

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CAMPUS ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MOLECULARES

ÁLICE CRISTINA BORGES MORAIS

**ANÁLISE TEÓRICA DOS EFEITOS DOS CONTRA-ÍONS NO ARRANJO  
SUPRAMOLECULAR DO SULFAMETOXAZOL**

ANÁPOLIS - GO  
2023

ÁLICE CRISTINA BORGES MORAIS

**ANÁLISE TEÓRICA DOS EFEITOS DOS CONTRA-ÍONS NO ARRANJO  
SUPRAMOLECULAR DO SULFAMETOXAZOL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciência Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

ANÁPOLIS - GO  
2023



## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

### Dados do autor (a)

Nome Completo: Álice Cristina Borges Morais

E-mail: alicecristinaborges@outlook.com

**Dados do trabalho:** ANÁLISE TEÓRICA DOS EFEITOS DOS CONTRA-ÍONS NO ARRANJO SUPRAMOLECULAR DO SULFAMETOXAZOL

Data da Defesa 15/02/2023

### Tipo

( ) Tese ( X ) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento

[ x ] SIM

[ ] **NÃO Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

- [ ] Solicitação de registro de patente;
- [ ] Submissão de artigo em revista científica;
- [ ] Publicação como capítulo de livro;
- [ ] Publicação da dissertação/tese em livro.

\_\_\_\_\_ , 04 / 04 / 2023  
Anápolis  
Local Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do autor (a)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do orientador (a)

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MB732      Morais, Álice Cristina Borges  
a            Análise teórica dos efeitos dos contra-íons no  
             arranjo supramolecular do sulfametoxazol / Álice  
             Cristina Borges Moraes; orientador Hamilton Barbosa  
             Napolitano. -- Anápolis, 2023.  
             73 p.

             Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
             Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus  
             Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual  
             de Goiás, 2023.

             1. Cristalografia. 2. Polimorfismo. 3.  
             Sulfametoxazol. 4. Contra-íons. I. Napolitano, Hamilton  
             Barbosa, orient. II. Título.

Universidade  
Estadual de  
GoiásESTADO DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG  
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES**ANÁLISE TEÓRICA DOS EFEITOS DOS CONTRA-ÍONS NO ARRANJO SUPRAMOLECULAR DO SULFAMETOXAZOL****ÁLICE CRISTINA BORGES MORAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 13/02/2023 por:

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Prof. Dra. Lóide Oliveira Sallum

Prof. Dr. José Luís Martins



Documento assinado eletronicamente por **Lóide Oliveira Sallum, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 09:10, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO, Docente de Ensino Superior**, em 20/04/2023, às 11:29, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **José Luís Rodrigues Martins, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 13:03, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador **46596824** e o código CRC **D1A7EECC**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.



Referência: Processo nº 202200020015942



SEI 46596824

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar com êxito o Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás.

Ao Professor Doutor Hamilton Barbosa Napolitano pela amizade, orientação e incentivo durante todas as etapas de realização deste trabalho.

Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) pelo suporte técnico, representados pelos Professores Doutores Ademir João Camargo e Solemar Silva Oliveira.

Aos colegas de mestrado e demais alunos do QTEA, pela colaboração e amizade.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares, pela contribuição em minha formação.

Ao Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás (UEG).

A minha família pelo o apoio e motivação incondicional.

Por fim, o meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

*“Quando dois homens vêm andando na estrada, cada um carregando um pão, e trocam os pães quando se encontram, cada um vai embora com um pão. Mas, quando dois homens vêm andando pela estrada, cada um com uma ideia, e ao se cruzarem trocam as ideias, cada um vai embora com duas ideias.”*

*Ditado Chinês*

## RESUMO

Os insumos farmacêuticos ativos são formulados na forma de sal, visando modular as suas propriedades físico-químicas. Nesse sentido, a otimização e a escolha do formador de sal têm forte influência na toxicidade, eficiência terapêutica e biodisponibilidade. Os sais de sulfametoxazol (SMZ) com contra-íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$  influenciam no arranjo supramolecular, bem como em seus parâmetros termodinâmicos e cinéticos. Neste trabalho, analisamos as interações dos contra-íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$  no arranjo supramolecular dos sais de sulfametoxazol por superfícies de Hirshfeld, plotagens de impressão digital e métodos teóricos – teoria quântica de átomos em moléculas e orbitais de ligação natural. Além disso, avaliamos sua estrutura eletrônica pela teoria do funcional da densidade usando o cálculo dos orbitais moleculares de fronteira. Mapas de potencial eletrostático molecular também foram obtidos para prever as interações dos contra-íons ao longo dos arranjos cristalinos. Observamos que as estruturas dos íons  $[\text{SMZ}]^+$  e  $[\text{SMZ}]^-$  diferem ligeiramente da SMZ. Os índices de reatividade química mostram que o SMZ é cineticamente mais estável que seus respectivos íons, enquanto seu ânion é mais polarizável, e seu cátion possui maior índice de eletrofilicidade global. Os mapas de potencial eletrostático molecular mostram alta densidade de carga no grupo sulfonil (região nucleofílica) e no grupo amino heterocíclico (região eletrofílica). Embora o esqueleto molecular seja idêntico entre as três espécies de SMZ e a presença de diferentes contra-íons na formação da estrutura cristalina dos sais resulta em arranjos supramoleculares com diferentes padrões de interações intermoleculares, apesar de serem muito semelhantes em termos de intensidades.

**Palavras chave:** *sulfametoxazol; contra-íons; arranjos supramoleculares; CAM-B3LYP/6-311G+ +(d,p)*

## ABSTRACT

Active pharmaceutical ingredients are formulated as the salt form, aiming to modulate their physicochemical properties. In this regard, the optimization and choice of the salt former have a strong influence on toxicity, therapeutic efficiency, and bioavailability. Sulfamethoxazole (SMZ) salts with  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  and  $\text{Br}^-$  counterions influence in the supramolecular arrangement as well as in their thermodynamic and kinetic parameters. Herein, we analyzed the interactions of the  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  and  $\text{Br}^-$  counterions on the supramolecular arrangement of the sulfamethoxazole salts by Hirshfeld surfaces, fingerprint plots, and theoretical methods—quantum theory of atoms in molecules and natural bond orbitals. Moreover, we evaluated their electronic structure by density functional theory using calculation of the frontier molecular orbitals. Molecular electrostatic potential maps were also obtained to predict the interactions of the counterions along crystalline arrangements. We observed that the structures of  $[\text{SMZ}]^+$  and  $[\text{SMZ}]^-$  ions differ slightly from the SMZ. The chemical reactivity indices show that the SMZ is kinetically more stable than its respective ions, while its anion is more polarizable, and its cation has a higher global electrophilicity index. The molecular electrostatic potential maps show high charge density in the sulfonyl group (nucleophilic region) and the heterocyclic amino group (electrophilic region). Although the molecular skeleton is identical among the three SMZ species and the presence of different counterions in the formation of the crystalline structure of the salts results in supramolecular arrangements with different patterns of intermolecular interactions, despite being very similar in terms of intensities.

**Keywords:** *sulfamethoxazole; counterions; supramolecular arrangements; CAM-B3LYP/6-311G + + (d,p)*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diversidade de formas sólidas nas quais um IFA pode existir.....	15
<b>Figura 2.</b> Síntese bacteriana de folato e mecanismo de ação das sulfonamidas e trimetoprima. As sulfonamidas inibem a enzima diidropteroato sintetase.....	18
<b>Figura 3.</b> Diagrama ORTEP de elipsoides térmicos representados com nível de probabilidade de 50% para os sais de (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.....	27
<b>Figura 4.</b> Diagrama de conformações moleculares sobrepostas nas estruturas (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.....	28
<b>Figura 5.</b> Superfície de Hirshfeld para (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.	30
<b>Figura 6.</b> Gráficos de impressões digitais para SMZNa, SMZBr e SMZCl. (X = Na <sup>+</sup> , Br <sup>-</sup> and Cl <sup>-</sup> ).....	31
<b>Figura 7.</b> Gráficos de HOMO e LUMO para íon SMZ, [SMZ] <sup>-</sup> e [SMZ] <sup>+</sup> no nível de teoria CAM-B3LYP/6-311++G(d,p).....	36
<b>Figura 8.</b> Superfície MEP no contorno the $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/bohr <sup>3</sup> da densidade eletrônica total do SCF para as espécies (a) SMZ, (b) [SMZ] <sup>+</sup> e (c) [SMZ] <sup>-</sup> obtidas no nível de teoria CAMB3LYP/6-311++ G(d,p).....	38
<b>Figura 9.</b> Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZNa. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.....	41
<b>Figura 10.</b> Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZBr. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.....	43
<b>Figura 11.</b> Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZCl. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados cristalográficos de algumas formas sólidas do SMZ.....	13
<b>Tabela 2.</b> Dados cristalográficos das estruturas SMZNa, SMZBr e SMZCl. ....	27
<b>Tabela 3.</b> Contatos curtos para SMZNa.....	29
<b>Tabela 4.</b> Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) para SMZNa, SMZBr e SMZCl. ....	29
<b>Tabela 5.</b> Propriedades geométricas para os íons SMZ e [SMZ] <sup>+</sup> e [SMZ] <sup>-</sup> obtidos no nível de teoria CAM-B3LYP/6-311++G(d, p).....	33
<b>Tabela 6.</b> Índice de reatividade de SMZ e seus correspondentes íons [SMZ] <sup>+</sup> e [SMZ] <sup>-</sup> .....	35
<b>Tabela 7.</b> Potenciais eletrostáticos calculados para locais selecionados das espécies SMZ, [SMZ] <sup>+</sup> e [SMZ] <sup>-</sup> .....	38
<b>Tabela 8.</b> Parâmetros topológicos calculados para o complexo Na <sup>+</sup> [SMZ] <sup>-</sup> nos BCPs .....	40
<b>Tabela 9.</b> Parâmetros topológicos calculados para as interações moleculares [SMZ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> no ponto crítico de ligação. ....	42
<b>Tabela 10.</b> Propriedades topológicas calculadas para as interações moleculares em SMZCl no ponto crítico de ligação.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SMZ – Sulfametoxazol

TMP – Trimetoprima

CCDC – *Cambridge Crystallographic Data Centre*

FDA – *Food and Drug Administration*

CIF – *Crystallographic Information File*

SMZNa – Sulfametoxazol com contra-íon sódio

SMZBr – Sulfametoxazol com contra-íon bromo

SMZCl – Sulfametoxazol com contra-íon cloro

DFT – *Density Functional Theory*

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

MAPD – *Mean Absolute Percentage Deviations*

MEP – *Molecular Electrostatic Potential*

NBO – *Natural Bonding Orbital*

ORTEP – *Oak Ridge Thermal Ellipsoidal*

BCP – *Bond Critical Point*

BP – *Bonding Path*

SH – Superfície de *Hirshfeld*

QTAIM – *Quantum Theory of Atoms in Molecules*

DRXM – Difração de Raios X de Monocristais

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. FORMAS FARMACÊUTICAS NO ESTADO SÓLIDO .....	15
2.1 Polimorfismo molecular.....	15
2.2 Desenvolvimento farmacotécnico .....	16
2.3 Contra-íon.....	17
2.4 Sulfametoxazol .....	18
3. TÓPICOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL .....	21
3.1 Banco de dados cristalográficos .....	21
3.2 Superfície de Hirshfeld .....	21
3.3 Orbitais naturais de ligação.....	23
3.4 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas .....	24
4. RESULTADOS.....	26
4.1 Análise do estado sólido .....	26
4.2 Análise da modelagem molecular .....	31
4.3 Arranjo supramolecular .....	39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
6. REFERÊNCIAS .....	47
7. ANEXOS.....	52
7.1 <i>Copyright</i> .....	52
7.2 Artigo científico .....	52

# 1. INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico possui um papel fundamental no desenvolvimento econômico do país, somente no Brasil o mercado de medicamentos movimentou R\$ 88,28 bilhões em 2021 segundo dados de auditoria da IQVIA<sup>1</sup>. A indústria farmacêutica tem demonstrado um progresso significativo, beneficiando-se do crescimento nos gastos com saúde como um todo e, especificamente, pelo aumento da renda familiar. As grandes empresas investem intensivamente em pesquisa e desenvolvimento (P&D) pois, a inovação farmacêutica impacta no aumento do faturamento e consolidação do mercado farmacêutico. A inovação farmacêutica traz à luz o desenvolvimento de novos compostos e a partir destes surge a necessidade do controle da produção, uso e venda, que são as patentes. A propriedade industrial de fármacos é assegurada pela legislação, especialmente, por meio das patentes e é importante entender seu conceito que segundo o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) é:

“.. título de propriedade temporário, oficial, concedido pelo Estado, por força de lei, ao seu titular ou seus sucessores (pessoa física ou pessoa jurídica), que passam a possuir os direitos exclusivos sobre o bem, seja de um produto, de um processo de fabricação ou aperfeiçoamento de produtos e processos já existentes, objetos de sua patente. Terceiros podem explorar a patente somente com permissão do titular (mediante uma licença) (INPI, 2021).”

Geralmente o custo final de um produto inovador na indústria farmacêutica é de alto valor, pois exige altos investimentos em P&D, testes clínicos e marketing. Logo, a produção de novos conhecimentos inovadores visando a competição no mercado industrial farmacêutico tem custo elevado. Por isso faz-se necessário o respaldo do sistema internacional de propriedade industrial, com a finalidade de obter direito, por um tempo, as recompensas resultantes da criação (SILVA; BRITTO; ANTUNES, 2010).

A maioria dos medicamentos no início do século XIX eram de origem natural, química ou de natureza desconhecida. Todavia, em meados do século XX surgiram novos fármacos que prometiam a cura para doenças até então fatais, sobretudo infecções. É importante esclarecer que existem três categorias de medicamentos: a)

---

<sup>1</sup> A IQVIA, anteriormente Quintiles e IMS Health, Inc., é uma empresa multinacional americana que atende as indústrias combinadas de tecnologia da informação em saúde e pesquisa clínica.

os curativos; b) os que aliviam os sintomas e melhoram o bem-estar e o funcionamento do corpo; c) os preventivos (FERNANDES, 2021; LAPORTE, 1989). O Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) é uma substância química com atividade farmacológica que pode existir em várias formas sólidas. As principais formas são a amorfa e cristalina, esta última apresenta melhor estabilidade, porém, pode apresentar polimorfismo, que é a capacidade de uma substância se apresentar em duas ou mais formas cristalinas. Esta condição pode alterar as propriedades físico-químicas da substância, afetando assim a absorção e farmacocinética (HOSSAIN MITHU et al., 2021; KUMAR et al., 2022; NAIARA PINTO; APARECIDA RESENDE; OLIVEIRA COUTO, 2021).

Cada forma sólida da substância química do IFA é chamada de polimorfo e assim pode haver múltiplas patentes registradas para a produção de um mesmo medicamento. Esta pauta é um assunto pertinente para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), na Nota Técnica nº 02 de 2017 que dispõe sobre o Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristsais como insumo farmacêutico ativo, polimorfo é definido como:

“IFAs com mesma fórmula química, mas com diferentes estruturas cristalinas. Na indústria farmacêutica, o termo “polimorfismo” é utilizado do modo mais amplo possível, englobando tanto as formas cristalinas ordenadas (arranjos organizados das moléculas) quanto às formas amorfas (arranjos desordenados). Dentre as propriedades físico-químicas mais afetadas pelo polimorfismo, merece destaque a solubilidade, que é um fator determinante para a dissolução e absorção do fármaco, apresentando um importante papel na biodisponibilidade. É possível que um sólido farmacêutico, com boa solubilidade em determinada forma polimórfica, apresente uma nova forma polimórfica, com solubilidade reduzida ou até mesmo ausente, resultando em perda de atividade biológica, ou com solubilidade aumentada, resultando em toxicidade no organismo” (ANVISA, 2017)

Por essa razão é imprescindível a identificação da geometria dessas substâncias durante o desenvolvimento de novos medicamentos. Para compreender as propriedades químicas, físicas, biológicas e aplicações de um composto, é importante compreender a estrutura tridimensional do átomo e suas respectivas posições interatômicas e ângulos de ligação. Diversas técnicas e metodologias são utilizadas para elucidação estrutural em sólidos moleculares, tais como: Difração de Raios X de Monocristais (DRXM), Microscopia, análise térmica (por Calorimetria de Varredura Diferencial, Análise Gravimétrica Térmica, Microscopia de Estágio Quente

e espectroscopia por IR, Raman, RMN de estado sólido (TEMPFLI et al., 2020). A partir dos parâmetros geométricos obtidos dos arranjos das moléculas (ou íons) na rede cristalina, é possível calcular as distâncias, ângulos de ligações e interações intermoleculares pela técnica de DRXM (DINIZ; FREITAS; DINIZ, 2021)

As sulfonamidas, como exemplo o sulfametoxazol (SMZ), são análogos sintéticos do PABA e devido a semelhança estrutural elas são inibidores competitivos da enzima dihidropteroato, inibindo assim a síntese bacteriana de ácido di-hidrofólico. Na literatura é encontrado algumas formas polimórficas do SMZ, as formas I (SMZ I), II (SMZ II), III (SMZ H), IV (SMZ Cl) e V (SMZ Na) conforme Tabela X (OOYAMA; YAGI, 2021). E ainda se tem reportado na literatura os sais e co-cristais com as benzofenonas: 1,2-Di(4-piridil)etileno, 1,3-di(4-piridil)propano, 4,4'-bipiridina, 4-fenilpiridina, benzamidina (ALSUBAIE et al., 2018).

**Tabela 1.** Dados cristalográficos de algumas formas sólidas do SMZ.

	<b>SMZ I</b>	<b>SMZ II</b>	<b>SMZ H</b>	<b>SMZ Cl</b>	<b>SMZ Na</b>
Fórmula	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sup>-</sup>
Molecular			0.5(H <sub>2</sub> O)	<sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	,Na <sup>+</sup>
Sistema	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Cristalino					
Código CSD	SLFNMB01	SLFNMB02	GUSHAD	SIMJEE	COKROJ
Grupo	C2/c	C2/c	P2 <sub>1</sub>	Cc	P2 <sub>1</sub> /c
Espacial					
Volume de	2253.793	2377.543	1204.557	1317.363	1227.940
cela unitária					
(Å)					
Parâmetros de	a= 16.062(2)	a= 25.095(4)	a = 9.726(<1)	a = 8.677(2)	a = 5.908(1)
Cela	b = 5.479(1)	b = 7.226(1)	b=15.122(<1)	b = 15.615(3)	b = 17.434(2)
	c= 25.757(3)	c= 14.848(2)	c =8.363(<1)	c =10.435(2)	c = 13.225(2)

A molécula de SMZ possui diferentes grupos doadores e receptores de ligação de hidrogênio o que leva ao elevado número de formas polimórficas. O aumento da densidade de ligações de hidrogênio tem um grande papel na estabilização do empacotamento do estado sólido, influenciando nas características termodinâmicas, conseqüentemente, no processo de dissolução da molécula (PERLOVICH et al., 2013). Por exemplo, os parâmetros termodinâmicos obtidos a partir de análises térmicas (DSC) associados à fusão do SMZ I são de 29.164 kJ/mol para entalpia e de 70.189 J/(mol K) para entropia, os quais foram correlacionados com a densidade de

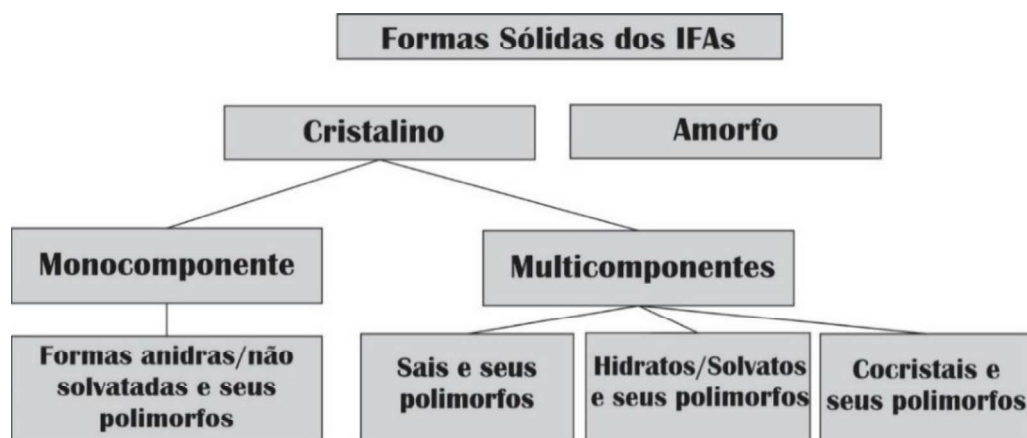
ligações de hidrogênio presente na estrutura desse polimorfo (AGAFONOVA; MOSHCHENSKII; TKACHENKO, 2013)

## 2. FORMAS FARMACÊUTICAS NO ESTADO SÓLIDO

### 2.1 Polimorfismo molecular

Segundo definição de Rosenstein & Lamy em 1969 polimorfismo é quando uma substância pode existir em mais de um estado cristalino (BROG et al., 2013; FOX et al., 1965). O termo polimorfismo passou a denotar um composto de mesma fórmula química que se apresenta em mais de uma forma cristalina no estado sólido, exibindo diferentes arranjos e/ou conformações moleculares. Os polimorfos de um mesmo fármaco podem apresentar diferenças na solubilidade, no ponto de fusão, densidade, textura, sublimação, condutividade, volume, viscosidade, dureza do cristal, forma do cristal, cor, índice de refração, higroscopicidade, reações no estado sólido, estabilidade, fluidez dos pós, perfil de dissolução, etc (BYRN et al., 1994; LU; ROHANI, 2009; SILVEIRA et al., 2019). O IFA pode apresentar diferentes formas sólidas cristalinas e estas podem ser classificadas como sólidos monocomponentes ou multicomponentes (Figura 1). Os sólidos monocomponentes possuem apenas a molécula a molécula do IFA, e os sólidos multicomponentes contêm mais de uma molécula na estrutura junto do IFA como hidratos, solvatos, sais e cocristais (DINIZ; FREITAS; DINIZ, 2021).

**Figura 1.** Diversidade de formas sólidas nas quais um IFA pode existir.



Os sólidos amorfos consistem em arranjos desordenados de moléculas e não possuem um cristal distinguível (RAW, 2004). Os sais são compostos ionizáveis preparados através da utilização de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis (LU; ROHANI, 2009). Os pseudopolimorfos (hidratos e solvatos) são as formas

cristalinas de uma dada molécula que apresenta partículas como água ou solvente. E os co-cristais consistem em dois ou mais componentes que são sólidos à temperatura ambiente (NANGIA; DESIRAJU, 1998).

## **2.2 Desenvolvimento farmacotécnico**

A cadeia produtiva da Indústria Farmacêutica inicia-se no IFA, que é a chave para o desenvolvimento de qualquer medicamento. Cada medicamento é composto por dois principais componentes: o IFA e os adjuvantes farmacotécnicos, que geralmente, são inertes (KUMAR et al., 2022). As formas farmacêuticas sólidas compreendem a maioria das formulações comuns, (65-70%) na indústria farmacêutica, por serem facilmente autoadministradas e, portanto, altamente compatíveis com o paciente. Os IFAs sólidos são preferidos, devido à sua síntese “relativamente fácil”, maior estabilidade e baixos níveis de impurezas (HOSSAIN MITHU et al., 2021).

O processo de fabricação do medicamento pode ser afetado pelas formas polimórficas uma vez que, estas podem exibir diferentes propriedades físicas e mecânicas, tais como: higroscopicidade, forma de partícula, densidade, fluidez e compatibilidade. Nos estudos de pré-formulação, não somente devem ser levados em consideração o polimorfismo e o hábito do cristal, mas também, a formulação e processo de fabricação (compressão direta, granulação úmida, granulação seca, etc). Portanto, no contexto do processamento farmacêutico, o que é mais relevante é a capacidade de fabricar um medicamento de forma reprodutível em um processo de fabricação validado e em conformidade com as especificações aplicáveis (FDA, 1987).

A forma sólida de uma substância farmacêutica que influencia grandemente as suas propriedades e desempenho, tais como estabilidade e biodisponibilidade, e uma compreensão do estado sólido em relação às suas propriedades funcionais é fundamental no desenvolvimento de um novo medicamento. O aparecimento ou desaparecimento inesperado de uma forma polimórfica pode levar a consequências farmacêuticas, que podem resultar em atraso no desenvolvimento de produtos e recall de lotes (RAW, 2004). A formação de sais é um dos métodos mais utilizados para alterar as características físico-químicas de substâncias ácidas ou básicas que possuem efeitos farmacológicos, a fim de facilitar o desenvolvimento de fármacos a

partir dessas substâncias, a taxa de solubilidade pode ser alterada de forma a obter maior ou menor absorção obter efeitos farmacológicos mais rápidos ou prolongados (SWEETANA; AKERS, 1996).

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA), mais da metade dos 200 principais medicamentos prescritos foram preparados a partir de sais farmacêuticos (PROHOTSKY; ZHAO, 2012). Para garantir a segurança e eficácia das formulações, é essencial entender seu efeito terapêutico, estabilidade e farmacocinética. A atividade farmacológica por si só não garante efeito, pois as características do princípio ativo devem ser mantidas ao longo de sua vida de prateleira e a absorção e distribuição ao sítio de ligação devem ser asseguradas (BAJAJ; SINGLA; SAKHUJA, 2012).

