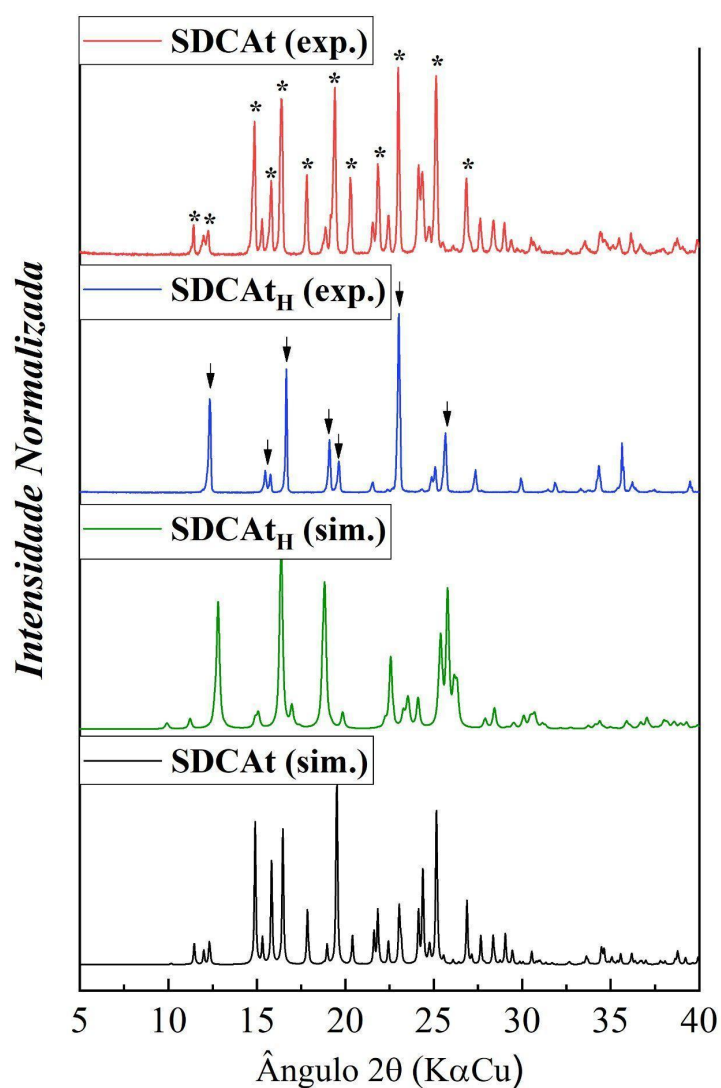


Fonte: Do autor.

4.8.2 Difração de raio X pela técnica de policristais (PXRD) para N-acetil derivados

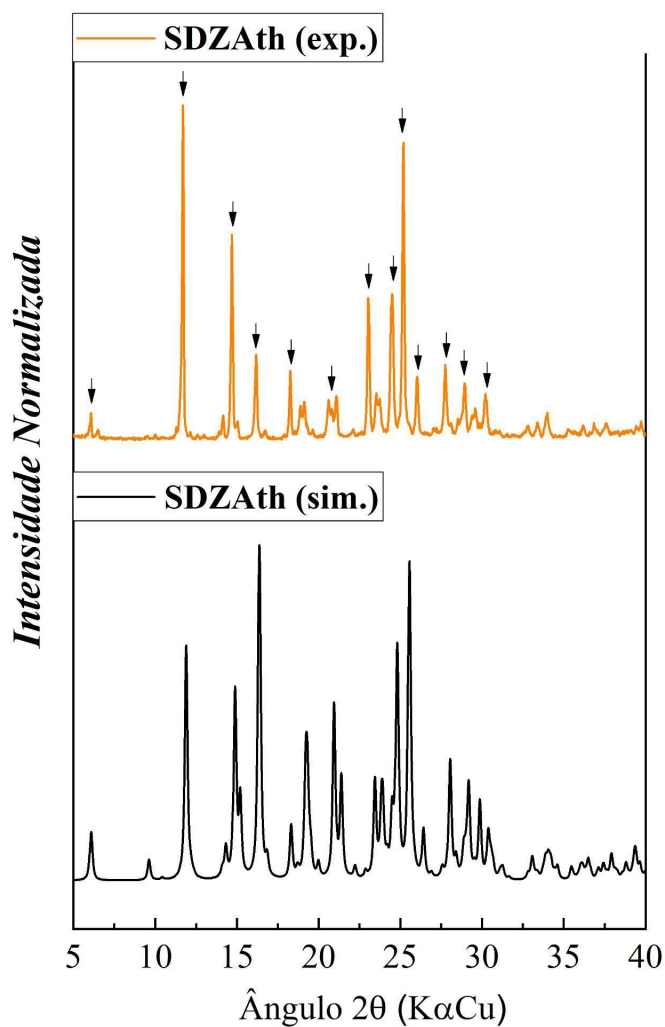
Os perfis de difração mostram grande concordância entre os padrões teóricos e experimentais para SDCAth (Figura 71), SDZAth (Figura 72) e DDSAt (Figura 73).

Figura 71 - Dados de PXRD para SDCAt e SDCAth. Os difratogramas teóricos foram gerados no programa Mercury usando os dados de determinação estrutural por difração de monocristal. Na figura, os (*) correspondem a picos relacionados a fase anidra e as (setas) a picos relacionados ao hidrato.



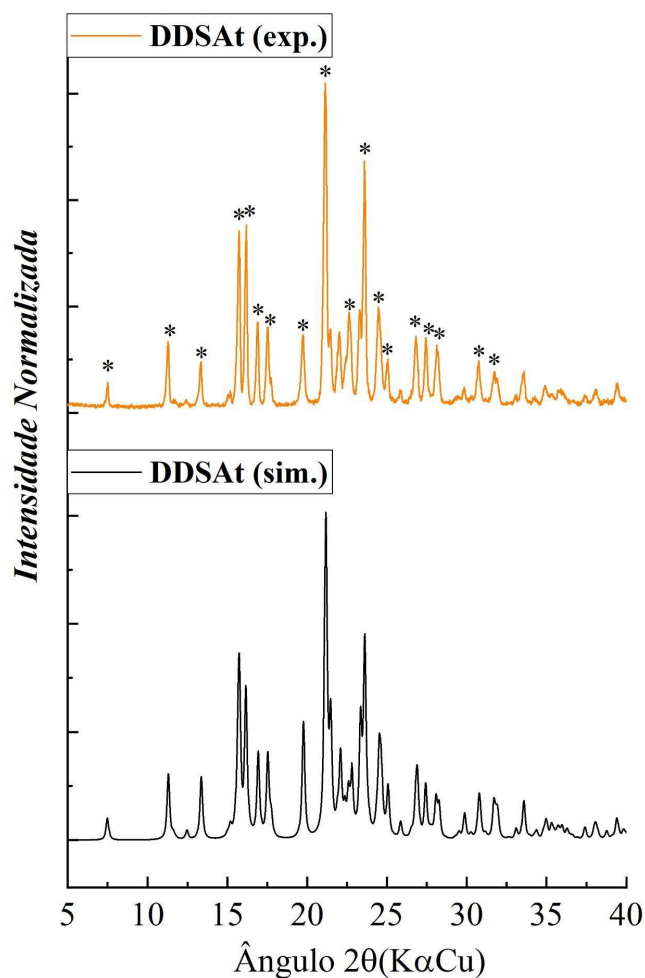
Fonte: Do autor.

Figura 72 - Dados de PXRd para SDZAth. Os difratogramas teóricos foram gerados no programa Mercury usando os dados de determinação estrutural por difração de monocristal.



Fonte: Do autor.

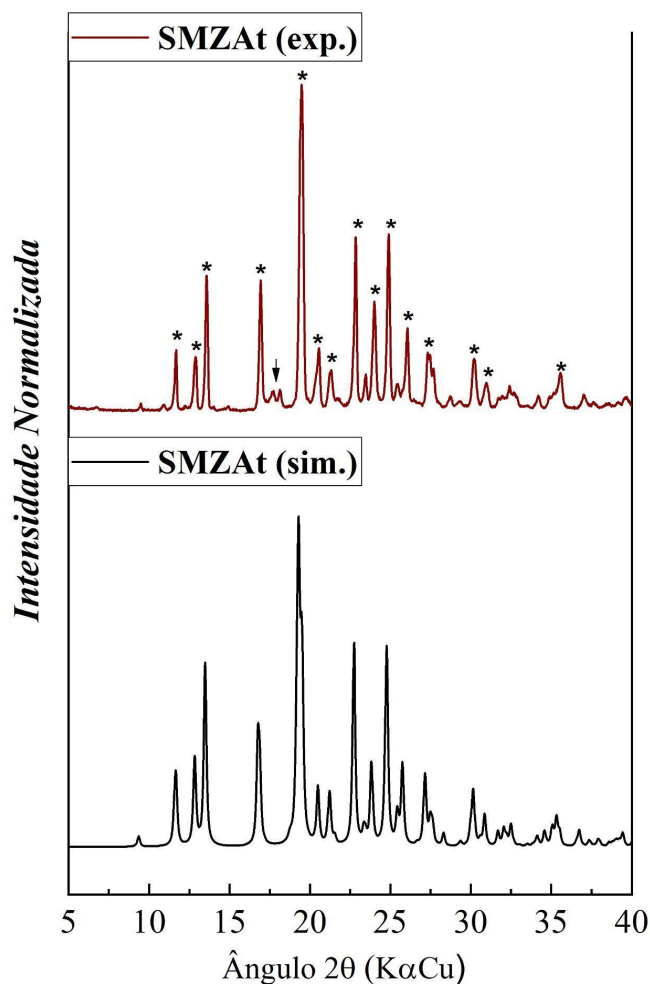
Figura 73 - Dados de PXRD para DDSAt. Os difratogramas teóricos foram gerados no programa Mercury usando os dados de determinação estrutural por difração de monocristal.



Fonte: Do autor.

O difratograma obtido para a N-acetilação de SMZ indica a presença da fase anidra (Código CCDC: AMUTIN) e sugere uma baixa concentração que pode ser uma fase solvatada (Figura 74), semelhante ao observado em outras estruturas. Nenhum monocristal adequado foi obtido para o experimento de determinação estrutural da fase hidratada.

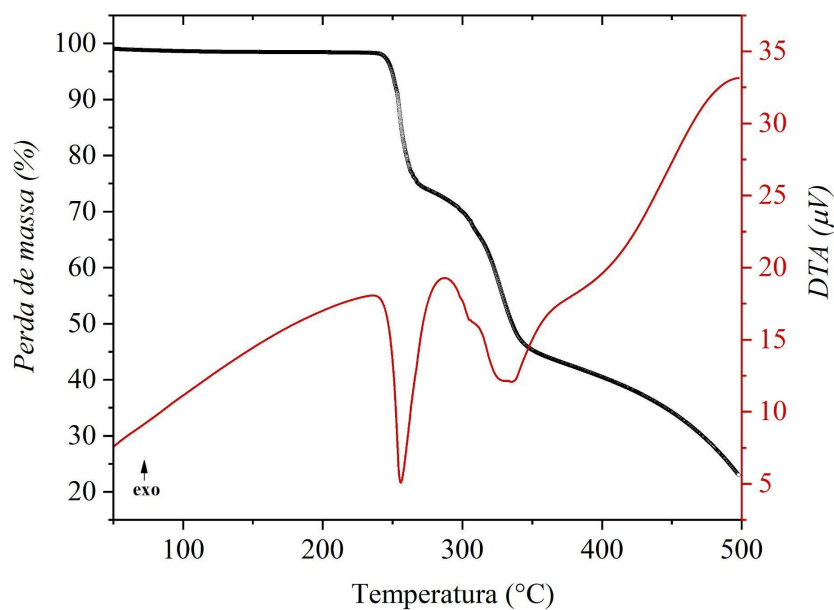
Figura 74 - Dados de PXRD para SMZAt. Os difratogramas teóricos foram gerados no programa Mercury usando os dados de determinação estrutural por difração de monocristal. Na figura, os (*) correspondem a picos relacionados a fase anidra e as (setas) a picos relacionados ao hidrato.



Fonte: Do autor.

