



UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI - URCA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BIOLÓGICA - PPQB

IGOR KLEBER CAMPOS LIMA

Propriedades estruturais, vibracionais, e eletrônicas de derivados hidrazonas da hidralazina e isoniazida

CRATO- CE

2025



UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA BIOLÓGICA

IGOR KLEBER CAMPOS LIMA

Propriedades estruturais, vibracionais, e eletrônicas de derivados hidrazonas da hidralazina e isoniazida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Biológica, da Universidade Regional do Cariri, como requisito para obtenção do Título de Doutor em Química Biológica.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Magno

Rodrigues Teixeira

Coorientador: Prof. Dr. Antônio César
Honorato Barreto

CRATO-CE

2025

Ficha Catalográfica elaborada pelo autor através do sistema
de geração automático da Biblioteca Central da Universidade Regional do Cariri - URCA

Campos Lima, Igor KLEBER

L732pp PROPRIEDADES ESTRUTURAIS, VIBRACIONAIS E
ELETRÔNICAS DE DERIVADOS HIDRAZONAS DA HIDRALAZINA E
ISONIAZIDA / Igor KLEBER Campos Lima. CRATO, 2025.

140p.

Tese. Programa de Pós-Graduação em Química Biológica da Universidade
Regional do Cariri - URCA.

Orientador(a): Prof. Dr. ALEXANDRE MAGNO RODRIGUES TEIXEIRA

Coorientador(a): Prof. Dr. ANTÔNIO CÉSAR HONORATO BARRETO

1.CRISTAL , 2.Mycobacterium tuberculosis, 3.Propriedades; I.Título.

CDD: 571.4

IGOR KLEBER CAMPOS LIMA

**Propriedades estruturais, vibracionais, e eletrônicas de derivados
hidrazonas da hidralazina e isoniazida**

Tese apresentada ao Programa de
Pós- Graduação em Química
Biológica, da Universidade Regional
do Cariri, como requisito necessário
para obtenção do Título de Doutor em
Química Biológica

Tese defendida e aprovada em: 30 de maio de 2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente:
 **ALEXANDRE MAGNO RODRIGUES TEIXEIRA**
Data: 19/07/2025 11:56:06-0000
Verifique em <https://validar.dfi.gov.br>

Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira
Orientador - UECE/Campus FAFIDAM

Documento assinado digitalmente:
 **HELIO SILVA DOS SANTOS**
Data: 19/07/2025 11:46:43-0000
Verifique em <https://validar.dfi.gov.br>

Prof. Dr. Hécio Silva dos Santos Membro
Titular Interno - UVA



Prof. Dr. Pedro de Freitas Façanha Filho Membro Titular
Externo – UFMA/Campus Imperatriz



Prof. Dr. Murilo Sérgio da Silva Julião Membro
Titular Externo - UVA



Prof. Dr. Francisco Wagner de Queiroz Almeida Neto Membro
Titular Externo – UECE/Campus CECITEC

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, meus pais, e meu orientador cujo amor, apoio e orientação foram minha fonte de força, apoio e inspiração ao longo desta longa jornada.

Primeiramente à Deus pela força, pela conclusão deste trabalho.

Expresso minha gratidão sincera a URCA por proporcionar um ambiente propício ao aprendizado e crescimento.

As oportunidades e recursos oferecidos por esta instituição desempenharam papel fundamental e capes pelos recursos financeiros fornecidos que foram essenciais para a conclusão desta tese.

Ao meu querido orientador o Prof. Dr. Alexandre Magno Rodrigues Teixeira pela paciência, confiança e pelos seus ensinamentos que muito irão me ajudar no crescimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Hércio Silva dos Santos pelos cristais de hidrazonas dos fármacos hidralazina e isoniazida, como também pelas colaborações no desenvolvimento das pesquisas durante o meu doutorado.

Ao meu coorientador o Prof. Dr. Antônio César Honorato Barreto pelas realizações das medidas espectroscópicas, como também pela coorientação durante o meu doutorado.

Aos membros da banca pelo aceite deste convite.

A minha turma de doutorado e amigos que a URCA me concedeu, que Deus sempre os guie no caminho da perseverança, humildade e dedicação para com o próximo e para com a profissão.

Aos professores do curso de Pós-graduação em Química Biológica (PPQB), todos os colegas de laboratório (LaSEMol) em especial Regivânia e Beatriz por serem sempre cordiais comigo e pelos momentos de alegria, harmonia e ensinamentos.

Que este seja apenas a continuidade de uma trajetória de sucesso pessoal e profissional.

Entrega o teu caminho ao Senhor; confia Nele,
e Ele tudo fará.

Salmo 37:5

CAPÍTULO 1

Figura 1 – Estrutura geral da tese	3
Figura 2 - Fluxograma com as subseções do capítulo sobre fundamentação teórica	5

CAPÍTULO 3

Figura 3 – Célula unitária do cristal de silício com a representação das ligações químicas	12
Figura 4 – Estrutura de banda de metais, semicondutores e isolantes e valores de gap de energia	15
Figura 5 – Valores aproximados de condutividade elétrica de materiais à temperatura ambiente	16
Figura 6 - Esquema de um espectrômetro de RMN	18
Figura 7 - Prótons equivalentes do 1-Bromopropano	18
Figura 8 – Prótons do 1-nitropropano	19
Figura 9 – Anisotropia magnética de um núcleo pela circulação de elétrons de valência	21
Figura 10 – Diagrama dos mecanismos Raman e Rayleigh	24
Figura 11– Tipos de vibrações moleculares. Vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica e vibrações de deformação angular dos tipos tesoura, torção, balanço e rotação	25
Figura 12 – Ilustração dos pontos de grade utilizados pelo software Autodock	28
Figura 13 – Representação da Lei de Bragg	30
Figura 14 - Células unitárias referentes a 14 redes de bravais	32

CAPÍTULO 4

Esquema 1 - Rota de síntese usada na preparação da hidrazona HNFIH	40
Figura 1 - (a) A representação estrutural da molécula da hidrazona HNFIH. (b) A célula unitária do cristal da hidrazona. As cores dos átomos, em bolas brancas, vermelhas, cinzas e roxas, correspondem aos átomos de hidrogênio, oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente	43
Figura 2 - Superfícies de Hirshfeld para a hidrazona HNFIH mapeadas com dnorm (em 2a), índice de forma (em 2b), curvatura (em 2c) e gráficos de impressão digital	44

2D das interações intermoleculares (em 2d para N-H...N e em 2e para C- O...H)

Figura 3 - (a) Espectro ATR-FTIR e, em (b), espectro FT-Raman do cristal de hidrazona HNFIH 46

Figura 4 - (a) Células unitárias em espaços reais e recíprocos, com pontos de alta simetria no espaço recíproco indicados por pontos vermelhos. (b) Estrutura de banda de Kohn-Sham para o cristal de hidrazona HNFIH, traçando direções de alta simetria na primeira zona de Brillouin usando o método GGA+TS e um corte de energia de 830 eV. As transições de lacuna direta são marcadas por setas vermelhas. (c) Densidade parcial de estados (PDOS) detalhando as contribuições atômicas 49

CAPÍTULO 5

Esquema 1 – Rota de síntese utilizada na preparação do HYDPH 59

Figura 1 - Micrografia de microscópio eletrônico de varrimento e análise DSC para o cristal HYDPH 65

Figura 2 - (a) Moléculas de hidrazona (I) e (II) com etiquetas de átomos. (b) A célula unitária do cristal híbrido hidrazona-fosfórico é mostrada em 3D com uma distância interplanar de 3,384. (c) Ião fosfato e moléculas de água. As bolas brancas, vermelhas, cinzentas, azuis e roxas correspondem a átomos de hidrogênio, oxigênio, carbono, azoto e fósforo, respectivamente. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas pretas 66

Figura 3 - Superfícies de Hirshfeld do HYDPH das moléculas I e II mapeadas com d_{norm} (em 3a e 3e), índice de forma (em 3b e 3f), curveless (em 3c e 3g) e gráficos de impressões digitais 2D (em 3d e 3h) das interações intermoleculares do HYDPH 67

Figura 4 - Espectros Raman experimentais e calculados por DFT (nível GGA+TS 1100 eV) para o cristal híbrido hidrazona-fosfórico na gama de 0-1800 cm^{-1} e inserção para a região espectral de 3000-3200 cm^{-1} 70

Figura 5 - Espectros infravermelhos experimentais e calculados por DFT (nível 71
GGA+TS 1100 eV) para o cristal HYDPH na região de 0-1800 cm^{-1} e região espectral
de 2900-3600 cm^{-1}

Figura 6 - Deslocamentos atômicos (atribuições) associados aos modos normais do 73
cristal HYDPH calculados por DFT com o funcional GGA+TS1100 em M235-904 e
M440-3065 cm^{-1} correspondentes às bandas Raman EXP em P09-920 e P24-3050 cm^{-1} .
As setas verdes indicam a direção do modo vibracional normal

Figura 7 - Deslocamentos atômicos (atribuições) associados aos modos normais do cristal 75
HYDPH calculados por DFT com o funcional GGA+TS1100 em M173-638 e M473-
3170 cm^{-1} correspondentes às linhas de absorção no infravermelho EXP em P06-646
e P24-3050 cm^{-1} . As setas verdes indicam a direção do modo vibracional normal

Figura 8 - **Esquerda:** Estrutura de bandas de Kohn-Sham para o cristal HYDPH, 76
traçando direções de alta simetria na primeira zona de Brillouin utilizando o método
GGA + TS e um corte de energia de 830 eV. As transições de hiato indireto estão
assinaladas com setas vermelhas. **Centro:** Densidade parcial de estados (PDOS)
detalhando as contribuições atômicas. **À direita:** Células unitárias nos espaços real e
recíproco, com pontos de alta simetria no espaço recíproco assinalados por pontos
vermelhos

Figura 9 - Comparativo experimental e teórico da raiz quadrada dos espectros de 77
absorção para o cristal HYDPH

Figura 10 - Simulação experimental e teórica (TD-DFT) dos espectros de absorção 78
UV-Vis da hidrazona fosfato de dihidrogênio (em cima) e densidade de estados para o
sistema hidrazona fosfato de dihidrogênio (em baixo)

Figura 11 - Seis primeiras transições eletrônicas da hidrazona de di-hidrogenofosfato 79
de acordo com os cálculos TD- DFT.

Figura 12 - (A) Representação tridimensional do espaço conformacional da proteína 80
PknB em complexo com os ligandos HYDPH e MIX, representação tridimensional das
interações ligando-proteína de (B) HYDPH e (C) MIX, com os valores de EA
xi

realçados (D) mapa de calor das distâncias das interações com resíduos do local de inibição.

Figura 13 - (A) Mapa do potencial de lipofilicidade molecular (MLP) com os valores de logP, TPSA e pKa destacados, (B) gráfico da variação da carga líquida em função da variação do pH e dos valores de pKa calculados, (C) alinhamento entre a lipofilicidade a pH fisiológico e o peso molecular (MW), em que a área amarela indica um equilíbrio entre a permeabilidade e a depuração, e (D) alinhamento entre logP e TPSA para análise da viabilidade farmacocinética do HYDPH como candidato a fármaco da MPO 84

Figura 14 - (A) Teste de semelhança com compostos depositados na base de dados DrugBank® para estimar o perfil de permeabilidade celular efetiva e a lesão hepática induzida por durg (DILI), (B) previsão da absorção intestinal humana (HIA) e (C) previsão da permeabilidade no SNC por logBB 85

Figura 15 - (A) Previsão da toxicidade aguda em ratos para diferentes vias de administração: oral, intraperitoneal (IP), intravenosa (IV) e subcutânea (SC). (B) Teste de semelhança com subestruturas tóxicas e reativas, (C) mapa da contribuição estrutural para a resposta tóxica orgânica e (D) previsão do local do metabolismo hepático 87

TABELAS 65

Tabela 1 - Dados de ressonância magnética nuclear da HYDPH 82

Tabela 2 - Dados de simulações de docking molecular entre os ligandos HYDPH, MIX, Isoniazida, Pirazinamida e Rifampicina com a proteína PknB e detalhes das interações ligando-proteína expressos como tipo de interação, resíduo de aminoácido e distância. 83

Tabela 3 - Propriedades físico-químicas do HYDPH calculadas e aplicadas ao sistema MPO da Pfizer para análise de fármacos 86

Tabela 4 - Atributos farmacocinéticos previstos expressos em descritores de PAMPA (permeabilidade celular), metabolismo e toxicidade (lesão hepática induzida por fármaco - DILI) 112

Anexo 1

Tabela S1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o HYDPH

Anexo 2

113

Tabela S2. Coordenadas atômicas de todas as quatro moléculas de hidrazona, quatro moléculas de ácido fosfórico e seis moléculas de água no cristal triclinico de acordo com nossos dados experimentais e após nossa minimização da geometria da célula unitária DFT no nível de cálculo GGA+TS 1100

Anexo 3

115

Tabela S3. Parâmetros de rede a , b , c e seus desvios Δa , Δb , Δc (em Å, calculados por DFT em vários níveis) com relação aos valores experimentais. O volume V e seu desvio ΔV são dados em Å³ e a célula unitária os ângulos α , β , γ e seus desvios $\Delta\alpha$, $\Delta\beta$, $\Delta\gamma$ (em graus) em relação ao experimento também são apresentados

116

Anexo 4

Tabela S4. Atribuição de modos vibracionais com base em DFT do espectro Raman com picos ω_{EXP} (em cm⁻¹) na faixa de 0 a 1800 cm⁻¹ e inserção de 3000 a 3200 cm⁻¹. Eles são baseados no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

116

Tabela S5. Atribuição de modos vibracionais baseados em DFT do espectro infravermelho com picos ω_{EXP} (em cm⁻¹) na faixa de 0 a 1800 cm⁻¹. Eles são baseados no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

117

Tabela S6. Atribuição de modos vibracionais baseados em DFT do espectro infravermelho com bandas ω_{EXP} (em cm⁻¹) na faixa de 2800-3600 cm⁻¹. Elas são baseadas no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

Símbolo, sigla ou abreviatura	Significado
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
BBB	Barreira Hematoencefálica
BS	Estrutura de Banda
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DRX	Difração de Raio X
DOS	Densidade de Estados
DSC	Calorimetria Diferencial de Varrimento
EA	Energia de Afinidade
IR	Infravermelho
HYDPH	(λ^5 -fosfanetretol)[2-(ciclohexilmetil)hidrazina-1-il](piperidina-4-il)hidrato
HNFIH	2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina
HOMO	Orbital Molecular de Mais Alta Energia Ocupado
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	Desvio Quadrático Médio (Root Mean Square Deviation)
Log D	Constante de Distribuição
Log P	Coeficiente de Partição
Log S	Coeficiente de Solubilidade
LUMO	Orbital Molecular de Mais Baixa Energia Desocupado
MEV	Microscopia Eletrônica de Varrimento
modelo QSAR	Relação Quantitativa de Estrutura-Atividade
PKa	Constante de Ionização
PknB	Proteína quinase B

UV-VIS	Ultravioleta-Visível
J	Constante de Acoplamento
Log $D_{7,4}$	Coeficiente de Distribuição em pH 7,4
pKa	Constante de Ionização

AGRADECIMENTOS.....	vii
TABELAS, FIGURAS E ANEXOS	ix
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxi
IMPORTÂNCIA/RELEVÂNCIA PARA A SOCIEDADE.	xxiii
CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO GERAL.	1
1.1 Estratégias de Pesquisa.....	1
1.2 Estrutura da Tese	3
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo Geral	7
2.2 Objetivos Específicos.....	7
2.3 Objetivos e Questionamentos.....	8
CAPÍTULO 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
3.0 Importância da Síntese Orgânica	11
3.1 Estudo com cristais.....	11
3.2 Propriedades químicas das hidrazonas.....	13
3.2.1 Hidrazonas de piridina.....	14
3.3 Propriedades dos semicondutores.....	14
3.4 Espectroscopia	16
3.4.1 Ressonância Magnética Nuclear.....	17
3.4.1.1 Espectrômetro de RMN ¹ H.....	17
3.4.1.2 Número de Sinais no Espectrômetro de RMN.....	18
3.4.1.3 Posições Relativas dos Sinais de RMN ¹ H.....	19
3.4.1.4 Integração dos Sinais de RMN.....	20
3.4.1.5 Desdobramento dos Sinais.....	20
3.4.1.6 Deslocamento Químico e Blindagem.....	21
3.5 Espectroscopia no infravermelho.....	21
3.6 Espalhamento Raman	23
3.7 Vibrações Moleculares.....	24
3.8 Estudo ADMET.....	26
3.8.1 Farmacocinética.....	26
3.8.2 Constante de Distribuição em pH 7,4.....	26
3.8.3 Constante de Ionização.....	26
3.8.4 Coeficiente de Solubilidade.....	27
3.8.5 Biodisponibilidade Oral.....	27
3.8.6 Barreira hematoencefálica.....	27
3.9 Docagem Molecular.....	28
3.10 Generalidades da Difração de Raio X(DRX).....	29

3.10.1 Rede Cristalina.....	31
3.11 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	32

CAPÍTULO 4 Propriedades estruturais, vibracionais, de estrutura de banda e de densidade parcial de estados para o cristal de hidrazona de 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina

RESUMO	38
4.1 INTRODUÇÃO.....	39
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.2.1 Síntese da hidrazona HNFIH.....	40
4.2.2 Caracterização experimental	40
4.2.3 Cálculos DFT	41
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.3.1 Análise estrutural.....	42
4.3.2 Análise vibracional.....	45
4.3 Estrutura de banda e densidade parcial dos estados.....	47
4.4 CONCLUSÃO.....	50
AGRADECIMENTOS	50
REFERÊNCIAS.....	52

CAPÍTULO 5 Síntese, estrutura cristalina, análises estruturais e espectroscópicas, estudos *in silico* e DFT de um novo derivado da isoniazida contra *Mycobacterium Tuberculosis*.....

RESUMO.	57
5.1 INTRODUÇÃO	58
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS	59
5.2.1 Síntese do cristal híbrido hidrazona-fosfórico(HYDPH).....	59
5.2.2 Caracterização experimental	59
5.2.3 Detalhes computacionais DFT.....	60
5.2.4 Docagem molecular	62
5.2.5 Análise ADMET	63
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
5.3.1 Análise NMR.....	64
5.3.2 Imagem SEM do cristal HYDPH e análise térmica.....	65
5.3.2 Características estruturais do cristal de HYDPH a partir de análises DFT e espectroscopias vibracionais.....	65
5.3.3 Estrutura eletrônica e densidade de estados.....	76

5.3.4 Espectros de absorção ótica experimentais e teóricos do cristal HYDPH.	7 7
5.3.5 Espectros de absorção UV-vis, análise da densidade de estados, energias orbitais das estruturas HOMO-LUMO e análise da superfície Hirschfeld para uma única molécula de HYDPH	78
5.3.6 Análise de acoplamento molecular	80
5.3.7 Análise ADMET	83
5.3.7.1 Análise topológica e toxicodependência.....	83
5.3.7.2 Descritores previstos PAMPA.....	85
5.3.7.3 Local de metabolismo e previsão da toxicidade.....	87
5.4 Conclusão.....	88
REFERÊNCIAS.....	91
CAPÍTULO 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	99
6.1 ASPECTOS GERAIS DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	99
6.2 CONCLUSÕES GERAIS.....	100
6.3 PERSPECTIVAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS.....	103
CAPÍTULO 7 REFERÊNCIAS.....	104
CAPÍTULO 8 ANEXOS e APÊNDICES.....	112

Propriedades estruturais, vibracionais, e eletrônicas de derivados hidrazonas da hidralazina e isoniazida

RESUMO

Introdução: As hidrazonas derivadas da hidralazina e da isoniazida pertencem a uma classe de compostos cujas propriedades químicas, físicas, farmacológicas e tecnológicas têm atraído considerável interesse científico devido à sua ampla gama de aplicações. O medicamento hidralazina é utilizado como redutor de pressão arterial de emergência para pacientes em crise hipertensiva, enquanto os derivados da hidralazina demonstraram várias propriedades farmacológicas e são materiais potenciais para células solares orgânicas e aplicações ópticas não lineares. A isoniazida é um pró-fármaco utilizado como primeira escolha para o tratamento quimioterápico da tuberculose, uma infecção causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, e os derivados de hidrazona da isoniazida demonstraram-se promissores no desenvolvimento de alternativas aos medicamentos de referência para o tratamento da tuberculose, além de oferecerem aplicações para uso na área de ciência dos materiais. **Objetivo:** Neste trabalho foi realizado um estudo do cristal de hidrazona derivado da hidralazina de nome 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (HNFIH) para determinar suas propriedades estruturais, vibracionais e eletrônicas, bem como investigar as propriedades estruturais, espectroscópicas e farmacológicas de um novo cristal híbrido orgânico-inorgânico de hidrazona derivado da isoniazida denominado de (λ^5 -fosfanetetrol)[2-(ciclohexilmetil)hidrazina-1-il](piperidina-4-il)hidrato de metanol (HYDPH). **Metodologia:** A estrutura cristalina do HNFIH foi confirmada por difração de raios X de monocristal (XRD), e a análise da superfície de Hirshfeld foi utilizada para destacar as suas principais interações intermoleculares. Análises espectroscópicas usando técnicas FT-Raman e ATR-FTIR, apoiadas por cálculos DFT usando o programa Gaussian 09, foram realizadas para obter os modos vibracionais do HNFIH. A estrutura da banda e a densidade de estados (DOS) foram avaliadas por cálculos DFT para o cristal HYDPH usando o código CASTEP para obter suas propriedades eletrônicas. Enquanto o cristal HYDPH foi caracterizado por espectroscopia NMR, XRD, FT-IR, Raman, UV-Vis, espectroscopia, análises por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e calorimetria diferencial de varredura (DSC), e por cálculos DFT para obter informações sobre suas propriedades moleculares e cristalinas, bem como *estudos in silico* por docagem molecular e ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) para avaliar o potencial farmacológico deste cristal híbrido orgânico-inorgânico de hidrazona derivado da isoniazida. A proteína quinase pknB foi utilizada para a docagem molecular, que foi realizada utilizando o software AutodockVina, que gerou as poses e escolheu as melhores poses de acordo com dois critérios: energia de afinidade e valor RMSD. As propriedades farmacocinéticas foram estimadas utilizando o sistema de classificação “druglikeness” e as análises foram realizadas utilizando o software MarvinSketch® Chemaxon. **Resultados e discussões:** A difração de raios X de monocristal confirmou a estrutura cristalina do hidrazona HNFIH, que em 100 K apresentou estrutura monoclinica com grupo espacial P21/c e quatro moléculas por célula unitária. A análise das superfícies de Hirshfeld para o cristal HNFIH mostrou que a estrutura cristalina é estabilizada por interações intermoleculares de ligações de hidrogênio e curtos contatos relevantes. Os principais modos de vibração do HNFIH, incluindo as vibrações de estiramento N-H e C-H e os modos de deformação associados ao grupo nitro, foram atribuídos. A densidade projetada de estados (PDOS) revelou que os átomos de carbono ~~con~~tribuem significativamente para as bandas

de valência e condução do cristal. O estudo do cristal híbrido orgânico-inorgânico hidrazona-fosfórico-água (HYDPH) foi essencial para conhecer suas propriedades moleculares, cristalinas e farmacológicas. A fotografia obtida por microscopia eletrônica de varredura revelou uma estrutura prismática para o cristal HYDPH, e a análise DSC mostrou que o cristal HYDPH funde em 99,1 °C. Os dados de XRD revelam que o cristal HYDPH tem uma estrutura triclinica com um grupo espacial P1 e quatro moléculas por célula unitária. As superfícies de Hirshfeld mapeadas com *dnorm*, *shape index*, *curvedness*, e 2D fingerprint plots indicam as principais interações intermoleculares que ocorrem no cristal HYDPH. O estudo de docagem molecular revelou que o composto hidrazona HYDPH tem potencial como agente antituberculose, pois se liga ao local de ligação da proteína quinase PknB da *Mycobacterium tuberculosis*. A análise ADMET mostrou boa estabilidade metabólica e baixa toxicidade aguda, conforme demonstrado pelos parâmetros físico-químicos obtidos. **Conclusões:** O cristal de hidrazona derivado da hidralazina HNFIH em 100 K tem uma estrutura monoclinica com grupo espacial P2₁/c com quatro moléculas por célula unitária, enquanto o cristal de hidrazona derivado da isoniazida HYDPH em 150 K exibe uma estrutura triclinica com um grupo espacial P1 e quatro moléculas por célula unitária. A análise das superfícies de Hirshfeld para os cristais HNFIH e HYDPH possibilitou identificar as interações intermoleculares responsáveis para manter o empacotamento do cristal e seu alinhamento molecular. A análise vibracional permitiu identificar os principais modos vibracionais associados às bandas Raman e infravermelha desses cristais moleculares, incluindo seus modos de rede do HYDPH cristal. Cálculo DFT da estrutura banda eletrônica indica que o cristal HNFIH exibe comportamento semicondutor com um *gap* de banda indireto de aproximadamente 1,35 eV. O estudo de docagem molecular revelou que o composto hidrazona HYDPH se liga ao sítio de inibição da proteína quinase pknB da *Mycobacterium tuberculosis*, sugerindo potencial como agente antituberculoso. Em relação à previsão ADMET, nossos resultados indicam que o composto hidrazona HYDPH possui alta absorção farmacocinética, baixa lipofilicidade que facilita sua distribuição pela corrente sanguínea, boa estabilidade metabólica e baixa resposta tóxica aguda quando administrada por via oral. Portanto, esses estudos *in silico* tornam o composto hidrazona HYDPH promissor como agente farmacológico, e com potencial para o tratamento contra o *Mycobacterium Tuberculosis*.

Palavras-Chave: *Mycobacterium tuberculosis*; FT-Raman; ATR-FTIR, UV-Vis; Cálculos DFT

Agradecimentos: Agradecemos ao Núcleo de Computação de Alto Desempenho da UFRN (NPAD/UFRN) e ao CENAPAD/UFC pela disponibilização do software Gaussian e dos recursos computacionais. Agradecemos também ao Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará pelas medidas de difração de raios X, FT-Raman, ATR-FTIR, UV-Vis, MEV e DSC, e ao Laboratório de Bioprospecção e Monitoramento de Recursos Naturais (LBMRN-UECE) pelos cálculos de docagem molecular e ADMET. Nossos agradecimentos são extensivos à FUNCAP, CNPq e a CAPES pelo apoio financeiro.

Structural, vibrational and electronic properties of hydrazone derivatives of hydralazine and isoniazid

ABSTRACT

Introduction: Hydrazones derived from hydralazine and isoniazid belong to a class of compounds whose chemical, physical, pharmacological, and technological properties have attracted considerable scientific interest due to their wide range of applications. The drug hydralazine is used as an emergency blood pressure reducer for patients in hypertensive crisis, while the hydralazine derivatives have demonstrated various pharmacological properties and are potential materials for organic solar cells and nonlinear optical applications. Isoniazid is a prodrug used as the first choice for the chemotherapeutic treatment of tuberculosis, an infection caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*, and the hydrazone derivatives of isoniazid have demonstrated promising in the development of alternatives to reference drugs for the treatment of tuberculosis, as well as offering applications for use in the field of materials science. **Objectives:** In this work, a study was conducted on the hydrazone crystal derived from hydralazine named 2-(4-nitrobenzylidene)-1-(phthalazine-1(2H)-ylidene)hydrazine (HNFIH) to determine its structural, vibrational, and electronic properties, as well as to investigate the structural, spectroscopic and pharmacological properties of a new organic-inorganic hybrid hydrazone crystal derived from isoniazid called (λ^5 -phosphanetetrol)[2-(cyclohexylmethyl)hydrazine-1-yl](piperidine-4-yl)methanol hydrate (HYDPH). **Methodology:** HNFIH crystalline structure was confirmed by single-crystal X-ray diffraction (XRD), and Hirshfeld surface analysis was used to highlight its key intermolecular interactions. Spectroscopic analyses using FT-Raman and ATR-FTIR techniques, supported by DFT calculations using the Gaussian program were carried out to obtain the vibrational modes of HNFIH. Band structure and density of states (DOS) were evaluated by DFT calculations for the HYDPH crystal using the CASTEP code to obtain their electronic properties. Whereas the HYDPH crystal was characterized by NMR, XRD, FT-IR, Raman, UV–Vis spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM) and differential scanning calorimetry (DSC) analyses, and DFT calculations to obtain information on their molecular and crystalline properties, as well as *in silico* studies by molecular docking and ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) to evaluate the pharmacological potential of this organic-inorganic hybrid hydrazone crystal derived from isoniazid. The protein kinase pknB was used for the molecular docking, which was carried out using the AutodockVina software, which generated the poses and chose the best poses according to two criteria: affinity energy and RMSD value. The pharmacokinetic properties were estimated using the “druglikeness” scoring system and the analyses carried out using the MarvinSketch® Chemaxon software. **Results and discussion:** Single crystal X-ray diffraction confirmed the crystal structure of the hydrazone HNFIH, which at a temperature of 100 K showed a monoclinic structure with space group P21/c and four molecules per unit cell. The Hirshfeld surface analysis for the HNFIH crystal showed that the crystal structure is

stabilized by intermolecular interactions of hydrogen bonds and relevant intermolecular contacts. The main vibrational modes of HNFIH, including the N-H and C-H stretching vibrations and deformation modes associated with the nitro group were assigned. The projected density of states (PDOS) revealed that carbon atoms contribute significantly to the valence and conduction bands of the crystal. The study of the hydrazone-phosphoric-water organic-inorganic hybrid crystal (HYDPH) was essential to know their molecular, crystalline and pharmacological properties. The photograph obtained by scanning electron microscopy revealed a prism structure for the HYDPH crystal and the DSC analysis showed the HYDPH crystal melts at 99.1 °C. XRD data reveals that the HYDPH crystal has a triclinic structure with a $P\bar{1}$ space group and four molecules per unit cell. Hirshfeld surfaces mapped with dnorm, shape index, curvedness, and 2D fingerprint plots indicates the main intermolecular interactions that occur in the HYDPH crystal. Molecular docking revealed that the HYDPH hydrazone compound has potential as an anti-tuberculosis agent, as it binds to the binding site of the PknB protein kinase of *Mycobacterium tuberculosis*. ADMET analysis showed good metabolic stability and low acute toxicity, as demonstrated by the physicochemical parameters obtained. **Conclusions:** The hydrazone crystal derived from hydralazine HNFIH at 100 K has a monoclinic structure with space group P21/c with four molecules per unit cell, whereas the hydrazone crystal derived from isoniazid HYDPH at 150 K exhibits a triclinic structure with a $P\bar{1}$ space group and 4 molecules per unit cell. Hirshfeld surfaces analysis for HNFIH and HYDPH crystals enabled the identification of intermolecular interactions responsible for maintaining crystal packing and molecular alignment. The vibrational analysis allowed us to identify the main vibrational modes associated with Raman and infrared bands of these molecular crystals, including the lattice modes of the HYDPH crystal. DFT calculation of the electronic band structure indicates that the HNFIH crystal exhibits semiconducting behavior with an indirect band gap of approximately 1.35 eV. Molecular docking revealed that HYDPH hydrazone molecule binds at the *Mycobacterium tuberculosis* protein inhibition site, suggesting potential as an antituberculosis agent. Regarding the ADMET prediction, our results indicate that the HYDPH hydrazone compound has high pharmacokinetic absorption, low lipophilicity that facilitates its distribution through the bloodstream, good metabolic stability, and low acute toxic response when administered orally. Therefore, these *in silico* studies make the HYDPH hydrazone compound promising as a pharmacological agent with potential for the treatment of *Mycobacterium tuberculosis*.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; FT-Raman; ATR-FTIR, UV-Vis; DFT calculations

Acknowledgements: We are grateful to the UFRN High Performance Computing Center (NPAD/UFRN) and CENAPAD/UFC for providing the Gaussian software and computing resources. We also thank the Physics Department of the Federal University of Ceará for the X-ray diffraction, FT-Raman, ATR-FTIR, UV-Vis, SEM and DSC measurements., and to the Laboratory of Bioprospecting and Monitoring of Natural Resources (LBMRN-UECE) for the molecular docking and ADMET calculations. Our special thanks go to FUNCAP, CNPq and CAPES for the financial support.

A pesquisa abrangente que engloba síntese, caracterização estrutural, eletrônica e vibracional de um novo cristal híbrido dihidrazona-fosfórico, por meio de análises *in silico* ADMET e docking molecular, análise térmica e MEV, como também a caracterização eletrônica, vibracional e estrutural de um cristal de hidrazona desempenha um papel crucial no avanço científico, busca por novos compostos com características particulares e que podem auxiliar na melhoria da qualidade de vida da população. A síntese desses compostos permite a obtenção de moléculas com propriedades específicas, impulsionando o desenvolvimento de novos materiais, medicamentos, tecnologias e oferecendo oportunidades interessantes para a inovação de materiais e na fabricação de dispositivos funcionais. A caracterização estrutural e as técnicas espectroscópicas oferecem insights essenciais sobre interações moleculares, essenciais para compreender comportamento e eficácia encorajando a investigação subsequente e apresentando aplicações tecnológicas na ciência dos materiais e na optoeletrônica.

1.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Uma das técnicas analíticas utilizada nessa tese é a técnica de espectroscopia no infravermelho(IR) que é comumente encontrada em muitos laboratórios de pesquisa e no qual é possível utilizar a amostra em estado sólido amorfo ou cristalino, soluções aquosas, solventes orgânicos, filmes, pastilhas de KBr e membranas (MANTSCH; CHAPMAN 1996; FORATO et al., 2010). Já a Ressonância Magnética Nuclear(RMN) é outra técnica da química analítica que apresenta sua importância pois pode ser utilizada não só para determinar as estruturas de moléculas, mas também para verificar o teor da pureza de uma determinada amostra, acompanhar o rendimento de uma reação de síntese e analisar quantitativamente amostras contendo misturas de compostos cuja estrutura é conhecida (PAULI; JAKI; LANKIN, 2005).

Além disso, a técnica de RMN tem se mostrado muito útil não apenas para a elucidação estrutural como foi o caso do cristal de HYDPH objeto de estudo desta tese, mas também, para a determinação da estereoquímica absoluta, na quantificação de um produto em mistura e no acompanhamento do rendimento de uma reação química na indústria (LIMA, 2013).

Dessa forma, as técnicas analíticas utilizadas nesta tese para caracterização dos cristais HYDPH e HNFIH, a saber: no infravermelho (IR), espalhamento Raman e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Ultravioleta-Vísivel(UV-Vis), atualmente, constituem os principais recursos usados na identificação e elucidação de uma variedade de substâncias orgânicas, sendo de fundamental importância na determinação da pureza e quantificação de substâncias orgânicas, como também no controle, acompanhamento de reações e processos de separação (LOPES; FASCIO, 2004; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009).

Dentre as inúmeras vantagens abrangidas por todos os métodos espectroscópicos mencionados anteriormente e utilizados nesta tese, incluem: a redução no tempo de análise, a diminuição substancial nas quantidades das amostras, ampliação na capacidade de identificar ou caracterizar substâncias complexas, não permitindo a destruição da amostra, o detalhamento espectral e a sensibilidade conformacional e ambiental (LOPES; FASCIO, 2004; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009).

O uso da técnica de difração de Raios X(DRX) no cristal HYDPH merece sua importância uma vez que trata-se do estudo estrutural a nível atômico e na determinação do arranjo tridimensional em estruturas cristalinas de compostos orgânicos e inorgânicos e é um

importante etapa tanto no desenho de novas substâncias como no desenvolvimento de novos procedimentos para a síntese de novos compostos já conhecidos (CHERNICHEV 2001).

Para estudos *in silico* um dos métodos da química computacional de escolha que é frequentemente utilizado para o estudo das interações no complexo ligante-receptor é a docagem molecular, que segundo FERREIRA et al. (2015) se apresenta como uma ferramenta essencial para o início das pesquisas de desenvolvimento de novas drogas, sendo utilizada quando se deseja prever, com um considerado grau de precisão, tais interações como foi o caso do HYDPH com a proteína PknB. Estes métodos, de acordo com LATORRACA et al. (2017), também fornecem informações importantes que possibilitam a comparação entre diferentes estados conformacionais quando temos o mesmo ligante associado.

Outro método utilizado *in silico* e de suma importância tem relação com a predição das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas sendo pois uma ferramenta importante no desenvolvimento de fármacos. Por meio de cálculos computacionais é possível prever características físico-químicas e farmacocinéticas de uma molécula, a fim de avaliar *in silico* seu potencial clínico farmacológico e sua possível toxicidade. Estes estudos são conhecidos como ADMET (de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) e são calculados por equações analíticas, de acordo com modelo QSAR (relação quantitativa de estrutura-atividade) (VIANA, 2023)

O estudo dos parâmetros ADMET devem ser analisados para se obter um bom perfil farmacocinético, conseqüentemente, uma biodisponibilidade apropriada. Para que um composto químico que demonstra atividade em testes *in vitro* seja elevado a um composto bioativo é necessário que se satisfaçam alguns critérios relacionados a ADMET. O composto apresente relativa estabilidade em meio ácido e básico, hidrossolubilidade para facilitar sua distribuição pela corrente sanguínea e uma relativa lipossolubilidade, propriedade essa que facilita o composto atravessar a membrana celular e apresentar boa disponibilidade nas células (OLIVEIRA, 2004).

A concentração do fármaco nos tecidos e o tempo de meia-vida são fatores cruciais que determinam a dosagem e a escolha da via de administração para garantir os níveis de concentração do fármaco na faixa terapêutica desejada por um tempo apropriado. A concentração abaixo da faixa pode afetar a efetividade do tratamento, e concentração elevadas podem levar a toxidez (GLEESON et al., 2011). Atualmente, é crescente os esforços no campo de pesquisa considerando importante o estudo *in silico* de propriedades de ADMET (BOCCI et al, 2017).

1.2 ESTRUTURA DA TESE

A estrutura da tese(figura 1) é organizada levando em considerando as seções e sub-seções essenciais para a escrita, leitura e composição desta tese. Inicialmente o capítulo 1 de introdução geral se divide em dois eixos: estratégias de pesquisa nesse eixo temos a apresentação das técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear(RMN), espectroscopia de espalhamento Raman e infravermelho destacando sua importância e vantagens, como também métodos de difração de raios X (DRX) e métodos *in silico* de docagem molecular essencial nas pesquisas iniciais como potenciais candidatos a drogas e na previsão de interações ligante-receptor e estudo de previsão das propriedades farmacológicas ADMET(Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) na avaliação de seu potencial clínico farmacológico e toxicidade devendo pois satisfazer alguns critérios como hidrossolubilidade, estabilidade em meio ácido e básico e lipossolubilidade para ser considerado um composto bioativo; no segundo eixo temos a organização da tese.

Figura 1 – Estrutura geral da tese



Fonte: LIMA, I.K.C., 2025

O capítulo 2 temos elencados os objetivos da tese, sub-tópico com o objetivo geral e outro com uma lista de sub-tópicos constando os objetivos específicos desta tese. No terceiro eixo temos os objetivos e questionamentos, no primeiro parágrafo deste sub-tópico foram descritos os diversos motivos pelos quais se pretendeu trabalhar com substâncias sintéticas derivadas de compostos com propriedades interessantes como a isoniazida e a hidrazona; no segundo parágrafo quais os resultados que o estudo com os compostos poderiam fornecer; terceiro parágrafo temos os principais resultados do cristal de hidrazona, como a difração de raios X, infravermelho, espalhamento raman e análise da superfície Hirshfeld; no quarto parágrafo são discutidos os resultados da estrutura de banda e densidade parcial dos estados; no quinto parágrafo temos o resultado de docagem molecular o qual é muito relevante para este trabalho; no sexto parágrafo temos perfil ADMET para satisfazer o perfil farmacológico satisfatório; no sétimo parágrafo as técnicas de espalhamento raman, infravermelho, ressonância magnética nuclear e ultravioleta-vísível essenciais no decorrer do processo de caracterização do cristal; no oitavo parágrafo resultados da técnica de difração de raio X, imagem obtida por microscópio eletrônico de varrimento e análise térmica por DSC; no nono parágrafo alguns questionamentos sobre o trabalho são abordados e o último parágrafo retoma o objetivo geral desta tese.

O capítulo 3 trata-se da fundamentação teórica como pode ser observado em detalhes na figura 2, o primeiro eixo temos a importância da síntese orgânica: importância da síntese orgânica na indústria farmacêutica; síntese química na otimização de compostos farmacêuticos e colaboração entre a química e a biologia. No eixo sobre estudo com cristais que trata sobre a obtenção de cristais, também é apresentada a célula unitária do cristal de silício, aplicações dos cristais moleculares, polimorfismo em cristais e interações em cristais. Em seguida é apresentando o eixo sobre as propriedades químicas das hidrazonas que trata brevemente sobre síntese, estrutura química geral das hidrazonas em seguida trata das aplicações químicas e suas reações. Subeixo sobre hidrazonas de piridina descreve a propriedade quelante relacionada a presença desse anel em hidrazonas e hidralazinas. Em propriedades dos semicondutores que tratou sobre gap energia, classificação dos semicondutores, isolantes e metais e suas propriedades físicas e temperatura. No eixo sobre espectroscopia temos uma definição inicial do termo; segue para subtópico sobre ressonância magnética nuclear(RMN): como ocorre o fenômeno da ressonância; núcleos de C e H; nos subtópicos seguintes sobre RMN: ilustração do espectrômetro de RMN e seu funcionamento; número de sinais no espectrômetro de RMN ^1H ; posições relativas dos sinais de RMN ^1H ; integração dos sinais de RMN; desdobramento dos sinais e deslocamento e blindagem. 3 eixos

que se ligam: espectroscopia no infravermelho, espalhamento Raman e vibrações moleculares. Eixo sobre estudo ADMET divide-se em: farmacocinética – fases de administração do fármaco; constante de distribuição a pH 7,4(Log D_{7,4}) – descritores Log P e Log D; constante de ionização (pKa); constante solubilidade(Log S); biodisponibilidade oral; barreira hematoencefálica. Subtópico sobre docagem molecular e generalidades da difração de raio X(DRX), contendo este o subtópico rede cristalina e encerrando com calorimetria exploratória diferencial.