### **2.3 Contra-íon**

Para alcançar o sucesso no desenvolvimento de fármacos, os sais farmacêuticos passam por uma triagem rigorosa. Algumas das propriedades mais importantes medidas durante a triagem inicial são: solubilidade e taxa de dissolução, higroscopicidade, ponto de fusão e cristalinidade, propriedades mecânicas e estabilidade química/física (GIRON, 2003; MORRIS et al., 1994). Tais propriedades influenciam diretamente na eficácia terapêutica, toxicidade e biodisponibilidade do produto final. Destas propriedades, a solubilidade aquosa é de importante relevância visto que, pode ser a razão subjacente para a formação do sal. Portanto, é de grande interesse entender a relação entre as propriedades do contra-íon e do cristal e a solubilidade do sal (GUERRIERI et al., 2010).

Os contra-íons podem influenciar também, na fabricação do fármaco alterando o sistema de liberação do medicamento (imediate, modificada, retardada, prolongada). Tais mecanismos decorrem de propriedades relacionadas à configuração eletrônica do contra-íon como polarizabilidade, caráter cosmotrópico ou caotrópico (particularmente no que se refere ao coeficiente Jones-Dole), hidrofiliçidade, hidratação, tamanho, condutividade molar, densidade eletrônica, quiralidade e propriedades estéricas (PRAKASH, 2011).

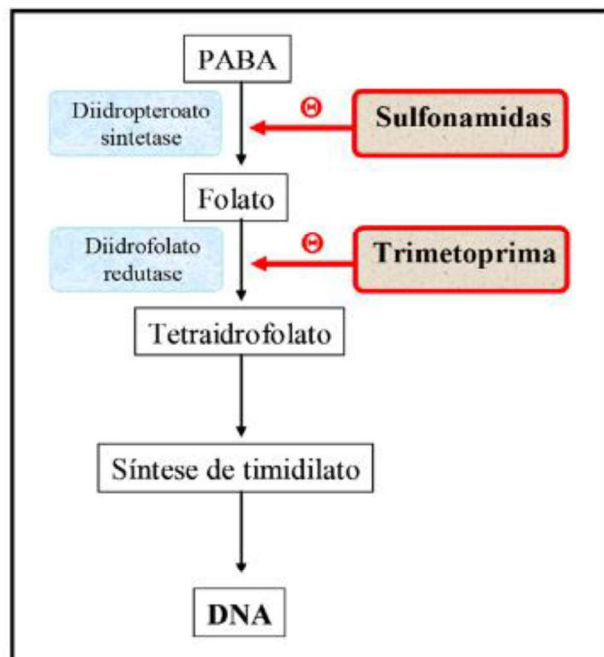
A heparina sódica foi o primeiro sal farmacêutico associado a um contra-íon catiônico aprovado pelo FDA no ano de 1939 (BHARATE, 2021). Diferentes contra-íons podem ser utilizados para resolver as deficiências de um IFA. Uma estratégia

para melhorar a solubilidade de um sal é a adição de grupos ionizáveis e hidrofílicos (AGHARKAR; LINDENBAUM; HIGUCHI, 1976; BERGE; BIGHLEY; MONKHOUSE, 1977).

## 2.4 Sulfametoxazol

O IFA sulfametoxazol (SMZ) atua como antagonista competitivo do ácido *p*-aminobenzóico (PABA), ilustrado na figura 2, que é o principal componente da biossíntese do ácido fólico. A combinação clínica de SMZ e trimetoprima (TMP), um inibidor da enzima diidrofolato redutase, é responsável pelo aumento da atividade antimicrobiana devido ao efeito sinérgico entre SMZ e TMP, pois ambos inibem diferentes enzimas na mesma via (HIDA et al., 2005). O sinergismo é uma resposta farmacológica da ação de dois ou mais medicamentos, a soma dessa interação farmacodinâmica é superior aos efeitos isolados de cada um deles. Neste caso, temos o sinergismo por potencialização pois, os fármacos agem em diferentes vias de inibição e o efeito antimicrobiano é potencializado quando há esta combinação (SECOLI, 2001).

**Figura 2.** Síntese bacteriana de folato e mecanismo de ação das sulfonamidas e trimetoprima. As sulfonamidas inibem a enzima diidropteroato sintetase.



Atualmente, o medicamento de referência para a associação entre SMZ + TMP é o Bactrim<sup>®</sup>. Na bula do profissional é descrito alguns dos efeitos colaterais mais comuns e dentre estes são citados: náuseas, vômitos, erupções cutâneas, distúrbios hepatobiliares (transaminases elevadas), distúrbios renais e urinários (ureia e creatinina sérica elevada). A teratogenicidade em humanos não é claramente definida, mas seu uso não deve ser recomendado em gestantes a menos que não haja outra opção terapêutica. Os efeitos colaterais não permitem uma boa adesão ao tratamento, em estudo recente o uso da associação foi interrompido em cinco pacientes devido a complicações hematopoiéticas em três (linfopenia, pancitopenia, neutropenia), dor na boca em um e teste de função hepática anormal no restante (KRONBICHLER et al., 2018).

O SMZ é um antibiótico sulfonamida que foi inserido no mercado pela primeira vez em combinação com TMP por F.Hoffmann-La Roche em 1969. É uma molécula pequena com uma massa molecular de 253,3 g/mol. Tem uma faixa de fusão de 168 °C a 172 °C e é moderadamente solúvel em água com 136 mg/L a 37 °C. O pKa é definido como o log negativo da constante de ionização ácida (Ka), é uma constante de equilíbrio que exprime o grau de dissociação para um dado Ácido de Brønsted numa reação de equilíbrio químico. Todas as sulfonamidas são caracterizadas por 2 valores de constante de dissociação (pKa), um pKa básico, que descreve a protonação do grupo amino, e um pKa ácido, que descreve a desprotonação da porção SO<sub>2</sub>NH. Para SMZ, a faixa de pKa básico é dado como 1,39 a 1,97, e a faixa de pKa ácido é de 5,81 a 6,16. O pKa é usado para descrever a força dos ácidos, quanto menor o pKa, maior a constante de equilíbrio (Ka) e, mais forte é o ácido. Portanto, o SMZ é principalmente neutro entre pH 3 e pH 5, enquanto na faixa de pH ambientalmente relevante de 5 a 9, está presente principalmente como a espécie carregada negativamente em valores de pH superiores a 7 (STRAUB, 2016).

SMZ pode ser encontrado na forma de nêutrons aniônicos, catiônicos ou não ionizados dependendo do seu pKa e da formulação utilizada; essa variabilidade está ligada à diferença entre pH e pKa, o que permite que o SMZ se encontre como um ácido ou base (MOURA OLIVEIRA; C. DE MELO; DORIGUETTO, 2019; KERGOAT et al., 2021; SONG et al., 2021). O pKa do contra-íon e do IFA desempenham um papel crucial na forma estável do sal em que os valores de pKa do par ácido-base devem diferir em pelo menos duas unidades de pKa (BHARATE, 2021). O Sistema de

Classificação Biofarmacêutica incluiu o SMZ na classe IV com baixa biodisponibilidade, baixa permeabilidade, baixa solubilidade e altas dosagens para efeito terapêutico (ALSUBAIE et al., 2018; GADAKH et al., 2019; IMCHALEE; CHAROENCHAITRAKOOL, 2015; MARKOVIC et al., 2020; MENDES et al., 2020). Esse IFA apresenta baixa absorção pela mucosa intestinal e necessita de cuidados para evitar a ocorrência de cristalúria<sup>2</sup> devido ao alto percentual da forma acetilada relativamente insolúvel (GÜRBÜZ; ERTÜRK; TÜLÜ, 2017; JULIDE; NURTEN, 2018). Nesse sentido, uma estratégia farmacêutica para superar esses desafios é promover sua formulação na forma de sal.

Alguns sais de SMZ apresentam contra-íons ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$ ) que influenciam no arranjo supramolecular, bem como os parâmetros termodinâmicos e cinéticos (GASA; VALENTE; STODDART, 2011; KEITH et al., 2019; WEN et al., 2021). A magnitude da energia de rede diminui à medida que o tamanho do contra-íon aumenta, o que consequentemente leva a um aumento na solubilidade. Em contraste, a energia de hidratação torna-se menos exotérmica (diminuindo a solubilidade) à medida que o tamanho do contra-íon aumenta (MOURA OLIVEIRA; C. MELO; DORIGUETTO, 2019).

---

<sup>2</sup> A cristalúria consiste na presença de cristais na urina.

### 3. TÓPICOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

#### 3.1 Banco de dados cristalográficos

O banco de dados *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) foi estabelecido no Departamento de Química Orgânica da Universidade de Cambridge em 1965, onde Olga Kennard havia sido convidada para formar um grupo de cristalografia de raios-X. A missão do CCDC era criar um banco de dados computadorizado abrangente e totalmente retrospectivo de estruturas orgânicas e metal-orgânicas determinadas por métodos de difração (raios-X e nêutrons). O banco de dados deveria incluir informações bibliográficas, químicas e cristalográficas e, mais importante, os dados de coordenadas atômicas 3D gerados por cada análise (GROOM; ALLEN, 2014).

No CCDC as estruturas são obtidas pelo arquivo CIF (do inglês *Crystallographic Information File*), esse arquivo dispõe sobre a coleta de dados, reflexões, ângulos, torsões e dados geométricos de cada composto. As estruturas a serem apresentadas neste trabalho foram extraídas do CCDC, e a partir do arquivo CIF foi possível realizar os cálculos e a avaliação da superfície de Hirshfeld, cálculos da estrutura eletrônica e o arranjo supramolecular.

#### 3.2 Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld (SH) recebeu esse nome em honra ao pesquisador Fred Hirshfeld cujo propôs um novo meio de particionar o espaço de cristais moleculares em volumes moleculares suaves e não sobrepostos (HIRSHFELD, 1977; SPACKMAN et al., 2021). Hirshfeld definiu uma função peso para cada átomo em uma molécula,  $w_a(\mathbf{r})$ , conforme Equação 1.

$$w_a(\mathbf{r}) = \frac{\rho_a^{at}(\mathbf{r})}{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_a^{at}(\mathbf{r})} \quad (1)$$

Onde  $\rho_a^{at}(\mathbf{r})$  é a média esférica da densidade eletrônica de todos os átomos dividida pela soma da densidade dos átomos em uma determinada molécula. Desta forma, a densidade eletrônica de um fragmento atômico pode ser definida como:

$$\rho_a(\mathbf{r}) = w_a(\mathbf{r}) \rho^{mol}(\mathbf{r}) \quad (2)$$

$\rho^{mol}(\mathbf{r})$  é a densidade eletrônica molecular. Em analogia com a ideia de Hirshfeld, uma função de peso pode ser definida para uma molécula em um cristal (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009),

$$w_a(\mathbf{r}) = \sum_{i \in \text{molécula } A} \rho_i^{at}(\mathbf{r}) / \sum_{i \in \text{cristal}} \rho_i^{at}(\mathbf{r}) = \frac{\rho_{pró-molécula}(\mathbf{r})}{\rho_{pró-cristal}(\mathbf{r})} \quad (3)$$

A SH é construída com base na densidade eletrônica de uma molécula com relação às moléculas vizinhas e as interações intermoleculares entre elas,  $w_a(r)$  possui valores entre  $0 < w_a(\mathbf{r}) < 1$ , sendo 0 a distância longe do núcleo e 1 no núcleo. Quando essa função tem valor igual a 0,5 a molécula é circundada pela SH (MCKINNON; MITCHELL; SPACKMAN, 1998). É importante ressaltar que, a pró-molécula é a soma dos átomos pertencentes a molécula e o pró-cristal correspondem a somas dos átomos pertencentes ao cristal (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007).

Realizando o mapeamento da SH é possível obter algumas funções geométricas de distância, conforme equação 4,  $d_{norm}$  fornece a distância dos contatos que é calculado a partir de  $d_e$  e  $d_i$ . Sendo que,  $d_e$  mede a distância da SH ao átomo mais próximo fora da superfície. De forma análoga podemos definir a distância interna à superfície,  $d_i$  (ou seja, distância da superfície ao átomo mais próximo dentro da superfície) (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

$$d_{norm} = \frac{(d_i - r_i^{vdW})}{r_i^{vdW}} + \frac{(d_e - r_e^{vdW})}{r_e^{vdW}} \quad (4)$$

Uma superfície  $d_{norm}$  permite comparar os contatos intermoleculares com os raios de van der Waals (vdW) por meio de um esquema simples de cores vermelho-branco-azul (MARTIN et al., 2010). Os contatos de coloração avermelhada indicam interações mais intensas, onde o  $d_{norm} > 0,5$ . Já para interações menos intensas, onde o  $d_{norm} < 0,5$ , são indicadas pela coloração azul, contatos em torno  $d_{norm} = 0,5$  são indicados pelas regiões de coloração branca na SH (TAN; JOTANI; TIEKINK, 2019).

A partir da combinação entre  $d_e$  e  $d_i$  é gerado um gráfico 2D plotado em duas dimensões, este contribui na classificação e identificação de cristais moleculares quanto à natureza de suas interações. Os gráficos de impressão digital (Fingerprint Plots) não dependem do tamanho da molécula envolvida e são únicos para cada molécula (MANNA et al., 2012). Cada ponto do gráfico (combinação de x e y) é

colorido em função dos pontos sobre a SH para cada combinação, tendo cores indo do azul para poucos pontos, verde para uma quantidade intermediária de pontos e, em ordem crescente de quantidade, até vermelho para muitos pontos no gráfico (MCKINNON; FABBIANI; SPACKMAN, 2007).

### 3.3 Orbitais naturais de ligação

Os orbitais naturais de ligação, no inglês *natural bonding orbitals* (NBO), refere-se a um conjunto de algoritmos matemáticos para análise de funções de ondas eletrônicas na linguagem de ligações químicas do tipo Lewis (WEINHOLD, 2012). Os NBOs são derivados de um cálculo *ab initio* sobre o sistema a algum nível de teoria, geralmente Hartree-Fock SCF ou Kohn-Sham *density functional theory* (DFT) com algum conjunto de bases adequadas. São classificados no procedimento NBO como orbitais de núcleo, pares solitários e de ligação, os dois primeiros tipos estendendo-se sobre um único átomo e o último sobre dois átomos (STONE, 2017).

Os NBOs fazem parte de uma sequência de transformações de um conjunto de funções, que incluem os orbitais atômicos (AOs), orbitais naturais atômicos (NAOs), orbitais naturais híbridos (NHOs), orbitais naturais de ligação (NBO), orbitais moleculares localizados (NLMOs) e orbitais moleculares (MOs) (WEINHOLD, 2012). O NBO é realizado considerando todas as interações possíveis entre NBOs doadores cheios e aceptores vazios e é estimado sua importância energética pela teoria de perturbação de segunda ordem. Para cada NBO doador ( $i$ ) e NBO acceptor ( $j$ ), a energia de estabilização  $E^2$  associada à deslocalização de elétrons entre doador e acceptor é estimada como (GHIASI; EBRAHIMI MOKARAM, 2012):

$$E_{i \rightarrow j}^{(2)} = -n_i \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} = -n_i \frac{\mathbf{F}_{ij}^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i}, \quad (5)$$

onde  $\langle \sigma | \hat{F} | \sigma \rangle^2 = \mathbf{F}_{ij}^2$  é o elemento da matriz Fock entre os NBO  $i$  e  $j$ ,  $\varepsilon_{j^*}$  é a energia do orbital antiligante  $\sigma_j^*$ , e  $\varepsilon_i$  é a energia do orbital ligante  $\sigma_i$ ,  $n_i$  representa a ocupação do orbital doador  $\sigma$ . Vale ressaltar que, a energia de estabilização é quantidade pela qual a energia de uma estrutura química deslocalizada é menor que a energia teórica de uma estrutura com ligações localizadas. É obtida subtraindo o calor experimental da formação do composto (em kJ mol<sup>-1</sup>) ao calculado com base numa estrutura clássica com ligações localizadas (DAINTITH, 2008). Neste trabalho,

foram avaliadas apenas as energias de hiperconjugação que ajudam a estabilizar as interações intermoleculares.

### 3.4 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM - *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) foi inicialmente estudada por Bader, é um método que permite descrever a topologia de uma molécula (BADER, 1998). O QTAIM é considerado um modelo quântico inovador no estudo da ligação química e eficiente na caracterização de interações intra e/ou intermoleculares (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). Vale ressaltar que a abordagem *Atoms in Molecules* (AIM) foi aplicada à caracterização das interações de ligação de um complexo molecular que permite a determinação de pontos críticos (BADER, 1994) É possível descrever a natureza da ligação pela densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , pela densidade eletrônica do Laplaciano  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , pela densidade da energia cinética  $G(\mathbf{r})$ , pela densidade da energia potencial  $V(\mathbf{r})$ , pela energia de interação  $E_{interação}$  e pela relação  $|V|/G$  (KAZACHENKO et al., 2021).

O vetor gradiente  $\nabla\rho$  é utilizado para determinar a topologia molecular (PEPELIER, 2000). Considerando os átomos como sistemas de camada aberta ( $\Omega$ ) e restringindo condições de contorno na superfície molecular  $S_{(\Omega,r)}$ , Bader utilizou destes argumentos para mostrar que o fluxo de densidade de carga é nulo em qualquer ponto desta superfície (BADER, 1985). A partir da sequência de vetores gradientes  $\nabla\rho$  é possível obter todas as trajetórias ou linhas de contorno da densidade eletrônica, as trajetórias são definidas por um ponto específico no espaço, denominado de atrator (KEITH; BADER; ARAY, 1996).

A Trajetória de Ligação, do inglês *Bonding Path* (BP), é uma única linha de máxima densidade local que liga dois núcleos atômicos vizinhos e intersesta uma superfície de fluxo zero em um ponto onde a densidade assume um valor mínimo, tal superfície define o limite mútuo destes dois átomos. Um ponto sobre a BP indica um Ponto Crítico de Ligação (BCP - *Bond Critical Point*), é neste ponto que a BP intersesta a superfície de fluxo zero que separa os dois átomos vizinhos ligados (HATI; DATTA, 1992). O Laplaciano da densidade de carga  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  indica as regiões onde existem concentrações ou depleções da densidade de carga em relação à vizinhança local. Quando  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$  há uma depleção local da densidade de carga, que está

expandida em relação à distribuição média, por outro lado, se  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  a densidade está localmente concentrada, comprimida e firmemente ligada. A localização dos BCP é feita através do Laplaciano da densidade eletrônica ( $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ ) obtido conforme a Equação 6, pela soma das três curvaturas da densidade no ponto crítico ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ ). Podemos observar que duas curvaturas negativas, medem a extensão em que a densidade de carga está concentrada ao longo da BP, determinam  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ , a ligação covalente. Todavia, se observarmos duas curvaturas positivas, teremos a medida da depleção da densidade de carga na região da superfície interatômica, determinará  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ , caracterizando uma ligação iônica, ligação de hidrogênio ou interação de van der Waals.

$$\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \frac{\delta^2\rho(\mathbf{r})}{\delta x^2} + \frac{\delta^2\rho(\mathbf{r})}{\delta y^2} + \frac{\delta^2\rho(\mathbf{r})}{\delta z^2} \quad (6)$$

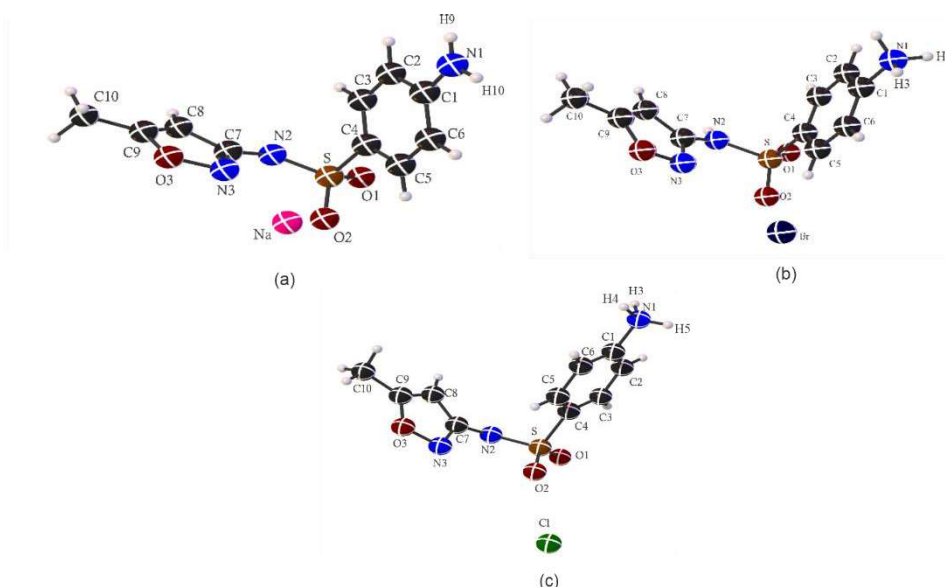
Estas três derivadas ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ ) de  $\rho$  são obtidas a partir da diagonalização de uma matriz Hessiana simétrica (3 x 3). Esta diagonalização representa uma rotação das coordenadas do sistema molecular mediante uma sobreposição com os eixos de curvatura (x, y e z) do BCP, e é neste ponto onde o Laplaciano é calculado para ser utilizado como parâmetro na modelagem topológica da ligação química (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Análise do estado sólido

Os sais de Na<sup>+</sup>, Br<sup>-</sup>, e Cl<sup>-</sup> (Figura 3) foram cristalizados no grupo de simetria monoclinico, de modo que, na presença dos contra-íons os grupos diferem apenas em relação aos grupos espaciais: P21/c para SMZNa, C2/c para SMZBr e Cc para SMZCl. Os dados cristalográficos e os parâmetros geométricos selecionados estão resumidos na Tabela 1. O esqueleto molecular principal é idêntico para todos os sais de SMZ, entretanto, apresenta mudanças nas conformações moleculares causadas pelo contra-íon, como por exemplo nas ligações, S=O é aproximadamente 1,460 (SMZNa), 1,423 (SMZBr) e 1,431 (SMZCl). As distâncias de ligação envolvidas nas pontes –SO<sub>2</sub>–NH– *p*-aminofenil por S–C<sub>4</sub> são 1,758 (SMZNa), 1,763 (SMZBr) e 1,775 (SMZCl), e o anel oxazolil por N<sub>2</sub>–C<sub>7</sub> é 1,377 (SMZNa), 1,390 (SMZBr) e 1,393 (SMZCl), evidenciando maior força de ligação na zona heterocíclica, além de possibilitar interações intermoleculares. Essas distâncias de ligação são usuais para a estrutura relatada de seus complexos em ambos os sais SMZ (DAS et al., 2015; LANG; MARQUES; DE OLIVEIRA, 2005; MONDAL et al., 2015). Além disso, o ângulo diedral definido por C<sub>8</sub>–C<sub>7</sub>–N<sub>2</sub>–S torna-se útil para a análise das propriedades de conformação adotadas pelas sulfonamidas, ou seja, a configuração E (valores de ângulo diedrais próximos a zero) ou Z (valores de ângulo diedrais próximos a zero 160°) o resultado obtido foi –171,80 (SMZNa), 152,29 (SMZBr) e 126,23 (SMZCl) (DE MOURA OLIVEIRA; C. DE MELO; DORIGUETTO, 2019; LANG; MARQUES; DE OLIVEIRA, 2005).

**Figura 3.** Diagrama ORTEP de elipsoides térmicos representados com nível de probabilidade de 50% para os sais de (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.

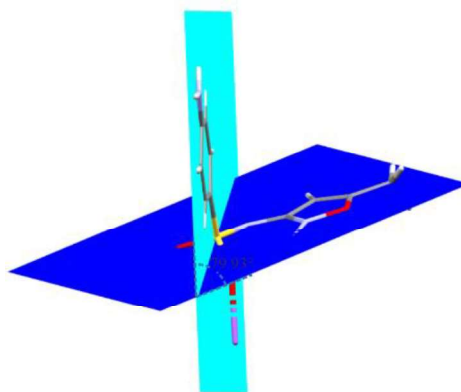


**Tabela 2.** Dados cristalográficos das estruturas SMZNa, SMZBr e SMZCl.

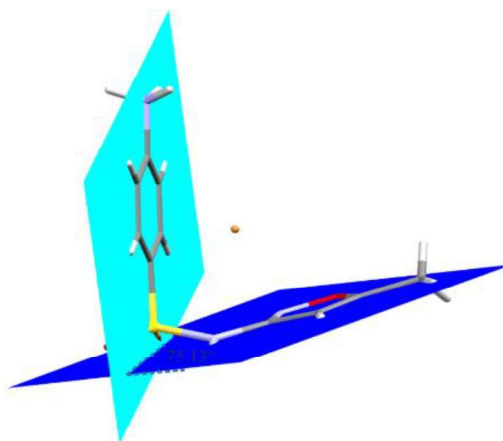
Dados cristalográficos	SMZNa	SMZBr	SMZCl
Fórmula química	Na(C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S)	(C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S)Br	(C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S)Cl
Peso molecular	306,985	344,478	329,341
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	C2/c	Cc
<i>a</i> (Å)	5,908(1)	14,208(1)	8,677(2)
<i>b</i> (Å)	17,434(2)	12,707(7)	15,613(3)
<i>c</i> (Å)	13,225(2)	15,282(1)	10,435(2)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	115,65(1)	92,70(< 1)	111,29(2)
$\gamma$ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1227,940	2755,8(3)	1317,363
R[F <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ (F <sup>2</sup> )]	0,0270	0,0370	0,0370
Nº de reflexões	2,280	3,596	2,021

Os dois anéis de cada molécula são planares e os ângulos diedrais do plano entre eles são 79,93° para SMZNa, 75,13° para SMZBr e 57,98° para SMZCl, conforme demonstrado na Figura 4. Embora o grupo amino seja diferente no composto SMZNa, devido à ligação iônica, forma os ângulos 95,44° para Na–N<sub>2</sub>–S<sub>1</sub>, 116,62° para Na–O<sub>2</sub>–S<sub>1</sub>, 97,41° para Na–O<sub>1</sub>–S<sub>1</sub>, também, 112,7° para O<sub>1</sub>–S–O<sub>2</sub> tem um valor menor quando comparado a SMZBr (120,3°) e SMZCl (120,9°) compostos. Além disso, há uma discrepância no ângulo de 109,5° para N<sub>2</sub>–S<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> para o SMZNa, 106,0(1)° para N<sub>2</sub>–S<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> para o SMZCl e 104,4(1)° para o SMZBr. Ângulos de torção são necessários para representar conformações moleculares.