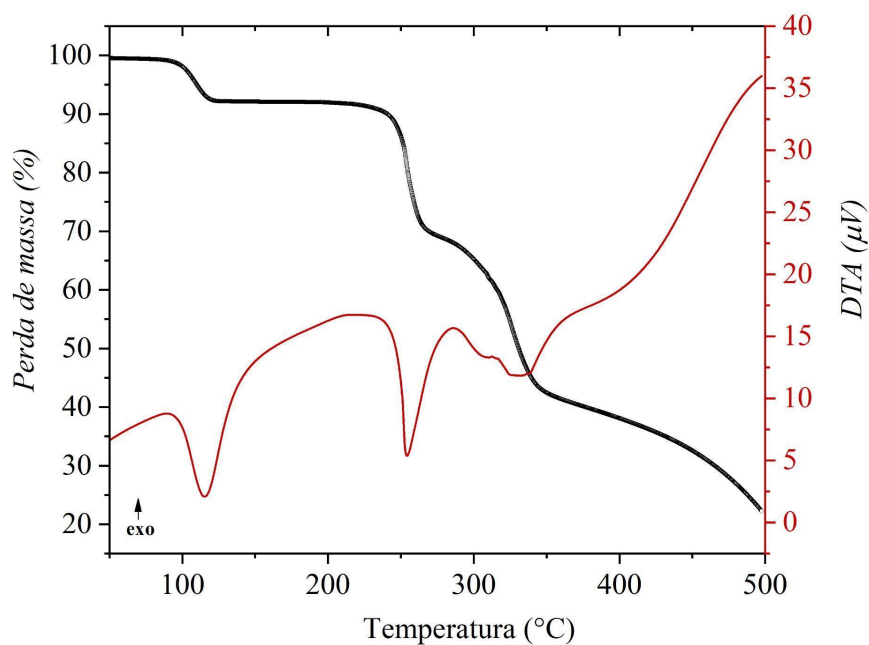
4.8.3 Análise térmica para os N-acetil derivados

As curvas de DTA-TG para SDCAt (Figura 75) têm dois eventos endotérmicos: primeiro evento em 255 °C está associado ao início do processo de decomposição com uma perda de massa de ~28% (teor. mass. 33,5%) que corresponde a clivagem dos grupos $-\text{COCH}_3$. O segundo evento endotérmico em 332 °C corresponde à perda do anel benzênico (Perda de massa de 30,4%; exp. mass. 77,9 g, teor. mass. 78 g).

Figura 75 - Curvas de TG/DTA obtidas para a amostra SDCA_t.

Fonte: Do autor.

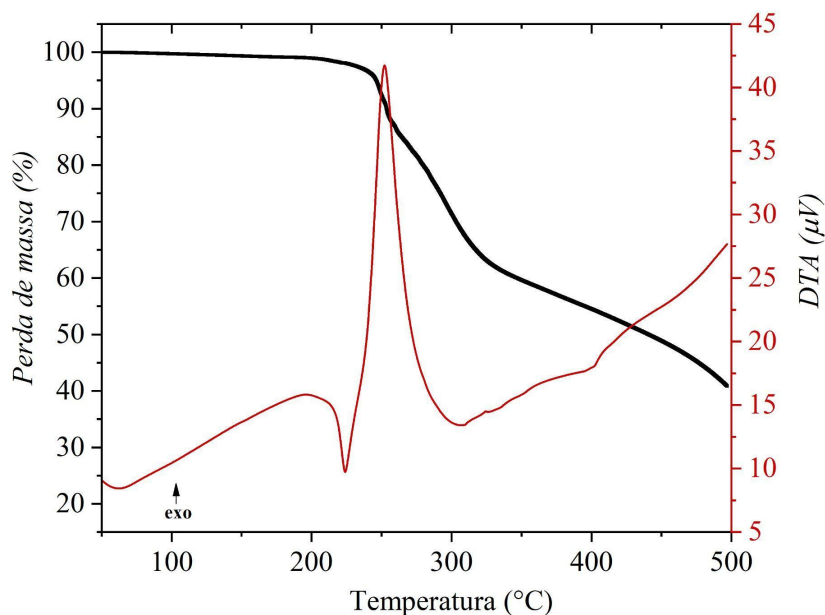
Os dados de DTA e TG para SDCA_{th} (Figura 76) são semelhantes aos da fase anidra com a inclusão de um evento endotérmico em 114 °C e relacionado a perda de massa de ~8% que é atribuída a molécula de H₂O (exp. mass. 21,94 g, teor. mass. 18 g).

Figura 76 - Curvas de TG/DTA obtidas para a amostra SDCA_{th}.

Fonte: Do autor.

O comportamento da curva de TG-DTA para SMZAt (Figura 77) é caracterizado por um evento endotérmico em 220 °C acompanhado de um exotérmico em 245 °C que sinalizam a fusão com decomposição da amostra. No evento exotérmico é observado uma perda de massa de ~40% que é atribuída à clivagem do anel anilina + grupo acetil (teor. mass. 45,4%).

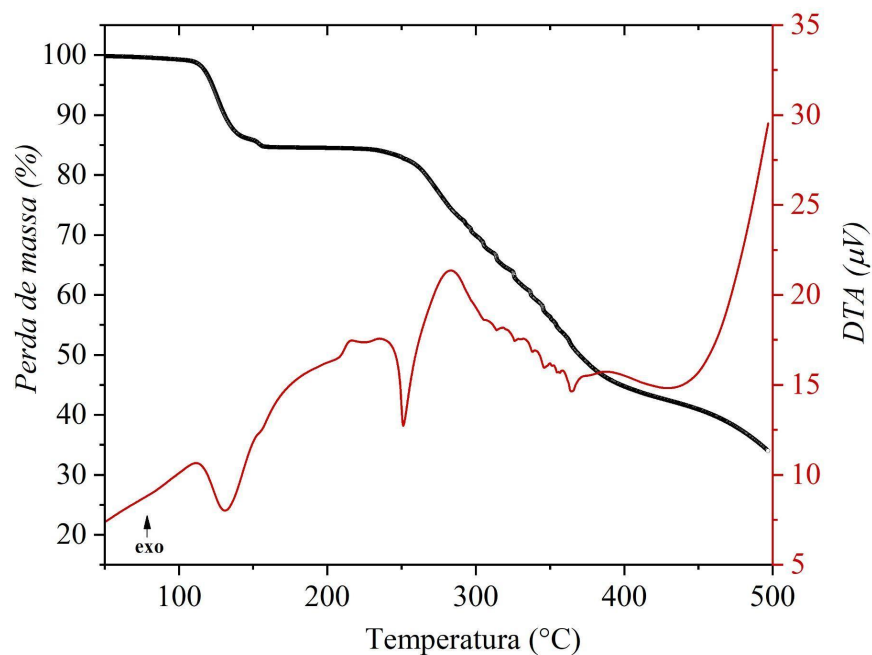
Figura 77 - Curvas de TG/DTA obtidas para a amostra SMZAt.



Fonte: Do autor.

As curvas de DTA-TG obtidas para SDZAth (Figura 78) mostra a saída do solvente acompanhada da perda dos grupo acetil em um único evento endotérmico a ~120 °C (exp. mass. 14,8%; mass. teor. 16,0%). Após esse evento é observado a decomposição endotérmica da molécula de SDZ em aproximadamente 250 °C acompanhada de uma grande perda de massa.

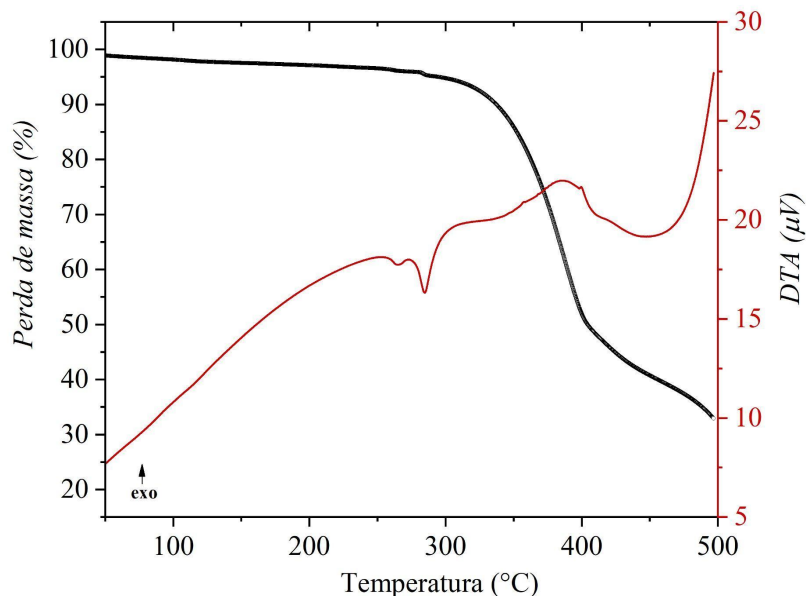
Figura 78 - Curvas de TG/DTA obtidas para a amostra SDZAth.



Fonte: Do autor.

Os resultados de TG-DTA para DDSAt (Figura 79) têm dois eventos endotérmicos, o primeiro em 266 °C que não é acompanhado de uma perda de massa que sugere a fusão. Acima de 300 °C observa-se a decomposição da amostra sinalizado por uma grande perda de massa. Entre 290-390 °C é observada a perda dos grupos acetil (exp. mass. 27%, mass. teor. 25,9%) e acima de 400 °C ocorre a perda do primeiro anel anilina (exp. mass. 30%, mass. teor. 27,4%).

Figura 79 - Curvas de TG/DTA obtidas para a amostra DDSAt.



Fonte: Do autor.

4.8.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho para os N-acetil derivados

Os espectros das N-acetil sulfonamidas foram focados na investigação das bandas correspondentes a metila, carbonila, NH_2 e NH auxiliado por modelos computacionais (Tabela 25). Os funcionais e bases testados para simulação dos espectros de infravermelho tiveram resultados semelhantes, e assim, optou-se por trabalhar com o funcional B3LYP e a base 6-31G que é mais recomendada na literatura (RODRIGUES-OLIVEIRA *et al.*, 2018). Os espectros teóricos e experimentais têm concordância e, em geral, são observados deslocamentos para números de onda menores.

A principal alteração observada é a ausência das bandas agudas do grupo NH_2 como resultado da formação da amida. Para as fases hidratadas os estiramentos O–H são observados em: entre $3705\text{-}3366\text{ cm}^{-1}$ para SDCAth; e 3457 cm^{-1} para SDZAth. A banda de $\nu(\text{NH})$ tem sua intensidade reduzida quando comparado aos espectros teóricos, contudo são vistas em: 3296 e 3242 cm^{-1} (SDCAth), 3366 e 3300 cm^{-1} (SMZAth), 3362 cm^{-1} (SDZAth), 3328 e 3256 cm^{-1} (DDSAth). A redução da intensidade dos estiramentos N–H evidencia os estiramentos C–H (aromático e alifático) que estão contidos na região entre $3200\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ em detalhes na Tabela 25.

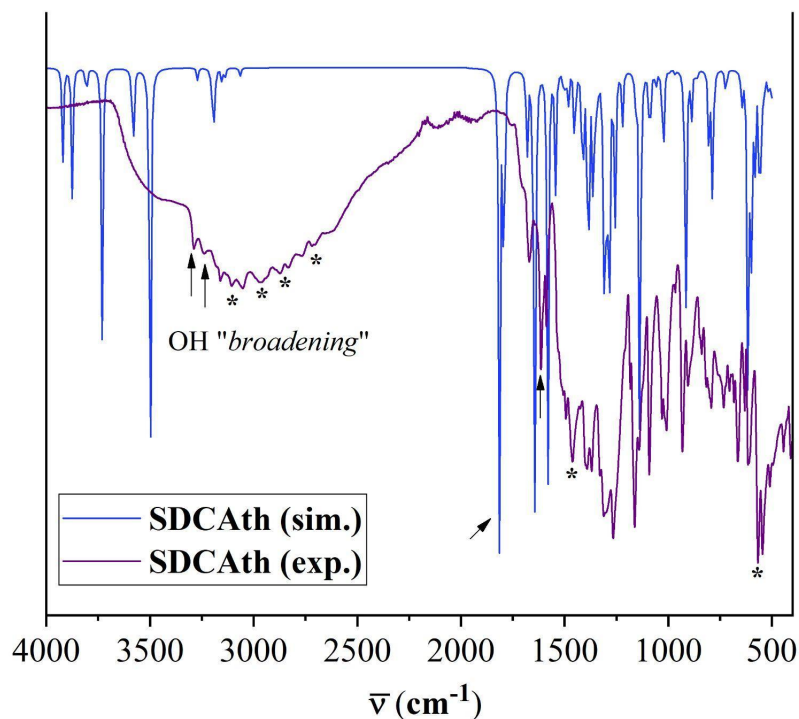
Tabela 25 - Atribuição das principais bandas do espectro de FT-IR para as N-acetil sulfonamidas. Os espectros teóricos foram gerados usando rotinas de química computacional com o funcional B3LYP e base 6-31G.

| <i>Estíramt.</i> | <i>SMZAt</i> (teor.) | <i>SMZAt</i> (exp.) | <i>SDZAth</i> (teor.) | <i>SDZAth</i> (exp.) | <i>SDCAh</i> (teor.) | <i>SDCAth</i> (exp.) | <i>DDSAAt</i> (teor.) | <i>DDSAAt</i> (exp.) |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| $\nu(\text{NH})$ | 3627 e 3556 | 3366 e 3300 | 3630 e 3297 | 3362 | 3581 e 3499 | 3296 e 3242 | 3630 e 3592 | 3328 e 3256 |
| $\nu_{\text{CH}}(\text{arom.})$ | 3300 - 3177 | 3085 | 3271 - 3173 | 3120 | 3270 - 3191 | 3164, 3105 e 3054 | 3270-3175 | 3100 |
| $\nu_{\text{CH}}(\text{alif.})$ | 3167 - 3055 | 2994, 2883 e 2830 | 3163 e 3126 | 2633 | 3182 - 3063 | 2963, 2873 e 2828 | 3173-3058 | 3060 e 3028 |
| $\nu(\text{C=O})$ | 1800 | 1681 | 1797 | 1701 | 1814 e 1792 | Suprimida | 1796 | 1685 |
| <i>rocking</i> NH | 1667 e 1553 | 1589 | 1638 e 1534 | 1581 | 1580 | 1616 | 1627-1502 | 1586 e 1515 |
| <i>wagging</i> CH ₃ | 1502 e 1486 | 1505 e 1465 | 1502 e 1488 | 1495 e 1411 | 1495 e 1482 | 1465 | 1501-1481 | 1404 e 1365 |

Fonte: Do autor.