Figura 2 – Fluxograma com as subseções do capítulo sobre fundamentação teórica



Fonte: LIMA, I.K.C., 2025

O capítulo 4 temos a produção científica o manuscrito submetido intitulado: “Propriedades estruturais, vibracionais, de estrutura de banda e de densidade parcial de estados para o cristal de hidrazona de 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina”.

O capítulo 5 temos a produção científica o artigo aceito intitulado: “Síntese, estrutura cristalina, análises estruturais e espectroscópicas, estudos *in silico* e DFT de um novo derivado da isoniazida contra *Mycobacterium Tuberculosis*”.

No capítulo 6 sobre as considerações finais temos o primeiro eixo aspectos gerais da produção científica, primeiro parágrafo trata da importância da utilização do cristal de hidrazona; segundo parágrafo trata dos principais resultados das análises estrutural,

vibracional e eletrônica de um cristal de hidrazona sintetizado a partir da hidralazina. O terceiro parágrafo apresenta os principais resultados do estudo com cristal híbrido orgânico-inorgânico de hidrazona-fosfórico e o último parágrafo mostra as contribuições e aplicabilidades do estudo com os dois cristais. No eixo seguinte temos as conclusões gerais e no seguinte as perspectivas de aplicações futuras.

No capítulo 7 temos as referências utilizadas nessa tese. E no capítulo 8 os anexos das tabelas do cristal HYDPH.

2.1. Objetivo Geral

- Realizar um estudo das propriedades estruturais, vibracionais, eletrônicas e ópticas de derivados hidrazonas da hidralazina e isoniazida.

2.2. Objetivos Específicos

- Determinar a estrutura do cristal de hidrazona 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (HNFIH) sintetizado por meio de uma reação de condensação entre hidralazina e 2-nitrobenzaldeído;
- Determinar a estruturas cristal de hidrazona, (λ^5 -phosphanetetrol) [2- (ciclohexilmetil) hidrazina-1-il] (piperidin-4-il) hidrato de metanol (HYDPH) sintetizado através de uma reação ácida entre benzaldeído e isoniazida;
- Determinar a estrutura molecular da hidrazona HYDPH pela técnica de ressonância nuclear magnética (RMN);
- Obter a superfície de Hirshfeld para investigar as interações intermoleculares entre moléculas dos cristais moleculares HNFIH e HYDPH;
- Realizar medidas de espalhamento Raman e espectroscopia infravermelho dos cristais moleculares HNFIH e HYDPH;
- Investigar análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) do cristal HYDPH para investigar a sua estabilidade estrutural;
- Determinar a morfologia do cristal HYDPH por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)
- Realizar cálculos computacionais usando a Teoria do Funcional Densidade (DFT) para determinar as propriedades estruturais, vibracionais, e eletrônicas das moléculas e/ou cristais moleculares HNFIH e HYDPH;
- Realizar medida de espectroscopia UV-Vis, e cálculos computacionais usando a T Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) na molécula de hidrazona HYDPH para identificar suas transições eletrônicas;
- Realizar estudos de docagem molecular para investigar as possíveis interações da proteína quinase B (PknB) de *Mycobacterium tuberculosis* com os fármacos isoniazida, pirazinamida, e rifampicina, em relação a molécula de hidrazona HYDPH;
- Determinar as propriedades farmacocinéticas por ADMET (Absorção, distribuição,

metabolismo, excreção e toxicidade) da molécula de hidrazona HYDPH.

2.3 Objetivos e Questionamentos

A busca por novas substâncias derivados de plantas ou sintetizados em laboratórios não descritos na literatura que apresentem determinadas propriedades físico-químicas característicos da substância, e com propriedades que forneçam características biologicamente ativas ou alguma atividade que ajude a combater grupos/espécies de organismos causadores de enfermidades como as causadas pelas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, tem sido a motivação para estudar/trabalhar com composto sintético cristal híbrido derivado da isoniazida e um composto derivado da hidralazina com propriedades vasodilatadoras e científicas interessantes e tratando-se novos compostos derivados devem apresentar suas propriedades estruturais, eletrônicas, vibracionais, farmacológicas e antibacterianas úteis para estudos futuros que envolvam estes cristais.

Por essa razão percebemos que o estudo das propriedades estruturais, espectroscópicas, eletrônicas, análise ADMET e docagem molecular do cristal híbrido hidrazona-fosfórico e do cristal de hidrazona poderia ser promissor para obter as propriedades físico-químicas e sua caracterização completa, como também por difração de raios x para caracterizar e obter suas propriedades. A microscopia eletrônica de varredura(MEV) e e calorimetria exploratória diferencial na obtenção da morfologia do cristal HYDPH e suas propriedades térmicas.

Por meio da técnica de difração de raios X foi possível confirmar a estrutura cristalina da hidrazona HNFIH, além disso permitiu-nos conhecer seus parâmetros de rede, grupo espacial e estrutura monoclinica. Pelas análises da superfície de Hirshfeld foram identificados os contatos intermoleculares mais relevantes e assim permitiu-nos saber que a hidrazona é estabilizada por interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio e contatos intermoleculares. A análise vibracional mostrou a quantidade de modos ativos no Raman e no infravermelho, como também os modos ópticos e acústicos da molécula. Pela análise espectral do Raman e infravermelho os modos principais foram identificados e seu tipo vibracional associado.

A estrutura de banda eletrônica e a densidade parcial dos estados(PDOS) foi bem

significativo, uma vez que revelou que o cristal se comporta como um semicondutor, com um gap indireto com valor de energia entre 1,35-1,36 eV. Os valores da estrutura de banda podem revelar se o cristal pode ser aplicado como semicondutores e fotônica em aplicações optoeletrônicas.

Pelo docking molecular com a proteína quinase com o composto HYDPH foi avaliado seu potencial de inibição com diferentes compostos que desempenham um papel no combate a tuberculose como a pirazinamida, isoniazida e rifampicina e um inibidor co-cristalizado MIX por meio das análises dos dados obtidos na EA(Energia de Afinidade) e RMSD(Root Mean Square Deviation) e foi possível identificar se houve inibição da proteína que fornece resistência a antibióticos à cepas bacterianas.

Pelo perfil farmacocinético ADMET obtido pelos parâmetros físico-químicos é possível estimar uma série de características que o composto pode apresentar nos seus diferentes caminhos pelo organismo, desde a absorção que pode ser por via oral até sua excreção. Ao analisar esses dados é possível estimar *in silico* se o medicamento/composto apresenta uma distribuição favorável na corrente sanguínea, sua toxicidade, lipofilicidade, absorção farmacocinética e se possui uma biodisponibilidade apropriada.

As técnicas de espalhamento Raman, infravermelho e ressonância magnética nuclear se tornam essenciais na caracterização molecular, pois por meio delas é possível obter seus modos normais de vibração molecular tanto no Raman quanto no infravermelho, uma vez que essas técnicas são complementares e esses dados irão auxiliar para se saber em que número de onda ou região houve absorção e/ou aumento da energia, os quais estão relacionados a processos que envolvem termometria e calorimetria. Para a confirmação da estrutura molecular do composto pelo isótopos C e H e suas regiões com picos característicos da substância mostrando seus grupos ou ligações característicos obtido pela Ressonância Magnética Nuclear(RMN). Pela análise do espectro pela técnica ultravioleta-vísivel foi possível conhecer quais comprimentos de onda característicos do cristal.

Pela técnica de difração de raios X foi possível conhecer a forma do cristal HYDPH, tipo de grupo espacial e a obtenção de seus parâmetros celulares. A imagem do cristal foi obtido pelo microscópio eletrônico de varredura que permitiu determinar a forma e confirmar os parâmetros obtidos por difração de raio X e análise térmica por DSC mostrou um pico muito forte com fluxo de calor característico o que possibilitou conhecer o ponto endotérmico no qual o cristal funde.

Questionamentos são importantes, uma vez que, ao se trabalhar com ciência devemos sempre nos questionar ou questionar ao outro em relação ao “por que” de determinado fato ou algum fenômeno ocorrer. Assim, alguns questionamentos se tornaram necessários e aplicando as técnicas para caracterização e analisando seus resultados foi possível responder a: Qual a estrutura do cristal de hidrazona por DRX e do cristal derivado da isoniazida? Pertencem a quais grupos espaciais? Os espectros experimental e calculado do composto apresentam uma boa concordância, em que regiões? Quais são os principais modos identificados no cristal de hidrazona? O que revelou a estrutura de banda e a densidade parcial dos estados de ambos os cristais? A estrutura cristalina é estabilizada como? O cristal HYDPH se acopla na região de inibição da proteína quinase? O HYDPH apresenta baixa toxicidade demonstrada pelas análises *in silico* e apresenta potencial como agente farmacológico?.

Esta tese buscou realizar um estudo das propriedades estruturais, eletrônicas e vibracionais de um cristal de hidrazona nomeado 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina derivado da hidralazina, bem como investigar as propriedades estruturais, espectroscópicas e farmacológicas de um novo cristal híbrido derivado da isoniazida denominado de (λ^5 -fosfanetetrol)[2-(ciclohexilmetil) hidrazina-1-il](piperidina- 4-il)hidrato de metanol no qual sua caracterização foi realizada por meio de ressonância magnética nuclear, difração de raios x de cristal único, como também pelas técnicas espectroscópicas de espalhamento Raman, infravermelho, ultravioleta-vísivel, microscopia eletrônica de varredura e calorimetria exploratória diferencial. Como também foram efetuados estudos *in silico* de docagem molecular e análise farmacológica ADMET.

3.0 Importância da síntese orgânica

A síntese química desempenha um papel fundamental e inegável no desenvolvimento e avanço da indústria farmacêutica, desencadeando uma revolução no tratamento de doenças e no bem-estar humano. Por meio da habilidade de criar moléculas sob medida, os químicos farmacêuticos têm a capacidade de projetar e sintetizar compostos com propriedades terapêuticas específicas. Isso permite a concepção de fármacos altamente eficazes e seguros, que podem alvejar alvos biológicos com precisão, resultando em tratamentos mais eficientes e menos efeitos colaterais (LIPINSKI, 2004; NICOLAU et al, 2002).

A síntese química também é um motor essencial na otimização de compostos farmacêuticos. Ela possibilita a manipulação estrutural para melhorar a atividade biológica, a seletividade e a farmacocinética dos fármacos. Através da modificação de grupos funcionais e da criação de análogos, os cientistas podem explorar diferentes itinerários de síntese para encontrar as melhores versões de uma molécula que possam se tornar medicamentos eficazes. Essa flexibilidade é crucial para atingir objetivos terapêuticos enquanto se minimiza qualquer risco potencial (LIPINSKI, 2004).

Os químicos combinam sua compreensão das estruturas moleculares com dados biológicos para projetar compostos que possam interagir de maneira específica com alvos moleculares. Essa colaboração entre a química e a biologia é a base para a criação de tratamentos inovadores e altamente eficazes, demonstrando o poder da síntese química no cenário farmacêutico (DREWS, 2000).

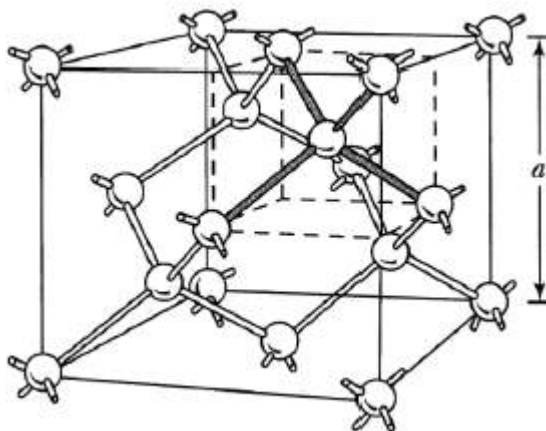
3.1 Estudo com cristais

Uma amostra cristalina pode ser obtida através de várias formas. De modo geral uma amostra é formada pela lenta formação de uma solução saturada do sólido. As técnicas mais utilizadas são a simples evaporação e a difusão a vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (CUNHA, 2008).

Quando os átomos se agrupam formando as moléculas das diversas substâncias, o arranjo destes átomos no espaço pode ou não obedecer a uma disposição sistemática e ordenada. Todas as substâncias cujos átomos se posicionam no espaço, formam uma estrutura ordenada, são chamadas de substância cristalinas. A Figura 3 ilustra a célula unitária de cristal de silício com a representação das ligações químicas entre os átomos vizinhos em arranjo

tridimensional (SWART, 2008).

Figura 3 - Célula unitária do cristal de silício com a representação das ligações químicas

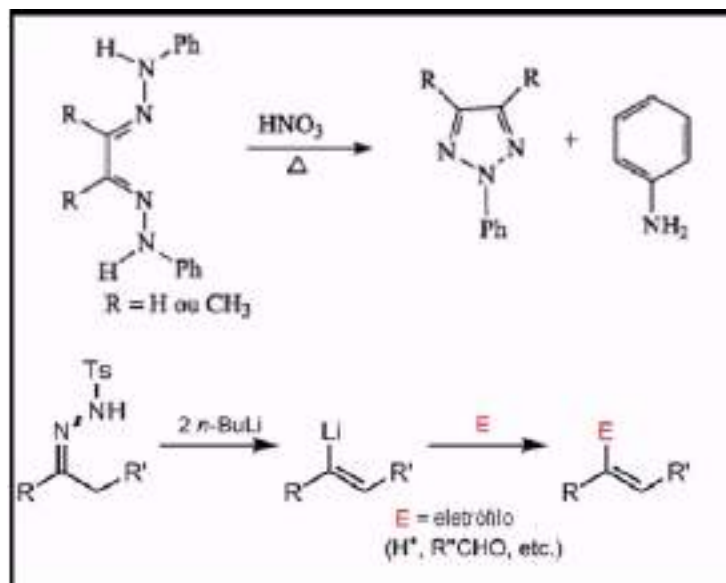


Fonte: FERRACIOLI, 2020

Quando os átomos de silício, por exemplo, combinam-se para formar um sólido, eles se organizam num padrão ordenado chamado de cristal. Cada átomo de silício compartilha seus elétrons com quatro átomos vizinhos de tal modo que passa a existir oito elétrons na sua órbita de valência (KITTEL, 2006).

Os cristais moleculares possuem uma variedade de aplicações, na indústria farmacêutica, eletrônica e de alimentos. A engenharia de cristais tem como objetivo central do campo de pesquisa a montagem de moléculas em materiais cristalinos. O fenômeno do polimorfismo em cristais moleculares em que uma determinada molécula pode cristalizar em diferentes formas sólidas. Na indústria farmacêutica, onde as propriedades das moléculas, tais como a taxa de dissolução, devem ser rigorosamente controladas porque podem ser significativamente afetadas pela presença de diferentes polimorfos. O polimorfismo também afeta o desempenho optoeletrônico de semicondutores orgânicos, usados em dispositivos eletrônicos flexíveis (DESIJARU, 2003; MUSIL, 2018; RIVERA, STAJONAVIC E CRESPO -OTERO, 2021).

As interações em um cristal são de vários tipos: (1) alcance médio, as interações isotrópicas são responsáveis por efeitos de empacotamento próximo; (2) interações anisotrópicas de longo alcance e aquelas de origem eletrostática como ligações de hidrogênio são responsáveis por todos os efeitos finos e orientações intermoleculares; (3) ligações fortes metal-metal e ligações de coordenação metal-ligante precisam ser consideradas em sistemas organometálicos (SHARMA, 2002).



As hidrazonas são também usadas em química analítica, pois apresentar uma propriedade quelante, sendo eficazes extratores de metais, reagentes cromogênicos e sensores seletivos (POPOV et al., 2009).

3.2.1 Hidrazonas de piridina

A presença da piridina de um átomo de nitrogênio com dois elétrons livres dá um caráter fortemente básico ao anel e a possibilidade de conseguir interagir com anéis metálicos. Geralmente a existência de um anel piridina na estrutura de um composto orgânico aumenta o poder quelante do mesmo, temos a importância do sistema piridínico como a hidrazona derivada da hidralazina desta tese que apresenta em sua estrutura um anel piridínico (DESPAIGNE, 2012).

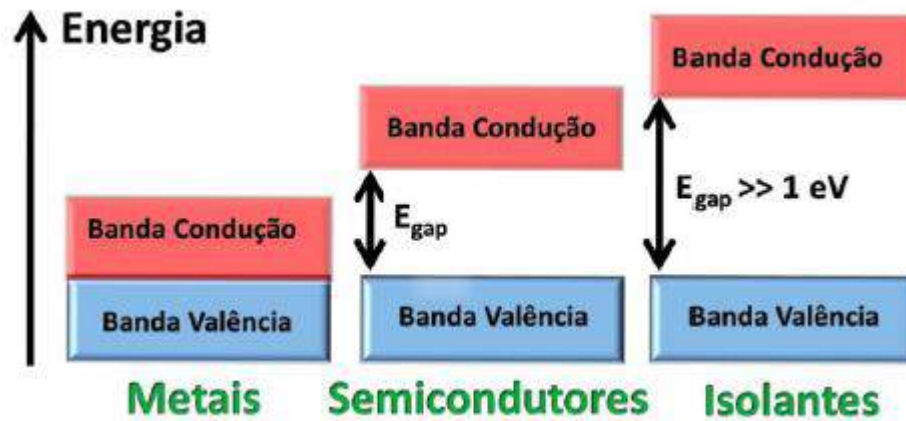
A propriedade quelante permite as hidrazonas interagir com metais formando compostos estáveis. Tal propriedade pode ser aproveitada para preparar compostos de coordenação objetivando potencializar a atividade das hidrazonas por meio de efeitos de sinérgicos entre o metal e o ligante (DESPAIGNE, 2012).

3.3 Propriedades dos semicondutores

Os semicondutores são um caso particular de matérias isolantes, cuja única diferença é a magnitude da banda proibida de energia do seu diagrama de bandas, conforme Figura 4. Se esta for menor ou até da ordem de 3 eV, é classificado como material semicondutor, ocorreu nos dois cristais objeto de estudo desta tese que apresentam um valor de energia

menor ou igual a 2eV o que os classifica como semicondutores, mas, se for maior que esse valor, é classificado como um isolante (SWART, 2008; KITTEL, 2006).

Figura 4 - Estrutura de banda de metais, semicondutores e isolantes e valores de gap de energia

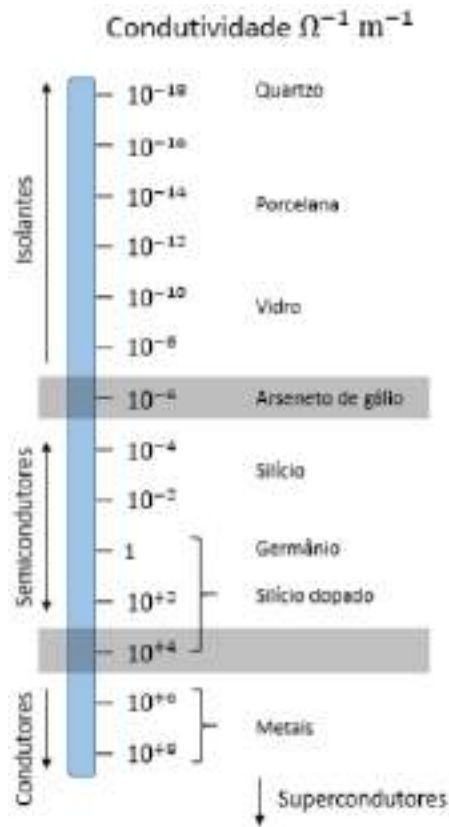


Fonte: FERRACIOLI (2020)

A temperatura de 0 K, tanto o semicondutor como o próprio isolante serão isolantes e não poderão conduzir corrente elétrica, pois, em ambos os casos, as bandas de valência encontram-se totalmente preenchidas. Com o aumento de temperatura, acima de 0 K, de um material semicondutor, com largura da banda proibida reduzida, alguns poucos elétrons da banda de valência adquirem energia térmica da rede, podendo pular dos seus estados da banda de valência para os estados vazios da banda de condução. Dessa forma, os elétrons tanto da banda de valência (banda não mais totalmente preenchida) como da banda de condução (apenas parcialmente preenchida) podem conduzir corrente elétrica (SWART, 2008).

O semicondutor é um elemento com propriedades elétricas entre as do condutor e as do isolante. Entre os vários materiais que existem, a propriedade física que apresenta a maior variação é justamente a condutividade elétrica dos materiais. Esta pode variar de $10^{-18} \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ (quartzo) a $10^8 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ (prata, cobre), ou várias ordens de grandeza maiores que isso, no caso de supercondutores. Valores típicos são apresentados na Figura 5; valores exatos dependem da temperatura, da estrutura interna e do processo de fabricação (SWART, 2008).

Figura 5 - Valores aproximados de condutividade elétrica de materiais à temperatura ambiente.



Fonte: FERRACIOLI (2020)

Materiais semicondutores possuem elevado interesse para aplicação na eletrônica devido a fácil manipulação de seus níveis energéticos, através da dopagem controlada de impurezas em suas estruturas (JACOBUS, 2008). Na verdade, há dois tipos de semicondutores, os que não necessitam de dopagem e os que se transformam em semicondutores quando dopados com determinados elementos. No primeiro caso, tem-se os semicondutores intrínsecos: Silício (Si, $E_g \cong 1,1 \text{ eV}$); Germânio (Ge, $E_g \cong 0,67 \text{ eV}$), ambos presentes no grupo 4B da tabela periódica. Além desses, existem compostos semicondutores formados por elementos dos grupos 2B e 6B (CdS, CdSe, HgCdTe, ZnO, entre outros); os elementos dos grupos III-V, como GaN, InP e GaAs (ASKELAND *et al.*, 2010). O arseneto de gálio (AsGa) também é amplamente utilizado na indústria optoeletrônica (COLOMBO *et al.*, 2009; BERROTH *et al.*, 1991; SCHOENBERG *et al.*, 1997).

3.4 Espectroscopia

A espectroscopia é a ciência de análise da interação entre a radiação eletromagnética

e a matéria que objetiva a determinação da configuração dos níveis de energia, incluindo os níveis de energia eletrônico, vibracional e rotacional, tanto de átomos quanto de moléculas. Por meio dessa técnica pode-se obter informações quanto à estrutura molecular de átomos e moléculas como também de suas ligações químicas. A radiação eletromagnética quando incide sobre a matéria pode promover uma transição entre os estados energéticos (SALA, 2008).

3.4.1 Ressonância Magnética Nuclear(RMN)

O fenômeno da ressonância magnética nuclear ocorre quando núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e a mudar a orientação de *spin* em relação ao campo aplicado. A absorção de energia é um processo quantizado, e a energia absorvida deve ser igual à diferença de energia entre os dois estados envolvidos (PAVIA, 2010).

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear encontra-se em constante avanço, já que é uma potente ferramenta de estudo principalmente para materiais no estado sólido. Análises por técnicas de RMN permitem informações adequadas e específicas para a caracterização de partículas (PASSOS, 2007). Para que ocorra o fenômeno da ressonância magnética nuclear os núcleos dever-se-ão estarem alinhados com o campo aplicado, assim este irá absorver energia, modificando sua orientação de *spin* em relação ao campo magnético em questão. O processo de absorção energética é quantificado, a partir da diferença de energia dos dois estágios envolvidos (SOUZA, 2002).

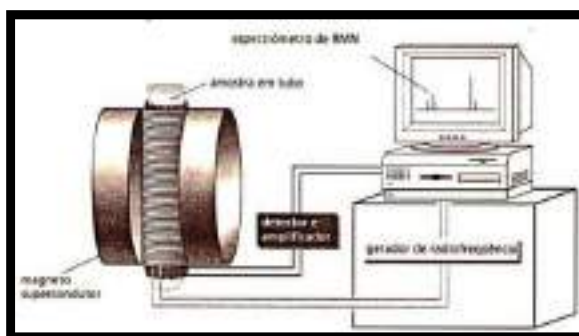
A ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica espectroscópica no qual vários núcleos podem ser estudados, mas os mais comumente disponíveis são o hidrogênio (H) e o carbono (C). Enquanto a espectroscopia no IR descreve os grupos funcionais presentes em determinada molécula, o RMN oferece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo de estudo. Por exemplo, quando se estuda os núcleos de hidrogênio (prótons), é possível determinar cada um dos tipos diferentes de prótons não equivalentes, assim como obter informações a respeito da natureza do ambiente, informações parecidas também podem ser obtidas com o estudo do carbono (PAVIA et al., 2010).

3.4.1.1 Espectrômetro de RMN

Para se obter um espectro de RMN deve-se diluir uma pequena quantidade da

substância em apenas 0,5 mL de solvente e pôr a solução em um tubo de ensaio, o qual é posto dentro de um poderoso campo magnético como demonstrado na Figura 6.

Figura 6 – Esquema de um espectrômetro de RMN



Fonte: Bruice, 2006.

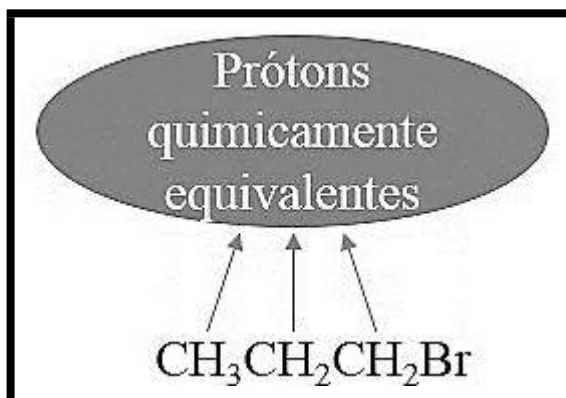
Girando o tubo com a amostra sobre seu eixo longitudinal, estima-se a posição das moléculas no campo magnético, e assim há um aumento na resolução do espectro.

Os espectrômetros de RMN atuais operam em frequências entre 60 e 900 MHz. A frequência operacional de um espectrômetro depende do magneto construído. Quanto maior a frequência operacional de um instrumento – e mais forte o magneto –, melhor será sua resolução (separação dos sinais) em um espectro de RMN.

3.4.1.2 Número de sinais no espectrômetro de RMN ^1H

Os prótons de um mesmo ambiente são chamados prótons quimicamente equivalentes. Por exemplo, podemos observar na Figura 7 que o 1-bromopropano possui três conjuntos diferentes de prótons equivalentes. Os três prótons do grupo metila são quimicamente equivalentes devido à rotação sobre a ligação C-C. Os dois prótons metilênicos no carbono central são quimicamente equivalentes, e os dois prótons metilênicos no carbono ligado ao átomo de bromo formam o terceiro grupo de prótons quimicamente equivalentes (BRUICE, 2006).

Figura 7 – Prótons equivalentes do 1-Bromopropano.

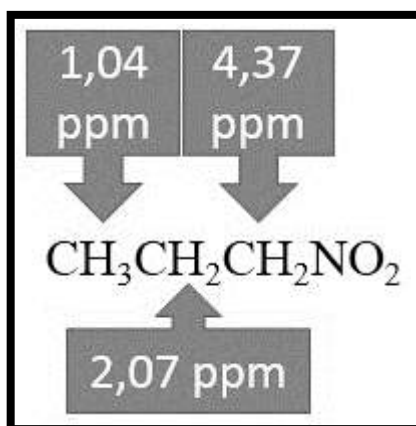


3.4.1.3 Posições Relativas dos Sinais de RMN ^1H

O espectro de RMN ^1H do 1-bromo-2,2-dimetilpropano possui dois sinais porque a substância possui dois tipos diferentes de prótons. Os prótons metilênico estão em ambiente de menor densidade eletrônica do que os prótons de metila uma vez que os prótons do metileno estão mais próximos do átomo de bromo, que por sua vez é puxador de elétrons. O sinal para esses prótons, portanto, ocorre em uma frequência mais alta do que o sinal dos prótons da metila, mais blindados, pois o lado direito de um espectro de RMN é o lado de baixa frequência, onde os prótons em ambientes mais densos eletronicamente (mais blindados) apresentam seu sinal e o lado esquerdo por sua vez é o lado de alta frequência, onde os prótons menos blindados apresentam seu sinal (BRUICE, 2006).

Poderíamos esperar que o espectro de RMN ^1H do 1-nitropropano apresentasse três sinais porque a substância possui três tipos diferentes de prótons. Quanto mais próximos os prótons estão do grupo nitro puxador de elétrons, menos blindados estão em relação aos campos magnéticos aplicados: portanto, maior é a frequência na qual seus sinais aparecerão. Dessa forma, podemos observar na Figura 8, os prótons mais próximos do grupo nitro apresentam um sinal em frequência mais alta (4,37 ppm), e os prótons mais afastados do grupo nitro apresentam um sinal em frequência mais baixa (1,04 ppm) (BRUICE, 2006).

Figura 8 – Prótons do 1-nitropropano.



Fonte: Bruice, 2006.

3.4.1.4 Integração dos Sinais de RMN

O espectro de RMN distingue não somente os diferentes tipos de próton em uma determinada molécula, mas revela também quanto de cada tipo está disponível na molécula. No espectro de RMN a área sob cada pico é proporcional ao número de hidrogênios que geram esse pico. O espectrômetro de RMN tem a capacidade de integrar eletronicamente a área sob cada pico e faz isso traçando sobre cada pico uma linha vertical crescente, chamada integral, que sobe em altura com um valor proporcional à área sob o pico (PAVIA et al., 2010).

A integração nos diz o número relativo e prótons que dá origem a cada sinal, não o número absoluto. Por exemplo, a integração não pode distinguir entre o 1,1-dicloroetano e o 1,2-dicloro-dimetilpropano porque ambas as substâncias podem apresentar uma proporção de integração de 1:3 (BRUICE, 2006).

3.4.1.5 Desdobramento dos Sinais

Um sinal de RMN ^1H é desdobrado em $N+1$ picos, onde N é o número de prótons equivalentes ligados a carbonos vizinhos. Entendemos, por “prótons equivalentes”, que os prótons ligados a carbonos adjacentes são equivalentes uns aos outros, mas não equivalentes aos prótons que dá origem ao sinal. O desdobramento é sempre mútuo se os prótons **a** desdobram os prótons **b** os protons **b** desdobram os prótons **a**.

O número de picos de um sinal em um espectro de RMN determina a multiplicidade do sinal, pelos quais os números de prótons ligados a carbonos adjacentes determinam a multiplicidade. Por exemplo, o sinal para os prótons **a** na substância a seguir será desdobrado em três picos (um triplete) porque o carbono adjacente é ligado a dois hidrogênios. O sinal para os prótons **b** aparecerá como um quarteto porque o carbono adjacente está ligado a três hidrogênios e o sinal para os prótons **c** será um singlete (BRUICE, 2006).

Mais especificamente, o desdobramento de sinais ocorre quando tipos diferentes de prótons estão perto o bastante de modo que seus campos magnéticos influenciam uns aos outros – isso é chamado acoplamento spin-spin. O desdobramento é um efeito “através da ligação”, não é um “efeito através do espaço”, mais raramente é observado se os prótons estiverem separados por mais de três ligações σ (BRUICE, 2006).

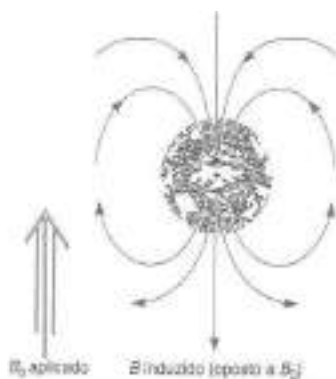
Verifica-se que um espectro de RMN produz um valioso tipo de informação com base no número de diferentes picos observados, isto é, o número de picos corresponde ao

número de tipos de prótons quimicamente distintos na molécula. Em geral, prótons quimicamente equivalentes não são magneticamente equivalentes (PAVIA et al., 2010).

3.4.1.6 Deslocamento químico e blindagem

Em espectros de RMN no estado sólido os espectros geram sinais amplos, por consequência da intensa relação dipolo entre os núcleos ^1H e ^{13}C , e a anisotropia gerada. Esta anisotropia é gerada pela blindagem que um próton adquire a partir da variabilidade de elétrons pela molécula (figura 9), em consequência disto cada próton de uma dada molécula é blindado contra o campo magnético aplicado em uma amplitude que depende da força eletromagnética que foi aplicada. Assim, em uma molécula cada próton difere em seu ambiente químico, resultando em uma frequência diferente, a qual irá fornecer espectros levemente diferentes (SOUZA, 2002).

Figura 9 - Anisotropia magnética de um núcleo pela circulação de elétrons de valência



Fonte: GONSALVES, 2007,

Nesta perspectiva, as técnicas de RMN atuais possuem alta resolução e consequentemente consegue-se diminuir estes efeitos de blindagem sobre os espectros. Para tanto a amostra sofre uma rotação de $54,74^\circ$, conhecido como ângulo mágico, em combinação como o intenso desacoplamento do hidrogênio minimiza esta interação dipolar (PASSOS, 2007).

3.5 Espectroscopia no infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho permite identificar diferentes ligações químicas entre átomos pelas deformações rotacionais e vibracionais, que absorvem energia em determinada frequência de ressonância, conforme as características químicas dos átomos

envolvidos (STEVENSON, 1982).

Na espectroscopia infravermelho, as moléculas ao absorverem radiação começam a se excitar para atingir um estado de maior energia. O processo de absorção de energia é quantizado, permitindo então que uma determinada molécula absorva apenas determinadas frequências específicas (energias), e sejam selecionadas, as mesmas equivalendo à diferença entre dois níveis energéticos distintos. A radiação na faixa de frequências do infravermelho médio que se estende de 400 a 4000 cm^{-1} , corresponde a uma faixa de energia a qual engloba frequências vibracionais de estiramento e deformação angular das ligações da maioria dos compostos mais covalentes (PAVIA, 2008).

Para que haja o registro da identidade molecular, a molécula precisará sofrer variação no momento de dipolo como consequência do movimento vibracional ou rotacional, assim, o campo eletromagnético poderá interagir com a molécula e ocasionar variações de amplitude de um de seus movimentos. Quando ocorre a vibração no momento de dipolo, é observada uma variação regular no momento de dipolo ocasionando o surgimento do campo que interage com o campo elétrico associado à radiação. Se a frequência da radiação coincidir com a frequência vibracional da molécula, haverá a transferência de energia efetiva resultando numa variação de amplitude da vibração molecular e consequentemente absorção da radiação. Substâncias homonucleares como de gases de oxigênio ou nitrogênio não são ativas absorver na região infravermelha, por não proporcionar nenhuma variação no momento de dipolo como vibração ou rotação (SU et al., 2013).

Em relação às ligações simétricas como as do H_2 ou Cl_2 , não absorverem radiação na região do infravermelho, isto ocorre devido a ligação entre seus átomos não apresentarem um dipolo elétrico que varie na mesma frequência da radiação que é emitida. Portanto, uma ligação simétrica que apresente grupos idênticos, ou em cada ponta, não absorverá radiação na região do infravermelho. Os padrões de absorção no infravermelho em duas moléculas com estruturas diferentes nunca serão exatamente idênticos. Mesmo que suas frequências sejam iguais, seus padrões não serão os mesmos. Portanto, o espectro infravermelho pode servir para as moléculas, assim como, as impressões digitais tem utilidade para os seres humanos (PAVIA et al., 2010). Além de servir como impressão digital para moléculas, a espectroscopia no infravermelho fornece informações estruturais de determinada molécula, e as absorções de cada tipo de ligação são encontradas em regiões do espectro vibracional (LARKIN, 2011).

A técnica espectroscópica no infravermelho possibilita obter análises rápidas, não-destrutivas e quantitativas de uma enorme variedade de componentes orgânicos de tecidos vegetais e animais e também para elementos específicos ou compostos e substâncias mais

complexas (FOLEY *et al.*, 1998).

3.6 Espalhamento Raman

O espalhamento Raman depende da radiação espalhada, este efeito fornece informações sobre os estados quânticos moleculares através do espalhamento provocado pelo choque de fótons com as moléculas da amostra analisada. É um modo indireto de obter os espectros vibracionais, transportando para a região do visível, informações que seriam obtidas rotineiramente no infravermelho. O espalhamento Raman é nada mais que, um espalhamento do tipo inelástico de uma radiação eletromagnética monocromática que interage com o alvo (SALA, 1996).

O espalhamento Raman envolve uma distorção momentânea da nuvem eletrônica dos elétrons em torno de um átomo ou de uma molécula, seguida por reemissão da radiação enquanto a nuvem eletrônica volta ao estado normal. Na sua forma distorcida, a molécula fica temporariamente polarizada (OLIVEIRA, 2001).

O espectro Raman de uma determinada molécula consiste de uma série de bandas, cada um correspondendo a uma frequência vibracional característica daquela molécula. Cada molécula possui o espectro característico, e dessa forma, o espectro Raman pode fornecer uma impressão digital ou *fingerprint* de uma substância da qual a sua estrutura molecular pode ser determinada (LORINCZ *et al.*, 2004).

A colisão de fótons na amostra pode gerar o espalhamento inelástico, porém, na ordem de 1 em cada 10^7 partículas. Nos temos o espalhamento Raman que pode ser classificado em Stokes e Anti-stokes com frequência abaixo e acima da frequência incidente, respectivamente. O início do processo se dá quando há aniquilação de um fóton proveniente da radiação incidente, seguido da criação de outro fóton com energia igual (espalhamento Rayleigh) ou diferente (espalhamento Raman) (LARKIN, 2011; FERRARO, NAKAMOTO e BROWN, 2003).

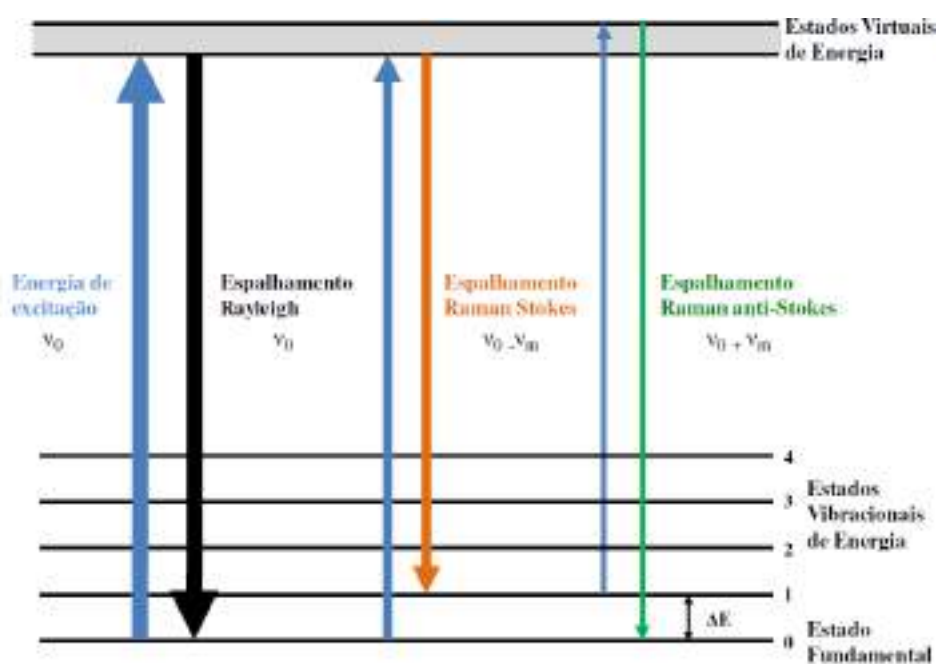
O espalhamento inelástico da luz se dá pela diferença de energia apresentada, seja, perda ou ganho, quando a radiação monocromática interage com a matéria que irá sua polarizabilidade, modificando os níveis de energia rotacional e vibracional da amostra (FERRARO, NAKAMOTO e BROWN, 2003; SMITH e CLARK; 2001).

O espalhamento Raman pode ser de dois tipos: *Stokes* e *Anti-Stokes* (figura 10). Quando a radiação espalhada tem frequência menor do que a radiação incidente, ela é chamada de espalhamento *Stokes*, já quando a radiação espalhada apresenta frequência maior do que a radiação da fonte é chamada espalhamento *Anti-Stokes* (HOLLER; SKOOG;

CROUCH, 2009).

O espalhamento Rayleigh (figura 8) tem probabilidade de ocorrência muito maior que o Raman, bem como o espalhamento Raman Stokes ocorre com mais frequência que o *Anti-Stokes*, devido à contribuição do fator de Boltzmann, ou seja, o número de moléculas que estão no estado fundamental é muito maior que o de moléculas em estado excitado (SKOOG et al., 2002). No espalhamento *Rayleigh*, as partículas encontram-se no seu estado fundamental (estado no qual essas partículas estão em um menor nível de energia). Quando esses sofrem colisão com o fóton de energia (que é a luz incidente), passando do estado fundamental para um estado virtual e voltam em seguida para o estado fundamental e o fóton espalhado conserva a energia que já possuía.

Figura 10 - Diagrama dos mecanismos Raman e Rayleigh.



Nota: ν_0 = frequência da luz incidente, ν_m = frequência vibracional da molécula.

Fonte: Fundamentos da espectroscopia Raman. Adaptado de SKOOG et al., 2002.

3.7 Vibrações moleculares

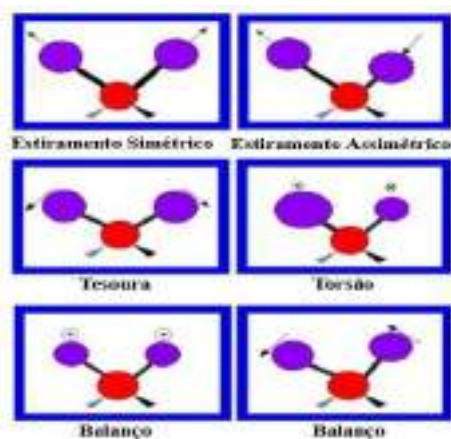
As posições relativas dos átomos em uma molécula não são fixas, mas oscilam continuamente como consequência de vibrações e rotações de diferentes tipos que frequentemente ocorrem em suas ligações. No caso de uma molécula diatômica ou triatômica simples, é fácil definir o número e a natureza de suas vibrações e relacioná-las às energias de absorção. Uma análise desse tipo torna-se praticamente impossível para moléculas formadas por vários átomos. Moléculas grandes possuem um grande número de centros de vibração, os quais possivelmente sofrem interação, que deverão ser consideradas

para uma análise completa (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009).