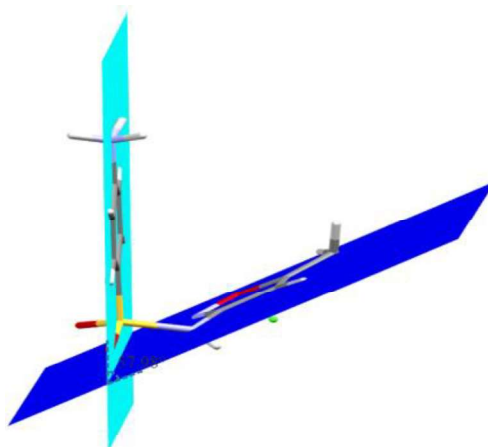
**Figura 4.** Diagrama de conformações moleculares sobrepostas nas estruturas (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.



(a)



(b)



(c)

**Tabela 3.** Contatos curtos para SMZNa.

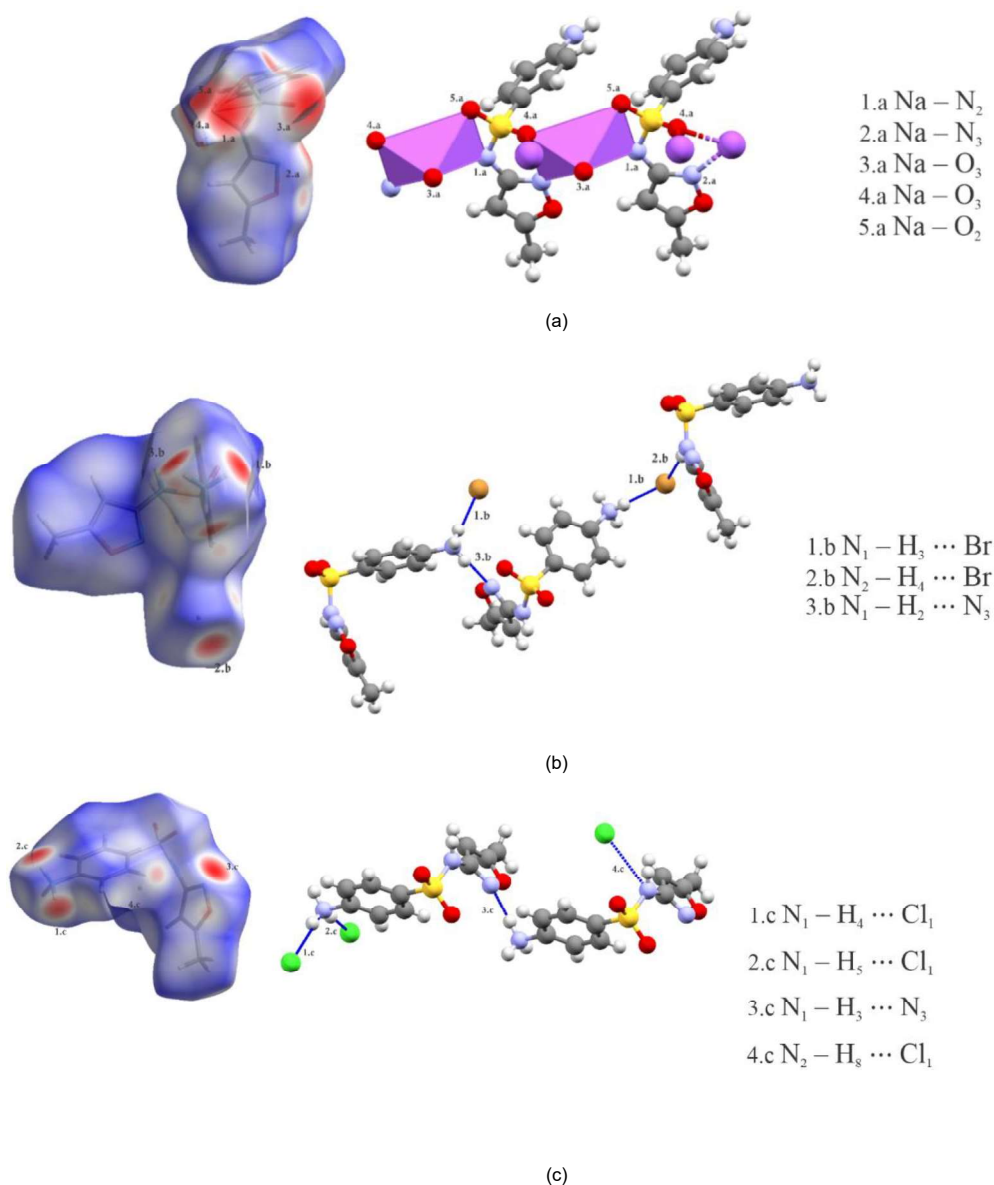
Nº		Na ... X
		SMZNa
1a	Na–N <sub>2</sub>	2,433(2)
2a	Na–N <sub>3</sub>	2,459(2)
3a	Na–O <sub>3</sub>	2,321(2)
4a	Na–O <sub>3</sub>	2,374(2)
5a	Na–O <sub>2</sub>	2,459(2)

**Tabela 4.** Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) para SMZNa, SMZBr e SMZCI.

Nº	D–H ... A	D–H	H ... A	D ... A	D–H ... A	Código de simetria
-	N <sub>1</sub> –H <sub>9</sub> ...O	0,87	2,53	3,333(2)	154	2 – x, 1/2 + y, 3/2 – z
-	N <sub>1</sub> –H <sub>10</sub> ...O	0,81	2,34	3,111(19)	160	x, 3/2–y, -1/2 + z
SMZBr						
Nº	D–H ... A	D–H	H ... A	D ... A	D–H ... A	Código de simetria
1b	N <sub>1</sub> –H <sub>3</sub> ... Br	0,89	2,37	3,257(2)	173	x, 1 – y, 1/2 + z
2b	N <sub>2</sub> –H <sub>4</sub> ... Br	0,86	2,49	3,344(2)	173	1/2 + x, -1/2 + y, z
3b	N <sub>1</sub> –H <sub>2</sub> ... N <sub>3</sub>	0,89	2,05	2,906(3)	160	x, 1 – y, 1/2 + z
SMZCI						
Nº	D–H ... A	D–H	H ... A	D ... A	D–H ... A	Código de simetria
1c	N <sub>1</sub> –H <sub>4</sub> ... Cl	0,98	2,20	3,177(3)	175	-1 + x, 1 – y, -1/2 + z
2c	N <sub>1</sub> –H <sub>5</sub> ... Cl	0,86	2,24	3,093(3)	169	-1 + x, y, z
3c	N <sub>1</sub> –H <sub>3</sub> ... N <sub>3</sub>	0,92	1,93	2,843(4)	170	-1/2 + x, 1/2 + y, z
4c	N <sub>2</sub> –H <sub>8</sub> ... Cl	0,86	2,55	3,094(3)	122	-

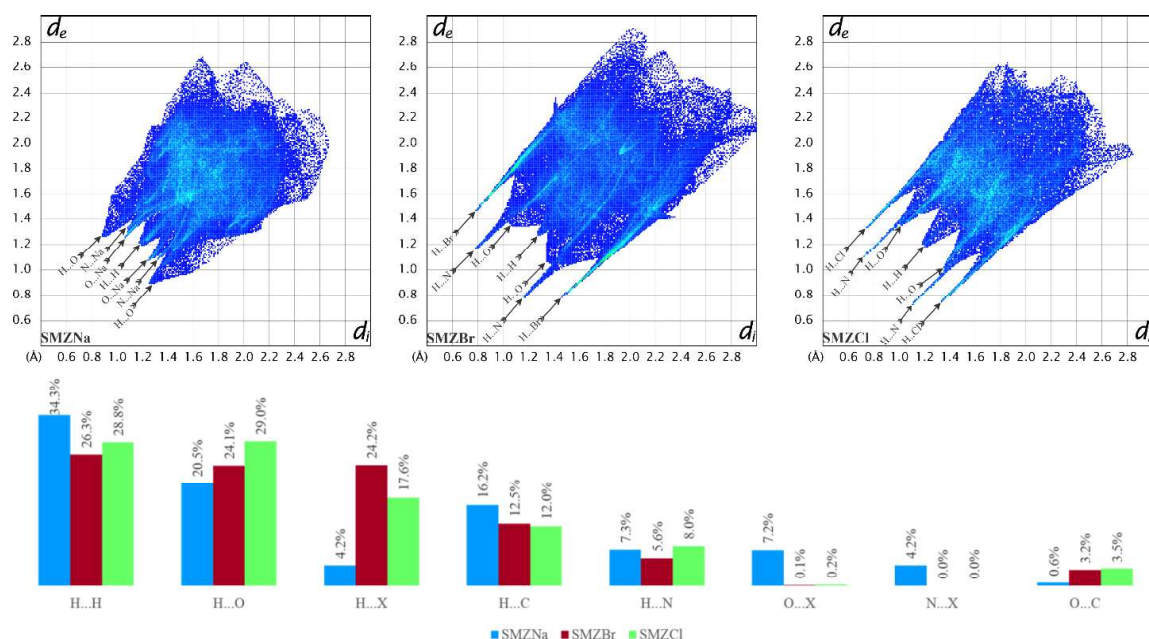
Uma análise da Tabela 2 mostrou que há contatos curtos ao redor do íon sódio e há ligações de hidrogênio nos compostos SMZCI e SMZBr. O empacotamento dos sais de SMZ (Figura 5) foi descrito por contatos curtos em torno do íon sódio, Na ... N (1a e 2a) e Na ... O (2a, 3a, 4a, 5a e 6a), os pontos em vermelho descrevem contatos fortes. Já o composto SMZBr tem seu empacotamento estabilizado por ligações H, N–H ... N, além das interações intermoleculares envolvendo o contraíon Bromo N–H ... Br (1b, 3b e 4b) e o átomo de nitrogênio (2b). Além disso, SMZCI possui interações intermoleculares que auxiliam no empacotamento, de forma que a combinação de interações envolve o contraíon N–H ... Cl e interações com o átomo de N<sub>1</sub> ... H–N<sub>3</sub>. Manchas vermelhas são fortes interações da SH.

**Figura 5.** Superfície de Hirshfeld para (a) SMZNa, (b) SMZBr e (c) SMZCl.



Os gráficos de impressão digital 2D (Figura 6) dos compostos SMZNa, SMZBr e SMZCl mostram que os contra-íons afetam a contribuição de cada contato, nota-se que as porcentagens entre os contatos H ... H são relativamente próximas entre SMZBr e SMZCl e com uma leve discrepância em relação a SMZNa (34,3%), enquanto H ... O, há um decréscimo de valor em relação a SMZBr e SMZCl, além disso, SMZNa apresenta uma quantificação de contribuição menor quando ocorre com a presença de contra-íons. As interações Na ... N representaram 4,3%, enquanto Br ... N e Cl ... N são zero, as duas situações provavelmente aconteceram porque o composto SMZNa estabilizou por interações de contatos.

**Figura 6.** Gráficos de impressões digitais para SMZNa, SMZBr e SMZCl. (X = Na<sup>+</sup>, Br<sup>-</sup> and Cl<sup>-</sup>).



## 4.2 Análise da modelagem molecular

As estruturas dos íons [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup> foram analisadas e então comparadas com a estrutura da molécula SMZ. A Tabela 3 mostra os resultados obtidos para o comprimento de ligação e ângulos de ligação. Os desvios percentuais médios absolutos (do inglês *mean absolute percentage deviations* - MAPD) foram calculados para verificar as diferenças nos parâmetros geométricos da SMZ quando comparados aos seus íons (Equação 7).

$$\text{MAPD} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{SULFA} - \chi_{ION}}{\chi_{SULFA}} \right|, \quad (7)$$

onde  $\chi_{SULFA}$  representa os parâmetros geométricos retirados da molécula SMZ e  $\chi_{ION}$  representa os parâmetros geométricos dos íons [SMZ]<sup>+</sup> ou [SMZ]<sup>-</sup>. Os parâmetros geométricos das estruturas analisadas são correlacionados de forma que os valores dos coeficientes de correlação (SCHOBBER; SCHWARTE, 2018) obtidos foram 0,9393 para [SMZ]<sup>+</sup> e 0,9299 para [SMZ]<sup>-</sup>. Esses valores indicam que a estrutura SMZ não é significativamente modificada pela respectiva adição ou remoção do próton para formar os sais. No caso do cátion [SMZ]<sup>+</sup>, a presença do próton no átomo N<sub>1</sub> alonga o comprimento da ligação C<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> em 7,93%, enquanto as ligações C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são levemente comprimidas em cerca de 1,22 e 1,49%. As ligações S-C<sub>4</sub> e S-N<sub>2</sub> também estão levemente alteradas: a ligação S-C<sub>4</sub> aumentou 2,07%,

enquanto a ligação S–N<sub>2</sub> diminuiu 1,54%. Por outro lado, a ausência de H<sup>+</sup> em SMZ- alongou a ligação C<sub>1</sub>–N<sub>1</sub> em apenas 2,12%. Novamente, a ligação S–C<sub>4</sub> aumentou 2,37% e a ligação S–N<sub>2</sub> diminuiu 5,87%.

A presença de H<sup>+</sup> no cátion [SMZ]<sup>+</sup> alonga as ligações N<sub>1</sub>–H em 1,83% devido à repulsão eletrostática no átomo N<sub>1</sub> quando comparada à estrutura SMZ. As mudanças mais significativas observadas nos ângulos de ligação foram observadas no ânion [SMZ]<sup>-</sup>. Os ângulos no átomo de enxofre O<sub>1</sub>–S–O<sub>2</sub> diminuíram 3,97%, enquanto C<sub>4</sub>–S–N<sub>3</sub> aumentou 2,16%. A estrutura da molécula SMZ, assim como seus íons, não é planar. Vale a pena notar que o ângulo diedro C<sub>4</sub>–S–N<sub>2</sub>–C<sub>7</sub> nas três estruturas tem valores de –81,19°, –83,53° e 68,32°, para SMZ, [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup>, respectivamente. Essa não planaridade das estruturas se deve ao átomo S do grupo sulfóxido, onde os ângulos de ligação C<sub>4</sub>–S–N<sub>2</sub> são 105,30°, 104,20° e 107,58°.

**Tabela 5.** Propriedades geométricas para os íons SMZ e [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup> obtidos no nível de teoria CAM-B3LYP/6-311++G(d, p).

Ligação	Comprimento da ligação				
	SMZ (Å)	[SMZ] <sup>+</sup> (Å)	ΔB (%)	[SMZ] <sup>-</sup> (Å)	ΔB (%)
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1,3793	1,4887	7,93	1,4085	2,12
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1,4001	1,3830	-1,22	1,3934	-0,48
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,3798	1,3849	0,37	1,3865	0,49
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,3894	1,3880	-0,10	1,3874	-0,14
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,3895	1,3841	-0,39	1,3870	-0,18
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,3799	1,3889	0,65	1,3865	0,48
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	1,4006	1,3798	-1,49	1,3942	-0,46
C <sub>4</sub> -S	1,7631	1,7995	2,07	1,8049	2,37
S-O <sub>2</sub>	1,4528	1,4458	-0,48	1,4675	1,01
S-O <sub>1</sub>	1,4454	1,4398	-0,38	1,4687	1,61
S-N <sub>2</sub>	1,6956	1,6695	-1,54	1,5961	-5,87
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	1,3862	1,3975	0,81	1,3532	-2,38
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1,4249	1,4174	-0,52	1,4454	1,44
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,3526	1,3560	0,25	1,3435	-0,67
C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub>	1,3021	1,3021	0,00	1,3216	1,50
N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	1,3885	1,3790	-0,68	1,4184	2,15
O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	1,3386	1,3416	0,22	1,3407	0,16
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,4827	1,4810	-0,11	1,4866	0,26
ÂNGULO	Comprimento do Ângulo				
	SMZ (°)	[SMZ] <sup>+</sup> (°)	ΔA (%)	[SMZ] <sup>-</sup> (°)	ΔA (%)
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	120,5040	118,0078	-2,07	120,5164	0,01
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	120,4634	118,4128	-1,70	120,4844	0,02
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	120,6825	118,1312	-2,11	120,6639	-0,02
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	119,3872	119,0058	-0,32	119,9535	0,47
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	120,8770	122,1758	1,07	119,8116	-0,88
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	119,5772	119,1448	-0,36	120,2705	0,58
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	120,4698	117,9630	-2,08	120,3408	-0,11
C <sub>4</sub> -S-N <sub>3</sub>	105,3002	104,1995	-1,05	107,5780	2,16
S-C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	119,8638	119,2045	-0,55	120,7211	0,72
S-C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	119,2530	118,5723	-0,57	119,4640	0,18
C <sub>4</sub> -S-O <sub>1</sub>	108,7765	106,2754	-2,30	105,4808	-3,03
C <sub>4</sub> -S-O <sub>2</sub>	108,9854	106,8426	-1,97	104,5881	-4,03
O <sub>2</sub> -S-O <sub>1</sub>	121,6499	123,4086	1,45	116,8159	-3,97
O <sub>1</sub> -S-N <sub>2</sub>	109,1423	110,5410	1,28	114,5867	4,99
O <sub>2</sub> -S-N <sub>2</sub>	101,7004	104,0325	2,29	106,9745	5,19
S-N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	125,2220	123,8874	-1,07	122,2261	-2,39
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub>	121,9889	120,1138	-1,54	128,6414	5,45
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	125,9393	127,5161	1,25	121,3599	-3,64
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	103,3983	103,1933	-0,20	105,0145	1,56
C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	105,1606	105,1759	0,01	105,8103	0,62
N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	109,6905	109,7639	0,07	108,9416	-0,68
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>3</sub>	109,6938	109,4863	-0,19	110,2483	0,51
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	133,5292	133,6231	0,07	133,4199	-0,08
O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	116,7756	116,8863	0,09	116,3316	-0,38

A densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  desempenha um papel essencial na modelagem química, permitindo a extração de informações importantes sobre a estabilidade cinética de estruturas moleculares e sua reatividade química (ZHANG; MUSGRAVE, 2007). Essas propriedades podem ser obtidas por meio de importantes descritores, como o potencial químico  $\mu$ , a dureza  $\eta$ , a suavidade química  $\sigma$  e o índice global de eletrofilicidade  $\omega$ , que são definidos, respectivamente, por:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = -\frac{I + A}{2} = -\chi, \quad \eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} = \frac{I - A}{2} \quad \text{e} \quad \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}, \quad (8)$$

onde  $E$  é a energia do sistema,  $N$  é o número de elétrons,  $v(\mathbf{r})$  é o potencial externo,  $I = -E_{\text{HOMO}}$  é o potencial de ionização e  $A = -E_{\text{LUMO}}$  é a afinidade eletrônica. Observe que o potencial químico  $\mu$  é o negativo da eletronegatividade  $\chi$ , enquanto a suavidade química é o recíproco  $\sigma = 1/\eta$ . A energia negativa do HOMO dá o potencial de ionização da espécie química e a afinidade eletrônica é dada pelo negativo do LUMO. HOMO representa a capacidade de uma entidade química doar elétrons, enquanto LUMO representa a capacidade de receber elétrons e a diferença entre as energias desses orbitais ( $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ ) representa a estabilidade química. Se a entidade for quimicamente estável, então ela tem baixa reatividade em processos químicos e o valor de  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  é grande. Por outro lado, se o valor  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  for baixo, a entidade é quimicamente ativa, e sua reatividade em processos químicos será menor.

Os orbitais moleculares de fronteira, calculados no nível de teoria CAM-B3LYP/6-311++G(d,p), para SMZ e seus íons correspondentes ( $[\text{SMZ}]^+$  e  $[\text{SMZ}]^-$ ) são mostrados na Figura 7, e a Tabela 4 mostra seus respectivos valores de energia. Os valores obtidos para  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  mostram que as espécies químicas são eletronicamente estáveis. A estabilidade química pode ser classificada como  $[\text{SMZ}]^- < [\text{SMZ}]^+ < \text{SMZ}$ . De acordo com a Equação 8, espécies eletronicamente estáveis possuem  $\mu < 0$ , e em processos químicos a transferência de elétrons é da espécie química com o maior valor de  $\mu$  para a espécie química com o menor valor de  $\mu$ . Esta informação apoia o fato de que a molécula SMZ, assim como seus íons, são espécies eletronicamente estáveis. No entanto, o ânion  $[\text{SMZ}]^-$  tem maior capacidade de transferência eletrônica durante processos químicos. Por outro lado, o cátion  $[\text{SMZ}]^+$

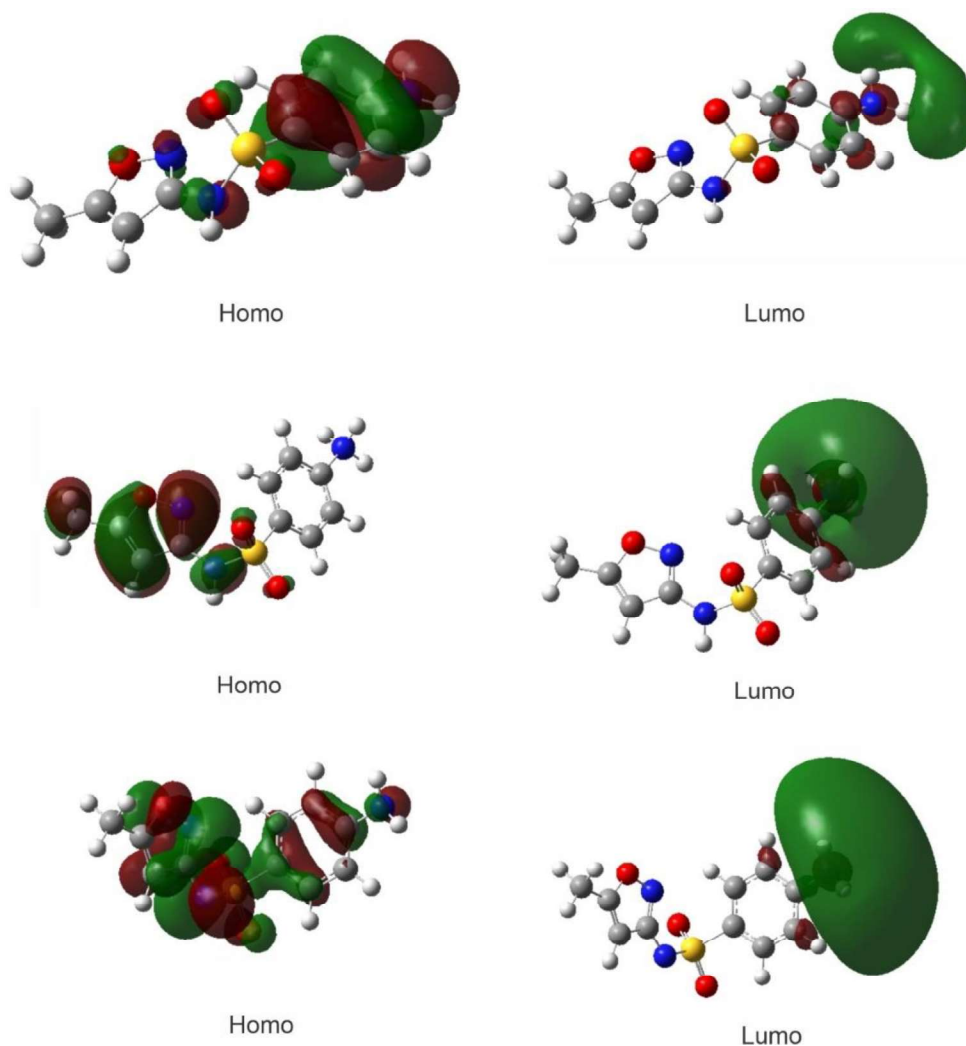
é o mais suscetível a receber elétrons entre as três espécies. De fato, isso é visto na formação dos sais SMZ estudados neste trabalho.

**Tabela 6.** Índice de reatividade de SMZ e seus correspondentes íons [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup>.

<b>Parâmetros moleculares</b>	<b>SMZ (kcal/mol)</b>	<b>[SMZ]<sup>+</sup> (kcal/mol)</b>	<b>[SMZ]<sup>-</sup> (kcal/mol)</b>
E <sub>HOMO</sub>	-176,46	-259,87	-79,37
E <sub>LUMO</sub>	2,88	-99,94	51,65
ΔE <sub>HOMO-LUMO</sub>	179,34	159,93	131,02
Eletronegatividade ( $\chi$ )	86,79	179,90	13,6
Potencial Químico ( $\mu$ )	-86,79	-179,90	-13,86
Suavidade Química ( $\eta$ )	89,67	79,96	65,51
Eletrofilicidade Global ( $\omega$ )	42,00	202,37	1,47

Normalmente, HOMO e LUMO possuem energias negativas. Quando o LUMO é negativo é possível inferir informações à respeito das propriedades químicas do composto.

**Figura 7.** Gráficos de HOMO e LUMO para íon SMZ, [SMZ]<sup>-</sup> e [SMZ]<sup>+</sup> no nível de teoria CAM-B3LYP/6-311++G(d,p).



