

Cristalografia “sem cristal”: Síntese de Novas Esponjas Cristalinas para o Estudo de Produtos Naturais

Pesquisador responsável: Igor Antunes Vogel Maldonado (LNLS)

Coorientador: Andrey Fabricio Ziem Nascimento (LNLS)

1. Introdução

A cristalografia de raios X por monocristal é amplamente reconhecida como a técnica padrão-ouro para a determinação estrutural de compostos moleculares¹. Apesar de sua elevada precisão e ampla aplicabilidade, essa abordagem apresenta uma limitação intrínseca: a necessidade de obtenção de monocristais de qualidade adequada, o que restringe sua utilização a sistemas passíveis de cristalização.

Nesse contexto, foi desenvolvido o método da esponja cristalina, que se baseia na utilização de materiais porosos capazes de incorporar moléculas de interesse em sua estrutura². Essa estratégia permite a determinação estrutural por difração de raios X sem a necessidade de cristalização direta do analito. Como resultado, torna-se possível a caracterização de substâncias líquidas à temperatura ambiente, bem como de compostos disponíveis em quantidades limitadas ou de difícil cristalização, como produtos naturais.

2. Estado da arte

O método da esponja cristalina tem se consolidado como uma ferramenta versátil e altamente eficiente para a determinação estrutural de uma ampla gama de compostos, incluindo produtos naturais^{3,4} e poluentes orgânicos⁵, utilizando quantidades de analito na ordem de microgramas. Além da elucidação estrutural convencional, o método possibilita a determinação da configuração absoluta de moléculas quirais. Avanços recentes incluem a integração do método com a cristalografia serial⁶, permitindo a determinação estrutural com quantidades na escala de nanogramas e reduzindo em aproximadamente vinte vezes o tempo necessário para a etapa de incorporação do analito.

Apesar de suas vantagens, o método apresenta limitações relevantes. Destaca-se a dependência predominante de solventes apolares, especialmente ciclohexano, para a incorporação das moléculas-alvo⁷. Ademais, a natureza hidrofóbica da esponja cristalina mais utilizada (ZnI_2 -tpt) dificulta a inclusão de compostos hidrofílicos⁷. Diante dessas limitações, a síntese de novas esponjas cristalinas, assim como o

desenvolvimento de novos protocolos de incorporação, torna-se essencial para expandir a aplicação do método.

Nesse contexto, o presente projeto propõe a síntese de novas esponjas cristalinas baseadas em ligantes do tipo imidazol, as quais serão avaliadas por meio da determinação estrutural de substâncias padrão. As esponjas desenvolvidas também serão aplicadas na determinação estrutural de novos produtos naturais, a serem disponibilizados pelo Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), juntamente com compostos padrão. O objetivo central deste projeto consiste no estabelecimento de protocolos robustos de coleta de dados que possam ser aplicados à caracterização estrutural de produtos naturais obtidos no LNBio e pela comunidade brasileira de química de produtos naturais.

3. Objetivos

- Reproduzir e otimizar os métodos de síntese e incorporação descritos por Inokuma *et al*^{6,8}
- Sintetizar e caracterizar novas esponjas cristalinas que permitam a utilização de solventes de maior polaridade nos processos de incorporação;
- Desenvolver novos protocolos de incorporação empregando solventes polares;
- Realizar a incorporação de moléculas-alvo utilizando quantidades de analito nas escalas de microgramas e nanogramas;
- Desenvolver e otimizar protocolos de coleta de dados por cristalografia serial aplicados a esponjas cristalinas.

4. Metodologia

A síntese da esponja cristalina ZnI_2 -tpt, bem como os experimentos de incorporação de analitos utilizando esse material, serão conduzidos de acordo com protocolos previamente descritos na literatura^{2,6}. Novas esponjas serão sintetizadas por meio do método de difusão lenta de solventes e serão submetidas a testes de solubilidade em solventes com ampla variação de polaridade. Com base nesses resultados, serão desenvolvidos e otimizados novos protocolos de incorporação, com ênfase na utilização de solventes mais polares. Os testes de incorporação serão realizados inicialmente com moléculas contendo entre 15 e 50 átomos.

A determinação das estruturas será realizada utilizando conjuntos de dados coletados na linha de luz MANACÁ, localizada no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS). Serão empregados tanto experimentos de difração de raios X por monocristal quanto abordagens de cristalografia serial. Os dados serão processados

utilizando os pipelines automáticos de processamento desenvolvidos pela linha. As estruturas serão determinadas por métodos diretos e refinadas pelo método de mínimos quadrados utilizando softwares consolidados.

5. Cronograma de atividades

Mês	Atividade
Setembro - Dezembro	Revisão bibliográfica Síntese e incorporação utilizando a esponja (ZnI ₂ -tpt) Determinação estrutural por difração por monocristal e cristalografia serial
Janeiro - Abril	Síntese e caracterização das novas esponjas Desenvolvimento de novos protocolos de incorporação Determinação estrutural por difração por monocristal e cristalografia serial Escrita do relatório parcial
Mai - Agosto	Otimização dos protocolos de síntese e incorporação Otimização do protocolo de coleta de cristalografia serial Testes de incorporação utilizando escalas na ordem de microgramas e nanogramas Escrita do relatório final

6. Referências

- 1 D. J. Watkin, *Crystallogr. Rev.*, 2010, **16**, 197–230.
- 2 Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen and M. Fujita, *Nature*, 2013, **495**, 461–466.
- 3 Y. Inokuma, T. Ukegawa, M. Hoshino and M. Fujita, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 3910–3913.
- 4 C. Park, T. Mitsuhashi, N. Wada, T. Kikuchi and M. Fujita, *Chem. Lett.*, 2024, **53**, 1 4.
- 5 J.-G. Wang, H.-X. Kang and X.-Y. Zheng, *Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct.*, 2005, **220**, 597–598.
- 6 S. Yoshida, S. Baba, N. Mizuno, Y. Nakamura, S. Sato and M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 2025, **147**, 23917–23922.
- 7 J. G. Song, W. C. Ye and Y. Wang, *Nat. Prod. Rep.*, 2025, **42**, 429–442.
- 8 Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai and M. Fujita, *Nat. Protoc.*, 2014, **9**, 246–252.