O número de vibrações possíveis em uma molécula poliatômica pode ser calculado como descrito a seguir: Três coordenadas (x, y e z) são necessárias para localizar um ponto no espaço. Localizar N pontos requer um conjunto de três coordenadas para cada ponto, fornecendo um total de 3N. Cada coordenada corresponde a um grau de liberdade para cada um dos átomos presentes em uma molécula poliatômica. Assim, uma molécula com N átomos possuirá 3N graus de liberdade, estes correspondendo a natureza e a quantidade de movimentos que podem ser efetuados pelos átomos componentes da molécula. Três deles correspondem ao movimento translacional do centro de massa da molécula e os outros três graus de liberdade são necessários para descrever a rotação das moléculas como um todo (PAVIA *et al.*, 2008; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009).

As vibrações moleculares podem ser classificadas nas categorias de vibração de deformação axial ou estiramento (*stretching*) e deformação angular (*bending*). As vibrações de estiramento são caracterizadas por uma variação contínua na distância interatômica ao longo do eixo da ligação entre dois átomos. Os estiramentos são classificados em simétricos (*symmetric*) e assimétricos (*asymmetric*). As vibrações de deformação angular correspondem às variações no ângulo entre duas ligações, seja internamente em um conjunto de átomos ou um grupo de átomos em relação à molécula como um todo. Tais vibrações são classificadas em quatro tipos: assimétrica no plano (*rocking*, balanço ou oscilação), simétrica no plano (*scissoring* ou tesoura), simétrica fora do plano (*wagging*, sacudida ou balanço em fase) e assimétrica fora do plano (*twisting*, torção ou balanço fora de fase). A Figura 11 demonstra os 2 modos vibracionais característicos de estiramentos axiais e os 4 modos vibracionais de deformação angular do grupo CH₂ (SCHNÖCKEL *et al.* 1994).

Figura 11 – Tipos de vibrações moleculares. Vibrações de deformação axial assimétrica e simétrica e vibrações de deformação angular dos tipos tesoura, torção, balanço e rotação.



3.8 Estudo ADMET

3.8.1 Farmacocinética

A ação de um fármaco, quando administrado em humanos ou animais, pode ser dividida em três fases: i) fase farmacêutica. ii) fase farmacocinética; iii) fase farmacodinâmica. Na fase farmacêutica, ocorre a desintegração da forma de dosagem, acompanhada da dissolução da substância ativa. As fases farmacocinética abrange os processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET). E a fase farmacodinâmica está relacionada com a interação do fármaco com seu alvo e a produção do efeito terapêutico (PEREIRA, 2007).

Os estudos das diversas vias que o fármaco deve percorrer no complexo sistema biológico do corpo humano, desde a sua administração até atingir a circulação sanguínea para desempenhar o efeito terapêutico esperado, fazem parte da farmacocinética (WATERBEEMD; GIFFORD, 2003). Determinando assim a velocidade do início da ação, a intensidade do efeito e a duração da ação do fármaco (CLARK *et al.*, 2013).

3.8.2 Constante de distribuição pH 7,4 (Log $D_{7,4}$)

A maioria dos fármacos conhecidos contém grupos ionizáveis (com carga) e são provavelmente carregadas em pH fisiológico, o descritor Log P apenas descreve o coeficiente de partição de moléculas neutras (sem carga). Já o Log D é um descritor que avalia também a lipofilicidade de uma molécula. Isso pode ser determinado de maneira semelhante ao Log P, mas em vez de usar água, a fase aquosa é ajustada a um pH específico usando um tampão. Log D é, portanto, dependente do pH, deve-se especificar o pH no qual o Log D foi avaliado. Geralmente, o Log P é igual ao $\text{Log}D_{7,4}$, ou seja, o logaritmo do coeficiente de distribuição medido em pH 7,4 (pH fisiológico do soro sanguíneo) (KERNS; DI, 2008).

3.8.3 Constante de ionização (pKa)

O pKa é a constante de ionização de um composto químico. Os compostos ácidos tendem a ser mais solúveis e menos permeáveis em pH elevados e os compostos básicos tendem a ser mais solúveis e menos permeáveis em pH baixo (LAGORCE *et al.*, 2011; DI; KERNS, 2016).

Moléculas ionizadas são mais solúveis em meio aquoso do que moléculas neutras, porque são mais polares. Por outro lado, moléculas ionizadas têm permeabilidade menor do que moléculas neutras. As moléculas neutras são mais lipofílicas do que as moléculas ionizadas e são as formas predominantes no processo de permeação por difusão passiva. Considerando que o pKa determina o grau de ionização, o mesmo possui efeitos tanto na solubilidade quanto na permeabilidade dos compostos, que são fatores que determinam a absorção intestinal dos fármacos após administração oral (LAGORCE *et al.*, 2011).

3.8.4 Coeficiente de solubilidade (Log S)

A solubilidade de um composto é normalmente representada como log S, onde S é a concentração do composto em mol/L. Na prática, cerca de 85% das drogas têm valores de Log S entre -1 e -5 e praticamente nenhuma tem valores abaixo de -6. Valores acima de -1 estão frequentemente associados a moléculas altamente polares que podem ter baixa permeabilidade da membrana na ausência de transporte ativo. Empiricamente, é evidente que o intervalo de Log S entre -1 a -5 para a maioria dos fármacos reflita a relação entre a polaridade necessária para razoável solubilidade aquosa e a hidrofobicidade necessária para a passagem aceitável de membrana (JORGENSEN; DUFFY, 2002).

3.8.5 Biodisponibilidade oral

Uma das propriedades farmacocinéticas mais relevante no processo de descoberta de novos fármacos é a biodisponibilidade por via oral, que expressa o valor percentual da dose de um fármaco administrado por via oral que atinge a circulação sistêmica. Por definição, biodisponibilidade de 100% é o valor percentual de um fármaco administrado por via intravenosa (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 2001; WERMUTH, 2003).

Nesta tese, a biodisponibilidade foi umas das propriedades farmacocinéticas alvo para o desenvolvimento de modelos preditivos da farmacocinética ADMET.

3.8.6 Barreira hematoencefálica (BBB)

A barreira hematoencefálica (BBB) é uma barreira celular ativa que fornece tanto uma obstrução física à entrada de moléculas quanto, pela expressão dos transportadores de drogas, um mecanismo dinâmico para o controle a permeação de drogas para o cérebro. Esta barreira tem sido estudado extensivamente por seu papel na farmacologia de medicamentos, principalmente porque possui a maior área de superfície para a passagem de compostos do

sangue para o cérebro (NICHOLLS; YODIM, 2016).

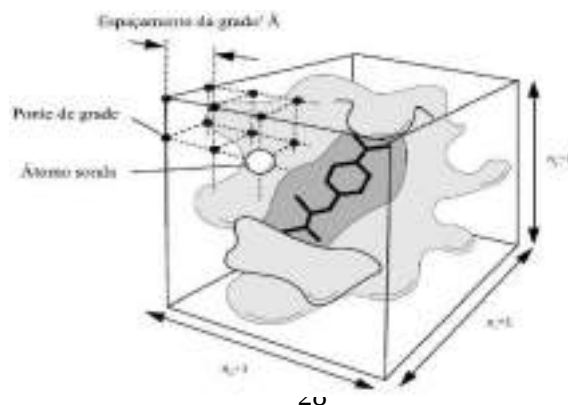
3.9 Docagem molecular

O método de docagem molecular pode ser aplicado em diversas etapas no processo de desenvolvimento de um fármaco, como para previsão do modo de ligação entre o ligante e o receptor, na identificação de potenciais ligantes, e até no cálculo da afinidade de ligação (BARTUZI et al., 2017).

Os *softwares* que realizam a docagem molecular são fundamentados em um algoritmo de busca que explora todo o cenário energético de um sistema em busca das melhores conformações que possibilitam uma ligação mais estável (GUEDES et al., 2014). Eles são baseados em uma função de pontuação que atribui pontuações às conformações obtidas pelo algoritmo de busca e os classifica, orientando qual conformação é mais favorável a uma determinada ligação (GRASEL, 2013).

O *software* AutoDock, escolhido para este estudo, é capaz de realizar a previsão de forma rápida e precisa das conformações estruturais e das energias de ligação entre os ligantes e seus alvos macromoleculares (MORRIS et al., 2009). Este utiliza um método baseado em grades (Figura 12) onde uma macromolécula alvo é incorporada. Em seguida uma sonda é inserida em cada ponto da grade e então é calculada a energia de interação entre os átomos do alvo e a sonda, sendo então armazenada essa informação em mapas de energia. O *software* utiliza estes valores como referência durante as simulações de docagem. Ele também associa uma função de pontuação baseada no campo de força empírico de energia livre com um algoritmo de busca estocástico, fornecendo uma previsão rápida e eficaz. Este método foi calibrado por meio de estudos de validação com 188 complexos ligante-receptor com energias de ligação e estruturas conhecidas, e foi observado um erro padrão entre 2 a 3 kcal/mol entre os resultados de energia de ligação (MORRIS et al., 2009).

Figura 12 – Ilustração dos pontos de grade utilizados pelo software Autodock.



Fonte:: Manual do usuário do software AutoDock, MORRIS et al. (2001). Disponível em: http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-3-usersguide/AutoDock3.0.5_UserGuide.pdf, manual do usuário.

A procura do sítio de ligação pode ser feita através de quatro métodos sendo estes: os baseados em um campo de força, os que utilizam algoritmos genéticos (evolutivos), os que se baseiam na construção incremental e os que buscam uma complementaridade de formas entre o ligante e o receptor (PICCIRILLO; AMARAL, 2018).

Métodos de docagem molecular são estratégias de alto desempenho para o desenvolvimento de estudos que visam investigar, dentro de um conjunto de vários compostos, um ligante que interaja corretamente com uma macromolécula. Essas simulações podem ser executadas considerando o receptor rígido ou flexível. Na abordagem rígida a estrutura macromolecular permanece estática enquanto as ligações rotacionáveis do ligante são livres para girar, e buscam se adequar da melhor forma ao sítio de ligação. Já na abordagem flexível, os ligantes e as estruturas pertencentes ao sítio de ligação do receptor, como suas cadeias ramificadas e os aminoácidos que participam do processo de ligação, são consideradas dinâmicas, sendo livres para se ajustarem um ao outro (GODÓI et al., 2017).

3.10 Generalidades da difração de raios x (DRX)

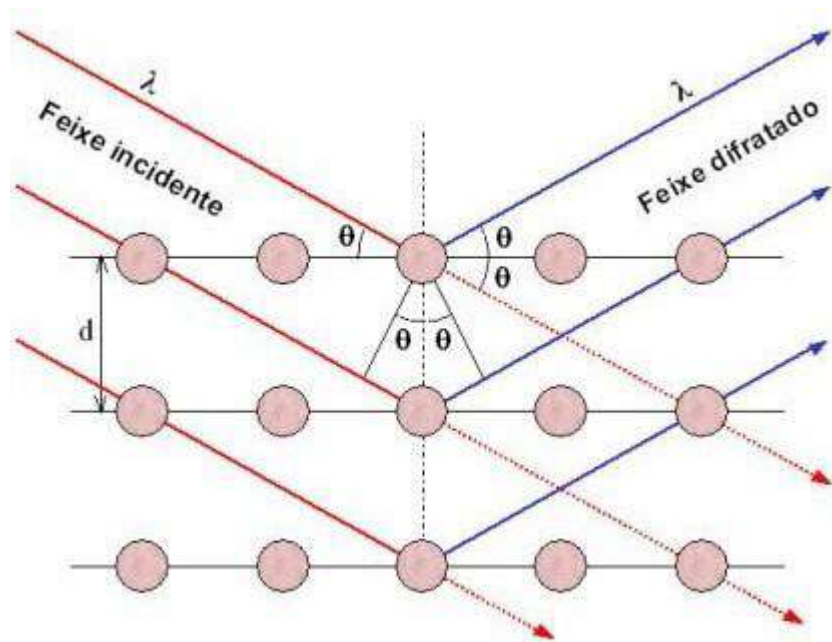
Após a descoberta da difração de raios-X em 1912, os pesquisadores passaram a dispor de importante método para determinar as estruturas de muitas substâncias, iniciando pelas formas cristalinas, onde há repetição do arranjo de átomos distribuídos regularmente e distanciados de alguns angstrons que difratam os raios-X. W. Henry Bragg e seu filho W. Lawrence Bragg são responsáveis pela introdução da técnica de difração de raios-X e as aplicações foram possíveis graças às propriedades dos raios-X descobertas por outros cientistas como Max von Laue em 1914 e P. Debye e P. Scherrer em 1915 (MOORE e REYNOLDS, 1997).

A difração de raios-X, método do pó (ou policristalino), tem sido responsável pelo desenvolvimento de vários ramos da Ciência e Tecnologia. É uma das técnicas mais eficazes nas análises qualitativa e quantitativa de compostos cristalinos em materiais orgânicos, inorgânicos, metálicos e cerâmicos, dentre outros, em várias aplicações. São análises não-destrutivas em amostras em forma de pó, seção plana de sólidos, filmes finos em substratos, precipitados, resíduos, etc (POOJARY, 1997).

O conhecimento da estrutura cristalina de materiais é essencial, pois assim acabamos conhecendo suas propriedades estruturais e possivelmente monitorar o seu comportamento sob diversas condições, possibilitando desenvolver novos materiais a partir de matrizes conhecidas (TOLEDO, 2003).

Raios-X interagem com os átomos (mais precisamente com os seus elétrons) presentes na rede cristalina do material irradiado. O fenômeno da difração de raios-X pelos cristais resulta de processos de espalhamento, onde os raios-X são espalhados pelos elétrons dos átomos sem mudanças no comprimento de onda (espalhamento coerente ou de Bragg ou interferência construtiva) (TOLEDO, 2003). O feixe difratado é produzido por tal espalhamento somente quando certas condições geométricas são satisfeitas, expressas pela Lei de Bragg (Figura 13 e Equação 3.1) ou por equações de Laue.

Figura 13 – Representação da Lei de Bragg



Fonte: TOLEDO, 2003

O difratograma resultante para o material analisado, apresenta posições e intensidades dos efeitos da difração, servindo não somente para a identificação das fases cristalinas presentes, mas para uma completa elucidação de sua estrutura (KLUG e ALEXANDER, 1974).

Quando uma amostra é irradiada por um feixe de raios-X, em um difratômetro de raios-X convencional, a sua rede atômica age como se fosse uma grade tridimensional difratando o feixe de raios-X em ângulos específicos. Esta intensidade difratada (I) a cada

ângulo 2θ é registrada por um contador de fótons posicionado simetricamente ao tubo com relação à superfície da amostra. Em decorrência, a condição para a existência de raios-X difratados por um conjunto de planos cristalinos com distância interplanar (d) é dada pela Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad \mathbf{3.1}$$

sendo: n – a ordem de reflexão – um número inteiro positivo; λ – o comprimento de onda incidente (que geralmente é a radiação característica do metal-alvo utilizado no tubo de raios- X); d – a distância interplanar (entre planos paralelos) da estrutura cristalina; θ – o ângulo de incidência e de reflexão dos raios-X (ângulo de Bragg).

3.10.1 Rede Cristalina

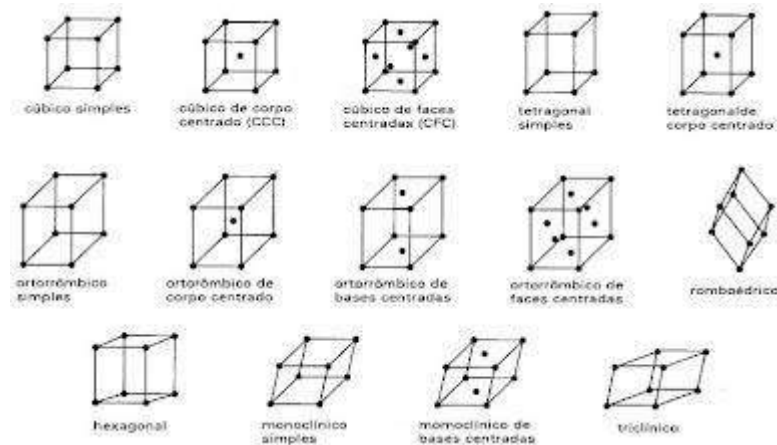
Um cristal ideal é pensado como uma repetição de um arranjo periódico ao longo do espaço. A melhor forma de representação dessas estruturas é através de uma rede cristalina em que essa rede pode ser pensada como a repetição de unidades iguais tanto em forma, volume e composição. As unidades que se repetem ao longo da rede cristalina são chamadas de células unitárias. As células unitárias são unidades que possuem forma e conteúdo iguais, isto é, a distribuição dos átomos moléculas ou íons é a mesma (MAGALHÃES, 2014).

Dentro de um sistema cristalino, as unidades que o compõem podem se dispor de diferentes formas em uma célula unitária, gerando diferentes combinações. Dentre as combinações possíveis estão células unitárias com uma unidade no centro, célula unitária de corpo centrado, com uma unidade em cada face, célula unitária de face centrada, com unidades nas faces opostas, célula unitária de face centrada e as células unitárias com unidades apenas nos vértices, células unitárias primitivas (MAGALHÃES, 2014).

A esse conjunto de células unitárias é dado o nome de Rede de Bravais, em homenagem ao cristalógrafo Auguste Bravais que primeiramente as descreveu matematicamente. As Redes de Bravais são compostas de 14 tipos de células unitárias, conforme mostrado na Figura 14. Apesar de outros tipos de arranjos espaciais serem possíveis, apenas 14 células unitárias podem ser descritas de forma única formando assim as

Rede de Bravais (MAGALHÃES, 2014).

Figura 14 – Células unitárias referentes a 14 redes de Bravais.



Fonte: MAGALHÃES, 2014

3.11 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) pode ser definida como uma técnica no qual se mede a temperatura e o fluxo de calor associados com as transições do material analisado em função da temperatura e do tempo. Da mesma forma que as demais técnicas termoanalíticas, essa técnica possui uma substância de referência, contudo, esse método mede a variação da entalpia do sistema fornecendo informações referentes as mudanças físicas e químicas do material envolvendo processos de liberação e absorção de calor como também mudanças na capacidade.

A análise de DSC pode exibir características específicas dos materiais, tais como: temperatura de transição vítrea, temperatura de cristalização, ponto de fusão, pureza, calor específico, oxidação, cinética entre outras.

Manuscrito 1(Capítulo 4) – Structural, vibrational, band structure and partial density of states proprieties for hydrazone crystal of 2-(4-nitrobenzylidene)-1 (phthalazine-1(2H)-ylidene)hydrazine

Igor Kleber Campos Lima, Jose Barbosa Silva, Francisco Rogenio da Silva Mendes, Regina Claudia Rodrigues dos Santos, Pedro Eden Lima Dantas, Valder Nogueira Freire, Alejandro Pedro Ayala, Antonio Cesar Honorato Barreto, Murilo Sergio da Silva Juliao, Helcio Silva dos Santos and Alexandre Magno Rodrigues Teixeira

Revista: JOURNAL OF APPLIED CRISTALLOGRAPHY

ISSN: 1600-5767

Qualis: A2|

Situação: Submetido



Structural, vibrational, band structure and partial density of states
properties for hydrazone crystal of
2-(4-nitrobenzylidene)-1-(phthalazine-1(2H)-ylidene)hydrazine

Igor Kleber Campos Lima, Jose Barbosa Silva, Francisco Rogenio da Silva Mendes,
Regina Claudia Rodrigues dos Santos, Pedro Eden Lima Dantas, Valder Nogueira
Freire, Alejandro Pedro Ayala, Antonio Cesar Honorato Barreto, Murilo Sergio da
Silva Juliao, Helcio Silva dos Santos and Alexandre Magno Rodrigues Teixeira

CONFIDENTIAL - NOT TO BE REPRODUCED, QUOTED NOR SHOWN TO OTHERS

SCIENTIFIC MANUSCRIPT

For review only

Wednesday 16 April 2020

Category: research paper

Co-editor:

Email:

Submitting author:

Alexandre Magno Rodrigues Teixeira

State University of Ceará, Av. Dom Afonso Henriques, 2050, Edifício do Norte, CE, 62500-000, Brazil

Email: alexandre.rodrigues@uece.br

Artigo 2(Capítulo 5) – Síntese, estrutura cristalina, análises estruturais e espectroscópicas, estudos *in silico* e DFT de um novo derivado da isoniazida contra *Mycobacterium Tuberculosis*

Igor K.C. Lima, José B. Silva, Jesyka M. Guedes, Mariana A. Ribeiro, Valder N. Freire, Alejandro P. Ayala, Regina C.R. dos Santos, Bruno Poti e Silva, Emmanuel S, Marinho, Matheus N. da Rocha, Caio H.A. Roberto, Márcia M. Marinho, Antônio C. H. Barreto, Jaiza M.L. Dias, Alexandre M. R. Teixeira, Hélcio S. dos Santos

Revista: Journal of Molecular Structure / <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.141181> /

Qualis A3

ISSN: 0022-2860

Situação: Aceito

Resumo do artigo em portu



Synthesis, crystal structure, structural and spectroscopic analyses, *in silico* and DFT studies of a novel isoxiazid derivative against *Mycobacterium Tuberculosis*

Igor K.C. Lima^{a,*}, José B. Silva^a, Joseph M. Guedes^a, Marianne A. Ribeiro^a, Valdeir R. Farias^a, Alexandre P. Aguiar^a, Regina C.B. dos Santos^a, Bruno Pato e Silva^a, Emanuel S. Monteiro^a, Matheus N. da Rocha^a, Caio H.A. Roberto^a, Marcia M. Marinho^a, Anísio C.H. Barreto^a, Jairo M.L. Dias^a, Alexander M.B. Travena^a, Hélio S. dos Santos^{a,b,c,d}

^a Instituto de Quica e Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Quica, Ilha do Fundo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Instituto de Quica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Instituto de Quica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Instituto de Quica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Instituto de Quica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Received
Received in revised form
Accepted
Available online
Keywords
DFT studies

ABSTRACT

A novel isoxiazid crystal, 1-(2-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (1), was synthesized via a multi-step reaction between benzimidazole and isoxiazid. Its structure was characterized by single crystal X-ray diffraction, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and MS. The crystal structure of 1 was determined by single crystal X-ray diffraction, showing a *P*2₁ space group, with two molecules per unit cell. Density functional theory (DFT) calculations, including bond lengths (R) and density of states (DOS) confirmed its molecular structure. The crystal structure of 1 was determined by single crystal X-ray diffraction, showing a *P*2₁ space group, with two molecules per unit cell. Density functional theory (DFT) calculations, including bond lengths (R) and density of states (DOS) confirmed its molecular structure. The crystal structure of 1 was determined by single crystal X-ray diffraction, showing a *P*2₁ space group, with two molecules per unit cell. Density functional theory (DFT) calculations, including bond lengths (R) and density of states (DOS) confirmed its molecular structure.

1. Introduction

Mycobacterium tuberculosis causes tuberculosis, a disease that has affected humanity for centuries. Despite significant research efforts, there is still a need for new drugs to treat tuberculosis and its complications. In the last 100 years, only two new drugs have been developed for the treatment of tuberculosis: rifampin and isoniazid. The search for new drugs to treat tuberculosis is still ongoing, and many new compounds are being developed.

compounds that may accelerate the elimination of bacteria helping to provide an alternative therapy to current therapies, less toxic, and without the resistance of bacteria.

Hydantoin derivatives are known to be promising in the development of antitubercular drugs for the treatment of tuberculosis [1,2]. Hydantoin, being a class of compounds with general structure $C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-R$, their chemical, physical, pharmacological properties (e.g., solubility, biocompatibility, etc.) have been extensively studied in the literature. The importance of organic compounds in the development of new drugs is well known.

* Corresponding author. E-mail: igor.kc.lima@ufrj.br (I.K.C. Lima).
E-mail address: igor.kc.lima@ufrj.br (I.K.C. Lima).

https://doi.org/10.1016/j.jms.2020.126148

Received 2 October 2020; Received in revised form 15 November 2020; Accepted 15 November 2020

Available online 20 November 2020

0022-2868/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved. See listing for full text and other listings, 10 listing, and online availability.

CAPÍTULO 4

Propriedades estruturais, vibracionais, de estrutura de banda e de densidade parcial de estados para o cristal de hidrazona de 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina

Igor Kleber Campos Lima^a, José Barbosa Silva^a, Francisco Rogênio da Silva Mendes^b, Regina Claudia Rodrigues dos Santos^c, Pedro Eden Lima Dantas^c, Valder Nogueira Freire^e, Alejandro Pedro Ayala^e, Antônio César Honorato Barreto^e, Maria Jaiza Lima Dias^f, Murilo Sérgio da Silva Julião^{b,f}, Hécio Silva dos Santos^{a,b,f}, Alexandre Magno Rodrigues Teixeira^{a,b,d}
(*

^a Programa de Pós-Graduação em Química Biológica, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, Universidade Estadual do Ceará, Campus Itaperi, Fortaleza, CE, Brasil

^c Curso de Química, Universidade Estadual do Ceará, Campus FACEDI, Itapipoca, CE, Brasil

^d Curso de Física, Universidade Estadual do Ceará, Campus FAFIDAM, Limoeiro do Norte, CE, Brasil

^e Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^f Centro de Ciência e Tecnologia - Curso de Química, Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, CE, Brasil

*Autor correspondente. Alexandre M. R. Teixeira, Curso de Física, Universidade Estadual do Ceará - Campus FAFIDAM, Av. Dom Aureliano Matos, 2058 - Centro, Limoeiro do Norte - CE, Brasil. Dom Aureliano Matos, 2058 - Centro, Limoeiro do Norte - CE, Brasil. Endereços eletrônicos: alexandre.teixeira@uece.br

RESUMO

Os compostos de hidrazona, conhecidos por suas diversas propriedades biológicas e funcionais, estão ganhando destaque na ciência dos materiais e nos produtos farmacêuticos. Este estudo apresenta a síntese, as propriedades estruturais, vibracionais, de estrutura de banda e densidade parcial de propriedades de estados para o cristal de hidrazona 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (doravante denominado HNFIH) sintetizado por meio de uma reação de condensação entre hidralazina e 2-nitrobenzaldeído. A estrutura cristalina da HNFIH foi confirmada por difração de raios X de cristal único. A análise de superfície de Hirshfeld destacou as principais interações intermoleculares, especialmente as ligações de hidrogênio N-H---N e C-O---H, que estabilizam o empacotamento do cristal. As análises espectroscópicas usando as técnicas FT-Raman e ATR-FTIR, apoiadas por cálculos DFT no nível B3LYP/6-311++G(d,p), revelaram os modos vibracionais do HNFIH, incluindo vibrações de alongamento N-H e C-H características e modos de deformação associados ao grupo nitro. Cálculos de estrutura de banda eletrônica e densidade parcial de estados (PDOS), conduzidos com o método GGA+TS por meio do código CASTEP, demonstraram a natureza semicondutora do HNFIH com uma lacuna de banda indireta fundamental de ~1,35 eV. Os orbitais de fronteira, dominados por sistemas π centrados em carbono, sugerem possíveis aplicações em dispositivos optoeletrônicos e eletrônica molecular. A integração de análises experimentais e teóricas oferece uma compreensão abrangente dos atributos estruturais e funcionais da HNFIH, reforçando sua adequação para aplicações híbridas bioeletrônicas e fotônicas.

Palavras-chave: Derivado de hidralazina; estrutura cristalina; DRX; ATR-FTIR, FT-Raman, cálculos DFT, superfícies Hirshfeld.

1. INTRODUÇÃO

As hidrazonas pertencem a uma classe de compostos com estrutura geral $-C=N-NH-$. Essa classe de compostos tem despertado crescente interesse científico, devido ao seu amplo espectro de aplicações e propriedades químicas, terapêuticas, biológicas e industriais[1-3] . Os desafios farmacêuticos levaram a um crescimento sem precedentes na pesquisa de desenvolvimento de novos medicamentos. Assim, os compostos orgânicos que possuem uma porção de acil-hidrazona em sua estrutura química têm excelentes propriedades farmacológicas e biológicas com potencial atividade terapêutica como antiviral, anticonvulsivante, antituberculose, antifúngica, antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e antidepressiva[4-8] . Vale mencionar que vários medicamentos contendo um fragmento de acil-hidrazona em sua estrutura química foram aprovados e utilizados em diversos países, entre os quais podemos citar: nifuroxazida (antisséptico intestinal), dantroleno (relaxante muscular) e carbazocromo (antisséptico, hemorrágico)[9] . A ligação azometina ($-C=N-$) permite que os isômeros geométricos E e Z alterem reversivelmente as configurações por dois métodos: rotação do substituinte em torno da ligação $C=N$ por meio de um estado de transição polar e inversão no nitrogênio imina por meio de um estado não polar, tornando as hidrazonas viáveis para aplicações em máquinas e interruptores moleculares[10-14], em fotocontrole baseado em transferência de prótons intramoleculares de estado excitado[15] e em células solares [16].

Novas hidrazonas podem ser obtidas a partir da hidralazina, que é usada como um redutor emergencial da pressão arterial para pacientes que sofrem de hipertensão[17] . Os derivados da hidralazina têm atraído atenção significativa tanto na área farmacêutica quanto na ciência dos materiais. Os derivados da hidralazina demonstraram propriedades farmacológicas como: antimicrobiana[18, 19] , anticâncer[19, 20] , antioxidante[19] , anti-hipertensiva[21] e como potentes agentes vasodilatadores[22]. Em estudos recentes, os derivados da hidralazina foram investigados como materiais potenciais para células solares orgânicas e aplicações ópticas não lineares (NLO)[23] . As análises da teoria do funcional da densidade (DFT) e sua extensão dependente do tempo (TD-DFT) revelaram que determinados compostos à base de hidralazina possuem propriedades eletrônicas favoráveis, como lacunas de banda adequadas e alta hiperpolarizabilidade, tornando-os candidatos promissores para dispositivos optoeletrônicos[23]. A versatilidade dos derivados da hidralazina decorre de suas estruturas químicas exclusivas, que permitem que eles interajam com alvos biológicos e

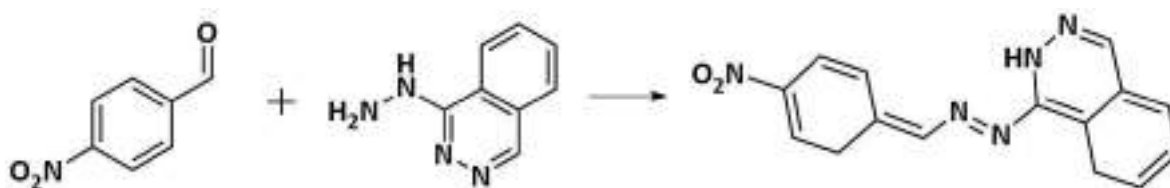
formem materiais funcionais, como as estruturas supramoleculares de Cd(II) complexadas com ligantes de hidralazina que promovem a ciclização da hidrazonaftalazina para triazolftalazina [24].

Como as hidrazonas derivadas da hidralazina são de grande importância no campo da biologia, química e física, este trabalho se concentra na síntese, nas propriedades estruturais e vibracionais e na estrutura de banda do cristal de hidrazona da 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (doravante denominada HNFIH). O estudo da estrutura estrutural, vibracional, da estrutura de banda e da densidade parcial de estados (PDOS) nesse cristal molecular é fundamental para a compreensão de suas propriedades químicas e físicas. Cada uma dessas propriedades oferece percepções distintas e valiosas sobre as características do material e suas possíveis aplicações.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Síntese da hidrazona HNFIH

O composto HNFIH foi sintetizado a partir da reação de hidralazina e 2-nitrobenzaldeído. Esses compostos foram dissolvidos em metanol. As misturas das soluções foram aquecidas sob agitação contínua por 45 minutos a 100 °C. A evaporação lenta do solvente à temperatura ambiente deu origem ao cristal de hidrazona: 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (HNFIH) com uma cor laranja e um ponto de fusão de 236 °C.



Esquema 1. Rota de síntese usada na preparação da hidrazona HNFIH

2.2. Caracterização experimental

A determinação da estrutura cristalina do cristal foi realizada por meio de difração de raios X de cristal único. Essa medição foi realizada no Centro Regional de Cristalografia Estrutural do Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará, utilizando um

difratômetro de geometria Bruker D8 VENTURE Kappa, equipado com um detector CPAD PHOTON II, uma fonte microfocal MoK α INCOATEC I μ S 3.0 ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

As medições de espectroscopia Raman com transformada de Fourier (FT-Raman) foram realizadas usando o espectrômetro Bruker Vertex 70 FT-Raman com módulo Ram II, com a amostra excitada pela linha de 1064 nm do laser Nd:YAG, e o espectro foi registrado na faixa espectral de 40 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier com refletância total atenuada (ATR-FTIR) foi medida usando um espectrômetro Bruker Vertex 70v FT-IR com um acessório de refletância total atenuada trabalhando com um cristal de ZnSe. O espectro FTIR-ATR foi registrado à temperatura ambiente na faixa espectral de 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} com uma resolução de 4 cm^{-1} e acumulando 60 varreduras por espectro.

2.3. Cálculos DFT

Cálculos DFT usando o programa Gaussian 09, aplicando o funcional híbrido B3LYP com o conjunto de bases 6-311++ G(d,p), foram realizados para obter a estrutura otimizada e os modos vibracionais da molécula de hidrazona HNFIH. Os números de onda calculados foram então correlacionados com os observados nos espectros experimentais de Raman e infravermelho (IR) usando um fator de 0,967 para frequências abaixo de 2000 cm^{-1} e um fator de 0,958 para frequências acima de 2000 cm^{-1} . A célula unitária do cristal de hidrazona HNFIH foi plotada usando o programa Mercury[25], e as superfícies de Hirshfeld e os gráficos de impressão digital foram gerados usando o programa CrystalExplorer .[26]

As análises de estrutura de banda eletrônica e densidade de estados para o cristal de hidrazona HNFIH foram realizadas usando o código CASTEP[27, 28] . A equação de Kohn-Sham de uma partícula autoconsistente foi resolvida para obter as energias e orbitais de elétrons na aproximação de densidade local - LDA[29] e na aproximação de gradiente generalizado Perdew-Burke-Ernzerhof - GGA-PBE[30] . A correção de dispersão proposta por Tkatchenko e Scheffler - TS[31] foi adicionada para levar em conta forças não covalentes, como a de van der Waals, que é relevante em cristais moleculares[32, 33]. Os pseudopotenciais de conservação de normas[34, 35] foram adotados para descrever a interação entre os elétrons de valência e do núcleo. Foram escolhidas as seguintes configurações de elétrons de valência: $2s^2 2p^2$ para o carbono, $2s^2 2p^3$ para o nitrogênio, $2s^2 2p^4$ para o oxigênio. Um conjunto de base de onda plana descreve os elétrons de valência com

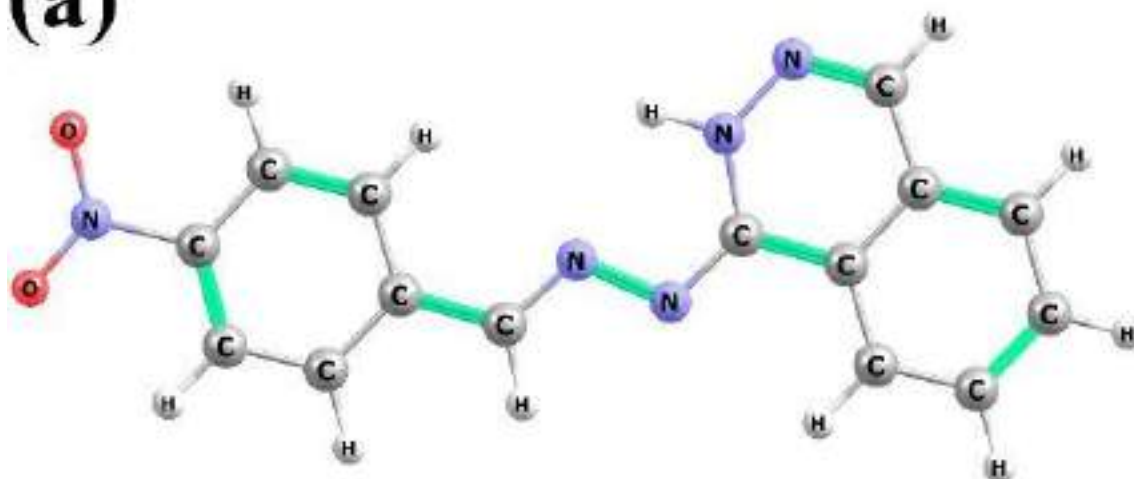
cortes de energia definidos para 830 e 1100 eV para verificar a convergência na energia total mínima para cada célula unitária. As posições dos átomos, os vetores da rede e os ângulos das células puderam relaxar obedecendo aos seguintes limites de convergência: variação total da energia inferior a $0,5 \times 10^5$ eV/átomo, força máxima por átomo inferior a 0,01 eV/Å, pressão inferior a 0,02 GPa e deslocamento atômico máximo inferior a $0,1 \times 10^3$ Å. O algoritmo Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno - BFGS[36] foi empregado para realizar a otimização da célula unitária. A convergência de campo autoconsistente foi obtida quando a energia total/átomo variou em menos de $0,5 \times 10^5$ eV em uma janela de convergência de três ciclos. A grade Monkhorst-Pack de $1 \times 4 \times 1$ [37] foi usada para amostrar a primeira zona de Brillouin para cristais de hidrazona HNFIH.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análise estrutural

A difração de raios X de cristal único confirmou a estrutura cristalina da hidrazona HNFIH já depositada no banco de dados do Cambridge Structural Data Base (CCDC), com o número de depósito CCDC: 1062225[38]. A representação estrutural da molécula e a célula unitária do cristal da hidrazona HNFIH são mostradas na Figura 1(a) e na Figura. 1(b), respectivamente. A molécula de hidrazona HNFIH tem o nome químico 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina e a fórmula molecular $C_{15}H_{11}N_5O_2$ [39]. A estrutura molecular dessa hidrazona tem três anéis aromáticos, um dos quais é o anel fenil, que está ligado ao grupo funcional nitro (NO_2), e dois anéis aromáticos conjugados (a unidade de ftalazina que vem do composto hidralazina). O cristal da hidrazona HNFIH, a uma temperatura de 100 K, tem uma estrutura monoclínica com grupo espacial P21/c com quatro moléculas por célula unitária e parâmetros de rede: $a = 14,9193(4)$ Å, $b = 3,80140(10)$ Å, $c = 23,8964(7)$ Å, $\alpha = 90,0^\circ$, $\beta = 107,1950(10)^\circ$, $\gamma = 90,0^\circ$ e volume $V = 1294,69(6)$ Å³ [39].

(a)



(b)

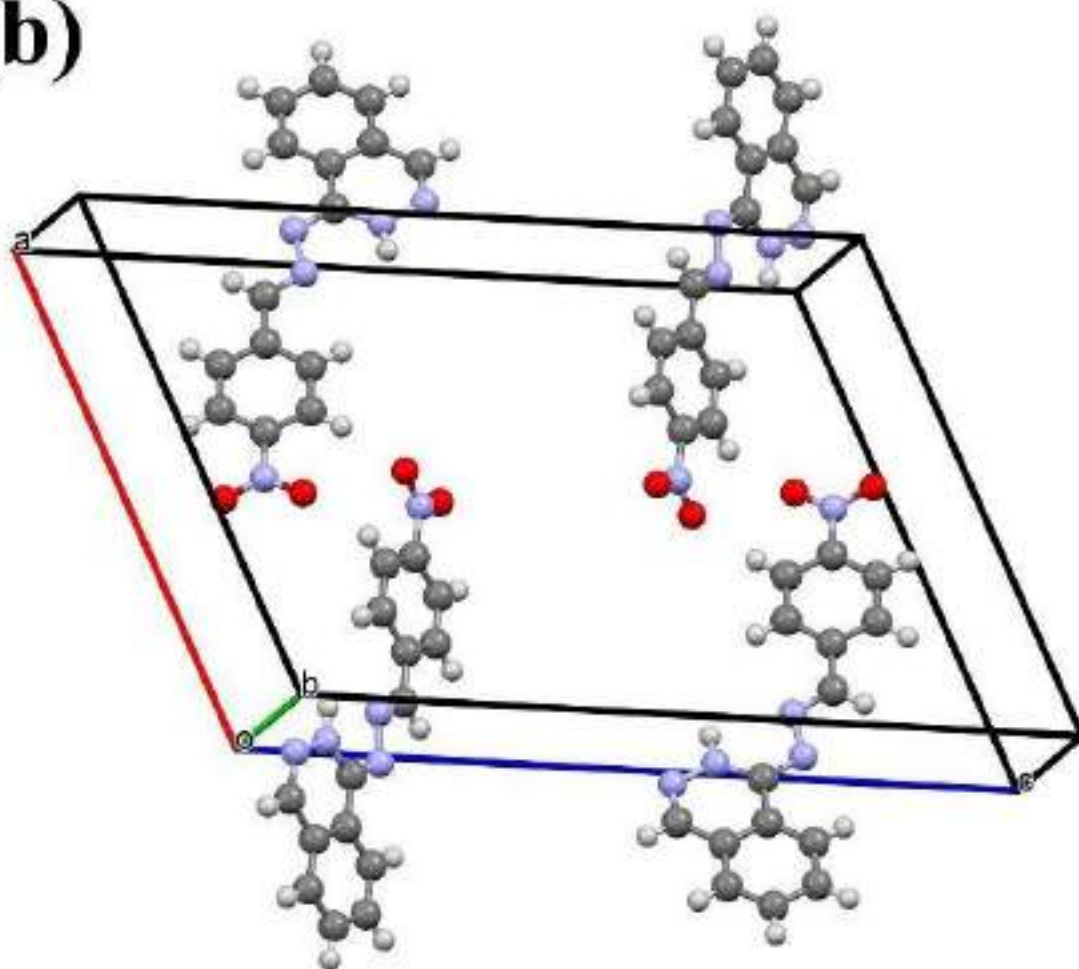


Figura 1. (a) A representação estrutural da molécula da hidrazona HNFIH. (b) A célula unitária do cristal da hidrazona. As cores dos átomos, em bolas brancas, vermelhas, cinzas e roxas, correspondem aos átomos de hidrogênio, oxigênio, carbono e nitrogênio, respectivamente.