A eletrofilicidade local de SMZ e seus íons correspondentes foram estudados usando a função de Fukui<sup>3</sup> (LI; EVANS, 1995). Os resultados mostraram que o átomo N<sub>1</sub> do grupo amino -NH<sub>2</sub> na molécula SMZ é a espécie química que mais contribui para ataques nucleofílicos em processos químicos. Os átomos de hidrogênio nas ligações C<sub>2</sub>-H e C<sub>6</sub>-H também são suscetíveis a esse tipo de ataque químico. Os resultados mostram que os ataques eletrofílicos podem acontecer através dos átomos de H do grupo -NH<sub>2</sub> da molécula. No entanto, o átomo C<sub>8</sub> é o que apresenta a contribuição mais significativa para este tipo de processo. Os ataques eletrofílicos também podem ocorrer através dos átomos equivalentes C<sub>2</sub> ou C<sub>6</sub> do anel aromático.

<sup>3</sup> A função de Fukui,  $f(r)$ , envolve a densidade eletrônica do átomo ou molécula na sua região de valência. Na realidade, a função de Fukui pode ser usada para medir a reatividade em relação a um ataque nucleofílico, eletrofílico ou mesmo frente a um reagente radicalar.

Processos envolvendo radicais livres podem ocorrer nos átomos C<sub>4</sub> e C<sub>11</sub> do anel benzeno e nos átomos de carbono C<sub>7</sub> e C<sub>10</sub>. Para o cátion [SMZ]<sup>+</sup>, os cálculos mostraram que os ataques nucleofílicos podem ocorrer através do átomo N<sub>3</sub> ou do átomo C<sub>8</sub>. Os três átomos equivalentes de H no grupo amônio são suscetíveis ao ataque eletrofílico. Os ataques radicais podem ocorrer através do átomo C<sub>1</sub> no anel aromático ou do átomo N<sub>1</sub>. Finalmente, para o ânion [SMZ]<sup>-</sup>, os cálculos mostram que os ataques nucleofílicos podem vir dos átomos C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>, N<sub>3</sub>, O<sub>3</sub> ou S. Os ataques eletrofílicos podem começar a partir dos átomos de hidrogênio equivalentes do grupo amino ou mesmo do hidrogênio equivalente as ligações C<sub>2</sub>-H ou C<sub>6</sub>-H no anel aromático. Os ataques radicais podem ocorrer através dos átomos C<sub>1</sub> ou C<sub>4</sub> do anel aromático.

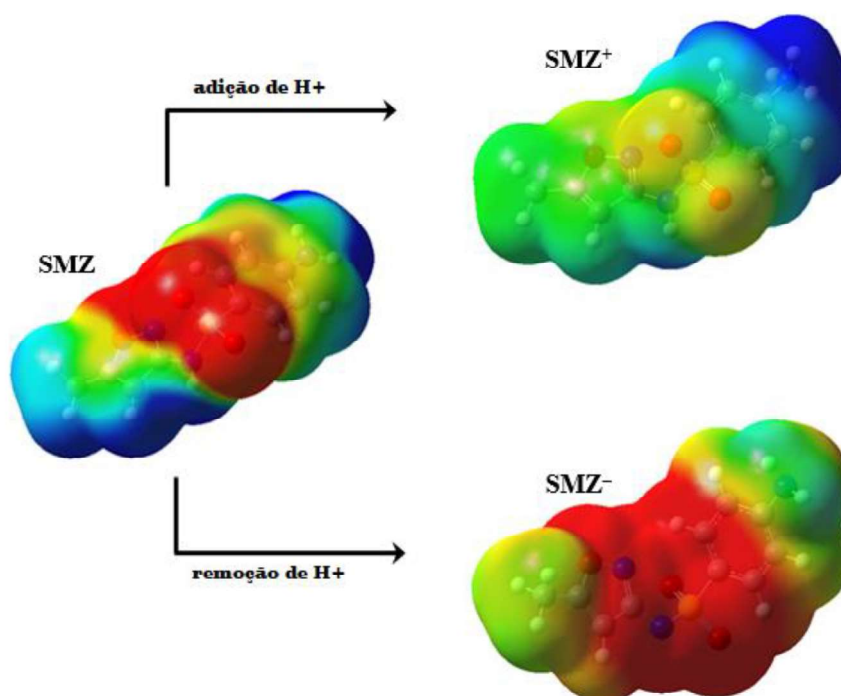
O mapa MEP da molécula SMZ e seus correspondentes íons [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup> estão representados na Figura 8. As regiões em vermelho correspondem àquelas cujas densidades de carga eletrônica é grande sobre a superfície de isodensidade e as regiões com cargas de densidade eletrônica esgotadas são coloridas em azul escuro. As áreas verdes representam regiões com potencial próximo a zero. Na molécula SMZ, as regiões com maior densidade de carga eletrônica são os átomos O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> e N<sub>3</sub>, com valores negativos dos potenciais eletrostáticos. Regiões com densidade eletrônica esgotada estão localizadas em átomos de hidrogênio, com altos valores de potencial eletrostático (ver Tabela 6). O mapa MEP do cátion [SMZ]<sup>+</sup> mostra que a protonação do grupo amino reduz a densidade eletrônica de toda a molécula, resultando em altos potenciais eletrostáticos, ou seja, a carga positiva do próton espalha por toda a superfície. Portanto, o potencial eletrostático na região localizada acima dos átomos de hidrogênio equivalentes em N<sub>1</sub> aumenta cerca de quatro vezes em relação ao SMZ. Assim, os ânions Cl<sup>-</sup> e Br<sup>-</sup> têm a possibilidade de serem preferencialmente atraídos para os sítios [SMZ]<sup>+</sup> com maiores potenciais eletrostáticos na fase gasosa. De fato, a cristalografia nos mostra que esses ânions estão posicionados próximos às superfícies de maior densidade eletrônica, que discutiremos mais adiante. Por outro lado, a carga eletrônica adicional resultante da remoção de um próton no átomo de N<sub>2</sub> aumenta a densidade de carga eletrônica em toda a estrutura do ânion [SMZ]<sup>-</sup>, especialmente na região sobre os átomos de oxigênio do grupo sulfonil (valores com baixo potencial eletrostático). Novamente, os dados cristalográficos nos mostram que o cátion Na<sup>+</sup> está posicionado nas proximidades de

regiões cuja superfície de isodensidade eletrônica é alta, preferencialmente nas superfícies sobre os átomos O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> e N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> e N<sub>3</sub>.

**Tabela 7.** Potenciais eletrostáticos calculados para locais selecionados das espécies SMZ, [SMZ]<sup>+</sup> e [SMZ]<sup>-</sup>.

REGIÃO	SMZ (kcal/mol)	[SMZ] <sup>+</sup> (kcal/mol)	[SMZ] <sup>-</sup> (kcal/mol)
O <sub>1</sub>	-37,04	23,54	-115,52
O <sub>2</sub>	-34,88	22,67	-113,43
O <sub>3</sub>	-22,69	34,26	-91,25
N <sub>3</sub>	-24,97	39,37	-106,56
N <sub>1</sub> -H	32,34	138,75	-21,36
C <sub>2</sub> -H	28,47	117,96	-41,72
C <sub>6</sub> -H	28,47	117,96	-41,72
N <sub>2</sub> -H	33,57	87,09	-
C <sub>8</sub> -H	30,21	64,48	-50,74
C <sub>10</sub> -H	15,36	53,65	-38,41

**Figura 8.** Superfície MEP no contorno do  $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$  elétrons/bohr da densidade eletrônica total do SCF para as espécies (a) SMZ, (b) [SMZ]<sup>+</sup> e (c) [SMZ]<sup>-</sup> obtidas no nível de teoria CAMB3LYP/6-311++ G(d,p).



### 4.3 Arranjo supramolecular

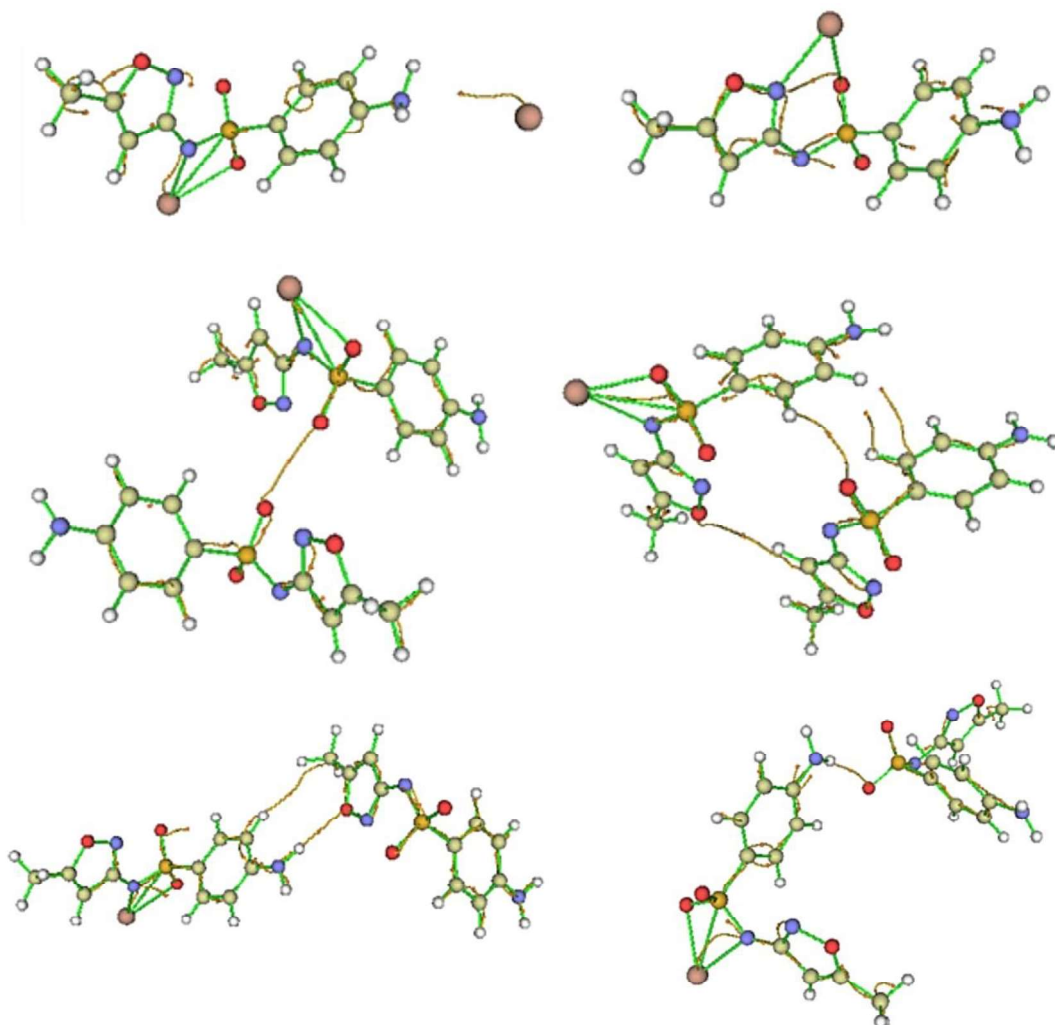
A maneira pela qual as espécies químicas interagem entre si na formação de estados condensados é amplamente estudada em diferentes formas experimentais e teóricas. O QTAIM (BADER, 1994) é um método utilizado com o objetivo de caracterizar quantitativamente o contato entre dois núcleos atômicos, denominados atratores, em interações intra e/ou internucleares por meio da análise topológica do sistema químico. Com base em seu conceito, as propriedades observáveis de um sistema molecular estão contidas em sua densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , de modo que o vetor gradiente  $\nabla\rho$  define as linhas de contorno da densidade eletrônica na topologia molecular, a partir dos atratores nucleares, formando o BP. O laplaciano de densidade eletrônica,  $\nabla^2\rho$ , é utilizado para caracterizar depleções e picos de concentração de carga eletrônica entre atratores no sistema molecular, apontando a localização do chamado BCP, ou seja,  $\nabla^2\rho$  indica a concentração de carga eletrônica na região internuclear. Se o valor de  $\nabla^2\rho < 0$  na região intranuclear, significa que a densidade eletrônica está acumulada no BCP, resultando em uma interação compartilhada, ou seja, esses atratores estão ligados covalentemente. Por outro lado, se o valor de  $\nabla^2\rho > 0$ , os atratores suportam a concentração total de carga e assim, a interação é classificada como do tipo concha fechada (BADER, 1985).

O contra-íon  $\text{Na}^+$  pode ser complexado com quatro íons  $[\text{SMZ}]^-$  na formação do sal  $\text{SMZNa}$  no estado sólido (NAKAI; TAKASUKA; SHIRO, 1984). Os parâmetros topológicos obtidos para as interações são apresentados na Tabela 6, e os gráficos moleculares estão representados na Figura 9. As regiões intranucleares das interações entre os cátions  $\text{Na}^+$  e os ânions  $[\text{SMZ}]^-$  apresentam baixa densidade de carga, caracterizando interações de concha fechada. Os valores de energia total QTAIM para as interações se aproximam de zero, então as espécies químicas no sal interagem por forças *vdw*. Entretanto, o valor  $\nabla^2\rho$  no BCP para o contato entre o íon  $\text{Na}^+$  e o átomo  $\text{N}_2$  do íon  $[\text{SMZ}]^-$  mostra que a interação ocorre com densidade de carga concentrada entre os atratores  $\text{Na}$  e  $\text{N}_2$ , e o  $-G(\mathbf{r})/U(\mathbf{r})$  indica que se trata de interações compartilhadas, cujo caráter é parcialmente covalente. A análise NBO mostra que o par solitário de  $\text{N}_2$  hiperconjuga com o par solitário antiligante de  $\text{Na}$ ,  $\eta_1(\text{N}_2) \rightarrow \eta_1^*(\text{Na})$  com energia de hiperconjugação de 4,11 kcal/mol. Isso significa que as interações  $\text{N}_2 \cdots \text{Na}$  são eletronicamente estáveis. A distância média encontrada entre os atratores de  $\text{Na}$  e  $\text{N}_2$  é de 2,43 Å.

**Tabela 8.** Parâmetros topológicos calculados para o complexo Na<sup>+</sup>[SMZ]<sup>-</sup> nos BCPs

Interação	$\rho_{BCP}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{BCP}$ (a.u.)	$G(\mathbf{r})$ (a.u.)	$U(\mathbf{r})$ (a.u.)	$E(\mathbf{r})$ (a.u.)	$-\frac{G(\mathbf{r})}{U(\mathbf{r})}$
N <sub>1</sub> ... Na	0,0210	0,0137	0,0062	-0,0090	-0,0028	0,7
N <sub>2</sub> ... Na	0,0679	-0,0249	0,0296	-0,0654	-0,0358	0,5
	0,0404	-0,0190	0,0130	-0,0307	-0,0177	0,4
Na ... $\begin{cases} N_3 \\ O - S \\ N_2 \end{cases}$	0,0668	0,0274	0,0200	-0,0324	-0,0128	0,6
Na ... $\begin{cases} O \\ S \end{cases}$	0,0715	0,0663	0,0518	-0,0870	-0,0352	0,6
$\begin{cases} N_2 \\ O \\ S \end{cases}$ ... N <sub>3</sub>	0,0887	0,1271	0,0949	-0,1579	-0,0631	0,6
Na ... $\begin{cases} O \\ S \\ N_2 \end{cases}$	0,0513	0,0467	0,0173	-0,0230	-0,0056	0,8
O <sub>3</sub> ... H-C <sub>8</sub>	0,0230	0,0117	0,0062	-0,0095	-0,0033	0,6
S-O ... O-S	0,0231	0,0202	0,0078	-0,0106	-0,0028	0,7
S-O ... H-C <sub>3</sub>	0,0356	0,0359	0,0130	-0,0171	-0,0041	0,8
C <sub>2</sub> -H ... H-C <sub>3</sub>	0,0189	0,0145	0,0047	-0,0058	-0,0011	0,8
C <sub>2</sub> -H ... C <sub>3</sub>	0,0188	0,0105	0,0038	-0,0050	-0,0012	0,8
N <sub>1</sub> -H ... O <sub>3</sub>	0,0585	0,1605	0,0505	-0,0608	-0,0103	0,8
C <sub>2</sub> -H ... C <sub>10</sub>	0,0239	0,0559	0,0123	-0,0107	0,0017	1,1
N <sub>1</sub> - H ... O-S	0,0484	0,0490	0,0275	-0,0428	-0,0153	0,6

**Figura 9.** Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZNa. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.



O íon brometo pode complexar seis unidades do cátion  $[\text{SMZ}]^+$  na formação do sal SMZBr (DE MOURA OLIVEIRA; C. DE MELO; DORIGUETTO, 2019). No entanto, vale ressaltar que a unidade assimétrica dos cristais desse sal contém uma proporção de 1:1 desses íons. A análise dos parâmetros topológicos obtidos para este sal mostrou que as densidades de carga eletrônica nas regiões intranucleares das interações estão esgotadas no BCP, indicando que as forças internucleares são de baixa intensidade, caracterizando interações de concha fechada. Os parâmetros topológicos das interações no sal SMZBr são apresentados na Tabela 7. Os gráficos moleculares estão representados na Figura 10.

**Tabela 9.** Parâmetros topológicos calculados para as interações moleculares [SMZ]<sup>+</sup>+Br<sup>-</sup> no ponto crítico de ligação.

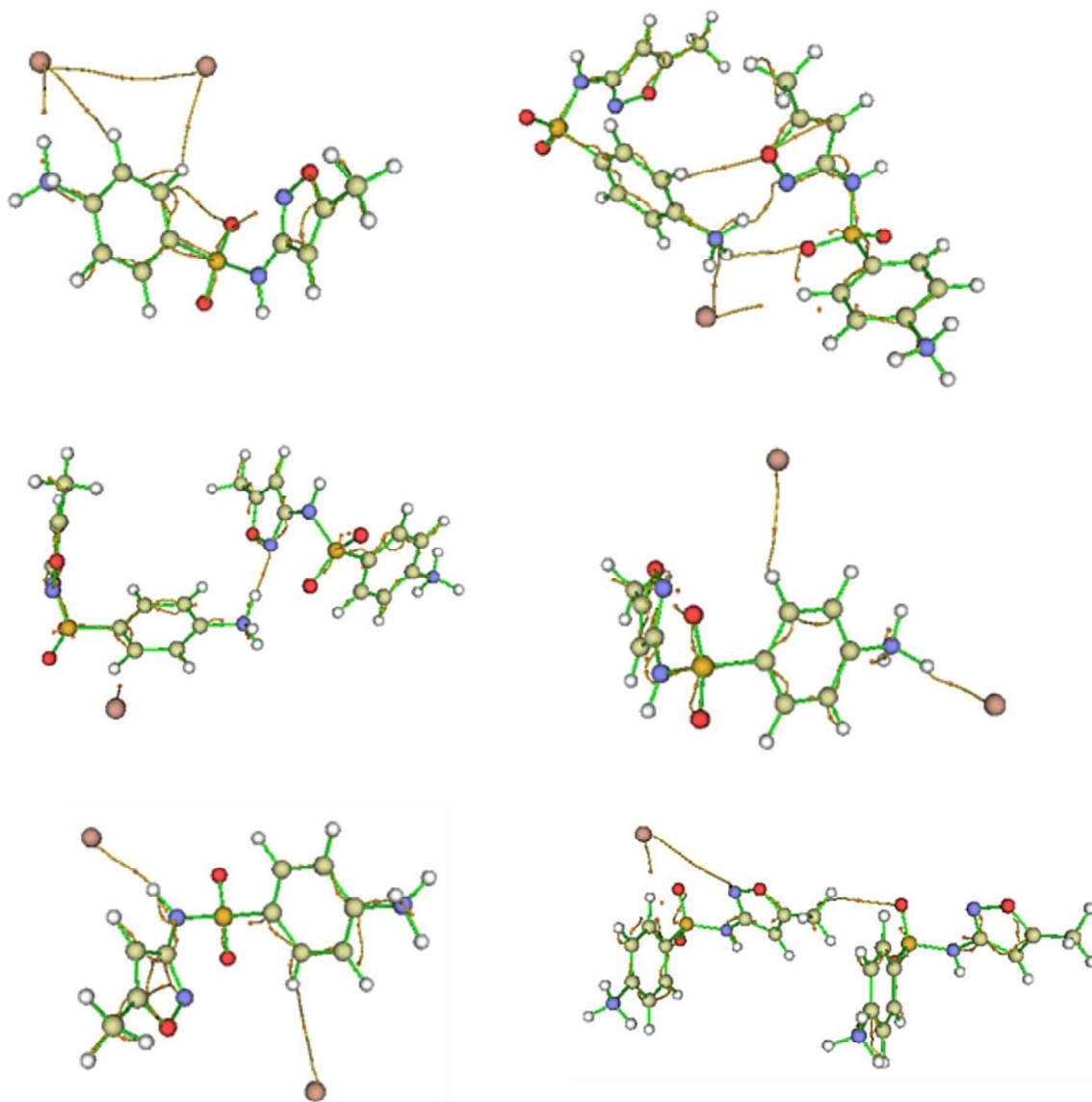
Interação	$\rho_{BCP}$ (a.u.)	$\nabla^2 \rho_{BCP}$ (a.u.)	$G(r)$ (a.u.)	$U(r)$ (a.u.)	$E(r)$ (a.u.)	$-\frac{G(r)}{U(r)}$
N <sub>1</sub> -H ... Br	0,0408	0,1270	0,0404	-0,0490	-0,0086	0,8
N <sub>1</sub> ... Br	0,0572	0,0863	0,0416	-0,0616	-0,0200	0,7
N <sub>2</sub> -H ... Br	0,0472	0,1312	0,0481	-0,0633	-0,0153	0,8
N <sub>3</sub> ... Br	0,0127	0,0060	0,0021	-0,0027	-0,0006	0,8
C <sub>2</sub> -H ... Br	0,0175	0,0420	0,0102	-0,0099	0,0003	1,0
C <sub>3</sub> -H ... Br	0,0316	0,0432	0,0131	-0,0146	-0,0015	0,9
Br ... Br	0,0076	0,0066	0,0018	-0,0019	-0,0001	0,9
N <sub>1</sub> -H ... O <sub>2</sub> -S	0,0558	0,1241	0,0249	-0,0188	0,0061	1,3
N <sub>1</sub> -H ... N <sub>3</sub>	0,0888	0,3956	0,1255	-0,1521	-0,0266	0,8
C <sub>2</sub> -H ... O <sub>3</sub>	0,0316	0,0503	0,0149	-0,0172	-0,0023	0,9
C <sub>10</sub> ... O <sub>2</sub> -S	0,0485	0,0823	0,0252	-0,0297	-0,0045	0,8

Uma vez que a superfície de isodensidade do cátion [SMZ]<sup>+</sup> contém uma baixa densidade de elétrons, o íon Br<sup>-</sup> pode interagir em diferentes sítios nesta estrutura. O íon Br<sup>-</sup> interage preferencialmente nas regiões de maior potencial eletrostático do cátion [SMZ]<sup>+</sup>, como os grupos amônio e o anel aromático. Os gráficos moleculares mostrados na Figura 10 mostram que o BP e o respectivo BCP ocorrem nessas regiões para formar cristais de sal.

A depleção da carga eletrônica na região intranuclear da interação N<sub>1</sub>-H ... Br e o pequeno valor da energia total de QTAIM no BCP configura uma ligação de hidrogênio não clássica. Os gráficos moleculares também mostram a formação de um BP entre o íon Br<sup>-</sup> e o átomo N<sub>1</sub>, com as mesmas características, configurando uma interação *vdw*. A análise NBO mostra que, nessa interação, o par solitário de íons Br hiperconjuga com os orbitais antiligantes  $\sigma^*$  da ligação N<sub>1</sub>-H,  $N_1-H, \eta_4(Br) \rightarrow \sigma^*(N_1-H)$  resultando em energias de perturbação de segunda ordem, comparadas àquelas decorrentes de interações com alto caráter covalente (23,17 kcal/mol). Este valor indica que a interação N<sub>1</sub>-H ... Br é estável no sólido, onde os atratores estão a uma distância média de 2,20 Å. Da mesma forma, os resultados mostram que a interação N<sub>2</sub>-H ... Br possui caráter de ligação de hidrogênio, cujos atratores estão a 2,30 Å na região intranuclear. Essa interação é estabilizada pela hiperconjugação do par solitário de íons Br<sup>-</sup> com o orbital antiligante  $\sigma^*$  de N<sub>2</sub>-H,  $\eta(Br) \rightarrow \sigma^*(N_2-H)$ , com energia de perturbação de segunda ordem de 13,01 kcal/mol. As interações entre o íon Br<sup>-</sup> e os átomos de H aromáticos têm baixa intensidade no arranjo molecular, configurando

interações *vdw* de forma que os atratores estejam em 3,48 Å na interação C<sub>2</sub>–H ... Br e 3,06 Å na interação C<sub>3</sub>–H ... Br. Os resultados dos cálculos NBO mostraram que os valores de  $E_{i-j}^2$  são muito pequenos, indicando interações de baixa estabilidade.

**Figura 10.** Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZBr. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.