O espectro simulado da amostra SDCAth tem previsto a banda da carbonila em 1818 cm^{-1} que está ausente no espectro experimental (Figura 80). Esse fenômeno ocorre devido a formação das ligações de hidrogênio $\text{N1-H1}\cdots\text{O4}$ e $\text{C3-H4}\cdots\text{O3}$ que suprimiu as vibrações da carbonila e favoreceu o alargamento (*broadening*) dos estiramentos O-H (WU H. *et al.*, 2012). Além disso, são observadas as bandas referentes ao “*rocking*” da ligação N-H (1589 cm^{-1}), “*wagging*” das ligações do grupo CH₃ e a deformação das ligações do anel anilina (571 cm^{-1}).

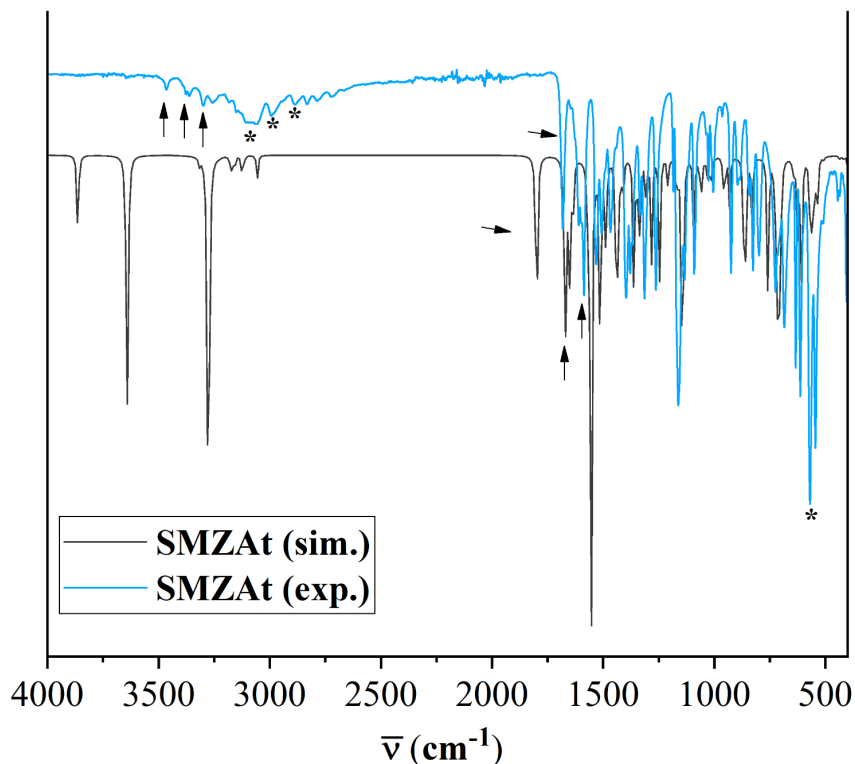
Figura 80 - Espectros simulados (B3LYP/6-31g(d,p)) e experimental para a amostra SDCAth. Os estiramentos C–H estão indicados por (*) e os estiramentos N–H, O–H carbonila indicados por (seta).



Fonte: Do autor.

A baixa intensidade das bandas NH observada nos espectros obtidos para SMZAt (Figura 81) está relacionado com as ligações de hidrogênio não-clássicas entre N3–H2•••N2 (3,049 Å e 151,25°) e N1–H1•••O4 (2,801Å e 149,23°) que podem estar restringindo os movimentos moleculares (Código CCDC: AMUTIN). Além disso, as bandas de “rocking” do grupo NH (1589 cm⁻¹) e a deformação das ligações do anel anilina (571 e 545 cm⁻¹) são observadas no espectro. A banda da carbonila é vista deslocada para 1681 cm⁻¹ para o espectro de SMZAt.

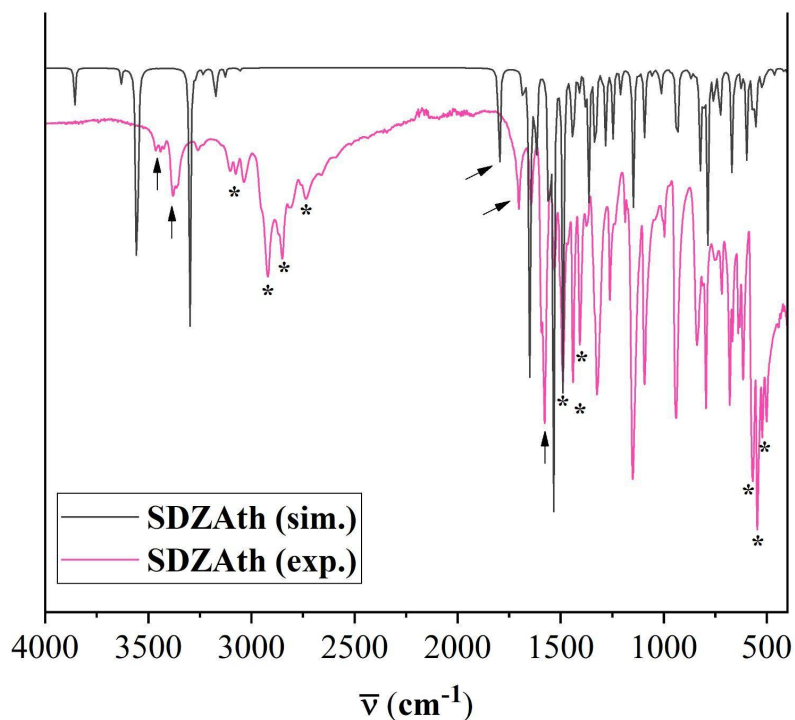
Figura 81 - Espectros simulados (B3LYP/6-31g(d,p)) e experimental para a amostra SMZAt. Os estiramentos C–H estão indicados por (*) e os estiramentos N–H, O–H carbonila indicados por (seta).



Fonte: Do autor.

O espectro teórico para SDZAth subestima a intensidade das bandas C–H (Figura 82): três bandas entre 3150-2994 cm^{-1} que corresponde aos estiramentos C–H do anel anilina; as bandas entre 2921 e 2850 cm^{-1} aos estiramentos C–H do anel pirimidina; e estiramentos C–H do grupo CH_3 em 2739 cm^{-1} . A banda do estiramento do grupo carbonila tem intensidade similar entre o resultado experimental e o modelo teórico, mas sofrendo um deslocamento para um menor número de onda de 1704 cm^{-1} . Bandas intensas relacionadas às vibrações “*rocking*” dos grupos NH (1581 cm^{-1}); *wagging* do grupo CH_3 (1495 e 1411 cm^{-1}); *rocking* dos hidrogênios anel pirimidina em 1437 cm^{-1} ; deformação das ligações do anel aromático e pirimidina em 571 cm^{-1} , 545 cm^{-1} e 519 cm^{-1} são previstas e observados no espectro de SDZAth.

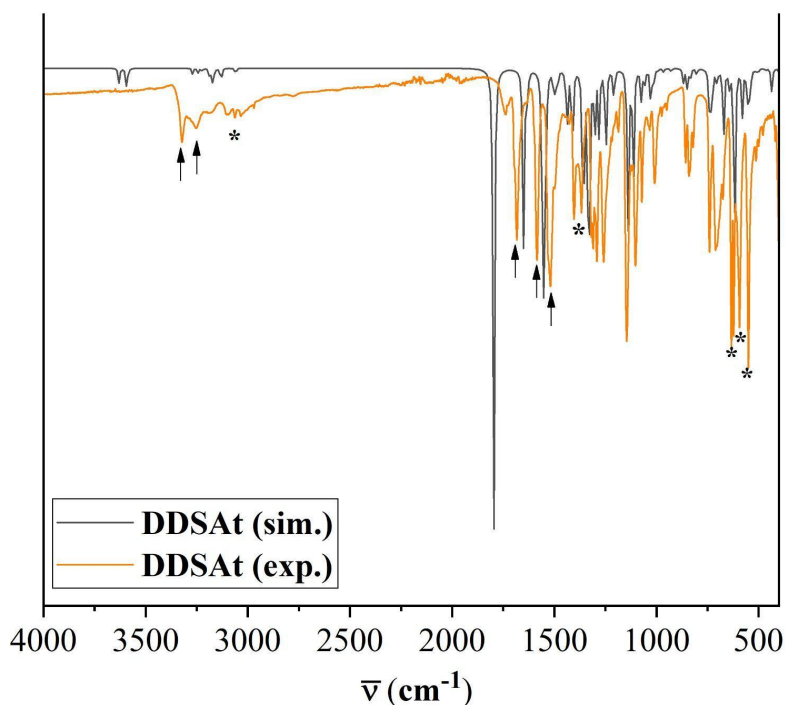
Figura 82 - Espectros simulados (B3LYP/6-31g(d,p)) e experimental para a amostra SDZAth. Os estiramentos C–H estão indicados por (*) e os estiramentos N–H, O–H carbonila indicados por (seta).



Fonte: Do autor.

Os espectros obtidos para DDSAt (Figura 83) são condizentes aos obtidos para as demais N-acetil sulfonamidas. A banda da carbonila é observada em 1685 cm^{-1} , o *rocking* da ligação N–H em 1586 e 1515 cm^{-1} , *wagging* do grupo CH_3 em 1404 e 1365 cm^{-1} . Por fim, a deformação das ligações do anel anilina podem ser vistas como um grupo de bandas em 628 , 596 e 550 cm^{-1} .

Figura 83 - Espectros simulados (B3LYP/6-31g(d,p)) e experimental para a amostra DDSAt. Os estiramentos C–H estão indicados por (*) e os estiramentos N–H, O–H carbonila indicados por (seta).



Fonte: Do autor.

4.9 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA PARA AS N-ACETIL DERIVADOS

As N-acetil sulfonamidas se mostraram inativas na curva de concentração proposta para determinação do MIC_{50} (Material e métodos - Seção 3.5), que é um comportamento similar ao encontrado para o sal $\text{H}_2\text{DDS}[\text{I}_3][\text{I}_5] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Assim, o mesmo experimento usando a dose $500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ foi desenvolvido para investigar se as amostras eram inertes ou pouco ativas. Os resultados estão expressos na Tabela 26. A SMZAt é mais ativa que seu precursor na cultura de *E. coli* com uma taxa de inibição de 79% do crescimento bacteriano frente ao 68% observado para a molécula de SMZ. Na cultura de *S. aureus* SMZ e SMZAt têm uma mesma taxa de inibição, mas SMZAt tem vantagem no experimento em razão da menor concentração utilizada. No tratamento de *P. aeruginosa* o precursor (10,8% de taxa de crescimento) se mostra mais ativo que N-acetil SMZ (23,2% de taxa de crescimento).

Os hidratos SDZAth e SDCAth são inativos na cultura de *S. aureus*, a molécula de SDC apresenta uma baixa atividade (18% de inibição) e SDZ é amplamente ativa (88% de inibição). Nas culturas de *E. coli* e *P. aeruginosa* os precursores SDC e SDZ têm atividades

semelhantes que é superior a atividade observada para os seus respectivos derivados N-acetil sulfonamidas. Em teoria o aumento da lipofilicidade deveria aumentar a absorção das N-acetil sulfonamidas por membranas celulares e impactar positivamente na atividade do princípio ativo (ANAND N., 1983). Contudo, a cinética de ativação de SDZAth e SDCAth, clivagem do grupo acetil, foi prejudicada para esses compostos.

A molécula de DDS (77% de inibição) e seu derivado N-acetil DDS (75% de inibição) tem atividades semelhantes na cultura de *E. coli*, enquanto que, na cultura de *S. aureus* a molécula de DDSAt é inativa e a molécula de DDS tem um taxa de inibição de 36%. Por fim, na cultura de *P. aeruginosa* a molécula de DDSAt (22,7% de inibição) é levemente mais ativa que seu precursor DDS (16% de inibição). A diminuição da atividade pode estar correlacionada com o tempo de ativação de cada molécula pelo metabolismo bacteriano, a molécula de acedapsona (DDSAth) *in vivo* tem uma meia vida de 46 horas antes de ser convertida em dapsona (BOLLA et al., 2014) e assim podendo modificar a atividade nas primeiras 24 horas de experimento. Além disso, não se pode desconsiderar a fisiologia complexa das bactérias com diferentes respostas para diferentes candidatos.