A Figura 2 mostra a hidrazona das superfícies de Hirshfeld para HNFIH mapeada com d_{norm} (em 2a), índice de forma (em 2b), curvatura (em 2c) e gráficos de impressão digital 2D das interações intermoleculares (em 2d para N-H...N e em 2e para C-O...H).

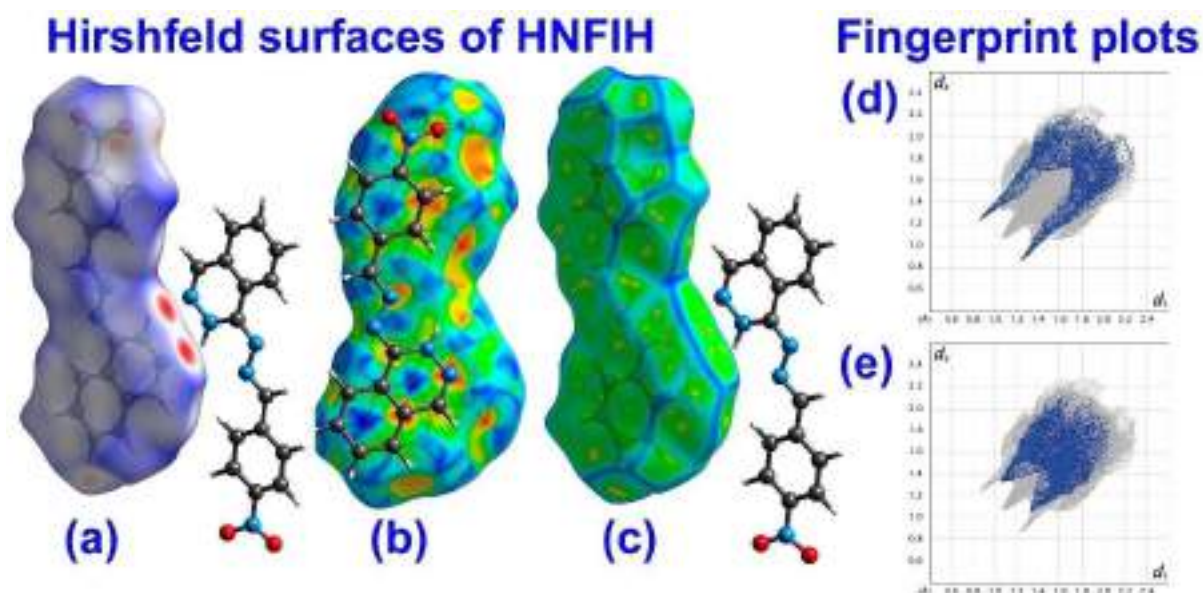


Figura 2. Superfícies de Hirshfeld para a hidrazona HNFIH mapeadas com d_{norm} (em 2a), índice de forma (em 2b), curvatura (em 2c) e gráficos de impressão digital 2D das interações intermoleculares (em 2d para N-H...N e em 2e para C-O...H).

Na Figura 2a são mostradas as superfícies de Hirshfeld para a hidrazona HNFIH mapeada com d_{norm} . Os pontos vermelhos mostram os contatos intermoleculares, onde d_{norm} é menor do que a soma de seus raios de van der Waals ($d_{\text{norm}} < \sum r^{\text{vdw}}$ [40]). Dois pontos vermelhos são claramente identificados nessa superfície, associados a contatos intermoleculares entre N-H...N, definindo o alinhamento cabeça-cauda. Considerando que o valor médio dos raios de van der Waals para os átomos de nitrogênio e hidrogênio são, respectivamente, $r^{\text{vdw}}(N) = 1.54 \text{ \AA}$, e $r^{\text{vdw}}(H) = 1.14 \text{ \AA}$ [41], os valores de d_{norm} para os dois pontos vermelhos correspondentes aos contatos intermoleculares entre N-H...N são iguais a $2,128 \text{ \AA}$. Então, a razão $\frac{d_{\text{norm}}}{\sum r^{\text{vdw}}}$ para os contatos intermoleculares entre N-H...N é igual a $0,794$ para a hidrazona HNFIH.

Na Figura 2b é mostrada a superfície de Hirshfeld mapeada com o índice de forma para a hidrazona HNFIH. O mapa do índice de forma fornece uma representação detalhada das interações moleculares, identificando depressões complementares (indicadas em

vermelho) e saliências (indicadas em azul) onde duas superfícies moleculares entram em contato uma com a outra [40]. O padrão de triângulos vermelhos e azuis na superfície do índice de forma, como visto na Figura 2b, é característico do contato intermolecular $C\pi$ e $N\pi$ [42, 43]

Na Figura 2c é mostrada a superfície de Hirshfeld mapeada com curvatura para a hidrazona HNFIH. A curvatura é uma função da curvatura da raiz quadrada média da superfície[40]. As áreas verdes (relativamente planas) são separadas por bordas azuis escuras (grande curvatura positiva). Os pequenos pontos vermelhos no mapeamento da curvatura na Figura 2c indicam outros contatos intermoleculares relevantes, como, por exemplo, os contatos curtos C-H de uma molécula com a ligação H-C da outra molécula da hidrazona HNFIH e o contato intermolecular N-O...H.

Na Figura 2d e na Figura 2e é mostrado o gráfico de impressão digital 2D mapeado da distribuição das duas principais distâncias intermoleculares no empacotamento cristalino da hidrazona HNFIH, que são evidenciadas pelo padrão de picos acentuados caracterizados para as ligações de hidrogênio N-H...N (indicado na Figura 2d) e C-O...H (indicado na Figura 2e).

Em resumo, a análise da superfície de Hirshfeld para o cristal de HNFIH mostrou que a estrutura cristalina é estabilizada pelas interações intermoleculares de ligações de hidrogênio e contatos intermoleculares relevantes entre as moléculas de hidrazona

3.2. Análise vibracional

Os espectros vibracionais do cristal de hidrazona HNFIH, obtidos à temperatura ambiente usando as técnicas espectroscópicas FT-Raman e ATR-FTIR, são mostrados na Figura 3

A análise dos espectros vibracionais Raman e infravermelho realizada por meio de cálculos DFT na molécula de hidrazona HNFIH, com a fórmula molecular $C_{15}H_{11}N_5O_2$, que tem 33 átomos, nos permitiu obter os 93 modos vibracionais internos da molécula HNFIH. Como o cristal de hidrazona HNFIH possui quatro moléculas por célula unitária, portanto, no cristal HNFIH são esperados 393 modos ópticos e 3 modos acústicos. Os modos ópticos e acústicos são distribuídos em relação às representações irreduzíveis da seguinte forma: $\Gamma_{\text{óptico}} = 99A_g + 98A_u + 99B_g + 97B_u$, e $\Gamma_{\text{acústico}} = A_u + 2B_u$. Os modos ativos Raman são esperados nas representações irreduzíveis $99A_g + 99B_g$, enquanto os modos ativos

infravermelhos são os das representações irreduzíveis $98A_u + 97B_u$.

Na região de números de onda entre 3500 e 2800 cm^{-1} são esperados os modos de estiramento de N-H e C-H. A banda de IR em 3288 cm^{-1} corresponde ao modo de estiramento N-H presente na unidade de ftalazina. A banda de IR em 2922 cm^{-1} corresponde ao modo de estiramento de C-H localizado no esqueleto que une os anéis aromáticos.

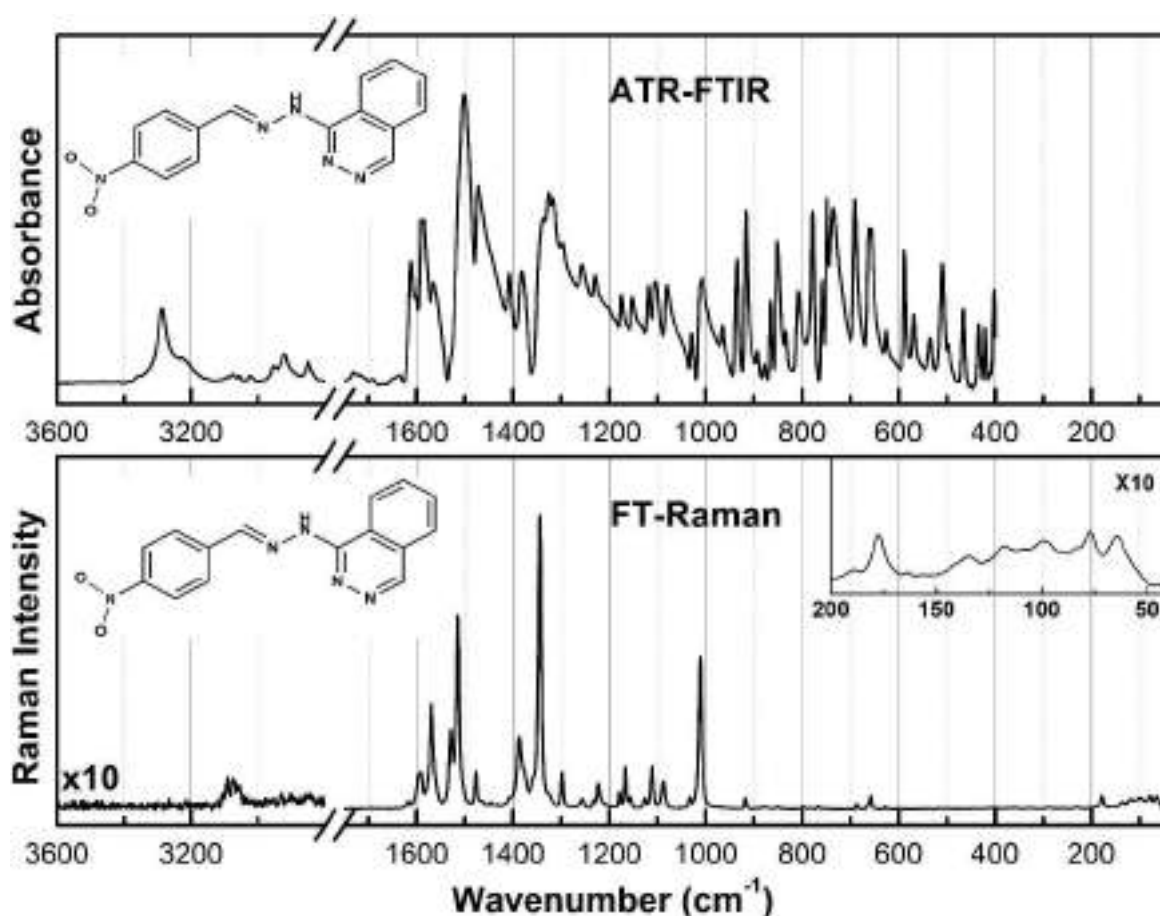


Figura 3. (a) Espectro ATR-FTIR e, em (b), espectro FT-Raman do cristal de hidrazona HNFIH

Na região de números de onda entre 1700 e 1358 cm^{-1} , são encontrados os modos de estiramento de O-C, N-C e C-C, modos tesoura de CC=N, CCC, HNN, HCN e os modos de deformação angular de HCN. O modo de vibração de estiramento C-N da molécula de HNFIH é observado no espectro ATR-FTIR a 1612 cm^{-1} e em Raman a 1600 cm^{-1} . Já o modo vibracional de deformação angular C-N-N é observado no espectro ATR-FTIR a 1339 cm^{-1} e

no espectro Raman a 1344 cm^{-1} . Na região entre 1015 cm^{-1} e 751 cm^{-1} estão os modos de deformação angular de HCC, CCC, O-NC, C-NN e os modos de estiramento de C-C.

Na região de números de onda entre 750 cm^{-1} e 200 cm^{-1} , são encontrados os modos de deformação angular fora do plano e os modos de torção de CCCC, HCCC, HNNC, NCC, CCNC, NNCC e CCNN, e os modos de deformação angular de NO_2 , N--CC, NNC, CCC, CN--C, CC--N, N--CC. O modo vibracional de deformação angular do grupo nitro, NO_2 de HNFIH, é observado no espectro ATR-FTIR a 735 cm^{-1} e no espectro Raman a 743 cm^{-1} .

Na região do espectro Raman abaixo de 200 cm^{-1} , são esperados os modos da rede cristalina. No entanto, vale a pena observar que nossos cálculos DFT foram realizados na molécula de hidrazona HNFIH, e não no cristal, de modo que essa região dos modos de rede também contém modos mistos da rede cristalina com modos internos da molécula, principalmente modos de torção e deformação dos anéis aromáticos da hidrazona HNFIH.

3.3. Estrutura de banda e densidade parcial de estados

A Figura 4 ilustra a estrutura da banda eletrônica, a densidade parcial de estados (PDOS) e a primeira zona de Brillouin do cristal de hidrazona HNFIH, calculada dentro da estrutura GGA + TS usando um corte de energia de 830 eV . A análise revela que o HNFIH se comporta como um semicondutor com várias transições eletrônicas indiretas originadas no ponto Γ da zona de Brillouin. Especificamente, a transição fundamental ocorre a partir de $\Gamma \rightarrow \alpha 1$ com uma lacuna de energia de $1,35\text{ eV}$, enquanto duas transições quase degeneradas $\Gamma \rightarrow \alpha 2$ e $\Gamma \rightarrow \alpha 3$ exibem uma energia ligeiramente maior de $1,36\text{ eV}$. Essas pequenas diferenças de energia sugerem a presença de mínimos de banda de condução quase degenerados, um recurso normalmente associado a cristais moleculares estruturalmente flexíveis estabilizados por interações não covalentes[44]

As bandas eletrônicas próximas ao nível de Fermi apresentam dispersão moderada, principalmente na banda de condução, indicando um equilíbrio entre os estados eletrônicos localizados e deslocalizados. Os máximos da banda de valência, localizados em Γ , mostram um caráter relativamente plano, implicando mobilidade reduzida de buracos, enquanto os mínimos da banda de condução nos pontos α mostram maior dispersão, o que pode facilitar o transporte de elétrons ao longo de determinadas direções cristalográficas [45].

A densidade de estados projetada (PDOS) na Figura 4 revela que os átomos de carbono

contribuem significativamente para as bandas de valência e de condução do cristal de hidrazona HNFIH, especialmente por meio de seus orbitais 2p. Essas contribuições se originam predominantemente dos átomos de carbono aromáticos e da unidade de hidrazona, que inclui as porções conjugadas C=N e C=C. Essas características estruturais são bem conhecidas por dar origem a sistemas de elétrons π deslocalizados. No nosso caso, esses orbitais centrados no carbono formam os estados de fronteira próximos ao nível de Fermi, que estão envolvidos nas transições eletrônicas indiretas fundamentais $\Gamma \rightarrow \alpha 1$ (1,35 eV) e $\Gamma \rightarrow \alpha 2/\alpha 3$ (1,36 eV) identificadas na estrutura da banda. O caráter $\pi \rightarrow \pi^*$ dessas transições é, portanto, apoiado pela composição orbital das bandas próximas à lacuna [46].

Nossas descobertas estão de acordo com estudos anteriores sobre cristais à base de hidrazona, em que os sistemas π -conjugados também dominam os estados eletrônicos de fronteira. Por exemplo, em um estudo recente de um cristal de hidrazona estruturalmente relacionado, foram relatadas fortes transições π - π^* na região UV-vis perto de 3,98-4,13 eV, atribuídas a excitações entre orbitais centrados em carbono[47]. Embora a faixa de energia exata seja diferente devido à estrutura molecular e ao empacotamento, o mecanismo subjacente - excitações π - π^* impulsionadas por redes de carbono conjugadas - é observado de forma consistente. Essas comparações confirmam que os recursos eletrônicos observados no cristal de hidrazona HNFIH são característicos dos sistemas de hidrazona, validando ainda mais nossas análises de PDOS e de estrutura de banda.

A primeira zona de Brillouin, conforme mostrado na inserção da Figura 4, corresponde à simetria triclinica da rede do cristal de hidrazona HNFIH, caracterizada pela ausência de elementos simétricos ortogonais e, portanto, um espaço recíproco altamente anisotrópico. A presença de vários pontos α equivalentes à simetria enfatiza a necessidade de uma amostragem cuidadosa dos estados eletrônicos, especialmente ao avaliar as transições indiretas ou o comportamento excitônico. Considerações semelhantes foram relatadas para cristais moleculares de β -alanina e alanina HCl, em que as lacunas de banda indireta e a complexidade da zona de Brillouin foram vinculadas à anisotropia estrutural e aos motivos específicos de ligação de hidrogênio [48].

Do ponto de vista do design, os valores de intervalo de banda de $\sim 1,35$ - $1,36$ eV para o cristal de hidrazona HNFIH estão dentro da faixa ideal para aplicações optoeletrônicas, incluindo semicondutores orgânicos e fotônica baseada em medicamentos. O intervalo de banda

relativamente estreito, juntamente com a conjugação π pronunciada e os orbitais de fronteira dominados por carbono, apoia o potencial do cristal de hidrazona HNFIH como candidato a um suporte semiconductor em interfaces bioeletrônicas híbridas.

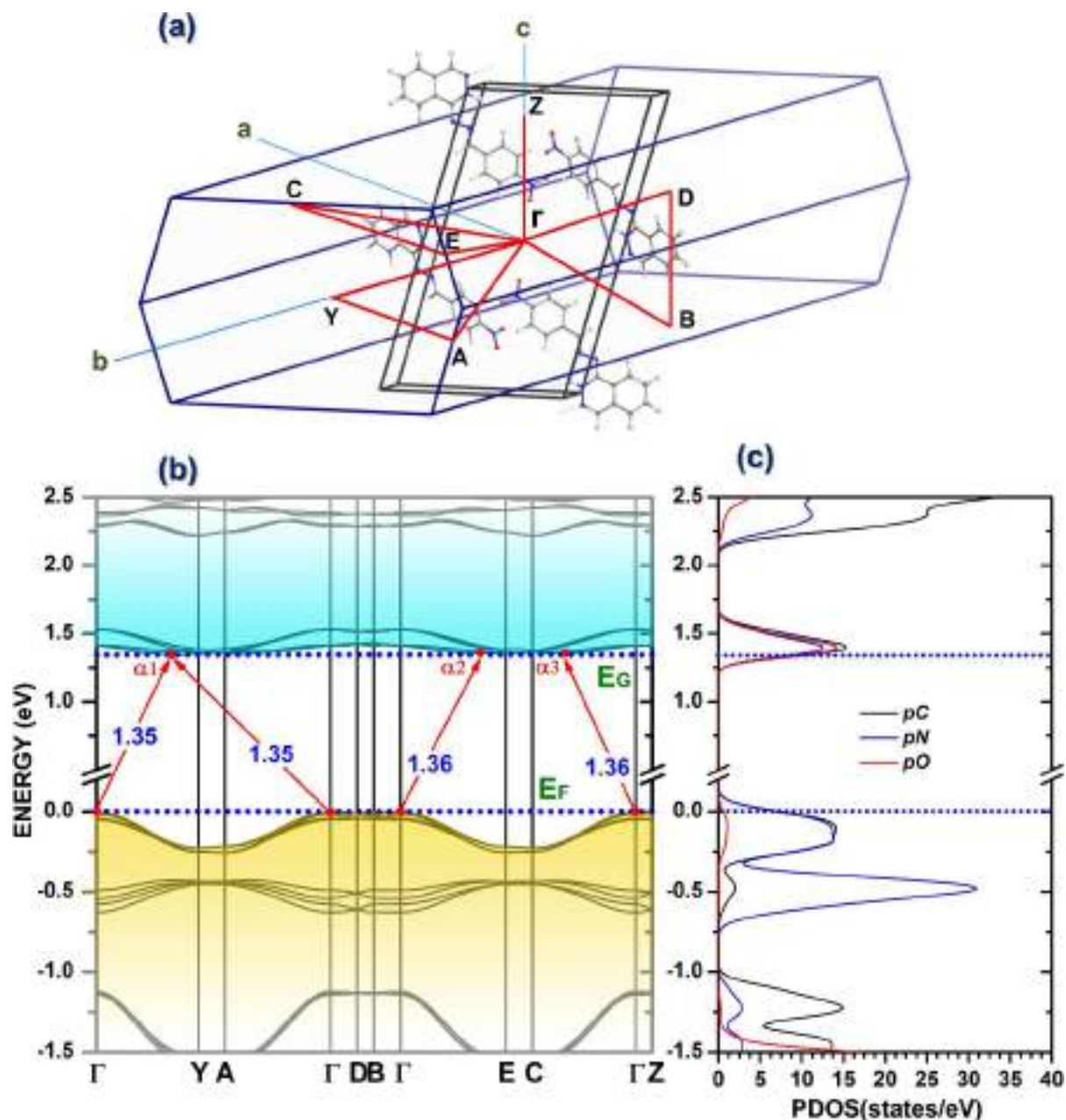


Figura 4. (a) Células unitárias em espaços reais e recíprocos, com pontos de alta simetria no espaço recíproco indicados por pontos vermelhos. (b) Estrutura de banda de Kohn-Sham para o cristal de hidrazona HNFIH, traçando direções de alta simetria na primeira zona de Brillouin usando o método GGA+TS e um corte de energia de 830 eV. As transições de lacuna direta são marcadas por setas vermelhas. (c) Densidade parcial de estados (PDOS) detalhando as contribuições atômicas.

4. Conclusão

Este estudo forneceu uma caracterização estrutural, vibracional e eletrônica abrangente do cristal de hidrazona 2-(4-nitrobenzilideno)-1-(ftalazina-1(2H)-ilideno)hidrazina (HNFIH). A síntese bem-sucedida da HNFIH por meio de uma reação de condensação foi confirmada pela difração de raios X de cristal único, revelando uma estrutura monoclinica estabilizada por uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares, conforme destacado pela análise de superfície de Hirshfeld. As principais interações, como N-H...N e C-O...H, desempenham um papel fundamental na manutenção do empacotamento do cristal e do alinhamento molecular. As técnicas de espectroscopia vibracional usando ATR-FTIR e FT-Raman com o apoio de cálculos DFT forneceram uma visão detalhada dos modos vibracionais do HNFIH. Alguns modos característicos de alongamento e deformação foram identificados, especialmente aqueles associados às porções funcionais nitro e hidrazona, confirmando as assinaturas vibracionais do composto sintetizado. Os cálculos de estrutura eletrônica usando o método GGA+TS demonstraram que o cristal de hidrazona exibe um comportamento semicondutor com uma lacuna de banda indireta de aproximadamente 1,35 eV. A densidade de estados projetada (PDOS) revelou que os orbitais π centrados em carbono contribuem principalmente para os orbitais de fronteira próximos ao nível de Fermi, destacando o potencial do material em semicondutores orgânicos. A dispersão moderada da banda na banda de condução sugere características viáveis de transporte de elétrons ao longo de direções cristalográficas específicas. Esses resultados indicam o potencial do cristal de hidrazona HNFIH como um candidato a semicondutor, o que poderia ser favorável em aplicações optoeletrônicas e bioeletrônicas. A versatilidade inerente à estrutura da hidrazona também pode abrir caminho para novos derivados com propriedades eletrônicas e estruturais personalizadas, oferecendo oportunidades interessantes para a inovação de materiais e a fabricação de dispositivos funcionais.

Agradecimentos

Agradecemos ao CENAPAD/UFC por fornecer o software Gaussian e os recursos computacionais. Agradecemos também ao Laboratório de Cristalografia Estrutural, Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, pelo acesso ao difratômetro de raios X. Somos gratos à FUNCAP e ao CNPq pelo apoio financeiro. Alejandro P. Ayala agradece o

apoio financeiro do PRONEX FUNCAP/CNPq (Grant # PR2-0101-00006.01.00/15), Hécio Silva dos Santos para o PQ/CNPq (Processo nº: 306008/2022-0) e Alexandre Magno Rodrigues Teixeira para o PQ/CNPq (Processo nº: 308178/2021-1) e FUNCAP (Processo nº: UNI-0210-00315.01.00/23; FPD-0213-00191.01.00/23).

REFERENCES

- [1] H. Khanmohammadi, M.H. Abnosi, A. Hosseinzadeh, M. Erfantalab, Synthesis, biological and computational study of new Schiff base hydrazones bearing 3-(4-pyridine)-5-mercapto-1,2,4-triazole moiety, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 71(4) (2008) 1474-1480. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2008.05.003>
- [2] I.C. Romão, S.M.C. Siqueira, F.O.M.d. Silva Abreu, H.S.d. Santos, Hydralazine and Hydrazine Derivatives: Properties, Applications, and Repositioning Potential, *Chemistry & Biodiversity* 22(3) (2025) e202401561. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401561>
- [3] S. Saouli, I. Selatnia, B. Zouchoune, A. Sid, S.M. Zendaoui, C. Bensouici, E.-E. Bendeif, Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT studies and biological activities of new hydrazone derivative: 1-(2,5-bis((E)-4-isopropylbenzylidene)cyclopentylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl) hydrazine, *Journal of Molecular Structure* 1213 (2020) 128203. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128203>
- [4] C. Congiu, V. Onnis, Synthesis and biological evaluation of novel acylhydrazone derivatives as potential antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21(21) (2013) 6592-6599. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.026>
- [5] J. Deng, Y. Gou, W. Chen, X. Fu, H. Deng, The Cu/ligand stoichiometry effect on the coordination behavior of aroyl hydrazone with copper(II): Structure, anticancer activity and anticancer mechanism, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 24(10) (2016) 2190-2198. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.033>
- [6] K.N. de Oliveira, P. Costa, J.R. Santin, L. Mazzambani, C. Bürger, C. Mora, R.J. Nunes, M.M. de Souza, Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonylhydrazones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19(14) (2011) 4295-4306. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.056>
- [7] X. Yu, L. Shi, S. Ke, Acylhydrazone derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, bio-evaluation and mechanism of action, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25(24) (2015) 5772-5776. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.10.069>
- [8] F.N. Costa, T.F. da Silva, E.M.B. Silva, R.C.R. Barroso, D. Braz, E.J. Barreiro, L.M. Lima, F. Punzo, F.F. Ferreira, Structural feature evolution – from fluids to the solid phase – and crystal morphology study of LASSBio 1601: a cyclohexyl-N-acylhydrazone derivative, *RSC Advances* 5(50) (2015) 39889-39898. <https://doi.org/10.1039/C5RA02696B>
- [9] I.E. Arruda, B.V. Santos Macedo, J.d.C. Macedo, W.R. Alcantara Campos, C.R. Melo Araujo, A.d.A. Gonsalves, Preparation of hydrazone and N-acylhydrazone using commercial drugs as reagents: practical classes of bioactive compound synthesis, *Quimica Nova* 43(5) (2020) 642-648. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170497>
- [10] J.-M. Lehn, Conjecture: Imines as Unidirectional Photodriven Molecular Motors—Motional and Constitutional Dynamic Devices, *Chemistry – A European Journal* 12(23) (2006) 5910-5915. <https://doi.org/10.1002/chem.200600489>
- [11] X. Su, I. Aprahamian, Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors, *Chemical Society Reviews* 43(6) (2014) 1963-1981. <https://doi.org/10.1039/C3CS60385G>
- [12] L.A. Tatum, X. Su, I. Aprahamian, Simple Hydrazone Building Blocks for Complicated Functional Materials, *Accounts of Chemical Research* 47(7) (2014) 2141-2149. <https://doi.org/10.1021/ar500111f>

- [13] S. Ulrich, J.-M. Lehn, Adaptation to Shape Switching by Component Selection in a Constitutional Dynamic System, *Journal of the American Chemical Society* 131(15) (2009) 5546-5559. <https://doi.org/10.1021/ja809828g>
- [14] M.N. Chaur, D. Collado, J.-M. Lehn, Configurational and Constitutional Information Storage: Multiple Dynamics in Systems Based on Pyridyl and Acyl Hydrazones, *Chemistry – A European Journal* 17(1) (2011) 248-258. <https://doi.org/10.1002/chem.201002308>
- [15] B. Mravec, Š. Budzák, M. Medved', L.F. Pašteka, P. Lazar, E. Procházková, A. Růžicka, J. Kožíšek, K. Vegso, M. Bodik, P. Šiffalovič, P. Švec, J. Filo, M. Cigán, Solid-State Photoswitching of Hydrazones Based on Excited-State Intramolecular Proton Transfer, *Journal of the American Chemical Society* 147(3) (2025) 2421-2431. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c12510>
- [16] M.A.S. Sakr, F.F. Sherbiny, A.-A.S. El-Etrawy, Hydrazone-based Materials; DFT, TD-DFT, NBO Analysis, Fukui Function, MESP Analysis, and Solar Cell Applications, *Journal of Fluorescence* 32(5) (2022) 1857-1871. <https://doi.org/10.1007/s10895-022-03000-6>
- [17] E. Ehrenpreis, *Clinician's Handbook of Prescription Drugs*, McGraw-Hill, 1st edition, 2001.
- [18] S. Mistry, A.K. Singh, Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new steroidal hydrazone derivatives, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 8(1) (2022) 7. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00391-4>
- [19] T.E. Khalil, S.M. Soliman, N.A. Khalil, A. El-Faham, S. Foro, A. El-Dissouky, Synthesis, structure, X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), and antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities of Co (III) complexes based on the antihypertensive hydralazine, *Applied Organometallic Chemistry* 36(3) (2022) e6565. <https://doi.org/10.1002/aoc.6565>
- [20] G. Délis Galvão, G. Arlan de Assis, R. Larissa Araújo, A. Edigênia Cavalcante, S. Victória Laysna dos Anjos, S. Maria Francilene Souza, O. Fátima de Cássia Evangelista de, C. Marcília Pinheiro da, P. Claudia, G. Marília Oliveira Fonseca, S. Thaissa Lucio, S. Danyelle Cândido, A. Cleônia Roberta Melo, Naphthoquinone-based Hydrazone Hybrids: Synthesis and Potent Activity Against Cancer Cell Lines, *Medicinal Chemistry* 17(9) (2021) 945-955. <http://dx.doi.org/10.2174/1573406416666200817164308>
- [21] A.M. Farghaly, O.M. AboulWafa, Y.A.M. Elshaier, W.A. Badawi, H.H. Haridy, H.A.E. Mubarak, Design, synthesis, and antihypertensive activity of new pyrimidine derivatives endowing new pharmacophores, *Medicinal Chemistry Research* 28(3) (2019) 360-379. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02289-6>
- [22] M.W. Aziz, K.O. Mohamed, D.B. Farag, A.K. Khalifa, Z. Mahmoud, Synthesis of potent vasodilating agents: in silico and in vitro evaluation of 6-(4-substitutedphenyl)-3-pyridazinone derivatives as potential hydralazine analogues, *Scientific Reports* 14(1) (2024) 29514. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79697-1>
- [23] R.N. Tamighang, D.L. Ajifack, S.N. Tasheh, N.K. Nkungli, C.T. Tsapi, J. Numbonui Ghogomu, A DFT and TD-DFT Study of Two Hydralazine Derivatives for Organic Solar Cells and Nonlinear Optical Applications, *Journal of Chemistry* 2023(1) (2023) 2162991. <https://doi.org/10.1155/2023/2162991>
- [24] S.M. Soliman, R.A. Massoud, H.H. Al-Rasheed, A. El-Faham, Molecular and Supramolecular Structures of Cd(II) Complexes with Hydralazine-Based Ligands; A New Example for Cyclization of Hydrazonophthalazine to Triazolophthalazine, *Crystals* 11(7) (2021) 823. <https://doi.org/10.3390/cryst11070823>
- [25] C.F. Macrae, I. Sovago, S.J. Cottrell, P.T.A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G.P.

- Shields, J.S. Stevens, M. Towler, P.A. Wood, Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction, *Journal of Applied Crystallography* 53(1) (2020) 226-235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
- [26] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, *Journal of Applied Crystallography* 54(Pt 3) (2021) 1006-1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- [27] S.J. Clark, M.D. Segall, C.J. Pickard, P.J. Hasnip, M.I.J. Probert, K. Refson, M.C. Payne, First principles methods using CASTEP, *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials* 220(5-6) (2005) 567-570. <https://doi.org/10.1524/zkri.220.5.567.65075>
- [28] M.D. Segall, J.D.L. Philip, M.J. Probert, C.J. Pickard, P.J. Hasnip, S.J. Clark, M.C. Payne, First-principles simulation: ideas, illustrations and the CASTEP code, *Journal of Physics: Condensed Matter* 14(11) (2002) 2717. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/14/11/301>
- [29] D.M. Ceperley, B.J. Alder, Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method, *Physical Review Letters* 45(7) (1980) 566-569. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.566>
- [30] J.P. Perdew, A. Zunger, Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems, *Physical Review B* 23(10) (1981) 5048-5079. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.23.5048>
- [31] A. Tkatchenko, Current Understanding of Van der Waals Effects in Realistic Materials, *Advanced Functional Materials* 25(13) (2015) 2054-2061. <https://doi.org/10.1002/adfm.201403029>
- [32] L. Kronik, A. Tkatchenko, Understanding Molecular Crystals with Dispersion-Inclusive Density Functional Theory: Pairwise Corrections and Beyond, *Accounts of Chemical Research* 47(11) (2014) 3208-3216. <https://doi.org/10.1021/ar500144s>
- [33] S. Yalagi, J. Tonannavar, J. Tonannavar, DL-3-Aminoisobutyric acid: vibrational, NBO and AIM analysis of N–H⋯O bonded-zwitterionic dimer model, *Heliyon* 5(6) (2019). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01933>
- [34] D.R. Hamann, M. Schlüter, C. Chiang, Norm-Conserving Pseudopotentials, *Physical Review Letters* 43(20) (1979) 1494-1497. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.43.1494>
- [35] O. Karalti, X. Su, W.A. Al-Saidi, K.D. Jordan, Correcting density functionals for dispersion interactions using pseudopotentials, *Chemical Physics Letters* 591 (2014) 133-136. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.11.024>
- [36] B.G. Pfrommer, M. Côté, S.G. Louie, M.L. Cohen, Relaxation of Crystals with the Quasi-Newton Method, *Journal of Computational Physics* 131(1) (1997) 233-240. <https://doi.org/10.1006/jcph.1996.5612>
- [37] J.D. Pack, H.J. Monkhorst, "Special points for Brillouin-zone integrations"---a reply, *Physical Review B* 16(4) (1977) 1748-1749. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.16.1748>
- [38] A. Trzesowska-Kruszynska, CCDC 1062225: Experimental Crystal Structure Determination, Cambridge Crystallographic Data Centre, 2023. <https://doi.org/10.5517/cc14nbbg>
- [39] A. Trzesowska-Kruszynska, Solid-state studies of phthalazinylhydrazones and triazolophthalazines: the role of the nitro group, *CrystEngComm* 17(40) (2015) 7702-7716.

<https://doi.org/10.1039/C5CE00846H>

[40] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11(1) (2009) 19-32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>

[41] S.-Z. Hu, Z.-H. Zhou, Z.-X. Xie, B.E. Robertson, A comparative study of crystallographic van der Waals radii, *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials* 229(7) (2014) 517-523. <https://doi.org/10.1515/zkri-2014-1726>

[42] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, *Acta Crystallogr B* 60(Pt 6) (2004) 627-68. <https://doi.org/10.1107/s0108768104020300>

[43] R.N.S. Santiago, P.T.C. Freire, A.P. Ayala, A.M.R. Teixeira, H.S. Santos, P.N. Bandeira, F.G. Gonçalves, M.T.A. Oliveira, B.G. Cruz, D.M. Sena, Crystal structure, vibrational spectra and quantum chemical parameters of 2-hydroxy-3,4,6-trimethoxyacetophenone isolated from the Croton anisodontus Müll. Arg. (Euphorbiaceae), *Journal of Molecular Structure* 1171 (2018) 815-826. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.064>

[44] V.F. de Paula, M.I.F. Guedes, M.F. van Tilburg, I.G.P. Vieira, J.B. Silva, R.C.R. dos Santos, J.P. Echeverry, G. Costa, B.P. Silva, F.F. Maia, E.W.S. Caetano, V.N. Freire, Optical absorption measurements and optoelectronic DFT calculations for ethanol solvated quercetin and anhydrous/hydrated quercetin crystals, *Journal of Solid State Chemistry* 312 (2022) 123242. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2022.123242>

[45] J.S. Rodríguez, G. Costa, M.B. da Silva, B.P. Silva, L.J. Honório, P. de Lima-Neto, R.C.R. Santos, E.W.S. Caetano, H.W.L. Alves, V.N. Freire, Structural and Optoelectronic Properties of the α -, β -, and γ -Glycine Polymorphs and the Glycine Dihydrate Crystal: A DFT Study, *Crystal Growth & Design* 19(9) (2019) 5204-5217. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00593>

[46] J.B. Silva, G. Costa, M.B. da Silva, S.N. Costa, R.C.R. dos Santos, F.A.M. Sales, A. Valentini, E.W.S. Caetano, V.N. Freire, Vibrational spectroscopy and phonon-related properties of monoclinic GABA, a non-proteinogenic inhibitory neurotransmitter amino acid, *Journal of Raman Spectroscopy* 52(7) (2021) 1294-1307. <https://doi.org/10.1002/jrs.6134>

[47] I.K.C. Lima, J.B. Silva, J.M. Guedes, M.A. Ribeiro, V.N. Freire, A.P. Ayala, R.C.R. dos Santos, B. Poti e Silva, E.S. Marinho, M.N. da Rocha, C.H.A. Roberto, M.M. Marinho, A.C.H. Barreto, J.M.L. Dias, A.M.R. Teixeira, H.S. dos Santos, Synthesis, crystal structure, structural and spectroscopic analyses, in silico and DFT studies of a novel isoniazid derivative against Mycobacterium Tuberculosis, *Journal of Molecular Structure* 1327 (2025) 141181. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.141181>

[48] E.W.S. Caetano, J.B. Silva, C.H.V. Bruno, E.L. Albuquerque, B.P. e Silva, R.C.R. dos Santos, A.M.R. Teixeira, V.N. Freire, Investigating the molecular crystals of L-Alanine, DL-Alanine, β -Alanine, and Alanine hydrogen chloride: Experimental and DFT analysis of structural and optoelectronic properties, *Journal of Molecular Structure* 1300 (2024) 137228. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137228>

CAPÍTULO 5

Síntese, estrutura cristalina, análises estruturais e espectroscópicas, estudos *in silico* e DFT de um novo derivado da isoniazida contra *Mycobacterium Tuberculosis*

Igor K.C. Lima^a, José B. Silva^a, Jesyka M. Guedes^a, Mariana A. Ribeiro^b, Valder N. Freire^b, Alejandro P. Ayala^b, Regina C.R. dos Santos^c, Bruno Poti e Silva^d, Emmanuel S. Marinho^e, Matheus N. da Rocha^e, Caio H.A. Roberto^f, Márcia M. Marinho^f, Antônio C. H. Barreto^b, Jaiza M.L. Dias^f, Alexandre M. R. Teixeira^{a,e,g}, Hécio S. dos Santos^{a,e,f*}

^a Programa de Pós-Graduação em Química Biológica, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, Brasil

^b Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^c Curso de Química, Universidade Estadual do Ceará, Campus FACEDI, Itapipoca, CE, Brasil

^d Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Crateús, 63708- 260, Fortaleza, Ceará, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, Universidade Estadual do Ceará, Campus Itaperi, Fortaleza, CE, Brasil.

^f Centro de Ciências e Tecnologia - Curso de Química, Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, CE, Brasil

^g Curso de Física, Universidade Estadual do Ceará, Campus FAFIDAM, Limoeiro do Norte, CE, Brasil

*Autor correspondente. Hécio Silva dos Santos, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Curso de Química, Universidade Estadual do Vale do Acaraú, Sobral, CE, Brasil. Endereço de e-mail:

helcio_santos@uvanet.br (H. Silva dos Santos).

RESUMO

Um novo cristal de hidrazona, (λ^5 -phosphanetetrol) [2-(ciclohexilmetil) hidrazina-1-il] (piperidin-4-il) hidrato de metanol (HYDPH), foi sintetizado através de uma reação ácida entre benzaldeído e isoniazida. A sua estrutura foi caracterizada por RMN, XRD, FT-IR, Raman, espectroscopia UV-Vis e análise DSC. A análise de XRD a 150 K revelou que o HYDPH tem uma estrutura triclínica com um grupo espacial $P\bar{1}$ com quatro moléculas por célula unitária. Cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT), incluindo estrutura de banda (BS) e densidade de estados (DOS) confirmaram um gap ótico indireto de 2,00 eV, alinhando-se com dados experimentais de absorção de UV. Foram obtidos espectros Raman e FT-IR experimentais e teóricos, permitindo a atribuição dos principais modos normais do cristal HYDPH, incluindo os seus modos de rede. A transição eletrônica correspondente ao primeiro estado singlete ocorre a uma energia de 4,13 eV no espectro UV experimental, enquanto os cálculos TD-DFT dependentes do tempo deram um valor de 3,98 eV. O acoplamento molecular revelou que o HYDPH se liga ao local de inibição da proteína *Mycobacterium tuberculosis*, sugerindo potencial como agente antituberculose. A análise ADMET indicou uma elevada absorção farmacocinética, baixa lipofilicidade, distribuição favorável na corrente sanguínea e elevada biodisponibilidade oral. Além disso, a boa estabilidade metabólica e a baixa toxicidade aguda também tornam o HYDPH promissor como agente farmacológico.

Palavras-chave: Fosfato de hidrazona, difração de raios X, RMN, UV-Vis, FT-IR, Raman, DSC, docking molecular, ADMET, cálculos DFT.

1. INTRODUÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis* causa a tuberculose, uma doença que afeta os seres humanos há milênios, apesar dos avanços médicos significativos [1]. Em 2022, 10,6 milhões de pessoas contraíram tuberculose, resultando em 1,3 milhões de mortes [2]. A isoniazida é o principal fármaco utilizado para tratar a tuberculose e tem sido utilizada desde 1952 [3]. Outros medicamentos anti-tuberculose utilizados para tratar infecções causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* incluem a rifampicina e a pirazinamida [1]. No entanto, o aumento da tuberculose multirresistente (TB-MDR) exige o desenvolvimento de novos compostos anti-tuberculose que possam acelerar a eliminação das bactérias, ajudando a fornecer uma alternativa que possa ser mais eficaz, menos tóxica e que reduza a duração do tratamento.