O contato entre os cátions [SMZ]<sup>+</sup> configura interações de camada fechada, cuja densidade de carga é esgotada no BCP. Os resultados mostraram que a menos intensa das interações ocorre entre o grupo amônio e sulfonil (N<sub>1</sub>–H ... O<sub>2</sub>–S), com a relação  $-G(\mathbf{r})/U(\mathbf{r})$  correspondendo a um valor muito alto, caracterizando a interação *vdw*. As interações observadas entre os cátions possuem um caráter *vdw*. A interação

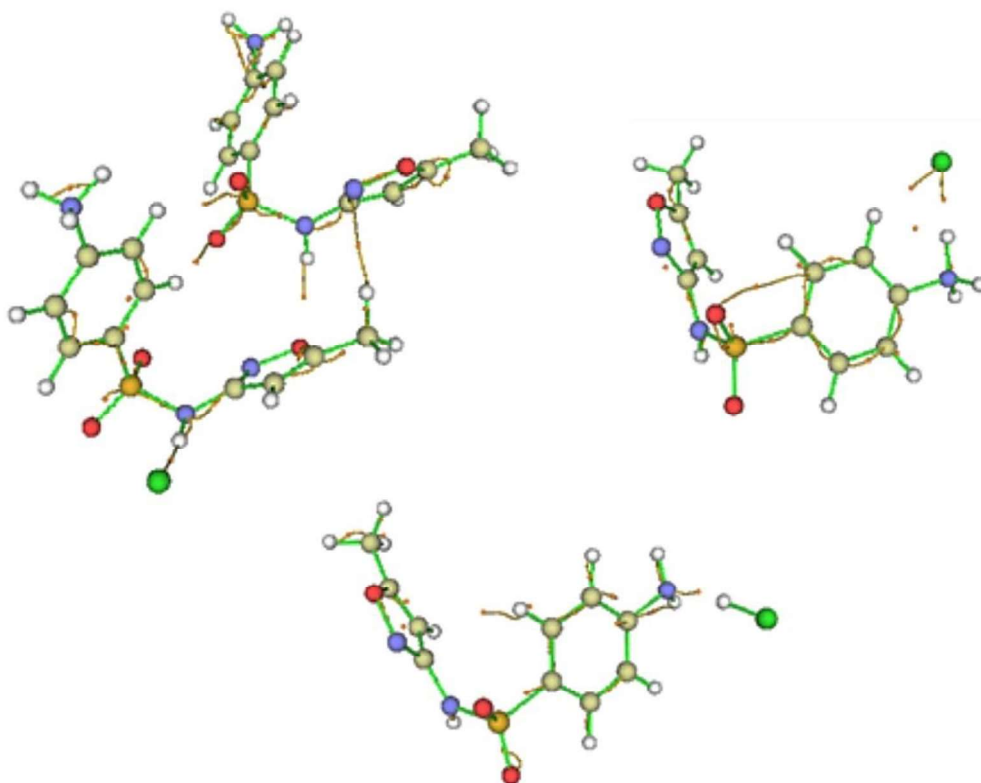
mais estável, de acordo com os cálculos do NBO, é a  $N_1-H \cdots N_3$ , na qual o par solitário de íons  $N_3$  hiperconjuga com o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação  $N_1-H$ , com energia de hiperconjugação de 10,61 kcal/mol.

Os parâmetros topológicos obtidos para as interações entre  $Cl^-$  no sal SMZCl são apresentados na Tabela 8, e os gráficos moleculares estão representados na Figura 11. Os resultados mostraram que as interações entre as espécies iônicas no sal SMZCl são do tipo concha fechada. Os valores de  $\nabla^2\rho$  mostram que a densidade de carga está concentrada nos atratores nucleares. A densidade de carga na região intranuclear da interação  $N_2-H \cdots Cl$  é de 0,16 au, caracterizando uma interação compartilhada. A razão  $-G(r)/U(r) = 0.7$  também mostra que essa interação é parcialmente covalente. A análise NBO mostrou que o par solitário de íons  $Cl$  hiperconjuga com o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação  $N_2-H$  com energia de perturbação de segunda ordem de 41,90 kcal/mol, indicando que a interação é estável. A distância entre os atratores é de 2,04 Å. Os resultados mostraram que o próton  $H^+$  oscila entre os átomos  $N_1$  e  $Cl$ ,  $N_1-H \cdots Cl \leftrightarrow N_1 \cdots H-Cl$ , no arranjo molecular. No entanto, a densidade de carga é muito baixa em ambas as regiões intranucleares ( $H \cdots Cl$  e  $N_1 \cdots H$ ), indicando interações de camada fechada. Os átomos de  $H$  e  $Cl$  estão em 2,04 Å na região intranuclear  $N_1-H \cdots Cl$  e os dados indicam interações *vdw*. A distância intranuclear  $N_1 \cdots H-Cl$  é de 1,33 Å e, de acordo com a análise topológica, o  $N_1$  e o  $H$  estão ligados por ligações de  $H$ . A análise NBO mostra que ambas as interações são estabilizadas por energias de hiperconjugação. Na interação  $N_1-H \cdots Cl$ , o par solitário de íons  $Cl$  hiperconjuga com o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação  $N_1-H$  com uma energia de hiperconjugação de 20,29 kcal/mol, enquanto na região intranuclear  $N_1 \cdots H-Cl$ , o par solitário de átomos  $N_1$  hiperconjuga com o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação  $H-Cl$ , com energia de hiperconjugação de 30,22 kcal/mol. De acordo com os parâmetros topológicos, as interações que ligam os cátions  $[SMZ]^+$  no sal ocorrem por meio de ligações de hidrogênio. Por outro lado, o caráter da interação  $C_2-H \cdots Cl$  é *vdw*.

**Tabela 10.** Propriedades topológicas calculadas para as interações moleculares em SMZCl no ponto crítico de ligação.

Interação	$\rho_{BCP}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{BCP}$ (a.u.)	$G(r)$ (a.u.)	$U(r)$ (a.u.)	$E(r)$ (a.u.)	$-\frac{G(r)}{U(r)}$
N <sub>2</sub> -H ... Cl	0,1613	0,2906	0,1284	-0,1842	-0,0558	0,7
N <sub>1</sub> -H ... Cl	0,0620	0,4090	0,1111	-0,1200	0,0089	0,9
N <sub>1</sub> ... H-Cl	0,0857	0,5073	0,1608	-0,1948	-0,0340	0,8
C <sub>2</sub> -H ... Cl	0,0436	0,0977	0,0223	-0,0201	0,0022	1,1
C <sub>10</sub> -H ... N <sub>3</sub>	0,0518	0,0940	0,0264	-0,0291	-0,0029	0,9
O <sub>3</sub> ... H - N <sub>2</sub>	0,0715	0,0853	0,0315	-0,0416	-0,0101	0,8
C <sub>3</sub> -H ... O-S	0,0322	0,1335	0,0380	-0,0427	-0,0046	0,9
C <sub>2</sub> -H ... S	0,0373	0,0540	0,0187	-0,0238	-0,0052	0,8

**Figura 11.** Gráficos moleculares da estrutura nos cristais SMZCl. Os BPs são representados pelas linhas laranjas, os atratores pelos grandes círculos e os BCPs pelos pequenos círculos laranjas.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Relatamos aqui um estudo estrutural abrangente e propriedades energéticas de estruturas iônicas observadas em SMZ (contra-íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Br}^-$  e  $\text{Cl}^-$ ). O cálculo das energias dos orbitais moleculares de fronteira mostrou que as estruturas dos íons  $[\text{SMZ}]^+$  e  $[\text{SMZ}]^-$  são estáveis nos sais do fármaco<sup>4</sup>, e através desses valores foi possível prever seus sítios ativos. Os mapas MEP mostraram as regiões em que a densidade de carga é baixa ou alta, corroborando as regiões nucleofílicas e eletrofílicas das espécies SMZ. Os resultados obtidos por SH, QTAIM e NBO indicaram que os arranjos supramoleculares dos sais SMZ são estabilizados em seus respectivos ambientes cristalinos do IFA. No SMZNa, a estabilização ocorre por interações iônicas envolvendo os cátions  $\text{Na}^+$  e o grupo sulfonil dos ânions  $[\text{SMZ}]^-$ , por outro lado, as interações mais importantes nos sais de SMZBr e SMZCl são as pontes de hidrogênio do ânion com o grupo amina do cátion  $[\text{SMZ}]^+$ . As propriedades físico-químicas e a modelagem molecular dos sais SMZ ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Br}^-$  e  $\text{Cl}^-$ ) são a base para novas etapas do desenvolvimento farmacêutico do SMZ, com a obtenção de conhecimentos físico-químicos sobre formulações, processos de solubilidade e estabilidade.

---

<sup>4</sup> Fármaco é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego no medicamento. Droga é uma substância que modifica a função fisiológica com ou sem intenção benéfica.

## 6. REFERÊNCIAS

- AGAFONOVA, E. V.; MOSHCHENSKII, YU. V.; TKACHENKO, M. L. Determining the thermodynamic melting parameters of sulfamethoxazole, trimethoprim, urea, nicodin, and their double eutectics by differential scanning calorimetry. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 87, n. 8, p. 1291–1294, 6 ago. 2013.
- AGHARKAR, S.; LINDENBAUM, S.; HIGUCHI, T. Enhancement of Solubility of Drug Salts by Hydrophilic Counterions: Properties of Organic Salts of an Antimalarial Drug. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 5, p. 747–749, maio 1976.
- ALSUBAIE, M. et al. Cocrystal Forms of the BCS Class IV Drug Sulfamethoxazole. **Crystal Growth & Design**, v. 18, n. 7, p. 3902–3912, 5 jul. 2018.
- ANVISA. **Nota Técnica 02/2017 - Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo.** , 2017.
- BADER, R. F. W. Atoms in molecules. **Accounts of Chemical Research**, v. 18, n. 1, p. 9–15, 1 jan. 1985.
- BADER, R. F. W. **Atoms in Molecules - A Quantum Theory**. Ontario: Clarendon Press Publication, 1994.
- BADER, R. F. W. A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 37, p. 7314–7323, 1 set. 1998.
- BAJAJ, S.; SINGLA, D.; SAKHUJA, N. Stability testing of pharmaceutical products. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 3, p. 129–138, 2012.
- BERGE, S. M.; BIGHLEY, L. D.; MONKHOUSE, D. C. Pharmaceutical Salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 1, p. 1–19, jan. 1977.
- BHARATE, S. S. Modulation of biopharmaceutical properties of acidic drugs using cationic counterions: A critical analysis of FDA-approved pharmaceutical salts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 607, p. 120993, set. 2021.
- BROG, J.-P. et al. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. **RSC Advances**, v. 3, n. 38, p. 16905, 2013.
- BYRN, S. R. et al. Solid-State Pharmaceutical Chemistry. **Chemistry of Materials**, v. 6, n. 8, p. 1148–1158, 1 ago. 1994.
- Center for Drug Evaluation and Research: Guideline on General Principles of Process Validation.** . [s.l: s.n.].
- DAINTITH, J. **A Dictionary of Chemistry**. 6. ed. [s.l.] Oxford University Press, 2008.
- DAS, D. et al. The crystal structure of sulfamethoxazole, interaction with DNA, DFT calculation, and molecular docking studies. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 137, p. 560–568, fev. 2015.

- DE MOURA OLIVEIRA, C. H.; C. DE MELO, C.; DORIGUETTO, A. C. Sulfamethoxazole salts: crystal structures, conformations and solubility. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 26, p. 10250–10258, 2019.
- DINIZ, R.; FREITAS, J. T. J.; DINIZ, L. F. Aplicação da difração de raios X por monocristais na caracterização de insumos farmacêuticos ativos. **Journal of Experimental Techniques and Instrumentation**, v. 4, n. 03, p. 92–129, 18 jul. 2021.
- FERNANDES, D. A. Direito a saúde e a dignidade da pessoa humana: acesso a medicamentos e a visão das farmacêuticas. **Revista Interdisciplinar do Direito - Faculdade de Direito de Valença**, v. 19, n. 1, p. 92, 5 jul. 2021.
- FOX, D. et al. Physics and Chemistry of the Organic Solid State. **Physics Today**, v. 18, n. 8, p. 59–59, ago. 1965.
- GADAKH, P. et al. Solubility Enhancement of Sulfamethoxazole by Solid Dispersion using Spray Dryer Technique. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. s, p. 76–79, 2019.
- GASA, T. B.; VALENTE, C.; STODDART, J. F. Solution-phase counterion effects in supramolecular and mechanostereochemical systems. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, n. 1, p. 57–78, 2011.
- GHIASI, R.; EBRAHIMI MOKARAM, E. Natural Bond Orbital (NBO) Population Analysis of Iridabenzene (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Ir)(PH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. **Journal of Applied Chemical Research**, v. 20, p. 7–13, 2012.
- GIRON, D. Characterisation of salts of drug substances. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 441–457, 2003.
- GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 3, p. 662–671, 13 jan. 2014.
- GUERRIERI, P. et al. Analysis of Relationships Between Solid-State Properties, Counterion, and Developability of Pharmaceutical Salts. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1212–1222, 3 set. 2010.
- GÜRBÜZ, M. U.; ERTÜRK, A. S.; TÜLÜ, M. Synthesis of surface-modified TREN-cored PAMAM dendrimers and their effects on the solubility of sulfamethoxazole (SMZ) as an analog antibiotic drug. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 22, n. 5, p. 678–689, 4 jul. 2017.
- HATI, S.; DATTA, D. Electronegativity and Bader's bond critical point. **Journal of Computational Chemistry**, v. 13, n. 7, p. 912–918, set. 1992.
- HIDA, S. et al. Anti-fungal Activity of Sulfamethoxazole toward Aspergillus Species. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 5, p. 773–778, 2005.
- HIRSHFELD, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. **Theoret. Claim. Acta (Berl.)**, v. 44, p. 129–138, 1977.

HOSSAIN MITHU, M. S. et al. Advanced Methodologies for Pharmaceutical Salt Synthesis. **Crystal Growth & Design**, v. 21, n. 2, p. 1358–1374, 3 fev. 2021.

<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico/ManualdePatentes20210706.pdf>, acessada em Janeiro de 2023.

IMCHALEE, R.; CHAROENCHAITRAKOOL, M. Gas anti-solvent processing of a new sulfamethoxazole–l-malic acid cocrystal. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 25, p. 12–15, maio 2015.

JULIDE, S.; NURTEN, O. Study on increasing the solubility and dissolution rate of sulfamethoxazole by cyclodextrins. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 12, n. 24, p. 329–340, 22 ago. 2018.

KAZACHENKO, A. et al. Sulfation of Diethylaminoethyl-Cellulose: QTAIM Topological Analysis and Experimental and DFT Studies of the Properties. **ACS Omega**, v. 6, n. 35, p. 22603–22615, 7 set. 2021.

KEITH, J. R. et al. Influence of Counterion Structure on Conductivity of Polymerized Ionic Liquids. **ACS Macro Letters**, v. 8, n. 4, p. 387–392, 16 abr. 2019.

KEITH, T. A.; BADER, R. F. W.; ARAY, Y. Structural homeomorphism between the electron density and the virial field. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 57, n. 2, p. 183–198, 15 jan. 1996.

KERGOAT, L. et al. Environmental Concentrations of Sulfonamides Can Alter Bacterial Structure and Induce Diatom Deformities in Freshwater Biofilm Communities. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 7 maio 2021.

KRONBICHLER, A. et al. Trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 10, p. 1440–1447, out. 2018.

KUMAR, V. et al. Active pharmaceutical ingredient (API) chemicals: a critical review of current biotechnological approaches. **Bioengineered**, v. 13, n. 2, p. 4309–4327, 1 fev. 2022.

LANG, E. S.; MARQUES, L. L.; DE OLIVEIRA, G. M. Metallation of Ligands with Biological Activity: Synthesis and X-Ray Characterization of Polymeric  $[\text{Cd}(\text{sulfamethoxazolato})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]_n \cdot x(\text{CH}_3\text{OH})$ . **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 60, n. 12, p. 1264–1268, 1 dez. 2005.

LAPORTE, J.-R. T. G. R. SUELY. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. [s.l.] Hucitec, 1989.

LI, Y.; EVANS, J. N. S. The Fukui Function: A Key Concept Linking Frontier Molecular Orbital Theory and the Hard-Soft-Acid-Base Principle. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 29, p. 7756–7759, 1995.

LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 884–905, 1 mar. 2009.

MANNA, P. et al. Anion Induced Formation of Supramolecular Associations Involving Lone pair- $\pi$  and Anion- $\pi$  Interactions in Co(II) Malonate Complexes: Experimental Observations, Hirshfeld Surface Analyses and DFT Studies. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 6, p. 3557–3571, 19 mar. 2012.

MARKOVIC, M. et al. BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows: Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1175, 2 dez. 2020.

MARTIN, A. D. et al. Hirshfeld Surface Analysis of Substituted Phenols. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 12, p. 5302–5306, 1 dez. 2010.

MCKINNON, J. J.; FABBIANI, F. P. A.; SPACKMAN, M. A. Comparison of Polymorphic Molecular Crystal Structures through Hirshfeld Surface Analysis. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 4, p. 755–769, 1 abr. 2007.

MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. **Chemical Communications**, n. 37, p. 3814, 2007.

MCKINNON, J. J.; MITCHELL, A. S.; SPACKMAN, M. A. Hirshfeld Surfaces: A New Tool for Visualising and Exploring Molecular Crystals. **Chemistry - A European Journal**, v. 4, n. 11, p. 2136–2141, 2 nov. 1998.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 60, n. 6, p. 627–668, 1 dez. 2004.

MENDES, C. et al. Impact of Drug-Polymer Interaction in Amorphous Solid Dispersion Aiming for the Supersaturation of Poorly Soluble Drug in Biorelevant Medium. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 5, p. 189, 10 jul. 2020.

MONDAL, S. et al. Structural characterization of new Schiff bases of sulfamethoxazole and sulfathiazole, their antibacterial activity and docking computation with DHPS protein structure. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 150, p. 268–279, nov. 2015.

MORRIS, K. R. et al. An integrated approach to the selection of optimal salt form for a new drug candidate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 105, n. 3, p. 209–217, maio 1994.

NAIARA PINTO, N.; APARECIDA RESENDE, K.; OLIVEIRA COUTO, R. Insumos farmacêuticos ativos irregulares no Brasil: análise descritiva de 2011 a 2019. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 1, p. 61–70, 26 fev. 2021.

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. 2**, n. 9, p. 1459–1464, 1984.

- NANGIA, A.; DESIRAJU, G. R. **Pseudopolymorphism: occurrences of hydrogen bonding organic solvents in molecular crystals**. [s.l: s.n.].
- OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A topologia molecular QTAIM e a descrição mecânico-quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. **Química Nova**, v. 33, n. 5, p. 1155–1162, 2010.
- OOYAMA, Y.; YAGI, S. **Progress in the Science of Functional Dyes**. Singapore: Springer Singapore, 2021.
- PERLOVICH, G. L. et al. Sulfonamide Molecular Crystals: Structure, Sublimation Thermodynamic Characteristics, Molecular Packing, Hydrogen Bonds Networks. **Crystal Growth & Design**, v. 13, n. 9, p. 4002–4016, 4 set. 2013.
- POPELIER, P. On the full topology of the Laplacian of the electron density. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 197, n. 1, p. 169–189, fev. 2000.
- PRAKASH, A. S. The counter ion: expanding excipient functionality. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, 2011.
- PROHOTSKY, D. L.; ZHAO, F. A survey of Top 200 Drugs—Inconsistent Practice of Drug Strength Expression for Drugs Containing Salt Forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 1, p. 1–6, jan. 2012.
- RAW, A. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 397–414, 23 fev. 2004.
- SCHÖBER, P.; SCHWARTE, L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 126, n. 5, p. 1763–1768, 2018.
- SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28–34, mar. 2001.
- SILVA, M. L. A. DA; BRITTO, A. C. M.; ANTUNES, A. M. DE S. Controvérsias sobre a proteção patentária de segundo uso médico de compostos químicos conhecidos. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1821–1826, 2010.
- SILVEIRA, A. A. DA et al. Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 29, p. e791, 9 ago. 2019.
- SONG, P. et al. Exploring the decentralized treatment of sulfamethoxazole-contained poultry wastewater through vertical-flow multi-soil-layering systems in rural communities. **Water Research**, v. 188, p. 116480, jan. 2021.
- SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.
- SPACKMAN, P. R. et al. Crystal Explorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. **Journal of Applied Crystallography**, v. 54, n. 3, p. 1006–1011, 1 jun. 2021.

STONE, A. J. Natural Bond Orbitals and the Nature of the Hydrogen Bond. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 121, n. 7, p. 1531–1534, 23 fev. 2017.

STRAUB, J. O. Aquatic environmental risk assessment for human use of the old antibiotic sulfamethoxazole in Europe. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 767–779, abr. 2016.

SWEETANA, S.; AKERS, M. J. Solubility principles and practices for parenteral drug dosage form development. **PDA journal of pharmaceutical science and technology**, v. 50, n. 5, p. 330–42, [s.d.].

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 Crystallographica Section E Crystallographic Communications**, v. 75, n. 3, p. 308–318, 1 mar. 2019.

TEMPFLI, D. et al. Revisit of solubility of oxytetracycline polymorphs. An old story in the light of new results. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 149, p. 105328, jun. 2020.

WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 30, p. 2363–2379, 15 nov. 2012.

WEN, X. et al. Mechanism of Counterion-Controlled Regioselective Hydrothiolation of 1,3-Dienes: Insights from a Density Functional Theory Study. **ACS Catalysis**, v. 11, n. 13, p. 7659–7671, 2 jul. 2021.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 8, p. 1554–1561, 2007.

## **7. ANEXOS**

7.1 *Copyright*

7.2 Artigo científico



RightsLink

  
Help ▾


  
Live Chat


  
Álice Cristina Borges Morais Cristina ▾

## Theoretical analysis of the effects of counterions on the supramolecular arrangement of sulfamethoxazole

Author: Álice C. B. Morais et al

Publication: Journal of Molecular Modeling

Publisher: Springer Nature

Date: Oct 1, 2022

Copyright © 2022, The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

### Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Álice Cristina Borges Morais B Cristina ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your order details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License number                      Reference confirmation email for license number

License date                              Jan, 31 2023

#### Licensed Content

Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Journal of Molecular Modeling
Licensed Content Title	Theoretical analysis of the effects of counterions on the supramolecular arrangement of sulfamethoxazole
Licensed Content Author	Álice C. B. Morais et al
Licensed Content Date	Oct 1, 2022

#### Order Details

Type of Use	Thesis/Dissertation academic/university or research institute
Requestor type	print and electronic
Format	full article/chapter
Portion	
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	yes

#### About Your Work

Title	Theoretical analysis of the effects of counterions on the supramolecular arrangement of sulfamethoxazole
Institution name	Universidade Estadual de Goiás
Expected presentation date	Feb 2023

#### Additional Data

📍 Requestor Location		📄 Tax Details	
	Miss. Alice Cristina Borges Morais Av 2 qd 10 lt 01		
<b>Requestor Location</b>	Anápolis, Goiás 75060570 Brazil Attn: Miss. Alice Cristina Borges Morais		
📄 Billing Information		\$ Price	
<b>Billing Type</b>	Invoice Miss. Alice Cristina Borges Morais Cristina Av 2 qd 10 lt 01	<b>Total</b>	0.00 USD
<b>Billing address</b>	Anápolis, Brazil 75060570 Attn: Miss. Alice Cristina Borges Morais Cristina		
			<b>Total: 0.00 USD</b>
			<a href="#">CLOSE WINDOW</a>



# Theoretical analysis of the effects of counterions on the supramolecular arrangement of sulfamethoxazole

Álice C. B. Morais<sup>1,2</sup> · Igor D. Borges<sup>1,2</sup> · João P. M. Rodrigues<sup>1</sup> · Antônio S. N. Aguiar<sup>1</sup> · Lucas D. Dias<sup>1,2</sup> · Ademir J. Camargo<sup>1</sup> · José L. R. Martins<sup>2</sup> · Solemar S. Oliveira<sup>1</sup> · Hamilton B. Napolitano<sup>1,2</sup>

Received: 27 May 2022 / Accepted: 29 August 2022 / Published online: 1 October 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

## Abstract

Active pharmaceutical ingredients are formulated as the salt form, aiming to modulate their physicochemical properties. In this regard, the optimization and choice of the salt former have a strong influence on toxicity, therapeutic efficiency, and bioavailability. Sulfamethoxazole (SMZ) salts with Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, and Br<sup>-</sup> counterions influence in the supramolecular arrangement as well as in their thermodynamic and kinetic parameters. Herein, we analyzed the interactions of the Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, and Br<sup>-</sup> counterions on the supramolecular arrangement of the sulfamethoxazole salts by Hirshfeld surfaces, fingerprint plots, and theoretical methods—quantum theory of atoms in molecules and natural bond orbitals. Moreover, we evaluated their electronic structure by density functional theory using calculation of the frontier molecular orbitals. Molecular electrostatic potential maps were also obtained to predict the interactions of the counterions along crystalline arrangements. We observed that the structures of [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>-</sup> ions differ slightly from the SMZ. The chemical reactivity indices show that the SMZ is kinetically more stable than its respective ions, while its anion is more polarizable, and its cation has a higher global electrophilicity index. The molecular electrostatic potential maps show high charge density in the sulfonyl group (nucleophilic region) and the heterocyclic amino group (electrophilic region). Although the molecular skeleton is identical among the three SMZ species and the presence of different counterions in the formation of the crystalline structure of the salts results in supramolecular arrangements with different patterns of intermolecular interactions, despite being very similar in terms of intensities.

**Keywords** Sulfamethoxazole · Counterions · Supramolecular arrangements · CAM-B3LYP/6-311G++(d,p)

## Introduction

Sulfamethoxazole (SMZ) belongs to the class of sulfonamides and acts as a competitive antagonist of *p*-aminobenzoic acid (PABA), which is the main component of folic acid biosynthesis. SMZ is widely used due to its low cost, low toxicity, and excellent activity against bacterial diseases; however, its solubility limits its effectiveness [1, 2]. SMZ can be found in anionic [SMZ]<sup>-</sup>, cationic [SMZ]<sup>+</sup>, or non-ionized neutral form [3, 4], depending on its pK<sub>a</sub> and the pharmaceutical formulation used; this variability is linked to the difference

between pH and pK<sub>a</sub>, which allows the SMZ to meet as an acid or base [5]. The Biopharmaceutical Classification System (BCS) included SMZ in class IV which presents poor bioavailability, low permeability, and low solubility [6–8], and high doses are needed for therapeutic effect [9, 10]. This active pharmaceutical ingredient (API) shows low absorption by the intestinal mucosa and needs precautions to avoid the occurrence of crystalluria due to the high percentage of the relatively insoluble acetylated form [11, 12]. In this regard, one pharmaceutical strategy to overcome these challenges is promoting its formulation as a salt form.