Tabela 26 - Ensaio de sensibilidade de bactérias para as sulfonamidas e N-acetil sulfonamidas.

| | <i>E. coli</i> | | <i>S. aureus</i> | | <i>P. aeruginosa</i> | |
|---------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| | Taxa de Cresc. (%) | Concent. ($\mu\text{M.mL}^{-1}$) | Taxa de Cresc. (%) | Concent. ($\mu\text{M.mL}^{-1}$) | Taxa de Cresc. (%) | Concent. ($\mu\text{M.mL}^{-1}$) |
| SMZ | 32 | 1,97 | 23 | 1,97 | 10,8 | 1,97 |
| SMZAth | 21 | 1,69 | 23 | 1,69 | 23,2 | 1,69 |
| SDZ | 21 | 2,00 | 22 | 2,00 | 9,6 | 2,00 |
| SDZAth | 59 | 1,71 | inativo | 1,71 | 12,9 | 1,71 |
| SDC | 29 | 2,33 | 82 | 2,33 | 10,7 | 2,33 |
| SDCAth | 86 | 1,95 | inativo | 1,95 | 84 | 1,95 |
| DDS | 33 | 2,01 | 64 | 2,01 | 84 | 2,01 |
| DDSAth | 35 | 1,73 | inativo | 1,73 | 77,3 | 1,73 |

Fonte: Do autor.

5 CONCLUSÕES

Os sais de sulfonamidas com poliiodetos foram obtidos por precipitação ácida e as N-acetil sulfonamidas pela catálise do cátion Bi^{3+} em solução ácida. As estruturas dos sais de SMZ, SDF e DDS, e dos hidratos de N-acetil sulfonamidas SDZ e SDC foram determinados pela primeira vez neste trabalho. O mecanismo de transferência de próton intramolecular para o sal $\text{SDZ}_2[\text{I}_4]$ está relacionado com a configuração dos orbitais π^* e estabilizado pela ligação de hidrogênio amina/amida e amina/contra-íon. Sob aquecimento, os sais decompõem sem fundir perdendo as espécies voláteis HI, I_2 , ou H_2O ; as N-acetil sulfonamidas têm seu evento de fusão bem definido e se decompõe liberando o grupo acetil e H_2O com posterior clivagem dos fragmentos moleculares. O sal $\text{SMZ}[\text{I}_5] \cdot \text{H}_2\text{O}$ é no mínimo 3,5 vezes (IC-50) ou 7 vezes (IC-90) mais ativo que seu precursor SMZ e mais seletivo as culturas de bactérias *E. coli* e *S. aureus* que a molécula de SMZ. A performance do $\text{SMZ}[\text{I}_5] \cdot \text{H}_2\text{O}$ sugere um efeito sinérgico entre I_5^- e SMZ para a atividade. A N-acetil SMZ é 1,6 vezes mais ativa que a molécula SMZ na inibição do crescimento da cultura de *E. coli* na concentração testada. Os demais tratamentos mostram uma baixa performance de atividade antibacteriana. Finalmente, o aumento da atividade antimicrobiana e tolerabilidade por células de mamíferos fazem o $\text{SMZ}[\text{I}_5] \cdot \text{H}_2\text{O}$ um candidato prospectivo para novas formulações no tratamento de infecções bacterianas.

REFERÊNCIAS

- AAKEROY, C. B.; BRYCE, D. L.; DESIRAJU, G. R.; FRONTERA, A.; LEGON, A. C.; NICOTRA, F.; RISSANEN, K.; SCHEINER, S.; TERRANEO, G.; METRANGOLO, P.; RESNATI G. Definition of the chalcogen bond (IUPAC Recommendations 2019). *Pure Appl. Chem.*, [s. I.], v. 91, n° 11, p. 1889–1892, 2019.
- ABDALLAH, J.; CALDAS, T.; KTHIRI, F.; KERN, R.; RICCHARME, G. YhbO Protects Cells against Multiple Stresses. *J. Bacterology.*, [s. I.], v. 189, p. 9140–9144, 2007.
- ABRAHAM, R. J.; GRIFFITHS, L.; PEREZ, M. ¹H NMR spectra: ¹H chemical shifts in amides and the magnetic anisotropy, electric field and steric effects of the amide group. *Magn. Reson. Chem.*, [s. I.], v. 51, p. 143–155, 2013.
- ABDULKARIM, S. M.; FATIMAH, A. B.; ANDERSON, J.G. Effect of salt concentrations on the growth of heat-stressed and unstressed *Escherichia coli*. *Journal of Food, Agriculture & Environment.*, [s. I.], v. 7, p. 51-54, 2009.
- AFRASAYAB, S.; FAISAL, M.; HASNAIN, S. Comparative study of wild and transformed salt tolerant bacterial strains on *Triticum aestivum* under salt stress. *Brazil. J. Microb.*, [s. I.], v. 41, p. 946-95, 2010.
- AGILENT. *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2022.
- ALLEN F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr. Sect. B.*, [s. I.], v. 58, p. 380–388, 2002.
- ALMEIDA, K. A.; QUEIROZ, A. A. A.; HIGA, O. Z.; ABRAHAM, G. A.; ROMÁN, J. S. Macroporous poly(ϵ -caprolactone) with antimicrobial activity obtained by iodine polymerization. *J. Biomed. Mater. Res. A*, [s. I.], v. 68, p. 473-478, 2004.
- ALSUBAIE, M.; ALJOHANI, M.; ERXLEBEN, A.; McARDLE P. Cocrystal Forms of the BCS Class IV Drug Sulfamethoxazole. *Cryst. Grow. Des.*, [s. I.], v. 359, p. 3111–3116, 2018.
- APA:National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 2955, Dapsone. Retrieved January. Acessado em: 03/01/2023.
- ANAND N. Sulfonamides: Structure -Activity Relationships and Mechanism of Action. In: HITCHINGS G. H. (ed.). *Inhibition of Folate Metabolism in Chemotherapy*. Berlim, 1983: p. 25-53.
- ARENSE, P.; BERNAL, V.; IBORRA, J. L.; CÁNOVAS, M. Metabolic adaptation of *Escherichia coli* to long-term exposure to salt stress. *Process Biochemistry.*, v. 45, p. 1459–1467, 2010.
- ARSHAD, M. N.; FAIDALLAH, H. M.; ASIRI, A. M.; KOSAR, N.; MAHMOOD, T. Structural, spectroscopic and nonlinear optical properties of sulfonamide derivatives; experimental and theoretical study. *J. Mol.Struct.*, [s. I.], v. 1202, n° 127393, 2020.
- 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.; KJAERGAARD, H.G.; LEGON, A. C.; MENUCCI, B.; NESBITT, D. J. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl. Chem.*, [s. I.], v. 83, No. 8, p.

1637–1641,2011.

ASIRI, A. M.; FAIDALLAH, H. M.; SOBAHI, T. R.; NG, S. W.; TIEKINK, E. R. T. N-(4-Sulfamoylphenyl)acetamide. *Acta Cryst. E*, [s. I.], v. 68, p. 1155, 2012.

AVITABILE, C.; D'ANDREA, L. D.; D'ANDREA, E.; MILANI, R.; GAMBARI, R.; ROMANELLI, A. Effect of Acylation on the Antimicrobial Activity of Temporin B Analogues. *Chem. Med. Chem.*, [s. I.], v. 13, p. 1549 – 1554, 2018.

BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 11, p. 2662–2679, 2011.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, B. L.; MONTOVANI, J. C. Pharmaceutical excipients and information on drug labels. *Rev. Bras. Otorr.*, [s. I.], v. 72, n° 3, p. 400-406, 2006.

BAKER D. H. Iodine Toxicity and Its Amelioration. *Experimental Biology and Medicine*, [s. I.], v. 229, p. 473–478, 2004.

BARBAS, R.; FONT-BARDIA, M.; PROHENS, R. Polymorphism of Sildenafil: A New Metastable Desolvate. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 18, p. 3740–3746, 2018.

BASU, K.; CHAKRABORTY, S.; SARKAR, A. K.; SAHA, C. Efficient acetylation of primary amines and amino acids in environmentally benign brine solution using acetyl chloride. *J. Chem. Sci.*, [s. I.], v. 125, no. 3, p. 607–613, 2013.

BERMAN, J.; KRYSAN, D. J. Drug resistance and tolerance in fungi. *Nature Rev. Microbiol.*, [s. I.], v. 18, p. 319-331, 2020.

BERNSTEIN, J.; DAVIS, R. E.; SHIMONI, L.; CHANG, N. L. Patterns in hydrogen bonding: functionality and graph set analysis in crystals. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, [s. I.], v. 34, p. 1555-1573, 1995.

BERTINETTI G. P., GIORDANO F., MANNA A., GIUSEPPETTI G., TADINI C. Solid state molecular arrangements of sulfamethoxazole C₁₀H₁₁N₃O₃S: The crystal structure of two polymorphs. *Cryst. Struct. Commun.*, v. 11, p. 821, 1982.

BIGLIARDI, P. L.; ALSAGOFF, S. A. L.; EL-KAFRAWI, H. Y.; PYON, J. K.; WA, C. T. C.; VILLA, M. A. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Intern. J. Surg.*, [s. I.], v. 44, p. 260-268, 2017.

BOLLA, G.; MITTAPALLI, S.; NANGIA, A. Pentamorphs of Acedapsone. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 14, n° 10, p. 5260-5274, 2014.

BONDAR, A. N.; FISCHER, S.; SMITH, J. C.; ELSTNER, M.; SUHAR, S. Key Role of Electrostatic Interactions in Bacteriorhodopsin Proton Transfer. *J. Am. Chem. Soc.*, [s. I.], v. 126, p. 14668-14677, 2004.

BOREEN, A.L.; ARNOLD, W.A.; McNEIL, K. Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. *Environ. Sci. Technol.*, [s. I.], v. 38, p. 3933-3940, 2004.

BRAUN, D. E.; GRIESSER, U. J. Stoichiometric and Nonstoichiometric Hydrates of Brucine. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 16, n° 10, p. 6111–6121, 2016.

BRUNO I. J., COLE J. C., KESSLER M., LUO J., MOTHERWELL W. D. S., PURKINS L. H., SMITH B. R., TAYLOR R., COOPER R. I., HARRIS S. E., ORPEN A. G. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information, *J. Chem. Inf. Comput.*

Sci., [s. I.], v. 44, p. 2133–2144, 2004.

BUCKELMAN C.J., VAN DER BERG A.J.J., HOEKSTRA M.J., UHL R., REIMER K., BUIST A.R., DENNANY L., KENNEDY A.R., MANZIE C., MCPHIE K., WALKER B. Eight salt forms of sulfadiazine. *Acta Cryst. C.*, [s. I.], v. 70, p. 900–907, 2014.

BULUSU, G.; DESIRAJU, G.R. Strong and Weak Hydrogen Bonds in Protein–Ligand Recognition. *J. Indian Ins. Sci.*, [s. I.], v. 100, p. 31–41, 2019.

BURGER, M.; CHORY, J. Structural and chemical biology of deacetylases for carbohydrates, proteins, small molecules and histones. *Commun. Biol.*, v. 1, 217, 2018.

CALABRESE, V. T.; KHAN, A. Polyiodine and Polyiodide Species in an Aqueous Solution of Iodine + KI: Theoretical and Experimental Studies, *J. Phys. Chem. A*, [s. I.], v.104 p. 1287-1292, 2000.

CAMOOUTSIS, C.; GERONIKAKI, A.; CIRIC, A.; SOKOVIC, M.; ZOUMPOULAKIS, P.; ZERVOU, M. Sulfonamide-1,2,4-thiadiazole Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, Lipophilicity, and Conformational Studies. *Chem. Pharm. Bull.*, [s. I.], v. 58, n° 2, p. 160—167, 2010.

CARTER, D. J.; RAITERI, P.; BERNARD, K. R.; GIELINK, R.; MOCERINO, M.; SKELTON, B. W.; VAUGHAN, J. G.; OGDEN, M. I.; ROHL, A. L. Difference Hirshfeld fingerprint plots: a tool for studying polymorphs. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 19, p. 2207–2215, 2017.

CAVALLO, G.; METRANGOLO, P.; MILANI, R.; PILATI, T.; PRIIMAGI, A.; RESNATI, G.; TERRACEO, G. The Halogen Bond. *Chem. Rev.*, [s. I.], v. 116, p. 2478–2601, 2016.

CHEUK, D.; ZEGLINSKI, J.; KRISHNARAJ, R.; RASMUSON, A.C. Influence of solvent on crystal nucleation of benzocaine. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 22, p. 8330-8342, 2020.

COOK, L. E.; HILDEBRAND, D. A. The thermogravimetry of sulfonilamide and related drugs. *Thermochimica Acta*, [s. I.], v. 9, p. 129-133, 1974.

COUILAUD, B. M.; ESPEAU, P.; MIGNET, N.; CORVIS, S. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. *Chem. Med Chem.* [s. I.], v. 14, p. 8 – 23, 2019.

COTTON S. Sulfanilamide (and it's relatives) including the drug that saved the life of Winston Churchill. *Molecule of the month*, 2011. Disponível em: <https://http://www.chm.bris.ac.uk/motm/sulfanilamide2/Sulfanilamide%20-%20MOTM%20July%202011.pdf> Acessado em: 10/03/2023.