Os derivados de hidrazona da isoniazida podem ser promissores no desenvolvimento de alternativas aos medicamentos de referência para o tratamento da tuberculose [4, 5]. As hidrazonas pertencem a uma classe de compostos com estrutura geral $-C=N-NH-$. As suas propriedades químicas, físicas, farmacológicas [6-9] e aplicações tecnológicas [10] têm atraído bastante interesse científico. A importância dos cristais híbridos orgânico-inorgânicos com porções de hidrazonas reside na sua versatilidade e no amplo espectro de aplicações que oferecem para uso nas indústrias farmacêutica [11] e de ciência dos materiais [12, 13].

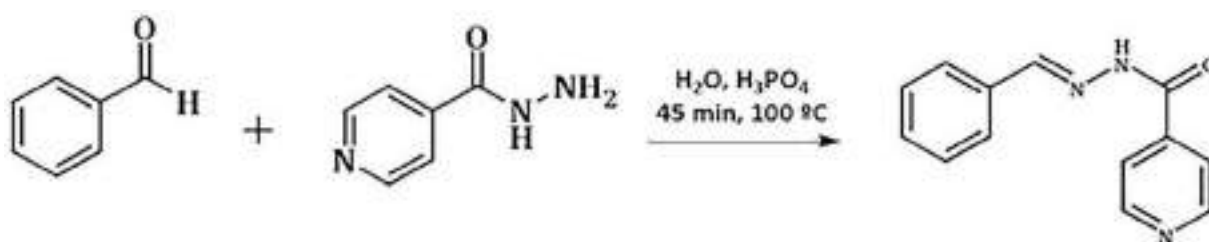
Este estudo centra-se na síntese, propriedades estruturais, espectroscópicas e farmacológicas da hidrazona (λ^5 -fosfanetrol)[2-(ciclohexilmetil)hidrazina-1-il](piperidina-4-il) hidrato de metanol (doravante denominado HYDPH), que ainda não foi relatado. A elucidação estrutural foi efetuada por ressonância magnética nuclear (RMN) e difração de raios X de cristal único (DRX) e caracterizada por espectroscopia Raman, infravermelho ultravioleta-visível, microscopia eletrônica de varrimento (MEV) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Os cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) permitiram otimizar as geometrias, os intervalos de banda eletrônica e as propriedades vibracionais e optoeletrônicas. Além disso, também foram efetuados estudos *in silico* por acoplamento molecular e ADMET. O docking molecular mostrou que o HYDPH se liga ao mesmo sítio que o inibidor co-cristalizado MIX, formando um complexo mais estável do que a isoniazida e a pirazinamida. Isto indica que o HYDPH tem um mecanismo idêntico e pode atuar como um agente antituberculose. Os estudos ADMET mostraram que o HYDPH apresenta uma boa estabilidade metabólica, indicando uma baixa resposta tóxica aguda quando administrado por via oral.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Síntese do cristal híbrido hidrazona-fosfórico (HYDPH)

Num balão de reação de 25 mL, misturaram-se 0,50 mmol de benzaldeído e 0,50 mmol de isoniazida, 9,0 mL de água destilada e 1,0 mL de H₃PO₄ concentrado (Esquema 1). Esta reação foi colocada sob agitação magnética com aquecimento (100 °C) durante 45 min. Em seguida, foram adicionados à mistura reacional 15 mL de etanol absoluto e 20 mL de uma solução aquosa gelada de NaHCO₃ a 5,0%. O sólido cristalino formado foi filtrado no vácuo e lavado com etanol absoluto gelado [14].



Esquema 1. Rota de síntese utilizada na preparação do HYDPH.

2.2. Caracterização experimental

O espectro de RMN de ¹H foi medido em solvente CDCl₃ utilizando Bruker DRX 500 MHz, operando a uma frequência de 500 MHz, e os desvios químicos foram registrados como valores δ em partes por milhão (ppm). A amostra de hidrazona-cristais fosfóricos foi caracterizada por difração de raios X de cristal único e medições de espectroscopia (UV-VIS e Raman).

A medição da difração de raios X de cristal único foi efetuada utilizando um cristal claro e amarelado de HYDPH em forma de prisma, medindo 0,5 mm × 0,15 mm × 0,05 mm, que foi cuidadosamente montado numa micromontagem MiTeGen utilizando óleo de imersão para análise. Uma fotografia dos cristais de HYDPH foi adicionada ao material suplementar (Figura S1). Os dados experimentais foram meticulosamente recolhidos a partir de um único cristal a 150 K, utilizando um difratômetro Bruker D8 VENTURE com Mo/Cu CPAD de duplo comprimento de onda, complementado por um tubo de raios X selado com microfoco e um monocromador de espelho multicamada. O aparelho também incluiu um detector de área Bruker PHOTON II CPAD e foi apoiado por um Oxford Cryostream 800 para controle a baixa temperatura, utilizando radiação CuKα (λ = 1,54178 Å). A recolha de dados e a determinação da célula unitária foram efetuadas com o software APEX 4[15], sendo a redução de dados e o refinamento global da célula geridos através do software Bruker SAINT+ [16].

A correção da absorção foi aplicada através de técnicas multi-scan no SADABS [17]. A solução estrutural foi obtida utilizando a interface Olex2 [18] com o conjunto SHELX, principalmente através de faseamento intrínseco no ShelXT [19], identificando a maioria dos átomos não hidrogênicos. A localização subsequente dos restantes átomos não-hidrogênicos foi facilitada por mapas de diferenças de Fourier e refinada com ShelXL [20], incorporando parâmetros de deslocamento anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram geometricamente colocados e refinados utilizando o modelo de equitação. Os conjuntos de dados cristalográficos associados à estrutura do cristal HYDPH estão armazenados no Cambridge Crystallographic Data Centre, com o número de depósito 2327004.

O espectro de absorção UV-Vis do HYDPH no estado sólido foi registrado utilizando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600 equipado com uma esfera de integração ISR-2600 Plus. A amostra foi montada num suporte de amostras com uma placa de janela de quartzo e o espectro foi medido à temperatura ambiente na região de comprimentos de onda de 200-800 nm. Para a análise espectroscópica UV-Vis em solução, dissolveu-se 0,6 mg de HYDPH em 10 ml de etanol anidro utilizando um espectrofotômetro UV-visível Genesis 10S da Thermo Scientific.

O espectro de IV do HYDPH foi obtido utilizando um espectrômetro FTIR ABB Bomen FTLA 2000-102 na região de 400-3600 cm^{-1} , acumulando 40 varrimentos por espectro. Por sua vez, o espectro Raman foi registrado à temperatura ambiente na região de 70-3200 cm^{-1} , utilizando um espectrômetro triplo T64000 Jobin Yvon equipado com um detector CCD (charge-coupled device) arrefecido a nitrogênio. Uma fonte de excitação laser Nd:YAG a 532 nm com uma potência de saída de 40 mW. A análise morfológica dos cristais de HYDPH foi efetuada por microscopia eletrônica de varrimento (SEM) em um microscópio eletrônico TESCAN VEGA XMU com uma tensão de aceleração de 20 kV. Antes da análise, os cristais foram depositados num suporte de alumínio, pulverizadas com ouro e depois submetidas a imagens MEV.

A análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC) do HYDPH foi efetuada em um instrumento Shimadzu DSC-60H. As experiências foram realizadas sob uma atmosfera de ar sintético com um caudal de 40 mL/min, variando a temperatura ambiente até 200°C a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. Aproximadamente 2,8 mg da amostra foram colocados num cadinho de alumínio hermeticamente fechado para as medições.

2.3 *Detalhes computacionais DFT*

Para o cristal HYDPH, efetuamos cálculos de mecânica quântica de primeiros princípios utilizando o programa CASTEP [21] para minimizar a energia total da célula unitária e obter as propriedades estruturais e optoeletrônicas. No âmbito da teoria do funcional da densidade (DFT)

foram efetuados cálculos empregando duas aproximações distintas para o funcional de correlação de troca [22, 23]: a aproximação da densidade local (LDA) e a aproximação do gradiente generalizado (GGA) [24]. O estudo salienta que o modelo LDA subestima geralmente as interações de forças interatômicas, enquanto o GGA-PBE tende a sobrestimar. Além disso, ambos os modelos não consideram as interações dispersivas moleculares. Para ultrapassar este problema, implementamos o método de correção energética Tkatchenko-Scheffler (TS) [25-27] no funcional GGA-PBE, permitindo-lhe ter em conta as forças de van der Waals resultantes das flutuações da densidade eletrônica (GGA+ TS) [28]. As células unitárias do cristal HYDPH têm 732 electrões (220 electrões de núcleo e 512 electrões de valência) com configurações: $2s(2) 2p_2$ (C), $2s_2 2p_3$ (N), $2s_2 2p_4$ (O) e $3s_2 3p_3$ (P). Foram adotados pseudopotenciais que conservam as normas para descrever a interação entre os electrões de valência e os electrões do núcleo com cortes de energia fixados em 830 e 1100 eV para verificar a convergência na energia mínima total da célula unitária. Os seguintes limiares de otimização da geometria foram seguidos através de sucessivos passos de campo autoconsistente: variação total de energia inferior a $0,50 \times 10^{-5}$ eV/átomo, força máxima por átomo inferior a 0,01 eV/Å, pressão inferior a 0,02 Gpa e deslocamento atômico máximo inferior a $0,10 \times 10^{-3}$ Å. O minimizador BFGS[29] foi utilizado para efetuar as otimizações das células unitárias e a convergência do campo auto-consistente foi alcançada quando os seguintes critérios foram satisfeitos: energia total/átomo com variação inferior a $0,50 \times 10^{-5}$ eV e energia eletrônica com variação inferior a $0,125 \times 10^{-6}$ eV numa janela de convergência de três ciclos.

Foi utilizada uma grelha de amostragem Monkhorst-Pack $2 \times 2 \times 3$ para avaliar os integrais no espaço recíproco[43]. Para as propriedades ópticas, a amostragem foi aumentada para $10 \times 10 \times 10$, para garantir uma maior precisão, uma vez que as estimativas dos elementos da matriz ótica são mais sensíveis à amostragem da zona de Brillouin (BZ) do que as energias eletrônicas. Além disso, foram consideradas as interações de ligação de hidrogênio e as forças de van der Waals, de acordo com as metodologias estabelecidas nos nossos trabalhos publicados anteriormente[30-33]. As superfícies de Hirshfeld e os gráficos de impressões digitais foram gerados com o programa CrystalExplorer[34].

As atribuições de modos normais nos espectros Raman e infravermelho seguiram convenções padrão, incluindo ν (estiramento), β (flexão), ω (oscilação), ρ (balanço), τ (torção), σ (tesoura) e δ (deformação), com movimentos relativos ao plano molecular rotulados como “op” (deformação fora do plano) e “np” (deformação no plano). Os modos rotacionais e translacionais da rede em baixos números de onda foram claramente identificados.

Os cálculos TD-DFT para a molécula de HYDPH em solução aquosa foram efetuados

utilizando o software Gaussian 16 [35] com o método CAM-B3LYP [36] e o conjunto de bases 6-311++g(2d,2p) foi utilizado para obter o espectro UV/Vis do HYDPH e a densidade de estados. Para a simulação das interações solvente-soluto, foi aplicado o método do continuum polarizável (PCM) [37].

2.4 Docagem molecular

Inicialmente, a representação bidimensional da estrutura química do composto HYDPH foi traçada e renderizada utilizando o programa de licença acadêmica MarvinSketch®, Chemaxon© (<https://chemaxon.com/marvin>), para a otimização estrutural foi utilizado o método TD-DFT descrito anteriormente.

A estrutura tridimensional da proteína cinase PknB de *Mycobacterium tuberculosis* foi obtida do repositório RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) e está identificada com o código PDB (2FUM), descrito como “Catalytic domain of protein kinase PknB from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with mitoxantrone”. É como uma transferase em *Mycobacterium tuberculosis*-H37Rv e expressa em *Escherichia coli* BL21(DE3), depositada com uma resolução de 2,89 Å.

A preparação da proteína é crucial para melhorar a fiabilidade das simulações, tendo sido utilizado o código ADT-AutoDocktools, que removeu resíduos não protéicos; moléculas de água (H₂O) e ligandos co-cristalizados(MIX). Depois, foram adicionadas cargas de Gasteiger, átomos de hidrogênio essenciais e protonações. A área de simulação foi dimensionada usando uma caixa de grade, abrangendo toda a proteína centrada nas coordenadas x 53,722, y 0,015 e z -17,750 com dimensões de 68Å (x), 58Å (y) e 56Å (z).

A metodologia de docagem molecular foi realizada utilizando o software AutoDock Vina™, com exaustividade definida para 64 para garantir um melhor refinamento dos resultados. Foram realizadas 30 simulações independentes, gerando 20 poses diferentes para cada simulação. Durante este processo, a estrutura da proteína alvo permaneceu rígida, o que significa que as suas conformações não foram alteradas, enquanto todas as ligações do ligando e os ângulos de torção foram ajustados para permitir o movimento (4). Para selecionar a melhor pose de interação entre o ligante e a proteína, dois critérios principais foram adotados: primeiro, uma energia de afinidade (EA) menor que -6,0 kcal/mol foi usada como parâmetro para indicar interações mais favoráveis. Além disso, a validação estatística foi feita através do cálculo do desvio quadrático médio (RMSD), considerando apenas as poses com um valor RMSD inferior a 2,0 Å é considerado aceitável, garantindo que a orientação do ligando se encontra dentro de um limite de desvio fiável.

A técnica de re-docking foi utilizada para validar as simulações. Assim, as simulações foram executadas com o ligante co-cristalizado para analisar se as coordenadas após os cálculos representavam exatamente os resultados comparados com o PDB recuperado do repositório, com o ligante identificado como (MIX). Para uma melhor análise, o nosso estudo de docking molecular compara o potencial terapêutico do HYDPH contra o *Mycobacterium tuberculosis* com os que são utilizados para o tratamento da tuberculose. As estruturas dos compostos Pirazinamida, Isoniazida e Rifampicina identificadas respectivamente com os Ids (DB00339, DB00951, e DB01045) retiradas da base de dados DrugBank (<https://go.drugbank.com/>). Foram submetidos a simulações de docagem molecular, permitindo a análise da região de acoplamento, da afinidade energética e das interações com resíduos do sítio ativo.

2.5 Análise ADMET

As propriedades farmacocinéticas do composto HYDPH foram estimadas com base sistema de pontuação “druglikeness”, fundamentado na otimização multiparamétrica (MPO) desenvolvida pela Pfizer, Inc. A análise foi efetuada utilizando o software MarvinSketch® versão 24.3.0, Chemaxon© (<https://chemaxon.com/marvin>), sob licença acadêmica, como se mostra na equação 1:

$$d = \sum_{i=1}^N w_k (T(x^0))_k$$

em que o índice de desejabilidade (d) é determinado pelo fator de ponderação (w) atribuído a cada propriedade físico-química (k), calculado em relação aos limiares estatísticos (T(x)), que incluem: lipofilicidade intrínseca ($\log P \leq 3$), lipofilicidade em tampão ($\log D \leq 2$), peso molecular (MW) ≤ 360 g/mol, área de superfície polar topológica (TPSA) entre 40 e 90 Å², número de doadores de ligações de hidrogênio (HBD) ≤ 1 , e o pKa do sítio mais básico ≤ 8 (N = 6). A pontuação resultante varia de 0 a 6, refletindo a viabilidade farmacocinética do composto. As análises topológicas foram associadas aos descritores do Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) previstos utilizando as ferramentas online ADMETlab 3.0, Deep- PK e ADMET-AI. Estas análises incluíram: permeabilidade celular efetiva (Papp,A→B) em linhas celulares de adenocarcinoma colorretal (Caco-2) e rim canino Madin-Darby (MDCK), taxa de depuração molecular intrínseca (CL_{int,u}), efluxo passivo mediado pela glicoproteína-P (P-gp) e o volume de distribuição (VD). Em seguida, o serviço ADMET - LMC da Universidade Estatal de Moscovo Lomonosov (LMSU) foi utilizado para prever a absorção intestinal humana (HIA) e a

permeabilidade através da barreira hemato- encefálica cerebral (BBB). A previsão dos locais de metabolismo foi efetuada utilizando modelos de rastreio de aprendizagem automática baseados na estrutura, utilizando os servidores XenoSite e StopTox. Os resultados, gerados a partir de gráficos de suscetibilidade 2D, foram associados a descritores de metabolismo dependentes das isoformas 2C9, 2D6 e 3A4 do CYP450, previstos pelos servidores ADMETlab 3.0 e Deep-PK. Além disso, a previsão da dose letal (DL50) em ratos, considerando diferentes vias de administração, foi efetuada utilizando a ferramenta GUSAR Acute Rat Toxicity.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise NMR

O espectro de RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) do HYDPH (Figura S2) mostrou multipletos na região dos hidrogênios aromáticos, com sinais a: δH 7.46 (d, J= 5.80 Hz, H2/6), 7.75 (dd, J= 7.50 e 1.80 Hz, H3/5), 7.45 (m, H4), 7.79 (d, J= 7.6 Hz, H2'/6'), e 8.76 (d, =5,4 Hz, H3'/5') ppm. Foi revelado um sinal a δH 8,48 (s) ppm, correspondente ao H do grupo azometina (HC=N). No espectro de RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆) do HYDPH (Figura S3), foram detectadas 9 linhas espectrais, tendo sido possível identificar a presença de 3 sinais correspondentes a carbonos sp² não hidrogenados, sendo o sinal a δC 161,7 ppm correspondente ao carbono carbonílico (C=O). O carbono do grupo azometina foi registrado a δC 149,1 ppm (HC=N). A análise dos dados espectrais determinou inequivocamente a estrutura da hidrazona (Tabela 1).

Tabela 1. Dados de ressonância magnética nuclear da HYDPH

	HSQC		HMBC	
	δC	δH	² JCH	³ JCH
C				
1	134.0		H-7	
1'	140.5			H-3'/H-5'
10	161.7			
CH				
2/6	128.9	7,46 (d, J= 5,80 Hz)	H-3/H-5	
3/5	127.3	7,75 (dd J= 7,50 e 1,80 Hz)	H-2/H-6/H-4	
4	130.4	7.45 (m)	H-3/H-5	

2'/6'	121.6	7,84 (d, $J= 5,75$ Hz)	H-3'/H-5'
3'/5'	150.3	8,78 (d, $J= 5,65$ Hz)	H-2'/H-6'
7	149.1	8.48 (s)	
NH		6.2 (s)	

3.2 Imagem SEM do cristal HYDPH e análise térmica

A imagem SEM e a curva DSC do cristal HYDPH são apresentadas na Figura 1. partir da análise SEM (Figura 1a), observa-se que o cristal tem uma forma alongada. A análise térmica DSC (Figura 1b) mostra um único pico endotérmico que surge a 99,1 °C, o que indica o ponto de fusão do cristal.

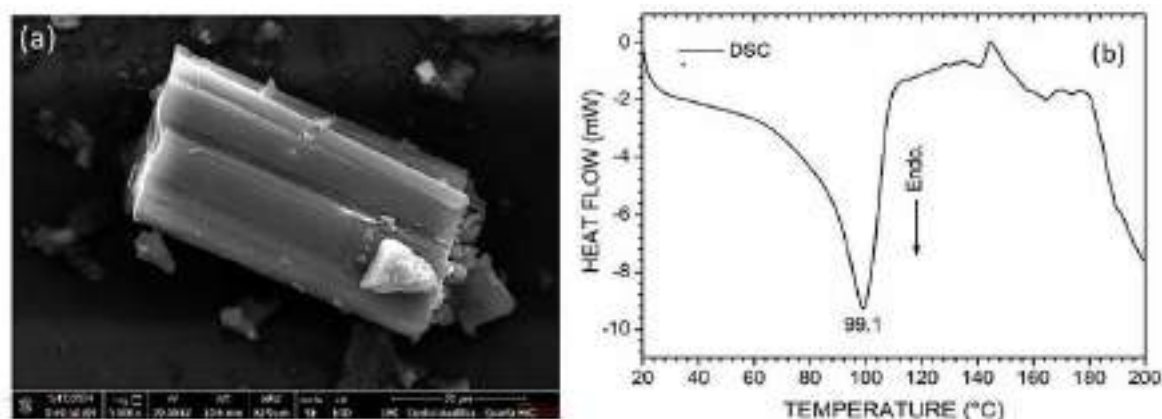


Figura 1. Micrografia de microscópio eletrônico de varrimento e análise DSC para o cristal HYDPH.

3.3. Características estruturais do cristal de HYDPH a partir de análises DFT e espectroscopias vibracionais (Raman e IR)

O cristal HYDPH à temperatura de 150 K tem uma estrutura triclínica com grupo espacial PI , e quatro moléculas de hidrazona por célula unitária, com os seguintes parâmetros celulares: $a = 7,3330(5)$, $b = 14,4747(9)$, $c = 15,7254(11)$, e $\alpha = 75,506(3)^\circ$, $\beta = 81,056(3)^\circ$, $\gamma = 80,549(3)^\circ$. A

A representação estrutural da célula unitária molecular assimétrica da hidrazona. A Figura 2(a) mostra a representação do esquema de numeração dos átomos, enquanto a Figura 2(b) mostra a representação da célula unitária do cristal de HYDPH. 2(b), e na Figura 2(c) o íon fosfato e as

Figura 2. (a) Moléculas de hidrazona (I) e (II) com etiquetas de átomos. (b) A célula unitária do cristal híbrido hidrazona-fosfórico é mostrada em 3D com uma distância interplanar de 3,384. (c) Ião fosfato e moléculas de água. As bolas brancas, vermelhas, cinzentas, azuis e roxas correspondem a átomos de hidrogênio, oxigênio, carbono, nitrogênio e fósforo, respectivamente. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas pretas.

66

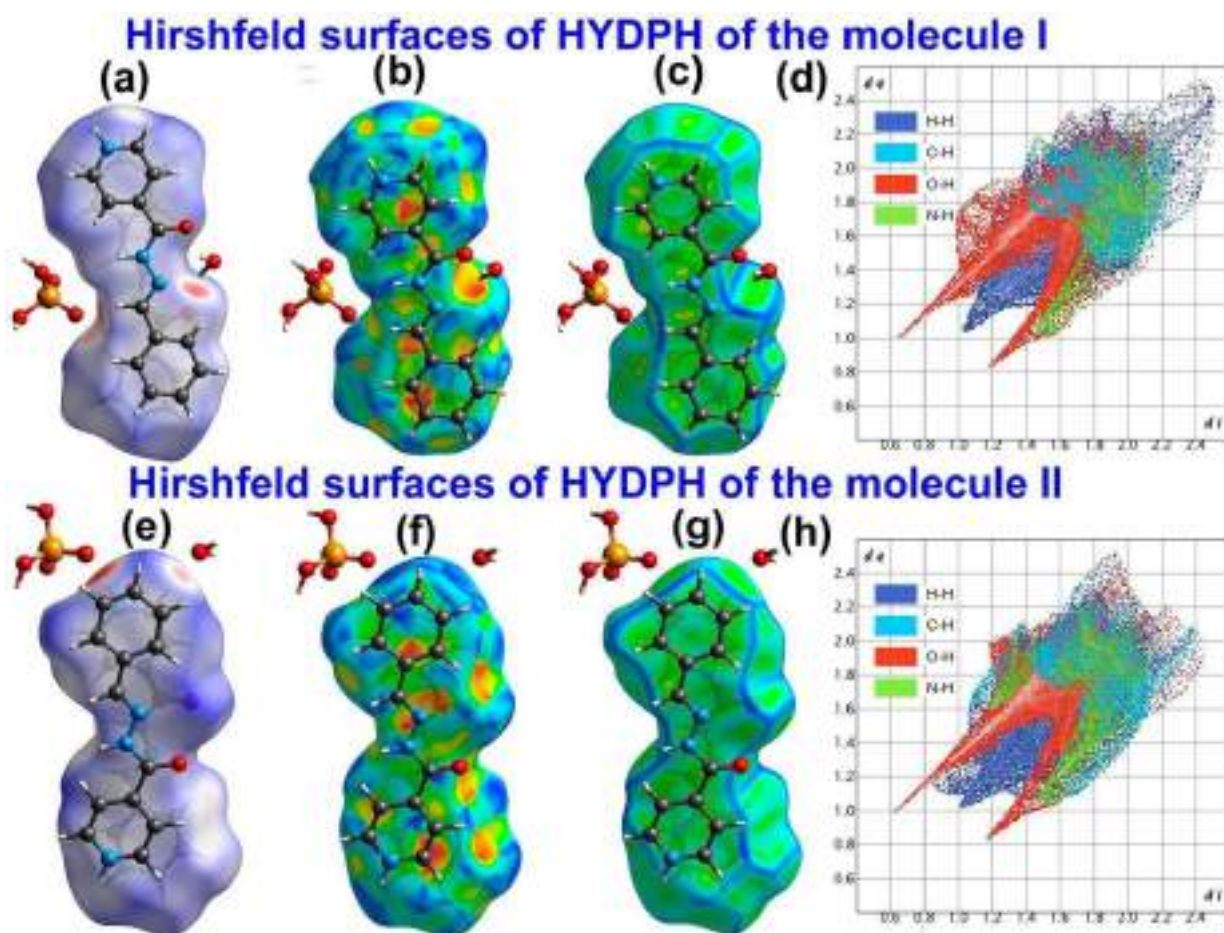


Figura 3. Superfícies de Hirshfeld do HYDPH das moléculas I e II mapeadas com dnorm (em 3a e 3e), índice de forma (em 3b e 3f), curveless (em 3c e 3g) e gráficos de impressões digitais 2D (em 3d e 3h) das interações intermoleculares do HYDPH.

Em 3a e 3e são mostrados respectivamente o mapeamento dnorm das moléculas I e II do cristal HYDPH. Os pontos vermelhos mostram os contatos intermoleculares, onde dnorm é menor do que a soma dos seus raios de van der Waals ($dnorm < \sum r_{vdw}$). Considerando que os contatos intermoleculares que ocorrem nas moléculas I e II com os grupos fosfato e as moléculas de água no cristal HYDPH são devidos apenas a interações intermoleculares entre os átomos de oxigênio e hidrogênio, o valor médio dos raios de van der Waals para estes elementos foi fornecido por Hu e colaboradores [38], com ($r_{vdw}O = 1,44 \text{ \AA}$) e ($r_{vdw}H = 1,14 \text{ \AA}$). Dois pontos vermelhos nas moléculas I (Figura 3a), uma está associada ao contato intermolecular $C10=O1...H1WB$ e a outra

está associada ao contato intermolecular N2-H2N...O2PB. Os valores de d_{norm} para as manchas vermelhas correspondentes aos contatos intermoleculares entre O1...H1WA e H2N...O2PB são, respectivamente, 2,028 Å e 1,905 Å. Logo, a razão $d_{norm} \sum r_{vdw}$ para os contatos intermoleculares entre O1...H1WB, e H2N...O2PB da d_{norm} das moléculas I são, respectivamente, 0,786 e 0,738. Quanto às duas manchas vermelhas na superfície das moléculas II, uma está associada ao contato intermolecular C3'-H3'...O1W e a outra está associada ao contato intermolecular N3 - H3N...O2PA. Os valores de d_{norm} para os pontos vermelhos correspondentes aos contatos intermoleculares entre H3'... O1W e H3N...O2PA são, respectivamente, 2,258 Å e 1,617 Å. Então a $d_{norm} \sum r_{vdw}$ para os contatos intermoleculares entre H3'N...O1W, e H3N...O2PA são, respectivamente, 0,875 e 0,627.

Em 3b e 3f é apresentada, respectivamente, a superfície de Hirshfeld mapeada com o índice de forma das moléculas I e II. O mapa do índice de forma mostra a forma como as moléculas se empacotam umas contra as outras, identificando depressões complementares (em vermelho) e saliências (em azul) onde duas superfícies moleculares se tocam [39]. As regiões vermelhas no mapa do índice de forma são devidas a contatos intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio no cristal HYDPH, como, por exemplo, as que resultam das ligações de hidrogênio entre O1WB -H N1 da molécula I (2,513) e O1WA – HN1 da molécula II (2,557). Por outro lado, as regiões azuis no mapa do índice de forma são devidas a contatos interplanares C/C, como por exemplo o contato intermolecular característico C1 da molécula I com C10 da molécula II (3,567 Å).

Na Figura 3c e na Figura 3g são apresentados, respectivamente, os mapeamentos das superfícies de curvatura das moléculas I e II. A curvatura é uma função da raiz da curvatura quadrada média da superfície [39]. As áreas verdes (relativamente planas) são separadas por arestas azuis escuras (grande curvatura positiva). Note-se também que alguns pequenos pontos vermelhos no mapeamento da curvatura indicam outros contactos intermoleculares relevantes, como, por exemplo, o curto contato C2-H2 da molécula I com C6' da molécula II (3,531 Å).

Na Figura 3d e na Figura 3h são mostrados, respectivamente, os gráficos de impressões digitais 2D das moléculas I e II no empacotamento cristalino do HYDPH. O gráfico de impressões digitais 2D resulta da combinação das distâncias da superfície de Hirshfeld ao núcleo interno ou externo mais próximo, que são representadas por d_i e d_e , respectivamente [39]. Como se pode ver na Figura 3d e na Figura 3h, o empacotamento cristalino do HYDPH gera um padrão distinto para cada tipo de ligação intermolecular.

Em resumo, a análise da superfície de Hirshfeld do cristal HYDPH mostrou que a estrutura cristalina é estabilizada por ligações de hidrogênio mediadas pela água e pelas interações intermoleculares dos grupos fosfato com as moléculas de hidrazona. Os efeitos de hidratação causados por moléculas de água em cristais têm várias implicações práticas significativas,

particularmente na ciência farmacêutica e dos materiais [40]. Os resultados da otimização da célula unitária do cristal HYDPH e a sua comparação com os dados experimentais estão detalhados no Material Suplementar, Tabela S2. Os cálculos dos parâmetros de rede no nível LDA, usando uma energia de corte entre 830-1100 eV, produziram resultados mais precisos do que os do nível GGA puro, onde os parâmetros de rede foram notavelmente sobrestimados. No entanto, a incorporação de uma correção de dispersão no funcional GGA aumentou significativamente a precisão das previsões estruturais. Especificamente, os erros nos parâmetros da célula unitária a , b e c foram reduzidos para 1,64%, 1,11% e 1,34%, respectivamente, em comparação com os dados experimentais. Os detalhes sobre as coordenadas atômicas internas do cristal pós-otimização em GGA + TS 830 eV são fornecidos no Material Suplementar, Tabela S3.

O cristal HYDPH, composto por H_2PO_4 , $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$, $1.5(\text{H}_2\text{O})$, apresenta 486 modos normais de vibração de acordo com a análise da teoria de grupos, 483 são modos ópticos e 3 são modos acústicos. No seu grupo de fatores Ci , os modos ópticos são dados pela representação irreduzível $\Gamma_{\text{Optic}} = 243\text{Ag} + 240\text{Au}$, em que 243Ag são modos ativos Raman e 240Au são modos ativos infravermelhos. Por outro lado, todos os modos acústicos são agregados sob a representação irreduzível $\Gamma_{\text{Acústico}} = 3\text{Au}$.

A Figura 4 mostra os espectros Raman experimentais e calculados do cristal HYDPH na gama $0\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$, com uma inserção para $3000\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, e na Figura 5 são apresentados os espectros de infravermelhos experimentais e calculados para este cristal. Os espectros calculados para Raman e infravermelho coincidem com os resultados experimentais, indicando uma boa concordância. A atribuição dos modos vibracionais do cristal HYDPH é apresentada nas Tabelas S4-S8 do Material Suplementar. Para proporcionar uma visão abrangente dos modos vibracionais no cristal HYDPH, as representações dos deslocamentos atômicos correspondentes aos principais modos Raman e as bandas de infravermelhos são apresentadas nas Figuras S4 a S7 do Material Suplementar. A descrição de alguns modos vibracionais associados a modos da rede e outros relacionados com modos internos no cristal HYDPH é apresentada em seguida.

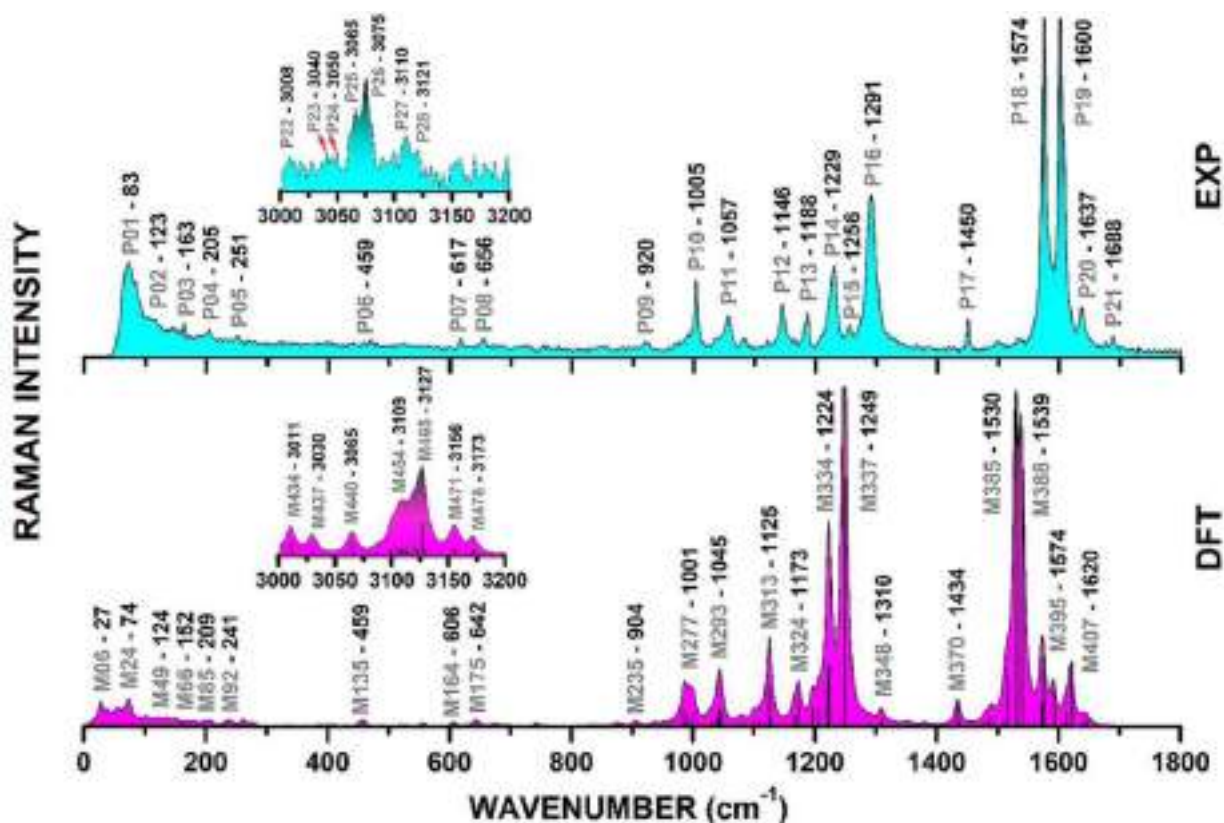


Figura 4. Espectros Raman experimentais e calculados por DFT (nível GGA+TS 1100 eV) para o cristal híbrido hidrazona-fosfórico na gama de 0-1800 cm^{-1} e inserção para a região espectral de 3000-3200 cm^{-1} .

Na faixa de números de onda $\omega < 1500 \text{ cm}^{-1}$, tanto os espectros Raman experimentais quanto os calculados apresentam erros percentuais mínimos que variam de 0,10% a um máximo de 3,94%, mostrando a contribuição dos modos normais de todos os componentes do cristal híbrido orgânico/inorgânico HYDPH. Na faixa de números de onda de $300 \text{ cm}^{-1} < \omega < 800 \text{ cm}^{-1}$, tanto os espectros experimentais quanto os calculados revelam bandas Raman com intensidade significativamente reduzida. As bandas Raman experimentais e calculadas localizadas entre 20 e 230 cm^{-1} são tipicamente devidas a modos de rede e as seguintes correspondências podem ser obtidas: $\text{P02-123 cm}^{-1} = \text{M49-124 cm}^{-1}$ e $\text{P04-205 cm}^{-1} = \text{M85-209 cm}^{-1}$ estão associadas a modos de rotação da rede. A banda Raman $\text{P03-163 cm}^{-1} = \text{M66-152 cm}^{-1}$ corresponde ao modo de translação da rede, apresentando uma variação de deslocamento igual a 11 cm^{-1} com um erro percentual de 6,75%. Além disso, a atribuição correspondente ao modo de rotação da rede $\text{P01-83 cm}^{-1} = \text{M24-74 cm}^{-1}$ tem uma variação de deslocamento de 9 cm^{-1} , apresentando o maior erro percentual de 10,84% nesta região, e, portanto, acima, a banda Raman $\text{P05-251 cm}^{-1} = \text{M92-241 cm}^{-1}$ está associada aos modos de deformação angular dos grupos C7H7 , N2H2N , C4H4 e anel A da molécula da hidrazona I.

Salientamos que a molécula de hidrazona I da estrutura cristalina HYDPH, destaca-se pela sua notável contribuição a baixas frequências.

Na região 900-1700 cm^{-1} são esperados modos de flexão dos anéis aromáticos, modos de flexão do grupo amino e modos de flexão do grupo fosfato. A banda Raman em $\text{P13-1188 cm}^{-1} = \text{M324-1173 cm}^{-1}$ corresponde ao modo de tesoura dos grupos C_2H_2 , C_3H_3 , C_5H_5 , C_6H_6 , ambos no anel A da molécula de hidrazona II, que estão conjugados com os modos de flexão do grupo fosfato (O4-H4PA) e do grupo amino (N2H2N/I). Os modos de flexão do grupo fosfato também são observados nas bandas de infravermelhos experimentais em P12-913 cm^{-1} , P13- 955 cm^{-1} , P15-1038 cm^{-1} , P16-1081 cm^{-1} , P18-1225 cm^{-1} , P20-1284 cm^{-1} e P21-1367 cm^{-1} correspondentes às bandas de infravermelhos calculadas em M242-929 cm^{-1} , M246-946 cm^{-1} , M286-1036 cm^{-1} , M296-1073 cm^{-1} , M335-1231 cm^{-1} , M340-1273 cm^{-1} e M365-1377 cm^{-1} . O meio As bandas Raman de intensidade $\text{P14-1229 cm}^{-1} = \text{M334-1224 cm}^{-1}$, $\text{P15-1256 cm}^{-1} = \text{M337-1249 cm}^{-1}$ e $\text{P16-1291 cm}^{-1} = \text{M348-1310 cm}^{-1}$ apresentam contribuições de modos de flexão do anel A/B da molécula de hidrazona II.

Na região 1400-1700 cm^{-1} dos espectros Raman experimentais e calculados, existem cinco bandas com modos vibracionais exclusivos dos modos de deformação no plano da molécula de hidrazona, que são $\text{P17-1450 cm}^{-1} = \text{M370-1434 cm}^{-1}$, $\text{P18-1574 cm}^{-1} = \text{M385- 1530 cm}^{-1}$, $\text{P19-1600 cm}^{-1} = \text{M388-1539 cm}^{-1}$, $\text{P20-1637 cm}^{-1} = \text{M395-1574 cm}^{-1}$ e $\text{P21-1688 cm}^{-1} = \text{M407-1620 cm}^{-1}$.

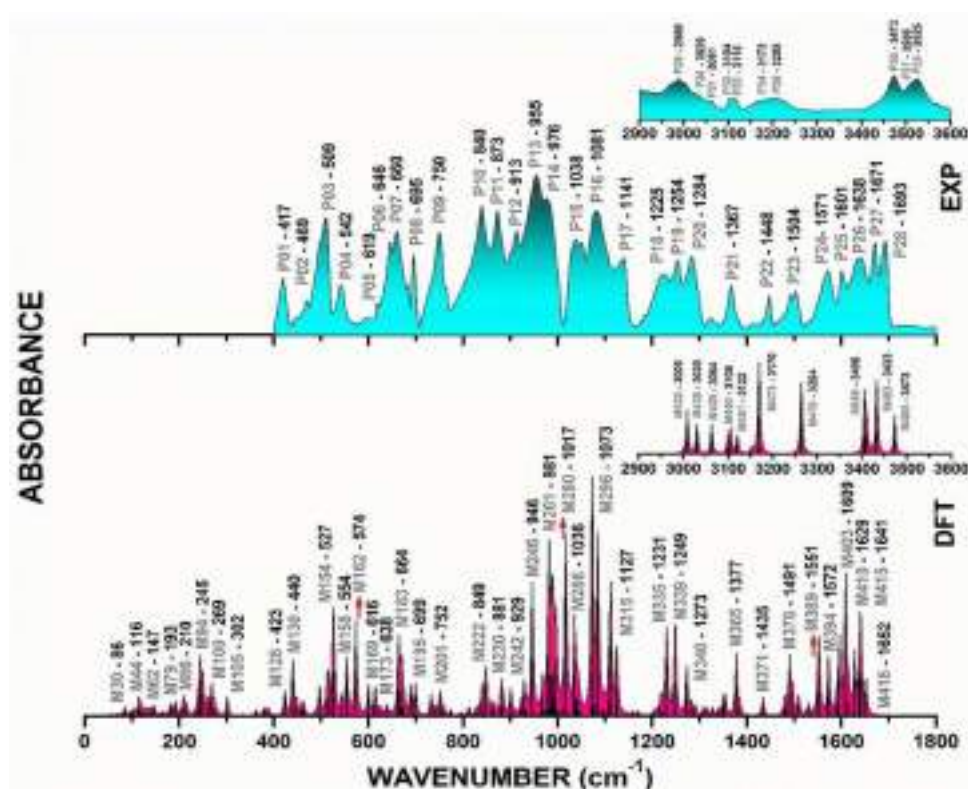


Figura 5. Espectros infravermelhos experimentais e calculados por DFT (nível GGA+TS 1100 eV) para o cristal HYDHP na região de 0-1800 cm^{-1} e região espectral de 2900-3600 cm^{-1} .