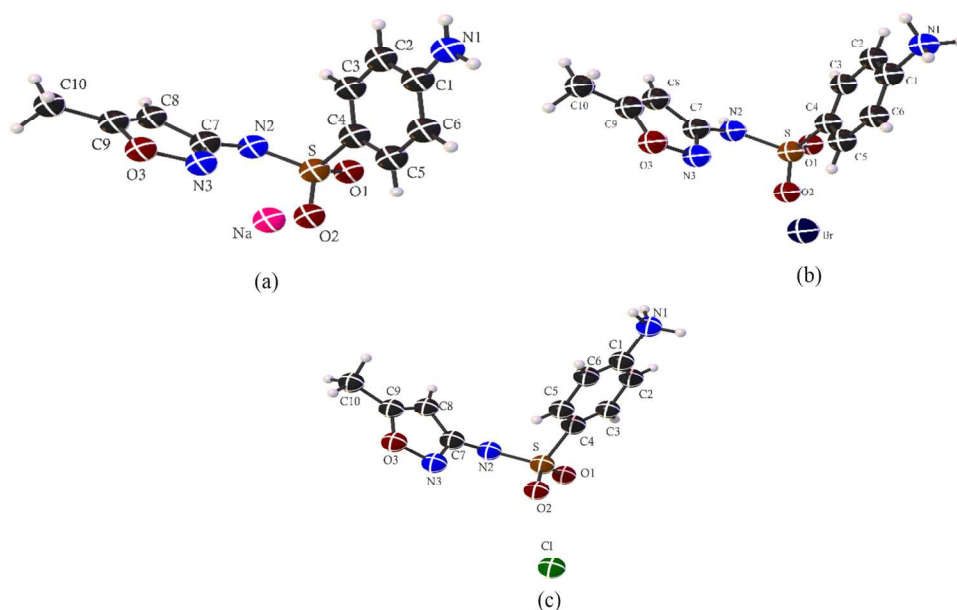
Some SMZ salts, such as sodium (Na<sup>+</sup>), chloride (Cl<sup>-</sup>), and bromide (Br<sup>-</sup>), influence the supramolecular arrangement as well as thermodynamic and kinetic parameters [13–15]. The magnitude of the lattice energy decreases as the size of the counterion increases, which consequently leads to an increase in solubility. In contrast, the hydration energy becomes less exothermic (decreasing the solubility)

✉ Solemar S. Oliveira  
solemar@ueg.br

<sup>1</sup> Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, GO, Anápolis, Brazil

<sup>2</sup> Laboratório de Novos Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

**Fig. 1** ORTEP diagram of thermal ellipsoids represented with a probability level of 50% for salts of **a** SMZNa, **b** SMZBr, and **c** SMZCl



as the size of the counterion increases [5]. Furthermore, an increase in the separation distance between the cation and anion upon the pharmaceutical salt-counterion complex represents an unfavorable thermodynamic contribution to the overall APIs are formulated as the salt form, in order to modulate their physicochemical properties such as solubility, dissolution rate stability of a pharmaceutical salt. Salt formation is one of the most used methods to change physicochemical characteristics of acidic or basic substances that have pharmacological effects, aiming to facilitate the development of drugs from these substances; the solubility rate can be changed in order to achieve greater or less absorption to obtain more rapid or prolonged pharmacological effects [16].

According to the US Food and Drug Administration (FDA), more than half of the top 200 US prescription drugs

were prepared from pharmaceutical salts [17]. To ensure the safety and efficacy of formulations, it is essential to understand their therapeutic effect, stability, and adequate pharmacokinetics [18]. Pharmacological activity alone does not guarantee effect, because the characteristics of the active ingredient must be maintained throughout its shelf life [19] and absorption and distribution to the binding site must be ensured. The composition is so important that to be a generic drug in Brazil, in addition to stability studies, bioequivalence and bioavailability are essential for registration in the health and safety agencies [20].

Herein, we verified the effect of the presence of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , and  $\text{Br}^-$  counterions in the supramolecular arrangements of SMZ salts, through Hirshfeld surfaces [21, 22] (HS) and 2D fingerprint plots, and by the quantum theory of atoms in molecules [23, 24] (QTAIM) and natural bond orbitals [25,

**Table 1** Crystal data and structure refinement for SMZNa, SMZBr, and SMZCl

Crystal data	SMZNa	SMZBr	SMZCl
Chemical formula	$\text{Na}(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})$	$(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})\text{Br}$	$(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S})\text{Cl}$
Molecular weight	306.985	344.478	329.341
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$\text{P}2_1/\text{c}$	$\text{C}2/\text{c}$	$\text{C}c$
$a$ (Å)	5.908(1)	14.208(1)	8.677(2)
$b$ (Å)	17.434(2)	12.707(7)	15.613(3)
$c$ (Å)	13.225(2)	15.282(1)	10.435(2)
$\alpha$ (°)	90	90	90
$\beta$ (°)	115.65(1)	92.70(<1)	111.29(2)
$\gamma$ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1227.940	2755.8(3)	1317.363
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.0270	0.0370	0.0370
N <sup>o</sup> of reflections	2.280	3.596	2.021

26] (NBO). Also, we studied the electronic structure of the SMZ molecule neutral and the respective ions [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>-</sup> through frontier molecular orbitals [27] (HOMO and LUMO) and molecular electrostatic potential (MEP) maps by density functional theory (DFT) [27, 28].

## Computational procedures

### Hirshfeld surface analysis

The structures analyzed were obtained from the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) database [29], under codes 112,910,233, 189,164,934, and 66,735,335 for the SMZNa, SMZBr, and SMZCl salts, respectively. Through the analysis of the HS, it was possible to assign the space occupied by the SMZ structure by the partitioning of the electronic density  $\rho(\mathbf{r})$  of the crystals. This procedure provides qualitative information about the intermolecular interactions present in the cross-linked API crystal structures [21], through Eq. 1:

$$w(\mathbf{r}) = \frac{\sum_{a \in \text{molecule}} \rho_a(\mathbf{r})}{\sum_{a \in \text{crystal}} \rho_a(\mathbf{r})}. \quad (1)$$

In regions where the electron density contribution to the promolecule is dominant over the procrystal,  $w(\mathbf{r}) \geq 0.5$ , and the HS map provides information about the interactions, in which short contacts are represented by red spots and van der Waals rays are superimposed, and long contacts by blue spots and van der Waals rays do not contact each other; white spots indicate contacts, whose van der Waals radii are equal. The distances are classified by how far or near they are from the nucleus;  $d_e$  is the distance external to the surface,  $d_i$  is the distance internal to the surface, and  $d_{\text{norm}}$  is the normalized contact distance, illustrated in Eq. 2:

$$d_{\text{norm}} = \frac{(d_i - r_i^{\text{vdW}})}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{(d_e - r_e^{\text{vdW}})}{r_e^{\text{vdW}}} \quad (2)$$

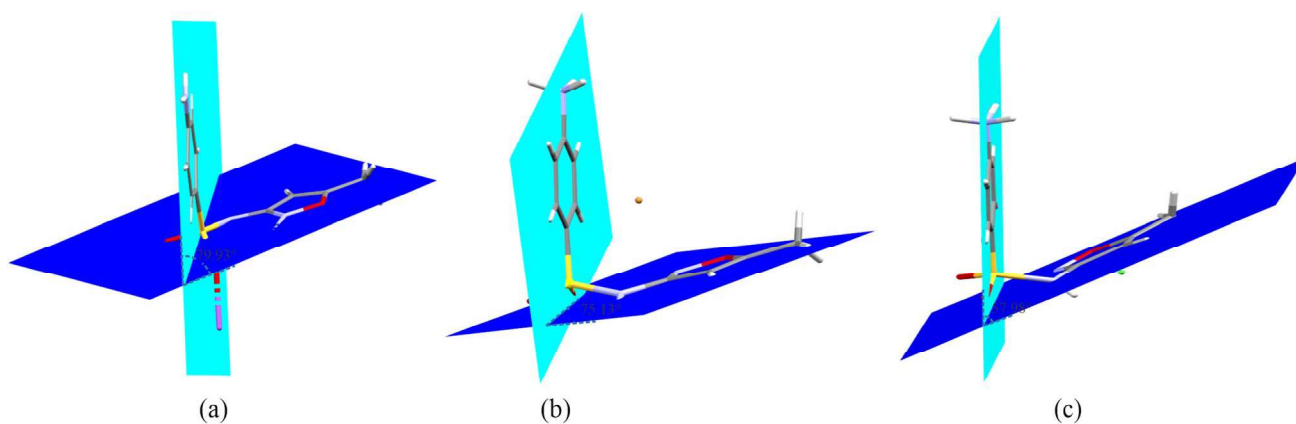
The 2D fingerprint plots, with  $d_e$  versus  $d_i$  distribution, contributed to quantifying intermolecular interactions. The drawings of structures were generated with ORTEP [30] for Windows and Mercury [31] programs. The interactions were calculated in PLATON [32] software and analyzed by Crystal Explorer17 [33] software [34].

### Theoretical calculation

All theoretical calculations for SMZ and its ionic derivatives were carried out using the Gaussian09 [35] software package at the CAM-B3LYP [36] /6-311G++(d,p) level of theory. The molecular structure of SMZ [37] and the electronic properties of the SMZ and [SMZ]<sup>-</sup> ion, due to protonation and deprotonation coming from the salinization process, were studied. The kinetic stabilities were also investigated through the frontier molecular orbitals [38] energies, highest occupied molecular orbital (HOMO), and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). The chemical reactivity indexes of SMZ salts were investigated using the Fukui functions [39, 40]. The molecular electrostatic potential maps [41] were used to determine the preferred sites for the counterions Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, and Br<sup>-</sup> to attach to the surfaces of the SMZ salts.

### Supramolecular arrangement

The interactions that drive the crystal growth of SMZ salts were studied by QTAIM [23, 24], at the CAM-B3LYP/6-311G++(d,p) level of theory. The atomic positions used in the calculations were extracted from the Crystallographic Information File (CIF) [29], where they were held fixed



**Fig. 2** The diagram of overlapping molecular conformations in structures: **a** SMZNa, **b** SMZBr, and **c** SMZCl

**Table 2** Short contacts for SMZNa and hydrogen-bond geometry (Å, °) for SMZBr and SMZCl

Number	Na ... X					
SMZNa						
1a	Na-N <sub>2</sub>	2.433(2)				
2a	Na-N <sub>3</sub>	2.459(2)				
3a	Na-O <sub>3</sub>	2.321(2)				
4a	Na-O <sub>3</sub>	2.374(2)				
6a	Na-O <sub>2</sub>	2.459(2)				
Number	D-H ... A	D-H	H ... A	D ... A	D-H ... A	Symmetry code
SMZBr						
1b	N <sub>1</sub> -H <sub>3</sub> ... Br	0.89	2.37	3.257(2)	173	$x, 1 - y, 1/2 + z$
2b	N <sub>2</sub> -H <sub>4</sub> ... Br	0.86	2.49	3.344(2)	173	$1/2 + x, -1/2 + y, z$
3b	N <sub>1</sub> -H <sub>2</sub> ... N <sub>3</sub>	0.89	2.05	2.906(3)	160	$x, 1 - y, 1/2 + z$
Number	D-H ... A	D-H	H ... A	D ... A	D-H ... A	Symmetry code
SMZCl						
1c	N <sub>1</sub> -H <sub>4</sub> ... Cl	0.98	2.20	3.177(3)	175	$-1 + x, 1 - y, -1/2 + z$
2c	N <sub>1</sub> -H <sub>5</sub> ... Cl	0.86	2.24	3.093(3)	169	$-1 + x, y, z$
3c	N <sub>1</sub> -H <sub>3</sub> ... N <sub>3</sub>	0.92	1.93	2.843(4)	170	$-1/2 + x, 1/2 + y, z$
4c	N <sub>2</sub> -H <sub>8</sub> ... Cl	0.86	2.55	3.094(3)	122	-

during the calculations. The topological parameters of the salt structures were organized in tables to predict the types of interactions involved between the chemical species in the respective salts. Molecular graphs were used to visualize the bond paths (BP) and the bond critical points (BCP). In order to understand the origin of the intermolecular interactions responsible for the supramolecular arrangements of the SMZ salts, calculations of natural bond orbitals (NBO) [25, 26] were carried out at the same level of theory. The stability of the interactions was described by the values of the hyperconjugation energy, estimated by the second-order perturbation formula,

$$E_{i \rightarrow j}^{(2)} = -n_i \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\epsilon_{j^*} - \epsilon_i} = -n_i \frac{\mathbf{F}_{ij}^2}{\epsilon_{j^*} - \epsilon_i} \quad (3)$$

where  $\langle \sigma | \hat{F} | \sigma \rangle^2 = \mathbf{F}_{ij}^2$  is the Fock matrix element between the  $i$  and  $j$  natural bond orbitals,  $\epsilon_{j^*}$  is the energy of the antibonding orbital  $\sigma_j^*$ ,  $\epsilon_i$  is the energy of the bonding orbital  $\sigma_i$ , and  $n_i$  stands for the occupancy of the  $\sigma$  donor orbital. In this work, only the hyperconjugation energies that help to stabilize the intermolecular interactions were evaluated.

## Results and discussion

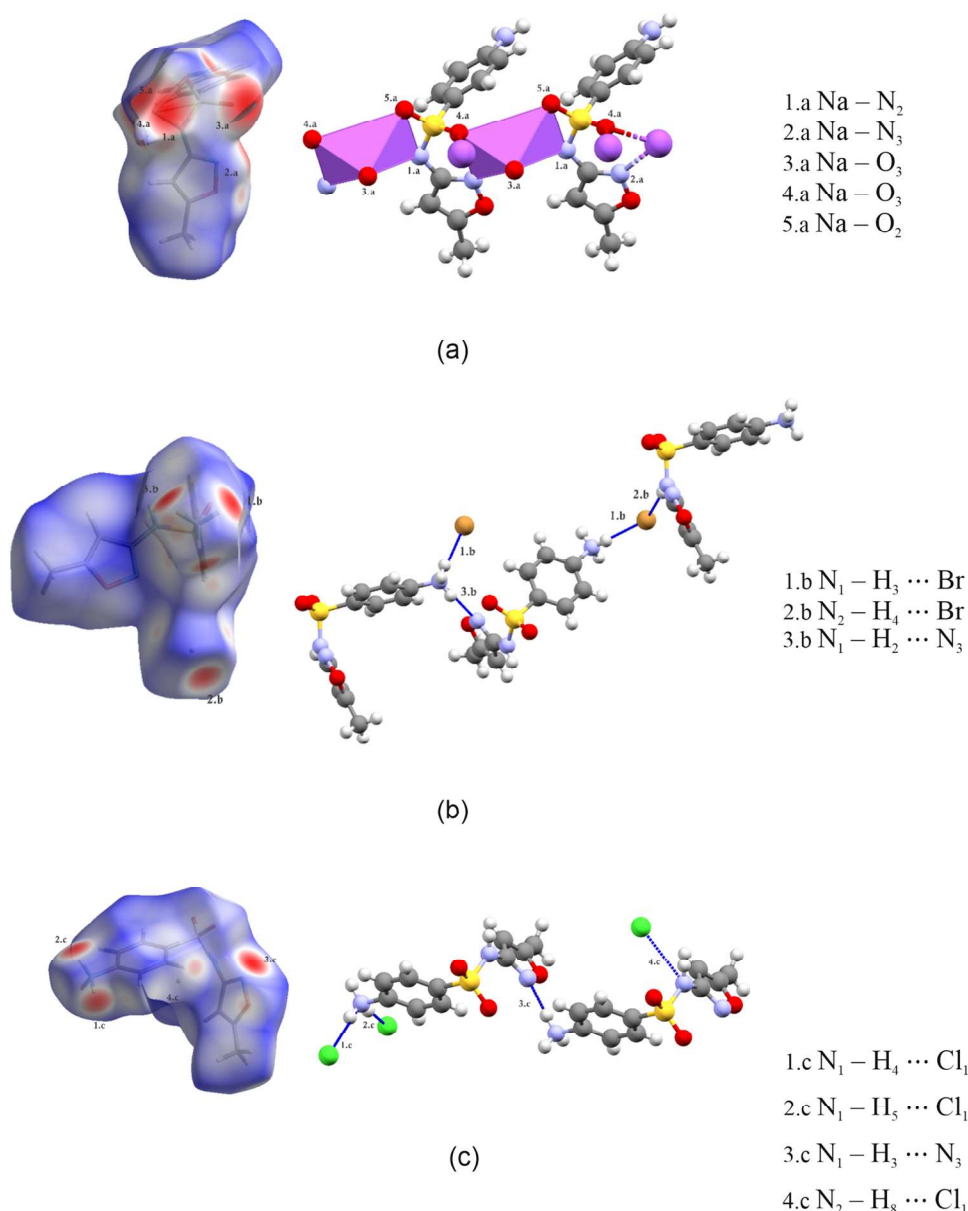
### Solid-state analysis

The salts of Na<sup>+</sup>, Br<sup>-</sup>, and Cl<sup>-</sup> (Fig. 1) were crystallized in the monoclinic symmetry group, so that the counterions

change only their respective space groups: P2<sub>1</sub>/c for SMZNa, C2/c for SMZBr, and Cc for SMZCl. Crystallographic data and selected geometric parameters are summarized in Table 1. The main molecular skeleton is identical for all salts SMZ; however, it shows changes in molecular conformations caused by the counterion, as for example in the bonds, S = O is av. 1.460 (SMZNa), 1.423 (SMZBr), and 1.431 (SMZCl). The bond distances involved in the -SO<sub>2</sub>-NH- bridges *p*-aminophenyl by S-C<sub>4</sub> are 1.758 (SMZNa), 1.763 (SMZBr), and 1.775 (SMZCl), and oxazolyl ring by N<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> are 1.377 (SMZNa), 1.390 (SMZBr), and 1.393 (SMZCl), evidencing that the stronger bonding strength in the heterocyclic zone, in addition to enabling intermolecular interactions. These binding distances are usual to the reported structure of their complexes in both salts SMZ [42–44]. Furthermore, the dihedral angle defined by C<sub>8</sub>-C<sub>7</sub>-N<sub>2</sub>-S, becomes useful for the analysis of conformation properties adopted by sulfonamides, that is, the E configuration (dihedral angle values close to zero) or Z (dihedral angle values close to zero 160°) has been -171.80 (SMZNa), 152.29 (SMZBr), and 126.23 (SMZCl) [45, 46].

The two rings of each molecule are planar and the dihedral angle of the plane between them are 79.93° for SMZNa, 75.13° for SMZBr, and 57.98° for SMZCl, as shown in Fig. 2. Although the amino group differs in the compost SMZNa, due to the ionic bond, forms the angles 95.44° to Na-N<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>, 116.62° to Na-O<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>, 97.41° to Na-O<sub>1</sub>-S<sub>1</sub>, also, 112.7° to O<sub>1</sub>-S-O<sub>2</sub> has a lower value when compared to SMZBr (120.3°) and SMZCl (120.9°) compounds. In addition, there is a discrepancy in angle 109.5° to N<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> to SMZNa, 106.0(1)° to N<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> for SMZCl, and 104.4(1)°

**Fig. 3** Hirshfeld surface for **a** SMZNa, **b** SMZBr, and **c** SMZCl

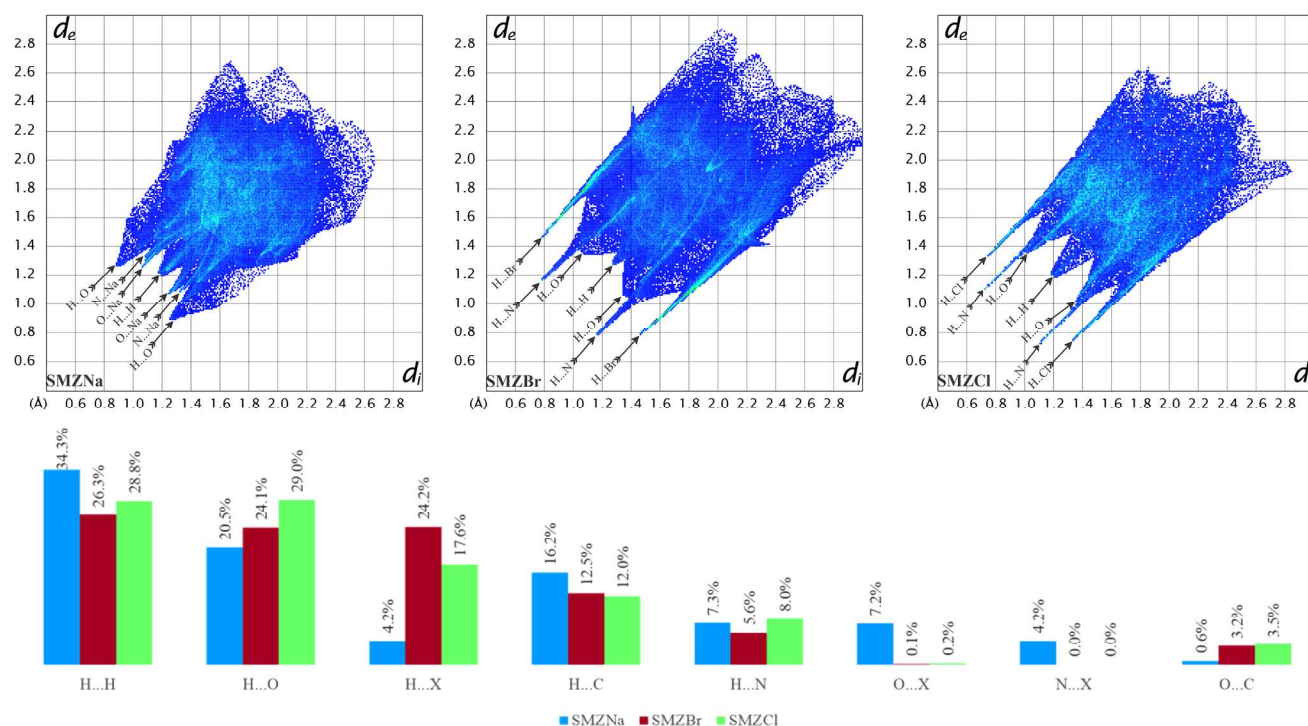


to N<sub>2</sub>–S<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> for SMZBr. Torsion angles are necessary to represent molecular conformations.

An analysis of Table 2 showed that there are short contacts around the sodium ion and there are the hydrogen bonds in the compounds SMZCl and SMZBr. The packaging of SMZ salts (Fig. 3) for describe by short contacts around the alkali metal ion of sodium, Na ... N (1a and 2a), and Na ... O (2a, 3a, 4a, 5a, and 6a), shown by red spots that describe strong contacts. Meanwhile, the SMZBr compound has its packaging stabilized by H-bonds, N–H ... N, in addition to the intermolecular interactions involving the counterion Bromine N–H ... Br (1b, 3b, and 4b) and the nitrogen atom (2b). Moreover, SMZCl has intermolecular interactions that help in packing, so that the combination of interactions involves the counterion N–H ... Cl and interactions with the

nitrogen atom N<sub>1</sub> ... H–N<sub>3</sub>. Red spots are strong interactions of the HS.

The 2D fingerprint plots (Fig. 4) of the compounds SMZNa, SMZBr, and SMZCl show that counterions affect the contribution of each contact, and it is noted that the percentages between contacts H ... H are relatively close between SMZBr and SMZCl and with a slight discrepancy regarding SMZNa (34.3%), while H ... O, there is a decrease in value compared to SMZBr and SMZCl; moreover, SMZNa presents a smaller contribution quantification when occurrence with the presence of counterions. The interactions Na ... N represented 4.3%, while Br ... N and Cl ... N are zero; the two situations probably happened because the compound SMZNa stabilized interactions of contacts.



**Fig. 4** Fingerprints plots for SMZNa, SMZBr, and SMZCl. (X = Na<sup>+</sup>, Br<sup>-</sup>, and Cl<sup>-</sup>)

## Molecular modeling analysis

The structures of the [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>-</sup> ions were analyzed and then compared with the structure of the SMZ molecule. Table 3 shows the results obtained for the bond length and bond angles. The mean absolute percentage deviations (MAPD) were calculated to verify the differences in the geometric parameters of SMZ when compared to its ions (Eq. 4).

$$\text{MAPD} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{\text{SULFA}} - \chi_{\text{ION}}}{\chi_{\text{SULFA}}} \right| \quad (4)$$

where  $\chi_{\text{SULFA}}$  stands for the geometric parameters taken from the SMZ molecule and  $\chi_{\text{ION}}$  represents the geometric parameters from ions [SMZ]<sup>+</sup> or [SMZ]<sup>-</sup>. The geometric parameters for the analyzed structures are correlated so that the values of the correlation coefficients [47] obtained were 0.9393 for the [SMZ]<sup>+</sup> and 0.9299 for the [SMZ]<sup>-</sup>. These values indicate that the SMZ structure is not significantly modified by the respective addition or removal of the proton to form the salts. In the case of the [SMZ]<sup>+</sup> cation, the presence of the proton on the N<sub>1</sub> atom stretches the length of the C<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> bond by 7.93%, while the C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> bonds are slightly compressed by about 1.22 and

1.49%. The S-C<sub>4</sub> and S-N<sub>2</sub> bonds are also slightly altered: the S-C<sub>4</sub> bond increased by 2.07%, while the S-N<sub>2</sub> bond decreased by 1.54%. On the other hand, the absence of H<sup>+</sup> in SMZ<sup>-</sup> stretched the C<sub>1</sub>-N<sub>1</sub> bond by only 2.12%. Again, the S-C<sub>4</sub> bond increased 2.37%, and the S-N<sub>2</sub> bond decreased 5.87%.