CUSHINE, T. P. T.; CUSHINE, B.; ECHERRÍA, J.; FOWSANTEAR, W.; THAMMAWAT, S.; DOSGSON, J. L. A.; LAW, S.; CLOW, S. M. Bioprospecting for Antibacterial Drugs: a Multidisciplinary Perspective on Natural Product Source Material, Bioassay Selection and Avoidable Pitfall, *Pharm. Res.*, [s. I.], v. 37, n° 125, 2020.

DAHAN, A.. ZIMMERMANN, E. M.; BEN-SHABAT, S. Modern Prodrug Design for Targeted Oral Drug Delivery. *Molecules*, [s. I.], v. 19, p. 16489-16505, 2014.

DANDELA, R.; TOTHADI, S.; MARELLI, U.K.; NANGIA, A. Systematic synthesis of a 6-component organic-salt alloy of naftopidil, and pentanary, quaternary and ternary multicomponent crystals. *IUCrJ*, [s. I.], v. 5, p. 816–822, 2018.

DAS, B.; THIRUPATHI, P. A highly selective and efficient acetylation of alcohols and amines with acetic anhydride using $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ as a heterogeneous catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, [s. I.], v. 269, p. 12–16, 2007.

DESIRAJU, G.R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis. *Angew. Chem. Ed. Engl.*, [s. I.], v. 34, p. 2311-2327, 1995.

DESIRAJU, G. E. and SHARMA C.V.K. Crystal Engineering and Molecular Recognition. In: DESIRAJU G.E. The Crystal as a Supramolecular Entity. West Sussex, England; ed. John e Wiley and Sons, p. 35-40, 1995.

DESIRAJU, G. E.; SHING, H. O. P.; KLOO, L.; LEGON, A. C.; MARQUARDT, R.; METRANGOLO, P.; POLITZER, P.; RESNATI, G.; RISSANEN, K. Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.*, [s. I.], v. 85, No. 8, p. 1711–1713, 2013.

DRUGBANK: DB00359. Sulfadiazine. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00359>. Acessado em: 16/04/2020.

DRUGBANK: DB01015. Sulfamethoxazole. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01015>. Acessado em: 16/04/2020.

DRUGBANK: DBCAT000514. Sulfonamides. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DBCAT000514>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB00891. Sulfapyridine. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00891>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB01299. Sulfadoxine. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01299>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB00259. Sulfanilamide. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00259>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB06147. Sulfathiazole. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06147>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB06795. Mafenide. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06795>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB01298. Sulfacytine. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01298>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB00695. Furosemide. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00695>. Acessado em: 13/05/2020.

DRUGBANK: DB00634. Sulfacetamide. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00634>. Acessado em: 16/04/2020.

DWIVEDI, P. C.; RAO, C. N. R. Spectroscopic studies of charge-transfer interactions of halide ions. *Spectrochimica Acta A*, [s. I.], v. 26, p. 1535-1543, 1970.

ELACQUA, E.; BUCAR, D.K.; HENRY, R.F.; ZHANG, G.G.Z.; MACGILLIVRAY, L.R. Supramolecular Complexes of Sulfadiazine and Pyridines: Reconfigurable Exteriors and Chameleon-like Behavior of Tautomers at the Co-Crystal–Salt Boundary. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 13, nº 1, p. 393-403, 2013.

ELDESOUKY, H. E.; MAYHOUB, A.; HAZBUN, T. R.; SELEEM, M. N. Reversal of azole resistance in *Candida albicans* by sulfa antibacterial drugs. *Antimicrobiol. Ag. Chemoth.*, [s. I.], v. 62, n° 3, p. 1-12, 2018.

ERDÉLYI M. Halogen bonding in solution. *Chem. Soc. Rev.*, v. 41, 3547–3557, 2012.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. DOCUMENT E.DEF 7.3.1, [s. I.], 2017a.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method. Version 5.0, [s. I.], 2017b.

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST): SUBCOMMITTEE ON ANTIFUNGICAL SUSCEPTIBILITY TESTING (AFST), RODRÍGUEZ-TUDELA L., BARCHIESI F., BILLE J., CHRYSANTHOU E., CUENCA-ESTRELLA M., DENNING D., DONNELLY J.P., DUPONT B., FEGELER W., MOORE C., RICHARDSON M., VERWEIF P.E. Method for determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeast. *Clin. Microb. Infec.*, [s. I.], v. 9, n° 8, p. 1-8, 2003.

FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, [s. I.], v. 30, p. 565, 1997.

FULMER, G. R.; MILLER, A. J. M.; SHERDEN, N. H.; GOTTLIEB, H. E.; NUDELMAN, A.; STOLTZ, B. M.; BERCAW, J. E.; GOLDBERG, K. I. NMR. Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*, [s. I.], v. 29, p. 2176–2179, 2010.

GANDHI, R.; PILLAI, O.; THILAGAVATHI, R.; GOPALAKRISHANAN, B.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Characterization of Azithromycin hydrates. *Eur. J. Pharm. Sci.*, [s. I.], v. 16, n° 3, p. 175-184, 2002.

GILLESPIE, R. J.; MORTON, M. J. Halogen and interhalogen cations. *Q. Rev. Chem. Soc.*, [s. I.], v. 25, p. 553-570, 1971.

GIUSEPPEPPE, G.; TADINI, C.; BETTINETTI, G. P.; GIORDANO, F.; la MANNA, A. The Crystal Structure of a Sulfamethoxazole-Trimethoprim 1:1 Molecular Compound. *Farmaco*, [s. I.], v. 35, p. 138-151, 1980.

GHOSH, M.; BASAK, A. K.; MAZUMBAR, S. K. Crystal and molecular structure of *p*-aminobenzene sulfacetamide sodium [sulfacetamide sodium] monohydrate. *J. Cryst. Spec. Res.*, [s. I.], v. 17, p. 739–749, 1987.

GLADICH, I.; SHEPSON, P. B. Halide Affinity for the Water-Air Interface in Aqueous Solutions of Mixtures of Sodium Salts. *J. Phys. Chem. A.*, [s. I.], v. 115, p. 5895–5899, 2011.

GOUD, R.N.; KHAN, R. A.; NANGIA, A. Modulating the solubility of sulfacetamide by means of cocrystals. *Cryst.Eng.Comm.*, [s. I.], v. 16, p. 5859-5869, 2014.

GOUD, R. N.; NAGIA, A. Synthron polymorphs of sulfacetamide–acetamide cocrystal based on N–H···O S and N–H···O–C hydrogen bonding. *Cryst.Eng.Comm.*, [s. I.], v. 15, p.

7456-7461, 2013.

GOW N. A. R., LATGE J. P., MUNRO C. A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol. Spec.*, [s. I.], v. 5, n° 3, p. 1-25, 2017.

GRANADOS-VILLASENOR T. O., MONTES-TOLENTINO P., LÓPEZ-RODRIGUEZ G., SÁNCHEZ-RUIZ S.A., FLORES-PARRA A. Structural analysis of tris(5-methyl-[1,3,5]-dithiazinan-2-yl)stibine, its reactions with chalcogens. Intramolecular chalcogen-bonding interactions. *J. Mol. Struct.*, [s. I.], v. 1200, n° 127050, 2020.

GROTHER, E.; MEEKES, H.; Vlieg, E.; HORST, J. H.; GELDER, R. Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 16, n° 6, p. 3237–3243, 2016.

GUNNAM, A.; SURESH, K.; NANGIA, A. Salts and Salt Cocrystals of the Antibacterial Drug Pefloxacin. *Cryst. Growth Des.*, v. 18, p. 2824–2835, 2018.

GUTMAN M., NACHLIEL E., FRIEDMAN R. The dynamics of proton transfer between adjacent sites. *Photochem. Photobiol. Sci.*, [s. I.], v. 5, p. 531–537, 2006.

HIRSHFELD F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoret. Chim. Acta*, [s. I.], v. 44, p. 129-138, 1997.

HOFFMAN, H.; BALDOFSKI, S.; HOFFMAN, K.; FLEMING, S.; SILVA, C. P.; ESTEVES, V. I.; EMMERLING, F.; PANNE, U.; SCHNEIDER, R. J. Structural considerations on the selectivity of an immunoassay for sulfamethoxazole. *Talanta*, [s. I.], v. 158, p. 198-207, 2016.

HOND, J.; CISTERNAS, N.; SPREEUW, R. J. C.; VAN LINDEN, H. B.; VAN DRUTEN, N. J. Interplay between van der Waals and dipole–dipole interactions among Rydberg atoms. *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.*, [s. I.], v. 53, n° 8, p. 1-7, 2020.

HUANG, Y. Y.; WINTER, A.; SEED, P. C.; BRAUNS, T.; GELFAND, J. A.; HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue and potassium iodide to treat urinary tract infection in a female rat model. *Sci. Rep.*, [s. I.], v. 8, n° 7257, 2018.

HUSCHEK, G.; HOLLMANN, D.; KUROWSKI, N.; KAUPENJOHANN, M.; VERECKEN, H. Re-evaluation of the conformational structure of sulfadiazine species using NMR and *ab initio* DFT studies and its implication on sorption and degradation. *Chemosphere.*, [s. I.], v. 72, p. 1448–1454, 2008.

HUSSAIN, Z.; YOUSIF, E.; AHMED, A.; ALTAIE, A. Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole. *Org. Med. Chem. Lett.*, [s. I.], v. 4, doi: 10.1186/2191-2858-4-1.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. ISO 20776-1:2006. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 2006.

IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

JABLONSKI, M. Ten years of charge-inverted hydrogen bonds. *Struc. Chem.*, [s. I.], v. 31,

p. 61–80, 2019.

JANOT, C.; PANNETIER, J.; DUBOIS, J. M.; FRUCHART, R. Isomorphism in quasiperiodic structures. *Physics Letters A*, [s. I.], v. 119, n° 6, p. 309-312, 1986.

JIA, L.; YU, Y.; WANG, M.; OUYANG, H.; GONG, J. Preparation and characterization for multicomponent crystals of the antidiabetic drug gliquidone based on crystal engineering. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 21, p. 1617-1625, 2019.

KALAZ, H.; ANTAL, I. Drug Excipients. *Current Medicinal Chemistry*, [s. I.], v. 13, p. 2535-2563, 2006.

KARIMI-JAFARI, M.; PADRELA, L.; WALKER, G. M.; CROKER, D. M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 18, p. 6370–6387, 2018.

KERTESZ, M. Pancake Bonding: An Unusual Pi-Stacking Interaction. *Chem. Eur. J.*, [s. I.], v. 25, p. 400 – 416, 2019.

KUMAR, V.; THAIMATTAM, R.; DUTTA, S.; MUNSHI, P.; RAMANAN, A. Structural landscape of multicomponent solids based on sulfa drugs. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 19, p. 359, p. 2914–2924, 2017.

LAHTINEN, M.; KUDVA, J.; HEGDE, P.; BHAT, K.; KOLEHMAINEN, E.; NONAPPA; VENKATESH; NARAL, D. Synthesis, Characterization, Thermal and Antimicrobial studies of N-substituted Sulfanilamide derivatives. *J. Mol. Struct.*, [s. I.], v. 1060, p. 280-290, 2014.

LEUNG, A.M.; BRAVERMAN, L.E. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, [s. I.], v. 10, p. 136–142, 2013.

LI, J.; YANG, X.; LIU, Y.; HUANG, B.; WU, R.; ZHANG, Z.; ZHAO, B.; MA, H.; DANG, W.; WEI, Z.; WANG, K.; LIN, Z.; YAN, X.; SUN, M.; LI, B.; PAN, X.; LUO, J.; ZHANG, G.; LIU, Y.; HUANG, Y.; DUAN, X.; DUAN, X. General synthesis of two-dimensional Van der Waals heterostructure arrays. *Nature*, [s. I.], v. 579, p. 368-374, 2020.

LI, P.; LIU, Y.; GONG, J.; WU, S. Tuning morphology of sulfadiazine through phase transformation of two novel solvates, *J. Cryst. Growth*, [s. I.], v. 562, n° 126087, 2021.

LIU, X.; MICHALCHUK, A. A. L.; PULHAM, C. R.; BOLDYREVA, E. V. An acetonitrile- solvated cocrystal of piroxicam and succinic acid with co-existing zwitterionic and non- ionized piroxicam molecules. *Acta Cryst. C.*, [s. I.], v. 75, p. 29–37, 2019.

LIU, X. J.; ZHANG, Y.; WANG, X. Z. Study on Co-Crystallization of LCZ696 Using In Situ ATR-FTIR and Imaging. *Crystals*, [s. I.], v. 10, p. 922-940, 2020.

LIU, Y.; LI, R.; XIAO, X.; WANG, Z. Bacterial metabolism-inspired molecules to modulate antibiotic efficacy. *J. Antimicrob. Chemother.*, [s. I.], v. 74, p. 3409–3417, 2019.