As combinações de modos vibracionais para as principais bandas de IV experimentais (Figura 5), com as seguintes combinações: P01-P02, P03-P04, P05-P06, P07-P08, P09-P10, P11- P12, P13-P14, P15-P16, P17-P18, P19-P20, P21-P22, P23-P24, P25-P26 e P27-P28 e IR BUL calculado por DFT: M128-M130, M154-M158, M169-M173, M183-M195, M201-M222, M230 - M242, M246-M261, M286-M296, M315-M335, M339-M340, M365-M371, M378- M394, M403-M410 e M415-M418, respectivamente. No entanto, foram três picos espúrios (M162, M280 e M389), provavelmente devido a algum defeito na amostra, influência da água ou anarmonicidade. Além disso, observa-se uma distribuição notável de oito picos de modo de rede: M30, M44, M62, M79, M86, M94, M100 e M105. Foram encontrados desvios na gama de 1-41 cm^{-1} para os seus números de onda (ver Tabela S4), com erros percentuais que variam de 0,06% a 6,18%. No espectro de infravermelhos BUL DFT, foram identificadas assinaturas vibracionais isoladas ou mistas para cada grupo específico presente no cristal híbrido HYDPH (Figura 5).

O pico em M94 (245 cm^{-1}) corresponde ao movimento rotacional dos modos da rede, com uma contribuição significativa da molécula de hidrazona II. O pico em M105 (302 cm^{-1}) representa uma intensa deformação da ligação na molécula de água (2W). Outros picos intensos incluem M154 (527 cm^{-1}), com movimento de balanço na molécula de água (3W), e três picos com movimentos no plano e fora do plano: M169 (616 cm^{-1}), M195 (669 cm^{-1}) e M201 (752 cm^{-1}). Apenas um pico, M418 (1652 cm^{-1}), apresenta movimento de tesoura (ver Tabela S4). As moléculas de hidrazona I e II têm fortes contribuições para este cristal híbrido. Alguns exemplos são: respiração do (anel-A)/II-I no pico M173 (638 cm^{-1}), movimento de flexão do (anel-B)/I-II no pico M183 (664 cm^{-1}), deformação da ligação fora do plano [(N2H2N, C3'H3', e (anel B))/II no pico M230 (881 cm^{-1}), movimento de balanço do (anel B)/II no pico M378 (1491 cm^{-1}), e muitos outros (ver Tabela S4). Para o grupo do ião fosfato, existe uma contribuição notável para o espectro vibracional do HYDPH, com picos em M242 (929 cm^{-1}), M246 (946 cm^{-1}), M286 (1036 cm^{-1}), M296 (1073 cm^{-1}), M335 (1231 cm^{-1}), M340 (1273 cm^{-1}) e M365 (1377 cm^{-1}), todos mostrando deformações de ligação fora do plano. Além disso, os picos em M230 (981 cm^{-1}) e M280 (1017 cm^{-1}) indicam movimentos de deformação de ligação no plano. Concomitantemente, as interações intermoleculares, tais como as ligações de hidrogênio e as forças de van der Waals, entre as moléculas orgânicas e inorgânicas que compõem o cristal híbrido, têm o potencial de induzir modificações significativas nas assinaturas vibracionais, conforme detalhado neste estudo.

Na região do número de onda de 2900-3600 cm^{-1} dos espectros Raman e infravermelho

experimentais e calculados, observamos modos de estiramento das ligações carbono-hidrogênio anéis aromáticos das moléculas da hidrazona I e II, modos de estiramento dos grupos amida e modos de estiramento das moléculas de água. Destacamos a banda de infravermelho em $3130-3661\text{ cm}^{-1}$ = $4439-3065\text{ cm}^{-1}$ correspondente aos modos de flexão dos grupos (N2H2N, C3'H3' e (anel- B))/II.

Os deslocamentos atômicos associados aos modos normais vibracionais dos espectros Raman e Infravermelho do cristal híbrido HYDPH são apresentados na Figura 6 e na Figura 7, respectivamente.

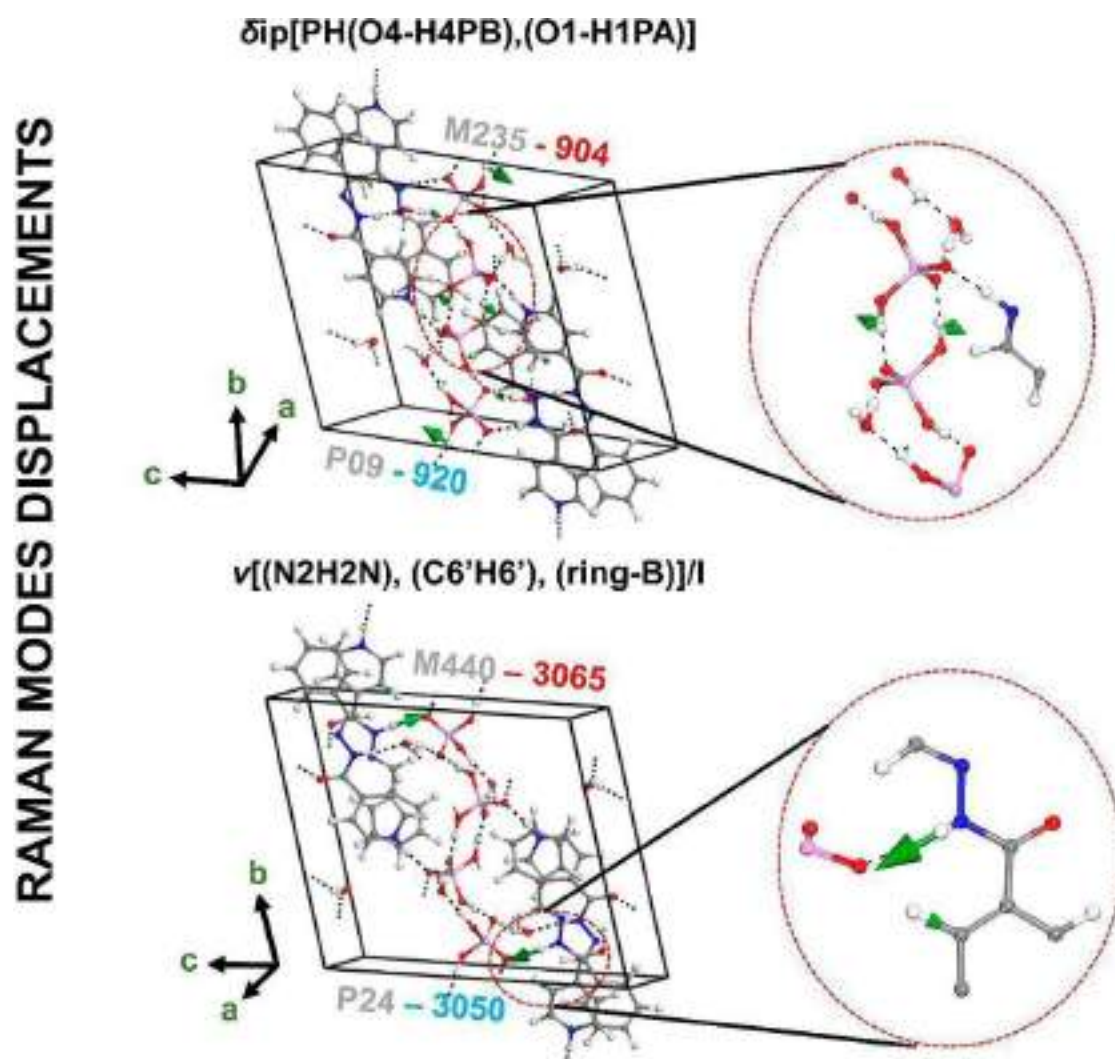


Figura 6. Deslocamentos atômicos (atribuições) associados aos modos normais do cristal HYDPH calculados por DFT com o funcional GGA+TS1100 em $M235-904$ e $M440-3065\text{ cm}^{-1}$ correspondentes às bandas Raman EXP em $P09-920$ e $P24-3050\text{ cm}^{-1}$. As setas verdes indicam a direção do modo vibracional

A Figura 6 ilustra os modos vibracionais correspondentes aos números de onda experimentais e teóricos (EXP/DFT) para o espectro Raman, associados aos modos normais do cristal HYDPH calculados por DFT para os modos vibracionais M235-904 e M440-3065 cm^{-1} correspondentes às bandas Raman EXP em P09-920 e P24-3050 cm^{-1} . As setas verdes indicam a direção do modo vibracional normal. Verifica-se uma concordância notável entre o desvio Raman experimental e teórico. Como se pode observar, os modos de estiramento do grupo amino ligado ao anel B $\nu[(\text{N}_2\text{H}_2\text{N}), (\text{C}_6\text{H}_6'), (\text{anel-B})]/\text{I}$, em P24-3050 / M440-3065 cm^{-1} , apresentam uma variação do número de onda de 15 cm^{-1} e um erro percentual de 0,49% (ver Tabela S4). Nomeadamente, o modo vibracional em P09-920 / M235-904 cm^{-1} no espectro Raman demonstra um modo de deformação fora do plano com uma contribuição significativa para o grupo fosfato[PH(O4-H4PB), (O1-H1PA)]. Dois modos de deformação OH do grupo H_3PO_4 foram observados por cálculo DFT a 991 e 969 cm^{-1} no composto di-hidrogenofosfato de 4- fenilpiperazina-1-io [41]. Por conseguinte, é evidente que os modos de flexão cobserados por cálculo DFT a 991 e 969 cm^{-1} no composto di-hidrogenofosfato de 4-fenilpiperazina-1-io [41]. Por conseguinte, é evidente que os modos de flexão característicos do grupo fosfato estão presentes na região de impressão digital entre 900 -1000 cm^{-1} .

A Figura 7 apresenta os modos vibracionais correspondentes aos números de onda experimentais e teóricos (EXP/DFT) para o espectro de infravermelho. Destaca-se o modo vibracional em P06-646 / M173-638 cm^{-1} , que mostra um modo de respiração do anel A para ambas as moléculas de hidrazona, com uma maior contribuição da molécula II. Mais uma vez, verifica-se uma concordância notável entre os valores experimentais e teóricos, nomeadamente no modo de estiramento da ligação hidroxila (OH) da água (2W), em P34-3173 / M473-3170 cm^{-1} , apresentando uma variação do número de onda de apenas 3 cm^{-1} e um erro percentual de 0,09% (ver Tabela S5).

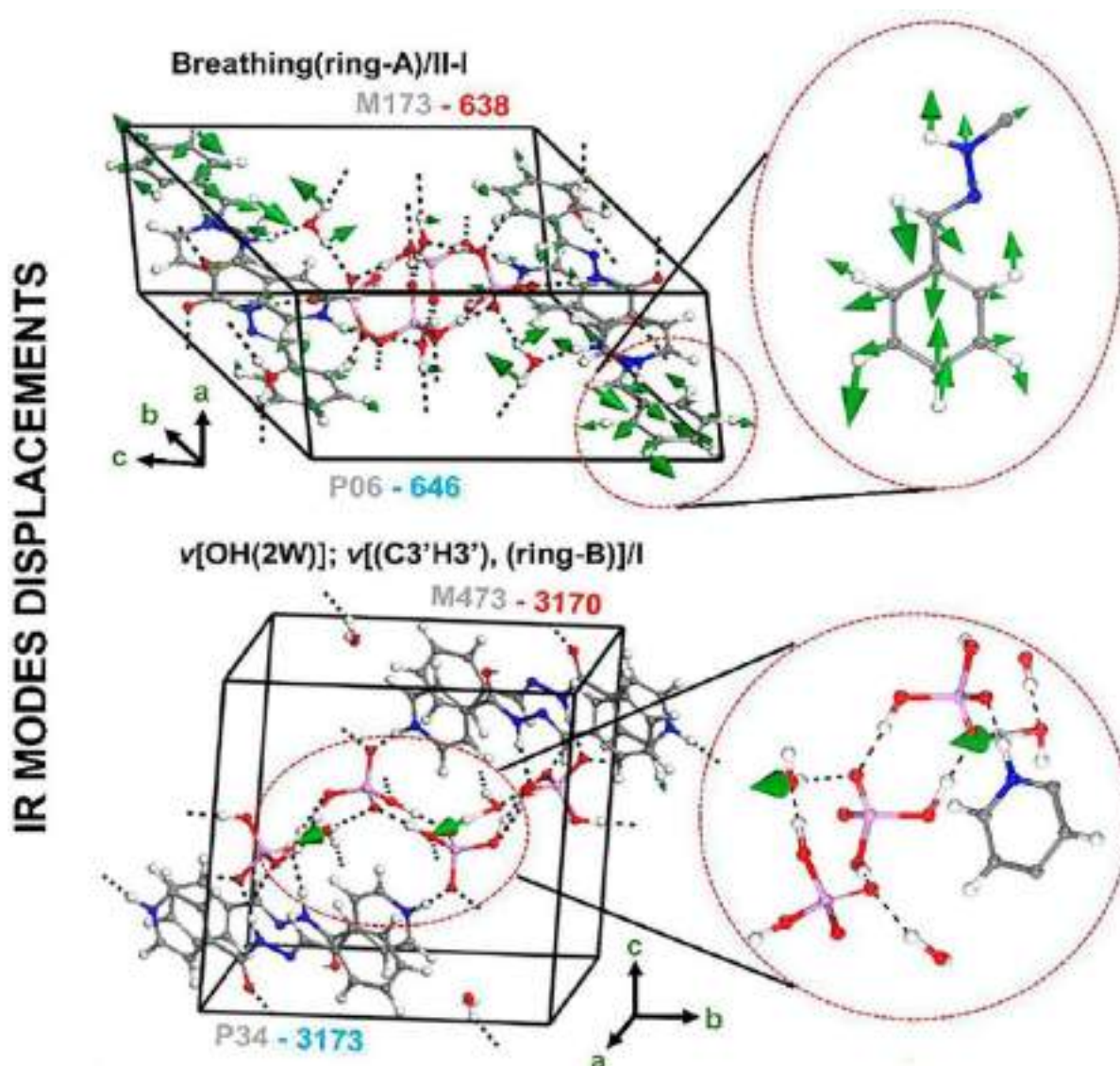


Figura 7. Deslocamentos atômicos (atribuições) associados aos modos normais do cristal HYDPH calculados por DFT com o funcional GGA+TS1100 em M173-638 e M473-3170 cm⁻¹ correspondentes às linhas de absorção no infravermelho EXP em P06-646 e P24-3050 cm⁻¹. As setas verdes indicam a direção do modo vibracional normal.

Sabe-se que os efeitos de hidratação causados pelas moléculas de água nos cristais apresentam alterações significativas nos seus espectros vibracionais [40, 42-45]. Por conseguinte, os estudos vibracionais e de hidratação podem ser de grande importância para a compreensão das transformações entre as formas hidratada e anidra de um fármaco, fornecendo informações sobre a sua relevância medicinal, interações moleculares e garantindo que pode ser armazenado num ambiente que evite transições indesejadas entre estados de hidratação que possam afetar a sua potência.

3.3 Estrutura eletrônica e densidade de estados

A figura 8 mostra a estrutura da banda eletrônica de Kohn-Sham do cristal HYDPH ao longo de direções específicas, cobrindo os pontos de elevada simetria na primeira zona de Brillouin, na proximidade do nível de energia de Fermi. Estas curvas foram obtidas utilizando a abordagem GGA+TS, com a energia de corte fixada em 830 eV. Os resultados mostram que este cristal híbrido hidrazona-fosfato tem um único ponto de transição eletrônica na banda de valência $B \rightarrow \Gamma$, com um gap de energia de 2,00 eV. Além disso, observa-se um comportamento praticamente linear ao longo da trajetória $\Gamma \rightarrow Z$. A análise da dispersão na banda de condução sugere que o transporte de elétrons é favorecido em apenas uma direção no campo elétrico, indicando condutividade anisotrópica. Essa preferência direcional na mobilidade de elétrons poderia ser aproveitada para aplicações em dispositivos eletrônicos e optoeletrônicos, onde o transporte de carga controlado é crucial para a eficiência e o desempenho. Em geral, o sistema cristalino apresenta portadores de carga com massas efetivas que tendem para o infinito, o que pode ser evidenciado pelo caráter plano apresentado na estrutura de bandas. A parte central da Figura 8 mostra a densidade parcial de estados (PDOS) para cristal HYDPH na faixa de energia de -0,2 a 2,2 eV. O caráter orbital da banda de valência de energia mais elevada provém principalmente das orbitais p dos átomos de carbono do composto, com contribuições menores das orbitais p do azoto, do oxigênio e do fósforo (linhas pretas, azuis, vermelhas e cor-de-rosa), respectivamente. O cristal híbrido hidrazona-fosfato apresenta um máximo na banda - 0,2 eV a -0,1 eV e um mínimo no intervalo energia de -0,1 a 0 eV. No caso bandas de condução de energia mais baixa, observamos uma contribuição mais significativa das orbitais p do carbono, com uma contribuição menor dos níveis p do azoto, oxigênio e fosfato. A Figura S8 no Material Suplementar mostra a estrutura de bandas de Kohn-Sham do cristal HYDPH, e a densidade de estados (DOS) mostrando as contribuições por átomo.

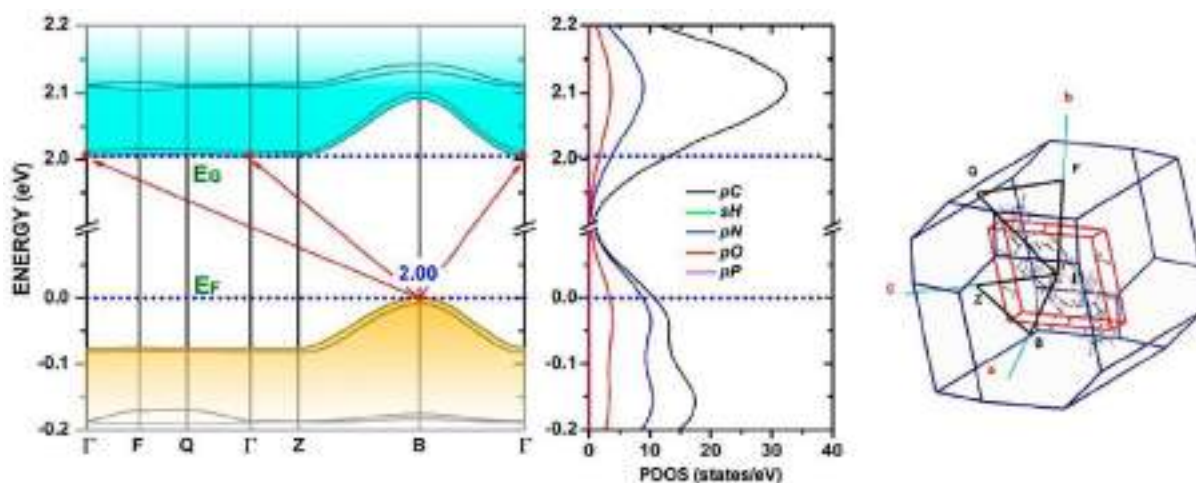


Figura 8. Esquerda: Estrutura de bandas de Kohn-Sham para o cristal HYDPH, traçando direções de alta simetria na primeira zona de Brillouin utilizando o método GGA + TS e um corte de energia de 830 eV. As transições de hiato indireto estão assinaladas com setas vermelhas. **Centro:** Densidade parcial de estados (PDOS) detalhando as contribuições atômicas. **À direita:** Células unitárias nos espaços real e recíproco, com pontos de alta simetria no espaço recíproco assinalados por pontos vermelhos.

3.4 Espectros de absorção ótica experimentais e teóricos do cristal HYDPH

A comparação entre a teoria e a experiência para a absorção ótica do cristal HYDPH é apresentada na Figura 9. Os cálculos revelam que o cristal híbrido hidrazona-fosfórico tem um intervalo de energia indireto de cerca de 2,00 eV, em boa concordância com a curva experimental. A absorção ótica em materiais com um intervalo de banda indireto (direto) começa proporcionalmente ao quadrado (raiz quadrada) da diferença entre o intervalo de banda fundamental e a energia do fóton [46]. O intervalo de banda do cristal de HYDPH é calculado estendendo a linha tangente traçada para o ponto de inflexão da curva de absorção com o eixo X.

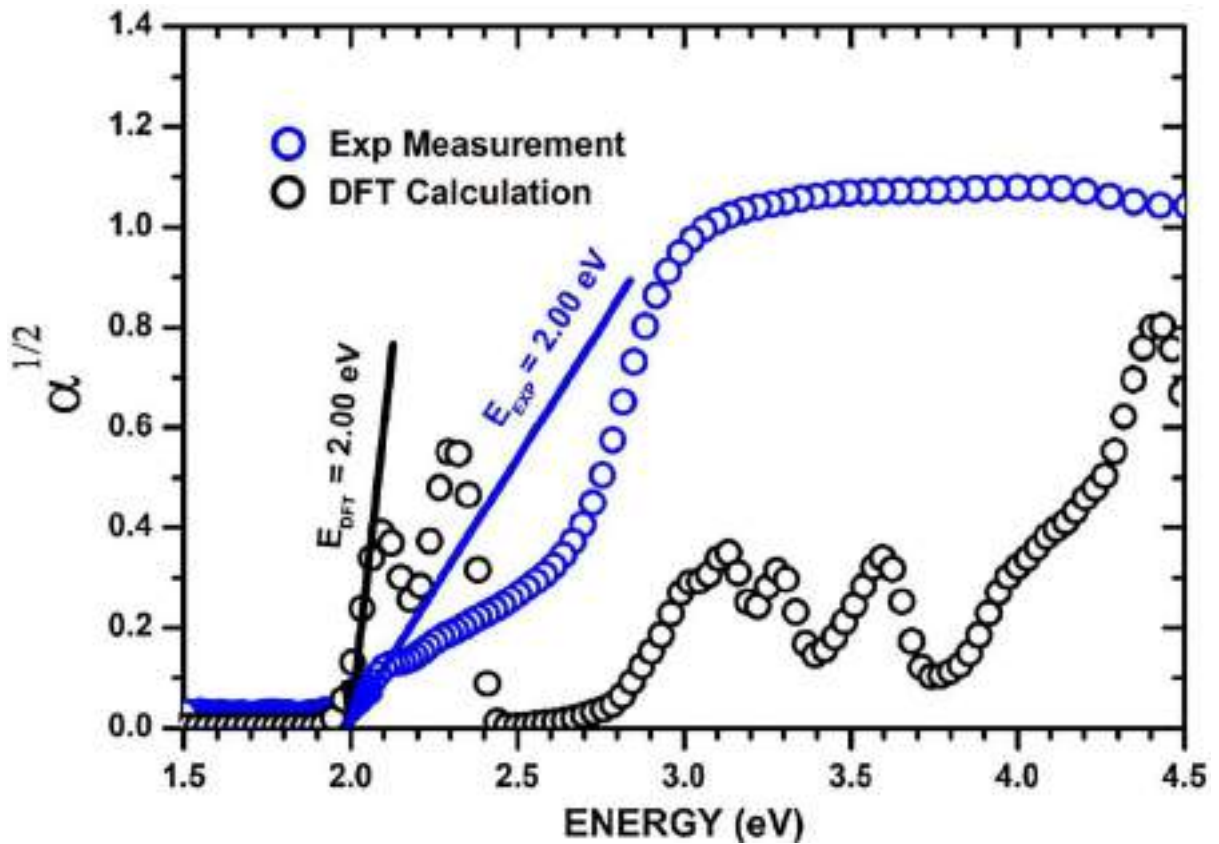
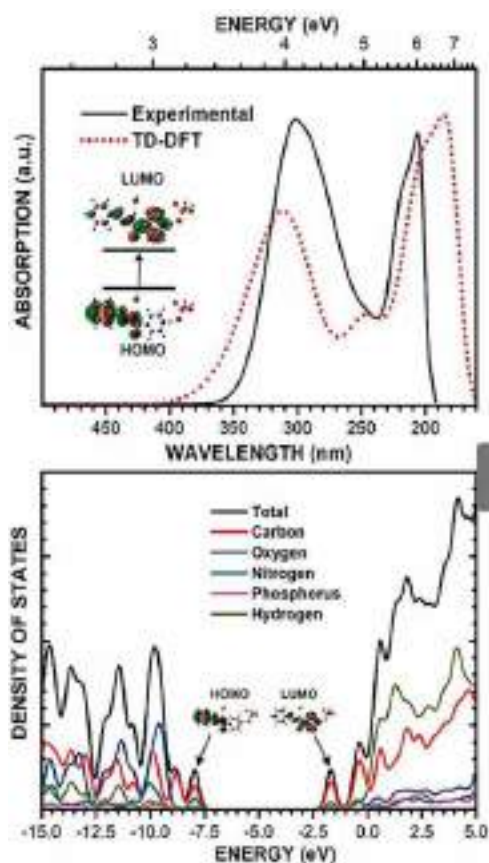


Figura 9. Comparativo experimental e teórico da raiz quadrada dos espectros de absorção para o cristal HYDPH.

A seta preta na figura marca o ponto de partida do espectro de absorção experimental, que ocorre a uma energia de 2,00 eV. A absorção ótica começa abruptamente neste ponto e aumenta gradualmente acima de 2,2 eV, atingindo um máximo de absorção a 4,2 eV. É importante notar que, de acordo com os nossos cálculos de estrutura de banda DFT, o cristal triclinico tem um intervalo de banda indireto de 2,00 eV, que surpreendentemente coincide com o valor experimental. Este fato vai contra a tendência bem conhecida de que os cálculos DFT subestimam significativamente os band gaps em cristais [47]. Uma possível explicação para esta concordância poderá ser a ausência de um estado de excitação no início da absorção ótica no cristal HYDPH. Esta hipótese é reforçada pela comparação direta com a curva de absorção teórica, na qual se observa uma dependência quase linear da absorção ótica na energia entre 2,2 eV e 3,0 eV, seguida de uma série de bandas de absorção a 3,1, 3,3 e 3,6 eV, culminando numa absorção máxima a 4,4 eV.

3.5 *Espectros de absorção UV-vis, análise da densidade de estados, energias orbitais das estruturas HOMO-LUMO e análise da superfície de Hirschfeld para uma única molécula de HYDPH*

Na Figura 10, a absorção eletrônica (em cima) calculada no quadro TD-DFT é comparada com a medição experimental da hidrazona de di-hidrogenofosfato em solução aquosa. O espectro



UV experimental apresenta dois picos de absorção intensos com máximos a 205 e 300 nm.

Figura 10. Simulação experimental e teórica (TD-DFT) dos espectros de absorção UV-Vis da hidrazona fosfato de dihidrogênio (em cima) e densidade de estados para o sistema hidrazona fosfato de dihidrogênio (em baixo).

A comparação entre o espectro experimental e o espectro TD-DFT mostra que a forma da curva de absorção está em boa concordância e apresentou o máximo de absorção dentro da precisão esperada pelos métodos DFT. A densidade de estados da hidrazona fosfato de dihidrogênio é apresentada na Figura 10 (em baixo). Segundo a análise de Hirshfeld, os níveis HOMO e LUMO são predominantemente formados por contribuições dos *estados p* dos átomos de carbono, seguidos por contribuições menores dos *estados p* dos átomos de nitrogênio. Os estados internos têm fortes contribuições de orbitais de oxigênio e carbono.

Os resultados TD-DFT apresentaram os mesmos dois picos intensos em 181,04 e 311,75 nm. Podemos também observar um pico de absorção menos intenso a 242,64 nm. Segundo os resultados TD-DFT, a grande banda de absorção na região de 180 nm deve-se às transições entre H-5 $\rightarrow$ L+1 (181,04 nm), H-1 $\rightarrow$ LUMO e H-1 $\rightarrow$ L+1 (198,70 nm). Para o segundo pico que ocorre nos resultados teóricos, as principais contribuições foram apontadas para as transições H-7 $\rightarrow$ LUMO (242,64 nm) e HOMO $\rightarrow$ L+1 (252,80 nm). O último pico intenso com máximo a 311,75 nm mostra a principal contribuição da transição HOMO $\rightarrow$ LUMO. Esta transição, correspondente ao primeiro estado singlete, ocorre para um valor de energia de 4,13 eV no espectro UV experimental, enquanto o cálculo TD-DFT apresentou um valor de 3,98 eV, mostrando uma boa concordância. A Figura 11 apresenta um resumo das transições com a força de oscilação mais forte na região das bandas de absorção teóricas.

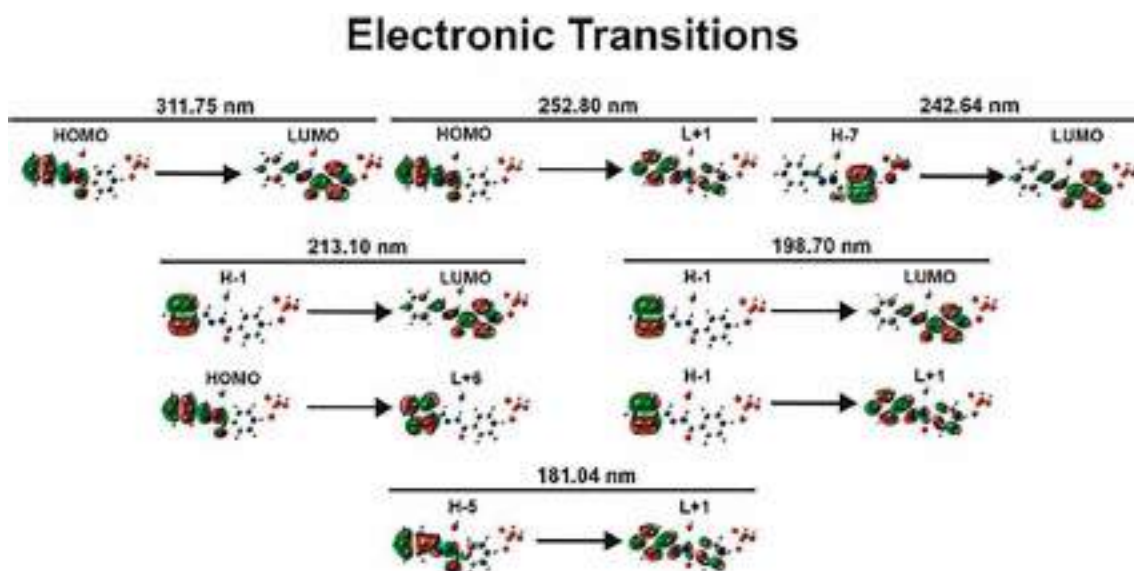


Figura 11. Seis primeiras transições eletrônicas da hidrazona de di-hidrogenofosfato de acordo com os cálculos TD- DFT.

3.6 Análise de acoplamento molecular

Para estudar o possível mecanismo de ação do composto HYDPH contra a proteína quinase B (PknB) de *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 12a), presente de forma conservada nas bactérias Gram-positivas, esta proteína desempenha um papel essencial na sobrevivência das micobactérias. O seu potencial de inibição foi avaliado em comparação com o inibidor cocrystalizado MIX e com os compostos Pirazinamida, Isoniazida e Rifampicina utilizados no tratamento da doença. Para isso, foram realizadas simulações de docking molecular, seguidas de análise dos resultados [48, 49].

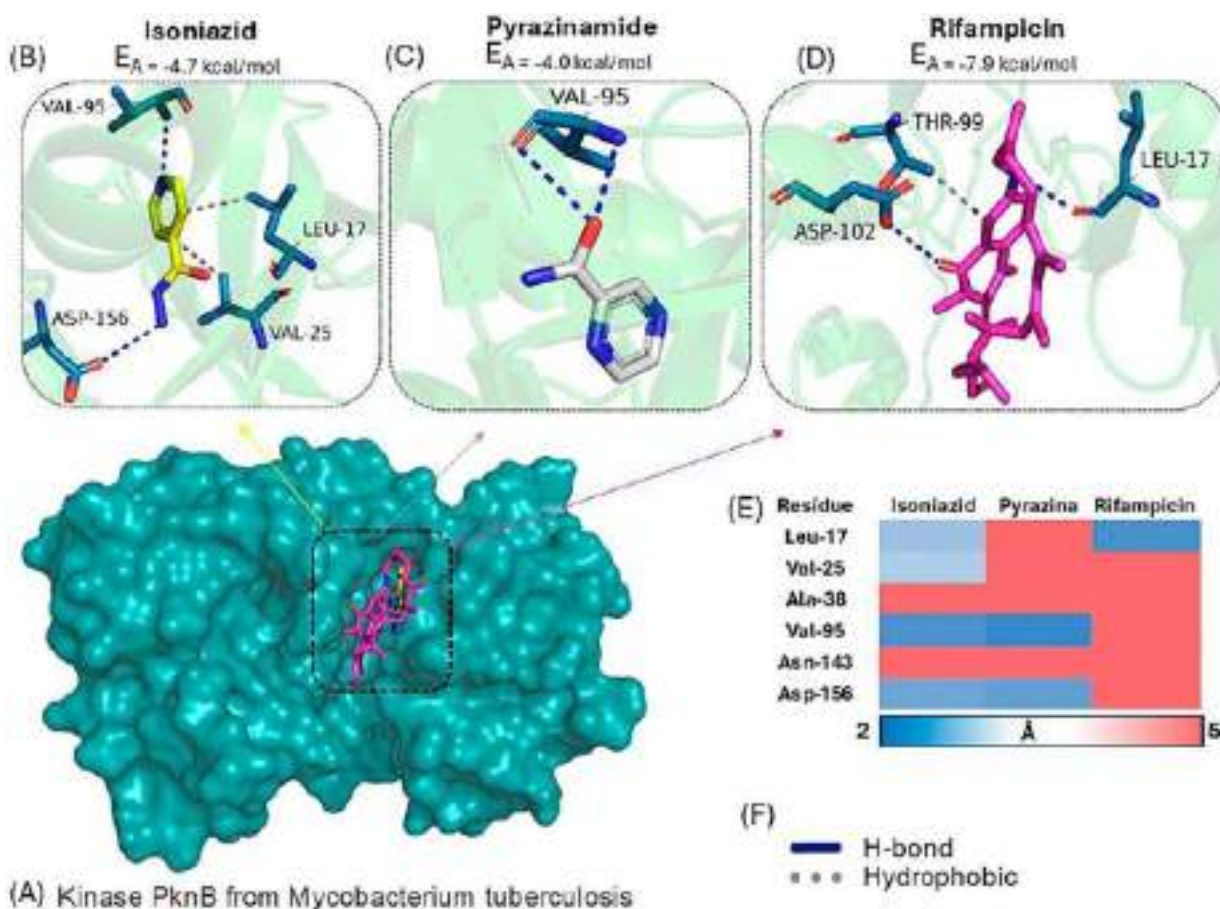


Figura 12. (A) Representação tridimensional do espaço conformacional da proteína PknB em complexo com os ligandos HYDPH e MIX, representação tridimensional das interações ligando-proteína de (B) HYDPH e (C) MIX, com os valores de EA realçados (D) mapa de calor das distâncias das interações com resíduos do local de inibição (E) tipos de interações.

A melhor posição dos ligandos foi selecionada utilizando os parâmetros de Energia de Afinidade (EA), RMSD (Root Mean Square Deviation), interações com resíduos de aminoácidos do

sítio ativo da proteína e região global de docking. Ao avaliar as simulações de docking em relação à proteína PknB e os compostos estudados HYDPH, MIX, Isoniazida, Pirazinamida e Rifampicina, em relação aos resultados da EA do complexo formado (HYDPH-PknB) foi na ordem de -6,8 kcal/mol, o complexo inibidor co-cristalizado (MIX-PknB) após as simulações de re-docking, método utilizado para validar as simulações, apresentou EA na ordem de -7.0 kcal/mol (Figura 12b-c), em relação aos compostos utilizados para o tratamento, apresentaram as respectivas energias (Isoniazida-PknB) na ordem de -4,7 kcal/mol, (Pirazinamida-PknB) na ordem de -4,0 kcal/mol e (Rifampicina-PknB) na ordem de -7,9 kcal/mol (Figura 12b-c-d). Isso indica que o complexo HYDPH-PknB apresentou valores de EA muito próximos aos do complexo com o inibidor co-cristalizado e apresentou valores superiores quando comparados aos complexos formados pelos compostos utilizados para tratamento, Isoniazida-PknB e Pirazinamida-PknB, apresentando melhor afinidade. Na avaliação da validação estatística do RMSD, o complexo HYDPH-PknB apresentou uma variação de 0,615 Å, enquanto o complexo MIX-PknB apresentou uma variação de 1,623 Å, para o complexo Isoniazida-PknB (1,803 Å), Pirazinamida-PknB (1,260 Å) e Rifampicina-PknB (1,797 Å) (Tabela 2). Isso indica que os complexos formados nas simulações estão dentro dos parâmetros estabelecidos descritos acima, e que a metodologia proposta para as simulações foi coerente com os resultados obtidos, destacando-se o excelente valor de RMSD para o complexo HYDPH-PknB [50].

Relativamente ao complexo Isoniazida-PknB, foram observadas quatro interações, duas interações hidrofóbicas entre os resíduos de cadeia alifática Val-25 e Leu-17 e a Isoniazida, e duas ligações de hidrogênio, uma entre o resíduo de cadeia lateral polar Asp-156 e a Isoniazida, e outra entre o resíduo de cadeia lateral alifática Val-95 (Figura 12b). Para o complexo Pirazinamida-PknB, foram observadas duas interações entre o resíduo de cadeia alifática Val-95 e o composto Pirazinamida (Figura 12c). Em relação ao complexo Rifampicina-PknB, foram observadas três interações, uma hidrofóbica entre o resíduo da cadeia lateral alifática Leu-17 e duas ligações de hidrogênio entre os resíduos da cadeia lateral polar Thr-99, Asp-102 e o composto Rifampicina (Figura 12d) [51, 52].

Em relação à região de acoplamento global, observou-se que o composto HYDPH acoplou-se em uma região de possível inibição, uma vez que estão localizados na mesma região MIX, o que é evidenciado por duas interações com os resíduos Leu-17 e Val-95, resíduos da Proteína no sítio de inibição (Figura 12e). Depois de analisar as simulações de acoplamento molecular, o composto HYDPH mostrou um possível mecanismo de inibição da proteína PknB, tal como o ligando co-cristalizado na proteína [53, 54].

Tabela 2. Dados de simulações de docking molecular entre os ligandos HYDPH, MIX, Isoniazida, Pirazinamida e Rifampicina com a proteína PknB e detalhes das interações ligando-proteína expressos como tipo de interação, resíduo de aminoácido e distância.

Ligando	RMSD	E_A	Interações		
			Tipo	Resíduos	Distância
HYDPH	0.615 Å	-6,8 kcal/mol	Hidrofóbico	Leu-17	3.61 Å
			Hidrofóbico	Leu-17	3.66 Å
			Hidrofóbico	Val-72	3.49 Å
			Hidrofóbico	Val-95	3.87 Å
			Hidrofóbico	Met-155	3.71 Å
			Ligação H	Val-95	2.24 Å
MIX	1.623 Å	-7,0 kcal/mol	Hidrofóbico	Leu-17	3.90 Å
			Hidrofóbico	Val-25	3.99 Å
			Hidrofóbico	Ala-38	3.40 Å
			Ligação H	Val-95	1.94 Å
			Ligação H	Val-95	2.62 Å
			Ligação H	Asn-143	2.88 Å
			Ligação H	Asp-156	3.32 Å
Isoniazida	1.803 Å	-4,7 kcal/mol	Hidrofóbico	Leu-17	3.74 Å
			Hidrofóbico	Val-25	3.74 Å
			Ligação H	Val-95	2.25 Å
			Ligação H	Asp-156	2.73 Å
Pirazinamida	1.260 Å	-4,0 kcal/mol	Ligação H	Val-95	2.00 Å
			Ligação H	Asp-156	2.54 Å
Rifampicina	1.797 Å	-7,9 kcal/mol	Hidrofóbico	Thr-99	3.47 Å
			Ligação H	Leu-17	2.21 Å
			Ligação H	Asp-102	2.92 Å

3.7 Análise ADMET

3.7.1 Análise topológica e toxicodependência

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica da Pfizer, Inc., as bases fracas que formam compostos ligeiramente lipofílicos a pH fisiológico ($\log D$ a pH 7,4 < 2) e que são maiores e mais polares do que os compostos ativos para o SNC disponíveis ($TPSA > 40 \text{ \AA}^2$) apresentam uma permeabilidade celular efetiva elevada ($P_{app,A \rightarrow B} > 10 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) e uma depuração intrínseca baixa nos microsomas hepáticos ($CL_{int,u} < 8,0 \text{ mL/min/kg}$) [55, 56].

Ao analisar o potencial de lipofilicidade molecular (MLP), é possível estimar o perfil de permeabilidade celular a partir da superfície polar do HYDPH. A análise topológica sugere que o composto possui uma área de superfície polar (TPSA) de cerca de $54,35 \text{ \AA}^2$, atribuída em grande parte ao grupo carbonila (C=O) e ao grupo amina no anel piridínico, que respondem por $17,07 \text{ \AA}^2$ e $12,89 \text{ \AA}^2$, respectivamente (Figura 13a). Por outro lado, os átomos de carbono subestruturas aromáticas formam principalmente regiões hidrofóbicas (espectros de cor azul), com um coeficiente $\log P$ calculado de 1,75 (Figura 13a), indicando baixa lipofilicidade. É importante notar que os grupos amina que atuam como aceptores de ligações H formam centros básicos, com valor de pK_a em torno de 3,06 para a amina piridina e 1,61 para a amina insaturada na estrutura alifática (Figura 13a), indicando o predomínio de uma espécie química diprótica em $pH < 4,0$, enquanto o equilíbrio químico se desloca para a formação de uma porção neutra em pH 7,4 (Figura 13b). Estas análises sugerem que a basicidade do composto desloca o equilíbrio lipofílico para um $\log D$ calculado de 1,74, em comparação com o $\log P$ calculado (Tabela 3).

Tabela 3. Propriedades físico-químicas do HYDPH calculadas e aplicadas ao sistema MPO da Pfizer para análise de fármacos.