The presence of H<sup>+</sup> in the [SMZ]<sup>+</sup> cation stretches the N<sub>1</sub>-H bonds by 1.83% due to the electrostatic repulsion on the N<sub>1</sub> atom when compared to the SMZ structure. The most significant changes observed in bond angles were observed in the [SMZ]<sup>-</sup> anion. The angles at the sulfur atom O<sub>1</sub>-S-O<sub>2</sub> decreased by 3.97%, while C<sub>4</sub>-S-N<sub>3</sub> increased by 2.16%. The structure of the SMZ molecule, as well as its ions, is not planar. It is worth noting that the dihedral angle C<sub>4</sub>-S-N<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> in the three structures has values of -81.19°, -83.53°, and 68.32°, for SMZ, [SMZ]<sup>+</sup>, and [SMZ]<sup>-</sup>, respectively. This non-planarity of the structures is due to the S atom of the sulfoxide group, where the bond angles C<sub>4</sub>-S-N<sub>2</sub> are 105.30°, 104.20°, and 107.58°.

The electron density  $\rho(\mathbf{r})$  plays an essential role in chemical modeling, allowing the extraction of important information about the kinetic stability of molecular structures and their chemical reactivity [48]. These properties can be obtained through important descriptors, such as the chemical potential  $\mu$ , the hardness  $\eta$ , the chemical softness  $\sigma$ , and the

**Table 3** Geometric properties for the SMZ and [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>-</sup> ions obtained at the CAM-B3LYP/6-311 + +G(d, p) level of theory

Bond length					
Bond	SMZ (Å)	[SMZ] <sup>+</sup> (Å)	Δ <i>B</i> (%)	[SMZ] <sup>-</sup> (Å)	Δ <i>B</i> (%)
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1.3793	1.4887	7.93	1.4085	2.12
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.4001	1.3830	-1.22	1.3934	-0.48
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.3798	1.3849	0.37	1.3865	0.49
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.3894	1.3880	-0.10	1.3874	-0.14
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.3895	1.3841	-0.39	1.3870	-0.18
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.3799	1.3889	0.65	1.3865	0.48
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	1.4006	1.3798	-1.49	1.3942	-0.46
C <sub>4</sub> -S	1.7631	1.7995	2.07	1.8049	2.37
S-O <sub>2</sub>	1.4528	1.4458	-0.48	1.4675	1.01
S-O <sub>1</sub>	1.4454	1.4398	-0.38	1.4687	1.61
S-N <sub>2</sub>	1.6956	1.6695	-1.54	1.5961	-5.87
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	1.3862	1.3975	0.81	1.3532	-2.38
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.4249	1.4174	-0.52	1.4454	1.44
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1.3526	1.3560	0.25	1.3435	-0.67
C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub>	1.3021	1.3021	0.00	1.3216	1.50
N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	1.3885	1.3790	-0.68	1.4184	2.15
O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	1.3386	1.3416	0.22	1.3407	0.16
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1.4827	1.4810	-0.11	1.4866	0.26
Angle length					
Angle	SMZ(°)	[SMZ] <sup>+</sup> (°)	Δ <i>A</i> (%)	[SMZ] <sup>-</sup> (°)	Δ <i>A</i> (%)
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	120.5040	118.0078	-2.07	120.5164	0.01
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	120.4634	118.4128	-1.70	120.4844	0.02
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	120.6825	118.1312	-2.11	120.6639	-0.02
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	119.3872	119.0058	-0.32	119.9535	0.47
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	120.8770	122.1758	1.07	119.8116	-0.88
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	119.5772	119.1448	-0.36	120.2705	0.58
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	120.4698	117.9630	-2.08	120.3408	-0.11
C <sub>4</sub> -S-N <sub>3</sub>	105.3002	104.1995	-1.05	107.5780	2.16
S-C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	119.8638	119.2045	-0.55	120.7211	0.72
S-C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	119.2530	118.5723	-0.57	119.4640	0.18
C <sub>4</sub> -S-O <sub>1</sub>	108.7765	106.2754	-2.30	105.4808	-3.03
C <sub>4</sub> -S-O <sub>2</sub>	108.9854	106.8426	-1.97	104.5881	-4.03
O <sub>2</sub> -S-O <sub>1</sub>	121.6499	123.4086	1.45	116.8159	-3.97
O <sub>1</sub> -S-N <sub>2</sub>	109.1423	110.5410	1.28	114.5867	4.99
O <sub>2</sub> -S-N <sub>2</sub>	101.7004	104.0325	2.29	106.9745	5.19
S-N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>	125.2220	123.8874	-1.07	122.2261	-2.39
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub>	121.9889	120.1138	-1.54	128.6414	5.45
N <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	125.9393	127.5161	1.25	121.3599	-3.64
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	103.3983	103.1933	-0.20	105.0145	1.56
C <sub>7</sub> -N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	105.1606	105.1759	0.01	105.8103	0.62
N <sub>3</sub> -O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	109.6905	109.7639	0.07	108.9416	-0.68
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>3</sub>	109.6938	109.4863	-0.19	110.2483	0.51
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	133.5292	133.6231	0.07	133.4199	-0.08
O <sub>3</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	116.7756	116.8863	0.09	116.3316	-0.38

global electrophilicity index  $\omega$ , which are defined, respectively, by

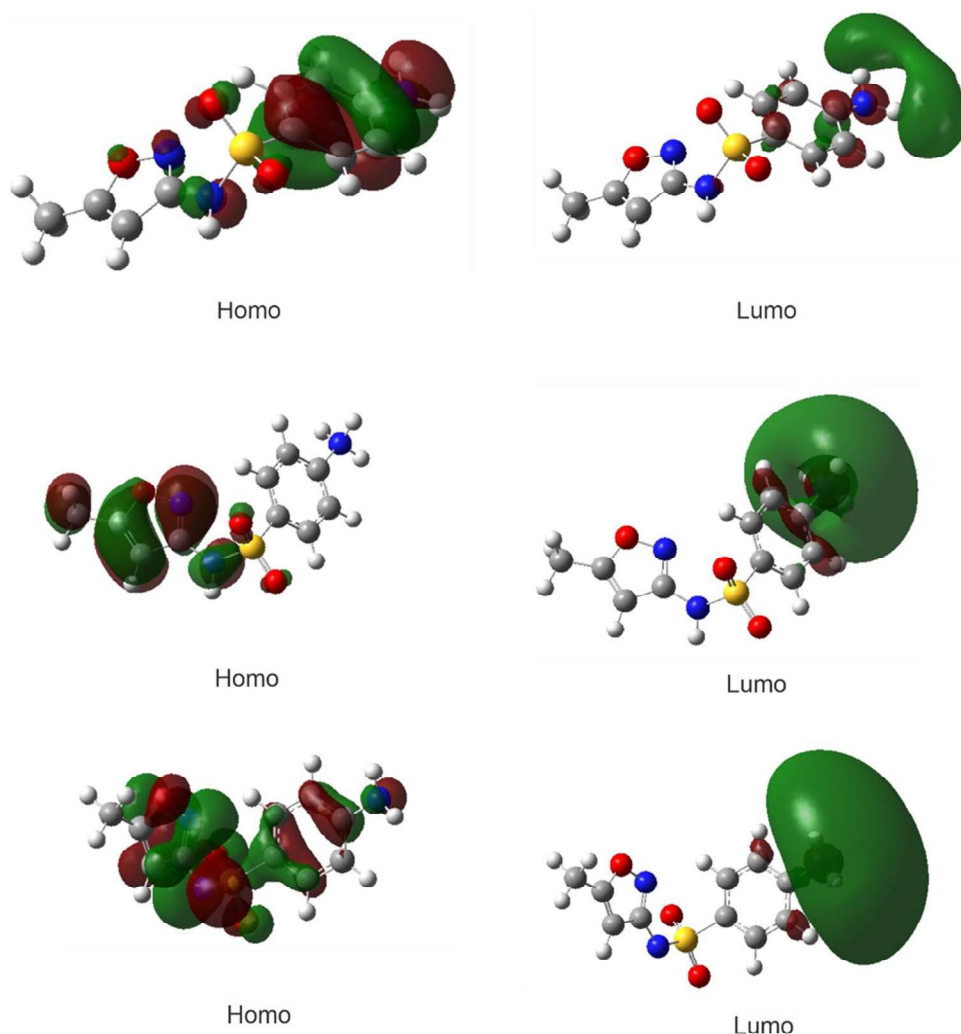
$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = -\frac{I+A}{2} = -\chi, \eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} = \frac{I-A}{2} \text{ and } \omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (5)$$

where  $E$  is the energy of the system,  $N$  is the number of electrons,  $v(\mathbf{r})$  is the external potential,  $I = -E_{\text{HOMO}}$  is the ionization potential, and  $A = -E_{\text{LUMO}}$  is the electron affinity. Note that the chemical potential  $\mu$  is the negative of electronegativity  $\chi$ , while the chemical softness is the reciprocal  $\sigma = 1/\eta$ . The negative energy of HOMO gives the ionization potential of the chemical species and the electron affinity is given by the negative of LUMO. HOMO represents the ability of a chemical entity to donate electrons, while LUMO represents the ability to receive electrons and the difference between the energies of these orbitals ( $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ ) represents chemical stability. If the entity is chemically stable, then it has a low reactivity in chemical processes, and the value of  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  is large. On the other hand, if the  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  value is low, the entity is chemically active, and its reactivity in chemical processes will be lower.

The frontier molecular orbitals, calculated at the CAM-B3LYP/6-311 + +G(d,p) level of theory, for SMZ and its corresponding ions ([SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>-</sup>) are shown in Fig. 5, and Table 4 shows their respective energy values. The values obtained for  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  show that the chemical species are electronically stable. The chemical stability can be ranked as [SMZ]<sup>-</sup> < [SMZ]<sup>+</sup> < SMZ. According to Eq. 5, electronically stable species have  $\mu < 0$ , and in chemical processes, the transfer of electrons is from the chemical species with the highest value of  $\mu$  to the chemical species with the lowest value of  $\mu$ . This information supports the fact that the SMZ molecule, as well as its ions, is electronically stable species. However, the [SMZ]<sup>-</sup> anion has a greater capacity for electronic transfer during chemical processes. On the other hand, the [SMZ]<sup>+</sup> cation is more susceptible to receiving electrons among the three species. In fact, this is seen in the formation of the SMZ salts studied in this work.

The local electrophilicity of SMZ and its corresponding ions were studied using the Fukui function [39]. The results showed that the N<sub>1</sub> atom of the amino -NH<sub>2</sub> group in the SMZ molecule is the chemical species that most contributed to nucleophilic attacks in chemical processes. The hydrogen atoms in the C<sub>2</sub>-H and C<sub>6</sub>-H bonds are also susceptible to this type of chemical attack. The results show that electrophilic attacks can happen through the H atoms of the -NH<sub>2</sub> group of the molecule. However, the C<sub>8</sub> atom is the one that presents

**Fig. 5** The HOMO and LUMO plotting for SMZ, [SMZ]<sup>−</sup>, and [SMZ]<sup>+</sup> ion at the CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory



the most significant contribution to this type of process. Electrophilic attacks can also occur through the equivalent C<sub>2</sub> or C<sub>6</sub> atoms of the aromatic ring. Processes involving free radicals can occur on the C<sub>4</sub> and C<sub>11</sub> atoms of the benzene ring and the C<sub>7</sub> and C<sub>10</sub> carbon

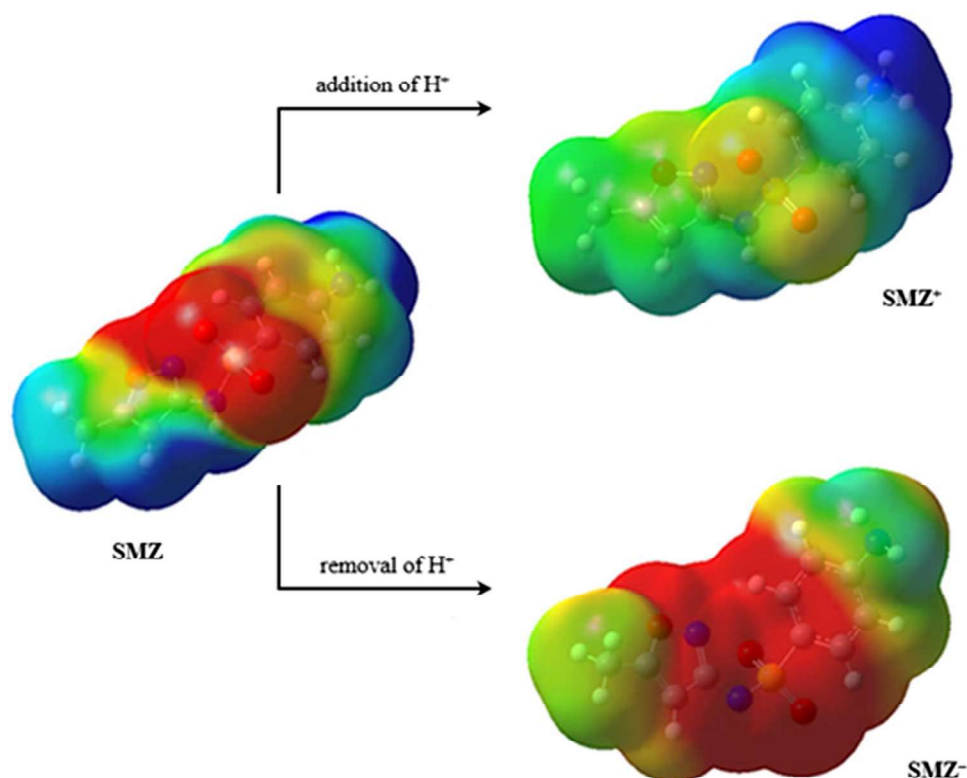
**Table 4** Reactivity index of SMZ and its corresponding [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>−</sup> ions

Molecular parameters	SMZ (kcal/mol)	[SMZ] <sup>+</sup> (kcal/mol)	[SMZ] <sup>−</sup> (kcal/mol)
$E_{\text{HOMO}}$	−176.46	−259.87	−79.37
$E_{\text{LUMO}}$	2.88	−99.94	51.65
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	179.34	159.93	131.02
Electronegativity ( $\chi$ )	86.79	179.90	13.86
Chemical potential ( $\mu$ )	−86.79	−179.90	−13.86
Chemical hardness ( $\eta$ )	89.67	79.96	65.51
Global electrophilicity ( $\omega$ )	42.00	202.37	1.47

atoms. For the [SMZ]<sup>+</sup> cation, the calculations showed that nucleophilic attacks could happen through either the N<sub>3</sub> atom or the C<sub>8</sub> atom. The three equivalent atoms of H in the ammonium group are susceptible to electrophilic attack. Radical attacks can occur through the C<sub>1</sub> atom in the aromatic ring or the N<sub>1</sub> atom. Finally, for the [SMZ]<sup>−</sup> anion, calculations show that nucleophilic attacks can come from atoms C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>, N<sub>3</sub>, O<sub>3</sub>, or S. Electrophilic attacks can start from the equivalent hydrogen atoms of the amino group or even from the equivalent hydrogen of the C<sub>2</sub>–H, or C<sub>6</sub>–H bonds in the aromatic ring. Radical attacks can occur via the C<sub>1</sub> or C<sub>4</sub> atoms of the aromatic ring.

The MEP map of the SMZ molecule and its corresponding [SMZ]<sup>+</sup> and [SMZ]<sup>−</sup> ions is represented in Fig. 6. The regions in red correspond to those whose electronic charge density is large over the isodensity surface and the regions with depleted electron density charges are colored in dark blue. The green areas represent regions with potential close

**Fig. 6** MEP surface at the  $\rho(\mathbf{r})=4.0\times 10^{-4}$  electrons/bohr<sup>3</sup> contour of the total SCF electronic density for the **a** SMZ, **b** [SMZ]<sup>+</sup>, and **c** [SMZ]<sup>-</sup> species obtained at the CAMB3LYP/6-311++G(d,p) level of theory



to zero. In the SMZ molecule, the regions with the highest electronic charge density are atoms O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, and N<sub>3</sub>, with negative values of the electrostatic potentials. Regions with depleted electron density are located on hydrogen atoms, with high electrostatic potential values (see Table 6). The MEP map of the [SMZ]<sup>+</sup> cation shows that the protonation of the amino group reduces the electron density over the entire molecule, resulting in high electrostatic potentials, i.e., the positive charge of the proton spread over the entire surface. Therefore, the electrostatic potential in the region

located above the equivalent hydrogen atoms in N<sub>1</sub> increases about four times compared to the SMZ (Table 5). Thus, the Cl<sup>-</sup> and Br<sup>-</sup> anions have the possibility of being preferentially attracted to the [SMZ]<sup>+</sup> sites with higher electrostatic potentials in the gas phase. In fact, crystallography shows us that these anions are positioned near the surfaces of higher electron density, which we will discuss later. On the other hand, the additional electronic charge resulting from the removal of a proton in the N<sub>2</sub> atom increases the electronic charge density throughout the [SMZ]<sup>-</sup> anion structure, especially in the region over the oxygen atoms of the sulfonyl group (low electrostatic potential values). Again, the crystallographic data show us that the Na<sup>+</sup> cation is positioned in the vicinity of regions whose electron isodensity surface is high, preferably on the surfaces over atoms O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, and O<sub>3</sub>, and N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, and N<sub>3</sub>.

**Table 5** Electrostatic potentials calculated for selected sites of the SMZ, [SMZ]<sup>+</sup>, and [SMZ]<sup>-</sup> species

Region	SMZ (kcal/mol)	[SMZ] <sup>+</sup> (kcal/mol)	[SMZ] <sup>-</sup> (kcal/mol)
O <sub>1</sub>	-37.04	23.54	-115.52
O <sub>2</sub>	-34.88	22.67	-113.43
O <sub>3</sub>	-22.69	34.26	-91.25
N <sub>3</sub>	-24.97	39.37	-106.56
N <sub>1</sub> -H	32.34	138.75	-21.36
C <sub>2</sub> -H	28.47	117.96	-41.72
C <sub>6</sub> -H	28.47	117.96	-41.72
N <sub>2</sub> -H	33.57	87.09	-
C <sub>8</sub> -H	30.21	64.48	-50.74
C <sub>10</sub> -H	15.36	53.65	-38.41

### Supramolecular arrangement

The way in which chemical species interact with each other in the formation of condensed states is widely studied in different experimental and theoretical ways. QTAIM [49] is a method used with the objective of quantitatively characterizing the contact between two atomic nuclei, called attractors, in intranuclear and/or internuclear interactions through topological analysis of the chemical system. Based on its concept, the observable properties of a molecular system

**Table 6** Topological parameters calculated for the  $\text{Na}^+[\text{SMZ}]^-$  complex at the BCPs

Interaction	$\rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$G(\mathbf{r})$ (a.u.)	$U(\mathbf{r})$ (a.u.)	$E(\mathbf{r})$ (a.u.)	$-\frac{G(\mathbf{r})}{U(\mathbf{r})}$
$\text{N}_1 \cdots \text{Na}$	0.0210	0.0137	0.0062	-0.0090	-0.0028	0.7
$\text{N}_2 \cdots \text{Na}$	0.0679	-0.0249	0.0296	-0.0654	-0.0358	0.5
	0.0404	-0.0190	0.0130	-0.0307	-0.0177	0.4
$\text{Na} \cdots \left\{ \begin{array}{l} \text{N}_3 \\ \text{O}-\text{S} \\ \text{N}_2 \end{array} \right.$	0.0668	0.0274	0.0200	-0.0324	-0.0128	0.6
$\text{Na} \cdots \left\{ \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{S} \end{array} \right.$	0.0715	0.0663	0.0518	-0.0870	-0.0352	0.6
$\left. \begin{array}{l} \text{N}_2 \\ \text{O} \\ \text{S} \end{array} \right\} \cdots \text{N}_3$	0.0887	0.1271	0.0949	-0.1579	-0.0631	0.6
$\text{Na} \cdots \left\{ \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{S} \\ \text{N}_2 \end{array} \right.$	0.0513	0.0467	0.0173	-0.0230	-0.0056	0.8
$\text{O}_3 \cdots \text{H}-\text{C}_8$	0.0230	0.0117	0.0062	-0.0095	-0.0033	0.6
$\text{S}-\text{O} \cdots \text{O}-\text{S}$	0.0231	0.0202	0.0078	-0.0106	-0.0028	0.7
$\text{S}-\text{O} \cdots \text{H}-\text{C}_3$	0.0356	0.0359	0.0130	-0.0171	-0.0041	0.8
$\text{C}_2-\text{H} \cdots \text{H}-\text{C}_3$	0.0189	0.0145	0.0047	-0.0058	-0.0011	0.8
$\text{C}_2-\text{H} \cdots \text{C}_3$	0.0188	0.0105	0.0038	-0.0050	-0.0012	0.8
$\text{N}_1-\text{H} \cdots \text{O}_3$	0.0585	0.1605	0.0505	-0.0608	-0.0103	0.8
$\text{C}_2-\text{H} \cdots \text{C}_{10}$	0.0239	0.0559	0.0123	-0.0107	0.0017	1.1
$\text{N}_1-\text{H} \cdots \text{O}-\text{S}$	0.0484	0.0490	0.0275	-0.0428	-0.0153	0.6

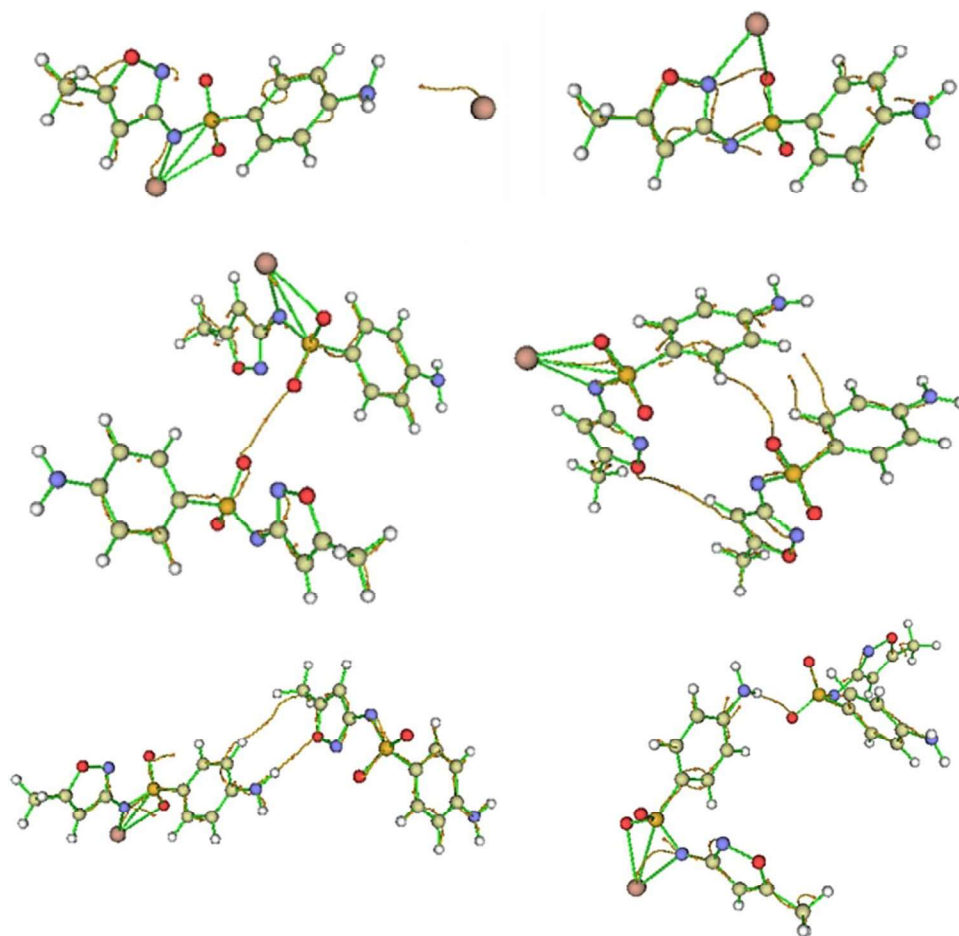
are contained in its electron density  $\rho(\mathbf{r})$ , so that the gradient vector  $\nabla\rho$  defines the electron density contour lines in the molecular topology, from the nuclear attractors, forming the BP. The electron density Laplacian,  $\nabla^2\rho$ , is used to characterize depletions and peaks of electron charge concentration between attractors in the molecular system, pointing out the location of the so-called BCP in other words, and  $\nabla^2\rho$  indicates the concentration of electronic charge in the internuclear region. If the value of  $\nabla^2\rho < 0$  in the intranuclear region, it means that the electron density is accumulated in the BCP, resulting in a shared interaction, i.e., these attractors are covalently bonded. On the other hand, if the value of  $\nabla^2\rho > 0$ , the attractors support the total charge concentration. So, the interaction is classified as closed-shell type [50].

The  $\text{Na}^+$  counterion can be complex with four  $[\text{SMZ}]^-$  ions in the formation of  $\text{SMZNa}$  salt in the solid-state [51]. The topological parameters obtained for the interactions are shown in Table 6, and the molecular graphs are represented in Fig. 7. The intranuclear regions of the interactions between the  $\text{Na}^+$  cations and the  $[\text{SMZ}]^-$  anions show low charge density, characterizing closed-shell interactions. The QTAIM total energy values for the interactions approach zero, so the chemical

species in the salt interact by *vdw* forces. However, the  $\nabla^2\rho$  value in the BCP for the contact between the  $\text{Na}^+$  ion and the  $\text{N}_2$  atom of the  $[\text{SMZ}]^-$  ion shows that the interaction occurs with concentrated charge density between the Na and  $\text{N}_2$  attractors, and the  $-G(\mathbf{r})/U(\mathbf{r})$  ratio indicates that these are shared interactions, whose character is partially covalent. The NBO analysis shows that the lone pair of  $\text{N}_2$  hyperconjugate with the antibonding lone pair of Na,  $\eta_1(\text{N}_2) \rightarrow \eta_1^*(\text{Na})$  with hyperconjugation energy of 4.11 kcal/mol. This means that the  $\text{N}_2 \cdots \text{Na}$  interactions are electronically stable. The average distance found between Na and  $\text{N}_2$  attractors is 2.43 Å.