LIU, Y.; XU, Y.; CAO, B.; LI, Z.; ZHAO, E.; YANG, S.; WANG, C.; WANG, J.; XU, K. Origin of microstructural defects in single-crystalline films van der Waals epitaxy on graphene. *J. Cryst. Grow.*, [s. I.], v. 536, p. 125588-95, 2020.

MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; EDGINGTON, P. R.; McCABE, P.; PIDCOCK, E.; RODRIGUEZ-MONGE, L.; TAYLOR, R.; VAN DE STREEK, J.; WOOD, P. A. Mercury CSD 2.0. *J. Appl. Crystallogr.*, [s. I.], v. 41, p. 466-470, 2008.

- MALONE, M.; JOHANI, K.; JENSEN, S.O.; GOSBELL, I. B.; DICKSON, H.G.; McLENNAN, S.; HU, H.; VICKERY, K. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.*, [s. I.], v. 72, p. 2093–2101, 2017.
- MASUDA, Y.; MORI, Y.; SAKURAI, K. Effects of Counterion and Solvent on Proton Location and Proton Transfer Dynamics of N–H···N Hydrogen Bond of Monoprotonated 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene, *J. Phys. Chem. A*, [s. I.], v. 117, p. 10576–10587, 2013.
- MAHMUDOV, K. T.; KOPYLOVICH, M. N.; SILVA de, M. F. C. G.; POMBEIRO, A. J. L. *Dalton Trans.*, [s. I.], v. 46, n° 31, p. 10121-10138, 2017.
- MASCARENHAS, Y .P. Crystallography before the Discovery of X-Ray Diffraction. *Rev. Brasil. Ens. Fis.*, [s. I.], v. 42, 2020. DOI: 10.1590/1806-9126-RBEF-2019-0336.
- MATUSCHEK, E.; BROWN, D. F. J.; KAHLMETER, G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin. Microb. Infect.*, [s. I.], v. 20, p. 255-266, 2014.
- MAURY, L.; RAMBAU, J.; PAUVERT, B.; LASSER, Y.; AUDRAN, G.B.M. Étude physico-chimique, spectres de vibration et structure du sulfamethoxazole. *Can. J. Chem.*, [s. I.], v. 63, p. 3012-3018, 1985.
- MATSUMOTO, Y.; KAIHATSU, K.; NISHINO, K.; OGAWA, M.; KATO, N.; YAMAGUCHI, A. Antibacterial and antifungal activities of new acylated derivatives of epigallocatechin gallate. *Frontiers in microbiology*, [s. I.], v. 3, n° 53, p. 1-10, 2012.
- MATYUSHOV, D.; NEWTON, M. D. D. Electron-Induced Proton Transfer. *J. Phys. Chem. B*, [s. I.], v. 125, p. 12264–12273, 2021.
- MANSON, I. Hypoiodous cations, and their action upon an organic reagent. *J. Chem. Soc.*, 1708-1712, 1938. DOI: doi.org/10.1039/JR9380001708.
- MAZUR, L.; MATEREK, I.; BOND, A.D.; JONES, W. Multicomponent Crystal Forms of a Biologically Active Hydrazone with Some Dicarboxylic Acids: Salts or Cocrystals?. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 19, p. 2663–2678, 2019.
- McKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, S. A. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Cryst. B*, [s. I.], v. 60, p. 627-668, 2004.
- MELO, C. C.; CARVALHO, Jr. P. S.; DINIZ, L. F.; D'VRIES, R. F.; AYALA, A. P.; ELLENA, J. Supramolecular synthesis and thermochemical investigations of pharmaceutical inorganic isoniazid salts. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 18, p. 6378–6388, 2016.
- METRIS, A.; GEORGE, S. M.; MULHOLLAND, F.; CARTER, A. F.; BARANYI, J. Metabolic Shift of *Escherichia coli* under Salt Stress in the Presence of Glycine Betaine. *Applied and Environmental Microbiology*, [s. I.], v. 80, p. 4745–4756, 2014.
- MOON, H. W.; CORNELLA, J. Bismuth Redox Catalysis: An Emerging Main-Group Platform for Organic Synthesis. *ACS Catal.*, [s. I.], v. 12, p. 1382-1393, 2022.
- MUKHERJEE, A.; TOTHADI, S.; DESIRAJU, G. R. Halogen Bonds in Crystal Engineering: Like Hydrogen Bonds yet Different. *Acc. Chem. Res.*, [s. I.], v. 47, n° 8, p.

2514-2524, 2014.

MULLER, M.; ALBRECHT, M.; GOSSEN, V.; PETERS, T., HOFFMANN, A.; RAABE, G.; VALKOEN, A.; RISSANEN, K. Anion–p Interactions in Salts with Polyhalide Anions: Trapping of I_4^{2-} , *Chem. Eur. J.*, [s. I.], v. 16, p. 12446-12453, 2010.

MUELLER, S. Anti-inflammatory properties of a liposomal hydrogel with povidone-iodine (RepithelW) for wound healing *in vitro*. *Burns*, [s. I.], v. 34, p. 845–855, 2008.

NAKAI, H.; TAKASUKA, M.; SHIRO, M. X-Ray and infrared spectral studies of the ionic structure of trimethoprim–sulfamethoxazole 1:1 molecular complex. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, [s. I.], v. 2, p. 1459-1464, 1984, 1984.

NAJAR, A. A.; AZIM, Y. Pharmaceutical Co-Crystals: A New Paradigm of Crystal Engineering. *J. Indian Inst. Sci.*, [s. I.], v. 94, p. 45-67, 2014.

NAJJA, A.; KARAMAN, R. The prodrug approach in the era of drug design. *Expert Opinion on Drug Delivery*, [s. I.], v. 16, p. 1-5, 2019.

NARANG, A. S.; MANTRI, R. V.; RAGHAVAN, K. S. Excipient Compatibility and Functionality. *In: Theories and techniques in the characterization of drug substance and excipients. Ed. Academic Press*, [s. I.], Cap. 6, p 151-179, 2017.

OLIVEIRA, C. H. M.; MELO, C. C.; DORIGUETTO, A. C. Sulfamethoxazole salts: crystal structures, conformations and solubility. *New J. Chem.*, [s. I.], v. 43, p. 10250-10258, 2019.

OLIVEIRA, C. H. M.; NETO, J. H. A.; ELENNA, J. A., OLIVER, J. C.; DIAS, A. L. T.; CALDAS, I. S.; DORIGUETTO, A. C. Structure and *in vitro* antimicrobial activity of sulfamethoxazole and sulfadiazine polyiodide salts. *Journal Molecular Structure*, [s. I.], v. 1282, 135199, 2023.

OLSON, V. R.; FELDMAN, H. B. Quantitative Acetylation of Amines by Means of Acetyl Chloride and Pyridine. *J. Am. Chem. Soc.*, [s. I.], v. 59, n° 10, p. 2003–2005, 1937.

ORSY, G.; FULOP, F.; MÁNDITY, I. M. N-Acetylation of Amines in Continuous-Flow with Acetonitrile—No Need for Hazardous and Toxic Carboxylic Acid Derivatives. *Molecules*, [s. I.], v. 25, n° 1985, 2020.

OWEZARZAK, A. M.; KUBICKI, M.; KOURKOUMELIS, N.; HADJIKAKOU, S. K. Stabilization of poly-iodides: structural influences of the cationic disulfides of 2-mercapto-3,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine and 2-mercatpo-pyrimidine, *RSC Advances*, [s. I.], v. 2, p. 2856–2867, 2012.

OWUSU, E. M.; THOMPSON, A. L. The Crystal Structure of Entrapped 8-Hydroxyquinoline Molecules in an Interleaved Hydrogen Bonded Zigzag Channel of Sulfamethoxazole Molecules. *J-stage*, [s. I.], v. 30, p. 51-52, 2014.

PAN, F.; ENGLERT, U. N-(6-Methyl-2-pyridyl)mesitylenesulfonamide: An Efficient Template for Polyiodides, *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 14, p. 1057-1066, 2014.

PAN, F.; PUTTREDDY, R.; RISSANEN, K.; ENGLERT, U. Synthesis of tetrahalide dianions directed by crystal engineering, *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 17, p. 6641-6645, 2015.

PÉREZ-IBARBIA, L.; MAJDANSKI, T.; SCHUBERT, S.; WINDHAB, N.; SCHUBERT, U.S. Safety and regulatory review of dyes commonly used as excipients in pharmaceutical

- and nutraceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci.*, [s. I.], v. 93, p. 264-273, 2016.
- PERLIN, D. S.; RAUTEMA-RICHARDSON, R.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet. Infect. Dis.*, [s. I.], v 17, n° 12, p. 383-392, 2017.
- PERLOVICH, G. L.; RUZHAKOV, M. A.; TKACHEV, V. V.; HANSEN, L. K. Sulfonamide Molecular Crystals: Thermodynamic and Structural Aspects. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 11, p. 1067–1081, 2011.
- PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, S. Quality and functionality of excipients. *II Farmaco*, [s. I.], v. 54, p. 1–14, 1999.
- PRICE, C. P.; GRESESIK, A. L.; MATZGER, A. J. Crystalline Polymorph Selection and Discovery with Polymer Heteronuclei. *J. Am. Chem. Soc.*, [s. I.], v.127, p. 5512–5517, 2005.
- PUTRA, O. D.; UMEDA, D.; NUGRAHA, Y. P.; FURUISHI, T.; NAGASE, H.; FUKUZZAWA, K.; UEKUSA, H.; YONEMOCHI, E. Solubility improvement of epalrestat by layered structure formation via cocrystallization. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 19, p. 2614- 2622, 2017.
- QIANG, Z.; ADAMS, C. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pKa) for human and veterinary antibiotics. *Water Res.*, [s. I.], v 2, p. 2874-90, 2004.
- RAUTIO, J.; KUMPULAINEN, H.; HEIMBACH, T.; OLIYAI, R.; OH, D.; JARVINEN, T.; SAVOLAINEN, J. Prodrugs: design and clinical applications. *Natura reviews*, [s. I.], v. 7, p. 255-270, 2008.
- REYGAERT, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, [s. I.], v. 4, n° 3, p. 482–501, 2018.
- ROCHE, E. D.; WOODMANSEY, E. J.; YANG, Q.; GIBSON, D. J.; ZHANG, H.; SCHULTZ, G.S. Cadexomer iodine effectively reduces bacterial biofilm in porcine wounds ex vivo and in vivo. *Int. Wound J.*, [s. I.], v. 16, p. 674–683, 2019.
- RODRIGUES, M. L. The Multifunctional Fungal Ergosterol. *Amer. Soc. Microb.*, [s. I.], v. 9, n° 5, p 1-5, 2018.
- RUIZ-PALOMERO, C.; KENNEDY, S. R.; LAURA, S. M.; JONES, C. D., VALCARCEL, M.; STEED, J.W. Pharmaceutical crystallization with nanocellulose organogels. *Chem. Commun.*, [s. I.], v. 52, p. 7782-7785, 2016.
- SAIKA, B.; SULTANA, N.; KAUSHIK, T.; SARMA, B. Engineering a Remedy to Improve Phase Stability of Famotidine under Physiological pH Environments. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 19, p. 6472–6481, 2019.
- SATHYA, A.; RAMALINGAM, S.; NAGABALASUBRAMANIYAN, P. B.; KARPAGAM, J. Structure activity investigation, CT complex analysis and spectroscopic investigation on antibiotic drug; Sulfamethoxazole using quantum chemical calculations. *Chem. Phys. Impact*, [s. I.], n° 100031, 2021.
- SANTOS, A.R.; BATISTA, A.F.P.; GOMES, A.T.P.; NEVES, M.G.P.M.S.; FLAUSTINO, M.A.F.; ALMEIDA, A.; HIOKA, N.; MIKCHA, J.M.G. The Remarkable Effect of Potassium Iodide in Eosin and Rose Bengal Photodynamic Action against *Salmonella Typhimurium* and *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, [s. I.], v. 8, p. 211-224, 2019.