Imóveis	Valor	T ⁰
$\log P$	1.75	1.00
$\log D$ a pH 7,4	1.74	1.00
MW	225,25 g/mol	1.00
TPSA	$54.35 \text{ \AA}^2$	1.00
HBD	1.00	0.75
pK_a mais básico	3.06	1.00
Pontuação MPO	5.75	

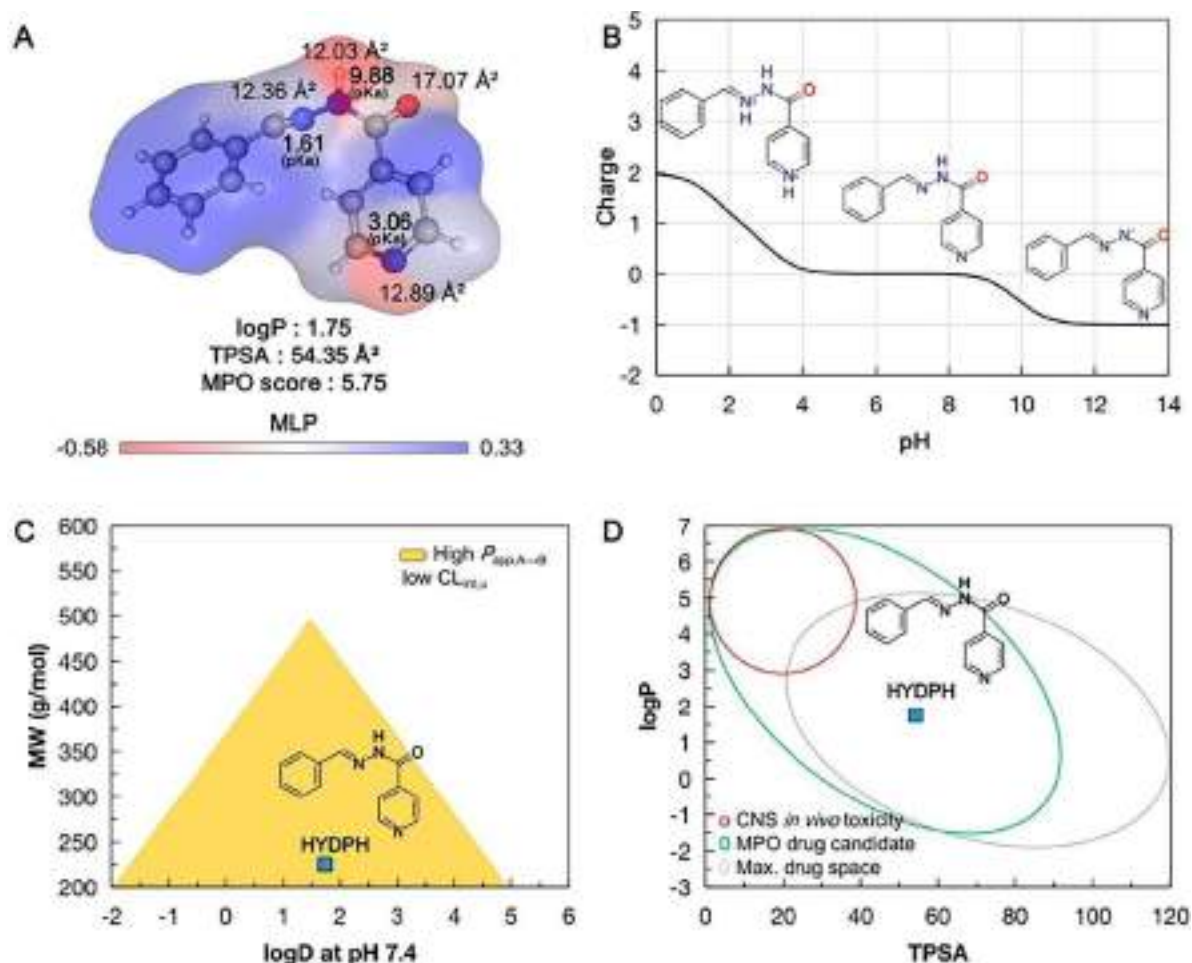


Figura 13. (A) Mapa do potencial de lipofilicidade molecular (MLP) com os valores de logP, TPSA e pKa destacados, (B) gráfico da variação da carga líquida em função da variação do pH e dos valores de pKa calculados, (C) alinhamento entre a lipofilicidade a pH fisiológico e o peso molecular (MW), em que a área amarela indica um equilíbrio entre a permeabilidade e a depuração, e (D) alinhamento entre logP e TPSA para análise da viabilidade farmacocinética do HYDPH como candidato a fármaco da MPO.

Dentro da faixa de MW < 350 g/mol, o valor logD calculado em pH 7,4 < 2,0 sugere que o HYDPH reside em um espaço físico-químico formado por compostos com alta permeabilidade aparente e baixa depuração hepática (Figura 13c). Os compostos que seguem esta tendência físico-química apresentam maior estabilidade metabólica e boa absorção oral [57]. Adicionalmente, observou-se que o composto é mais polar que os compostos efetivos do SNC, ocupando um espaço físico-químico definido com um limiar TPSA entre 40-90, resultando em um escore MPO de cerca de 5,75 em uma escala de 0 a 6, indicando viabilidade farmacocinética (Figura 13d).

3.7.2 Descritores previstos PAMPA

Os resultados das previsões dos descritores PAMPA alinham-se com as análises MPO, indicando que os compostos seguem essencialmente as tendências físico-químicas previstas pela Pfizer, Inc. O teste de similaridade guiado por um modelo de aprendizagem automática mostrou que o HYDPH existe num espaço físico-químico formado por fármacos com elevada permeabilidade celular efetiva e um risco de lesão hepática induzida por fármacos (DILI) armazenado na base de dados DrugBank® (Figura 14a). Em concordância com isto, os valores previstos de Papp, A→B MDCK superiores a $5,0 \times 10^{-5}$ cm/s sugerem que o HYDPH tem uma elevada permeabilidade através de membranas biológicas mais seletivas (Quadro 4), como a barreira hematoencefálica (BHE), enquanto os valores previstos de Papp,A→B Caco-2 em torno de $2,1\text{-}2,9 \times 10^{-5}$ cm/s estimam que o composto tem uma boa permeabilidade no trato gastrointestinal (Quadro 4) [58, 59].

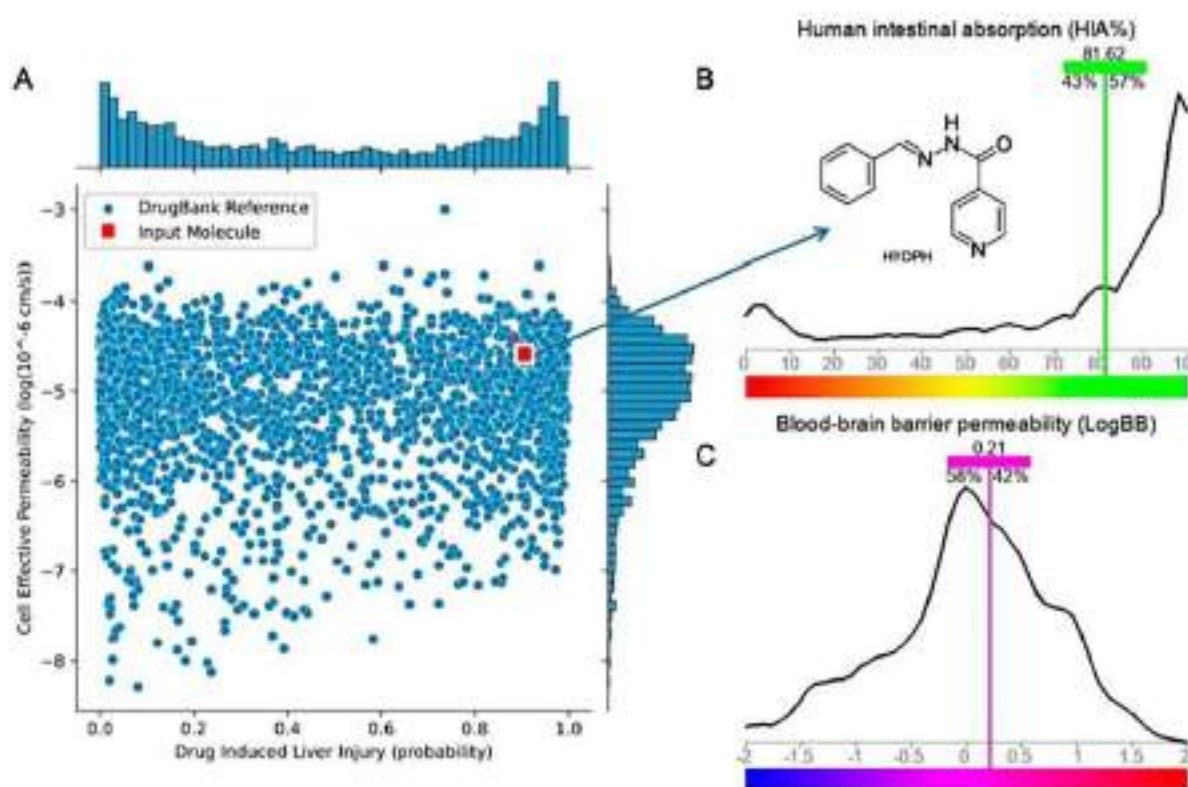


Figura 14. (A) Teste de semelhança com compostos depositados na base de dados DrugBank® para estimar o perfil de permeabilidade celular efetiva e a lesão hepática induzida por durg (DILI), (B) previsão da absorção intestinal humana (HIA) e (C) previsão da permeabilidade no SNC por logBB.

Assim, o teste preditivo de absorção e permeabilidade indicou que o composto poderia ter uma absorção intestinal humana (HIA) de cerca de 81,62%, com uma semelhança estrutural com pelo menos 43% dos compostos na base de dados LMSU (Figura 14b) [60], enquanto o logBB previsto de 0,21 sugere que o composto pode penetrar facilmente na barreira hemato-encefálica (Figura 14c). Quando esses atributos foram considerados juntamente com a baixa probabilidade de efluxo passivo pela P-gp e a baixa depuração hepática ($CL_{int,u} < 6,0$ mL/min/kg), estima-se uma alta biodisponibilidade oral (Tabela 4). Entretanto, os valores previstos de VD entre 0,6-0,7 L/kg indicam que a fração livre do composto é distribuída uniformemente entre o fluido do plasma sanguíneo e os tecidos biológicos, devido à sua baixa lipofilicidade (Tabela 4) [61].

Tabela 4. Atributos farmacocinéticos previstos expressos em descritores de PAMPA (permeabilidade celular), metabolismo e toxicidade (lesão hepática induzida por fármaco - DILI).

Imóveis	ADMETlab 3.0	Profundo-PK
Papp,A→B Caco-2	$2,13 \times 10^{-5}$ cm/s	$2,95 \times 10^{-5}$ cm/s
Papp,A→B MDCK	$5,19 \times 10^{-5}$ cm/s	$7,07 \times 10^{-5}$ cm/s
$CL_{int,u}$	4,85 ml/min/kg	5,82 ml/min/kg
Inibidor da P-gp	Não	Não
VD	0,66 L/kg	0,74 L/kg
CYP2C9	Não-substrato	Não-substrato
CYP2D6	Não-substrato	Substrato
CYP3A4	Não-substrato	Não-substrato
DILI - Lesão hepática	0.99	Sim

3.7.3 Local de metabolismo e previsão da toxicidade

A previsão dos locais de metabolismo é essencial para estabelecer correlações entre o metabolismo hepático e a incidência de respostas tóxicas agudas [62]. Estas biotransformações, mediadas pelas isoformas CYP450, envolvem reações de oxidação, redução e hidrólise, sendo os principais processos metabólicos observados nos fármacos administrados por via oral, como a O- e N-dealquilação e a oxigenação de fragmentos aromáticos e alifáticos [63, 64]. Em alguns casos, estes processos produzem metabólitos eletrofílicos reativos, como os epóxidos, que são intermediários formados durante a hidroxilação aromática e podem reagir covalentemente com proteínas e DNA, potencialmente causadores de efeitos tóxicos [65]. No teste preditivo de toxicidade aguda, estimou-se um LD₅₀ oral em ratos de cerca de 2478 mg/kg, indicando que o HYDPH pertence à classe 5 de toxicidade, em que a letalidade por ativação metabólica é improvável [66], sugerindo um ingrediente farmacologicamente ativo para administração oral em seres humanos. Por outro lado, os valores LD₅₀ estimados para a administração intraperitoneal (IP), intravenosa (IV) e subcutânea (SC) foram inferiores a 1000 mg/kg, indicando que a via oral é a mais favorável para a administração de HYDPH (Figura 15a).

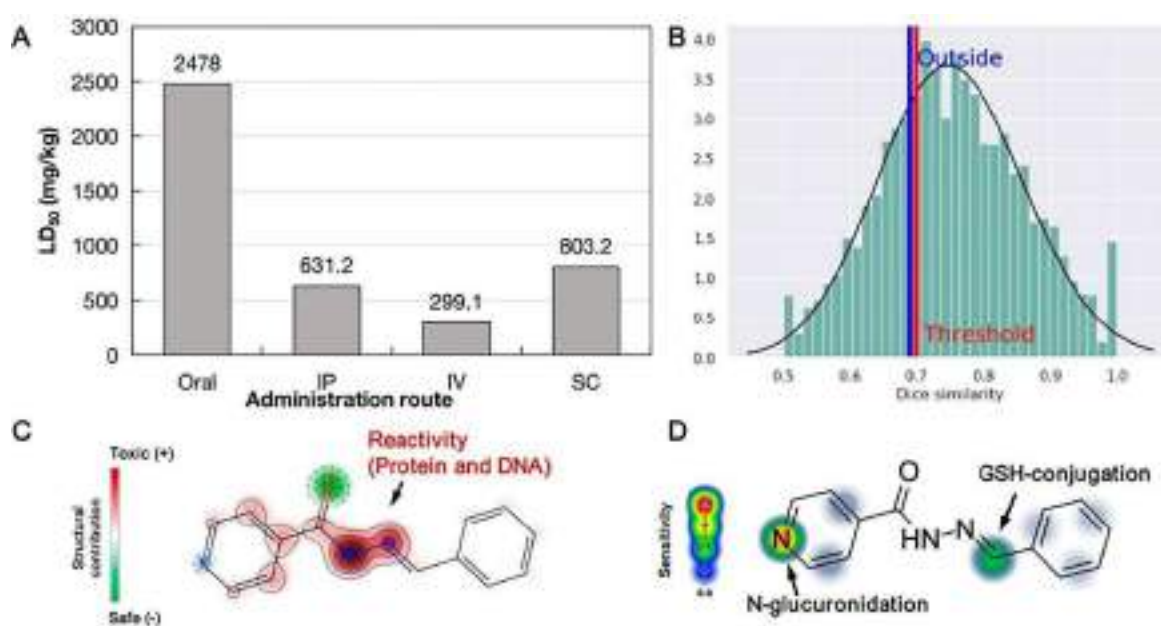


Figura 15. (A) Previsão da toxicidade aguda em ratos para diferentes vias de administração: oral, intraperitoneal (IP), intravenosa (IV) e subcutânea (SC). (B) Teste de semelhança com subestruturas tóxicas e reativas, (C) mapa da contribuição estrutural para a resposta tóxica orgânica e (D) previsão do local do metabolismo hepático.

Na previsão dos locais de metabolismo e toxicidade, foi estimada uma semelhança de aproximadamente 0,7 (numa escala de 0,0 a 1,0) para o composto de entrada (HYDPH) com

compostos do conjunto de treino StopTox (Figura 15b) [67]. Com base nisto, foi identificada uma contribuição estrutural negativa associada ao grupo C=N-N-R da estrutura da hidrazida alifática, em que a hidroxilação do alceno C=N poderia levar à formação de um intermediário reativo epoxidado que pode interagir com as bases nitrogenadas do DNA humano (Figura 15c). No entanto, o local de metabolismo previsto mostrou que este é um fragmento sensível à conjugação com GSH, reduzindo a tendência deste grupo para ser reativo. Nesta previsão, também foi observado que a amina do anel piridina constitui um local de glucuronidação mediado pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT), tornando o composto mais suscetível ao metabolismo de fase II e mais resistente ao metabolismo de fase I, refletindo uma tendência para o composto ser metabolicamente estável (Figura 15d).

A depuração estimada de 4,8-5,8 ml/min/kg indica uma baixa excreção da fração molecular intrínseca libertada no sistema microssomal hepático, apoiando a previsão do local de metabolismo. No entanto, a probabilidade prevista de DILI de cerca de 0,99 está diretamente relacionada com a identificação de potenciais locais de reatividade (Quadro 4).

4. Conclusão

Um novo cristal híbrido orgânico-inorgânico de hidrazona-fosfórico-água (HYDPH) foi sintetizado através de uma reação ácida entre o benzaldeído e a isoniazida. A sua estrutura foi caracterizada por RMN, XRD, FT-IR, Raman, espectroscopia UV-Vis e análise por MEV e DSC. Além disso, foram efetuados cálculos teóricos de química quântica no cristal e na molécula para obter informações sobre as suas propriedades estruturais, vibracionais e eletrônicas. Foram também efetuados *estudos in silico* por docking molecular e ADMET. Os resultados da análise estrutural por espectroscopia NMR confirmaram a formação do derivado de isoniazida HYDPH. Os dados de XRD revelam que o cristal HYDPH exibe uma estrutura triclinica com um grupo espacial $P\bar{1}$ e 4 moléculas por célula unitária de hidrazona-fosfórico-água, tornando-o um cristal híbrido orgânico-inorgânico. A imagem MEV mostra que os cristais de HYDPH têm a forma de prisma. A análise DSC mostrou que o cristal HYDPH funde a 99,1°C. Os números de onda vibracionais, vetores de onda, estrutura de banda (DOS) e densidade de estados (PDOS) para o cristal HYDPH foram previstos usando cálculos DFT com o programa CASTEP. Uma comparação com espectros experimentais permitiu-nos atribuir os principais modos normais do cristal HYDPH, incluindo os seus modos de rede. A atribuição dos modos normais do cristal foi conseguida com sucesso para as bandas de infravermelho e Raman experimentais através das simulações DFT, melhorando a sua

interpretação. Analisando os espectros de absorção UV experimentais e teóricos, foi possível identificar as lacunas eletrônicas e ópticas. O primeiro estado singlete correspondente à transição do HOMO para o LUMO ocorre para um valor de energia de 4,13 eV (300 nm) no espectro UV experimental, enquanto o cálculo TD-DFT apresentou um valor de 3,98 eV (311,75 nm), mostrando uma boa concordância. Prevemos que o intervalo ótico do cristal HYDPH seja de 2,00 eV, o que surpreendentemente coincide com o valor experimental. A estrutura de bandas eletrônicas de Kohn-Sham mostra que o cristal HYDPH tem um band gap indireto de 2,00 eV, com o máximo da banda de valência no ponto B e o mínimo da banda de condução no ponto Γ . A partir da análise da densidade parcial de estados (PDOS), verificou-se que o caráter orbital das bandas de valência de maior energia e de condução de menor energia provém principalmente das orbitais p dos átomos de carbono do composto orgânico, com menores contribuições das orbitais p do nitrogênio, oxigênio e fósforo. Estes estudos enriquecem significativamente nossa compreensão das propriedades estruturais, vibracionais, eletrônicas e ópticas do cristal HYDPH, encorajando a investigação subsequente e as aplicações tecnológicas na ciência dos materiais e na optoeletrônica. De acordo com as análises das simulações de docking molecular entre o composto HYDPH e a proteína quinase B, foi possível observar que o composto se acoplou ao sítio de inibição da proteína, competindo pelo mesmo sítio de ligação do inibidor co-cristalizado MIX e formando um complexo mais estável que os compostos utilizados para o tratamento, isoniazida e pirazinamida, indicando que o HYDPH apresenta o mesmo mecanismo de inibição e pode atuar como agente antituberculose, inibindo a atividade do *Mycobacterium tuberculosis*. A predição dos descritores PAMPA, guiada por um modelo de aprendizado de máquina, mostrou que o HYDPH pode ser permeável mesmo em barreiras biológicas mais seletivas, sugerindo uma taxa de absorção farmacocinética efetiva. Além disso, a sua baixa lipofilicidade facilita a sua distribuição através da corrente sanguínea, indicando uma elevada biodisponibilidade oral para o ingrediente ativo farmacológico. Neste estudo, estima-se uma boa estabilidade metabólica para a HYDPH, indicando uma baixa resposta tóxica aguda quando administrada por via oral. Por conseguinte, os estudos *in silico* por docking molecular e ADMET indicam que a HYDPH possui potencial para o tratamento contra *Mycobacterium Tuberculosis*.

Agradecimentos

Agradecemos ao Núcleo de Computação de Alto Desempenho da UFRN (NPAD/UFRN) e ao CENAPAD/UFC pela disponibilização do software Gaussian e dos recursos computacionais. Agradecemos também ao Laboratório de Cristalografia Estrutural, Departamento de Física,

Universidade Federal do Ceará, pelo acesso ao difratômetro de raios X. Nossos agradecimentos são extensivos à FUNCAP e ao CNPq pelo apoio financeiro. Agradecimentos individuais incluem Alejandro P. Ayala pelo apoio do PRONEX FUNCAP/CNPq (Processo# PR2-0101-00006.01.00/15), Hércio Silva dos Santos pelo financiamento do PQ/CNPq (Processo#: 306008/2022-0), e Alexandre M.R. Teixeira pelo PQ/CNPq (Processo#: 308178/2021-1) e FUNCAP (Processo#: UNI-0210-00315.01.00/23) apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- [1] A.D. Bendre, P.J. Peters, J. Kumar, Tuberculosis: Past, present and future of the treatment and drug discovery research, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery* 2 (2021) 100037. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100037>
- [2] N. Savage, Tracking down tuberculosis, *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00087-8>
- [3] M.A. Arbex, M.D.L. Varella, H.R. de Siqueira, F.A.F. de Mello, Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e uso em situações especiais. Parte 1: Medicamentos de primeira linha, *Jornal Brasileiro De Pneumologia* 36(5) (2010) 626-640. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132010000500016>
- [4] C.F. de Faria, T. Moreira, P. Lopes, H. Costa, J.R. Krewall, C.M. Barton, S. Santos, D. Goodwin, D. Machado, M. Viveiros, M. Machuqueiro, F. Martins, Designing new antitubercular isoniazid derivatives with improved reactivity and membrane trafficking abilities, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 144 (2021) 112362. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112362>
- [5] F.S. Castelo-Branco, E.C. de Lima, J.L.d.O. Domingos, A.C. Pinto, M.C.S. Lourenço, K.M. Gomes, M.M. Costa-Lima, C.F. Araujo-Lima, C.A.F. Aiub, I. Felzenszwalb, T.E.M.M. Costa, C. Penido, M.G. Henriques, N. Boechat, New hydrazides derivatives of isoniazid against *Mycobacterium tuberculosis*: Higher potency and lower hepatocytotoxicity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 146 (2018) 529-540. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.071>
- [6] J. Deng, Y. Gou, W. Chen, X. Fu, H. Deng, O efeito da estequiometria Cu/ligando no comportamento de coordenação da aroil hidrazona com cobre(II): Estrutura, atividade anticancerígena e mecanismo anticancerígeno, *Bioorganic & Medicinal Química* 24(10) (2016) 2190-2198. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.033>
- [7] C. Congiu, V. Onnis, Síntese e avaliação biológica de novos derivados de acil-hidrazona como potenciais agentes antitumorais, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21(21) (2013) 6592-6599. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.026>
- [8] K.N. de Oliveira, P. Costa, J.R. Santin, L. Mazzambani, C. Bürger, C. Mora, R.J. Nunes, M.M. de Souza, Síntese e avaliação da atividade antidepressiva de sulfonamidas e sulfonil-hidrazonas, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19(14) (2011) 4295-4306. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.056>

- [9] X. Yu, L. Shi, S. Ke, derivados de acil-hidrazona como potenciais agentes anticancerígenos: Síntese, bio-avaliação e mecanismo de ação, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25(24) (2015) 5772- 5776. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.10.069>
- [10] X. Su, I. Aprahamian, interruptores à base de hidrazona, metalo-conjuntos e sensores, *Chemical Society Reviews* 43 (6) (2014) 1963-1981. <https://doi.org/10.1039/C3CS60385G>
-
- [11] R. Fouad, Síntese e caracterização de complexos de lantanídeos como potenciais agentes terapêuticos, *Journal de Química de Coordenação Química* 73(14) (2020) 2015-2028. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1808629>
- [12] T. Keškić, Z. Jagličić, A. Pevec, B. Čobeljić, D. Radanović, M. Gruden, I. Turel, K. Anđelković, I. Brčeski, M. Zlatar, Síntese, estruturas de raios-X e propriedades magnéticas de complexos de Ni (II) de hidrazona heteroaromática, *Polyhedron* 191 (2020) 114802. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114802>
- [13] A.G. Al-Sehemi, A. Irfan, M.A.M. Al-Melfi, Células solares híbridas inorgânicas Si/TiO₂ com corantes hidrazona doador-acetor altamente eficientes, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 145 (2015) 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.02.108>
- [14] I.E. Arruda, B.V. Santos Macedo, J.d.C. Macedo, W.R. Alcantara Campos, C.R. Melo Araujo, A.d.A. Gonsalves, Preparação de hidrazona e N-acil-hidrazona usando drogas comerciais como reagentes: aulas práticas de síntese de compostos bioativos, *Química Nova* 43(5) (2020) 642-648. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170497>
- [15] Bruker AXS Inc., suite APEX4, 2021.
- [16] Bruker AXS Inc., Software de redução de dados SAINT+ (8.40), 2019.
- [17] L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke, Comparação de fontes de raios X de microfoco de prata e molibdênio para a determinação da estrutura de um único cristal, *Journal of Applied Crystallography* 48(Pt 1) (2015) 3-10. <https://doi.org/10.1107/s1600576714022985>
- [18] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: um programa completo de solução, refinamento e análise de estruturas, *Journal of Applied Crystallography* 42(2) (2009) 339-341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

- [19] G. Sheldrick, SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallographica Section A* 71(1) (2015) 3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
- [20] G. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section C* 71(1) (2015) 3-8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- [21] M.D. Segall, J.D.L. Philip, M.J. Probert, C.J. Pickard, P.J. Hasnip, S.J. Clark, M.C. Payne, First-principles simulation: ideas, illustrations and the CASTEP code, *Journal of Physics: Condensed Matter* 14(11) (2002) 2717. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/14/11/301>
- [22] R.O. Jones, Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future, *Reviews of Modern Physics* 87(3) (2015) 897-923. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.87.897>
- [23] J.P. Perdew, A. Zunger, Correção de auto-interação para aproximações funcionais da densidade para sistemas de muitos electrões, *Physical Review B* 23(10) (1981) 5048-5079. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.23.5048>
- [24] D.M. Ceperley, B.J. Alder, Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method, *Physical Review Letters* 45(7) (1980) 566-569. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.566>
- [25] J. Hoja, A.M. Reilly, A. Tkatchenko, Modelação de primeiros princípios de cristais moleculares: estruturas e estabilidades, temperatura e pressão, *WIREs Computational Molecular Science* 7(1) (2017) e1294. <https://doi.org/10.1002/wcms.1294>
- [26] A. Tkatchenko, M. Scheffler, Accurate Molecular Van Der Waals Interactions from Ground-State Electron Density and Free-Atom Reference Data, *Physical Review Letters* 102(7) (2009) 073005. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.102.073005>
- [27] L. Kronik, A. Tkatchenko, Compreendendo cristais moleculares com teoria do funcional da densidade inclusiva de dispersão: Pairwise Corrections and Beyond, *Accounts of Chemical Research* 47(11) (2014) 3208-3216. <https://doi.org/10.1021/ar500144s>
- [28] S. Grimme, A. Hansen, J.G. Brandenburg, C. Bannwarth, Métodos de estrutura eletrónica de campo médio com correção de dispersão, *Chemical Reviews* 116(9) (2016) 5105-5154. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00533>

- [29] B.G. Pfrommer, M. Côté, S.G. Louie, M.L. Cohen, Relaxation of Crystals with the Quasi-Newton Method, *Journal de Computacional Computacional* 131(1) (1997) 233-240.
<https://doi.org/10.1006/jcph.1996.5612>
- [30] S.N. Costa, V.N. Freire, E.W.S. Caetano, F.F. Maia, Jr., C.A. Barboza, U.L. Fulco, E.L. Albuquerque, Cálculos DFT com Interações de van der Waals de Cristais de Carbonato de Cálcio Hidratado $\text{CaCO}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O}, 6\text{H}_2\text{O})$: Propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais, *The Journal of Physical Chemistry A* 120 (28) (2016) 5752-5765. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b05436>
- [31] A.M. Silva, S.N. Costa, F.A.M. Sales, V.N. Freire, E.M. Bezerra, R.P. Santos, U.L. Fulco, E.L. Albuquerque, E.W.S. Caetano, Vibrational Spectroscopy and Phonon-Related Properties of the L-Aspartic Acid Anhydrous Monoclinic Crystal, *The Journal of Physical Chemistry A* 119(49) (2015) 11791-11803. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b08784>
- [32] A.M. Silva, S.N. Costa, B.P. Silva, V.N. Freire, U.L. Fulco, E.L. Albuquerque, E.W.S. Caetano, F.F. Maia, Jr., Assessing the Role of Water on the Electronic Structure and Vibrational Spectra of Monohydrated L-Aspartic Acid Crystals, *Crystal Growth & Design* 13(11) (2013) 4844-4851. <https://doi.org/10.1021/cg401016v>
- [33] J.B. Silva, G. Costa, M.B. da Silva, S.N. Costa, R.C.R. dos Santos, F.A.M. Sales, A. Valentini, E.W.S. Caetano, V.N. Freire, Espectroscopia vibracional e propriedades relacionadas com os fôes do GABA monoclinico, um aminoácido neurotransmissor inibitório não proteico, *Journal of Raman Spectroscopy* 52(7) (2021) 1294-1307. <https://doi.org/10.1002/jrs.6134>
- [34] P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer: um programa para análise da superfície de Hirshfeld, visualização e análise quantitativa de cristais moleculares, *Journal of Applied Crystallography* 54(Pt 3) (2021) 1006-1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- [35] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, J.E. Peralta, J.A. Peralta, J.A. Peralta, J.A. Peralta, J.A. Peralta, J.A. Peralta, J.E.

Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Gaussian 16 Rev. C.01, Wallingford, CT, 2016.

[36] H. Chermette, Chemical reactivity indexes in density functional theory, *Journal of Computational Chemistry* 20(1) (1999) 129-154. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A)

[37] G. Scalmani, M.J. Frisch, Modelos contínuos de solvatação polarizáveis de carga de superfície contínua. I. General formalism, *The Journal of Chemical Physics* 132(11) (2010) 114110. <https://doi.org/10.1063/1.3359469>

[38] S.-Z. Hu, Z.-H. Zhou, Z.-X. Xie, B.E. Robertson, Um estudo comparativo dos raios de van der Waals cristalográficos, 229(7) (2014) 517-523. <https://doi.org/10.1515/zkri-2014-1726>

[39] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11(1) (2009) 19-32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>

[40] D. Romani, S.A. Brandán, Investigating the role of water molecules and its impact on the properties of hydrated vasodilator and anti-asthmatic theophylline agent, *Computational and Theoretical Chemistry* 1231 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114435>

[41] O. Noureddine, S. Gatfaoui, S.A. Brandan, A. Sagaama, H. Marouani, N. Issaoui, Estudos experimentais e DFT sobre a estrutura molecular, propriedades espectroscópicas e ancoragem molecular do di-hidrogenofosfato de 4- fenilpiperazina-1-io, *Journal of Molecular Structure* 1207 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127762>

[42] C.E.S. Nogueira, M.M. de Oliveira, A.M.R. Teixeira, P.N. Bandeira, H.S. dos Santos, A.P. Ayala, B.P. Bezerra, A.C.H. Barreto, P.T.C. Freire, Estrutura cristalina, espectros FT-Raman e FTIR e cálculos DFT da chalcona (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona mono-hidratada, *Journal of Molecular Structure* 1212 (2020) 128141. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128141>

[43] T. Sundius, S.A. Brandán, Structural and vibrational characterization of di-hydrated hydrochloride tacrine combining DFT with SQMFF approach, *Heliyon* 9(10) (2023). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20936>

[44] I. D'Abbrunzo, G. Procida, B. Perissutti, Praziquantel Fifty Years on: A Comprehensive

Overview of Its Solid State, *Pharmaceutics* 16(1) (2024) 27.

[45] A. Erxleben, Application of Vibrational Spectroscopy to Study Solid- state Transformations of Pharmaceuticals, *Atual Farmacêutica Farmacêutica Atual* 22(32) (2016) 4883-4911.

<https://doi.org/10.2174/1381612822666160726110103>

[46] A. Tkatchenko, Current Understanding of Van der Waals Effects in Realistic Materials, *Advanced Functional Materials* 25(13) (2015) 2054-2061.

<https://doi.org/10.1002/adfm.201403029>

[47] J.P. Perdew, Density functional theory and the band gap problem, *International Journal of Quantum Chemistry* 28(S19) (1985) 497-523. <https://doi.org/10.1002/qua.560280846>

[48] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, Merck molecular force field .4. Conformational energies and geometries for MMFF94, *Journal of Computational Chemistry* 17(5-6) (1996) 587-615. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-987x\(199604\)17:6<587::Aid-jcc4>3.0.Co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(199604)17:6<587::Aid-jcc4>3.0.Co;2-p)

[49] A. Wehenkel, P. Fernandez, M. Bellinzoni, V. Catherinot, N. Barilone, G. Labesse, M. Jackson, P.M. Alzari, The structure of PknB in complex with mitoxantrone, an ATP-competitive inhibitor, suggests a mode of protein kinase regulation in mycobacteria, *Febs Letters* 580(13) (2006) 3018-3022. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.046>

[50] N. Mani, D. Nicksonsebastin, M. Prasath, simulação computacional quântica, espectroscópica, ADMET, docking molecular e dinâmica que revela a inibição da psoralidina contra a tuberculose, *Chemical Physics Impact* 7 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100292>

[51] D.D. Nguyen, T. Xiao, M.L. Wang, G.W. Wei, Rigidity Strengthening: Um mecanismo para a ligação proteína-ligante, *Journal of Chemical Information and Modeling* 57 (7) (2017) 1715-1721. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00226>

[52] S. Shityakov, C. Förster, modelo preditivo in silico para determinar as propriedades de transporte mediadas por vectores para o transportador de colina da barreira hematoencefálica, *Adv Appl Bioinform Chem* 7 (2014) 23-36. <https://doi.org/10.2147/aabc.S63749>

[53] M.M. Marinho, M.N. da Rocha, E.P. Magalhaes, L.R. Ribeiro, C.H.A. Roberto, F.W.D. Almeida-Neto, M.L. Monteiro, J.V.S. Nunes, R. de Menezes, E.S. Marinho, P.D. Neto, A.M.C. Martins, H.S. dos Santos, Insights do potencial efeito tripanocida do derivado sintético (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(2,4- diclorofenil)prop-2-en-1-ona: ensaio in vitro, análise MEV, estudo quântico,

- docagem molecular, dinâmica molecular, análise MPO e ADMET preditivo, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 397(10) (2024) 7797-7818. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03138-z>
- [54] C.M. Sasseti, D.H. Boyd, E.J. Rubin, Genes required for mycobacterial growth defined by high density mutagenesis, Molecular Microbiology 48(1) (2003) 77-84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03425.x>
- [55] T.T. Wager, X.J. Hou, P.R. Verhoest, A. Villalobos, Desejabilidade da otimização multiparâmetro do sistema nervoso central: Aplicação na descoberta de medicamentos, Acs Chemical Neuroscience 7 (6) (2016) 767-775. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00029>
- [56] M. Pettersson, X.J. Hou, M. Kuhn, T.T. Wager, G.W. Kauffman, P.R. Verhoest, Avaliação quantitativa do impacto da substituição de flúor no efluxo mediado pela glicoproteína P (P-gp), permeabilidade, lipofilicidade e estabilidade metabólica, Journal of Medicinal Chemistry 59(11) (2016) 5284-5296. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00027>
- [57] T.W. Johnson, K.R. Dress, M. Edwards, Using the Golden Triangle to optimize clearance and oral absorption, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19(19) (2009) 5560-5564. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.08.045>
- [58] K. Swanson, P. Walther, J. Leitz, S. Mukherjee, J.C. Wu, R. Shivnaraine, J.M. Zou, ADMET-AI: uma plataforma ADMET de aprendizagem automática para avaliação de bibliotecas químicas em grande escala, Bioinformatics 40(7) (2024). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae416>
- [59] X.-l. Ma, C. Chen, J. Yang, Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds, Ata Pharmacologica Sinica 26(4) (2005) 500-512. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x>
- [60] E.V. Radchenko, A.S. Dyabina, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, Previsão da absorção intestinal humana de compostos de fármacos, Russian Chemical Bulletin 65(2) (2016) 576-580. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1340-0>
- [61] D.E.V. Pires, L.M. Kaminskis, D.B. Ascher, Previsão e otimização das propriedades farmacocinéticas e de toxicidade do ligando, em: M. Gore, U.B. Jagtap (Eds.), Computational Drug Discovery and Design, Springer New York, New York, NY, 2018, pp. 271-284.
- [62] F.P. Guengerich, A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs, Toxicological Research 37(1) (2021) 1-23. <https://doi.org/10.1007/s43188-020-00056-z>
- [63] K. Yu, X. Geng, M. Chen, J. Zhang, B. Wang, K. Ilic, W. Tong, High Daily Dose and Being a Substrate of Cytochrome P450 Enzymes Are Two Important Predictors of Drug-Induced Liver Injury,

Drug Metabolism and Disposition 42(4) (2014) 744. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.056267>

[64] M. Zheng, X. Luo, Q. Shen, Y. Wang, Y. Du, W. Zhu, H. Jiang, Site of metabolism prediction for six biotransformations mediated by cytochromes P450, Bioinformatics 25(10) (2009) 1251-1258. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp140>

[65] T.B. Hughes, G.P. Miller, S.J. Swamidass, Modeling Epoxidation of Drug-like Molecules with a Deep Machine Learning Network, ACS Central Science 1(4) (2015) 168-180. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.5b00131>

[66] R. Gonella Diaza, S. Manganelli, A. Esposito, A. Roncaglioni, A. Manganaro, E. Benfenati, Comparação de ferramentas in silico para avaliar a toxicidade aguda oral em ratos, SAR e QSAR na investigação ambiental 26(1) (2015) 1-27. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2014.977819>

[67] J.V.B. Borba, V.M. Alves, R.C. Braga, D.R. Korn, K. Overdahl, A.C. Silva, S.U.S. Hall, E. Overdahl, N. Kleinstreuer, J. Strickland, D. Allen, C.H. Andrade, E.N. Muratov, A. Tropsha, STopTox: Uma alternativa in Silico aos testes em animais para toxicidade sistêmica e tóxica aguda, Environmental Health Perspectives 130(2) (2022). <https://doi.org/10.1289/ehp9341>

6.1 ASPECTOS GERAIS DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Um estudo que envolva a caracterização de um composto sintético do tipo cristal por diversas técnicas espectroscópicas são essenciais no sentido em que há aplicação na indústria, na optoeletrônica e também na produção de novas substâncias bioativas as quais associadas a outras substâncias presentes nas indústrias farmacêuticas podem contribuir no combate a tuberculose ou outras doenças causadas por estirpes bacterianas. A importância dos cristais como os cristais desse trabalho um deles derivado da hidralazina, (um redutor da pressão arterial) e outro que é derivado da hidrazona da isoniazida (medicamento este utilizado no combate a tuberculose causada pela espécie bacteriana *Mycobacterium tuberculosis*), reside principalmente de acordo com a investigação e os resultados apurados nesta tese na sua inibição por meio de acoplamento com proteína de interesse as quais podem ser mais efetivos no combate a cepas da espécie que causa a tuberculose e como um composto viável como agente farmacológico e inovação de novos materiais e fabricação de dispositivos funcionais,

As análises estrutural, vibracional e eletrônica de um cristal sintetizado a partir da hidralazina permitiu-nos conhecer seus parâmetros de rede, grupo espacial e estrutura do tipo monoclinica. Pelas análises eletrônicas da superfície de Hirshfeld foram identificados as ligações de hidrogênio N-H...N, C-O...H e contatos intermoleculares $C\pi$ e $N\pi$ o que permitiu concluir que a hidrazona é estabilizada por interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio e também por contatos intermoleculares. A análise vibracional mostrou a quantidade de modos acústicos e ópticos e no Raman e infravermelho e seus principais modos normais de vibração incluindo o modo do grupo nitro da molécula observado em 735 cm^{-1} no infravermelho e em 745 cm^{-1} no Raman. Pela análise de densidade de estados projetada (PDOS) os orbitais do tipo 2p contribuem para as bandas de valência por meio dos átomos de carbono presentes. O valor do gap de energia entre $\sim 1,35$ - $1,36\text{ eV}$ reforçam o ideal para aplicações optoeletrônicas.

A caracterização do cristal híbrido orgânico-inorgânico de hidrazona-fosfórico revelou seus modos normais de vibração que estão associados a estudos que envolvem calorimetria e termodinâmica como também perda e ganho de energia. A estrutura triclinica com quatro moléculas por célula unitária do cristal se tornou conhecida pela técnica de difração de raios X. A docagem molecular revelou que o composto apresenta potencial como agente

antituberculose, ao se acoplar no sítio de ligação da proteína. Já a análise ADMET mostrou uma boa estabilidade metabólica e baixa toxicidade aguda, demonstrada pelos parâmetros físico-químicos obtidos. A imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura revelou uma estrutura de um prisma para o cristal e a análise por calorimetria exploratória diferencial mostrou um pico endotérmico muito forte indicando o ponto no qual o composto funde. Pelas análises TD-DFT eletrônica foi possível conhecer que o cristal é estabilizado por ligações hidrogênio e por interações intermoleculares do grupo fosfato com as moléculas de hidrazona e tem um único ponto de transição eletrônica com uma gap de energia no valor de 2,00 eV. O espectro UV-VIS apresentou dois picos de absorção intensos na região entre 205-300 nm.