The bromide ion can complex six units of the  $[\text{SMZ}]^+$  cation in the formation of the  $\text{SMZBr}$  salt [5]. However, it is noteworthy that the asymmetric unit of the crystals of this salt contains a 1:1 ratio of these ions. The analysis of the topological parameters obtained for this salt showed that the electronic charge densities in the intranuclear regions of the interactions are depleted in the BCP, indicating that the internuclear forces are of low intensity, characterizing closed-shell interactions. The topological parameters for the interactions in the  $\text{SMZBr}$  salt are shown in Table 7. The molecular graphics are represented in Fig. 8.

**Fig. 7** Molecular graphics of the structure in the SMZNa crystals. The BPs are represented by the orange lines, the attractors by the large circles, and the BCPs by the small orange circles



**Table 7** Topological parameters calculated for the  $[\text{SMZ}]^+\text{Br}^-$  molecular interactions at the bond critical point

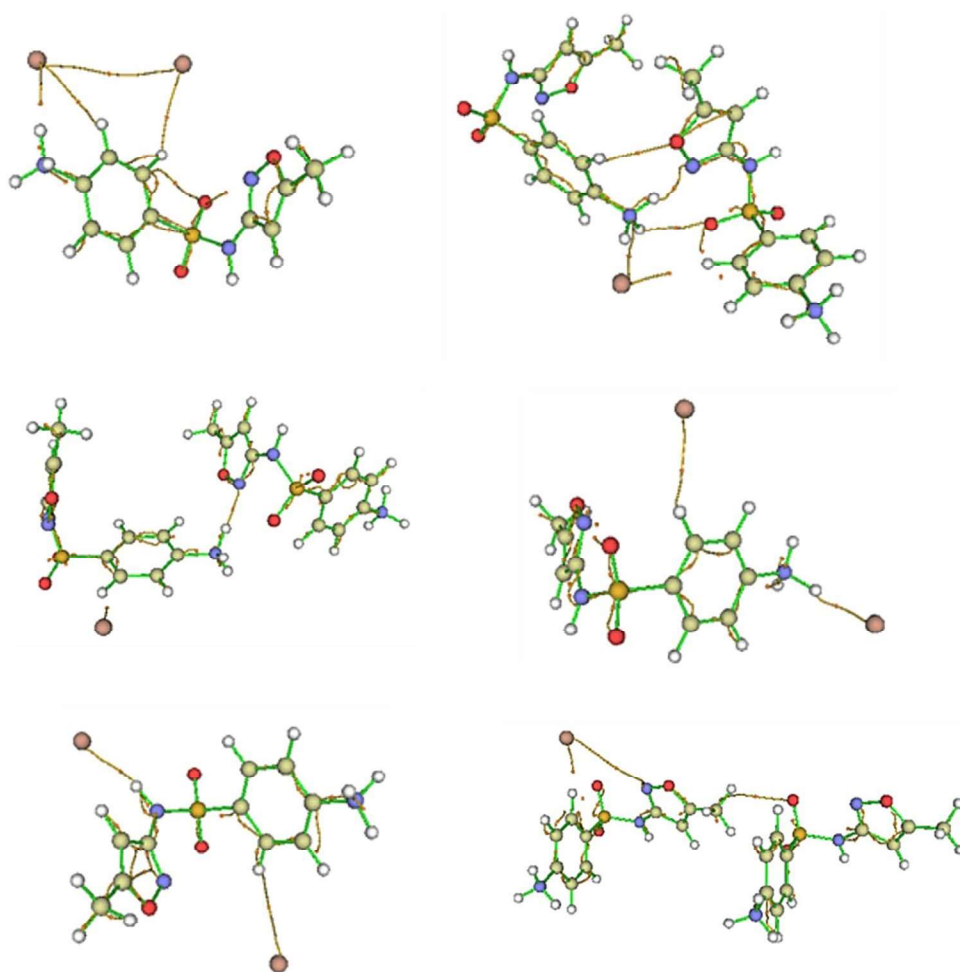
Interaction	$\rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$\nabla^2 \rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$G(r)$ (a.u.)	$U(r)$ (a.u.)	$E(r)$ (a.u.)	$-\frac{G(r)}{U(r)}$
$\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{Br}$	0.0408	0.1270	0.0404	-0.0490	-0.0086	0.8
$\text{N}_1 \cdots \text{Br}$	0.0572	0.0863	0.0416	-0.0616	-0.0200	0.7
$\text{N}_2\text{-H} \cdots \text{Br}$	0.0472	0.1312	0.0481	-0.0633	-0.0153	0.8
$\text{N}_3 \cdots \text{Br}$	0.0127	0.0060	0.0021	-0.0027	-0.0006	0.8
$\text{C}_2\text{-H} \cdots \text{Br}$	0.0175	0.0420	0.0102	-0.0099	0.0003	1.0
$\text{C}_3\text{-H} \cdots \text{Br}$	0.0316	0.0432	0.0131	-0.0146	-0.0015	0.9
$\text{Br} \cdots \text{Br}$	0.0076	0.0066	0.0018	-0.0019	-0.0001	0.9
$\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{O}_2\text{-S}$	0.0558	0.1241	0.0249	-0.0188	0.0061	1.3
$\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{N}_3$	0.0888	0.3956	0.1255	-0.1521	-0.0266	0.8
$\text{C}_2\text{-H} \cdots \text{O}_3$	0.0316	0.0503	0.0149	-0.0172	-0.0023	0.9
$\text{C}_{10} \cdots \text{O}_2\text{-S}$	0.0485	0.0823	0.0252	-0.0297	-0.0045	0.8

Since the isodensity surface of the  $[\text{SMZ}]^+$  cation contains a low electron density, the  $\text{Br}^-$  ion can interact at different sites in this structure. The  $\text{Br}^-$  ion preferentially interacts in the regions of the higher electrostatic potential of the  $[\text{SMZ}]^+$  cation, such as the ammonium groups and the aromatic ring. The molecular graphs shown in Fig. 8 show

that the BP and the respective BCP occur in these regions to form salt crystals.

The depletion of the electronic charge in the intranuclear region of the  $\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{Br}$  interaction and the small value of the total energy of QTAIM in the BCP figure a non-classical hydrogen bond. The molecular graphics

**Fig. 8** Molecular graphics of the structure in the SMZBr crystals. The BPs are represented by the orange lines, the attractors by the large circles, and the BCPs by the small orange circles



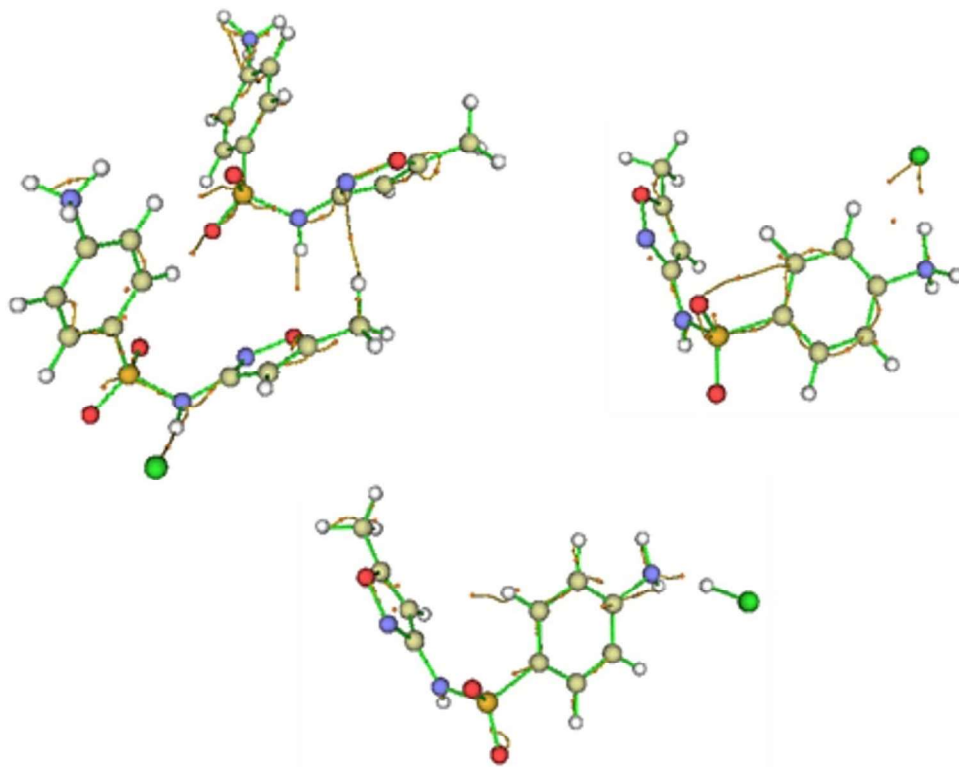
**Table 8** Topological properties calculated for the molecular interactions in SMZCl at the bond critical point

Interaction	$\rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ (a.u.)	$G(r)$ (a.u.)	$U(r)$ (a.u.)	$E(r)$ (a.u.)	$-\frac{G(r)}{U(r)}$
$\text{N}_2\text{-H} \cdots \text{Cl}$	0.1613	0.2906	0.1284	-0.1842	-0.0558	0.7
$\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{Cl}$	0.0620	0.4090	0.1111	-0.1200	0.0089	0.9
$\text{N}_1 \cdots \text{H-Cl}$	0.0857	0.5073	0.1608	-0.1948	-0.0340	0.8
$\text{C}_2\text{-H} \cdots \text{Cl}$	0.0436	0.0977	0.0223	-0.0201	0.0022	1.1
$\text{C}_{10}\text{-H} \cdots \text{N}_3$	0.0518	0.0940	0.0264	-0.0291	-0.0029	0.9
$\text{O}_3 \cdots \text{H-N}_2$	0.0715	0.0853	0.0315	-0.0416	-0.0101	0.8
$\text{C}_3\text{-H} \cdots \text{O-S}$	0.0322	0.1335	0.0380	-0.0427	-0.0046	0.9
$\text{C}_2\text{-H} \cdots \text{S}$	0.0373	0.0540	0.0187	-0.0238	-0.0052	0.8

also show the formation of a BP between the  $\text{Br}^-$  ion and the  $\text{N}_1$  atom, with the same characteristics, configuring a *vdw* interaction. The NBO analysis shows that, in this interaction, the lone pair of Br ions hyperconjugate with the  $\sigma^*$  antibonding orbitals of the  $\text{N}_1\text{-H}$  bond,  $\text{N}_1\text{-H}, \eta_4(\text{Br}) \rightarrow \sigma^*(\text{N}_1\text{-H})$ , resulting in second-order perturbation energies, compared to those arising from interactions with a

high covalent character (23.17 kcal/mol). This value indicates that the  $\text{N}_1\text{-H} \cdots \text{Br}$  interaction is stable in the solid, where the attractors are at an average distance of 2.20 Å. Likewise, the results show that the  $\text{N}_2\text{-H} \cdots \text{Br}$  interaction has a hydrogen bond character, whose attractors are at 2.30 Å in the intranuclear region. This interaction is stabilized by the hyperconjugation of the lone pair of  $\text{Br}^-$  ions

**Fig. 9** Molecular graphics of the structure in the SMZCl crystals. The BPs are represented by the orange lines, the attractors by the large circles, and the BCPs by the small orange circles



with the  $\sigma^*$  antibonding orbital of  $N_2-H$ ,  $\eta(\text{Br}) \rightarrow \sigma^*$  ( $N_2-H$ ), with second-order perturbation energy of 13.01 kcal/mol. The interactions between the  $\text{Br}^-$  ion and the aromatic H atoms have low intensity in the molecular arrangement, configuring *vdw* interactions so that the attractors are at 3.48 Å in the  $C_2-H \cdots \text{Br}$  and 3.06 Å in the  $C_3-H \cdots \text{Br}$  interaction. The results of the NBO calculations showed that the values of  $E_{i-j}^{2\sigma}$  are very small, indicating low stability interactions.

The contact between  $[\text{SMZ}]^+$  cations configures closed-shell interactions, whose charge density is depleted in the BCP. The results showed that the least intense of the interactions occurs between the ammonium and sulfonyl group ( $N_1-H \cdots O_2-S$ ), with the  $-G(\mathbf{r})/U(\mathbf{r})$  ratio corresponding to a very high value, characterizing *vdw* interaction. The interactions observed between the cations have a *vdw* character. The most stable interaction, according to the NBO calculations, is the  $N_1-H \cdots N_3$ , in which the lone pair of  $N_3$  ions hyperconjugate with the  $\sigma^*$  antibonding orbital of the  $N_1-H$  bond, with hyperconjugation energy of 10.61 kcal/mol.

The topological parameters obtained for the interactions between  $\text{Cl}^-$  in SMZCl salt are shown in Table 8, and the molecular graphics are represented in Fig. 9. The results showed that the interactions between the ionic species in the SMZCl salt are closed-shell type. The  $\nabla^2\rho$  values show that the charge density is concentrated on the nuclear attractors. The charge density in the intranuclear region of the  $N_2-H \cdots$

$\text{Cl}$  interaction is 0.16 au, characterizing a shared interaction. The ratio  $-G(\mathbf{r})/U(\mathbf{r}) = 0.7$  also shows that this interaction is partially covalent. The NBO analysis showed that the lone pair of Cl ions hyperconjugate with the  $\sigma^*$  antibonding orbital of the  $N_2-H$  bond with second-order perturbation energy of 41.90 kcal/mol, indicating that the interaction is stable. The distance between attractors is 2.04 Å. The results showed that the  $\text{H}^+$  proton oscillates between  $N_1$  and Cl atoms,  $N_1-H \cdots \text{Cl} \leftrightarrow N_1 \cdots \text{H}-\text{Cl}$ , in the molecular arrangement. However, the charge density is very low in both intranuclear regions ( $\text{H} \cdots \text{Cl}$  and  $N_1 \cdots \text{H}$ ), indicating closed-shell interactions. The H and Cl atoms are at 2.04 Å in the intranuclear region  $N_1-H \cdots \text{Cl}$  and the data indicate *vdw* interactions. The  $N_1 \cdots \text{H}-\text{Cl}$  intranuclear distance is 1.33 Å, and, according to topological analysis, the  $N_1$  and H are bonded by H-bonds. The NBO analysis shows that both interactions are stabilized by hyperconjugation energies. In the  $N_1-H \cdots \text{Cl}$  interaction, the lone pair of Cl ions hyperconjugate with the  $\sigma^*$  antibonding orbital of the  $N_1-H$  bond with a hyperconjugation energy of 20.29 kcal/mol, while in the intranuclear region  $N_1 \cdots \text{H}-\text{Cl}$ , the lone pair of  $N_1$  atoms hyperconjugate with the  $\sigma^*$  antibonding orbital of the  $\text{H}-\text{Cl}$  bond, with hyperconjugation energy of 30.22 kcal/mol. According to the topological parameters, the interactions that bind the  $[\text{SMZ}]^+$  cations in the salt occur through H-bonds. On the other hand, the character of the  $C_2-H \cdots \text{Cl}$  interaction is *vdw*.

## Conclusion

We reported here a comprehensive structural study and energetic properties of ionic structures observed in SMZ ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Br}^-$ , and  $\text{Cl}^-$  counterions). Calculation of the frontier molecular orbital energies showed that the structures of the  $[\text{SMZ}]^+$  and  $[\text{SMZ}]^-$  ions are stable in the drug salts, and through these values, it was possible to predict their active sites. The MEP maps showed the regions in which the charge density is low or high, corroborating the nucleophilic and electrophilic regions of the SMZ species. The results obtained by HS, QTAIM, and NBO indicated that the supramolecular arrangement of SMZ salts is stabilized in their respective API crystalline environments. In SMZNa, the stabilization occurs by ionic interactions involving the  $\text{Na}^+$  cations and the sulfonyl group of the anions  $[\text{SMZ}]^-$ ; on the other hand, the most important interactions in the salts of SMZBr and SMZCl are hydrogen bonds of the anion with the amine group of the  $[\text{SMZ}]^+$  cation. The physical–chemical properties and molecular modeling of SMZ salts ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , and  $\text{Br}^-$ ) are the basis for new SMZ pharmaceutical development steps, such as getting physico-chemical insights on formulations, solubility, and stability processes.

**Acknowledgements** This research was developed with the support of the Brazilian agencies—Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The authors thank the High Performance Computing Center of the Universidade Estadual de Goiás (UEG). L.D.Dias thanks Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for his post-doc grant 151188/2022-0.

**Author contribution** All authors contributed to the conception and design of the study and carried out the theoretical and analytical studies presented. The first version of the manuscript was written by Alice C. B. Morais, Igor D. Borges, and Antônio S. N. Aguiar, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) through a scholarship for students and by the cluster of high-performance computers of the Grupo de Química Teórica e Anápolis Structure (QTEA).

**Data availability** The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

## References

- Wang, L.-Y., et al.: A novel crystalline molecular salt of sulfamethoxazole and amantadine hybridizing antiviral-antibacterial dual drugs with optimal in vitro/vivo pharmaceutical properties. *Eur. J. Pharm. Sci.* **163**, 105883 (2021)
- Patyk-Kaźmierczak, E., Kaźmierczak, M.: Hydrate vs anhydrate under a pressure-(De)stabilizing effect of the presence of water in solid forms of sulfamethoxazole. *Cryst. Growth Des.* **21**, 6879–6888 (2021)
- Kergoat, L., Besse-Hoggan, P., Lereboure, M., Beguet, J., Devers, M., Martin-Laurent, F., Masson, M., Morin, S., Roinat, A., Pesce, S., Bonnineau, C.: Environmental concentrations of sulfonamides can alter bacterial structure and induce diatom deformities in freshwater biofilm communities. *Front. Microbiol.* **12**, 643719 (2021). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643719>
- Song, P., et al.: Exploring the decentralized treatment of sulfamethoxazole-contained poultry wastewater through vertical-flow multi-soil-layering systems in rural communities. *Water Res.* **188**, 116480 (2021)
- de Moura Oliveira, C.H.C., de Melo, C., Doriguetto, A.C.: Sulfamethoxazole salts: crystal structures, conformations and solubility. *New J. Chem.* **43**, 10250–10258 (2019)
- Imchalee, R., Charoenchaitrakool, M.: Gas anti-solvent processing of a new sulfamethoxazole–l-malic acid cocrystal. *J. Ind. Eng. Chem.* **25**, 12–15 (2015)
- Alsubaie, M., Aljohani, M., Erxleben, A., McArdle, P.: Cocrystal forms of the BCS class IV drug sulfamethoxazole. *Cryst. Growth Des.* **18**, 3902–3912 (2018)
- Markovic, M., Zur, M., Ragatsky, I., Cvijić, S., Dahan, A.: BCS class IV oral drugs and absorption windows: regional-dependent intestinal permeability of furosemide. *Pharmaceutics*. **12**, 1175 (2020)
- Mendes, C., et al.: Impact of drug-polymer interaction in amorphous solid dispersion aiming for the supersaturation of poorly soluble drug in biorelevant medium. *AAPS PharmSciTech.* **21**, 189 (2020)
- Gadakh, P., Valvi, S.S., Jagatp, S., Gomase, A.: Solubility enhancement of Sulfamethoxazole by solid dispersion using spray dryer technique. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* **9**, 76–79 (2019)
- Gürbüz, M.U., Ertürk, A.S., Tülü, M.: Synthesis of surface-modified TREN-cored PAMAM dendrimers and their effects on the solubility of sulfamethoxazole (SMZ) as an analog antibiotic drug. *Pharm. Dev. Technol.* **22**, 678–689 (2017)
- Julide, S., Nurten, O.: Study on increasing the solubility and dissolution rate of sulfamethoxazole by cyclodextrins. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 329–340 (2018)
- Wen, X., et al.: Mechanism of Counterion-controlled Regioselective Hydrothiolation of 1,3-Dienes: insights from a density functional theory study. *ACS Catal.* **11**, 7659–7671 (2021)
- Keith, J.R., Rebello, N.J., Cowen, B.J., Ganesan, V.: Influence of Counterion structure on conductivity of polymerized ionic liquids. *ACS Macro. Lett.* **8** 387–392 (2019)
- Gasa, T.B., Valente, C., Stoddart, J.F.: Solution-phase counterion effects in supramolecular and mechanostereochemical systems. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 57–78 (2011)
- Sweetana, S., Akers, M.J.: Solubility principles and practices for parenteral drug dosage form development. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **50**(5), 330–342 (1996)
- Prohotsky, D.L., Zhao, F.: A survey of top 200 drugs—inconsistent practice of drug strength expression for drugs containing salt forms. *J. Pharm. Sci.* **101**, 1–6 (2012)

18. da Costa, P.Q., de Lima, J.E.S., Coelho, H.L.L.: Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz. J. Pharm. Sci.* **45**, 57–66 (2009)
19. Bajaj, S., Singla, D., Sakhuja, N.: Stability testing of pharmaceutical products. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2**, 129–138 (2012)
20. ANVISA.: RDC No200/2017- Ministério da Saúde - MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. 2017, (2018)
21. Spackman, M.A., Jayatilaka, D.: Hirshfeld surface analysis. *Cryst-EngComm*. **11**, 19–32 (2009)
22. McKinnon, J.J., Jayatilaka, D., Spackman, M.A.: Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.* **37**, 3814 (2007). <https://doi.org/10.1039/b704980c>
23. Bader, R.F.W.: Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.* **18**:9–15 (1985)
24. Bader RFW (1994) Atoms in molecules - a quantum theory. Clarendon Press Publication, Oxford
25. Weinhold, F., Landis, C.R.: Discovering chemistry with natural bond orbitals. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. (2012)
26. Weinhold, F., Landis, C.R.: Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2**, 91–104 (2001)
27. Hohenberg, P., Kohn, W.: Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964)
28. Kohn, W., Sham, L.J.: Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138 (1965)
29. Groom, C.R., Allen, F.H.: The Cambridge structural database in retrospect and prospect. *Angewandte Chemie - International Edition* **53**, 662–671 (2014)
30. Farrugia, L.J.: WinGX and ORTEP for windows : an update. *J. Appl. Crystallogr.* **45**, 849–854 (2012)
31. Macrae, C.F., et al.: Mercury : visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **39**, 453–457 (2006)
32. Spek, A.L.: (2003) Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* **36**, 7–13
33. Turner, M. et al.: CrystalExplorer17. Preprint at (2017)
34. S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M. A. S.: No Title. University of Western Australia (2012)
35. Frisch, M. et al.: Gaussian09, Revision E. 01. Gaussian, Inc, Wallingford (2009)
36. Yanai, T., Tew, D.P., Handy, N.C.: A new hybrid exchange-correlation functional using the coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **393**, 51–57 (2004)
37. Vijaya Chamundeeswari, S.P., James Jebaseelan Samuel, E., Sundaraganesan, N.: Molecular structure, vibrational spectra, NMR and UV spectral analysis of sulfamethoxazole. *Spectrochimica acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* **118**, 1–10 (2014). Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.07.063>
38. Zhang, G., Musgrave, C.B.: Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J. Phys. Chem. A.* **111**, 1554–1561 (2007)
39. Li, Y., Evans, J.N.S.: The Fukui function: a key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard-soft-Acid-Base principle. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 7756–7759 (1995)
40. Fukui, K.: Role of frontier orbitals in chemical reactions. *Science.* **197**(218), :747–754 (1982)
41. Grant, G.H., Richards, W.G.: Computational chemistry. Oxford University Press, Oxford England, New York (1996)
42. Mondal, S., Mandal, S.M., Mondal, T.K., Sinha, C.: Structural characterization of new Schiff bases of sulfamethoxazole and sulfathiazole, their antibacterial activity and docking computation with DHPS protein structure. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **150**, 268–279 (2015)
43. Das, D.; et al.: The crystal structure of sulfamethoxazole, interaction with DNA, DFT calculation, and molecular docking studies. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **137**, 560–568 (2015)
44. Lang, E.S., Marques, L.L., de Oliveira, G.M.: Metallation of ligands with biological activity: synthesis and X-ray characterization of polymeric [Cd(sulfamethoxazolato) 2 (CH 3 OH) 2 ] n • x(CH 3 OH). *Zeitschrift für Naturforschung B.* **60**, 1264–1268 (2005)
45. de Moura Oliveira, C.H.C., de Melo, C., Doriguetto, A.C.: Sulfamethoxazole salts: crystal structures, conformations and solubility. *New J. Chem.* **43**, 10250–10258 (2019)
46. Perlovich, G.L., Ryzhakov, A.M., Tkachev, V.V., Hansen, L.K.: Sulfonamide molecular crystals: thermodynamic and structural aspects. *Cryst. Growth Des.* **11**, 1067–1081 (2011)
47. Schober, P., Schwarte L.A.: Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth. Analg.* **126**, 1763–1768 (2018)
48. Zhang G, Musgrave CB (2007) Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J. Phys. Chem. A.* **111**, 1554–1561
49. Bader, R.F.W.: Atoms in molecules - a quantum theory. Clarendon Press Publication, Oxford (1994)
50. Bader, R.F.W.: Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.* **18**, 9–15 (1985)
51. 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.* **2**, 1459–1464 (1984). <https://doi.org/10.1039/P29840001459>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.