- SCHENK, G. H.; FRITZ, J. S. Acid-Catalyzed Acetylation Determination of Phenols, Thiols, Amines, and Mixtures. *Anal. Chem.*, [s. I.], vol. 32, n° 8, p. 987–990, 1960.
- SCHWARZENBACH, D. The success story of crystallography. *Acta Cryst. A.*, v. 68, p. 57–67, 2012.
- SHARLEY, D. D. S.; WILLANS, J. M. J. Acetic Acid as a Catalyst for the N-Acylation of Amines Using Esters as the Acyl Source. *Chem. Commun.*, [s. I.], v. 53, p. 2020–2023, 2017.
- SHARARA, K. N.; NYAMAYARO, K.; WICHT, M. M.; VENTER, G. A.; BÁTHORI, N. B. Multicomponent crystals of nitrofurazone – when more is less. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 21, p. 1091–1096, 2019.
- SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A.*, [s. I.], v. 64, p. 112–122, 2008.
- SHELDRICK, G. M. Refinement of macromolecular structures against neutron data with SHELXL2013. *J. Appl. Crystallogr.*, [s. I.], v. 47, p. 462–466, 2013.
- SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, [s. I.], v. 71, p. 3–8, 2015.
- SMYTH, M. S.; MARTIN, J. H. J. X-ray crystallography. *J Clin Pathol: Mol Pathol*, [s. I.], v. 53, p. 8–14, 2000.
- SOUSA, L. A.; EDENS-REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A.; TAYLOR, L. S. Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 16, p. 737–748, 2016.
- STEINER, T. The hydrogen bond in the Solid Bond. *Angew. Chem. Int. Ed.*, [s. I.], v. 41, p. 48–76, 2002.
- SUBASHINI, A.; MUTHIAH, P. T.; BOCELI G.; CANTONI, A. catena-Poly[bis(sulfamethoxazolium) [[trichloridocadm(II)]- μ -chlorido] monohydrate]. *Acta Crystal. E.*, [s. I.], v. 64, p. 250–251, 2008.
- SULEKOVÁ, M.; SMRCOVÁ, M.; HUDÁK, A.; HEZELOVÁ, M.; FEDOROVÁ, M. Organic colouring agents in the pharmaceutical industry. *Folia Veterinaria*, [s. I.], v. 61, n° 3, p. 32–46, 2017.
- SUN, W.; ZUO, L.; ZHAO, T.; ZHU, Z.; SHAN, G. Five solvates of a multicomponent pharmaceutical salt formed by berberine and diclofenac. *Acta Cryst. C.*, [s. I.], v. 75, p. 1644–1651, 2019.
- SUZUKI, T.; ARAKI, T.; KITAOKA, H.; TERADA, K. Characterization of non-stoichiometric hydration and the dehydration behavior of sitafloxacin hydrate. *Chem. Pharm. Bull.*, [s. I.], v. 60, n° 1, p. 45–55, 2012.
- SISKONEN, A.; PRIMAGII, A. Benchmarking DFT methods with small basis sets for the calculation of halogen-bond strengths. *J. Mol. Model.*, [s. I.], v. 23, DOI: 10.1007/s00894-017-3212-4, 2017.
- SMITH, J. N.; WILLANS, R. T. A study of the oxidation and acetylation of sulphonamide drugs and related compounds in the rabbit. *Biochem. J.*, [s. I.], v. 42, p. 351–356, 1948.
- SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. *Cryst. Eng. Comm.*, v.

11, p. 19-32, 2009.

SPACKMAN, M. A.; McKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Cryst. Eng. Comm.*, [s. I.], v. 4, n° 66, p. 378–392, 2002.

REIMERS, J. M.; FORD, M. J.; MARCUCCIO, S. M.; ULSTRUP, J.; HUSH, N. H. Competition of van der Waals and chemical forces on gold–sulfur surfaces and nanoparticles. *Nat. Rev. Chem.*, [s. I.], v. 1, p. 1-12, 2017.

TAN, E. L.; JOHARI, N. H. Comparative in vitro evaluation of the antimicrobial activities of povidone-iodine and other commercially available antiseptics against clinically relevant pathogens. *Hyg. Infect. Control*, [s. I.], v. 16, DOI: 10.3205/dgkh000376.

TAN, S. L.; JOTANI, M. M.; TIEKINK, E. R. T. Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing. *Acta Cryst. E.*, [s. I.], v. 75, p. 308–318, 2019.

TAO, Q.; HAO, Q. Q.; VORONIN, A. P.; DAI, X. L.; HUANG, Y.; PERLOVICH, G. L.; LU, T. B.; CHENG, J. M. Polymorphic Forms of a Molecular Salt of Phenazopyridine with 3,5-Dihydroxybenzoic Acid: Crystal Structures, Theoretical Calculations, Thermodynamic Stability, and Solubility Aspects. *Cryst. Growth Des.*, [s. I.], v. 19, p. 5636–5647, 2019.

TENOVER, F. C. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, [s. I.], v. 119, p. 3–10, 2006.

THAKRAL, N. K.; BEHME, R. J.; ARURU, A.; PETERSON, J. A.; WOODS, T. A.; DISEROD, B. A.; SURYANRAYANAN, R.; STEPHENSON, G. A. Salt Disproportionation in the Solid State: Role of Solubility and Counterion volatility. *Mol. Pharmaceutics*, [s. I.], v. 13, p. 4141–4451, 2016.

THORN, R. M. S.; GREENMAN, J.; AUSTIN, A. An in vitro study of antimicrobial activity and efficacy of iodine-generating hydrogel dressings. *J. Wound Care*, [s. I.], v. 15, p. 305-310, 2006.

THORN, R. M. S.; AUSTIN, A. J.; GREENMAN, J.; WILKINS, J. P. G.; DAVIS, P. J. In vitro comparison of antimicrobial activity of iodine and silver dressings against biofilms. *J. Wound Care*, [s. I.], v. 18, p. 343-346, 2009.

TIWARY, A. S.; SENGUPTA, P. S.; MUKHERJEE, A. K., Modeling the ground state geometry and estimating the charge transfer of the toluene-ICl molecular complex by *ab initio* and DFT methods. *J. Theor. Comput. Chem.*, [s. I.], v. 7, n° 3, p. 331-346, 2008.

TOGNETTO, D.; PASTORE, M. R.; BELFANTI, L.; MERLI, R.; VINCIGUERRA, A. L.; BUSETTI, M.; BARBATI, G.; CIRIGLIANO, G. *Scientific report*, [s. I.], v. 11, 23271, 2021.

TONOYAN, L.; FLEMING, G. T. A.; Mc CAY, P. H.; FRIEL, R.; O'FLAHERTY, V. Antibacterial Potential of an Antimicrobial Agent Inspired by Peroxidase-Catalyzed Systems. *Front. Microbiol.*, [s. I.], v. 8, n° 680, 2017.

VEMURI, V. D.; LANKALAPALLI, S. Insight into Concept and Progress on Pharmaceutical Co-Crystals: An Overview. *Ind. J. Pharm. Ed. Res.*, [s. I.], v. 53, p. 522-538, 2019.

VOGEL, L.; WONNER, P.; HUBER, S. M. Chalcogen Bonding: An Overview. *Angew.*

Chem. Int. Ed., v. 58, p. 1880 – 1891, 2019.

YANG, L.; ADAM, C.; NICHOL, G S.; COCKROFT, S. L. How much do van der Waals dispersion forces contribute to molecular recognition in solution?. *Nat. Chem.*, [s. I.], v. 5, p. 1006–1010, 2013.

YANG, J. H.; BENING, S. C.; COLLINS, J. J. Antibiotic efficacy-context matters. *Curr. Opin. Microbiol.*, [s. I.], v. 39, p. 73-80, 2017.

WANG, W.; MARSHALL, M.; COLLINS, C.; MARQUEZ, S.; MU, C.; BOWEN, K. H.; ZHANG, X. Intramolecular electron-induced proton transfer and its correlation with excited-state intramolecular proton transfer. *Nat. Commun*, [s. I.], v. 10, n ° 1170, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acessado em: 20/04/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition of active pharmaceutical ingredient. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf. Acessado em: 02/05/2020.

WU, H.; WEST, A. R.; VICKERS, M.; APPERLEY, D. C.; JONES, A. G. Synthesis, crystallization and characterization of diastereomeric salts formed by ephedrine and malic acid in water. *Chemical Engineering Science*, [s. I.], v. 77, 47-56, 2012.

YU, A.; HOFFMANN, R.; HOFFMANN, R. Iodine (I₂) as a Janus-Faced Ligand. *Organometallics. J. Am. Chem. Soc.*, v. 135, n° 8, p. 3262-3275.

ZHANG, X.; WANG, C.; ZHOU, L.; YANG, W.; ZHOU, L.; BAO, Y.; ZHANG, M.; HOU, B.; XU, Z.; YIN, Q. Effects of Hydrogen Bond Acceptor Ability of Solvents on Molecular Self-Assembly of Sulfadiazine Solvates. *J. Pharm. Sci.*, [s. I.], v. 107, n° 11, p. 2823– 2828, 2018.

ZHANG, Z.; EWING, G. E. Infrared spectroscopy of SO₂ aqueous solutions. *Spectrochimica Acta Part A.*, [s. I.], v. 58, p. 2105–2113, 2002.

ZHANG, Z.; TANG, W. Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharm. Sin. B.*, [s. I.], v. 8, p. 721-732, 2018.

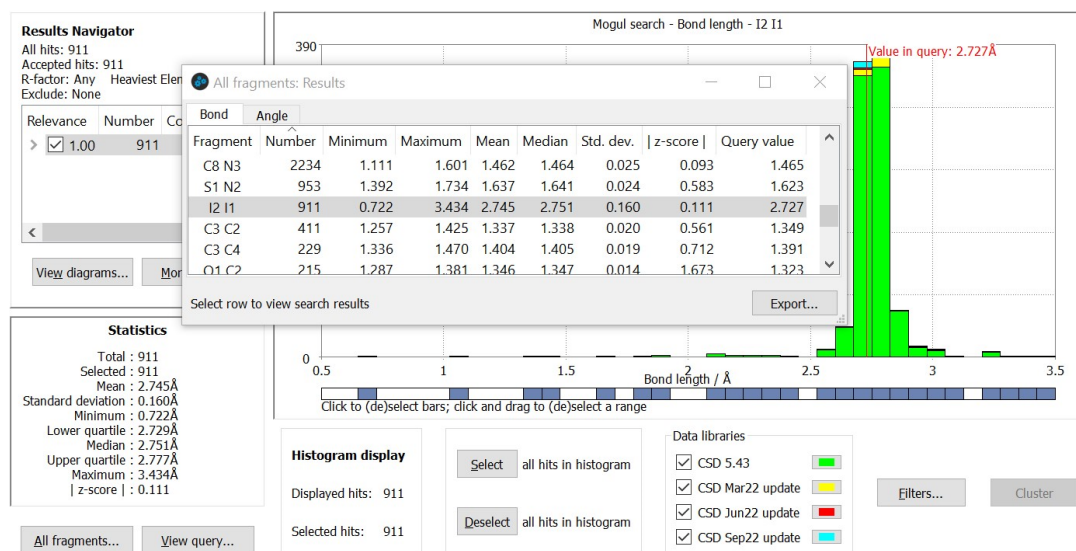
ZGOLLI, D. Z.; BOUGHZALA, H.; DRISS, A. 4-Sulfamoylanilinium chloride. *Acta Cryst. E*, [s. I.], v. 66, 1488, 2010.

ZUBKO, E. I.; ZUBKO, M. K. Co-operative inhibitory effects of hydrogen peroxide and iodine against bacterial and yeast species. *BMC Res. Notes*, [s. I.], v. 6, n° 272, 2013.

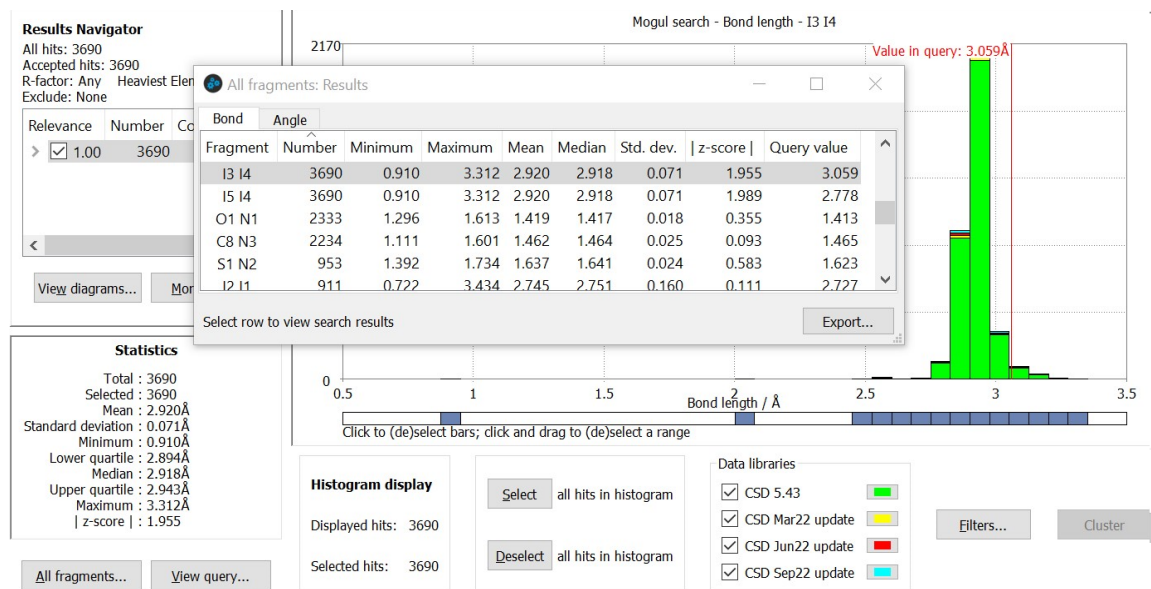
ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J.; SOTO-MONSALVE, M.; SANTOS, R. H. A.; GARCIA, A. L. L.; CORREIA, C.R.D.; JOTANI, M. M.; TIEKINK, E. R. T. (4-Nitrophenyl)methyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate: crystal structure and Hirshfeld analysis. *Acta Cryst. E.*, [s. I.], v. 74, p. 371–375, 2018.