Este estudo com dois cristais, um deles derivado da hidralazina e outro derivado da hidrazona da isoniazida contribuirão respectivamente para: candidato a possível semiconductor, o que pode ser favorável em aplicações optoeletrônicas e bioeletrônicas abrindo caminho para novos derivados com propriedades eletrônicas e estruturais personalizadas, bem como oferecendo oportunidades interessantes para a inovação de materiais e na fabricação de dispositivos funcionais e como um potencial agente no combate às cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, pela sua farmacocinética característica, um composto viável que apresenta baixa toxicidade é essencial na descoberta de novos medicamentos e deve apresentar algum princípio ativo e baixa lipofilicidade o que confirma sua melhor taxa de dissolução do princípio ativo e uma boa solubilidade. A caracterização e investigação dos dois cristais HNFIH e HYDPH pelas técnicas espectroscópicas como um todo torna possível conhecer as suas propriedades estruturais, vibracionais, eletrônicas e ópticas.

6.2 CONCLUSÕES GERAIS

- A síntese do HNFIH por meio de uma reação de condensação foi confirmada pela difração de raios X de cristal único, revelando uma estrutura do tipo monoclinica que é estabilizada por uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares e contatos $C\pi$ e $N\pi$;
- As principais interações observadas como N-H...N e C-O...H no cristal de hidrazona, desempenham um papel fundamental na manutenção do empacotamento do cristal e do alinhamento molecular do mesmo;
- Alguns modos característicos de estiramento e deformação foram identificados, especialmente aqueles associados às porções funcionais nitro e hidrazona do cristal

HNFIH;

- Os cálculos de estrutura eletrônica demonstraram que o cristal de hidrazona exibe um comportamento semicondutor com um gap de energia indireto de 1,35-1,36 eV;
- A densidade de estados projetada para o cristal de hidrazona revelou que os orbitais π centrados em carbono contribuem principalmente para os orbitais de fronteira próximos ao nível de Fermi;
- Os dados de XRD revelam que o cristal HYDPH a 150k exibe uma estrutura triclinica com um grupo espacial $P\bar{1}$ e 4 moléculas de hidrazona por célula unitária, tornando-o assim um cristal do tipo híbrido orgânico-inorgânico;
- Uma comparação com espectros experimentais permitiu atribuir os principais modos normais do cristal HYDPH, incluindo os seus modos de rede;
- Os números de onda vibracionais, vetores de onda, estrutura de banda (BS) e densidade de estados (DOS) para o cristal HYDPH foram previstos usando cálculos DFT;
- O cristal HYDPH apresentou 486 modos normais de vibração, dos quais 483 são modos ópticos e 3 referem-se a modos acústicos;
- O cristal híbrido hidrazona-fosfórico tem um único ponto de transição eletrônica na banda de valência $B \rightarrow \Gamma$, com um gap de energia de 2,00 eV e pela análise da dispersão na banda de condução foi sugerido que o transporte de elétrons é favorecido em apenas uma única direção no campo elétrico;
- A análise da superfície de Hirshfeld do cristal HYDPH mostrou que a estrutura cristalina é estabilizada por ligações de hidrogênio mediadas pela molécula de água e também por interações intermoleculares dos grupos fosfato com as moléculas de hidrazona;
- A análise da superfície de Hirshfeld do HYDPH também revelou que os níveis HOMO e LUMO são predominantemente formados por contribuições dos *estados p* dos átomos de carbono, seguidos por contribuições menores dos estados p dos átomos de nitrogênio;
- A análise térmica utilizando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) mostrou apenas um pico do tipo endotérmico a 99,1 °C indicando assim o ponto onde o cristal HYDPH funde;
- A obtenção da imagem do cristal HYDPH por microscópio eletrônico de varredura (MEV)

revelou que o mesmo tem a forma alongada;

- Os espectros calculados para o Raman e infravermelho(HYDPH) coincidiram com os resultados experimentais, o que indicou que houve uma boa concordância entre ambos;
- Na faixa de números de onda $\omega < 1500 \text{ cm}^{-1}$, tanto os espectros Raman experimentais quanto os espectros calculados apresentam erros percentuais mínimos, mostrando a contribuição dos modos normais de todos os componentes do cristal híbrido orgânico-inorgânico;
- Na região $1400\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$ dos espectros Raman experimentais e calculados, foram observados cinco bandas com modos vibracionais exclusivos dos modos de deformação no plano da molécula de hidrazona;
- Na região do número de onda de $2900\text{-}3600 \text{ cm}^{-1}$ dos espectros Raman e infravermelho experimentais e calculados, foram observados modos do tipo estiramento das ligações carbono-hidrogênio(CH) anéis aromáticos das moléculas da hidrazona I e II, modos de estiramento dos grupos amida e modos de estiramento das moléculas de água;
- De acordo com as análises das simulações de docagem molecular entre o cristal e a proteína quinase B, foi possível observar que o composto se acoplou ao sítio de inibição da proteína, competindo pelo mesmo sítio de ligação do inibidor co-cristalizado MIX e formando um complexo mais estável que os compostos utilizados para o tratamento;
- O cristal híbrido apresenta mecanismo de inibição e pode atuar como agente antituberculose, inibindo a atividade da espécie *Mycobacterium tuberculosis*;
- A boa estabilidade metabólica para o composto HYDPH indica uma baixa toxicidade quando administrada por via oral;
- Há uma boa distribuição do composto HYDPH pela corrente sanguínea, evidenciada pela baixa lipofilicidade apresentada.

6.3 PERSPECTIVAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS

Após a caracterização de um cristal derivado da hidralazina e um novo composto um cristal híbrido derivado do medicamento isoniazida por diferentes métodos espectroscópicos: Ressonância Magnética Nuclear(RMN); técnicas de espalhamento Raman e infravermelho, ultravioleta-vísivel (UV-VIS), difração de raios X e análise térmica DSC pretende-se futuramente realizar testes de atividade com cepas bacterianas em especial *Mycobacterium tuberculosis* para investigar seu potencial combinado a antibióticos tais como a isoniazida, rifampicina e pirazinamida, como também avaliar seus potenciais como inibidores de bomba de efluxo para a cepa supracitada.

- ASKELAND, R. D, PRADEEP P. F, WENDELIN J. W. The Science and Engineering of Materials. 6ª Ed. Cengage Learning. 2010.
- BARTUZI, D.; KACZOR, A. A.; TARGOWSKA-DUDA, K. M.; MATOSIUK, D. Recent Advances and Applications of Molecular Docking to G Protein-Coupled Receptors. **Molecules**, v. 22, n. 2, p., 2017.
- BAMFORD, W. R.; STEVENS, T.S.; *J. Chem. Society*. **1952**, 4735.
- BERROTH, M.; BOSCH, R. High-Frequency Equivalent Circuit of Gaas Fet's for Large-Signal Applications. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, v. 39, n. 2, p. 224–229, 1991.
- BOCCI, G.; CAROSATI, E.; VAYER, P.; ARRAULT, A.; LOZANO, S.; CRUCIANI, G. ADME-Space: a new tool for medicinal chemists to explore ADME properties. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 2017. doi:10.1038/s41598-017-06692-0
- BRUICE, Paula Y. **Química Orgânica**. 4ª edição. Hall, São Paulo, 2006.
- CALLISTER Jr., W. D.; RETHWISHCH, D. G.. *Ciência e engenharia de materiais*. 9 Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016.
- CAREY, F. A.; SUNDENBERG, R. J.; *Advanced organic chemistry : structure and mechanisms (Part A)*. 5.ed. New York, 2007.
- CHERNYCHEV, V. V., 2001, **Structure determination from powder diffraction**. *Russ. Chem. Bull.*, v. 50, n.12, pp. 2273-2292.
- COLOMBO, C. et al. Gallium arsenide p-i-n radial structures for photovoltaic applications. *Applied Physics Letters*, v. 94, n. 17, p. 13–16, 2009.
- CUNHA, S.; Método simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raio-X. **Química Nova**, v.31, n.4, p.906-909, 2008.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering. from molecules to materials. **Journal of molecular structure**, Elsevier, v. 656, n. 1-3, p. 5–15, 2003.

DESPAIGNE, Angel Amado Recio. Estudo do perfil farmacológico de novos complexos metálicos de hidrazonas derivadas de piridina e imidazóis. 2012.

DI, L.; KERNS, E. H. pKa. Drug-Like Properties, p.51–59, 2016. doi:10.1016/b978-0-12-801076-1.00006-x

DREWS, J. Drug Discovery: a historical perspective. **Science**, 287 (5460), 1960-1964. 2000.

FERREIRA, L. G.; DOS SANTOS, R. N.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

J.R. FERRARO, K. NAKAMOTO, C.W. BROWN, Introductory Raman Spectroscopy, 2003. ISBN: 9780122541056.

JACOBUS W. S. Semicondutores: Fundamentos, Técnicas e Aplicações. Editora Unicamp. 2008.

FOLEY, W. J., MCLLWEE, A., LAWLER, I., ARAGONES, L., WOOLNOUGH, A. P., & BERDING, N. Ecological applications of near infrared reflectance spectroscopy—a tool for rapid, cost-effective prediction of the composition of plant and animal tissues and aspects of animal performance. **Oecologia**, v. 116, n. 3, p. 293-305, 1998.

GLEESON, M. P.; HERSEY, A.; MONTANARI, D.; OVERINGTON, J. Probing the links between *in vitro* potency, ADMET and physicochemical parameters. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 3, p. 197-208, 2011.

GODÓI, I. P., LIMA, W. G., COMAR, M., ALVES, R. J., FERREIRA, J. M. S., KONG, D. X., TARANTO, A. G. Docking and QM/MM studies of NS2B-NS3pro inhibitors: a molecular target against the dengue virus. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 5, p. 895-906, 2017.

G.D. SMITH, R.J.H. CLARK, Raman microscopy in art history and conservation science, *Stud. Conserv.* 46 (2001) 92–106. doi:10.1179/sic.2001.46.2.92.

GONSALVES A.R.; MELO T.P. **Espectroscopia de Ressonância Magnética e Nuclear.** Coimbra, 2007.

GRASEL, F. D. S. Investigação da interação de ligantes fluorescentes derivados de benzazóis com B-DNA por docking e dinâmica molecular. 2013.

GUEDES, I. A.; DE MAGALHAES, C. S.; DARDENNE, L. E. Receptor-ligand molecular docking. **Biophys Rev**, v. 6, n. 1, p. 75-87, 2014.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670–673, 2004. doi:10.1590/s0100-40422004000400025

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental.** Bookman, 2009.

JORGENSEN, W. L.; DUFFY, E. M. Prediction of drug solubility from structure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 3, p. 355–366, 2002. doi:10.1016/s0169-409x(02)00008-x

KERNS E. H.; DI, L. Part 2: physicochemical properties. In: Kerns EH, Di L. Druglike properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization. Amsterdam: Academic. p. 35-99, 2008.

KITTEL, C.. Introdução à Física do Estado Sólido. 8. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

KLUG, Harold P.; ALEXANDER, Leroy E. **X-ray diffraction procedures: for polycrystalline and amorphous materials.** 1974.

LAGORCE, D.; REYNES, C.; CAMPROUX, A.C.; MITEVA, M. A; SPERANDIO, O.; VILLOUTREIX, B. O. In Silico ADME / Tox Predictions. Em **ADMET for Medicinal**

Chemists (eds K. Tsaioun e SA Kates), 2011. doi:10.1002/9780470915110.ch2.

LARKIN, P. **Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**. Elsevier, 2011.

LATORRACA, N. R.; VENKATAKRISHNAN, A. J.; DROR, R. O. GPCR Dynamics: Structures in Motion. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 1, p. 139-155, 2017.

LIMA, Daniel Inácio de. **Identificação de compostos orgânicos na química de produtos naturais por técnicas de RMN**. 2013. 111 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2013.

LIPINSKI, C. A. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five Revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, 1(4), 337-341, 2004.

LORINCZ, A.; HADDAD, D. ; NAIK , R.; NAIK ,V.; FUNG, A.; CAO, A.; MANDA, P. ;PANDYA, A. ; GREG AUNER ; RABAH, R.; LANGENBURG, S. E.; KLEIN, M. D. Raman spectroscopy for neoplastic tissue differentiation: a pilot study. **Journal of pediatric surgery**, v. 39, n. 6, p. 953-956, 2004. doi:10.1016 / j.jpedsurg.2004.02.043

MANIKANDAN, R.; VISWANATHAMURTHI, P.; MUTHUKUMAR, M.; Spectrochim. Acta, Part A 83 (2011) 297.

MAGALHÃES, Leandro Assis. Desenvolvimento de metodologia para determinação de sílica cristalina respirável para particulado de minério brasileiro por difração de raios X. 2014.

MORRIS, G. M., HUEY, R., LINDSTROM, W., SANNER, M. F., BELEW, R. K., GOODSELL, D. S., OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.

MUSIL, F., DE S., YANG, J., CAMPBELL., J. E., DAY, G. M.; CERIOTTI, M. Machine learning for the structure–energy–property landscapes of molecular crystals. **Chemical science**, Royal Society of Chemistry, v. 9, n. 5, p. 1289–1300, 2018.

MELLO, A. H.. Dispositivos Semicondutores, 4. Ed. Rio de Janeiro, Editora Livros Técnicos e Científicos, 1980.

MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; De SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L.G.; CUNHA, A. C. *Quim. Nova*. **2006**, 29, 569.

MOORE, D.M. e REYNOLDS Jr., D.C. (1997). **X-Ray Diffraction and the Identification and Analysis of Clay Minerals**. Second edition. New York: Oxford Universit Press. 378p.

NICHOLLS, G.; YODIM, K. **Drug Transporters Volume 1: Role and Importance in ADME and Drug Development**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2016.

NICOLAU, K. C., MONTAGNON, T., & BARAN, P.S. Organic synthesis in the 21st century. **Chemistry-A European Journal**, 8(16), 3516-3529, 2002.

OLIVEIRA, L. F. S. **Espectroscopia Molecular**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, n. 4, p. 24-30, 2001.

PASSOS A.A.; TAVARES M.I.B.; NETO R.C.P.; MOREIRA L.A. **Obtenção de Nanocompósito de EVA/SÍLICA e caracterização por Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido**. Centro de Tecnologia, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Polímeros*, vol. XX. 2007.

PAULI, G. F.; JAKI B. U.; LANKIN, D. C. Quantitative ¹H NMR: development and potential of a natural of products analysis. **J. Nat. Prod.** v.68, p. 133-149, 2005. doi:10.1021/np0497301.

PAVIA, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. **Introdução à**

espectroscopia. Cengage Learning, 2010.

PAVIA, D., LAMPMAN, G., KRIZ, G., VYVYAN, J. **Introduction to spectroscopy.** Cengage Learning, 2008. ISBN 1111800626.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia.** Cengage Learning, 2010.

PECHMANN, H. V.; WERSHSARG, K.; *BER.*(1888), 21, 2992; Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, 21, 2756

PEREIRA, D. G. **Importância do metabolismo no planejamento de fármacos.** Química nova, v. 30, n.1, p. 171-177, 2007. doi: 10.1590/S0100-40422007000100029.

PETTER, LARKIN. Infrared and Raman Spectroscopy - principles and spectral interpretation, Elsevier, 2011. ISBN: 9780123869845.

PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. D. VIRTUAL SCREENING OF BIOACTIVE COMPOUNDS: CONCEPTS AND APLICATIONS. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 662-677, 2018.

POOJARY, Damodara M.; CLEARFIELD, Abraham. **Application of X-ray powder diffraction techniques to the solution of unknown crystal structures.** Accounts of chemical research, v. 30, n. 10, p. 414-422, 1997.

POPOV, L., D.; MOROZOV, A.N.; SHCHERBAKOV, I.N.; TUPOLOVA, Y.P.; LUKOV, V.V.; KOGAN, V.A.; *Russ. Chem.Rev.* **2009**, 78,7, 643.

RIVERA, M.; STOJANOVIC, L.; CRESPO-OTERO, R. Role of conical intersections on the efficiency of fluorescent organic molecular crystals. **The Journal of Physical Chemistry A**, ACS Publications, v. 125, n. 4, p. 1012–1024, 2021

SALA, O. Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho. 2 ed. São Paulo: Unesp, p. 276, 2008.

SALA, O. Fundamentos da espectroscopia raman no infravermelho. [S.l: s.n.], 1996.

SANTIAGO, R. N. S. **Propriedades estruturais e vibracionais da acetofenona C₁₁O₅H₁₄ e da chalcona C₁₅H₁₃NO por espectroscopia Raman e infravermelho e cálculos de primeiros princípios**. 2018. Tese (Doutorado em Física) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

SCHNÖCKEL, H. G.; WILLNER, H.; SCHRADER, B. **Infrared and Raman Spectroscopy, Methods and Applications**. 1994.

SHAPIRO, R.H.; LIPTON, MF; KOLONKO, KJ; BUSWELL, RL; CAPUANO, L.A.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1811.

SHARMA, C. K. Crystal engineering- where do we go from here? *Crystal Growth & Design*, ACS Publications, v. 2, n. 6, p. 465–474, 2002.

SCHOENBERG; J. S.; BURGER, J.W.; TYO, J. S.; ABDALLA, M.D.; SLIPPER, M. C.; BUCHWALD, W. L. Ultra-wideband source using gallium arsenide photoconductive semiconductor switches. **IEEE transactions on plasma science**, v. 25, n. 2, p. 327-334, 1997.

SOUZA A.A.; LAVERDE A. Aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear para estudos de divisão molecular em líquidos: técnica dosy. **Química Nova**, 2002; Vol 25, No 6, 1022-1026.

STEVENSON, F.J. Humus chemistry. **New York, John Wiley & Sons**, 1982. 443p.

SWART, W. J.. Semicondutores, fundamentos técnicos e aplicações. Campinas, SP: Ed. Unicamp, 2008.

SU, R.; KIM, Y.; LIU, J. Resilin: Protein-based elastomeric biomaterials. **Acta Biomaterialia**. 2013.

TOLEDO, Rosane. Técnicas fototérmicas e de raios-x para o monitoramento de sólidos e gases em materiais cerâmicos. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro-

UENF, Rio de Janeiro, 2003.

VAN DE WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. ADMET in silico modelling: towards prediction Paradise? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, p. 192-204, 2003. doi: 10.1038/nrd1032.

VIANA, Milainy Rocha. **Design, docking molecular e síntese de novos inibidores seletivos da enzima MAO-B: uma alternativa terapêutica para a doença de Alzheimer**. 2023. Tese de Doutorado.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 2th ed. Great Britain: Academic Press, 2003.

Anexo 1

Tabela S1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o HYDPH.

CCDC number	2327004
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O _{6.50} P
Formula weight	350.26
Temperature [K]	150.00
Crystal system	triclinic
Space group (number)	<i>PT</i> (2)
<i>a</i> [Å]	7.3330(5)
<i>b</i> [Å]	14.4747(9)
<i>c</i> [Å]	15.7254(11)
α [°]	75.506(3)
β [°]	81.056(3)
γ [°]	80.549(3)
Volume [Å ³]	1582.61(19)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} [gcm ⁻³]	1.470
μ [mm ⁻¹]	1.909
<i>F</i> (000)	732
Crystal size [mm ³]	0.5×0.15×0.05
Crystal colour	clear yellowish yellow
Crystal shape	prism
Radiation	CuK α (λ =1.54178 Å)
2 θ range [°]	5.85 to 145.05 (0.81 Å)
Index ranges	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -17 ≤ <i>k</i> ≤ 17 0 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflections collected	6221
Independent reflections	6221 <i>R</i> _{sigma} = 0.0306
Completeness to θ = 67.679°	99.7 %
Data / Restraints / Parameters	6221/3/438
Absorption correction <i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max} (method)	0.5302/0.7536 (multi-scan)
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.203
Final <i>R</i> indexes [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0818 <i>wR</i> ₂ = 0.2077
Final <i>R</i> indexes [all data]	<i>R</i> ₁ = 0.0826 <i>wR</i> ₂ = 0.2082
Largest peak/hole [eÅ ⁻³]	1.02/-0.64

Anexo 2

Tabela S2. Coordenadas atômicas de todas as quatro moléculas de hidrazona, quatro moléculas de ácido fosfórico e seis moléculas de água no cristal triclinico de acordo com nossos dados experimentais e após nossa minimização da geometria da célula unitária DFT no nível de cálculo GGA+TS 1100 eV.

HYDPH crystal						
Element	Experimental data			Optimized (GGA-TS 1100 eV)		
	x	y	z	x	y	z
H1	1.311890	1.259574	0.006165	1.325346	1.260746	0.008230
H2	1.134940	1.235514	0.014987	1.122944	1.232028	0.015910
H3	0.943271	1.124117	0.264260	0.943928	1.122475	0.273774
H4	0.745126	0.760946	0.273668	0.727628	0.749222	0.279609
H5	0.331805	1.478984	0.497520	0.337407	1.487411	0.484621
H6	0.879866	1.366683	0.557427	0.859060	1.355401	0.555415
H7	1.070576	1.359861	0.538896	1.082180	1.364808	0.538136
H8	1.474662	1.209648	0.240713	1.463070	1.203752	0.254271
H9	1.634764	1.571424	0.260544	1.638211	1.578294	0.271530
H10	0.575135	1.257840	0.525067	0.589461	1.243752	0.511023
H11	1.332627	0.900190	0.008604	1.337532	0.897998	0.002566
H12	0.921333	1.033868	0.570219	0.914324	1.011947	0.573784
H13	0.892310	0.965699	0.069529	0.892234	0.969267	0.060786
H14	0.836197	1.001541	0.320588	0.834559	1.004357	0.327641
H15	0.379324	1.139256	0.429961	0.308439	1.166518	0.410108
H16	0.543806	1.151986	0.369625	0.529185	1.167210	0.405199
H17	1.385520	1.068081	0.268043	1.384591	1.061203	0.279961
H18	0.808939	0.812310	0.126589	0.792464	0.805088	0.123097
H19	1.020859	1.228607	0.510519	1.022972	1.243434	0.503908
H20	1.593518	1.476011	0.053975	1.595475	1.476212	0.047169
H21	1.304035	0.758169	0.117218	1.303458	0.750729	0.115373
H22	0.761003	0.846762	0.371823	0.747345	0.839002	0.379017
H23	1.330331	0.898918	0.306101	1.321608	0.898761	0.316683
H24	1.293436	0.758954	0.265255	1.282048	0.751314	0.275014
H25	1.074879	1.412576	0.080855	1.070587	1.409734	0.070880
H26	1.032519	1.245402	0.292364	1.028365	1.246116	0.300665
H27	1.361035	1.041920	0.047220	1.367923	1.048790	0.044620
H28	1.105909	1.545952	0.318238	1.105446	1.550981	0.322110
H29	1.116604	1.641818	0.178020	1.120591	1.652302	0.170425
H30	1.071128	1.383089	0.342208	1.063885	1.379304	0.348406
H31	1.111366	1.575200	0.056752	1.109256	1.582705	0.045043
H32	1.540058	1.304985	0.298837	1.524723	1.296797	0.309771
H33	1.647415	1.598464	0.113235	1.657799	1.606888	0.113325
H34	1.599133	1.430072	0.353110	1.588748	1.431491	0.364873
C1	1.359400	0.983600	0.180500	1.355022	0.982987	0.182787
C2	1.333100	0.900200	0.069000	1.335302	0.899488	0.070909
C3	0.875600	1.000500	0.188500	0.871582	1.000619	0.188444
C4	0.927600	1.100000	0.148500	0.925165	1.099762	0.148137
C5	0.865300	0.942700	0.131600	0.860605	0.943031	0.131378
C6	1.517900	1.300300	0.127000	1.513177	1.301001	0.129835
C7	0.832800	0.963300	0.279900	0.830220	0.963779	0.279259
C8	1.394900	1.068700	0.207000	1.391447	1.066465	0.209254
C9	0.815900	0.852000	0.165500	0.809130	0.851812	0.164817
C10	1.591400	1.465500	0.116200	1.591423	1.464536	0.117663
C11	1.062500	1.382900	0.213500	1.059662	1.384276	0.211578
C12	1.556200	1.376800	0.169600	1.553233	1.376176	0.172468

C13	1.314400	0.815800	0.133600	1.313110	0.815545	0.135635
C14	0.786700	0.872400	0.310000	0.782667	0.871948	0.309905
C15	1.333100	0.899300	0.245400	1.325695	0.899037	0.247720
C16	1.311000	0.816000	0.221000	1.303826	0.815852	0.224118
C17	1.078600	1.439400	0.129700	1.075936	1.441648	0.125372
C18	1.028000	1.282800	0.233600	1.024388	1.285140	0.232299
C19	1.352500	0.984100	0.091600	1.353632	0.982813	0.094170
C20	1.097600	1.519500	0.269600	1.097083	1.520116	0.267326
C21	1.106400	1.575300	0.187300	1.107305	1.576849	0.182012
C22	1.076300	1.422500	0.283900	1.073875	1.424195	0.281988
C23	1.100500	1.536200	0.115200	1.099369	1.537330	0.111117
C24	1.560500	1.364900	0.259400	1.552610	1.363258	0.263028
C25	1.623200	1.538200	0.150900	1.624288	1.537320	0.153050
C26	1.594100	1.439200	0.291500	1.586989	1.437456	0.295432
N1	1.438400	1.144000	0.148900	1.436162	1.143252	0.151018
N2	0.952300	1.150300	0.207100	0.944796	1.143252	0.206738
N3	0.777300	0.819100	0.253200	0.773039	1.151607	0.252844
N4	0.991900	1.243700	0.174700	0.984970	0.818325	0.173899
N5	1.476900	1.217200	0.183300	1.474137	1.245161	0.186008
N6	1.619700	1.523700	0.238000	1.620025	1.215823	0.240846
O1	0.619200	1.410300	0.567800	0.631651	1.410898	0.559143
O2	0.948600	1.131100	0.068200	0.948800	1.130672	0.067780
O3	1.522100	1.317100	0.046700	1.513694	1.318194	0.049588
O4	0.964700	1.084700	0.396000	0.960513	1.081510	0.394136
O5	1.218100	1.264800	-0.023300	1.222721	1.264254	-0.025927
O6	0.722300	1.216300	0.442000	0.716923	1.208156	0.441112
O7	0.340200	1.351400	0.674100	0.354342	1.351504	0.671461
O8	0.311300	1.421400	0.513000	0.313266	1.417981	0.513555
O9	0.980800	1.325700	0.562800	0.986963	1.319506	0.556274
O10	0.486500	1.260100	0.565700	0.492015	1.260815	0.562972
O11	0.831200	1.076000	0.555800	0.827854	1.072756	0.553526
O12	0.422700	1.161200	0.375100	0.429983	1.158696	0.372803
O13	1.057100	1.192500	0.475200	1.055351	1.191076	0.468770
P1	0.445980	1.362940	0.582320	0.454655	1.361863	0.578900
P2	0.887100	1.142060	0.464180	0.885554	1.137900	0.461945

Anexo 3

Tabela S3. Parâmetros de rede a , b , c e seus desvios Δa , Δb , Δc (em Å, calculados por DFT em vários níveis) com relação aos valores experimentais. O volume V e seu desvio ΔV são dados em Å³ e a célula unitária os ângulos α , β , γ e seus desvios $\Delta\alpha$, $\Delta\beta$, $\Delta\gamma$ (em graus) em relação ao experimento também são apresentados.

DFT Level	a	Δa	b	Δb	c	Δc	V	ΔV	α	$\Delta\alpha$	β	$\Delta\beta$	γ	$\Delta\gamma$
Exp	7.33	-	14.47	-	15.73	-	1582.61	-	75.51	-	81.06	-	80.55	-
LDA_{830eV}	6.99	0.34	14.42	0.06	15.52	0.20	1484.70	97.91	75.33	0.17	80.48	0.57	82.04	-1.50
LDA_{1100eV}	6.98	0.35	14.40	0.08	15.53	0.20	1480.92	101.69	75.29	0.22	80.53	0.52	81.93	-1.39
GGA_{830eV}	7.93	-0.59	14.86	-0.39	16.42	-0.70	1851.58	-268.96	76.69	-1.18	79.84	1.22	85.13	-4.59
GGA_{1100eV}	7.90	-0.56	14.87	-0.39	16.43	-0.70	1840.98	-258.37	75.94	-0.43	80.05	1.01	85.06	-4.51
GGA+TS_{830eV}	7.21	0.12	14.63	-0.16	15.93	-0.21	1594.88	-12.27	75.32	0.19	80.41	0.64	81.78	-1.23
GGA+TS_{1100eV}	7.21	0.13	14.63	-0.15	15.88	-0.16	1588.11	-5.50	75.53	-0.02	80.08	0.97	81.67	-1.12

Anexo 4

Tabela S4. Atribuição de modos vibracionais com base em DFT do espectro Raman com picos ω_{EXP} (em cm^{-1}) na faixa de 0 a 1800 cm^{-1} e inserção de 3000 a 3200 cm^{-1} . Eles são baseados no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

$\omega \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\omega \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\Delta \text{ (E-B)}$	Error %	Intensities	*BUL Vibrational Mode Assignment
EXP	BUL	cm^{-1}	$\Delta \text{ (E-B)}$	Raman	
–	27	–	–	32.7475	Rotation lattice mode
83	74	9	10.84	52.4430	Rotation lattice mode
123	124	-1	0.81	23.3658	Rotation lattice mode
163	152	11	6.75	27.2855	Translatory lattice mode
205	209	-4	1.95	47.2386	Rotation lattice mode
251	241	10	3.94	47.3544	$\delta[(\text{C7H7}), (\text{N2H2N}), (\text{C4H4}), (\text{ring-A})]/\text{I}; \rho[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W})]$
459	459	0	0.00	124.3636	$\beta[\text{ip}(\text{ring-A/B}), (\text{N2H2N}), (\text{C7H7})]/\text{II}; \rho[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$
617	606	21	3.40	95.8983	$\delta\text{op}[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$
656	642	14	2.13	177.3678	Breathing(ring-A)/I; $\delta[(\text{C7H7}), (\text{N2H2N})]; \rho[\text{H}_2\text{O}(1-3\text{W})]$
920	904	16	1.74	251.0365	$\delta\text{ip}[\text{PH}(\text{O4-H4PB}), (\text{O1-H1PA})]$
1005	1001	4	0.40	1433.6013	$\delta\text{op}[\text{PH}(\text{O1-H1PB}), (\text{O4-H4PA})]; \delta\text{op}[(\text{ring-B})]/\text{II}$
1057	1045	12	1.14	1792.3418	$\delta[\text{PH}(\text{O4-H4PA})]; \delta[(\text{ring-B}), (\text{C2'H2'})]/\text{I}$
1146	1125	21	1.83	4360.5754	$\delta\text{op}[(\text{N3H3N}), (\text{ring-B})]/\text{II}, \beta[\text{ip}[(\text{N2H2N}), (\text{ring-B})]]/\text{I}$
1188	1173	15	1.26	2801.9301	$\sigma[(\text{C2H2-C3H3}), (\text{C5H5-C6H6}), (\text{ring-A})]/\text{II}$
1229	1224	5	0.41	6417.0756	$\delta\text{ip}[\text{PH}(\text{O4-H4PA})]; \delta\text{ip}[(\text{C7H7}), (\text{ring-A})]/\text{I}$
1256	1249	7	0.56	25711.4494	$\delta(\text{N2H2N}); \nu(\text{C10C1'}), \delta[(\text{C3'H3'-C6'H6'}), (\text{ring-B})]/\text{I}$
1291	1310	-19	1.47	961.9717	$\delta\text{ip}[(\text{ring-A/B}), (\text{C7H7})]/\text{II}; \delta\text{op}[\text{PH}(\text{O1-H1PA})]$
1450	1434	16	1.10	2148.7131	$\delta\text{ip}[(\text{ring-A})]/\text{II}$
1574	1530	44	2.80	32233.7028	$\delta\text{ip}[(\text{N2H2N}, \text{C7H7})]/\text{II}; \nu[(\text{C7-N1})]/\text{II}$
1600	1539	61	3.81	29252.4956	$\delta\text{ip}[(\text{N2H2N}, \text{C7H7})]/\text{I}; \nu[(\text{C7-N1})]/\text{I}$
1637	1574	63	3.85	7414.9931	$\delta\text{ip}[(\text{N2H2N}, (\text{N2H2N}), \text{C7H7})]/\text{I}; \nu[(\text{C7-N1})]/\text{I}$
1688	1620	68	4.03	6708.0120	$\delta\text{ip}[(\text{ring-B})]/\text{I}; \nu[(\text{C2'-C3'}), (\text{C5'-C6'})]/\text{I}; \delta\text{ip}[(\text{ring-B})]/\text{II}$
3008	3011	-3	0.10	2674.4608	$\nu[(\text{N2H2N})]/\text{II}$
3040	3030	10	0.33	1361.3634	$\nu[(\text{C3'H3'}), (\text{ring-B})]/\text{I}$
3050	3065	-15	0.49	2155.2405	$\nu[(\text{N2H2N}), (\text{C6'H6'}), (\text{ring-B})]/\text{I}$
3065	3109	-44	1.44	1175.0561	$\nu_{\text{al}}[(\text{C3H3}), (\text{C4H4}), (\text{C6H6}), (\text{ring-A})]/\text{I}$
3075	3127	-52	1.69	6403.3107	$\nu_{\text{s}}[(\text{C3H3}), (\text{C4H4}), (\text{C5H5}), (\text{ring-A})]/\text{I}$
3110	3156	-46	1.48	1175.0561	$\nu[(\text{C6'H6'}), (\text{ring-B})]/\text{II}$
3121	3173	-52	1.67	6403.3107	$\nu[(\text{C5'H5'}), (\text{ring-A})]/\text{I}; \nu[\text{H}_2\text{O}(2\text{W})]$

* Normal modes: σ , scissors motion; ν , bond stretching; δ , bond deformation; Puckering; Breathing; β , bending; ω , wagging; ρ , rocking; τ , twisting; $[\text{H}_2\text{O} (1\text{W}; 2\text{W}, 3\text{W})]$, water; op , out of plane; ip , in of plane; mp , mix of plane; and hydrazone molecule (I) or (II). The “s” and “a” subscripts are employed to denote symmetric and antisymmetric.

Tabela S5. Atribuição de modos vibracionais baseados em DFT do espectro infravermelho com picos ω_{EXP} (em cm^{-1}) na faixa de 0 a 1800 cm^{-1} . Eles são baseados no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

$\omega \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\omega \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\Delta \text{ (E-B)}$	Error %	Intensities	*BUL Vibrational Mode Assignment
EXP	BUL	cm^{-1}	$\Delta \text{ (E-B)}$	Infrared	
–	86	–	–	1.3313	Rotation lattice mode
–	116	–	–	2.2027	Rotation lattice mode
–	147	–	–	1.5144	Translatory lattice mode
–	193	–	–	2.2773	Translatory lattice mode
–	210	–	–	2.2946	Translatory lattice mode
–	245	–	–	9.8368	Rotation lattice mode
–	269	–	–	5.6686	Rotation lattice mode
–	302	–	–	3.6112	$\beta[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W}), (\text{Phos}(\text{PA-PB}))]$
417	423	-6	1.44	4.6427	$\beta[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W}), (\text{PH}(\text{PA-PB}))]; \beta[(\text{ring-A})]/\text{II}$
469	440	29	6.18	10.7548	$\beta[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W}), (\text{PH}(\text{PA-PB}))]$
509	527	-18	3.54	12.6842	$\rho[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$
542	554	12	2.21	10.2169	$\beta[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W}), (\text{PH}(\text{PA-PB}))]; \tau[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$
–	574	–	–	18.3462	$\delta[\text{H}_2\text{O}(1-2\text{W})]; \beta[(\text{PH}(\text{PA-PB}))]$

619	616	3	0.48	3.0922	$\delta_{ip}[\text{H}_2\text{O}(1\text{W})]$
646	638	8	1.24	1.9001	Breathing(ring-A)/II-I; $\delta[(\text{C}7\text{H}7), (\text{N}2\text{H}2\text{N})]$; $\rho[\text{H}_2\text{O}(1\text{W})]$
660	664	-4	0.61	13.8442	Puckering(ring-B)/I-II; $\delta[(\text{C}10), (\text{N}2\text{H}2\text{N})]$ /I-II
695	699	-4	0.58	5.7229	$\delta_{op}[\text{H}_2\text{O}(2\text{W})]$
750	752	-2	0.27	4.3443	$\delta_{ip}[\text{OH}(1\text{W})]$
840	849	-9	1.07	9.2137	$\tau_{op}[(\text{ring-A})/\text{II}]$; $\beta[(\text{PH}(\text{PA-PB}))]$; $\delta[(\text{N}2\text{H}2\text{N})]/\text{I-II}$
873	881	-8	0.92	6.3195	$\delta_{op}[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{C}3'\text{H}3')]$, (ring-B)/II; $\tau_{ip}[\text{H}_2\text{O}(1\text{W})]$
913	929	-16	1.75	5.6763	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}1\text{-H}1\text{PA}, \text{O}4\text{-H}4\text{PB})]$
955	946	9	0.94	25.6528	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}4\text{-H}4\text{PB}, \text{O}1\text{-H}1\text{PA})]$
976	981	-5	0.51	27.7321	$\delta_{ip}[\text{PH}(\text{O}1\text{-H}1\text{PB}), (\text{O}1\text{-H}1\text{PA})]$; $\beta[(\text{ring-B})]/\text{I-II}$
—	1017	—	—	34.4319	$\delta_{ip}[\text{PH}(\text{O}4\text{-H}4\text{PB}, \text{O}4\text{-H}4\text{PA})]$; Breathing[(ring-B)/I-II
1038	1036	2	0.19	16.2791	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}4\text{-H}4\text{PA})]$
1081	1073	9	0.83	35.9365	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}4\text{-H}4\text{PA})]$; $\rho[(\text{ring-A})/\text{I}]$
1141	1127	14	1.23	2.9335	$\delta_{op}[(\text{N}3\text{H}3\text{N}), (\text{ring-B})]/\text{II}$; $\delta_{ip}[(\text{N}2\text{H}2\text{N})]/\text{I}$; $\beta[(\text{ring-B})/\text{I}]$
1225	1231	-6	0.49	16.9093	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}4\text{-H}4\text{PB}, \text{O}4\text{-H}4\text{PA})]$
1254	1249	5	0.40	9.7289	$\delta_{ip}[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{ring-B})]/\text{I}$; $\nu[(\text{C}10\text{-C}1')]/\text{I}$
1284	1273	11	0.86	9.5509	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}1\text{-H}1\text{PA})]$
1367	1377	-10	0.73	7.9186	$\delta_{op}[\text{PH}(\text{O}1\text{-H}1\text{PB})]$; $\delta_{op}[\text{H}_2\text{O}(2\text{W})]$
1448	1435	13	0.90	2.0124	$\rho[(\text{ring-A})/\text{II}]$; $\nu[(\text{C}7\text{-N}1)]/\text{II}$
1504	1491	13	0.86	10.9062	$\rho[(\text{ring-B})/\text{II}]$; $\delta_{ip}[(\text{N}2\text{H}2\text{N})/\text{II}]$; $\nu[(\text{C}1'\text{-C}6')]$, (ring-B)/II
—	1551	—	—	10.2016	$\delta_{ip}[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{C}7\text{H}7)]/\text{II}$
1571	1572	-1	0.06	7.7963	$\delta_{ip}[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{C}7\text{H}7)]/\text{II}$; $\nu[(\text{C}7\text{-N}1), \beta(\text{ring-A})]/\text{II}$
1601	1609	-8	0.50	26.6180	$\delta_{ip}[(\text{N}3\text{H}3\text{N}), (\text{C}5'\text{H}5')]/\text{I}$; $\sigma[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$; $\nu[(\text{O}1\text{-C}10)]$
1638	1629	9	0.55	11.0945	$\beta(\text{ring-B})/\text{I-II}$; $\sigma[\text{H}_2\text{O}(1\text{W})]$
1671	1641	30	1.80	12.1367	$\delta_{ip}[(\text{N}3\text{H}3\text{N}), (\text{C}5'\text{H}5')]/\text{I-II}$; $\sigma[\text{H}_2\text{O}(1\text{W}, 3\text{W})]$
1693	1652	41	2.42	6.2018	$\sigma[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$; $\delta_{ip}[(\text{N}3\text{H}3\text{N}), (\text{C}5'\text{H}5')]/\text{I-II}$

Tabela S6. Atribuição de modos vibracionais baseados em DFT do espectro infravermelho com bandas ω_{EXP} (em cm^{-1}) na faixa de 2800-3600 cm^{-1} . Elas são baseadas no deslocamento de átomos no cocrystal de hidrazona em massa.

$\omega (\text{cm}^{-1})$ EXP	$\omega (\text{cm}^{-1})$ CALC	$\Delta (\text{E-B})$ cm ⁻¹	Error % $\Delta (\text{E-B})$	Intensities Infrared	BUL Vibrational Mode Assignment
2989	3009	-20	0.67	31.5720	$\nu[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{C}7\text{H}7)]/\text{II}$
3029	3030	-1	0.03	21.4581	$\nu[(\text{C}5\text{H}5'), (\text{ring-B})]/\text{I}$
3061	3064	-3	0.10	21.7165	$\nu[(\text{N}2\text{H}2\text{N}), (\text{C}6'\text{H}6'), (\text{ring-B})]/\text{I}$
3104	3106	-2	0.06	16.3230	$\nu[(\text{C}6'\text{H}6'), (\text{ring-B}), (\text{N}2\text{H}2\text{N})]/\text{I}$
3116	3122	-6	0.19	12.8018	$\nu[(\text{C}6'\text{H}6'), (\text{ring-B})]/\text{II}$
3173	3170	3	0.09	62.5102	$\nu[\text{OH}(2\text{W})]$; $\nu[(\text{C}3'\text{H}3'), (\text{ring-B})]/\text{I}$
3205	3264	-59	1.84	52.7680	$\nu[\text{OH}(1\text{W})]$
3473	3406	67	1.93	42.9198	$\nu[\text{OH}(2\text{W})]$
3506	3433	73	2.08	55.3624	$\nu[\text{OH}(1\text{W})]$
3525	3473	52	1.48	28.2505	$\nu_a[\text{H}_2\text{O}(3\text{W})]$