ANEXOS

ANEXO I: Análise comprimento de ligação I-I no software MOGUL

Figura A1.1 - Análise do software MOGUL para SMZ[I₅].H₂O: ligação I1-I2.

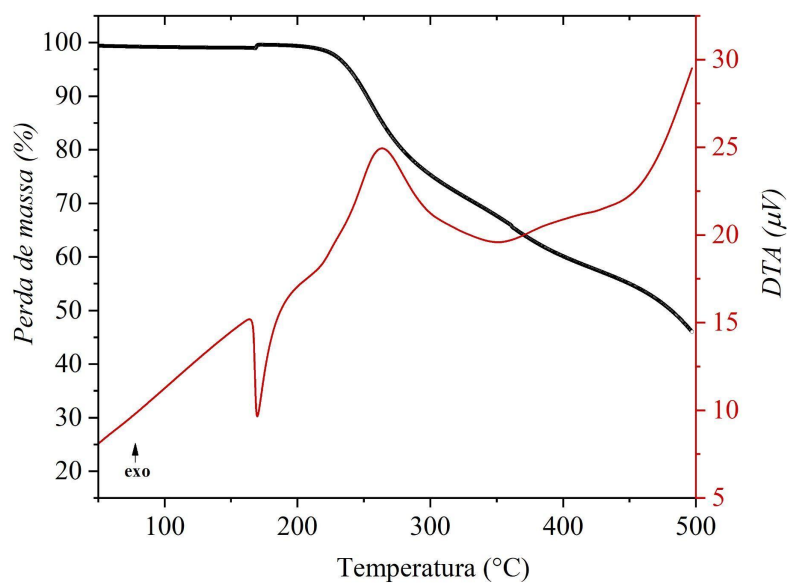
Fonte: Software MOGUL

Figura A1.2 - Análise do software MOGUL para SMZ[I₅].H₂O: ligação I3-I4.

Fonte: Software MOGUL

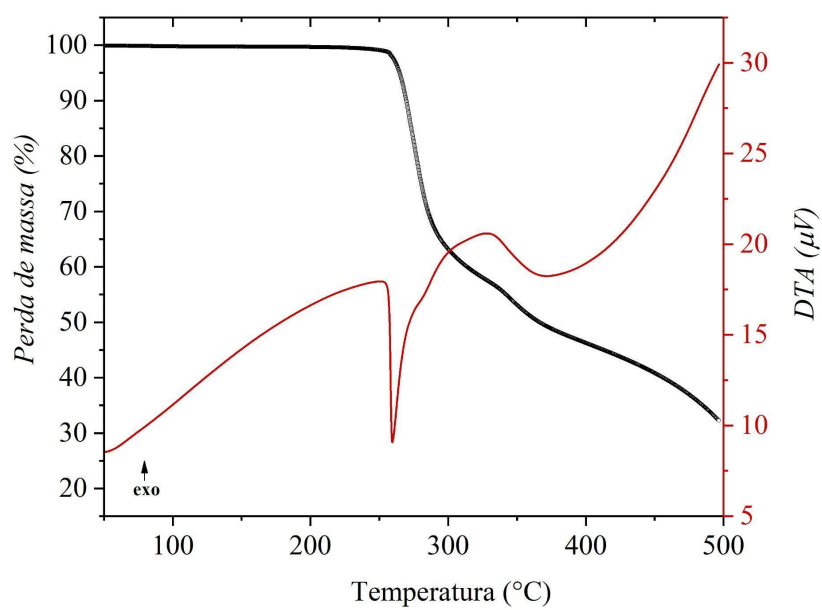
ANEXO II: Dados térmicos para os precursores

Figura A 2.1 - Curvas de TG-DTA para a molécula de SMZ.



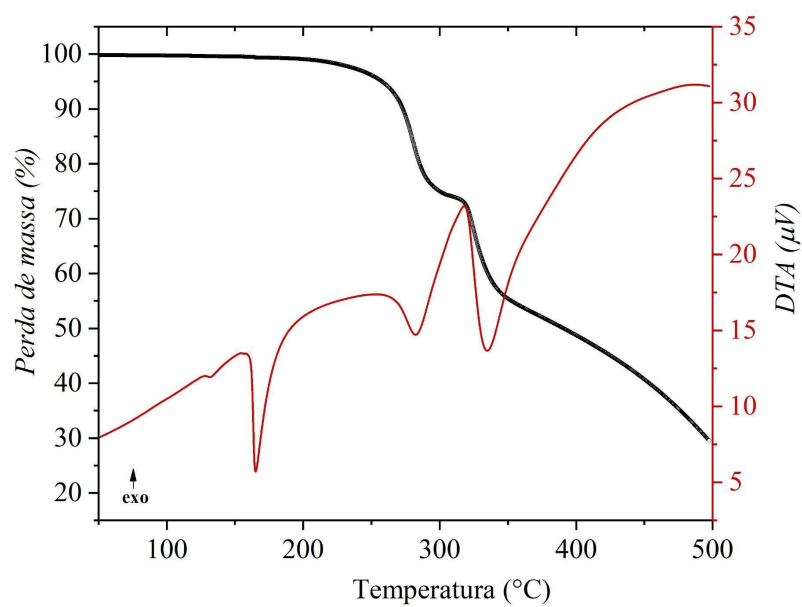
Fonte: Do autor

Figura A 2.2 - Curvas de TG-DTA para a molécula de SDZ.



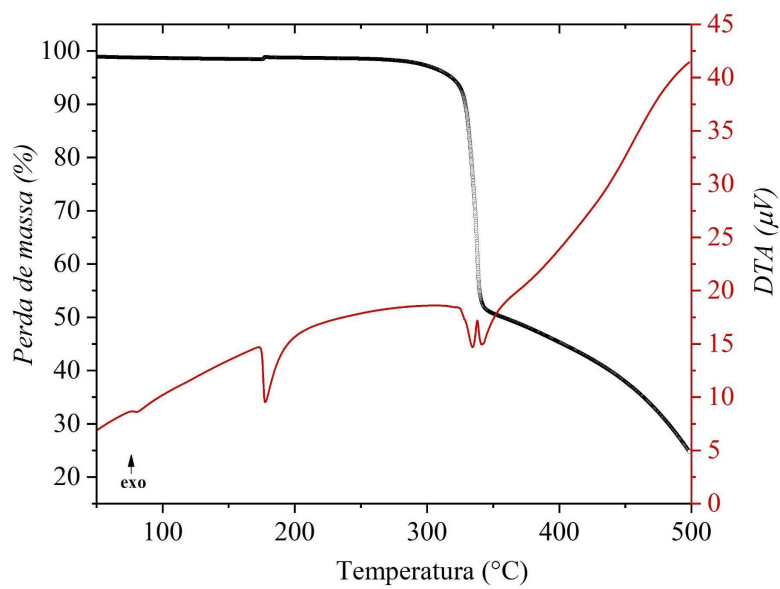
Fonte: Do autor

Figura A 2.3 - Curvas de TG-DTA para a molécula de SDF.



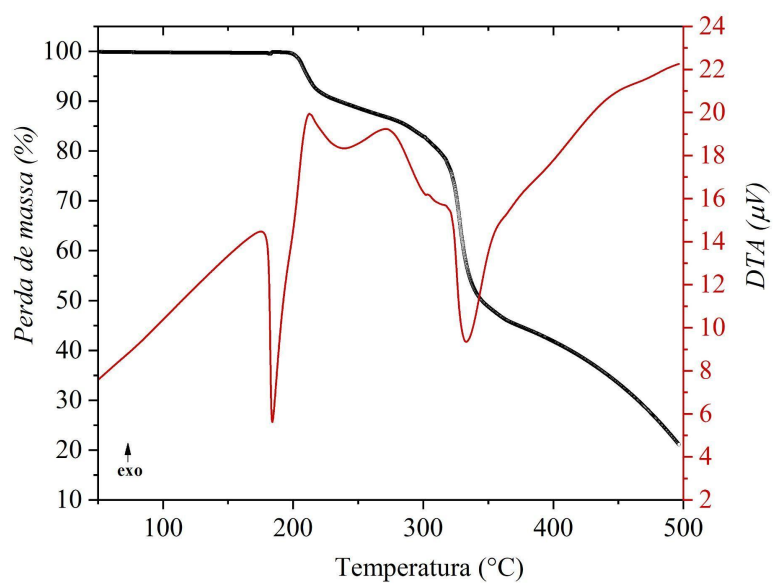
Fonte: Do autor

Figura A 2.4 - Curvas de TG-DTA para a molécula de DDS.



Fonte: Do autor

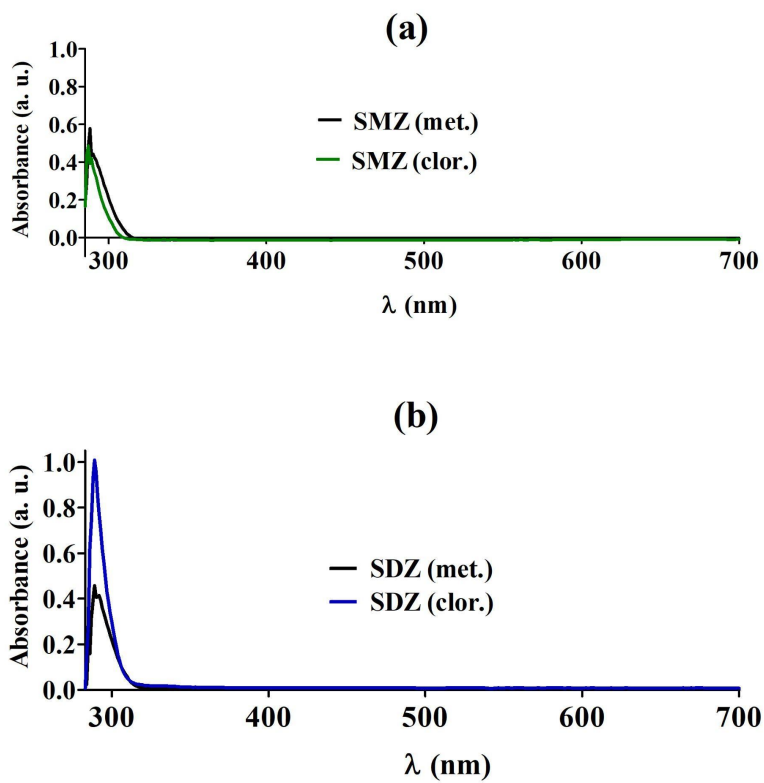
Figura A 2.5 - Curvas de TG-DTA para a molécula de SDC.



Fonte: Do autor

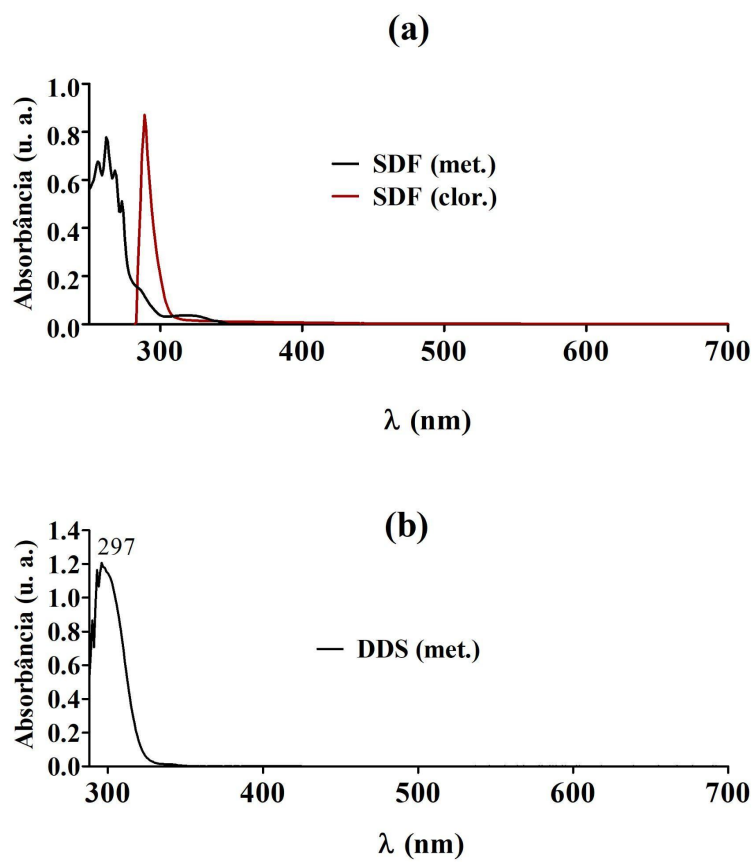
ANEXO III: Dados de UV-Vis para os precursores

Figura A 3.2 - Espectros de UV-Vis para as moléculas de SDF (a) e DDS (b). A amostra DDS é insolúvel no solvente clorofórmio.



Fonte: Do autor

Figura A 3.2 - Espectros de UV-Vis para as moléculas de SDF (a) e DDS (b). A amostra DDS é insolúvel no solvente clorofórmio.



Fonte: Do autor